

# DIONIGI CHIRURGIA BASI TEORICHE E CHIRURGIA GENERALE

SESTA EDIZIONE

**Renzo Dionigi**

Paolo Cabitza  
Giulio Carcano  
Patrizio Castelli  
Paolo Castelnuovo  
Gianlorenzo Dionigi  
Davide Locatelli  
Gian Battista Parigi  
Patrizio Rigatti  
Andrea Stella  
Luigi Valdatta

**A Janet, Adriana,  
Gianlorenzo e Marta**



DIONIGI  
CHIRURGIA  
BASI TEORICHE  
E CHIRURGIA  
GENERALE

SESTA EDIZIONE

**Renzo Dionigi**

Paolo Cabitza

Giulio Carcano

Patrizio Castelli

Paolo Castelnuovo

Gianlorenzo Dionigi

Davide Locatelli

Gian Battista Parigi

Patrizio Rigatti

Andrea Stella

Luigi Valdatta

edra

**Responsabile Editoriale Libri:** Costanza Smeraldi

**Responsabile Redazione Libri:** Paola Sammaritano

**Responsabile Produzione Libri:** Michele Ribatti

**Coordinamento redazionale:** Ornella Ceresa - Seredit

**Disegni:** Davide Bonadonna e Andrea Iacobuzio

**Copertina:** Paolo Ballerini

© Edra S.p.A.\* – Tutti i diritti riservati  
1992 – Prima edizione (Masson S.p.A.)  
1994 – Ristampa corretta (Masson S.p.A.)  
1995 – Ristampa (Masson S.p.A.)  
1996 – Ristampa (Masson S.p.A.)  
1997 – Seconda edizione (Masson S.p.A.)  
1999 – Ristampa (Masson S.p.A.)  
2001 – Ristampa (Masson S.p.A.)  
2002 – Terza edizione (Masson S.p.A.)  
2004 – Ristampa (Masson S.p.A.)  
2006 – Quarta edizione (Masson S.p.A.)  
2009 – Ristampa (Elsevier Srl)  
2011 – Quinta edizione (Elsevier Srl)  
2013 – Ristampa (LSWR S.r.l.)  
2015 – Ristampa (EDRA LSWR S.p.A.)  
2016 – Ristampa  
2017 – Sesta edizione

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le fotocopie effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi, Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali, Corso di Porta Romana 108, 20122 Milano, e-mail [autorizzazioni@clearedi.org](mailto:autorizzazioni@clearedi.org) e sito web [www.clearedi.org](http://www.clearedi.org).

L'Editore ha compiuto ogni sforzo per ottenere e citare le fonti esatte delle illustrazioni. Qualora in qualche caso non fosse riuscito a reperire gli aventi diritto è a disposizione per rimediare a eventuali involontarie omissioni o errori nei riferimenti citati.

La medicina è una scienza in continua evoluzione. La ricerca e l'esperienza clinica ampliano costantemente le nostre conoscenze, soprattutto in relazione alle modalità terapeutiche e alla farmacologia. Qualora il testo faccia riferimento al dosaggio o alla posologia di farmaci, il lettore può essere certo che autori, curatori ed editore hanno

fatto il possibile per garantire che tali riferimenti siano conformi allo stato delle conoscenze al momento della pubblicazione del libro. Tuttavia, si consiglia il lettore di leggere attentamente i foglietti illustrativi dei farmaci per verificare personalmente se i dosaggi raccomandati o le controindicazioni specificate differiscano da quanto indicato nel testo. Ciò è particolarmente importante nel caso di farmaci usati raramente o immessi di recente sul mercato.

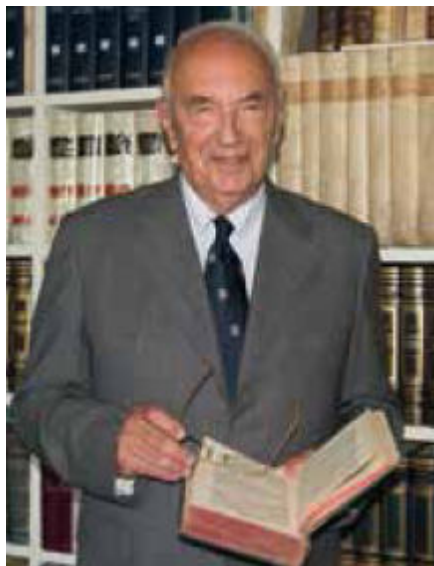
**Edra S.p.A.**

Via G. Spadolini 7, 20141 Milano

Tel. 02 881841

[www.edizioniedra.it](http://www.edizioniedra.it)

(\*) Edra S.p.A. fa parte di **LSWR GROUP**



## RENZO DIONIGI

FACS, FRCS (Hon. Edin.), ASA (Hon.)

- *Professore Emerito di Chirurgia Generale*
- *Già Rettore dell'Università degli Studi dell'Insubria*
- *Honorary Director, Institute of Hepato-Pancreato-Biliary Surgery, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China*

Renzo Dionigi, nato a Milano l'11 settembre 1940, si laurea nel 1965 presso l'Università di Pavia, dove inizia la sua carriera universitaria alla Scuola di Massimiliano Campani. Assistente Universitario di ruolo nel 1974, Professore Associato nel 1980, vincitore di concorso per Professore di prima fascia nel 1986, viene chiamato dalla Facoltà di Medicina e Chirurgia di Pavia, con voto unanime, a ricoprire la Cattedra di Patologia Chirurgica.

In due periodi successivi (1968-70 e 1975-1976) si trasferisce negli Stati Uniti al Dipartimento di Chirurgia dell'Università di Cincinnati, dove, alla Scuola di W. Altemeier e J.W. Alexander, quale Assistant Professor of Surgery, svolge ricerche sperimentali e cliniche nel settore dei trapianti d'organo ed è personalmente coinvolto nell'attività clinica della Divisione Trapianti.

Quando a Varese si istituisce la II Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Pavia (novembre 1990), ne dirige la Clinica

Chirurgica e si dedica attivamente allo sviluppo della nuova Facoltà, della quale è eletto Preside nel 1993. Con l'istituzione dell'Università degli Studi dell'Insubria nel 1998 viene eletto rettore e manterrà tale carica sino al 2012.

È chiamato, in qualità di Visiting Professor, a tenere conferenze presso prestigiose Istituzioni Universitarie, quali: McGill University (Montreal), Harvard University (Boston), Newcastle upon Tyne, Sheffield, Bruxelles, Oxford, Sapporo, Osaka, Nagoya, Tokyo, Amburgo, Stoccolma, Mosca, Losanna, Lione, Edimburgo, Wuhan e altre ancora.

È membro di molteplici società scientifiche nazionali e internazionali, nelle quali ha ricoperto e ricopre cariche rilevanti; tra le più prestigiose si citano: American College of Surgeons, American Association for the Advancement of Science, New York Academy of Science, International Surgical Group (Past President), The Transplantation Society, Collegium Internationale Chirurgiae Digestivae, European Association of University Surgeons, European Society for Surgical Research (Past President), European Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Ohio State Alumni Association (Associated Life Member), Surgical Infection Society (Charter Member), International Gastro-Surgical Club, The International Society for Diseases of the Esophagus.

Nel 1991 gli viene conferito il titolo di Honorary Fellow del Royal College of Surgeons di Edimburgo. Nel 2011 è eletto Honorary Fellow dell'American Surgical Association. Nel 2013 la Huazhong University of Science and Technology di Wuhan, Cina, lo nomina Direttore onorario dell'Institute of Hepato-Pancreato-Biliary Surgery, ove periodicamente si reca per svolgere attività didattica e chirurgica. È stato membro del Comitato Nazionale di Bioetica e del Consiglio Superiore della Sanità, Presidente dell'Istituto di Studi Superiori dell'Insubria G. Cardano. Nel 2003 gli viene conferito il premio Invernizzi per la Medicina. È membro effettivo dell'Istituto Lombardo Accademia di Scienze e Lettere.

Ha fatto parte dell'Editorial Board di prestigiose riviste nazionali e internazionali, tra le quali si citano: *British Journal of Surgery*, *Current Topics in Surgery*, *Current Opinions in General Surgery*, *Clinical Nutrition*, *European Surgical Research*, *Emergency Surgery*, *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, *Annales Chirurgiae et Gynecologiae*, *Surgical Research Communications*, *Journal of Emergency Surgery and Intensive Care*, *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*. È autore di oltre 800 pubblicazioni, di cui 6 monografie di argomenti vari di chirurgia generale e specialistica.

I suoi attuali maggiori interessi nell'ambito della ricerca si riferiscono all'immunoreattività dei pazienti neoplastici e dei pazienti gravemente settici. In campo clinico ha eseguito oltre 18.000 interventi chirurgici e si è dedicato alla chirurgia dei trapianti e alla chirurgia oncologica maggiore con particolare riferimento a quella resettiva di esofago, pancreas, fegato, colon e retto.

# Comitato editoriale

**FRANCESCO BASILE** di Catania  
**ROCCO BELANTONE** Sacro Cuore di Roma  
**ANGELO BENEVENTO** dell'Insubria  
**LUIGI BONI** degli Studi dell'Insubria  
**GIULIO CARCANO** di dell'Insubria  
**PATRIZIO CASTELLI** dell'Insubria  
**PAOLO GASTENNUOVO** dell'Insubria  
**GIUSEPPE CASULA** di Cagliari  
**GIULIO DI CANDIO** di Pisa  
**GIANLORENZO DIONIGI** dell'Insubria  
**PAOLO DIONIGI** degli Studi di Pavia  
**FRANCO MOSCA** degli Studi di Pisa  
**FRANCESCA ROVERA** dell'Insubria  
**FRANCESCO TONELLI** di Firenze

**MURRAY BRENNAN** of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York  
**D. BRITT** Eastern Virginia Medical School, Norfolk  
**KLIAO PHO CHEN** of Wuhan University, Wuhan  
**SIR ALFRED DUSCHIERI** of the University of Liverpool  
**SUSAN GALANDUK** of the University of Illinois  
**JAMES GARDEN** of the University of Illinois  
**HOON YUB KIM** College of Medicine, Seoul  
**ARIKALEVI LERRÄNIEMI** of the University of Jyväskylä  
**KWOK CHEUNG ARTHUR LO** of the University of Hong Kong  
**MONICA MORROW** of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York  
**HIRAO POLK** of the University of Illinois  
**STEFAN POST** of the University of Mannheim  
**GREGORY RANDOLPH** of the University of Boston

# Curatori

## **Paolo CABITZA**

Professore Emerito di Ortopedia e Traumatologia  
Università degli Studi di Milano

## **Giulio CARCANO**

Professore Ordinario di Chirurgia Generale  
Università degli Studi dell'Insubria  
Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

## **Patrizio CASTELLI**

Professore Ordinario di Chirurgia Vascolare  
Università degli Studi dell'Insubria  
Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

## **Paolo CASTELNUOVO**

Professore Ordinario di Otorinolaringoiatria  
Università degli Studi dell'Insubria  
Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

## **Gianlorenzo DIONIGI**

Professore Associato di Chirurgia Generale  
Università degli Studi dell'Insubria  
Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

## **Davide LOCATELLI**

Responsabile Unità Operativa di Neurochirurgia  
Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

## **Gian Battista PARIGI**

Professore Associato di Chirurgia Pediatrica  
Università degli Studi di Pavia  
IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

## **Patrizio RIGATTI**

Professore Ordinario di Urologia  
Università Vita-Salute San Raffaele di Milano  
IRCCS San Raffaele di Milano

## **Andrea STELLA**



Professore Ordinario di Chirurgia Vascolare  
Università degli Studi di Bologna  
Policlinico Sant'Orsola-Malpighi di Bologna

**Luigi VALDATTA**

Professore Associato di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva  
Università degli Studi dell'Insubria  
Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

# Autori

## **Walter AGENO**

Professore Associato di Medicina Interna – Università degli Studi dell’Insubria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

## **Francesco ALAMANNI**

Professore Ordinario di Chirurgia Cardiaca – Università degli Studi di Milano – Direttore Programma di Chirurgia Cardiovascolare – IRCCS Centro Cardiologico Monzino di Milano

## **Marco ANSELMINO**

Direttore Unità Operativa di Chirurgia Bariatrica e Metabolica – Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

## **Angelo ARGENTERI**

Professore Ordinario di Chirurgia Vascolare – Università degli Studi di Pavia – IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

## **Francesco Giuseppe ARLATI**

Unità Operativa di Cardiocirurgia – IRCCS Centro Cardiologico Monzino di Milano

## **Giuseppe ARMOCIDA**

Professore Ordinario di Storia della Medicina – Università degli Studi dell’Insubria

## **Alessandro BACUZZI**

Unità Operativa di Anestesia, Rianimazione e Cure Palliative – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

## **Emilio BAJETTA**

Direttore Istituto di Oncologia – Policlinico di Monza (MB)

## **Luigi BARTALENA**

Professore Ordinario di Endocrinologia – Università degli Studi dell’Insubria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

## **Francesco BASILE**

Professore Ordinario di Chirurgia Generale – Università degli Studi di Catania – Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele di Catania

### **Rocco BELLANTONE**

Professore Ordinario di Chirurgia Generale – Università Cattolica del Sacro Cuore – Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma

### **Angelo BENEVENTO**

Professore Ordinario di Chirurgia Generale – Università degli Studi dell'Insubria – Ospedale S. Antonio Abate di Gallarate e Ospedale Angelo Bellini di Somma Lombardo, ASST Valle Olona

### **Alessandro BERTANI**

Responsabile Unità di Chirurgia Toracica e Trapianto di Polmone – ISMETT Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione, Palermo

### **Gian Franco BERZERO**

Già Responsabile Sezione di Chirurgia della Mano – IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi di Milano

### **Antonio BIONDI**

Professore Associato di Chirurgia Generale – Università degli Studi di Catania – Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele di Catania

### **Giorgio BOGGIO ROBUTTI †**

Professore Ordinario di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva – Università degli Studi di Pavia

### **Stefano BONARDELLI**

Professore Ordinario di Chirurgia Vascolare – Università degli Studi di Brescia – ASST Spedali Civili di Brescia

### **Nicoletta BONFANTI**

Unità Operativa di Neurochirurgia – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

### **Luigi BONI**

Professore Associato di Chirurgia Generale – Centro Ricerche in Chirurgia Mini-Invasiva – Università degli Studi dell'Insubria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

### **Alberto BOZZETTI**

Professore Ordinario di Chirurgia Maxillo-Facciale – Università degli Studi di Milano-Bicocca – Ospedale San Gerardo dei Tintori di Monza

### **Paolo CABITZA**

Professore Emerito di Ortopedia e Traumatologia – Università degli Studi di Milano

### **Riccardo CACCIALANZA**

Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica – IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

### **Giampiero CAMPANELLI**

Professore Ordinario di Chirurgia Generale – Università degli Studi dell’Insubria – Istituto Clinico Sant’Ambrogio di Milano

### **Paolo CAPPABIANCA**

Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Neurochirurgia – Università “Federico II” di Napoli

### **Giulio CARCANO**

Professore Ordinario di Chirurgia Generale – Università degli Studi dell’Insubria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

### **Gianpaolo CARRAFIELLO**

Professore Straordinario di Diagnostica per Immagini e Radioterapia – Università degli Studi dell’Insubria – Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

### **Patrizio CASTELLI**

Professore Ordinario di Chirurgia Vascolare – Università degli Studi dell’Insubria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

### **Paolo CASTELNUOVO**

Professore Ordinario di Otorinolaringoiatria – Università degli Studi dell’Insubria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

### **Giuseppe CASULA**

Professore Emerito di Chirurgia Generale – Università degli Studi di Cagliari

### **Andrea CESTARI**

Responsabile Unità Operativa di Urologia – Centro Avanzato di Urotecnologie – IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

### **Osvaldo CHIARA**

Direttore di Struttura Complessa di Chirurgia d’Urgenza – Trauma Team – DEA-EAS – Fondazione IRCCS Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

### **Maurizio CHIARANDA**

Professore Ordinario di Anestesiologia e Rianimazione – Università degli Studi dell’Insubria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

### **Roberto CHIESA**

Professore Ordinario di Chirurgia Vascolare – Università Vita-Salute San Raffaele – IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano

### **Andrea CIVIDINI**

Unità Operativa di Neurochirurgia – Azienda Ospedaliera Ospedale Civile di Legnano

### **Ettore CONTESSINI AVESANI**

Professore Ordinario di Chirurgia Generale – Università degli Studi di Milano – Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

### **Francesco CORCIONE**

Direttore Unità Operativa di Chirurgia Generale – AORN “Azienda Ospedaliera Specialistica dei Colli” Monaldi-Cotugno-CTO, Napoli

### **Eliana CRISTOFARI**

Responsabile Struttura Semplice Dipartimentale di Audiovestibologia – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

### **Francesco CRUCITTI †**

Professore Ordinario di Chirurgia Generale – Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

### **Salvatore CUFFARI**

Direttore Unità Operativa di Anestesia, Rianimazione e Cure Palliative – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

### **Primo DAOLIO**

Responsabile Gestione Clinica Innesti Ossei – Centro Chirurgia Oncologica Ortopedica – Istituto Ortopedico Gaetano Pini di Milano

### **Alessandro DARIO**

Unità Operativa di Neurochirurgia – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

### **Fabrizio DE PONTI**

Professore Ordinario di Farmacologia – Università degli Studi di Bologna

### **Roberto DE PONTI**

Professore Associato di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare – Università degli Studi dell'Insubria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

### **Roberto DI BARTOLOMEO**

Professore Ordinario di Cardiocirurgia – Università degli Studi di Bologna – Policlinico Sant'Orsola-Malpighi di Bologna

### **Giulio DI CANDIO**

Professore Associato di Chirurgia Generale – Università di Pisa –  
Azienda Ospedaliero–Universitaria Pisana

**Gianlorenzo DIONIGI**

Professore Associato di Chirurgia Generale – Università degli Studi  
dell’Insubria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette  
Laghi, Varese

**Paolo DIONIGI**

Professore Ordinario di Chirurgia Generale – Università degli Studi di  
Pavia – IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

**Renzo DIONIGI**

Professore Emerito di Chirurgia Generale – Già Rettore dell’Università  
degli Studi dell’Insubria

**Giovanni Battista DOGLIETTO**

Professore Ordinario di Chirurgia Generale – Università Cattolica del  
Sacro Cuore – Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma

**Maurizio DOMANIN**

Ricercatore in Chirurgia Vascolare – Università degli Studi di Milano –  
IRCCS Fondazione Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico di  
Milano

**Luigi DONATI †**

Professore Ordinario di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva – Università  
degli Studi di Milano

**Angela FAGA**

Professore Ordinario di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva – Università  
degli Studi di Pavia – IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri di Pavia

**Gianluca FAGGIOLI**

Professore Associato di Chirurgia Vascolare – Università degli Studi di  
Bologna – Policlinico Sant’Orsola-Malpighi di Bologna

**Marilena FAZI**

Professore Associato di Chirurgia Generale – Università degli Studi di  
Firenze

**Stefania FERRARO**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare – Università degli  
Studi dell’Insubria

**Carlo FUGAZZOLA**

Professore Ordinario di Diagnostica per Immagini e Radioterapia –  
Università degli Studi dell’Insubria – Ospedale di Circolo e Fondazione  
Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

**Livio GABRIELLI**

Professore Ordinario di Chirurgia Vascolare – Università degli Studi di Milano – IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

**Nicola GALANTE**

Unità Operativa di Neurochirurgia – Azienda Ospedaliera Ospedale Civile di Legnano

**Gaetano Domenico GARGIULO**

Professore Ordinario di Cardiochirurgia – Università degli Studi di Bologna – Policlinico Sant'Orsola-Malpighi di Bologna

**Marco GARGIULO**

Professore Ordinario di Chirurgia Vascolare – Università degli Studi di Bologna – Policlinico Sant'Orsola-Malpighi di Bologna

**Vincenzo GASBARRO**

Professore Associato di Chirurgia Vascolare – Università degli Studi di Ferrara

**Gino GEROSA**

Professore Ordinario di Cardiochirurgia – Università degli Studi di Padova

**Giorgio Enrico GERUNDA**

Professore Ordinario di Chirurgia Generale – Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia – Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

**Bruno GOSSETTI**

Professore Ordinario di Chirurgia Vascolare – Sapienza Università di Roma

**Franco GREGO**

Professore Ordinario di Chirurgia Vascolare – Università degli Studi di Padova

**Bruno GRIDELLI**

Direttore ISMETT Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione, Palermo

**Paolo Antonio GROSSI**

Professore Ordinario di Malattie Infettive – Università degli Studi dell'Insubria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

**Andrea IMPERATORI**

Professore Associato di Chirurgia Toracica – Università degli Studi dell'Insubria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

### **Pio Francesco INTERDONATO**

Responsabile Unità Operativa di Chirurgia Generale – Ospedale Carlo Ondoli di Angera (VA), ASST Valle Olona

### **Arnaldo IPPOLITI**

Professore Ordinario di Chirurgia Vascolare – Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”

### **Marco KLINGER**

Professore Ordinario di Chirurgia Plastica Ricostruttiva – Università degli Studi di Milano – IRCCS Humanitas Research Hospital di Rozzano (MI)

### **Claudio LAMARTINA**

Responsabile Unità Operativa di Chirurgia Vertebrale – IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi di Milano

### **Giovanni Maria LICASTRO**

Unità Operativa di Neurochirurgia – Azienda Ospedaliera Ospedale Civile di Legnano

### **Davide LOCATELLI**

Responsabile Unità Operativa di Neurochirurgia – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

### **Francesco LUCCHETTI**

Unità Operativa di Neurochirurgia – Azienda Ospedaliera Ospedale Civile di Legnano

### **Alvise MAFFEI FACCIOLI**

Già Direttore Clinica Chirurgica – Università degli Studi di Padova

### **Enrico Maria MARONE**

Professore Associato di Chirurgia Vascolare – Università degli Studi di Pavia – IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

### **Mirko MENEGOLO**

Ricercatore in Chirurgia Vascolare – Università degli Studi di Padova

### **Giuseppe MINEO**

Professore Associato di Ortopedia e Traumatologia – Università degli Studi di Milano – Istituto Ortopedico Gaetano Pini di Milano

### **Giulio MINOJA**

Unità Operativa di Anestesia e Rianimazione ‘B’ – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

### **Matteo Riccardo MINOTTI**

Unità Operativa di Neurochirurgia – Azienda Ospedaliera Ospedale Civile di Legnano

### **Franco MOSCA**



Professore Emerito di Chirurgia Generale – Università degli Studi di Pisa

**Claudio MUNERETTO**

Professore Ordinario di Cardiocirurgia – Università degli Studi di Brescia – ASST Spedali Civili di Brescia

**Roberto ORECCHIA**

Professore Ordinario di Diagnostica per Immagini e Radioterapia – Università degli Studi di Milano – Istituto Europeo di Oncologia di Milano

**Antonio PACE**

Già Primario di Ortopedia e Traumatologia – Fondazione Istituto San Raffaele Giglio di Cefalù (PA)

**Gian Battista PARIGI**

Professore Associato di Chirurgia Pediatrica – Università degli Studi di Pavia – IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

**Matteo M. PARRINI**

Professore Associato di Ortopedia e Traumatologia – Università degli Studi di Milano – Istituto Ortopedico Gaetano Pini di Milano

**Giuseppe M. PERETTI**

Professore Ordinario di Ortopedia e Traumatologia – Università degli Studi di Milano – IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi di Milano

**Stefano PERON**

Unità Operativa di Neurochirurgia – Azienda Ospedaliera Ospedale Civile di Legnano

**Paolo PIAZZA**

Unità Operativa di Neurochirurgia – Azienda Ospedaliera Ospedale Civile di Legnano

**Mario PICOZZI**

Professore Associato di Medicina Legale – Direttore Centro di Ricerca in Etica clinica – Università degli Studi dell’Insubria

**Gabriele PIFFARETTI**

Unità Operativa di Chirurgia Vascolare – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

**Antonio Daniele PINNA**

Professore Ordinario di Chirurgia – Università degli Studi di Bologna – Policlinico Sant’Orsola-Malpighi di Bologna

**Gianluca POLVANI**

Professore Ordinario di Cardiocirurgia – Università degli Studi di Milano – IRCCS Centro Cardiologico Monzino

## **Nicola PORTINARO**

Ricercatore Confermato in Ortopedia e Traumatologia – Università degli Studi di Milano – IRCCS Humanitas Research Hospital di Rozzano (MI)

## **Carlo PRATESI**

Professore Ordinario di Chirurgia Vascolare – Università degli Studi di Firenze

## **Pietro RANDELLI**

Professore Ordinario di Ortopedia e Traumatologia – Università degli Studi di Milano – IRCCS Policlinico San Donato, Milano

## **Stefano RAUSEI**

Unità Operativa di Chirurgia Generale 1 – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

## **Patrizio RIGATTI**

Già Professore Ordinario di Urologia – Coordinatore Scientifico Unità Operativa di Urologia – Centro Avanzato di Urotecnologie – IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

## **Mauro RINALDI**

Professore Ordinario di Cardiocirurgia – Università degli Studi di Torino – Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino

## **Nicola RIVOLTA**

Unità Operativa di Chirurgia Vascolare – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

## **Paolo ROCCUCCI**

Unità Operativa di Neurochirurgia – Azienda Ospedaliera Ospedale Civile di Legnano

## **Carlo L. ROMANÒ**

Responsabile Centro di Chirurgia Ricostruttiva e delle Infezioni Osteoarticolari – IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi di Milano

## **Nicola ROTOLO**

Ricercatore Confermato – Unità Operativa di Chirurgia Toracica – Università degli Studi dell'Insubria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

## **Francesca ROVERA**

Professore Associato di Chirurgia Generale – Università degli Studi dell'Insubria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

## **Giancarlo ROVIARO**

Già Professore Ordinario di Chirurgia Generale – Università degli Studi di Milano – Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

### **Rosario SACCO**

Professore Ordinario di Chirurgia Generale – Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro

### **Valerio SANSONE**

Professore Associato di Ortopedia e Traumatologia – Università degli Studi di Milano – IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi di Milano

### **Laura SANTI**

Unità Operativa di Neurochirurgia – Azienda Ospedaliera Ospedale Civile di Legnano

### **Elisabetta SAPORITI**

Direttore Unità Operativa di Chirurgia Plastica – Azienda Ospedaliera Ospedale Civile di Legnano

### **Gabriele SGANGA**

Professore Associato di Chirurgia Generale – Università Cattolica del Sacro Cuore – Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma

### **Francesco SPEZIALE**

Professore Ordinario di Chirurgia Vascolare – Sapienza Università di Roma – Policlinico Umberto I di Roma

### **Andrea STELLA**

Professore Ordinario di Chirurgia Vascolare – Università degli Studi di Bologna – Policlinico Sant'Orsola-Malpighi di Bologna

### **Vincenzo TARZIA**

Unità Operativa di Cardiochirurgia – Azienda Ospedaliera di Padova

### **Mario TAVANI**

Professore Ordinario di Medicina Legale – Università degli Studi dell'Insubria

### **Alessandro TESTORI**

Divisione di Chirurgia Dermatologica – Istituto Europeo di Oncologia di Milano

### **Francesco TONELLI**

Professore Emerito di Chirurgia Generale – Università degli Studi di Firenze – Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze

### **Matteo TOZZI**

Professore Associato di Chirurgia Vascolare – Università degli Studi dell'Insubria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

### **Luigi VALDATTA**

Professore Associato di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva – Università degli Studi dell’Insubria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

### **Gianni VERCELLIO**

Professore a Contratto di Chirurgia Maxillo-Facciale – Università degli Studi di Milano – Centro Diagnostico Italiano (CDI) di Milano

### **Cesare VERDOIA**

Già Professore Associato di Ortopedia e Traumatologia – Università degli Studi di Milano – Istituto Ortopedico Gaetano Pini di Milano

### **Giovanni VERGA †**

Professore Ordinario di Chirurgia Pediatrica – Università degli Studi di Pavia

### **Stefano ZURRIDA**

Professore Associato di Chirurgia Generale – Università degli Studi di Milano

# Collaboratori

## **Marco AGNOLETTO**

Scuola di Specializzazione in Ortopedia e Traumatologia – Università degli Studi di Milano

## **Emad AL JABER**

Unità Operativa di Cardiocirurgia – IRCCS Centro Cardiologico Monzino di Milano

## **Alessandra ALBISETTI**

Scuola di Specializzazione in Ortopedia e Traumatologia – Università degli Studi di Milano

## **Massimo ALLEGRI**

Ricercatore Confermato in Anestesia e Rianimazione – Università degli Studi di Parma

## **Maria Gloria ANGERETTI**

Unità Operativa di Radiologia – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

## **Alessandro ANGRISANO**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare – Università degli Studi dell'Insubria

## **Michele ANTONELLO**

Professore Associato di Chirurgia Vascolare – Università degli Studi di Padova

## **Rosa BALLIS**

Unità Operativa di Ortopedia e Traumatologia – Policlinico di Monza

## **Matteo BARBANTE**

Dottorato di Ricerca in Chirurgia Vascolare – Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”

## **Alice BASIRICÒ**

Girandola Onlus, Associazione Anomalie Vascolari e Angiomi nell'Infanzia

## **Rosario BELLINI**

Unità Operativa di Chirurgia Bariatrica e Metabolica – Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

**Giordano BERNASCONI**

Responsabile Struttura Complessa di Medicina Interna – Ospedale di Circolo di Busto Arsizio, ASST Valle Olona

**Mariacarla BESOZZI**

Unità Operativa di Chirurgia Generale 1 – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

**Massimo BOFFINI**

Ricercatore Confermato in Cardiocirurgia – Università degli Studi di Torino – Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino

**Chiara BONARDI**

Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica – IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

**Stefano BONOMI**

Unità Operativa di Chirurgia Plastica e Centro Grandi Ustionati – Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

**Matteo BOSSI**

Unità Operativa di Chirurgia Vascolare – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

**Maurizio BOSSOLA**

Ricercatore in Clinica Chirurgica – Università Cattolica del Sacro Cuore – Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma

**Fiorenzo BOTTI**

Unità Operativa di Chirurgia Generale e d'Urgenza – Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

**Elena BRACCHI**

Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica – Università degli Studi dell'Insubria

**Tommaso Ciro CAMEROTA**

Responsabile Progetto Urologia Chirurgica e Riabilitativa – IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri di Pavia

**Carlo CAPELLA**

Professore Emerito di Anatomia e Istologia Patologica – Università degli Studi dell'Insubria

**Alberto CARRARA**

Unità Operativa di Chirurgia Generale e d'Urgenza – Fondazione

IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

**Elisa CASSINOTTI**

Dottorando di Ricerca – Università degli Studi dell'Insubria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

**Massimo CASTIGLIONI**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Toracica – Università degli Studi dell'Insubria

**Maria CATTONI**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Toracica – Università degli Studi dell'Insubria

**Marta CAVALLI**

Dottoranda di Ricerca – Università degli Studi di Catania – Istituto Clinico Sant'Ambrogio di Milano

**Luigi Maria CAVALLO**

Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Neurochirurgia – Università "Federico II" di Napoli

**Laura CAVALLOTTI**

Borsista in Cardiocirurgia – IRCCS Centro Cardiologico Monzino di Milano

**Luigi CELIO**

Struttura Complessa Oncologia Medica 1 - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

**Emanuele CEREDA**

Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica – IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

**Edoardo CERVI**

Professore Associato di Chirurgia Generale – Università degli Studi di Brescia

**Mario CHERUBINO**

Ricercatore Confermato in Chirurgia Plastica e Ricostruttiva – Università degli Studi dell'Insubria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

**Corrado CHIAPPA**

Unità Operativa di Chirurgia Generale I – Università degli Studi dell'Insubria

**Stefania CIMBANASSI**

Struttura Complessa di Chirurgia d'Urgenza – Trauma Team – DEA-EAS – Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di

Milano

**Antonella M. CITTERIO**

Unità Operativa di Chirurgia Plastica e Centro Grandi Ustionati –  
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di  
Milano

**Elisabetta Maria COLOMBO**

Unità Operativa di Chirurgia Generale – Ospedale S. Antonio Abate di  
Gallarate e Ospedale Angelo Bellini di Somma Lombardo, ASST Valle  
Olona

**Riccardo COMPAGNONI**

Unità Operativa di Ortopedia e Traumatologia – Ospedale Bolognini di  
Seriante, ASST Bergamo Est

**Pier Giulio CONALDI**

Direttore Unità di Medicina Rigenerativa e Terapie Biomediche –  
ISMETT Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta  
Specializzazione, Palermo

**Guido CORNEGLIANI**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed  
Estetica – Università degli Studi di Milano – IRCCS Humanitas  
Research Hospital di Rozzano (MI)

**Costantino CORRADINI**

Ricercatore Confermato in Ortopedia e Traumatologia – Università  
degli Studi di Milano – Istituto Ortopedico Gaetano Pini di Milano

**Alessandro CROSTA**

Unità Operativa di Anestesia e Rianimazione 'A' – Ospedale di Circolo  
e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

**Diego CUCCURULLO**

Centro di Chirurgia Laparoscopica e Robotica – AORN “Azienda  
Ospedaliera Specialistica dei Colli” Monaldi-Cotugno-CTO, Napoli

**Iacopo DALLAN**

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria 2 – Azienda Ospedaliero-  
Universitaria Pisana

**Gerardo D'AMATO**

Unità Operativa di Chirurgia Endocrina e Metabolica – Università  
Cattolica del Sacro Cuore – Policlinico Universitario A. Gemelli di  
Roma

**Giulia DAVID**

Medico Borsista – IRCCS Humanitas Research Hospital di Rozzano  
(MI)



### **Valentina DE BERARDINIS**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale – Università degli Studi dell’Insubria

### **Francesca DE BERNARDI**

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

### **Carmela DE CREA**

Ricercatore in Chirurgia Generale – Università Cattolica del Sacro Cuore – Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma

### **Lavinia DE MONTE**

Unità di Chirurgia Toracica e Trapianto di Polmone – ISMETT Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione, Palermo

### **Diego DE PALMA**

Unità Operativa di Medicina Nucleare – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

### **Marialaura DEL BASSO DE CARO**

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Divisione di Anatomia Patologica – Università “Federico II” di Napoli

### **Vincenzo Eustachio DELL’ACQUA**

Unità Operativa di Urologia – Centro Avanzato di Urotecnologie – IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

### **Daniela DEPONTI**

Biotechnologa – IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano

### **Lorenzo DI BACCO**

Scuola di Specializzazione in Cardiocirurgia – Università degli Studi di Brescia – ASST Spedali Civili di Brescia

### **Alessia DI GIANCAMILLO**

Professore Associato di Anatomia degli animali domestici – Università degli Studi di Milano

### **Matteo DI GIUSEPPE**

Dipartimento di Chirurgia Generale – Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli, Bellinzona (CH)

### **Luca DI MARCO**

Unità Operativa di Cardiocirurgia – Policlinico Sant’Orsola-Malpighi di Bologna

### **Donato DONATI**

Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

### **Marcello DONATI**

Professore Aggregato di Chirurgia Generale – Università degli Studi di Catania – Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele di Catania

### **Vera DONATI**

Unità Operativa di Chirurgia Maxillo-Facciale – Azienda Ospedaliera San Paolo di Milano

### **Walter DORIGO**

Professore Associato di Chirurgia Vascolare – Università degli Studi di Firenze

### **Lorenzo DRAGO**

Ricercatore Confermato in Scienze Tecniche di Medicina di Laboratorio – Università degli Studi di Milano – IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi di Milano

### **Ignazio ERMOLI**

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria – Azienda Sanitaria dell'Alto Adige Ospedale di Bolzano

### **Fabio FABBRI**

Unità Operativa di Urologia – Centro Avanzato di Urotecnologie – IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

### **Anna FACHINETTI**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale – Università degli Studi dell'Insubria

### **Mauro FERRARI**

Unità Operativa di Chirurgia Vascolare – Università degli Studi di Pisa – Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

### **Massimo FERRARIO**

Unità Operativa di Chirurgia Vascolare – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

### **Luca FERRARIS**

Responsabile Unità Operativa di Gastroenterologia – Ospedale S. Antonio Abate di Gallarate e Ospedale Angelo Bellini di Somma Lombardo, ASST Valle Olona

### **Fabio FERRELI**

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria – Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS – IFO – Roma

### **Ferdinando FICARI**

Professore Associato di Chirurgia Generale – Università degli Studi di Firenze

**Chiara FLORIDI**

Unità Operativa di Radiologia – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

**Federico FONTANA**

Unità Operativa di Radiologia – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

**Piero FOSSATI**

Radioterapia – Istituto Europeo di Oncologia di Milano

**Massimo FRANCESCHINI**

Unità Operativa di Ortopedia e Traumatologia IV – Istituto Ortopedico Gaetano Pini di Milano

**Marco FRANCHIN**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare – Università degli Studi dell'Insubria

**Massimo FRANCHINI**

Unità Operativa di Ematologia e Medicina Trasfusionale – Azienda Ospedaliera Carlo Poma, ASST Mantova

**Antonio FREYRIE**

Professore Associato di Chirurgia Vascolare – Università degli Studi di Parma

**Alice FRIGERIO**

Unità Operativa di Anestesia e Rianimazione – Ospedale di Circolo di Busto Arsizio, ASST Valle Olona

**Federico FRIO**

Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Neurochirurgia – Università “Federico II” di Napoli

**Alberto FUMAGALLI**

Unità Operativa di Chirurgia Plastica – IRCCS Policlinico San Donato (MI)

**Stefania GALLO**

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

**Silvana GARANCINI**

Responsabile Unità Operativa di Medicina Nucleare – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

**Andrea GATTUSO**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare – Università degli Studi di Milano

### **Massimo GHEZZI**

Unità Operativa di Urologia – Centro Avanzato di Urotecnologie –  
IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

### **Roberta GILARDI**

Dipartimento di Chirurgia Plastica – Fondazione IRCCS Ca' Granda  
Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

### **Laura GIROLETTI**

Scuola di Specializzazione in Cardiocirurgia – Università degli Studi  
di Brescia – ASST Spedali Civili di Brescia

### **Marco GIUDICE**

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria – Ospedale di Circolo e  
Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

### **Salvatore GRUTTADURIA**

Professore Associato di Chirurgia Generale – Università degli Studi di  
Catania – ISMETT Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad  
Alta Specializzazione di Palermo

### **Giuseppe IETTO**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale – Università degli  
Studi dell'Insubria

### **Domenica IOVINO**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale – Università degli  
Studi dell'Insubria

### **Vassili JEMOS**

Unità Operativa di Chirurgia Generale I – IRCCS Policlinico San  
Matteo di Pavia

### **Barbara A. JERECZEK-FOSSA**

Professore Associato di Diagnostica per Immagini e Radioterapia –  
Università degli Studi di Milano – Istituto Europeo di Oncologia di  
Milano

### **Patrizia LATORRE**

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria – Ospedale di Circolo e  
Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

### **Augusto LAURO**

Unità Operativa di Chirurgia Generale e dei Trapianti – Policlinico  
Sant'Orsola-Malpighi di Bologna

### **Matteo LAVAZZA**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale – Università degli  
Studi dell'Insubria

### **Alessandro LEONE**

Unità Operativa di Cardiocirurgia – Policlinico Sant’Orsola-Malpighi di Bologna

**Andrea Vittorio Emanuele LISA**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica – Università degli Studi di Milano – IRCCS Humanitas Research Hospital di Rozzano (MI)

**Carolina LOLLI**

Unità Operativa di Urologia – Centro Avanzato di Urotecnologie – IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

**Celestino Pio LOMBARDI**

Professore Associato di Chirurgia Generale – Università Cattolica del Sacro Cuore – Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma

**Angelo LUCA**

Direttore Dipartimento dei Servizi Diagnostici e Terapeutici – ISMETT Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione, Palermo

**Marco Paolo MAFFIOLI**

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

**Luca MAIONE**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica – Università degli Studi di Milano – IRCCS Humanitas Research Hospital di Rozzano (MI)

**Federico MANCINI**

Chirurgia Vertebrale II – IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi di Milano

**Rudj MANCINI**

Unità Operativa di Chirurgia Bariatrica e Metabolica – Azienda Ospedaliero–Universitaria Pisana

**Wassim MANSOUR**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare – Sapienza Università di Roma – Policlinico Umberto I di Roma

**Davide MARAGGIA**

Unità Operativa di Anestesia e Rianimazione ‘B’ – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

**Mario MARAZZI**

Responsabile Unità di Terapia Tissutale e Banca per la crioconservazione dei tessuti – Fondazione IRCCS Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

**Valentina MARCHIONINI**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale – Università degli Studi dell’Insubria

**Ombretta MARTINELLI**

Unità Operativa di Chirurgia Vascolare e Chirurgia Vascolare d’Urgenza – Policlinico Umberto I di Roma

**Fabio MAZZOLENI**

Unità Operativa di Chirurgia Maxillo-Facciale – Ospedale San Gerardo dei Tintori di Monza

**Maria Costanza MEAZZINI**

Consulente Ortodonzista per le Malformazioni Cranio-Facciali

**Marco MELATO**

Scuola di Specializzazione in Ortopedia e Traumatologia – Università degli Studi di Milano

**Annalisa MELI**

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

**Antonio MEMEO**

Responsabile Ortopedia e Traumatologia Pediatrica – Istituto Ortopedico Gaetano Pini di Milano

**Elisa MERATI**

Unità Operativa di Cardiocirurgia – IRCCS Centro Cardiologico Monzino

**Valeria MOLINELLI**

Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica – Università degli Studi dell’Insubria

**Angela MONTARULI**

Ricercatore Confermato in Anatomia – Università degli Studi di Milano

**Irene MORELLI**

Unità Operativa di Chirurgia Vascolare – Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli di Pordenone

**Luca MORELLI**

Professore Associato di Chirurgia Generale – Università degli Studi di Pisa – Azienda Ospedaliero–Universitaria Pisana

**Monica MORELLI**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare – Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”

**Elisa NARDECCHIA**

Unità Operativa di Chirurgia Generale – Ospedale di Circolo e

Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

**Giovanni NICOLETTI**

Ricercatore Confermato in Chirurgia Plastica – Università degli Studi di Pavia – IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri di Pavia

**Franco NODARI**

Responsabile Unità Operativa di Chirurgia Generale – ASST Spedali Civili di Brescia

**Fabrizio PACE**

Unità Operativa di Ortopedia V – IRCCS Policlinico San Donato, Milano

**Fabio PACELLI**

Professore Associato di Chirurgia – Università Cattolica del Sacro Cuore – Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma

**Duilio PAGANO**

Unità Operativa di Chirurgia – Servizio di Chirurgia Addominale e dei Trapianti – ISMETT Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione, Palermo

**Luca PALOMBI**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare – Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”

**Artemisia PANOU**

Unità Operativa di Ortopedia Pediatrica – IRCCS Humanitas Research Hospital di Rozzano (MI)

**Elena PANUCCIO**

Unità Operativa di Ortopedia e Traumatologia Pediatrica – Istituto Ortopedico Gaetano Pini di Milano

**Valerio PASCALE**

Ricercatore Confermato in Ortopedia e Traumatologia – Università degli Studi di Milano – IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi di Milano

**Francesco PASSAMONTI**

Professore Associato di Ematologia – Università degli Studi dell’Insubria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

**Filippo PIACENTINO**

Scuola di Specializzazione in Radiologia – Università degli Studi dell’Insubria

**Michele PIAZZA**

Unità Operativa di Chirurgia Vascolare – Azienda Ospedaliera di Padova

### **Felice PIROZZI**

Centro di Chirurgia Laparoscopica e Robotica – AORN “Azienda Ospedaliera Specialistica dei Colli” Monaldi-Cotugno-CTO, Napoli

### **Alessandro POZZI**

Unità di Chirurgia della mano e Microchirurgia – Humanitas Pio X di Milano

### **Raffaele PULLI**

Professore Associato di Chirurgia Vascolare – Università degli Studi di Firenze

### **Alessandro RAFFAELE**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Pediatrica – Università degli Studi di Pavia

### **Marco RAFFAELLI**

Professore Associato di Chirurgia Generale – Università Cattolica del Sacro Cuore – Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma

### **Vincenzo RAPISARDA**

Direttore Unità Operativa di Chirurgia Plastica e Centro Grandi Ustionati – Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

### **Emanuel RASCHI**

Ricercatore a tempo determinato in Farmacologia – Università degli Studi di Bologna

### **Carlo RATTO**

Ricercatore in Clinica Chirurgica – Università Cattolica del Sacro Cuore – Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma

### **Marco REALINI**

Unità Operativa di Anestesia e Rianimazione ‘A’ – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

### **Alberto REPOSSINI**

Unità Operativa di Cardiocirurgia – Università degli Studi di Brescia – ASST Spedali Civili di Brescia

### **Angelo RESTIVO**

Ricercatore in Chirurgia Generale – Università degli Studi di Cagliari

### **Davide RICCI**

Ricercatore in Cardiocirurgia – Università degli Studi di Torino – Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino

### **Enrico RINALDI**

Unità Operativa di Chirurgia Vascolare – IRCCS Ospedale San Raffaele



di Milano

**Francesco M.G. RIVA**

Specialista in Chirurgia Maxillo-Facciale – Ospedale San Gerardo dei Tintori di Monza

**Antonia RIZZUTO**

Assegnista di ricerca – Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro

**Guglielmo ROMANO**

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

**Delia ROMANÒ**

Centro Chirurgia Ricostruttiva e delle Infezioni Osteoarticolari – IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi di Milano

**Andrea ROMANZI**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale – Università degli Studi dell'Insubria

**Franco RONCHI**

Unità Operativa di Traumatologia – IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano

**Fausto ROSA**

Unità Operativa di Chirurgia Digestiva – Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma

**Fabrizio ROSATI**

Scuola di Specializzazione in Cardiocirurgia – Università degli Studi di Brescia – ASST Spedali Civili di Brescia

**Fabrizio ROSSI**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale – Università degli Studi dell'Insubria

**Eliana ROVEDA**

Ricercatore Confermato in Scienze Tecniche Mediche – Università degli Studi di Milano

**Daniele SAMBUCCI**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale – Università degli Studi dell'Insubria

**Mattia Nicola SANGALLI**

Unità Operativa di Urologia – Centro Avanzato di Urotecnologie – IRCCS Istituto Auxologico Italiano di Milano

**Enrico SBARIGIA**

Professore Associato di Chirurgia Vascolare – Sapienza Università di

Roma – Policlinico Umberto I di Roma

**Gianlorenzo Maria SCACCHI**

Unità Operativa di Chirurgia Generale e d'Urgenza – Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

**Silvia SCEVOLA**

Unità Operativa di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva – Centro di Ricerca Interdipartimentale T.A.Me.Ri.C.I. – Università degli Studi di Pavia

**Francesco SCINTU**

Professore Associato di Chirurgia Generale – Università degli Studi di Cagliari

**Pasqualino SIRIGNANO**

Ricercatore in Chirurgia Vascolare – Sapienza Università di Roma – Policlinico Umberto I di Roma

**Luigi SOFO**

Professore Associato di Chirurgia Generale – Università Cattolica del Sacro Cuore – Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma

**Gabriele SOLDINI**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale – Università degli Studi dell'Insubria

**Francesco Cristiano SOZZI**

Unità Operativa di Urologia – Centro Avanzato di Urotecnologie – IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

**Marco SPADA**

Coordinatore del Servizio di Chirurgia Addominale e dei Trapianti – ISMETT Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione, Palermo

**Alessandro SQUIZZATO**

Professore Associato di Medicina Interna – Università degli Studi dell'Insubria – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

**Marco TADIELLO**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare – Università degli Studi dell'Insubria

**Gabriele TAMAGNINI**

Scuola di Specializzazione in Cardiocirurgia – Università degli Studi di Milano

**Antonino TARALLO**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare – Università degli

Studi dell'Insubria

**Daniele TASSINARI**

Unità Operativa di Chirurgia Bariatrica e Metabolica – Azienda Ospedaliero–Universitaria Pisana

**Silvia Maria TENCONI**

Unità Operativa di Chirurgia Generale – ASST Valle Olona, Ospedale di Busto Arsizio (VA)

**Chiara TESSARI**

Unità Operativa di Cardiochirurgia – Università degli Studi di Padova

**Marco TRESOLDI**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Plastica, Ricostruttiva ed Estetica – Università degli Studi di Pavia – IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri di Pavia

**Marco VACANTE**

Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialità Medico-Chirurgiche – Università degli Studi di Catania

**Grazia VERDE**

Dipartimento di Anestesia e Rianimazione – Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria

**Contardo VERGANI**

Professore Aggregato di Chirurgia Generale – Università degli Studi di Milano – Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

**Alessandro VILLA**

Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Neurochirurgia – Università “Federico II” di Napoli

**Francesca VILLA**

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale – Università degli Studi dell'Insubria

**Patrizio VITULO**

Responsabile Servizio di Pneumologia – ISMETT Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione, Palermo

**Giovanni B. VIZZINI**

Direttore Dipartimento di Medicina – ISMETT Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione, Palermo

**Chiara ZANFI**

Unità Operativa di Chirurgia Generale e dei Trapianti – Policlinico Sant'Orsola-Malpighi di Bologna

**Matteo Luigi ZANONI**

Unità Operativa di Urologia – Centro Avanzato di Urotecnologie –  
IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

**Camilla ZANOTTI**

Unità Operativa di Chirurgia Vascolare – Università degli Studi di  
Brescia

**Luigi ZORCOLO**

Professore Associato di Chirurgia Generale – Università degli Studi di  
Cagliari

# Prefazione alla sesta edizione

La sesta edizione di **Chirurgia** mantiene l'impostazione generale delle edizioni precedenti, che hanno riscosso un consenso costante e un'accoglienza favorevole nelle università italiane tra gli studenti e i docenti delle discipline chirurgiche.

Dopo cinque anni dalla quinta edizione, per corrispondere agli obblighi imposti da un successo così lusinghiero e offrire uno strumento il più possibile efficace e al passo con il progredire delle conoscenze, il lavoro di revisione è stato profondo e ha interessato tutte le sezioni. In particolare, la recente riorganizzazione dei dipartimenti e dei macrosettori d'insegnamento, in ambito sia universitario sia ospedaliero, ci ha indotto a rinnovare completamente una delle aree omogenee della Clinica chirurgica specialistica: la Chirurgia cardio-toraco-vascolare.

Inoltre, nella sezione che tratta gli aspetti generali, completamente rinnovati sono i capitoli: Periodo perioperatorio, Disordini della coagulazione e dell'emostasi e Immunobiologia chirurgica. I capitoli Surreni, Sindromi poliendocrine, Mammella, Vie biliari e Chirurgia bariatrica per l'obesità sono anch'essi nuovi.

Si è ritenuto opportuno dare spazio a una disciplina relativamente nuova, che negli ultimi anni ha registrato interessanti progressi: la Audiovestibologia chirurgica.

Completamente rinnovata è pure la sezione di Neurochirurgia, che comprende un consistente capitolo di Neuroradiologia interventistica, disciplina che si basa sul trattamento endovascolare di patologie assai frequenti che interessano arterie e vene del sistema nervoso, intervenendo attraverso tali vie naturali.

Più in generale, tutti i capitoli sono stati rivisti, corretti e integrati, soprattutto riguardo alle nuove procedure chirurgiche e alle moderne applicazioni tecnologiche nella diagnostica e nella terapia chirurgica.

L'impostazione grafica risulta più gradevole e più efficace da un punto di vista didattico. Molti disegni sono nuovi e parecchi sono stati

completamente rielaborati.

Un'ulteriore novità di questa sesta edizione è rappresentata dal sito [www.Studenti33.it](http://www.Studenti33.it), dove è possibile trovare 1400 test di autovalutazione, tutte le immagini del volume e una serie di casi clinici. A completamento dell'opera, [www.Studenti33.it](http://www.Studenti33.it) presenta inoltre cinque capitoli aggiuntivi: Terapia medica nel paziente chirurgico, Chirurgia basata sull'evidenza, Principi di oncologia clinica, Radioterapia oncologica, Principi di medicina legale per il chirurgo.

Sezioni e capitoli sono stati affidati a docenti di fama e di grande esperienza, ottenendo pertanto un risultato omogeneo, capace di trasmettere, insieme alle conoscenze di carattere tecnico, la dimensione umana del rapporto medico-paziente.

Gli ordinamenti didattici del Corso di laurea in Medicina e Chirurgia confermano la scelta editoriale di quest'opera, che consente allo studente di trovare, nei due volumi, tutte le discipline chirurgiche ma, soprattutto, permette rapide consultazioni per uno studio integrato e per un'accurata diagnosi differenziale con patologie di altri sistemi e apparati.

Desidero rivolgere un sincero ringraziamento a tutti i colleghi e gli amici che, con le loro osservazioni critiche al testo delle edizioni precedenti, mi hanno dato utili suggerimenti per la revisione e l'aggiornamento di questa sesta edizione, che esce nei tempi previsti.

Il mio più vivo ringraziamento alla Casa Editrice Edra e ai suoi collaboratori, in particolare al coordinatore redazionale Ornella Ceresa, che hanno voluto realizzare quest'opera con grande impegno, passione e rara professionalità.

**RENZO DIONIGI**

Varese, dicembre 2016

# Indice

## Volume 1

## BASI TEORICHE E CHIRURGIA GENERALE

### Sezione I

### ASPETTI GENERALI

a cura di Renzo Dionigi

#### 1Cenni di storia della chirurgia

G. Armocida, R. Dionigi, G. Dionigi, L. Boni, F. Rovera

Alle origini

I chirurghi e il premio Nobel

#### 2Indagini diagnostiche

R. Dionigi, C. Capella, C. Fugazzola, G. Carrafiello, G. Bernasconi, S. Garancini, L. Ferraris, D. De Palma, M.G. Angeretti, V. Molinelli, E. Bracchi, F. Fontana, C. Floridi

**Indagini endoscopiche**

**Diagnostica per immagini**

Radiologia interventistica

**Medicina nucleare**

**Biopsie e prelievi citologici**

#### 3Periodo perioperatorio

R. Dionigi, A. Rizzuto, M. Lavazza

Periodo preoperatorio

Periodo postoperatorio

#### 4Principi di tecnica chirurgica

L. Boni, E. Cassinotti, A. Benevento, P. Castelli, G. Carcano, D. Donati, M. Ferrario, S. Ferraro, G. David, S.M. Tenconi, E.M. Colombo, M. Di Giuseppe

**Ambiente chirurgico**

Complesso operatorio

Preparazione del chirurgo

Preparazione del paziente

**Tecniche e materiali**

- Dieresi
- Emostasi
- Suture e materiali di sutura
- Suturatrici meccaniche**
- Caratteristiche tecniche
- Chirurgia mininvasiva**
- Laparoscopia
- Nuove tecnologie in chirurgia mininvasiva
- Toracosopia
- Chirurgia endoscopica transanale
- Materiale protesico**
- Materiali metallici
- Materiali organici
- Campi di applicazione
- Laser**
- Ultrasuoni e onde d'urto**
- Ultrasuoni
- Litotripsia
- Accessi vascolari**
- Emodialisi
- Nutrizione parenterale e chemioterapia
- Interventi depurativi sostitutivi per insufficienza renale acuta**
- Terapie sostitutive della funzione renale
- Evoluzione e prognosi dell'IRA postchirurgica

## **5Anestesia**

- M. Chiaranda, G. Minoja, D. Maraggia
- Valutazione preoperatoria del paziente
- Scelta del tipo di anestesia
- Terapia preoperatoria
- Anestesia generale
- Anestesia locoregionale
- Anestesia per la chirurgia laparoscopica
- Anestesia per la chirurgia ambulatoriale
- Complicanze dell'anestesia generale
- Rischio professionale per esposizione cronica ai farmaci anestetici

## **6Disordini della coagulazione e dell'emostasi**

- W. Ageno, M. Franchini, A. Squizzato
- Fisiologia dell'emostasi
- Metodi di valutazione della coagulazione
- Malattie emorragiche
- Coagulazione intravascolare disseminata
- Trombofilia
- Componenti del sangue intero e loro uso
- Rischi e inconvenienti delle trasfusioni
- Sostituti del sangue e alternative alla trasfusione
- Interventi chirurgici in pazienti con malattie emorragiche
- Interventi chirurgici in pazienti in trattamento anticoagulante

## **7Turbe dell'omeostasi**

- P. Dionigi, M. Allegri, G. Verde



Fisiopatologia della composizione e distribuzione dell'acqua corporea  
Alterazioni elettrolitiche  
Fisiopatologia dell'equilibrio acido-base  
Reazione neuroendocrina allo stress

## **8Complicanze postoperatorie**

F. Basile, A. Biondi, M. Donati

Rischio chirurgico  
Classificazione delle complicanze  
Complicanze locali  
Complicanze sistemiche  
Sindrome del compartimento addominale  
Complicanze da ricovero prolungato  
Conclusioni

## **9Infezioni chirurgiche**

F. Rovera, R. Dionigi

Infezioni nosocomiali  
Infezione del sito chirurgico (infezione di ferita)  
Classe di intervento  
Infezioni endoaddominali  
Deficit immunitari e infezioni  
Particolari infezioni di interesse chirurgico

## **10Nutrizione del paziente chirurgico**

R. Caccialanza, P. Dionigi, E. Cereda, C. Bonardi, V. Jemos

Cenni storici  
Tipi di malnutrizione  
Fisiopatologia della malnutrizione  
Valutazione dello stato nutrizionale  
Esigenze nutrizionali e substrati disponibili  
Nutrizione artificiale

## **11Immunobiologia chirurgica**

R. Dionigi

Barriere anatomiche e sistema immunitario locoregionale  
Componenti cellulari del sistema immunitario  
Organi linfoidi  
Immunoglobuline  
Complemento  
Citochine  
Proteine di fase acuta  
Immunodepressione postoperatoria  
Risposta immunitaria e controllo della crescita neoplastica  
Markers tumorali

### **Sezione II**

### **CHIRURGIA GENERALE**

a cura di Gianlorenzo Dionigi

## **12Tiroide**

G. Dionigi, L. Bartalena, G. Carcano, R. Dionigi

Embriologia e anatomia

Fisiologia

Semeiotica funzionale

Malattie della tiroide

Tecnica chirurgica

Complicanze dopo tiroidectomia

## **13Paratiroidi**

G. Dionigi, R. Dionigi, G. Carcano

Embriologia e anatomia

Fisiologia

Alterazioni del metabolismo del calcio

Iperparatiroidismo primario

Iperparatiroidismo secondario e terziario

Ipoparatiroidismo

Pseudoipoparatiroidismo e pseudo-pseudoipoparatiroidismo

## **14Surreni**

R. Bellantone, C.P. Lombardi, M. Raffaelli, G. D'Amato, C. De Crea

Cenni di embriologia

Cenni di istologia

Cenni di anatomia

Malattie del surrene

Approcci chirurgici al surrene

## **15Sindromi poliendocrine**

R. Sacco, A. Rizzuto

Cenni storici

MEN 1

MEN 2

## **16Mammella**

F. Rovera, C. Chiappa, A. Fachinetti, M. Lavazza, V. Marchionini

Embriologia e anatomia

Fisiologia

Malformazioni congenite e anomalie dello sviluppo

Quadro clinico

Diagnostica senologica radiologica

Patologia infiammatoria e lesioni correlate

Displasia

Tumori

Prognosi

Terapia

Situazioni cliniche particolari

## **17Chirurgia bariatrica**

R. Mancini, R. Bellini, D. Tassinari, M. Anselmino

Epidemiologia dell'obesità

Comorbidità associate all'obesità: sindrome metabolica  
Meccanismi d'azione della chirurgia bariatrica  
Risoluzione e remissione del diabete nel paziente obeso  
Indicazioni alla chirurgia bariatrica  
Controindicazioni alla chirurgia bariatrica  
Tecniche di chirurgia bariatrica

## **18 Esofago e diaframma**

R. Dionigi, A. Benevento, G. Dionigi, G. Bernasconi, L. Ferraris

Embriologia  
Anatomia  
Fisiologia  
Semeiotica clinica e strumentale  
Afezioni congenite  
Discinesie  
Diverticoli esofagei  
Esofagiti  
Traumi  
Tumori  
Ernie iatali  
Ernie diaframmatiche traumatiche

## **19 Stomaco e duodeno**

R. Dionigi, S. Rauser, G. Dionigi

Embriologia  
Anatomia  
Fisiologia  
Esami di laboratorio e strumentali  
Lesioni rare  
Ulcera peptica  
Sindrome di Mallory-Weiss  
Gastrite acuta erosiva e ulcera da stress  
Tumori gastrici benigni  
GIST  
Precancerosi gastriche  
Carcinoma gastrico  
Linfoma gastrico  
Tumori neuroendocrini  
Sequela degli interventi chirurgici sullo stomaco

## **20 Parete addominale ed ernie**

G. Campanelli, M. Cavalli

Embriologia  
Anatomia  
Traumi  
Tumori  
Ombelico e regione ombelicale  
Ernie  
Laparoceli

## **21 Cavità peritoneale**

A. Biondi, M. Vacante, M. Donati, F. Basile

Retroperitoneo

Peritoneo

## **22Fegato**

R. Dionigi, A. Benevento

Embriologia

Anatomia

Fisiologia

Quadro clinico

Esame obiettivo

Diagnosi funzionale

Diagnosi strumentale

Chirurgia resettiva epatica

Ascessi

Cisti

Tumori benigni

Tumori maligni

## **23Vie biliari**

G. Di Candio, L. Morelli, F. Mosca

Anatomia

Vascularizzazione arteriosa

Malformazioni della colecisti

Anomalie cistiche delle vie biliari

Atresia delle vie biliari

Litiasi delle vie biliari

Colecistite acuta

Ileo biliare

Innovazioni tecnologiche e nuovi approcci mininvasivi

Calcolosi delle vie biliari intra- ed extraepatiche

Neoplasie della colecisti e delle vie biliari

Colangite sclerosante primitiva

## **24Ipertensione portale**

G.E. Gerunda, A. Maffei Faccioli, G. Carrafiello, R. Dionigi, S. Rausei, F. Piacentino

Anatomia della circolazione portale

Fisiologia

Fisiopatologia

Eziopatogenesi

Ipersplenismo

Varici esofagee

Sindrome di Budd-Chiari

Ascite

Sindrome epatorenale

Encefalopatia

## **25Pancreas**

R. Dionigi, M. Besozzi, G. Carcano, G. Dionigi

Embriologia e anatomia

- Fisiologia
- Diagnosi funzionale e strumentale
- Malformazioni
- Pancreatiti acute
- Pseudocisti pancreatica
- Ascesso pancreatico
- Ascite pancreatica
- Pancreatite cronica
- Carcinoma pancreatico
- Neoplasie intraduttali papillari mucinose
- Tumori cistici del pancreas
- Tumore solido pseudopapillare
- Tumori della papilla
- Tumori neuroendocrini del pancreas
- Chirurgia laparoscopica e robotica

## **26Milza e linfonodi**

G. Dionigi, R. Dionigi, G. Carcano, F. Passamonti

- Milza
- Linfonodi

## **27Intestino tenue mesenteriale e appendice**

F. Corcione, D. Cuccurullo, F. Pirozzi

- Intestino tenue mesenteriale
- Appendice

## **28Malattie infiammatorie croniche intestinali**

F. Tonelli, M. Fazi, F. Ficari

- Incidenza ed epidemiologia
- Eziopatogenesi e fattori di rischio
- Manifestazioni sistemiche
- Malattia di Crohn
- Rettocolite ulcerosa

## **29Colon-retto**

F. Crucitti †, G.B. Doglietto, R. Bellantone, L. Sofo, M. Bossola, F. Pacelli, C. Ratto, F. Rosa

- Anatomia
- Fisiologia
- Microflora
- Stipsi cronica
- Megacolon congenito (malattia di Hirschsprung)
- Volvolo
- Malattia diverticolare del colon
- Lesioni vascolari
- Polipi e poliposi
- Tumori maligni

## **30Retto e canale anale**

G. Casula, F. Scintu, L. Zorcolo

Anatomia  
Fisiologia  
Quadro clinico  
Diagnosi strumentale  
Terapia pre- e postoperatoria  
Incontinenza anale  
Patologia suppurativa  
Malattia emorroidaria  
Ragade anale  
Malattie funzionali  
Rettocele  
Prolasso del retto  
Tumori maligni dell'ano  
Traumi  
Malattie sessualmente trasmesse

### Sezione III

## CHIRURGIA D'URGENZA

a cura di Giulio Carcano

### 31 Shock

G. Sganga  
Definizione  
Classificazione  
Shock da patologia metabolica cellulare secondaria  
Shock da patologia metabolica cellulare primitiva  
Metodi di valutazione e monitoraggio del paziente in shock  
Diagnosi  
Terapia  
Conclusioni

### 32 Paziente traumatizzato

O. Chiara, S. Cimbanassi  
Assistenza in sala di emergenza  
Algoritmo in sala di emergenza e trattamento definitivo

### 33 Ferite

A. Faga, L. Valdatta, G. Carcano, M. Tresoldi  
Tipologia di ferite  
Guarigione delle ferite  
Le fasi del processo di riparazione  
Patologia delle ferite

### 34 Trauma addominale

G. Carcano, F. Rossi, M. Franchin, G. Ietto  
Traumi dell'addome  
Sindrome compartimentale addominale  
Damage Control Surgery  
Trauma epatico  
Rottura della milza  
Traumi pancreatici

Traumi duodenali  
Traumi dell'intestino tenue  
Traumi dell'intestino crasso

### **35Dolore addominale acuto**

G. Roviato, C. Vergani

Tipi di dolore addominale

Storia clinica

Quadro clinico

Diagnosi

Popolazioni che meritano considerazioni particolari

Decisione terapeutica nel paziente con dolore addominale acuto

### **36Peritoniti**

R. Dionigi, G. Carcano, D. Iovino, G. Soldini

Anatomia

Classificazione

Fisiopatologia

Quadro clinico

Diagnosi

Evoluzione e prognosi

Terapia

### **37Emorragie del tratto gastroenterico**

E. Contessini Avesani, A. Carrara, F. Botti, G.L. Scacchi

Emorragie digestive del tratto superiore

Emorragie digestive del tratto inferiore

### **38Occlusione intestinale**

G. Casula, A. Restivo

Ileo meccanico

Invaginazione intestinale

Volvolo

Ileo paralitico

Sindromi pseudostruttive

### **39Infarto intestinale**

G. Carcano, G. Ietto, V. De Berardinis, G. Soldini

Anatomia del distretto mesenterico

Eziopatogenesi e classificazioni

Fisiopatologia

Anatomia patologica

Diagnosi

Terapia

### **40Traumi del torace**

N. Rotolo, A. Imperatori, E. Nardecchia

Traumi chiusi

Traumi aperti

## **41Traumi vascolari**

M. Tozzi, M. Bossi, A. Angrisano, A. Gattuso

Traumi vascolari del collo e dello stretto toracico

Traumi vascolari del torace

Traumi vascolari dell'addome

Traumi vascolari degli arti

## **42Traumi e urgenze in urologia**

P. Rigatti, M. Ferrari, T.C. Camerota, A. Cestari

Traumi

Urgenze

Idronefrosi

## **43Traumi cranio-encefalici e vertebro-midollari**

S. Peron, P. Rocucci, A. Frigerio, D. Locatelli

**Traumi cranio-encefalici**

Definizione ed epidemiologia

Cenni di anatomia

Fisiopatologia

Classificazione clinica

Trauma cranico nel paziente pediatrico

Classificazione e management delle principali lesioni traumatiche cranio-encefaliche

Terapia chirurgica delle principali lesioni traumatiche cranio-encefaliche

**Traumi vertebro-midollari**

Definizioni e concetto di "stabilità"

Classificazione e management delle principali lesioni traumatiche vertebro-midollari

Terapia

Traumi del rachide cervicale

Traumi del rachide dorso-lombare

## **44Urgenze pediatriche**

G.B. Parigi

Traumi

Inalazione e ingestione di corpi estranei

Addome acuto

Emorragie digestive nell'infanzia

Scroto acuto

**Volume 2**

**CHIRURGIA SPECIALISTICA**

**Sezione IV**

**CHIRURGIA CARDIO-TORACO-VASCOLARE**

a cura di Patrizio Castelli e Andrea Stella

**GENERALITÀ**



## **45Anatomia e fisiologia**

S. Ferraro, A. Angrisano, P. Castelli

Anatomia

Fisiologia

## **46Diagnostica specialistica**

B. Gossetti, O. Martinelli

Radiografia diretta (Rx)

Tomografia computerizzata (TC)

Risonanza magnetica (RM)

Angiografia

Indagini a ultrasuoni

Ecografia intravascolare (IVUS)

Tomografia a coerenza ottica

Pletismografia

Capillaroscopia

Tensiometria transcutanea di O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>

Indicazioni

Follow-up dei pazienti trattati

## **47Elementi di procedure chirurgiche**

F. Speciale, E. Sbarigia, W. Mansour, P. Sirignano, F. Alamanni, L. Cavallotti,  
G. Tamagnini

### **Tecniche in chirurgia vascolare tradizionale**

Isolamento e preparazione dei vasi

Clampaggio

Arteriotomia

Endarterectomia

Disostruzione

Sutura

Anastomosi

Tecniche aggiuntive

Materiali protesici

Emostatici e sigillanti

Fasciotomie

### **Tecniche in chirurgia endovascolare**

Accessi

Elementi base di “navigazione” endovascolare

Principali tecniche di terapia endovascolare

### **Circolazione extracorporea e protezione miocardica**

Circolazione extracorporea

Protezione miocardica

## **48Materiali protesici**

G. Piffaretti, M. Franchin, M. Tadiello, P. Castelli

Protesi cardiovascolari per innesto e sostituzione

Protesi endovascolari

Protesi tracheo-bronchiali

Protesi cardiache

## **49Anestesia e rianimazione**

A. Bacuzzi, A. Crosta, S. Cuffari, M. Realini

### **Anestesia in cardiocirurgia**

Monitoraggio

Decorso postoperatorio

### **Anestesia in chirurgia toracica**

Valutazione preoperatoria

Preparazione all'intervento

Intubazione bronchiale selettiva

Ventilazione monopolmonare

Monitoraggio intraoperatorio

Tecnica di anestesia

Analgesia postoperatoria

Periodo postoperatorio immediato

### **Anestesia in chirurgia vascolare**

Valutazione preoperatoria

Gestione anestesiológica del paziente con aneurisma dell'aorta addominale

Gestione anestesiológica in emergenza per rottura di aneurisma dell'aorta addominale

Gestione anestesiológica del paziente con aneurisma dell'aorta toracica

Gestione anestesiológica del paziente con stenosi carotidea

## **50Terapia medica**

E. Raschi, F. De Ponti, R. De Ponti

Aritmie cardiache

Quadri clinici che richiedono terapia antitrombotica

Quadri clinici con disfunzione/insufficienza ventricolare

Ischemia miocardica acuta

Crisi ipertensiva postoperatoria

## **51Tromboembolismo venoso**

A. Ippoliti, M. Morelli, L. Palombi, M. Barbante

Trombosi venosa profonda

Embolia polmonare

Sindrome post-trombotica

Trombosi venosa profonda degli arti superiori

Profilassi del tromboembolismo venoso

## **CHIRURGIA CARDIACA**

## **52Cardiopatie congenite**

G.D. Gargiulo

Cardiopatie con iperafflusso polmonare

Cardiopatie con ipoafflusso polmonare

Cardiopatie con stenosi all'efflusso sinistro

Cardiopatie con anomalie di connessione

## **53Valvulopatie acquisite**

A. Repossini, C. Muneretto

Valvulopatie mitraliche

Valvulopatie tricuspидali

Valvulopatie aortiche

Endocardite infettiva

Protesi valvolari cardiache

## **54Cardiopatia ischemica**

C. Muneretto, A. Repossini, L. Giroletti, L. Di Bacco

Definizione

Eziopatogenesi

Complicanze

Anatomia chirurgica delle coronarie

Presentazione clinica e valutazione strumentale della cardiopatia ischemica

Rivascolarizzazione chirurgica del miocardio

Mortalità operatoria

Risultati clinici

Terapia chirurgica delle complicanze

## **55Scompenso cardiaco**

G. Gerosa, V. Tarzia, C. Tessari

Epidemiologia ed eziologia

Fisiopatologia

Quadro clinico

Terapia

Scompenso cardiaco acuto

## **56Assistenza cardiocircolatoria**

G. Gerosa, V. Tarzia, C. Tessari

Storia dei sistemi di MCS

Sistema INTERMACS

Classificazione

Finalità di impianto

Risultati di MCS

Complicanze VAD-correlate

Conclusioni

## **57Aritmie cardiache**

C. Muneretto, F. Rosati, L. Di Bacco

Fibrillazione atriale

Tachicardia ventricolare

## **58Patologia dell'aorta ascendente e dell'arco aortico**

A. Leone, L. Di Marco, R. Di Bartolomeo

Aneurismi dell'aorta toracica

Storia naturale

Indicazioni chirurgiche

Sindromi aortiche acute

## **59Tumori cardiaci e malattie del pericardio**

F.G. Arlati, E. Merati, E. Al Jaber, G. Polvani

Tumori cardiaci

Malattie del pericardio

## **60 Parete toracica**

A. Imperatori, N. Rotolo, M. Castiglioni

Malformazioni

Ernie diaframmatiche congenite

Altre patologie

Traumi

Tumori

## **61 Patologia della trachea e dei bronchi**

N. Rotolo, A. Imperatori, M. Cattoni

Traumi della trachea

Malformazioni tracheali

Stenosi tracheobronchiali

Tumori della trachea

Stenosi non neoplastiche

Corpi estranei tracheobronchiali

## **62 Patologie della pleura**

N. Rotolo, A. Imperatori, M. Cattoni

Pneumotorace

Versamento pleurico

Versamento pleurico maligno

Emotorace

Chilotorace

Empiema pleurico

Fistola broncopleurica

Tumori della pleura

Tumori benigni

Tumori maligni

## **63 Patologia del mediastino**

A. Imperatori, N. Rotolo, E. Nardecchia, D. Sambucci

Diagnosi

Sindromi mediastiniche

Cisti primarie mediastiniche

Neoplasie primitive benigne e maligne

Linfoadenopatie mediastiniche

Struma intratoracico

Mediastiniti

Pneumomediastino

Patologia del dotto toracico

## **64 Patologia polmonare neoplastica**

A. Imperatori, N. Rotolo, M. Castiglioni, E. Nardecchia

Tumori benigni

Tumori maligni

Tumori neuroendocrini

Tumori rari

Tumori metastatici o secondari

## **65Patologia polmonare non neoplastica di interesse chirurgico**

N. Rotolo, A. Imperatori, M. Cattoni

Malformazioni polmonari

Cisti da echinococco

Tubercolosi polmonare

Ascesso polmonare

Micosi polmonari a interesse chirurgico

Bronchiectasie

Enfisema polmonare

## **CHIRURGIA VASCOLARE**

### **66Aorta**

R. Chiesa, E.M. Marone, E. Rinaldi, G. Piffaretti, P. Castelli, M. Franchin

**Aneurismi toracici e toraco-addominali**

**Aneurismi dell'aorta addominale**

**Dissecazione aortica**

### **67Tronchi sovraortici**

C. Pratesi, W. Dorigo, R. Pulli

Insufficienza cerebrovascolare

Sindrome da furto della succlavia

Aneurismi carotidei

Tumori glomici

### **68Ischemia cronica degli arti inferiori**

A. Stella, G. Faggioli, M. Gargiulo, A. Freyrie

Epidemiologia

Patogenesi

Quadro clinico

Diagnosi clinica

Diagnosi strumentale

Terapia

### **69Arteriopatie viscerali**

S. Bonardelli, F. Nodari, E. Cervi, C. Zanotti

**Arteriopatie croniche**

Ischemia cronica celiaco-mesenterica

Patologie occlusive delle arterie renali

**Aneurismi viscerali**

Aneurismi del tripode celiaco (ATC)

Aneurismi dell'arteria splenica (AAS)

Aneurismi dell'arteria epatica (AAE)

Aneurismi dell'arteria mesenterica superiore (AAMS)

Aneurismi delle arterie gastroduodenale e pancreaticoduodenale

Aneurismi dell'arteria mesenterica inferiore

Aneurismi delle arterie renali

### **70Ischemia acuta periferica**

N. Rivolta, A. Tarallo, A. Gattuso, M. Tozzi

Definizione e cenni storici

Epidemiologia  
Eziologia  
Fisiopatologia  
Quadro clinico  
Diagnosi strumentale  
Terapia  
Sindrome da rivascolarizzazione

## **71 Patologia venosa**

M. Domanin, L. Gabrielli

Malattia venosa cronica  
Tromboembolismo venoso  
Sindrome post-trombotica (SPT)

## **72 Malformazioni congenite**

G. Vercellio, A. Basiricò

Tumori vascolari  
Malformazioni vascolari

## **73 Patologia linfatica**

V. Gasbarro

Definizione  
Patogenesi  
Genetica  
Classificazione  
Diagnosi  
Terapia

## **74 Arteriopatie non aterosclerotiche**

A. Argenterì, E.M. Marone

Arteriopatie immunitarie  
Arteriopatie ostruttive degenerative non ateromasiche  
Arteriopatie su base funzionale  
Arteriopatie da compressione estrinseca

## **75 Accessi vascolari**

M. Menegolo, F. Grego, M. Antonello, M. Piazza, I. Morelli

Il paziente uremico: la necessità di una via di accesso per la dialisi  
Esame obiettivo e diagnostica strumentale negli accessi vascolari per emodialisi  
Fistole artero-venose semplici  
Accessi vascolari complessi  
Sostituti vascolari negli accessi: bypass artero-venosi  
Complicanze degli accessi vascolari  
Accessi artero-venosi temporanei: i cateteri venosi centrali

## **Sezione V**

**CHIRURGIA PEDIATRICA**

a cura di Gian Battista Parigi

## **76Chirurgia e terapia intensiva del neonato**

G. Verga †, G.B. Parigi

Problemi cardiorespiratori  
Regolazione della temperatura  
Controllo idroelettrolitico  
Problemi metabolici

## **77Collo**

G. Verga †, G.B. Parigi

Torcicollo miogeno congenito  
Linfangioma cistico  
Emangioma della parotide  
Cisti e fistole branchiali  
Fessura cervicale mediana  
Cisti del dotto tireoglosso  
Cisti dermoidi  
Linfoadenopatie cervicali

## **78Emergenze respiratorie chirurgiche**

G. Verga †, G.B. Parigi

Atresia bilaterale delle coane  
Sindrome di Pierre Robin  
Ostruzioni laringo-tracheobronchiali  
Fissurazione laringo-tracheoesofagea  
Malformazioni congenite del polmone  
Ernia diaframmatica congenita postero-laterale  
Eventrazione del diaframma  
Pneumotorace neonatale

## **79Deformazioni congenite della parete toracica**

G. Verga †, G.B. Parigi

Pectus excavatum  
Pectus carinatum  
Schisi dello sterno

## **80Patologie congenite del tratto alimentare**

G. Verga †, G.B. Parigi, A. Raffaele

### **Anomalie esofagee**

Atresia dell'esofago  
Fistola tracheoesofagea  
Stenosi congenita dell'esofago

### **Occlusioni intestinali nel neonato**

Atresia del duodeno  
Atresia del tenue  
Atresia del colon

### **Malrotazione intestinale**

Retroposizione del colon

### **Ileo da meconio**

### **Disganglionosi intestinali**

Malattia di Hirschsprung

### **Duplicazioni del tratto alimentare**

Duplicazioni intratoraciche

Duplicazioni intraddominali

### **Anomalie del dotto onfalomesenterico**

Diverticolo di Meckel

Fistola onfaloileale

Pervietà dell'uraco

Granuloma ombelicale

### **Malformazioni anorettali**

Stenosi anale

Atresia/stenosi rettale

## **81 Patologie acquisite del tratto alimentare**

G. Verga †, G.B. Parigi, A. Raffaele

**Stenosi ipertrofica infantile del piloro**

**Enterocolite necrotizzante**

**Invaginazione intestinale**

## **82 Anomalie delle vie biliari**

G.B. Parigi, A. Raffaele

Atresia

Cisti del coledoco

## **83 Difetti della parete addominale**

G.B. Parigi, A. Raffaele

Onfalocele

Gastroschisi

Diastasi dei retti

Ernia epigastrica

Ernia ombelicale

Sindrome del “ventre a prugna secca”

## **84 Tumori in età pediatrica**

G.B. Parigi, A. Raffaele

Neuroblastoma

Nefroblastoma (tumore di Wilms)

Rabdomiosarcoma

Teratoma

## **Sezione VI**

### **CHIRURGIA PLASTICA E RICOSTRUTTIVA**

a cura di Luigi Valdatta

## **85 Principi generali**

L. Valdatta

Cenni storici

## **86 Melanoma e altre neoplasie cutanee di interesse chirurgico**

A. Testori, S. Zurrida

Eziologia ed epidemiologia



Diagnosi  
Diagnosi differenziale  
Diagnosi di IV stadio

## **87Ustioni**

L. Donati †, M. Klinger, G. Corneghiani, L. Maione, A. Lisa, S. Bonomi, A.M. Citterio, V. Donati, A. Fumagalli, R. Gilardi, M. Marazzi, V. Rapisarda

Malattia da ustione

## **88Innesti e impianti**

G. Boggio Robutti †, A. Faga, L. Donati †, M. Tresoldi

Innesti  
Impianti

## **89Trapianti di cute**

G. Boggio Robutti †, A. Faga, L. Valdatta, M. Cherubino, M. Tresoldi

Lembi a vascolarizzazione casuale  
Lembi arterializzati

## **90Chirurgia plastica ricostruttiva della mammella**

G. Boggio Robutti †, A. Faga, L. Valdatta, M. Cherubino, M. Tresoldi

Ripristino della cute toracica  
Creazione della salienza mammaria  
Ricostruzione del complesso areola-capezzolo  
Simmetria delle mammelle

## **91Malformazioni congenite**

G. Boggio Robutti †, A. Faga, G. Nicoletti, M. Tresoldi

Malformazioni della testa e del collo  
Malformazioni del tronco  
Malformazioni delle mani e dei piedi  
Malformazioni dei genitali esterni

## **92Chirurgia estetica**

G. Boggio Robutti †, A. Faga, S. Scevola, M. Tresoldi

Naso  
Padiglione auricolare  
Palpebre  
Viso  
Mammelle  
Addome  
Natiche e fianchi  
Braccia e cosce  
Tatuaggi  
Tecniche di resurfacing del volto  
Autotrapianto di capelli

## **93Chirurgia craniofacciale**

A. Bozzetti, F. Mazzoleni, F.M.G. Riva, M.C. Meazzini

Craniosinostosi  
Sinostosi craniofacciali sindromiche: craniofaciosinostosi  
Ipertelorismo orbitario

## Sezione VII

### CHIRURGIA ORTOPEDICA

a cura di Paolo Cabitza

#### 94Tessuti

G.M. Peretti, M. Agnoletto, A. Montaruli, E. Roveda, A. Di Giancamillo, A. Pozzi, R. Ballis, M. Melato, D. Deponti

Tessuto osseo

Tessuto cartilagineo

Tessuto tendineo

Tessuto muscolare

#### 95Mal di schiena (lombalgia riflessa, organica, funzionale)

C. Verdoia, C. Corradini

Definizione

Note di biomeccanica

Eziologia

Esame obiettivo

Quadro clinico

Diagnosi

Terapia

#### 96Patologie dell'età evolutiva

M.M. Parrini, A. Albisetti, M. Franceschini, C. Lamartina, F. Mancini, N. Portinaro, A. Panou, F. Ronchi

**Osteocondrosi**

**Scoliosi e cifosi**

**Displasia congenita dell'anca**

**Coxa valga**

**Coxa vara congenita**

**Torcicollo**

#### 97Artrosi

G. Mineo, M.M. Parrini

Definizione e generalità

Classificazione

Eziopatogenesi e ontogenesi

Quadro clinico

Terapia

#### 98Lesioni della cuffia dei rotatori

P. Randelli, R. Compagnoni, P. Cabitza

Eziologia

Classificazione

Diagnosi

Terapia

## **99Lesioni meniscali del ginocchio**

V. Sansone, V. Pascale

Anatomia funzionale

Epidemiologia e classificazione

Meccanismi lesionali

Diagnosi clinica

Diagnosi differenziale

Diagnosi strumentale

Terapia

## **100Patologie del piede**

M.M. Parrini, N. Portinaro, A. Memeo, E. Panuccio

### **Adulto**

Ossa accessorie

Piede piatto

Piede cavo

Artrosi tarsale

Patologie del retropiede

Patologie dell'avampiede

Alluce valgo

Alluce rigido

Patologie delle dita

### **Bambino**

Piede torto congenito

Piede piatto valgo

Piede cavo

## **101Patologie della mano**

G.F. Berzero

Malattia di Dupuytren

Sindrome del tunnel carpale

Tenosinovite stenosante o dito a scatto

## **102Tumori ossei**

P. Cabitza, P. Daolio

Principi generali

Lesioni simil-tumorali

Tumori benigni

Tumori maligni

Mielomi, lesioni ossee nei linfomi, metastasi da carcinoma

## **103Infezioni ossee**

C.L. Romanò, L. Drago, D. Romanò

Epidemiologia

Classificazione

Agenti causali

Diagnosi

Terapia

## 104Fratture

A. Pace, P. Randelli, F. Pace

Principi generali

Fratture del cingolo scapolare

Fratture dell'arto superiore

Fratture del bacino

Fratture dell'arto inferiore

Fratture vertebrali

## Sezione VIII

### OTORINOLARINGOIATRIA

a cura di Paolo Castelnuevo

## 105Orecchio

P. Castelnuevo, G. Romano, I. Ermoli, F. Ferreli

Anatomia

Fisiologia

Semeiotica

Patologia

## 106Naso e seni paranasali

P. Castelnuevo, F. De Bernardi

Anatomia: piramide, setto, parete laterale, cavità aeree associate alle vie aeree superiori (VAS)

Fisiologia

Semeiotica

Patologia

## 107Cavo orale

P. Castelnuevo, F. De Bernardi

Anatomia e fisiologia

Semeiotica

Patologia

## 108Ghiandole salivari

P. Castelnuevo, P. Latorre

Anatomia

Diagnosi

Patologia non neoplastica

Patologia neoplastica

## 109Laringe e collo

P. Castelnuevo, M. Giudice, S. Gallo, M.P. Maffioli

Laringe

Anatomia e fisiologia

Semeiotica

Patologia infiammatoria

Patologia pediatrica

Patologia neoformativa benigna  
Patologia tumorale maligna  
Lesioni traumatiche esterne  
Tracheotomia  
**Collo**  
Anatomia topografica  
Esame fisico  
Esami strumentali  
Tumefazioni linfonodali

## **110Faringe**

P. Castelnuovo, P. Latorre, I. Dallan  
Rinofaringe  
Orofaringe  
Ipofaringe

## **111Audiovestibologia chirurgica**

E. Cristofari, A. Meli  
Classificazione della sordità  
Chirurgia della sordità dell'orecchio esterno  
Chirurgia della sordità dell'orecchio medio  
Protesi impiantabili dell'orecchio interno

### **Sezione IX**

## **UROLOGIA**

a cura di Patrizio Rigatti

## **112Introduzione all'urologia**

P. Rigatti, T.C. Camerota, A. Cestari  
Definizioni  
Esami diagnostici e procedure

## **113Rene**

P. Rigatti, T.C. Camerota, C. Lolli, A. Cestari  
Anatomia e cenni di fisiologia  
Patologie tumorali  
Cisti renali  
Malformazioni renali

## **114Ureteri e retroperitoneo**

P. Rigatti, T.C. Camerota, F. Sozzi, A. Cestari  
Anatomia e cenni di fisiologia  
Patologie tumorali  
Patologie malformative  
Stenosi ureterali  
Fibrosi retroperitoneale

## **115Vescica**

P. Rigatti, T.C. Camerota, F. Sozzi, A. Cestari  
Anatomia

Patologie tumorali  
Vescica postattinica  
Patologie malformative

## **116Prostata**

P. Rigatti, T.C. Camerota, M. Zanoni, A. Cestari

Anatomia e fisiologia  
Neoplasia prostatica  
Iperplasia prostatica

## **117Uretra**

P. Rigatti, T.C. Camerota, F. Fabbri, A. Cestari

Anatomia  
Neoplasie uretrali  
Stenosi uretrali  
Diverticoli  
Patologie pediatriche

## **118Pene, testicoli e patologia scrotale**

P. Rigatti, T.C. Camerota, V.E. Dell'Acqua, A. Cestari

Anatomia  
Patologie tumorali  
Patologie benigne

## **119Calcolosi e infezioni delle vie urinarie**

P. Rigatti, T.C. Camerota, M.N. Sangalli, A. Cestari

Urolitiasi  
Infezioni delle vie urinarie  
Tubercolosi urinaria

## **120Fistole urinarie e urologia funzionale**

P. Rigatti, T.C. Camerota, M. Ghezzi, A. Cestari

Fistole urinarie  
Fisiologia della continenza e della minzione  
Incontinenza urinaria  
Vescica neurologica  
Prolasso di organi pelvici

## **Sezione X**

### **NEUROCHIRURGIA**

**a cura di Davide Locatelli**

## **121Segni e sintomi in neurochirurgia**

A. Cividini, D. Locatelli

Valutazione dello stato di coscienza  
Valutazione dei nervi cranici  
Sindromi topografiche  
Sindromi midollari  
Sindromi radicolari  
Sindrome da ipertensione endocranica

## **122Coma cerebrale**

A. Cividini, D. Locatelli

Definizioni e classificazioni

Stadi clinici del coma

Eziologia

Approccio al paziente comatoso

Coma cronico

## **123Tumori dell'encefalo**

G.M. Licastro, D. Locatelli

Epidemiologia e costi

WHO 2016: una classificazione rivoluzionaria e innovativa

Moderne tecnologie per consentire una terapia chirurgica “allo stato dell’arte”  
dei tumori cerebrali

Gliomi cerebrali

Meningiomi

Schwannoma vestibolare (SV)

Ependimomi

Medulloblastoma

Linfomi cerebrali primitivi

Tumori metastatici dell'encefalo (secondari)

## **124Patologia cerebrovascolare**

N. Galante, D. Locatelli

Patologia emorragica

Patologia ischemica

## **125Patologia vertebromidollare**

P. Roccucci, M.R. Minotti, D. Locatelli

Premesse anatomo-fisiologiche e biomeccaniche

Instabilità vertebrale

Principi di terapia dell'instabilità vertebrale

**Patologia degenerativa**

Sindromi midollari

Patologia degenerativa della colonna

Tumori vertebromidollari

Tumori vertebrali primitivi

Tumori vertebrali secondari

Tumori delle meningi e delle strutture nervose

**Malattie infettive del rachide**

Infezioni secondarie

Infezioni *de novo*

## **126Patologia dell'infanzia**

N. Bonfanti, D. Locatelli

Idrocefalo

Craniostenosi

Disrafismi

Tumori cerebrali

Trauma cranico

## **127Idrocefalo**

L. Santi, D. Locatelli

Eziologia

Diagnosi differenziale

Classificazione

Quadro clinico

Diagnostica strumentale

Terapia

Complicanze

Follow-up

## **128Adenomi ipofisari**

A. Villa, F. Frio, M. Del Basso De Caro, L.M. Cavallo, P. Cappabianca

Generalità ed epidemiologia

Quadro clinico

Anatomia patologica

Diagnosi

Terapia

## **129Neuroendoscopia**

L. Santi, D. Locatelli

Neuroendoscopia transcranica

Neuroendoscopia del basicranio

## **130Patologia infettiva cerebrale**

M.R. Minotti, D. Locatelli

Meningiti batteriche (settiche, purulente)

Meningiti virali (asettiche)

Ascessi cerebrali

Encefaliti

## **131Sistema nervoso periferico**

E. Saporiti

Fisiopatologia

Lesioni nervose dell'arto superiore

Lesioni nervose dell'arto inferiore

Sindromi canalicolari

Tumori dei nervi periferici

## **132Neurochirurgia funzionale e stereotassica**

A. Dario, F. Lucchetti, D. Locatelli

Neurochirurgia funzionale

Trattamento del dolore persistente e cronico del distretto vertebrale

## **133Neuroradiologia interventistica**

P. Piazza

Stroke ischemico acuto



Angioplastica e stent nella prevenzione dello stroke  
Aneurismi cerebrali  
Malformazioni vascolari e fistole artero-venose  
Tumori ipervascolari

## Sezione XI

### TRAPIANTI D'ORGANO

a cura di Giulio Carcano

#### 134 Storia del trapianto d'organo solido

P.A. Grossi

#### 135 Trapianto di rene

G. Carcano, M. Tozzi, G. Ietto, G. Soldini, D. Iovino

Cenni storici

Indicazioni al trapianto renale: il ricevente

Interventi chirurgici pretrapianto

Allocazione degli organi: compatibilità ABO, cross-match, istocompatibilità

Tecnica chirurgica

Complicanze del trapianto di rene

Risultati e prospettive future: donatore marginale e donatore a cuore fermo

#### 136 Trapianto di cuore

M. Rinaldi, M. Boffini, D. Ricci

Cenni storici

Indicazioni al trapianto

Tecnica chirurgica

Terapia immunosoppressiva

Risultati

#### 137 Trapianto di fegato

B. Gridelli, S. Gruttadauria, M. Spada, A. Luca, P.G. Conaldi, D. Pagano, G.B. Vizzini

Indicazioni

Tecnica chirurgica

Gestione postoperatoria e immunosoppressione

Follow-up post-trapianto di fegato

Ruolo della radiologia nel trapianto di fegato

Trapianto di fegato in età pediatrica

Nuove tecnologie per il trapianto di fegato da donatore vivente

#### 138 Trapianto di pancreas

R. Dionigi, G. Carcano, M. Tozzi, F. Villa, G. Ietto

Anatomia

Diabete mellito

Indicazioni al trapianto di pancreas

Tecniche chirurgiche

Complicanze del trapianto di pancreas

#### 139 Trapianto di polmone

A. Bertani, L. De Monte, P. Vitulo

Indicazioni e patologia polmonare

Insufficienza respiratoria terminale e supporto extracorporeo

Tecniche di trapianto

Risultati

Innovazioni e futuro

## **140Trapianto clinico di intestino**

A.D. Pinna, A. Lauro, C. Zanfi

Indicazioni al trapianto

Tipi di trapianto

Immunosoppressione

Rigetto

L'esperienza Modena-Bologna 2000-2009

Conclusioni

## **141Organi artificiali**

G. Carcano, M. Tozzi, F. Rossi, M. Franchin, F. Villa, A. Romanzi

Fegato artificiale e bioartificiale

Cuore

Prospettive future

[www.studenti33.it](http://www.studenti33.it)

## **Terapia medica nel paziente chirurgico**

G. Carcano, P.F. Interdonato

## **Chirurgia basata sull'evidenza**

S. Rausei

## **Principi di oncologia clinica**

E. Bajetta, L. Celio

## **Radioterapia oncologica**

R. Orecchia, B. Jereczek-Fossa, P. Fossati

## **Principi di medicina legale per il chirurgo**

M. Tavani, M. Picozzi

# Chirurgia

Basi teoriche e chirurgia generale

# SEZIONE I

## Aspetti generali

a cura di Renzo Dionigi

Capitolo 1 Cenni di storia della chirurgia

Capitolo 2 Indagini diagnostiche

Capitolo 3 Periodo perioperatorio

Capitolo 4 Principi di tecnica chirurgica

Capitolo 5 Anestesia

Capitolo 6 Disordini della coagulazione e dell'emostasi

Capitolo 7 Turbe dell'omeostasi

Capitolo 8 Complicanze postoperatorie

Capitolo 9 Infezioni chirurgiche

Capitolo 10 Nutrizione del paziente chirurgico

Capitolo 11 Immunobiologia chirurgica

# Capitolo 1

## Cenni di storia della chirurgia

G. Armocida, R. Dionigi, G. Dionigi, L. Boni, F. Rovera

### Alle origini

G. Armocida, R. Dionigi

Le testimonianze del passato, le cronache, le sillogi ordinate dei documenti non sono sufficienti per esse stesse a costruire la storia delle idee e delle esperienze umane, perché l'interpretazione dialettica del reale e le vicende dell'uomo si presentano in forme diverse secondo l'esperienza del vivere, del ricordare o del ricostruire narrando. Se i lineamenti della ricostruzione sono frutto della visione di chi assume il compito dell'indagine, l'impegno rigoroso nella ricerca si deve congiungere allo sforzo di cogliere e interpretare i problemi affrontati, come solo una storiografia attenta e sensibile è in grado di fare. Impegnandoci qui in un breve sguardo sulla chirurgia, dai tempi più remoti a oggi, dobbiamo ricordare che nella medicina l'oggetto di una ricerca storica non può essere una sola branca in senso stretto, perché non hanno certo valore le distinzioni puramente pratiche dei settori di specializzazione e perché l'autonomia di una disciplina non si stacca dall'albero maestro dell'arte del guarire. Anche la chirurgia era nata e cresciuta dentro le dottrine della medicina colta alle quali è poi tornata per il suo percorso trionfale degli ultimi duecento anni, dopo l'arco di tempo di alcuni secoli di storia europea medievale e moderna in cui visse in parte una dimensione separata. Nel progredire delle conoscenze scientifiche, l'intima compenetrazione tra medicina e chirurgia discende dall'unità di legge biologica e dal criterio di studio comune di fronte ai problemi diagnostici, al giudizio clinico e alle scelte di condotta terapeutica.

Poiché i documenti del passato possono acquistare significati nuovi e valori imprevisti mutando il contesto storiografico in cui vengono

elaborati, anche un quadro storico globale, di introduzione a un trattato come questo, non può essere affrontato solo con una rassegna cronologica delle tappe fondamentali dei progressi medici e scientifici. Aprirebbe il rischio di aggregazioni più sterili che produttive. Se si considera la letteratura medico-scientifica di ogni tempo, ci si accorge che molto spesso essa non è legata solo all'angolo visuale dell'attendibilità e verificabilità tecnico scientifica del momento, ma anche all'ottica della ideologia a cui appartiene e all'area di cultura in cui si sviluppa. Le tesi degli scrittori di medicina devono essere prese in considerazione sotto tutti questi diversi profili e l'indagine storiografica tiene sempre conto di queste differenze e dei relativi criteri di valutazione. Confermata la necessità di rispettare questa saldatura, non dobbiamo rinunciare a una sintesi che, superando gli obblighi della semplice e tradizionale registrazione di nomi e date, permetta di segnalare qualche aspetto della complessità dei fatti storici intrinseci alla chirurgia, asseverando la convinzione che alla base di ogni analisi di questo tipo non possono restare estranee le generali considerazioni che mettono sempre in rapporto le idee momentanee della scienza con il processo storico complessivo in cui si sviluppano. Gli attuali orientamenti della ricerca sono certamente il frutto di fecondi legami tra la storia e la medicina militante, nonché di un'efficace saldatura con il rinnovamento storiografico generale, e in queste pagine cercheremo di soffermarci brevemente su qualche aspetto di una lunga storia, non tanto per compiacerci del percorso compiuto nel mutare e nell'aggiornarsi delle dottrine mediche e della clinica, ma per avvicinarci con adeguata consapevolezza all'esame dei cambiamenti che stanno ora segnando il modo di intendere i problemi della salute, per meglio comprendere le idee e i metodi del presente, per affrontare le contraddizioni e le perduranti insicurezze dottrinarie nel volgere del tempo, per orientare criticamente la lettura delle questioni aperte. La nostra breve rassegna cercherà di non trascurare le tappe italiane della storia, augurandosi altresì di riuscire a stimolare il lettore verso ulteriori approfondimenti.

Il medico e il chirurgo, intrecciando le loro competenze in varia guisa, sono stati i protagonisti di un impegno di cura che nel passato poteva contare su mezzi molto limitati e che solo dalla metà del secolo XIX ha potuto avviarsi verso sostanziali capacità risolutive con lo straordinario progredire scientifico e tecnologico. Fino dall'antichità si era posto l'interrogativo se fosse corretto distinguere malattie di interesse medico da malattie di interesse chirurgico, affrontabili con competenze e con mezzi di cura diversi. Il concetto unitario si trovava espresso già nella letteratura ippocratica, che esaltava la potenza della chirurgia capace di intervenire dove non arrivava il soccorso della medicina: «quaecumque non sanant medicamenta, ea ferrum sanat;

quae ferrum non sanat, ea ignis sanat; quae ignis non sanat, ea incurabilia putare oportet». Nel suo stesso significato etimologico, χειρουργία o *chirurgia* indica la cura con arti manuali e il chirurgo è sempre stato colui che per sanare si avvaleva dell'uso della mano, nuda o munita di strumenti, ma sempre seguendo le indicazioni del suo intelletto razionale.

Sappiamo che il *Giuramento di Ippocrate* ci pone, a questo proposito, un problema di non facile interpretazione. Vi leggiamo, infatti, la raccomandazione al medico di non compiere atti chirurgici, ma sappiamo anche che la distanza tra medicina e chirurgia in quella epoca non era affatto così decisa e nelle altre opere ippocratiche la chirurgia era considerata uno dei normali compiti del medico. Circostanze e fattori complessi determinarono in passato disgiunzioni e ricongiunzioni della prassi della medicina e della chirurgia, in momenti storici e culturali diversi, ma nella storia dell'Europa l'allontanarsi della manualità chirurgica dalle dirette attività del medico sembra piuttosto frutto di un'atmosfera medioevale nella quale si determinarono le differenze di ruoli che durarono diversi secoli, fino al definitivo superamento di una condizione subalterna del chirurgo, avvenuta meno di duecento anni fa.

La storia della chirurgia prese inizio nelle più antiche forme di vita dell'uomo. Un'organizzazione razionale delle conoscenze teoriche e delle procedure pratiche si poteva scorgere già nelle prime civiltà dei tempi più remoti e la linea evolutiva progredì poi lungo percorsi differenti nelle diverse aree del mondo. Per molti secoli i cambiamenti della chirurgia, delle sue teorie, dei suoi metodi e dei suoi strumenti erano avvenuti molto lentamente. Le idee della scienza, generalmente, impiegavano tempi lunghi per entrare nel bagaglio delle pratiche terapeutiche. Negli ultimi duecento anni, invece, l'irrompere delle più mature e solide conoscenze biologiche nel mondo della medicina ha determinato vere e profonde rivoluzioni e un continuo rinnovarsi di scoperte e progressi. La velocità di tanti stimoli nuovi di aggiornamento richiede ora un collegamento incessante e puntuale tra i laboratori della ricerca e le corsie degli ospedali, e anche nell'arco di tempo della vita professionale di un medico si assiste a sostanziali rinnovamenti di idee e di mezzi. Lungo questi percorsi, anche recenti, non sono mancati episodi di successi effimeri o ingannevoli, ma la chirurgia ha raggiunto tappe di grande importanza, nemmeno immaginabili prima, e non rallenta il suo cammino lungo questa strada.

Le lontane fonti della nostra cultura si cercano nelle antiche popolazioni del bacino del Mediterraneo. Il pensiero scientifico della classicità greco-romana si prolungò nella ricca cultura degli arabi, nella scolastica del Medioevo cristiano, nei centri di particolare

interesse come la Scuola salernitana, per essere accolto poi nelle nascenti Università delle nazioni europee. Del resto sappiamo che il percorso dei centri propulsori della medicina si spostò sempre seguendo, via via, i trasferimenti del potere economico e politico. Se nel Rinascimento e nei primi tempi dell'età moderna fiorivano i centri italiani, nei secoli seguenti i maggiori stimoli furono presenti nei più ricchi Paesi dell'Europa centrale e settentrionale, fino all'affacciarsi dei nuovi mondi americani e asiatici.

## **Dai primordi alla classicità greca e latina**

---

I primi atti chirurgici furono certamente quelli compiuti da uomini inesperti e senza istruzione di fronte alle necessità di eventi traumatici. Dai primi remotissimi passi empirici il percorso portò poi alla costituzione di dottrine regolari e ogni antica civiltà ci ha tramandato testimonianze di un esercizio chirurgico governato da specifiche conoscenze, praticato da figure capaci di lenire le sofferenze, curare le ferite, incidere gli ascessi, con ruoli e posizioni differenti nelle società a cui appartenevano. Tanti aspetti dell'antico esercizio di medicina e di chirurgia ci sono stati chiariti dalle fonti letterarie, da quelle artistiche e archeologiche. Lo straordinario capitolo della paleopatologia, che esplora con moderni metodi di indagine le ossa e gli altri resti biologici giunti fino a noi in quantità non trascurabile, offre informazioni dirette sulle malattie di cui soffrivano le popolazioni più antiche e aiuta a capire come venivano curati i guasti dell'organismo. Ci dà la prova dell'azione della mano dell'uomo che intervenne in lontanissimi tempi e in popolazioni primitive sul corpo ferito o malato che soffriva. Troviamo traccia di fratture ossee degli arti e delle vertebre, indubitabilmente affrontate con abilità risanatrice, con esiti in guarigioni buone e guarigioni cattive. La trapanazione cranica sul vivente – che era già codificata con precisione dai testi medici greci di età ippocratica, indicanti la tecnica di apertura e di perforazione dell'osso con trapano perforante o a corona, le complicanze possibili a carico dell'osso o delle meningi e le precauzioni atte a prevenirle – era notoriamente eseguita da molte popolazioni primitive che mostrarono di saperla padroneggiare bene. Le indicazioni erano ristrette per lo più alle fratture del cranio e talvolta forse alla malattia mentale, ma i dati archeologici e antropologici suggeriscono di pensare anche a origini più ampie che non risiedevano solo nella chirurgia razionale, ma si collegavano forse a remote basi di interventi rituali, eseguiti sia sul vivente, sia sul cadavere.

Nelle tracce culturali di antiche popolazioni di diverse regioni del



mondo si possono trovare testimonianze remote di un passaggio dalla chirurgia e dalla medicina esercitate in modo istintivo da uomini istruiti solo attraverso tradizioni ed esperienze empiriche a un corpo regolare di conoscenze codificate. Nel costituirsi delle dottrine e delle tecniche trasmesse con l'autorità di una letteratura specifica, si trovano gli elementi che portarono alla formazione delle prime scuole. Dal mondo egizio antico ci sono state trasmesse testimonianze di conoscenze chirurgiche relativamente progredite e anche gli scavi archeologici nelle regioni della fertile mezzaluna, dove fiorirono le civiltà mesopotamiche, continuano a offrire archivi di tavolette d'argilla con testi di ricchezza straordinaria per i nostri studi.

La più ricca fonte letteraria sulla medicina dell'antichità è costituita certamente dai testi greci del cosiddetto *Corpus Hippocraticum*, che raccoglie molti trattati medici, tradizionalmente attribuiti a Ippocrate, il medico nato nell'isola di Coos, ma composti verosimilmente in epoche diverse e in genere non anteriori alla metà del V secolo a.C. Tuttavia, anche al di fuori dei testi propri della medicina, informazioni preziose per conoscere le antiche prassi della chirurgia ci possono venire dalla lettura di altre grandi opere della letteratura antica. Gli stessi poemi omerici sono ricchi di riferimenti precisi all'intervento risanatore sulle ferite degli epici eroi. Sappiamo che la chirurgia della Grecia antica non era sorretta da una buona conoscenza dell'anatomia, ma era in grado già di suggerire tecniche utili in molti quadri patologici.

Tra le civiltà dell'Italia preromana, gli Etruschi lasciarono prove della loro capacità con le raffinate lavorazioni in oro sui denti. Su Roma antica si riversò poi tutto l'ampio bagaglio di cognizioni greche, arricchite dalle esperienze acquisite in Egitto e nell'epoca splendente della medicina alessandrina. Le riconosciute qualità dei greci e delle loro scuole mediche li resero protagonisti principali dell'arte del curare nella società romana, dove esercitavano indifferentemente la medicina e la chirurgia. Anche Galeno (129-210 ca.), il più grande dei medici di quell'epoca e autorità indiscussa per molti secoli, era nato a Pergamo, in Asia Minore, e si era formato nella medicina greca. Egli fu capace di profonde elaborazioni di pensiero. Sulla base di esperienze e osservazioni personali, giunse a costruire un sistema anatomo-fisiologico in cui trovava sistematizzazione l'antica dottrina degli umori, intesi come costituenti l'organismo e dal cui disequilibrio si facevano discendere gli stati di malattia. L'opera di Galeno, che fu accettata come dogma e governò ogni interpretazione fisiopatologica, non trascurava campi di interesse chirurgico e certi aspetti tecnici delle procedure operatorie, come le legature dei vasi e il rischio delle lesioni dei nervi. La sua anatomia, come è noto, era ancora largamente imperfetta, ma passò resistendo a ogni critica attraverso le

elaborazioni di tanti autori successivi, arabi e del Medioevo cristiano, restando saldamente il testo obbligato di istruzione medica e chirurgica fino all'età moderna. Diversi autori della romanità lasciarono altri scritti di interesse chirurgico, sui quali non possiamo certo intrattenerci in questa sede. Basterà, a titolo esemplificativo, ricordare che due dei libri di *De re medica*, opera di Aulo Cornelio Celso, trattavano esclusivamente di chirurgia, descrivendone le premesse storiche, gli strumentari, i quadri patologici e i metodi di intervento. Nella potenza di Roma imperiale ebbe un notevole ruolo la chirurgia applicata all'apparato militare. I soldati erano curati nei *valetudinaria*, grandi complessi perfettamente organizzati e dislocati anche nelle province periferiche dell'Impero. Nell'esercito operavano persone capaci di trattare le ferite, ridurre fratture e lussazioni, estrarre corpi estranei, usare l'arte meticolosa dei bendaggi. Una categoria speciale di medici era rappresentata dai *vulnerari*, addetti alle cure dei gladiatori. Quei chirurghi, accanto alle pratiche più comuni come incidere ascessi, cauterizzare ferite, estrarre denti, sapevano affrontare anche interventi di maggiore complessità: l'amputazione degli arti (Fig. 1.1), la legatura dei vasi a scopo emostatico, le suture per riavvicinare i bordi delle ferite, l'operazione per i calcoli della vescica e della cataratta, le ernie con resezione del sacco, la tracheotomia, il taglio cesareo. Erano conoscenze assai vaste delle quali si nutrì l'esercizio della chirurgia fino all'età moderna.



**Fig. 1.1.** Beato Angelico: *I santi Cosma e Damiano e il miracolo della gamba nera* (Firenze, Museo di S. Marco).

## Le medicine di transizione e il Medioevo

Un testo a lungo ritenuto come autorevole fonte di sapere per la chirurgia si trova nell'opera di Paolo d'Egina (625-690), che offre informazioni precise sulle tecniche usate nel mondo antico. L'alto Medioevo, come è noto, fu considerato un periodo di stagnazione per le scienze. Il pensiero della classicità greco-romana faticò a sopravvivere in quel periodo e raggiunse le epoche posteriori attraverso dei filoni in cui si conservò e fu tramandata gran parte dei testi antichi. I principali binari di trasmissione della medicina furono da un lato quello del mondo islamico, che conosceva allora la sua più importante fase di espansione, e dall'altro quello cosiddetto autoctono, degli ambienti monastici cristiani e della Scuola di Salerno. Nel passaggio attraverso la cultura islamica e nella traduzione araba dei maestri di medicina dell'antichità, al vaglio e nelle acute rielaborazioni dei suoi studiosi, la chirurgia trovò certamente spunti che contribuirono ad arricchirla. Albucasis, Rhazes, Avicenna e altri

scrittori minori lasciarono rilevanti descrizioni di casistiche chirurgiche. La loro manualità confidava molto nella cauterizzazione, ma dimostrava di conoscere e saper applicare tecniche precise come l'emostasi per compressione, la sezione dei vasi fra legature, le suture intestinali con catgut o seta. L'organizzazione dei luoghi della medicina e della chirurgia nell'Islam mostrava centri di cura e di istruzione medica ispirati a modelli complessi, veri ospedali con sale di degenza, differenziazione delle patologie, biblioteche.

Il monachesimo, diffuso sia in Oriente sia in Occidente, rappresentò l'altro binario di trasmissione del patrimonio classico, ma tra il IX e il XII secolo ebbe importanza soprattutto la medicina di Salerno, considerata il primo esempio di una scuola laica nel Medioevo cristiano. In quell'ambiente animato da molte figure di valore non mancarono opere di qualche interesse per la chirurgia. Ruggero da Frugardo diede una sistematica codificazione delle norme chirurgiche, con notevoli spunti di originalità, come i drenaggi con cannelli di sambuco nelle ferite profonde, le suture delle lesioni intestinali con seta e ago sottile o l'uso del setone negli interventi per gozzo. La sua *Rogerina*, che conteneva anche un'ampia descrizione di strumenti, divenne il testo di chirurgia più adottato nelle scuole europee. Verso il 1250, Rolando da Parma ne diede un'elaborazione commentata, introducendo nuove idee, come la posizione inclinata del paziente nell'operazione di ernia. Quei maestri dimostravano di considerare la chirurgia un atto del medico, sapevano muoversi nelle ferite penetranti del cervello, come in quelle del polmone o dell'intestino, trattare i vasi e affrontare le difficoltà ostetriche.

Quando tramontava la fortuna della Scuola salernitana, in molte città europee stavano nascendo le Università, che si imposero come le sedi autorevoli dell'istruzione regolare in medicina. La chirurgia vi trovò subito posto nell'ampio ventaglio di discipline che venivano insegnate e raggiunse le sue migliori espressioni nell'opera di alcuni autori che lasciarono segni di valore. Da una celebre famiglia di chirurghi di Lucca nacquero Ugo Borgognone (m. 1252) e suo figlio Teodorico (1205-1298), che dimostrò non comuni capacità di intuizione. Si ricorda che, opponendosi alla convinzione tradizionale, egli affermava che nelle ferite il pus era un fatto che poteva ostacolare e non favorire la guarigione. Aveva anche proposto l'uso di spugne imbevute di sostanze soporifere per diminuire la sensibilità del paziente. Lanfranco da Milano, trasferitosi a Parigi, contribuì a far nascere la chirurgia francese. Guido da Vigevano, nel XIV secolo, raccolse nel *Liber Notabilium* il frutto delle sue buone osservazioni anatomiche. Appartenevano alla stessa epoca e allo stesso ambiente culturale Henri de Mondeville, docente a Montpellier, e Guy de Chauliac, che fu forse il più illustre dei chirurghi francesi del Medioevo.

Una considerazione particolare merita Guglielmo da Saliceto, attivo a Bologna nel Duecento. La sua opera, che mostrava qualche originalità anche nell'opporvi al largo uso dei cauteri suggerito dagli arabi, lo dimostrò capace di proclamare la necessità di tenere la chirurgia unita alla medicina, in un'epoca in cui nella pratica si stavano stabilendo, invece, certe distanze.

## La chirurgia degli empirici

Proprio in quel periodo si rafforzò la distinzione tra il medico laureato, capace di interpretare il funzionamento nascosto dell'organismo sano o malato, e l'esecutore pratico degli atti chirurgici sulle parti palesemente malate. Mentre la medicina si legava strettamente al rango e alla cultura universitaria, la chirurgia era esercitata anche da persone con gradi di istruzione inferiori. Si affermarono e prosperarono forme di esercizio non istruito, affidate a chirurghi "minori" e ai barbieri, che si dedicavano all'esercizio del salasso (Fig. 1.2), su indicazione del medico, alla cura di ascessi, fistole, fratture, lussazioni in genere, ma sapevano affrontare anche gli interventi più impegnativi. Talvolta li si trovava riuniti in corporazioni che regolavano l'esercizio dell'arte su propri statuti, accentuando la loro separazione dalla medicina.



**Fig. 1.2.** Miniatura fiamminga del principio del secolo XVI: *Il salasso* (dal *Breviario Grimani*, Venezia, Biblioteca Marciana).

Lungo alcuni secoli, dal Medioevo all'età moderna, tutta la chirurgia, comprese le operazioni più impegnative, quali la litotomia, l'ernia o la cataratta, era stata praticata anche da empirici, individui dalla formazione irregolare, senza alcuna istruzione di scuola, addestrati a manualità nelle quali risultavano capaci di abili successi. C'erano

anche gli itineranti dove occorresse, su lunghe distanze, di paese in paese. Spesso appartenevano a una stessa famiglia che si tramandava da una generazione all'altra gli strumenti e le tecniche, protette come gelosi segreti. Le città di Norcia e di Preci, nell'Umbria, erano la riconosciuta patria di una tradizione antichissima che continuò a formare schiere di abili chirurghi fino all'età moderna, rinomati anche per la singolare prerogativa di essere i più esperti nella pratica di castrare i putti destinati a diventare le voci bianche tanto richieste per il canto. Sappiamo che si potevano trovare norcini in ogni parte d'Italia e in molti stati d'Europa, incamminati sui percorsi lungo i quali c'era sempre bisogno delle loro abili mani. Del resto è noto che spesso i chirurghi regolari preferivano lasciare agli empirici i campi di intervento più ardui e nessuno dubitava che essi fossero capaci di punte di vero valore e maestria. Nel meridione d'Italia fiorirono altre realtà assai particolari, come le famiglie dei Vianeo a Tropea o dei Branca in Sicilia che sapevano riparare guasti o ferite del naso con originali tecniche di rinoplastica. Leonardo Fioravanti descrisse lo stratagemma usato per introdursi in casa dei Vianeo e carpirne i segreti dell'operazione nel 1549 a Tropea. Nella Francia moderna alcuni litotomisti raggiunsero meritevoli successi, come il provenzale Pierre Franco (1505-1570) o i due monaci Jacques de Beaulieu (1651-1719) e Jean de Saint Come (1703-1781). A Milano un norcino era in servizio nelle corsie dell'Ospedale Maggiore ancora nella seconda metà del Settecento.

## **I chirurghi e la riabilitazione dell'anatomia**

---

Alla fine del Medioevo la medicina, che cominciava a sottrarsi all'imperio della tradizione e al testo di Galeno, avviò una profonda trasformazione delle sue conoscenze. Con la riabilitazione dell'anatomia, che partì dallo studio direttamente compiuto sul cadavere, i chirurghi ne furono i primi propulsori. Il testo tanto innovatore di Andreas Vesal (1514-1564), *De humani corporis fabrica*, aveva visto la luce nel 1543, ma era stato preceduto dal lavoro di altri sagaci chirurghi e anatomici che seppero pubblicare opere già orientate all'osservazione moderna, basata sul «visus et tactus», come fece Berengario da Carpi (1460 ca.-1530). Nel 1511, Giovanni da Vigo (1450-1525) aveva pubblicato una preziosa raccolta di norme razionali per la medicazione delle ferite, la legatura delle arterie, le indicazioni e le tecniche delle operazioni, compresa la trapanazione cranica. Costituì un capitolo a sé l'opera somma di Leonardo da Vinci (1452-1519), che anche nell'anatomia fu capace di profondissime nuove osservazioni, ma in genere i grandi contributi anatomici del

Cinquecento, prima e dopo Vesal, furono dati da autori che erano anche abili chirurghi. Gabriele Falloppio (1523-1562) raccolse grandi meriti per le sue dimostrazioni anatomiche; Realdo Colombo (m. 1599), a Padova, sosteneva la dottrina della circolazione polmonare e nel 1559 la descriveva con osservazioni sperimentali. Andrea Cesalpino (1519-1603) proponeva uno schema che comprendeva il grande circolo e il movimento del sangue nelle vene, diretto dalla periferia al centro del corpo umano. Sebbene non ne avesse riconosciute le esatte funzioni, Gerolamo Fabrizi d'Acquapendente (1537-1619) aveva, dal canto suo, descritto fin dal 1603 le valvole venose e la loro distribuzione nell'albero vasale. Leonardo Botallo (m. 1587 ca.) studiò le ferite d'arma da fuoco, Giulio Cesare Aranzio (1530-1589) affrontò lo studio del feto. Il veneziano Michelangelo Biondo (1497-1565), che operò a Napoli, è ricordato per aver raccomandato l'applicazione dell'acqua fredda nella medicazione delle ferite. Giovan Andrea Della Croce (m. 1575) fu autore nel 1573 di un trattato che rimase testo classico di istruzione per più di un secolo. Gaspare Tagliacozzi (1545-1599), autore nel 1597 del *De chirurgia curtorum per insitionem*, propose la tecnica della rinoplastica, che in precedenza era nota solo agli empirici, illustrando il metodo italiano dell'operazione. La sua opera è dimostrativa anche dei non rari intrecci tra i campi della medicina e della morale e dei loro effetti. Infatti la correzione dei difetti del naso, intesa come atto capace di modificare la natura, incontrò severissime critiche religiose e in realtà la rinoplastica non tornò in uso che alla fine del Settecento. In Germania operò Wilhelm Fabry von Hilden, noto come Fabricius Hildanus (1564-1634), uno dei massimi chirurghi del tempo e certamente uno dei più celebri chirurghi della storia. Il nome più autorevole della chirurgia del Cinquecento fu però sicuramente quello di Ambroise Paré (1510-1590). Nato in una modesta famiglia del Nord della Francia, fu avviato all'arte della chirurgia, secondo un costume diffuso all'epoca, partendo dai gradini più modesti, come allievo di barbieri-chirurghi nell'esercito e iniziò quella carriera partecipando alla grande campagna di guerra nell'Italia settentrionale, dove compì le sue prime esperienze con i feriti in battaglia. La qualità del suo lavoro e la genialità delle sue osservazioni lo portarono a raggiungere i ranghi più elevati della professione, fino al titolo di primo chirurgo della corona di Francia e una fama consolidata nel tempo. Nel suo operare si era dovuto confrontare con la nuova efficacia lesiva delle artiglierie e delle armi da fuoco, introdotte da poco come arnesi di guerra. Agì sviluppando geniali qualità di intuito clinico, rinnovando sostanzialmente diversi aspetti della pratica, con una notevole influenza presso i contemporanei e una traccia duratura. Inventò protesi e strumenti nuovi. Nel trattamento delle ferite abbandonò

infatti i metodi tradizionali dell'olio bollente e al cauterio preferì la legatura dei vasi. Tra il 1545 e il 1584 aveva pubblicato una quindicina di opere, nelle quali non mancavano espressioni di indiscutibile priorità in diversi campi chirurgici, compresi quelli ostetrici, come la descrizione in dettaglio della tecnica del rivolgimento podalico.

Nell'ambiente padovano e alla scuola del Fabrizio, aveva maturato la sua formazione scientifica William Harvey (1578-1657) che, con la *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*, nel 1628, risolse il problema della circolazione del sangue. Si cancellò l'antica dottrina di Galeno che credeva in un moto alterno del sangue, inteso come un andare e venire tra il centro e la periferia, affine al movimento delle maree e postulante un transito di sangue dal cuore destro al sinistro tramite le porosità del setto interventricolare. Per molto tempo, tuttavia, l'applicazione di queste scoperte non ebbe efficacia nella prassi terapeutica. Le malattie e lo stato di salute delle popolazioni non si erano modificati con il germogliare di idee scientifiche rivoluzionarie. Le conoscenze dei meccanismi di funzione dell'organismo inteso come macchina non offrivano reali vantaggi alle esigenze della medicina e della chirurgia, che oscillavano tra gli stimoli di una cultura rinnovata e le necessità della pratica sempre alle prese con i vecchi mali. Nel Seicento, sensibile alle idee galileiane e allo studio profondo delle minute macchine dell'organismo, osservabili con i nuovi strumenti di ingrandimento ottico, si affermava un'inclinazione ai tentativi di esperimento portati anche nel dominio della chirurgia. Possiamo ricordare Giuseppe Zambecari (1655-1728) con i lavori sull'ablazione della cistifellea, della milza, sulla resezione del fegato e la nefrectomia o le prime fallaci prove di trasfusione del sangue dall'animale all'uomo, effettuate a Cambridge e a Parigi nel 1667.

## **Il panorama chirurgico nell'età moderna**

---

L'efficacia dell'azione chirurgica tradizionale era limitata dai problemi sempre immutati che ostacolavano il suo progredire. Le ferite chirurgiche erano seguite dai fenomeni di suppurazione. Mancava ogni nozione sulla patogenesi dell'infezione e non era nemmeno sospettata un'azione dei microrganismi. Si era visto che una pulizia minuziosa delle ferite permetteva processi riparativi senza forti suppurazioni, ma il chirurgo considerava in genere positivamente la formazione di pus, come un fatto inevitabile che trovava spiegazione nella teoria degli umori. Era interpretata nella credenza della cozione, cioè di una specie di cottura degli umori discrasici, necessaria per la



loro eliminazione e per la guarigione. Nel Settecento, a fronte di una notevole diffusione di complicanze patologiche con effetti letali nei feriti, negli operati e nelle donne dopo il parto, si temevano le infezioni e le febbri putride soprattutto nei grandi ospedali a elevata concentrazione di pazienti. Il dolore e lo shock erano tra i gravi ostacoli all'azione operatoria. Di fronte al primo ci si poneva, però, con la forte convinzione che un buon chirurgo non dovesse cedere a certi atteggiamenti di pietà perché per risparmiare sofferenze si correva il rischio di non curare adeguatamente. Gli stati di shock che colpivano i soggetti operati sfuggivano a ogni possibile comprensione teorica, anzi talvolta la perdita di coscienza del paziente era vista con favore, eliminando gli inconvenienti delle reazioni al dolore.

L'ammaestramento di Paré, nel XVI secolo, aveva fatto tramontare l'uso dell'olio bollente o del ferro rovente sulle ferite, intesi a prevenire l'effetto "velenoso" dei proiettili. Si passò all'uso di balsami diversi e si formarono tendenze differenti, verso metodi "secchi" o "umidi" di medicazione. Alle suture con ago e fili di lino, seta e metallo, si preferiva sovente la sutura "secca" con fasciature. Vi era chi sosteneva l'utilità dei lavaggi con acqua fredda, chi preferiva lasciare le ferite scoperte, chi predicava di proteggerle dall'aria. Anche sulle fasciature non c'era accordo tra chi le voleva cambiate frequentemente e chi invece raccomandava il contrario. Cesare Magati (1579-1647) raggiunse una certa notorietà per la proposta di un trattamento "semplice" e razionale delle ferite, fasciando solo con un leggero panno a protezione dall'aria. Non si conoscevano, nelle loro reali problematiche, nemmeno i rischi dell'emorragia. La tecnica della legatura, nota fino dall'antichità, era rimasta sempre poco praticata. Per certi versi se ne temevano anche effetti negativi, perché poteva essere fiera di infezioni e suppurazioni. Del resto, richiedeva buone cognizioni anatomiche che il chirurgo dell'epoca non sempre possedeva. Ancora nel Seicento e nel Settecento alla legatura si preferivano la torsione dei vasi, la compressione o addirittura l'applicazione di sostanze astringenti o cauterizzanti. Tra il Seicento e il Settecento, accanto a tanti strumenti derivanti dalla tradizione antica, comparvero ferri nuovi per applicazioni specialistiche, seghe e trapani perfezionati, tenaglie per i denti, pinze cavapalle per le ferite d'arma da fuoco, sonde, siringotomi per la fistola anale, siringhe e anche il trocarre o foratoio triangolato, a noi noto come trequarti, proposto dal Santorio Santorio (1561-1636) per il drenaggio di cavità. Il quotidiano semplice esercizio del chirurgo si compiva nella pratica del salasso, certamente l'atto più diffuso e più discusso tra i mezzi terapeutici usati dalla medicina nella sua storia, osannato o screditato da schiere di medici che fino a tutto il secolo XIX non cessarono di dibattere, anche violentemente, sulla sua utilità o sugli abusi delle sue

applicazioni. Tra gli interventi più frequenti, nelle casistiche del chirurgo, c'era l'amputazione delle membra, largamente praticata sui feriti in battaglia. Alcuni raccomandavano l'amputazione immediata, per evitare le frequenti e letali complicanze settiche, altri preferivano adottare strategie attendistiche e questo dibattito restò sostanzialmente acceso fino al secolo scorso. Un'operazione molto nota e praticata già dall'antichità era la litotomia, in quanto i calcoli vescicali furono sempre una patologia di larghissima diffusione. L'incisione del perineo e della vescica con strumenti diretti verso il calcolo, rilevato al tatto dal dito che sondava la parete vescicale attraverso il retto, era l'intervento tradizionale. Nel Cinquecento, Mariano Santo (n. 1488) aveva proposto un suo nuovo metodo, detto del "grande apparecchio", con il taglio laterale che fu poi ampiamente praticato da molti litotomisti. Si eseguiva con una certa sicurezza anche il trattamento chirurgico dell'ernia inguinale e scrotale, comprimendo il sacco erniario nel canale inguinale e praticando una legatura occlusiva. La discussione che durò a lungo riguardava la conservazione o meno del testicolo, poiché molti chirurghi dimostravano di preferire la castrazione, da altri ritenuta superflua. Il calabrese Marco Aurelio Severino (1580-1656), ideatore di interessanti tecniche operatorie, fu celebrato come uno dei principali chirurghi del suo tempo. Ma anche tra i minori si trovano figure di qualche interesse, come Anton Filippo Ciucci, che pubblicò osservazioni di casi pratici, insieme a consigli e suggerimenti di ordine medico-legale per il chirurgo. Tra i chirurghi che raggiunsero considerevole notorietà in Francia si può ricordare Pierre Dionis (m. 1718) e in Inghilterra Richard Wiseman (1625-1686).

## **Nel secolo dell'Illuminismo e di Morgagni**

---

Il Settecento, percorso dai profondi stimoli dell'Illuminismo, si aprì con la pubblicazione del primo manifesto delle malattie dei lavoratori, il *De morbis artificum* (1700) di Bernardino Ramazzini (1633-1714), e si chiuse nel consolidarsi delle idee di una medicina attenta alla tutela della salute delle popolazioni secondo gli ammaestramenti del *System einer vollstaendigen medizinischen Polizey* (1779) di Johann Peter Frank (1745-1821). Fiorirono rigogliose le interpretazioni dell'organismo secondo le costruzioni dei «sistemi» a carattere ideologico-vitalistico. Le posizioni di Georg Ernst Stahl (1660-1734), Friedrich Hoffmann (1660-1742), William Cullen (1712-1790) o John Brown (1735-1788) erano accettate da larghi strati della classe medica e trovarono sostenitori fino a Ottocento inoltrato, nonostante stessero diventando oramai incompatibili con il bagaglio sempre più ricco delle scienze

naturali. Nella chirurgia primeggiavano gli ambienti di Parigi, dove la fondazione di una Accademia Reale aveva segnato, all'inizio del secolo, un importante momento di promozione della cultura chirurgica. Vi operarono figure di primo piano, come Pierre Joseph Desault (1744-1795), allievo di Jean Louis Petit (1674-1750), che fu il fondatore della clinica chirurgica all'Hôtel Dieu, o Francois Chopart (1743-1795) che propose un originale metodo di amputazione del piede. Si differenziavano anche veri settori specialistici, come quelli dell'ostetricia e dell'oculistica, che già da tempo godevano di una certa dimensione autonoma. Nicolas Andry (1658-1742), pubblicando *L'orthopédie ou l'art de prévenir et de corriger dans les enfants les difformités du corps* a Parigi nel 1741, diede la nuova definizione dell'ortopedia. Dal XVIII secolo iniziarono a svilupparsi diverse scuole di chirurgia affermate nelle principali sedi universitarie d'Europa. In Inghilterra ebbero vasta fama Percival Pott (1714-1788), che diede il suo nome alla spondilite tubercolare, e i fratelli John (1728-1793) e William Hunter (1718-1783).

Tuttavia l'esercizio della medicina tradizionale, largamente inefficace, giustificava ancora una sorta di diffidenza che condizionava il rapporto medico-paziente. Anche le persone più colte potevano nutrire sentimenti misti di fiducia e di timore verso le terapie. Un intellettuale lombardo di primo piano come Pietro Verri (1728-1797) poteva scrivere: «Poco pochissimo ajuto possiamo sperare da' medici, ed assaissimo vi è da temere [...] Se un osso mi va fuori di luogo, o mi si rompe, certamente io non posso fare a meno di ricorrere o ad un valente scultore, o ad un chirurgo, a meno che io non mi accontenti di rimaner deforme, o storpio, dopo molti pericoli e spasmi. Quindi è che della chirurgia abbiamo un reale bisogno, laddove della medicina ne possiamo ragionevolmente far senza». Ma non era unanime il coro di adesione fiduciosa alla chirurgia. Possiamo accorgercene leggendo una lettera scritta da Carlo Castelli, canonico e professore di matematica e fisica a Milano, al Conte di Carpenè di Torino nel dicembre 1771: «[...] aggravata di flussione dell'occhio ed il chirurgo Moscati, impostore come tutti gli altri di tal professione, continua la vigna delle visite». Lo stesso Verri ci suggeriva una spiegazione, quando diceva che la chirurgia era divisa «in due parti, giacché sono due mestieri realmente diversissimi che fa il chirurgo. Un mestiere è dipendente dalla facoltà medica, ed è fallacissimo; l'altro mestiere è quello di operatore, ed ha norma e principj sicuri. Il chirurgo, per ciò che concerne i tumori, i mali cutanei, gli empiastri, i pronostici e giudizj sull'origine, qualità e rimedj; per questa parte, dico io, è ciurmatore al pari del medico [...] L'altro mestiere che fa il chirurgo, cioè quello d'operatore colla mano, ha principj sicuri. Chi sa l'organizzazione delle ossa ed il meccanismo col quale sono congiunte [...] chi sa

l'anatomia, come saper la deve un chirurgo, può salvar la vita legando un'arteria squarciata da una ferita; può estrarre inocuamente un corpo estraneo intruso nel corpo umano; può restituire la vista, liberando l'asse dell'occhio da un corpo opaco; qui non v'è dubbio alcuno, che l'arte del chirurgo non abbia principj sicuri, e non sia di giovamento». L'opera destinata ad avere le maggiori influenze sulla nuova medicina fu quella di Giovan Battista Morgagni (1682-1771), che diede sistemazione al metodo anatomico-clinico. Il suo *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*, pubblicato nel 1761, insegnò che la fenomenologia clinica delle malattie poteva trovare spiegazione nelle lesioni individuabili all'autopsia ed è ritenuto l'atto di fondazione della «patologia d'organo» e della medicina localistica. L'ammaestramento di Morgagni non ebbe subito applicazione pratica perché ancora per diversi decenni la medicina e la chirurgia furono governate dall'autorità delle visioni sistemiche e vitalistiche che sopravvivevano nelle ambiguità di un periodo di transizione pur foriero di grandi novità. Ma all'inizio dell'Ottocento, nell'abbraccio con le trasformazioni dottrinarie della chimica e della fisica, la medicina uscì dalle incertezze alimentate dal sopravvivere di visioni diverse e si consegnò alla nuova lezione della clinica. La malattia non era più vista nello squilibrio degli umori o delle forze vitali, come per secoli in precedenza, ma si localizzava, classificava le patologie e dava maggiore forza anche all'operare di chi poteva intervenire con mezzi chirurgici per riparare o eliminare i guasti visibili dell'organismo. Lo stetoscopio, proposto nel 1819 da René Théopile Laennec (1781-1826) per auscultare il torace, non era solo un nuovo strumento, ma costituiva un passaggio rivoluzionario a un diverso modo di pensare la malattia. Per usarlo il medico doveva disfarsi di tutte le idee stratificatesi nella medicina lungo i secoli e aderire alle nuove visioni della clinica che vedeva le malattie negli organi e negli apparati. Istruiti in questa rinnovata cultura, si era finalmente in grado di comprendere e spiegare su basi oggettive le alterazioni dell'organismo e proprio il concetto delle malattie localizzate riavvicinava la cultura del medico e quella del chirurgo.

## **Verso le sicurezze della chirurgia**

---

Tra la fine del Settecento e la metà dell'Ottocento, nell'intreccio di fermenti intellettuali, politici e sociali, si rinnovarono molti aspetti della società. Tante innovazioni scientifiche e tecniche rendevano possibili imprese che prima non erano nemmeno immaginabili, alimentando un ottimismo fiducioso nelle conquiste del progresso, che toccava anche le esigenze e le aspettative della medicina. Il clima

nuovo fece cambiare la formazione, la prassi e anche il ruolo sociale e professionale del chirurgo. Passati i tempi delle due chirurgie, “maggiore” e “minore”, e delle loro storiche differenze – anche se alcune antiche corporazioni dei barbieri e dei chirurghi tardavano a tramontare – tra la fine del Settecento e l’inizio dell’Ottocento l’addestramento alla professione si spostò definitivamente nelle sedi universitarie (Fig. 1.3) e si legò intimamente a quello della medicina. I grandi chirurghi si identificavano ancora con i maestri di anatomia delle Università e in Italia si trovavano nomi di primissimo piano. Antonio Scarpa (1752-1832), a Pavia, rappresentò una punta eccellente di espressione del pensiero morgagnano, con lavori di fondamentale importanza sulle ernie, sugli aneurismi e sulla cataratta. Tra i maggiori chirurghi romani si possono ricordare Giuseppe Flajani (1741-1808) e Carlo Guattani (1707-1773). La scuola dell’Ospedale Maggiore di Milano fu illustrata da Giovan Battista Palletta (1748-1832) e da Giovan Battista Monteggia (1762-1815), autore di un trattato che ebbe larga diffusione fino alla metà dell’Ottocento. Giuseppe Baronio (1759 ca.-1811) compì esperimenti sugli innesti autoplastici animali, preziosi per il risorgere della chirurgia plastica, se non anticipatori delle idee sui trapianti. Michele Troia (1747-1828) fu autore di acute osservazioni sul periostio e sulle malattie della vescica urinaria.

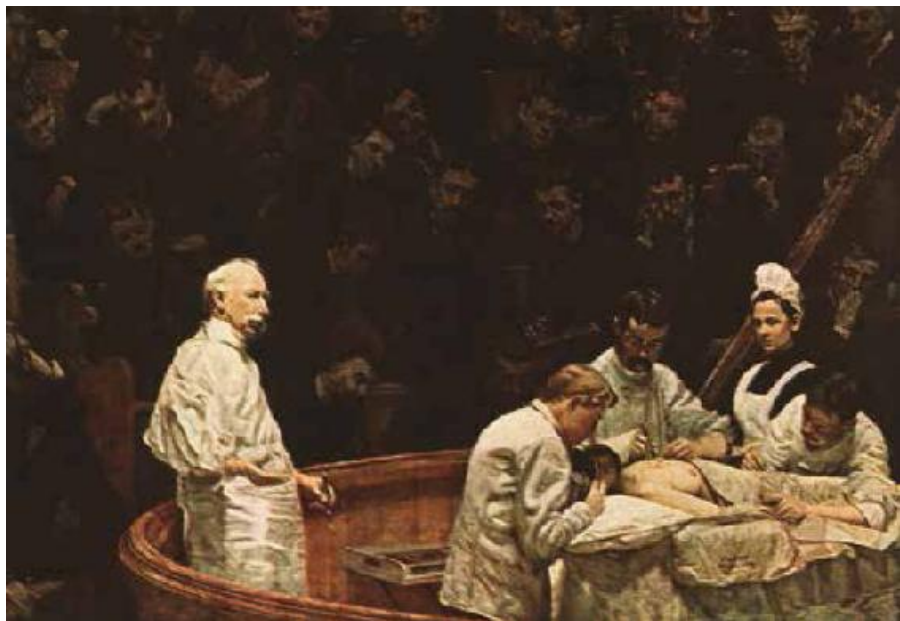


**Fig. 1.3.** Thomas Eakins (1844-1916): *La lezione clinica del Professore Agnew* (Philadelphia, University of Pennsylvania).

Se il ruolo dei medici e dei chirurghi era rimasto sempre quello dettato dai limiti delle loro conoscenze e dei loro strumenti largamente fallaci, le trasformazioni delle conoscenze biologiche e il rinnovamento tecnologico ottocentesco furono forieri di veri, profondi e sostanziali successi. Alla metà dell'Ottocento, la medicina abbracciava definitivamente il suo statuto di scienza biologica dal quale non si sarebbe più allontanata e sul quale avrebbe fondato le principali successive scoperte. I fenomeni fisiologici venivano indagati su basi ampiamente rinnovate, in schemi fisici e chimici che i medici delle generazioni precedenti non avrebbero ancora potuto capire. La conoscenza delle cellule e dei tessuti, il disvelarsi della patologia cellulare, la medicina fisiologica e sperimentale, capace di fondare la sua prassi su certezze oggettive, l'affermazione convincente della dottrina microbica aprirono vie insperate che portarono al culmine della vittoriosa lotta sulle malattie infettive e al rapido cammino delle tecniche chirurgiche. All'inizio del secolo, M.F. Xavier Bichat (1771-1802) aveva introdotto il termine di tessuto, mentre si affermava la teoria cellulare soprattutto con Matias Jacob Schleiden (1804-1881) e con Theodor Schwann (1810-1882), che nel 1839 aveva pubblicato il suo trattato di osservazioni microscopiche. Considerata la cellula come elemento base della vita, si passò a studiarne i mutamenti di struttura e di funzione per cercare di scorgervi i segni della patologia, come fece Rudolph Virchow (1821-1902) nel 1859. Claude Bernard (1813-1878) dettò nel 1865 le direttive precise del nuovo indirizzo sperimentale nella ricerca, con *l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. La farmacologia, con una sua crescita parallela, abbandonava le strade dell'antica materia medica e diventava una disciplina scientifica sperimentale, saldamente collegata alla fisiologia, sicché alla fine del secolo si giunse a impiegare in terapia sostanze ricavate in laboratorio, senza il ricorso ai modelli della natura, in grado di rispondere alle mutate esigenze della terapia medica e di quella chirurgica.

Nelle applicazioni pratiche dell'arte del guarire, durante l'Ottocento, fu soprattutto la chirurgia a trarre immediati e concreti profitti dalle novità della scienza e a rinnovare profondamente i suoi strumenti, ottenendo, prima della fine del secolo, successi entusiasmanti. Un chirurgo che fosse nato alla fine del Settecento e fosse stato addestrato al suo mestiere verso l'inizio dell'Ottocento, avrebbe imparato la manualità della professione secondo regole derivanti dalle tradizioni antiche. Avrebbe avuto buone conoscenze utili ad affrontare le operazioni impegnative: l'ernia, la litotomia per i calcoli della vescica, il taglio delle fistole anali, la ricostruzione plastica di parti lese, la riduzione delle fratture, le amputazioni, la legatura dei vasi e campi di interesse specialistico, come l'affondamento del cristallino opacato

dalla cataratta e le manovre ostetriche. La sua abilità era legata al saper condurre le operazioni con la maggiore rapidità possibile per ridurre il dolore, che era scarsamente o per nulla controllato dai pochi rimedi anestetici noti. Non era obbligato a operare in sale chirurgiche d'ospedale, anzi interveniva per lo più a domicilio o in qualsiasi ambiente attrezzato estemporaneamente, a mani nude, e le macchie di sangue sulla sua giacca erano testimonianza del suo impegno. La perfetta qualità degli atti e della conduzione della sua mano dovevano poi confrontarsi con il destino postoperatorio sempre incerto, spesso insidiato dall'insorgere di gravi e gravissimi fatti settici generali che vanificavano l'intervento. Il suo motto al paziente doveva sempre essere lo stesso: «io ti ho operato, Dio ti può guarire». Purganti e idratazione, fasciature e sanguisughe accompagnavano e seguivano l'operazione. Il malato era immobilizzato da robusti aiutanti e da cinghie strette per ridurre i contorcimenti che potevano ostacolare l'azione. Il campo era pulito con spugne di acqua ghiacciata, la ferita era trattata con il nitrato d'argento come caustico e i lembi si avvicinavano con cerotti. Il chirurgo operava con il proprio arsenale di strumenti fabbricati da armaioli specializzati. Il dolore, l'emorragia, lo shock e l'infezione erano i fattori di rischio fondamentali che ostacolavano l'avanzata della chirurgia. La ferita era seguita da quella che veniva definita come febbre irritativa e la guarigione avveniva raramente per prima intenzione.

Già agli inizi del secolo si superarono tappe cliniche di grande significato. Nel 1809, negli Stati Uniti, Ephraim Mac Dowell (1771-1830) eseguì un'ovariectomia su una donna di quarant'anni. Il centro propulsore della nuova chirurgia si trovava però in Francia, dove Guillaume Dupuytren (1777-1835) fu maestro di vaste schiere di allievi. Tra i francesi spiccò il nome di Jean Civiale (1792-1867), che seppe avviare l'originale metodo litotritore per estrarre i calcoli dalla vescica. In altre nazioni europee fiorivano centri di rinnovamento della chirurgia, con figure come Johann Friedrich Dieffenbach (1792-1847) o Vincenz von Kern (1760-1829) nei Paesi di lingua tedesca, John Bell (1763-1820) e Astley Paston Cooper (1768-1841) in Inghilterra. Tra i molti nomi italiani possiamo limitarci a ricordare Luigi Porta (1800-1875), che aveva raccolto l'insegnamento di Antonio Scarpa nell'Università di Pavia; Tito Vanzetti (1809-1888) insegnò a Padova e a Bologna Francesco Rizzoli (1809-1880) ebbe un ruolo fondamentale nell'ortopedia italiana.

## **La lotta vittoriosa contro il dolore**

---

Già alla metà del secolo XIX, la scena della chirurgia era mutata

profondamente e alla fine dell'Ottocento non restava quasi nulla delle immagini drammatiche e tradizionali. Ciò si dovette certamente in gran parte all'introduzione di efficaci metodi contro il dolore. L'uso dell'oppio, della radice di mandragora, dell'alcol e delle manovre atte a ridurre il flusso ematico al cervello erano stati i tradizionali tentativi tesi a ridurre la sensibilità del paziente fino dall'antichità. Ma all'inizio dell'Ottocento i progressi della chimica e della fisica preparavano scoperte di grande vantaggio per il medico e il chirurgo. Il chimico inglese Humphry Davy (1778-1829) già nel 1799 si era dedicato al problema dell'utilizzo dei gas recentemente scoperti per indurre un'anestesia, ma senza essere ascoltato. Il suggerimento per giungere alla tappa risolutiva del problema non venne dai luoghi della medicina, ma fu raccolto sulla scena di certi spettacoli di pubblico divertimento con i quali, negli Stati Uniti d'America, si dimostravano gli strani effetti dei «gas esilaranti» sull'uomo. Girando di città in città, si incuriosiva la gente mostrando come i gas obnubilassero lo psichismo di chi li respirava. L'azione dell'etere che provocava un'intossicazione alterando coscienza e sensibilità non poteva certo sfuggire all'interesse dei medici. Intuendo quali possibilità straordinarie si sarebbero potute ottenere in chirurgia governando efficacemente quelle sostanze, Horace Wells (1815-1848), un dentista del Connecticut, propose per primo una pubblica dimostrazione di un atto chirurgico con anestesia da etere. L'esperimento sollecitato da Wells fu sfortunato, ma di lì a poco il suggerimento fu raccolto da William Morton (1819-1868), che convinse il chirurgo John Collins Warren (1778-1856) a tentare ancora l'esperimento il 16 ottobre 1846, al Massachusetts General Hospital di Boston, e si assunse così il merito della prima felice applicazione dell'anestesia eterea a un paziente chirurgico (Fig. 1.4). Accettato l'etere solforico come anestetico e diffusane subito la conoscenza, ci si volse allo studio di altre sostanze capaci di dare gli stessi risultati. Cominciava la storia della vera anestesia, proprio nell'epoca in cui nella società si andavano affermando le più ampie sensibilità per gli sforzi tesi a lenire sofferenze fisiche e morali dell'uomo. Già nel 1847, James Simpson (1811-1870) di Edimburgo iniziò a usare il cloroformio allo stesso scopo. Nell'affermarsi della nuova pratica non mancarono ovviamente discussioni che toccavano campi morali. Molte voci si levarono, per esempio, contro l'uso degli anestetici in ostetricia, non solo per i rischi degli effetti tossici, ma finanche perché sembravano allontanare innaturalmente la donna dall'imperativo etico del dolore del parto. La nascita del quarto figlio della regina Vittoria, avvenuta felicemente nel 1853 con anestesia cloroformica, contribuì a sedare le maggiori animosità. In Italia si ricordano le priorità di Alessandro Riberi (1796-1861) e di Luigi Porta, che propose nel 1847 il suo



metodo originale con una maschera da applicare alla bocca del paziente. Gli sforzi degli anni successivi furono diretti verso l'individuazione di nuove sostanze e nuove vie di somministrazione. Ebbero fugace durata i tentativi per via rettale e l'uso dei gas dominò praticamente la scena fino all'anestesia endovenosa, che si affermò solo nel Novecento, dopo la sintesi dei barbiturici. La via epidurale fu intrapresa verso il 1921. In Italia l'anestesiologia trovò un convinto sostenitore nel chirurgo torinese Achille Mario Dogliotti (1897-1966), autore di un fondamentale trattato della disciplina pubblicato nel 1936.



**Fig. 1.4.** J.Q. Adam Ward: *The ether monument* (Boston).

## Nelle guerre dell'Ottocento

---

Le guerre sono sempre state, come è ben noto, occasione di progresso per la chirurgia. Lo stesso trasformarsi delle armi e delle loro capacità lesive ha costituito, nel corso dei secoli, una continua sfida allo sforzo riparatore del chirurgo. A cavallo tra il XVIII e il XIX secolo si ebbero notevolissimi impulsi in questo settore. Un ruolo di grande importanza era stato ricoperto da Giovanni Alessandro Brambilla (1728-1800) che, avviato alla pratica chirurgica partendo dai gradini più umili nell'ospedale di Pavia, seppe giungere ai vertici della professione. Godendo della fiducia dell'imperatore, ebbe il compito di

riorganizzare nel 1785 l'accademia di chirurgia militare a Vienna. Il *Manuel du chirurgien d'armée*, pubblicato a Parigi nel 1792 da Pierre François Percy (1754-1825), costituì un titolo classico di questa letteratura. Nelle guerre napoleoniche si diedero prove magistrali dell'organizzazione sanitaria d'armata francese nelle soluzioni per il trasporto dei feriti e nell'allestimento di centri operativi. Figure di elevatissima statura professionale, come Jean Dominique Larrey (1766-1842), chirurgo capo delle armate, erano capaci di eseguire una disarticolazione d'anca in pochi minuti. Quella chirurgia sul campo di battaglia, largamente demolitiva, richiedeva velocità d'esecuzione e abilità nel tamponare emorragie e legare vasi. La guerra di Crimea, i moti del Risorgimento, le campagne per l'indipendenza d'Italia, la guerra di secessione americana, quella franco-prussiana e le imprese coloniali, con le loro tragiche conseguenze, furono gli altri teatri di ardimentose capacità e occasioni per maturare nuovi orientamenti tecnici. Le armi da fuoco perfezionate, entrate in uso dopo il 1850, con canne rigate e proiettili ogivali, avevano effetti lesivi assai gravi e creavano nuovi e maggiori problemi ai chirurghi. Il desiderio di un indirizzo più conservativo, nelle ferite degli arti, si contrapponeva sempre al timore delle frequentissime e letali cancrene. La chirurgia militare tedesca aveva avuto in Georg Friedrich Ludwig Stromeyer (1804-1876) il suo più importante riformatore. Nel corpo sanitario dell'esercito dei Savoia, dopo Alessandro Riberi (1794-1861), si distinse Francesco Cortese (1802-1883). Nella campagna di Lombardia del 1859 si era visto che la falcidia delle febbri aveva colpito molto più gravemente i feriti dell'esercito vittorioso, concentrati nei grandi ospedali di Brescia e di Milano, rispetto a quelli dell'armata sconfitta che, dispersi in molte direzioni con le colonne in ritirata, in mezzo agli stenti di faticosi trasferimenti, scamparono alla contagiosità delle cancrene nosocomiali. Il giorno dopo la battaglia di Solferino e San Martino, nel giugno 1859, si raccolse lo spunto di nuovi interventi umanitari. Colpito dalla tragica impressione di quel campo insanguinato, il ginevrino Henry Dunant (1828-1910) seppe prenderne stimolo per promuovere la fondazione della Croce Rossa Internazionale, che nacque a Ginevra nel 1863, proclamando il principio della neutralità dei feriti in guerra e di chi li doveva assistere. Su questo tema si era già alzata anche la voce di un illustre chirurgo italiano, Ferdinando Palasciano (1815-1891), che nel 1861 aveva presentato a Napoli una memoria in cui sosteneva gli stessi principi ideali. Nella traumatologia di area italiana, negli anni della prima guerra mondiale, si videro le geniali proposte delle amputazioni «cinematiche» di Giuliano Vanghetti (1861-1940). Anche sui tragici scenari delle innumerevoli guerre del XX secolo, la chirurgia ebbe impulso a nuovi strumenti e nuove capacità riparative. Riecheggia

forse l'ammaestramento ottocentesco delle ambulanze del corpo sanitario di Agostino Bertani nei Cacciatori delle Alpi nel 1859, l'organizzazione attivata nella seconda guerra mondiale e utilizzata dall'esercito degli Stati Uniti durante la guerra di Corea per portare il chirurgo sempre nelle vicinanze delle linee di combattimento, prestando così un più efficace soccorso ai soldati. L'innovazione degli ospedali mobili, i cosiddetti MASH delle unità mediche americane, che avevano lo scopo di servire da ospedali da campo nelle aree di conflitto, fece crescere grandemente il tasso di sopravvissuti tra i feriti.

## **L'antisepsi e l'asepsi**

---

La sfortunata vicenda umana di Ignac Fulop Semmelweis (1818-1865) mostra come intuizioni ammirevoli e di grande valore scientifico possano non aver risultati pratici se compiute in tempi non maturi. Già prima del 1850, osservando gli andamenti di morbilità della febbre puerperale, che era uno dei flagelli più gravi dell'ostetricia ospedaliera, e dei tassi di mortalità in due differenti reparti dell>Allgemeines Krankenhaus di Vienna, Semmelweis aveva dato il rivoluzionario suggerimento di lavarsi le mani con acqua clorurata prima di accingersi a operare. Questo semplice consiglio riduceva il rischio delle febbri, ma la sua proposta sembrò troppo provocatoria e incontrò la netta avversione degli ambienti sanitari. La raccomandazione cadde nel vuoto e la medicina non riuscì a trarne vantaggio. Costretto a lasciare la capitale, Semmelweis si trasferì in Ungheria e terminò infine tristemente la sua vita, ricoverato nell'ospedale psichiatrico di Vienna. I medici non erano ancora a conoscenza dei meccanismi dell'infezione che sarebbero stati chiariti definitivamente dalla teoria microbica giunta a maturazione nella seconda metà dell'Ottocento. L'antico dogma della generazione spontanea pretendeva che gli organismi minori derivassero spontaneamente dalla putrefazione di sostanze animali e vegetali, e l'idea che potessero, invece, venir generati da altri esseri viventi sollevava sempre furiose contestazioni. La questione della generazione equivoca era stata al centro di dibattiti vivissimi fino dal Seicento, quando ancora si era molto lontani dal poter dimostrare la trasmissione contagiosa di una malattia, dal malato al sano, attraverso un altro essere vivente. Solo su basi scientifiche più mature, nell'Ottocento si poté giungere definitivamente alla spiegazione del contagio vivo, con la dimostrazione che all'origine di alcune malattie si possono trovare dei microrganismi. Le ricerche sugli infusori e sui vermi intestinali contribuivano a far conoscere le possibilità delle

infestazioni parassitarie. Agostino Bassi (1773-1856) in un breve trattato, *Del mal del segno, calcinaccio o moscardino, malattia che affligge i bachi da seta, e sul modo di liberarne le bigattaje, anche le più infestate*, pubblicato nel 1835, dimostrò che una malattia degli allevamenti del baco da seta era causata da un fungo, cioè da un altro essere organico vivente. Trasportata in campo umano, questa osservazione incrinava tutte le antiche teorie sulle cause dei miasmi e dei veleni atmosferici, suggerendo di ristudiare l'eziologia e i meccanismi di diffusione di certe patologie. Prima della metà dell'Ottocento, la teoria dei germi aveva già diversi sostenitori, ma la dimostrazione dell'esistenza e della natura dei microrganismi fu possibile però solo dopo le scoperte della chimica. Louis Pasteur (1822-1895) chiarì il problema, descrivendo nel 1858 i microrganismi della fermentazione. Venne abbattuta definitivamente la teoria della generazione spontanea e si aprì lo studio dei germi, responsabili delle infezioni.

Dopo l'ammaestramento di Pasteur, non fu difficile il passo successivo della medicina. A Joseph Lister (1827-1912) è riconosciuta la priorità nel trattamento antisettico delle ferite. Usava acido fenico in soluzione acquosa al 5% per la disinfezione della cute e in soluzione oleosa per la medicazione delle ferite, e trattava con la stessa sostanza tutto lo strumentario e tutto quanto poteva venire a contatto, diretto e indiretto, con il campo operatorio, senza escludere le mani del chirurgo e l'aria atmosferica, che sottoponeva a irrorazione continua mediante uno spruzzatore. I primi tentativi furono eseguiti il 12 agosto 1865 e il metodo fu reso noto nel 1867. Ma anche in Italia, Enrico Bottini (1835-1903), chirurgo primario a Novara e poi professore a Pavia, aveva pubblicato fino dal 1866 i risultati di sue analoghe esperienze. Questi suggerimenti costituirono una vera rivoluzione che, insieme alla pratica dell'anestesia, trasformò completamente nell'arco di tempo di pochi anni le possibilità d'azione del chirurgo. L'antisepsi di Lister metteva eccessiva enfasi sul ruolo dell'aria atmosferica come veicolo di germi e l'uso dell'acido fenico rischiava di danneggiare anche i tessuti. In breve tempo si passò dalla tecnica antisettica a quella asettica. Piuttosto che cercare di distruggere i germi penetrati nelle ferite, si diresse l'azione a proteggere il campo operatorio dall'azione infettiva. L'asepsi era tesa a distruggere i germi sui materiali che potevano venire a contatto con la ferita, trattando gli strumenti nel forno con il calore secco o nell'autoclave con il calore umido. La priorità in queste pratiche è riconosciuta a Ernst von Bergmann (1836-1907). Dal 1878, la bollitura degli strumenti sfruttava l'azione sterilizzante del calore. Nel 1891 Curt Schimmelbusch (1860-1895) propose la sterilizzazione a secco. L'impiego dei disinfettanti fu limitato alla cura delle ferite infette o alle mani dell'operatore. A Baltimora, William Steward

Halsted (1852-1922), uno dei massimi chirurghi americani del tempo, introdusse l'uso dei guanti di gomma. La preparazione della cute si effettuava con pennellature di tintura di iodio proposta da Antonio Grossich (1849-1926) a Fiume, nel 1902.

## **I risultati positivi tra Ottocento e Novecento**

---

Gia dai primi decenni dell'Ottocento si era imposta una revisione del dottrinale della patologia chirurgica. Da quando, per operare, non erano state più sufficienti le conoscenze dell'anatomia e si erano abbandonate le antiche teorie dei sistemi per affidarsi alle nuove acquisizioni fisiopatologiche e ragionare con attenzione sulle localizzazioni delle malattie negli organi e nei tessuti, la pratica professionale si era trasformata profondamente. Questi processi avevano tolto definitivamente i chirurghi dalla storica condizione subalterna rispetto ai medici, obbligandoli a una stessa formazione universitaria. La chirurgia divenne una parte fondamentale dell'insegnamento perché si era affermata saldamente la convinzione che ogni medico dovesse saperla affrontare nella sua pratica professionale. Era chiaro che la terapia chirurgica non poteva essere praticata da tutti, doveva essere affidata a mani istruite ed era oramai inammissibile che i medici non fossero abili nelle parti basilari della chirurgia. Il successo crescente dei risultati in sala operatoria fece guadagnare prestigio alla chirurgia, che si mostrava davvero in grado di ridare la salute, di modificare il corso di una malattia e di allontanare la morte.

Si apriva il campo delle grandi operazioni affrontabili con minore timore del dolore, delle infezioni e delle altre gravi conseguenze. La chirurgia vincolata a nuove conoscenze scientifiche dovette abbandonare i letti operatori improvvisati, le sedi estemporanee, gli interventi al domicilio del paziente. Era necessario vincolarsi ai dettati dell'asepsi e incardinarsi strettamente nell'ospedale, dove erano rispettate le irrinunciabili esigenze di una organizzazione tecnica complessa. Le sale per le operazioni, con le loro attrezzature, erano i nuovi centri vitali degli ospedali e nelle corsie ospedaliere le generazioni di studenti apprendevano la professione studiando su una casistica varia e numerosa. Cambiava il modo di organizzare l'istruzione, l'addestramento, l'aggiornamento e i rapporti professionali. Alla consuetudine dei viaggi e dei soggiorni di istruzione nei grandi centri clinici qualificati, già prima della fine dell'Ottocento si affiancava il fenomeno di una stampa periodica specializzata, sorgevano e si affermavano le Società di chirurgia nazionali e internazionali, le quali riunivano regolarmente e periodicamente i loro

membri in congresso. Si andarono formando delle grandi scuole di istruzione chirurgica e per il loro ruolo trainante in Europa primeggiarono a fine secolo quelle di area tedesca, con esempi di alto valore in Francia, Italia e Inghilterra, mentre si affacciavano sulla scena i primi qualificati centri nordamericani.

Spinti dal progredire e dall'ampliarsi delle conoscenze dei diversi settori, nel grande corpo della chirurgia generale, si definirono dei campi di specializzazione, differenziandosi dapprima i rami che anche in passato erano stati animati da una loro dimensione particolare, come l'oculistica. La scena del parto, che per secoli era stata dominio femminile, nel Settecento aveva definitivamente accolto il chirurgo con l'uso di strumenti atti ad affrontare le condizioni complicate e attuando una fusione tra l'ostetricia e le operazioni della ginecologia. Alla fine dell'Ottocento assumevano proprie dimensioni specialistiche anche altri campi, quali l'urologia, la traumatologia e l'otorinolaringoiatria, mentre un processo inarrestabile portava tutta la medicina, arricchita nel dottrinale e nello strumentario, alla necessità di suddividersi in competenze speciali. Per la diagnostica si doveva superare l'abitudine al solo giudizio clinico soggettivo perché non si poteva più fare a meno dei dati oggettivi e quantificabili degli strumenti e degli esami di laboratorio. Dopo i primi colorimetri, usati per indagare la presenza di sostanze nelle urine, molti strumenti e metodi si aggiunsero via via nel dar vita a una vera medicina di laboratorio, capace di studiare la variabilità degli elementi presenti nei liquidi biologici. Con ciò si rendeva la malattia un'entità misurabile e oggettivamente dimostrabile. Karl August Wunderlich (1815-1877) aveva posto le basi della termometria clinica ed entro la fine del secolo, grazie a Scipione Riva Rocci (1863-1937), si poté misurare facilmente la pressione arteriosa. Nell'arco di pochi decenni, la diagnosi venne guidata dall'uso dei mezzi di indagine strumentale, quali il laringoscopia, l'esofagoscopia, il tracheobroncoscopia, l'otoscopia, l'oftalmoscopia, il gastroscopia o il cistoscopia. Una straordinaria rivoluzione della diagnostica per immagini derivò dalla scoperta del fisico Wilhelm Roentgen (1845-1923), che nel 1896 comunicò a Wurzburg la sua scoperta di certi raggi luminosi che permettevano di guardare all'interno del corpo umano. Karl Landsteiner (1868-1943), nel 1901, riuscì a dare la classificazione dei gruppi sanguigni e ad aprire la via per le trasfusioni che entrarono nella pratica nei decenni seguenti.

Se è vero che prima dell'introduzione dell'anestesia e dell'asepsi il chirurgo aveva possibilità d'azione molto limitate, verso la fine del XIX secolo si era aperta la strada per gli atti operatori complessi. La chirurgia dei visceri addominali si avviò intorno al 1880. Dopo le dimostrazioni della possibilità di intervenire sulla stenosi del piloro,

con anastomosi tra stomaco e digiuno, Theodor Billroth (1829-1894) eseguì a Vienna nel 1881 la prima resezione gastrica seguita da lunga sopravvivenza del paziente. Prima del 1880 si riteneva ancora che il cranio, il torace e l'addome fossero dei "santuari" inviolabili, che non potevano essere aperti se non da cause traumatiche. E nel 1896 Stephen Paget (1855-1926), un chirurgo di grandi capacità, sosteneva che la cardiocirurgia si scontrava con i limiti posti dalla natura e che nessun metodo o scoperta sarebbero stati in grado di vincere quegli ostacoli naturali. Agli inizi del Novecento, invece, molte difficoltà erano state superate e già si arrivava al miocardio per interventi riparativi, suturando le ferite dirette del cuore. La mano del chirurgo poteva entrare elettivamente nei «santuari» della grande chirurgia addominale e di una nuova chirurgia dell'encefalo. Lo pneumotorace artificiale di Carlo Forlanini (1847-1918) per la cura della tubercolosi, che era stato ideato nel 1882 e applicato nel 1894, fu una modalità di intervento sugli organi del torace. A quell'epoca, la maggior parte dei chirurghi non credeva ancora alla possibilità di aggredire direttamente questi distretti se non per praticare il drenaggio delle raccolte purulente pleuriche. La chirurgia dell'encefalo, che in precedenza era praticata solo in riparazione di ferite traumatiche, si avviò su basi più sicure e nel 1884 Rickman Godlee (1859-1925), a Londra, asportò un tumore cerebrale. Gli studi di chirurgia sperimentale, che ebbero una fondamentale importanza nella conoscenza di alcuni processi quali quelli di riparazione e di cicatrizzazione delle ferite, costituirono la base teorica degli ulteriori progressi. Lo svizzero Theodor Kocher (1841-1917) diede prove magistrali nell'operare la tiroide. Precursore e di molti anni anticipatore della chirurgia dei trapianti fu l'oftalmologo austriaco Eduard Konrad Zirm (1863-1944), che nel 1905 effettuò il primo trapianto di cornea coronato da successo completo. Anche l'anatomia chirurgica, arricchita dal contributo sostanziale di Louis Hubert Farabeuf (1841-1910), aveva fornito presupposti utili a chiarire modalità precise degli atti da compiere. Si iniziavano a usare nuovi strumenti, quali la pinza emostatica di Eugène Koeberlé (1828-1915) e la pinzetta per arterie di Jules Péan (1830-1898) (Fig. 1.5), capaci di dare maggiori sicurezze al chirurgo. Nei primi decenni del Novecento maturarono le compiute espressioni della chirurgia addominale, dello stomaco, delle vie biliari, del fegato, della milza e del pancreas. Tutti questi percorsi ebbero protagonisti di valore anche in Italia. Limitandoci solo ad alcuni nomi tra i maggiori, possiamo ricordare il pavese Edoardo Bassini (1844-1924) e la sua operazione per la cura radicale dell'ernia, attuata a Padova nel 1884 e resa nota nel congresso della Società italiana di chirurgia del 1887, che con alcune modificazioni è ancora oggi intervento di scelta. Rocco Gritti (1827-1920), a Milano, indicò il metodo di amputazione

osteoplastica del ginocchio, esempio di chirurgia conservatrice. La scuola fiorentina fu illustrata da Giuseppe Corradi (1830-1907) e Francesco Colzi (1855-1903); Antonino D'Antona (1842-1913), nell'Università di Napoli, fu studioso della chirurgia del sistema nervoso centrale; a Napoli operò anche Tito Livio De Sanctis (1817-1883); Francesco Durante (1834-1944), per molti anni clinico chirurgo di Roma, autore di un importante trattato e di notevoli ricerche di patologia ossea, aveva operato felicemente un meningioma nel 1895; Pietro Loreta (1831-1889) si distinse per la chirurgia dello stomaco; Alessandro Codivilla (1861-1912) fu eccellente maestro di ortopedia; Giacomo Filippo Novaro (1843-1934) insegnò a Genova. Tutto il bagaglio di importanti acquisizioni verificatesi nelle discipline biologiche e negli strumenti tecnologici ha permesso alla medicina del XX secolo di raggiungere entusiasmanti affermazioni, ma le applicazioni più immediate e più efficaci si sono ottenute soprattutto nella chirurgia. La sua stessa rapidità di evoluzione ha imposto alle scienze biomediche di adeguare il passo per risolvere i sempre nuovi problemi che il progredire aveva proposto. La conoscenza dei meccanismi fisiopatologici e della farmacologia aveva reso più sicure operazioni che erano note ed eseguite da secoli, abbassando in pochi anni la mortalità da livelli alti a cifre bassissime e consentendo di affrontare campi a cui prima non ci si poteva nemmeno avvicinare. Agli inizi del secolo il problema della rivascolarizzazione con anastomosi vascolare tecnicamente affidabile fu affrontato per primo da Emerich Ullmann (1861-1937) praticando il primo trapianto di rene tecnicamente riuscito su un cane. Ma il merito delle metodiche moderne per eseguire l'anastomosi vascolare è riconosciuto ad Alexis Carrel (1873-1944) che, con la collaborazione di Charles Claude Guthrie (1880-1963), descrisse le tecniche sperimentali di sutura dei vasi sanguigni lavorando a una serie di trapianti su animali che non ebbero successo, ignorandosi le problematiche del rigetto. Il nome di Carrel è anche ricordato per un metodo di cura delle ferite profonde utilizzato durante la prima guerra mondiale, attraverso l'irrigazione continua delle lesioni con un liquido antisettico preparato dal chimico Henry Drysdale Dakin (1880-1952). Negli anni Trenta, proseguendo i suoi studi sulla perfusione isolata degli organi, in collaborazione con il trasvolatore atlantico Charles Lindbergh, Carrel propose la pompa di perfusione per la conservazione di tessuti e organi *in vitro* che chiamò cuore artificiale, per il suo contributo alla perfusione degli organi. L'arricchimento dei materiali e della tecnologia perfezionava il vecchio strumentario, con l'acciaio inossidabile, gli elettrocauteri, gli apparecchi di diatermia, i bisturi elettrici, i fili assorbibili per le suture profonde. Nello studio dello shock, si misero in evidenza i correlati endocrini e si giunse alla descrizione eziopatogenetica delle forme



post-traumatiche, operatorie e postemorragiche. Si individuarono le possibilità di trattamenti efficaci, con l'uso dell'ossigeno e le trasfusioni di sangue e plasma, anche nella prevenzione durante le grandi operazioni. Si passò attraverso il periodo prevalentemente demolitivo, con larga applicazione di amputazioni, disarticolazioni, legature di arterie, ablazione di tumori voluminosi ed estesi. Si definirono indicazioni e tecniche degli interventi sulle ghiandole endocrine, sul rene e sulla prostata. Ci si avvicinò al cuore per correggerne i difetti congeniti. La chirurgia toracica, prima ostacolata da molte difficoltà tecniche per le differenze pressorie nelle cavità, si affermò dopo il 1940, avviando l'asportazione delle parti danneggiate da tubercolosi o da tumori. Non sono però mancate delusioni, specialmente in campi che non hanno corrisposto ai risultati che sembravano promettenti, come la psicoturgia di Antonio Egas Moniz (1874-1955) cui, negli anni Quaranta, si era guardato con grande fiducia come trattamento risolutivo di patologie mentali e che invece non ha dimostrato una praticabile efficacia.



La chirurgia del XX secolo ha annoverato tra i suoi principali esponenti anche numerosi italiani, autori di contributi non indifferenti. Il siciliano Gaetano Fichera (1880-1935) era clinico chirurgo a Pavia quando assunse, nel 1935, la direzione dell'Istituto dei tumori di Milano. Fu un intelletto votato alla ricerca, interessato ai temi della biologia come a quelli della chirurgia e affascinato da quel campo di studi che permetteva l'elaborazione di ipotesi di ampio respiro, come interpretazione dei fatti fisiopatologici. Propose una teoria del disequilibrio oncogenico che «riportando l'azione dello stimolo, qualunque esso sia, su un terreno costituzionalmente preparato o favorente» considerava lo sviluppo del tumore come il prodotto «della rottura delle interferenze fra sostanze inibitrici e sostanze eccitatrici delle proliferazioni cellulari». Un campo di meritato prestigio della chirurgia italiana riconosciuto internazionalmente è quello dell'ortopedia. Tra i diversi centri della Penisola emerge, per la sua importanza storica, l'Istituto Rizzoli di Bologna, tempio dell'opera ammaestratrice di Vittorio Putti (1880-1940). Di lui, Paolucci ricordava che solo chi avesse assistito ad alcune sedute operatorie, ove si affollavano chirurghi di tutte le parti del mondo, poteva apprezzare il suo valore nel campo tecnico. Nel periodo fra le due guerre, tra le scuole universitarie di chirurgia generale più ricche di prestigio si annoveravano quelle di Torino e di Roma. La prima era stata diretta dall'indiscussa autorità di Antonio Carle (1854-1927) e quindi dal suo allievo Mario Donati (1879-1946), che vi tornò nel 1928, dopo essere stato clinico chirurgo a Modena, sua città natale, e a Padova, dove era salito alla cattedra che era stata di Bassini. Donati sosteneva fermamente l'indirizzo biologico della chirurgia, che non poteva essere solo una tecnica, ma era prima di tutto clinica. Nel suo pensiero teso a concepire «la chirurgia dell'avvenire: non distruggere, ricostruire, sostituire», si scorge il presentimento dello sviluppo imminente della chirurgia degli innesti, dei trapianti e delle protesi. Quando Donati passò a Milano, la cattedra torinese venne affidata a Ottorino Uffreduzzi (1881-1943), un altro eccellente allievo di Carle. Dalla stessa scuola veniva Gian Maria Fasiani (1887-1956), pioniere dell'affermazione vittoriosa della neurochirurgia italiana, che da Padova si trasferì a Milano, succedendo a Donati che nel 1938 era stato allontanato dall'insegnamento, vittima delle leggi razziali del regime. La scuola chirurgica romana, rinforzata dalla vigorosa e lunga presenza di Francesco Durante, fu diretta dal suo allievo Roberto Alessandri (1867-1948), maestro di Pietro Valdoni (1900-1976), che la resse

molto autorevolmente. A Valdoni si riconosce anche il merito di una priorità sulla strada della chirurgia vascolare per l'embolectomia dell'arteria polmonare realizzata a Roma nel 1935 con la collaborazione di Paride Stefanini (1904-1981). Leonardo Dominici (1879-1955) operò a Napoli. Iginio Tansini (1855-1943), a Pavia, seppe proporre originali tecniche di intervento ed è ricordato per la ricostruzione mammaria con il lembo miocutaneo. Altri chirurghi di primaria grandezza che hanno segnato notevoli acquisizioni nel progresso della tecnica chirurgica italiana sono stati Giuseppe Salvatore Donati (1902-1982), Edmondo Malan (1910-1978), Luigi Torraca (1885-1962), Nicola Leotta (1878-1967), Bortolo Nigrisoli (1858-1948).

## **Le sfide dal Novecento al Duemila**

---

Se è vero che, in quasi duecento anni di storia, alcune straordinarie modifiche nelle aspettative di vita erano giunte dalla corretta applicazione dei criteri preventivi di protezione, è altrettanto vero che negli ultimi decenni la medicina e la chirurgia si sono presentate agli ammalati con strumenti capaci finalmente di garantire efficacia d'azione nel curare e nel guarire. Ci troviamo oggi a confronto con sorprendenti idee scientifiche che si offrono come nuovi modelli interpretativi delle malattie e che ci fanno pensare di essere già entrati in un'altra fase rivoluzionaria della medicina. Si prospettano margini enormi di possibilità per aspirare a una sempre più efficace lotta alle malattie e a una vita più piacevole, in un ambiente più salubre. Si tratta di obiettivi che saranno raggiungibili con il ragionato uso delle nuove risorse delle scienze e della tecnologia e per ora dobbiamo intendere che ancora i chirurghi sono i principali protagonisti sullo scenario dei raggiunti successi terapeutici.

Non possiamo ovviamente soffermarci su tutte le straordinarie trasformazioni avvenute dopo le conquiste dei nuovi farmaci, dopo gli antibiotici entrati nell'uso corrente alla fine della seconda guerra mondiale ovvero dopo gli strumenti che sopperiscono alle funzioni vitali respiratorie e circolatorie durante l'intervento. Negli anni della guerra di Corea i chirurghi americani misero a punto la tecnica del cateterismo della vena succlavia per infondere più celermente sangue e suoi succedanei in situazioni di grave shock emorragico. Nel 1953 John Gibbon Heysham (1903-1973) segnalava il successo della prima circolazione extracorporea e pochi anni dopo la macchina cuore-polmone divenne una realtà. Si era aperta una nuova fase della cardiocirurgia. Nel 1960 fu possibile utilizzare valvole artificiali e Robert Goetz (1910-2000), utilizzando uno stent di tantalio, eseguì un

bypass tra arteria coronaria e arteria mammaria.

Michael Ellis DeBakey (1908-2008) contribuì più di altri alla moderna cardiocirurgia introducendo importanti innovazioni. È stato uno dei primi a interessarsi in maniera approfondita alla chirurgia degli aneurismi, operandone con successo diversi casi già alla fine degli anni Quaranta. Nel 1950 effettuava la rimozione di una placca aterosclerotica dell'arteria coronaria. Nel 1953 eseguì con successo la prima endoarteriectomia carotidea e divenne successivamente uno dei primi chirurghi al mondo a effettuare interventi di bypass aortocoronarico che, per un lungo periodo di tempo, furono eseguiti con grande frequenza. DeBakey ebbe un ruolo rilevante anche nell'adozione nella pratica clinica di innesti di *Dacron* per la sostituzione totale o parziale di vasi sanguigni. Pioniere nell'idea e nello sviluppo di un cuore artificiale, fu il primo a utilizzare con successo una pompa cardiaca esterna per il bypass del ventricolo sinistro, nel 1966.

Agli inizi degli anni Sessanta Thomas J. Fogarthy, dopo una lunga fase sperimentale, presentò alla comunità scientifica il catetere a palloncino per l'embolectomia arteriosa, catetere che appunto da lui prese il nome. Nello stesso periodo si affacciava l'idea delle bioprotesi, con la proposta di usare degli innesti per la sostituzione delle valvole cardiache.

Il trapianto di organi rappresenta una delle più importanti conquiste della chirurgia per le modalità tecniche e per quelle prettamente organizzative in considerazione della necessità di disporre di molteplici competenze specialistiche. Tra gli anni Venti e Quaranta erano stati condotti diversi esperimenti pionieristici isolati, tutti con scarsi risultati, prima che il perfezionamento delle tecniche consentisse di avviare veramente la fase dei complessi interventi sostitutivi di organi lesi. Lo sviluppo del trapianto di rene procedette alla pari con l'evoluzione delle apparecchiature per dialisi extracorporea. Dopo tanti insuccessi, nel dicembre 1954 Joseph Murray realizzò a Boston il primo trapianto renale tra gemelli monozigoti e per la prima volta l'organo venne innestato in posizione eterotopica nella fossa iliaca. Eseguendo nel 1959 il primo allotrapianto e nel 1962 il primo trapianto di rene prelevato da un cadavere, Murray si collocava anche tra i primi chirurghi esperti nella nuova disciplina dell'immunobiologia dei trapianti, avendo acquisito esperienza nell'uso delle tecniche di immunosoppressione e negli studi sui vari meccanismi di rigetto. Nonostante i progressi delle tecniche chirurgiche, gli episodi di rigetto dell'organo si ripresentavano comunque e la barriera immunologica sembrava insormontabile. Per contrastare il rigetto si utilizzò inizialmente la *total body irradiation*, prima che la terapia farmacologica immunodepressiva desse risultati

soddisfacenti con l'introduzione inizialmente, nel 1962, dell'azatioprina, che consentì in quegli anni una riduzione significativa dell'incidenza e dell'entità degli episodi di rigetto.

Gli anni Sessanta rappresentano dunque il momento del successo chirurgico nel trapianto di rene, che divenne in poco tempo intervento di routine, soprattutto per il contemporaneo sviluppo delle tecniche di tipizzazione, dell'evoluzione del trattamento dialitico e per l'adozione di nuovi farmaci ad attività immunosoppressiva.

Negli stessi anni si apriva la strada dei trapianti di diversi altri organi. Nel 1963 Thomas Starzl aveva eseguito a Denver, nel Colorado, il primo trapianto ortotopico di fegato e nel 1967 riuscì finalmente a operare un caso con una discreta sopravvivenza. Nonostante il progredire delle tecniche, il trapianto di fegato rimase nella fase sperimentale per tutti gli anni Settanta e solo con la scoperta della ciclosporina e della sua introduzione nei protocolli di immunosoppressione i risultati migliorarono decisamente. Negli anni Ottanta il trapianto di fegato divenne un trattamento proponibile sia agli adulti sia ai bambini.

La notizia del primo trapianto di cuore sull'uomo, eseguito da Christian Barnard (1922-2001) il 3 dicembre 1967 all'ospedale Groote Schuur di Cape Town, in Sudafrica, mosse profonde emozioni collettive, e indiscutibilmente destò nuove speranze per i pazienti affetti da cardiopatie irreversibili. Agli anni Sessanta risalgono anche i primi tentativi di realizzazione di organi artificiali. Nel 1962 Willem Kolff (1911-2009) sviluppò un modello di cuore artificiale impiantabile. Questo e altri modelli non trovarono però valide applicazioni cliniche. Solo nel 1982 William de Vries, a Salt Lake City, realizzò con successo l'impianto di un dispositivo artificiale per la temporanea sostituzione della funzione cardiaca. Queste sostituzioni artificiali, che negli anni successivi sono state notevolmente migliorate dal punto di vista tecnico, sono state proposte e adottate soprattutto per supportare transitoriamente il cuore malato, permettendo la sopravvivenza al paziente in attesa del definitivo trapianto omologo.

Nel frattempo, ulteriori conoscenze sul sistema immunitario hanno permesso di intervenire sempre più efficacemente sulla reazione di rigetto, grazie anche alle ricerche di Peter Medawar (1915-1987), di Jean Dausset (1916-2009) e del nostro Ruggero Cepellini (1917-1988). I loro contributi, avendo definito con precisione molte delle peculiarità del sistema HLA, hanno permesso di caratterizzare e raffrontare le proprietà tissutali del donatore e del ricevente.

Il primo trapianto cuore-polmone fu eseguito a Stanford, nel 1981, da Norman E. Shumway (1923-1984) e Bruce Reitz. Nel 1988, in Germania, Rudolf Pichlmayr (1932-1997) introdusse la tecnica dello *split liver*, ovvero la divisione del fegato di cadavere in due porzioni: la

più piccola, fegato di sinistra, utilizzabile per riceventi pediatrici, la più grande, fegato di destra, per riceventi adulti. Contemporaneamente allo sviluppo tecnico della chirurgia dei trapianti, sia negli Stati Uniti sia in Europa, fu presto affrontata l'esigenza non solo di definire con maggior precisione alcuni aspetti giuridici, istituzionali e medico-legali di questa nuova disciplina, ma anche di istituire agenzie od organizzazioni, nazionali e internazionali, per una razionale e trasparente allocazione degli organi (Centro Nazionale Trapianti, per l'Italia, ed Eurotransplant, per l'Europa).

Tutti i notevoli recenti successi della chirurgia, alcuni dei quali abbiamo qui brevemente ricordato, si intrecciano con i progressi della diagnostica per immagini, della radiologia interventistica, dell'evoluzione della stessa anestesia e delle acquisizioni dell'immunologia. I trattamenti antishock, la nutrizione artificiale proposta alla fine degli anni Sessanta da Stanley J. Dudrick, i centri di cura intensiva e di rianimazione per il trattamento di pazienti in coma o in condizioni gravi, attrezzati per l'osservazione continua e monitorata, sono scenari nei quali oggi i chirurghi partecipano attivamente.

La videolaparochirurgia vede il suo esordio con la celioscopia di Philipp Mouret (1938-2008), che a Lione eseguì la prima colecistectomia per via laparoscopica nel 1987. La chirurgia mininvasiva, intesa quale tecnica laparo- e toracoscopica, si è sviluppata da un punto di vista sia tecnico sia scientifico anche e soprattutto per il ruolo sin qui svolto da Alfred Cuschieri. Nell'ambito, invece, di quella che è bene definire chirurgia conservativa, di grande rilievo è stato il ruolo svolto da Umberto Veronesi per la molteplicità dei suoi studi riguardanti, in particolare, la quadrantectomia per i carcinomi della mammella.

Tutte queste acquisizioni hanno rinforzato la sicurezza e la capacità risolutiva dell'opera del chirurgo alimentando nuove grandi speranze. Dobbiamo però riconoscere che i dibattiti attuali della clinica e della ricerca si complicano e si allargano anche oltre il dominio della medicina, per entrare in aspetti che toccano profondamente la coscienza dell'uomo. Le attuali frontiere della ricerca biologica riportano le responsabilità dei medici e degli scienziati al centro del dibattito per la coesistenza di valori e interessi contrapposti, influenzanti la stessa società. Diverse istanze vengono dal dominio delle problematiche morali e irrompono con forza nella medicina, veicolate da potenti movimenti di opinione. Negli ultimi anni del XX secolo si è discusso proprio di questo. La comunità scientifica che esplora la complessità dei processi biologici ha allargato al suo esterno il dibattito sulle possibilità di intervento, che sembrano illimitate, così da proporsi alla società anche con più forti accenti etici e

deontologici. Nella lotta contro la sofferenza e nel desiderio di dominare le malattie, gli uomini di medicina attendono ancora di superare altre tappe per giungere a una maggiore chiarezza sui fenomeni biologici che ancora resistono alle nostre capacità di spiegazioni. Di fronte a certe posizioni e alle tante perduranti incertezze, in ogni epoca la medicina perfetta è stata e deve essere quella cauta e temperante non solo nell'approccio al malato e alla malattia, ma anche nel dialogo con i più vasti campi della cultura umana. La storia ci aiuta a esercitare una maggiore padronanza di metodo, favorisce l'utilizzo critico degli strumenti e accompagna la fiducia nel percorso verso il futuro. Gli ultimi anni del secolo che si è appena chiuso hanno offerto strumenti scientifici e tecnologici profondamente innovativi, aprendo sorprendenti prospettive della medicina, prima inimmaginabili. Il secolo nel quale stiamo avanzando ci conferma che i chirurghi, con gli straordinari successi raccolti nella loro storia più recente, sono ancora tra i protagonisti principali di questa avventura.

## **I chirurghi e il premio Nobel**

R. Dionigi, G. Dionigi, L. Boni, F. Rovera

Il premio Nobel è un'onorificenza di grande rilievo internazionale assegnata dal governo svedese. Il premio è attribuito annualmente a persone che si sono distinte nei diversi campi del sapere, per le loro ricerche, scoperte e invenzioni, per l'opera letteraria, per l'impegno in favore della pace mondiale «apportando considerevoli benefici all'umanità». È indiscutibilmente considerato il maggior riconoscimento dell'epoca contemporanea.

Il premio fu istituito in seguito alle ultime volontà di Alfred Nobel (1833-1896), industriale svedese e inventore della dinamite, volontà che furono firmate a Parigi il 27 novembre 1895. La prima assegnazione dei premi risale al 1901, quando furono consegnati il Nobel per la Pace, per la Letteratura, per la Chimica, per la Medicina e per la Fisica. Dal 1969 la Banca Nazionale di Svezia ha istituito anche il premio per l'Economia in memoria di Alfred Nobel.

La prima cerimonia di consegna dei premi Nobel si tenne presso la vecchia Accademia Reale di Musica di Stoccolma nel 1901 (la cerimonia di consegna del Nobel per la Pace si tiene invece a Oslo); dal 1902, i premi sono sempre stati formalmente conferiti dal re di Svezia. Re Oscar II inizialmente ebbe alcune perplessità sul fatto che questi premi fossero assegnati a personalità straniere, ma successivamente cambiò idea dopo aver compreso il valore pubblicitario che questi premi avrebbero avuto per la sua nazione.

I premi vengono consegnati durante una cerimonia solenne che si tiene annualmente il 10 dicembre, anniversario della morte di Alfred Nobel. I nomi dei vincitori vengono comunque annunciati già a partire da ottobre dai differenti comitati e istituzioni che procedono alla selezione dei premiati. L'assegnazione del premio comporta anche la vincita di una somma di denaro attualmente pari a circa 10 milioni di corone svedesi (poco più di un milione di euro). Questo premio in denaro aveva inizialmente lo scopo di permettere ai laureati di continuare il loro lavoro di ricerca senza doversi preoccupare della raccolta di fondi.

Il Nobel per la Medicina viene assegnato dall'Istituto Karolinska di Stoccolma. Sino al 1977 la procedura di valutazione e di selezione dei candidati era condotta da 19 membri dell'Istituto. Successivamente, con l'ampliamento della facoltà medica, la selezione dei candidati divenne sempre più problematica. Per di più nuove disposizioni legislative svedesi introdussero nelle istituzioni statali, e quindi anche nel Karolinska, membri esterni. Ciò ha reso sempre più difficile mantenere segrete le deliberazioni del comitato per il Nobel. Per queste ragioni, nel 1977 venne istituita una nuova organizzazione, la Nobel Assembly, che, pur essendo connessa al Karolinska, è giuridicamente e finanziariamente autonoma.

Prima di delineare gli straordinari contributi dei chirurghi ai quali è stato assegnato il premio Nobel, può essere interessante tracciare un breve profilo della vita del fondatore, Alfred Nobel.

## **Alfred Nobel**

Alfred Bernhard Nobel (Stoccolma, 21 ottobre 1833 – Sanremo, 10 dicembre 1896) (Fig. 1.6) è stato un chimico svedese. Discendente di Olof Rudbeck, scienziato e scrittore svedese del XVII secolo (secolo in cui la Svezia era fra le nazioni più potenti del Nord Europa), nato in un'agiata famiglia di ingegneri, Nobel ricevette un'istruzione privata a Leningrado, dove la sua famiglia si trasferì quando era giovanissimo. Imparò diverse lingue, nelle quali si esprimeva correntemente: inglese, francese, tedesco, russo e svedese.



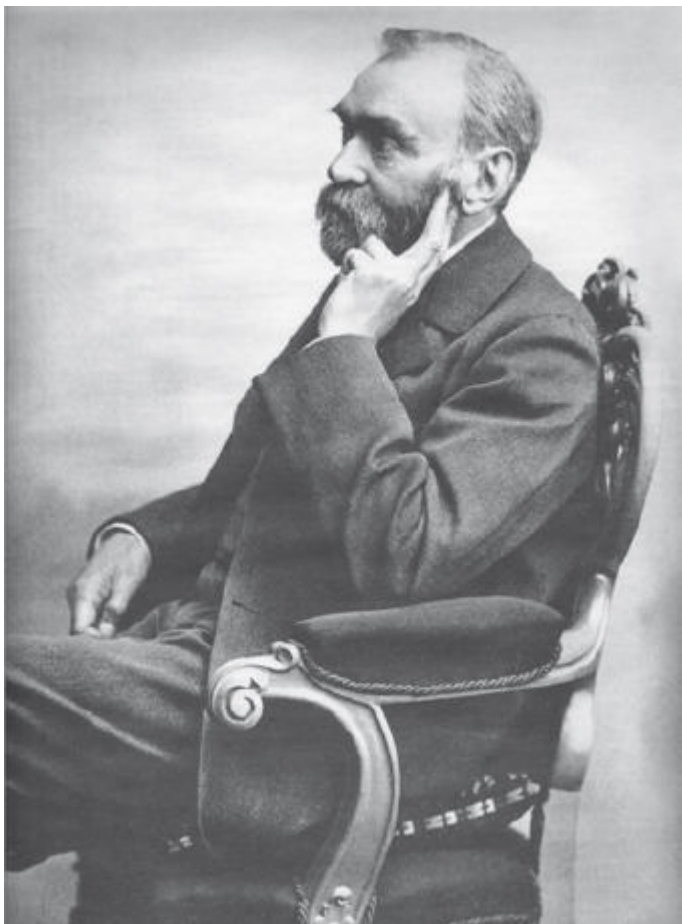


**Fig. 1.6.** Alfred Nobel.

Nel 1850 lasciò la Russia per recarsi negli Stati Uniti, ove lavorò per diversi anni alle dipendenze di un altro ingegnere svedese, John Ericsson, noto per aver costruito la corazzata *USS Monitor*. Nel 1867 inventò la dinamite, riuscendo a far assorbire la nitroglicerina (inventata una ventina di anni prima dall'italiano Ascanio Sobrero) da una polvere inerte in modo da renderla maneggevole. La sua avveduta gestione della scoperta gli permise in breve tempo di aprire società e laboratori in una ventina di Paesi, tra i quali uno dei maggiori stabilimenti di produzione in Italia, ad Avigliana (TO). Acquisì la disponibilità di circa 350 brevetti, rendendo il suo gruppo finanziario uno dei più potenti del mondo occidentale. Ma l'apice del successo coincise con un evento tragico: durante un esperimento esplosivo in una delle sue fabbriche morì il fratello, mentre il padre, che assisteva all'esperimento, perse le gambe.

Nobel ebbe anche velleità letterarie e scrisse un certo numero di

poesie e drammi; a un certo punto della sua vita pensò anche di dedicarsi esclusivamente a questa attività. Il 27 novembre del 1895 sottoscrisse il suo famoso testamento, con il quale istituiva quei riconoscimenti che oggi sono noti come premi Nobel.

Un anno più tardi morì per un'emorragia cerebrale nella sua casa sulla Riviera Ligure, a Sanremo. Nobel istituì il famoso premio omonimo proprio perché si era accorto della terrificante potenza distruttiva della sua invenzione; in qualche modo volle rimediare al "danno" fatto con la premiazione dei personaggi che si erano distinti nelle discipline che in qualche modo sensibilizzano e aiutano l'uomo a vivere in modo più piacevole la propria vita.

Tutti sanno cosa sia il premio Nobel, ma pochi, forse, associano questa prestigiosa onorificenza al nome di un chimico svedese inventore di una sostanza divenuta celeberrima per la sua grande utilità, ma anche per il suo terribile potere distruttivo: la dinamite. Questo esplosivo ha indubbiamente contribuito moltissimo al progresso dell'umanità (basti pensare alla sua applicazione nella costruzione di gallerie, ferrovie e strade) ma, come tutti i ritrovati scientifici, presenta pur sempre il rischio di essere usato per scopi diversi. Un problema che Nobel stesso percepì in modo pressante nella sua coscienza, tanto da precipitare in una grave crisi esistenziale.

## 1909: Emil Theodor Kocher

---

Emil Theodor Kocher nacque a Berna il 25 agosto 1841. Suo padre, ingegnere, fu un apprezzato professionista e gli insegnò a lavorare con continuità e tenacia. Grazie alle attenzioni di una madre molto premurosa e successivamente di una moglie generosa e servizievole riuscì a concludere con successo e in tempi brevi il liceo e l'università, laureandosi all'età di 24 anni. Come insegnanti di chirurgia ebbe Demme, Lücke, Billroth e Langenbeck.

Subito dopo la laurea fece diversi viaggi in Europa ed ebbe l'occasione di incontrarsi con Billroth a Vienna, Lister a Edimburgo e Pasteur a Parigi. In seguito alla chiamata di Lücke a Strasburgo, nel 1872 fu nominato, a soli 31 anni, professore ordinario di chirurgia e direttore della clinica chirurgica dell'Università di Berna, dove rimase per 45 anni sino al pensionamento. Come assistente di Lücke e successivamente come *Privatdozent* pubblicò un lavoro sperimentale sull'emostasi (per torsione delle arterie) nel *Langenbeck's Archiv*, pubblicazione che venne particolarmente apprezzata da Billroth. In seguito a indagini morfologiche e anatomo-patologiche propose un nuovo metodo per la riduzione delle lussazioni di spalla che fu largamente utilizzato non solo per le lussazioni recenti, ma anche per

le recidive.

Innumerevoli furono i contributi di Kocher in chirurgia. Lo si ricorda per le sue pinze emostatiche, le sue incisioni cutanee, per il trattamento dell'ernia inguinale, per la mobilizzazione del duodeno. Nel suo testo di chirurgia sono descritte tecniche di chirurgia addominale, di ortopedia e anche di neurochirurgia. Influenzato dagli insegnamenti di Lister prestò particolare attenzione alle complicanze infettive in chirurgia e in poco tempo, sotto la sua direzione, la clinica di Berna divenne il primo centro europeo ove la guarigione delle ferite avveniva per prima intenzione e senza drenaggi. I suoi contributi sulle infezioni in chirurgia si avvalsero anche della collaborazione del batteriologo di Berna Ernst Tavel, con il quale, nel 1892, pubblicò a Basilea la seconda edizione di *Vorlesungen über chirurgische Infektionskrankheiten*.

Kocher tenne corsi di chirurgia anche a medici militari ed ebbe pertanto occasione di studiare sperimentalmente le ferite da arma da fuoco, così contribuendo allo studio degli effetti esplosivi dei proiettili. In collaborazione con von Schjering presentò ricerche originali sulla modalità di azione dei proiettili di piccolo calibro e ad alta velocità. Su questo argomento tenne, nel 1874, una lettura magistrale a Roma in occasione di un International Medical Congress. Numerosi furono i contributi di Kocher alla chirurgia addominale. In *Magenresektion (La resezione gastrica)* egli descrive una nuova tecnica: la pilorectomia e la successiva gastroduodenostomia. In *Excisio recti (L'escissione del retto)* descrive la preliminare resezione del coccige, tecnica che era stata proposta inizialmente da Kraske e che Kocher estese con la resezione di un tratto di sacro. In *Choledochoduodenostomia interna (La coledoco-duodenostomia interna)* definisce la tecnica di asportazione dei calcoli biliari dalla parte terminale del coledoco. In *Mobilisierung des Duodenum (La mobilizzazione del duodeno)* delinea la tecnica di mobilizzazione tuttora utilizzata in diverse situazioni di patologia duodenale.

Indipendentemente da questi e da molti altri contributi sperimentali e clinici in molteplici settori della chirurgia, la scoperta che valse a Kocher il premio Nobel fu la conseguenza di ciò che può essere definito uno scherzo della natura. Infatti, per la mancanza di iodio nell'acqua e per la scarsità di alimenti, una rilevante quota della popolazione giovanile svizzera era, a quei tempi, affetta da voluminosi gozzi che necessitavano la tiroidectomia per evitare fenomeni compressivi sulla trachea. Kocher, associando la propria tecnica di antisepsi a una profonda conoscenza anatomica e a una meticolosa tecnica chirurgica, trattò con rara perizia più di 9.000 pazienti. Durante la sua carriera ridusse la mortalità perioperatoria dal 13% a meno dell'1%. La sua dissezione era sempre così meticolosa che nella

maggior parte dei casi tutto il tessuto tiroideo veniva rimosso (contrariamente a quanto facevano altri grandi chirurghi dell'epoca, compreso Billroth) e, per ironia della sorte, Kocher ebbe l'occasione di caratterizzare una complicanza sino ad allora non descritta: il mixedema. Inizialmente egli definì questa condizione come *cachexia strumipriva* e la ritenne correlata a una lesione tracheale. Solo in seguito a una revisione accurata dei suoi casi, si rese conto che la complicanza era correlata alla completa rimozione del tessuto tiroideo, mentre era assente in quei casi ove erano presenti residui tiroidei. Queste osservazioni consentirono approfondimenti sulle funzioni della ghiandola tiroidea, chiarirono la patogenesi del cretinismo congenito ed endemico, del mixedema postoperatorio e crearono le premesse per la terapia sostitutiva. Per queste ragioni, nel 1909, venne assegnato a Kocher il premio Nobel per le ricerche riguardanti la fisiologia, la patologia e la chirurgia della tiroide, avendo inoltre creato le premesse per la terapia sostitutiva delle funzioni ghiandolari.

Kocher morì per insufficienza renale il 17 luglio 1917. Alla sua morte il famoso chirurgo britannico Sir Berkeley George Andrew, Lord Moynihan of Leeds disse di lui: «Il mondo perde il suo più grande chirurgo».

## 1911: Allvar Gullstrand

---

Allvar Gullstrand era un oculista svedese, vincitore del premio Nobel per la Medicina nel 1911 per i suoi studi sull'astigmatismo e sulla correzione chirurgica della cataratta. Il suo nome non sempre è incluso nella lista dei chirurghi che hanno ricevuto il Nobel poiché oculista, tuttavia oggi vi è consenso nel considerare questi specialisti come membri della comunità chirurgica, dato che all'inizio del Novecento erano considerati chirurghi.

Allvar Gullstrand, primogenito di Pehr Alfred Gullstrand e di sua moglie Sofia Mathilda nata Korsell, nacque il 5 giugno 1862 a Landskrona, in Svezia. Frequentò le scuole di Landskrona e di Jönköping per poi iscriversi all'Università di Uppsala, che lasciò nel 1885 per continuare gli studi di medicina a Vienna per un anno e quindi laurearsi a Stoccolma nel 1888. Per tre anni fu assistente del più famoso oculista svedese, il professor J.E. Widmark, e nel 1894, a soli 32 anni, divenne professore di oculistica presso l'Università di Uppsala.

Gullstrand può essere considerato un autodidatta in un settore che egli stesso creò e che egli stesso definì: l'ottica geometrica e fisiologica. Le basi di questa nuova scienza furono esposte nel 1890 nella sua tesi

*Bidrag till astigmatismens teori (Contributo alla teoria dell'astigmatismo)*. Le sue teorie furono successivamente confermate in tre opere: *Allgemeine Theorie der monochromatischen Aberrationen und ihre nächsten Ergebnisse für die Ophthalmologie (Teoria generale delle aberrazioni monocromatiche e il loro immediato significato in oftalmologia)*; *Die reelle optische Abbildung (La vera immagine ottica)*; *Die optische Abbildung in heterogenen Medien und die Dioptrik der Kristalllinse des Menschen (L'immagine ottica nei media eterogenei e il potere diottrico del cristallino)*. Questi suoi lavori e altri successivi furono più volte premiati dalle più importanti accademie scientifiche svedesi.

In collaborazione con la Zeiss sviluppò lenti per la correzione dell'astigmatismo e per la sostituzione della cataratta estratta. Inventò un particolare fotometro per la misurazione precisa della minima quantità di luce percepibile da parte di pazienti con severe oftalmopatie. La scoperta che lo ha reso famoso rimane comunque l'oftalmoscopio, tuttora usato nella diagnosi delle più importanti patologie dell'occhio.

Gullstrand partecipò attivamente anche alle vicende della Facoltà di Medicina, del Consiglio di Amministrazione dell'Università di Uppsala e dell'Accademia Svedese delle Scienze, interessandosi soprattutto di alcuni aspetti di carattere amministrativo.

Morì per un ictus il 28 luglio 1930, all'età di 68 anni.

## **1912: Alexis Carrel**

---

Nel 1912, un anno dopo l'assegnazione del premio a Gullstrand, Alexis Carrel divenne il terzo chirurgo a ricevere il Nobel «per le sue ricerche sulle suture dei vasi e sui trapianti di organi».

Alexis Carrel nacque a Lione, in Francia, il 28 giugno 1873. Suo padre, che si chiamava anch'egli Alexis Carrel, era un uomo d'affari che morì quando il figlio era in giovane età. Alexis fu quindi cresciuto ed educato dalla madre, Anne Ricard. Si iscrisse a medicina presso l'Università di Lione e qui si laureò nel 1900. All'inizio della carriera frequentò l'ospedale di Lione e contemporaneamente insegnò anatomia chirurgica nell'Istituto diretto dal professor Jean Léon Testut.

L'interesse di Carrel per la chirurgia vascolare si destò quando era ancora studente, nel 1894, in seguito all'attentato al Presidente della Repubblica francese Sadi Carnot, che venne ucciso da una coltellata che recise la vena porta. Secondo i migliori chirurghi di Francia sarebbe stato impossibile riparare la lesione e arrestare l'emorragia. Secondo Carrel, invece, se i chirurghi fossero stati in possesso della tecnica di sutura dei vasi avrebbero potuto salvare la vita di Carnot.

Carrel esprime pubblicamente questa sua opinione e i chirurghi suoi superiori si dissociarono da essa.

Nel 1903 egli fu testimone di un altro drammatico evento che interferì negativamente con la sua carriera chirurgica. Mentre assisteva alcuni pellegrini infermi alle grotte di Lourdes, si prese cura di una donna in gravi condizioni, apparentemente per una forma preterminale di tubercolosi. Dopo essersi immersa nelle acque di Lourdes, la donna si riprese immediatamente e poi sopravvisse per altri 34 anni. Quando Carrel espose il caso ai suoi colleghi chirurghi fu deriso per la sua ingenuità e gli stessi colleghi infierirono su di lui al punto da impedirgli di superare per ben due volte l'esame previsto per essere accolto nella facoltà medica. Frustrato da questo atteggiamento, che non gli permetteva di prestare la propria opera nella sua Alma Mater, Carrel nel 1904 lasciò la Francia e si trasferì negli Stati Uniti, ove venne accolto nei laboratori di fisiologia dell'Università di Chicago sotto la guida di G.N. Stewart.

Le ricerche di Carrel riguardavano soprattutto la chirurgia sperimentale e il trapianto di tessuti e di organi. Già nel 1902 pubblicò sul *Lyons Medical* una tecnica per le anastomosi vascolari termino-terminali e nel 1910 dimostrò che i vasi sanguigni potevano essere conservati per lunghi periodi e successivamente essere innestati se mantenuti al freddo. Dopo aver affinato la tecnica delle anastomosi vascolari, egli trapiantò alcuni organi – in particolare tiroide e rene – in diverse posizioni nello stesso animale e anche da un animale all'altro. Per queste ricerche gli venne conferito il premio Nobel nel 1912.

In una lettera che scrisse a Theodor Kocher dopo il conferimento del Nobel, Carrel afferma: «[...] per quanto riguarda i trapianti omoplastici di organi, quali per esempio il rene, dopo qualche mese non ho riscontrato risultati positivi, mentre per i trapianti autoplastici i risultati furono sempre positivi. È assolutamente necessario che gli aspetti biologici di questo fenomeno vengano approfonditi e solo allora potremo prevenire la reazione di rigetto dell'organismo verso il nuovo organo».

I rigorosi studi scientifici di Carrel continuarono senza alcuna pausa anche dopo il conferimento del Nobel. Egli considerò gli Stati Uniti la propria patria scientifica, ma mai rinnegò la cittadinanza francese, tanto che tornò sempre in Francia al servizio del proprio Paese in occasione delle due guerre mondiali. Morì a Parigi il 5 novembre 1944.

Robert Bárány nacque a Vienna il 22 aprile 1876. Suo padre amministrava un'azienda agricola e sua madre, Maria Hock, figlia di un rinomato scienziato di Praga, influì notevolmente sul percorso culturale del figlio. Robert, primo di sei figli, in giovane età contrasse una tubercolosi ossea che condizionò gravemente le funzioni delle articolazioni del ginocchio e, probabilmente, fu anche alla base dei suoi interessi in campo medico. Dopo aver completato gli studi medici all'Università di Vienna, per un anno divenne allievo del professor C. von Noorden, a Francoforte, e successivamente studiò neurologia e psichiatria con Kraepelin, a Friburgo. Ritornato a Vienna, entrò nella scuola di chirurgia diretta dal professor Gussenbauer e infine, nel 1903, divenne assistente nella clinica otorinolaringoiatrica diretta da Politzer, ove poté dedicarsi ai suoi due maggiori interessi: la neurologia e la chirurgia. Fu un seguace delle teorie di Flourens, Purkinje, Mach, Breuer e altri, interessandosi all'orecchio interno e in particolar modo alla fisiopatologia dell'apparato vestibolare dell'uomo. Altri ricercatori prima di lui, tra cui clinici famosi quali Purkinje e Ménière, avevano già dimostrato che varie forme di stimolazione, quali l'irrigazione del condotto uditivo esterno con acqua o con la rotazione del capo, così come alcune affezioni dell'orecchio interno, provocavano nistagmo, vertigini, capogiro e stordimento. Rimaneva incerta la patogenesi di questi disturbi. Gli studi sistematici di Bárány dimostrarono che il nistagmo era provocato sia dall'irrigazione di acqua fredda sia da quella di acqua calda, ma in direzione inversa, mentre l'irrigazione con acqua a temperatura corporea non provocava alcun effetto. Questa osservazione, definita reazione al calore, secondo Bárány era il risultato di modificazioni dell'endolinfa nei canali semicirculari, sia aumentando la sua gravità specifica con il freddo e provocando così un abbassamento del fluido, sia diminuendone la gravità specifica e causando un innalzamento del fluido. Queste osservazioni apparentemente così semplici, riportate da Bárány nel 1906 a soli 30 anni di età, gli valsero l'assegnazione del premio Nobel e consentirono per la prima volta la possibilità di valutare e definire il trattamento più adeguato delle malattie infiammatorie del labirinto, in modo tale che la mortalità «che è accertata essere del 30-50% è ora ridotta al minimo». Bárány contribuì anche a definire gli esami clinici indicativi per la diagnosi dei disturbi dell'equilibrio e per meglio chiarire alcune delle relazioni esistenti tra cervelletto e labirinto. Egli fu informato del conferimento del Nobel nel 1914, mentre si trovava prigioniero in un campo di concentramento russo. Infatti, in qualità di chirurgo civile, era stato assegnato all'esercito austriaco e in quel periodo svolse attività neurochirurgica trattando in particolare i traumi cranici. Grazie all'intervento personale del principe Carlo di Svezia, tramite la Croce

Rossa, fu liberato dal campo di concentramento nel 1916 e il premio gli venne consegnato a Stoccolma dal re di Svezia.

Malgrado i suoi successi, la comunità scientifica austriaca fu molto critica nei suoi confronti, accusandolo soprattutto di non aver mai citato nei suoi studi i contributi di altri ricercatori le cui osservazioni si ponevano alla base delle sue scoperte. Queste critiche, in verità, si mostrarono infondate, ma nonostante ciò, Bárány, deluso, abbandonò l'Austria e si trasferì in Svezia per continuare i propri studi. L'8 aprile 1936, a Uppsala, pochi istanti prima di un convegno scientifico in onore del suo sessantesimo compleanno, fu colpito da ictus e morì.

## 1923: Frederick Grant Banting

---

Frederick Grant Banting fu il primo di due chirurghi canadesi a ricevere il premio Nobel (nel 1996 il Nobel fu assegnato a Charles Brenton Huggins). In gioventù sembrava volesse diventare sacerdote, ma successivamente decise di laurearsi in medicina all'Università di Toronto, ove conseguì anche la specialità in ortopedia. Si arruolò nei Royal Canadian Army Corps e partecipò alla prima guerra mondiale. Ritornò in Canada nel 1919 e, incuriosito da un articolo in cui si descriveva l'atrofia pancreatica conseguente alla legatura del dotto pancreatico, suppose che la legatura del dotto potesse essere utilizzata per isolare l'insulina dalle cellule insulari residue. Nel 1920 espose questa sua teoria a John James Richard Macleod, professore di fisiologia all'Università di Toronto, il quale in più circostanze si dichiarò in disaccordo, per poi cedere infine alle insistenze di Banting prima di recarsi in Scozia per le vacanze estive. In quell'occasione accolse definitivamente Banting nei suoi laboratori e gli associò un giovane studente in medicina allora interno presso i laboratori di fisiologia, Charles H. Best. Durante i primi esperimenti, i due giovani ricercatori legarono il dotto pancreatico con del catgut riassorbibile, pertanto dopo alcune settimane il filo di sutura si dissolse e il dotto si riaprì. Successivamente legarono il dotto con dei fili di seta e osservarono che il pancreas andava incontro a un processo di atrofia e che l'estratto dell'organo così atrofizzato era in grado di curare dei cani che erano diventati diabetici in seguito a pancreatectomia totale. Il principio attivo contenuto nell'estratto venne chiamato *isletin*. Quando Macleod tornò dalle vacanze le ricerche dei due erano terminate ed egli, pur molto scettico, ritenne i loro studi di grande rilievo; il suo contributo consistette nel cambiare il termine *isletin* in *insulin*. A quel punto Macleod reclutò J.B. Collip del dipartimento di biochimica per affinare la tecnica di isolamento del nuovo ormone. Dopo 8 mesi dall'inizio dell'attività sperimentale avvenne con successo



la prima somministrazione di insulina nell'uomo, che Banting così descrisse: «[...] Il paziente era pallido ed emaciato, pesava solo 27 kg; i suoi muscoli erano flaccidi, aveva perso quasi tutti i capelli [...] l'alito odorava di acetone, le urine erano ricche di zucchero e la sua glicemia era altissima. Si poteva prevedere il suo decesso in pochi giorni o, nella migliore delle ipotesi entro qualche settimana [...] Iniettammo nel sottocutaneo del giovane una piccola dose di insulina in soluzione. In poche ore i livelli ematici di glucosio discesero del 25% e altrettanto avvenne per lo zucchero nelle urine. A intervalli regolari la dose di insulina fu aumentata gradualmente sino al termine della seconda settimana, quando il ragazzo divenne più vivace e attivo. Il suo aspetto migliorò notevolmente e lui stesso disse di sentirsi più energico [...]».

Il potenziale impatto di questi studi venne subito riconosciuto e Banting divenne in breve una celebrità nella comunità scientifica internazionale. Fu nominato primo professore e direttore del nuovo dipartimento di ricerche mediche dell'Università di Toronto, con uno stipendio annuale di 6.000 dollari.

Il premio Nobel, da dividere equamente con Macleod, fu conferito a Banting nel 1923 all'età di 32 anni. Banting fu meravigliato dal fatto di dover condividere il premio e, per protesta, decise di dividere la sua parte con Best. Macleod, a sua volta, divise la sua parte con Collip.

La conflittualità tra Banting e Macleod non ebbe mai termine e, quando quest'ultimo lasciò Toronto per diventare professore di fisiologia all'Università di Aberdeen, sua città natale, Banting si rifiutò persino di partecipare al pranzo d'addio del professore.

Banting continuò la propria attività di ricerca e l'esercizio della professione a Toronto, compiendo ricerche sulla silicosi e sul cancro. Allo scoppio della seconda guerra mondiale fu nominato coordinatore delle ricerche biomediche di interesse bellico per le forze armate del Nord America. Nel 1941 progettò un modello di tuta pressurizzata per la Royal Air Force inglese. Lasciò quindi il Canada come unico passeggero a bordo di un bimotore, ma poco dopo il decollo problemi al motore costrinsero il pilota a rientrare, obbligandolo a effettuare un atterraggio di fortuna. Il pilota rimase illeso e due membri dell'equipaggio morirono sul colpo; Banting rimase in coma per 20 ore e morì il 21 febbraio 1941, quattro giorni prima dell'arrivo dei soccorsi.

## **1949: Antonio Caetano de Abreu Freire Egas Moniz**

---

Antonio Caetano de Abreu Freire Egas Moniz nacque ad Avanca, in Portogallo, il 29 novembre 1874. Dopo aver frequentato la Escola do

Padre José Ramos e il Collegio de S. Fiel dos Jesuitas, si laureò presso la facoltà di medicina dell'Università di Coimbra. Si specializzò in neurologia a Bordeaux e a Parigi. Nel 1902 divenne professore presso il dipartimento di neurologia a Coimbra, ma ben presto lasciò l'incarico per dedicarsi all'attività politica. Infatti, nel 1903 fondò il Partido Centrista Repubblicano e ne fu rappresentante nel parlamento portoghese dal 1903 al 1917. Più tardi divenne ambasciatore del Portogallo a Madrid (1917) e ministro degli esteri nel 1918. Nel frattempo proseguì nell'attività clinica e nell'insegnamento della fisiologia e dell'anatomia, diventando nel 1911 professore di neurologia nella nuova Università di Lisbona.

Nel 1920 abbandonò la politica e si dedicò a tempo pieno alla medicina e alla ricerca. Nel 1927 sviluppò l'angiografia cerebrale, una tecnica che consentiva la visualizzazione dei vasi cerebrali e che divenne fondamentale nella diagnosi di lesioni cerebrali e nella definizione della strategia chirurgica da adottare. Nel 1935 fu presente a un congresso di neurologia tenutosi a Londra, durante il quale vennero presentate alcune ricerche di C.F. Jacobsen e John F. Fulton, i quali dimostrarono che la leucotomia in due scimpanse aveva ridotto notevolmente il loro comportamento aggressivo senza alcun indesiderato effetto collaterale. Da questa osservazione Moniz, con una certa temerarietà, decise di eseguire nel 1936 la prima leucotomia prefrontale nell'uomo. Utilizzando un "leucotomo" da lui stesso perfezionato, eseguì in ciascuno dei due emisferi cerebrali sei sezioni delle connessioni della corteccia prefrontale con il resto del cervello. A suo parere, i primi 40 pazienti così trattati ebbero risultati accettabili, pur ammettendo che la procedura chirurgica non era stata di grande beneficio, date le condizioni mentali di avanzato deterioramento dei pazienti. La sua conclusione fu: «La leucotomia prefrontale è un'operazione semplice, sempre sicura, che può in taluni casi essere un trattamento efficace dei disordini mentali». Moniz non seguì per lungo tempo i suoi pazienti e le valutazioni dell'efficacia del trattamento venivano fatte solo per un breve periodo. Era comunque profondamente convinto che le sezioni chirurgiche delle fibre dei lobi frontali, pur provocando un deterioramento del comportamento e della personalità, fossero comunque necessarie per trattare gli effetti debilitanti delle gravi malattie mentali. Nel 1936 scrisse la prima relazione sulla lobotomia intesa quale trattamento psicochirurgico delle gravi sindromi mentali. Sempre nel 1936 venne ferito con un'arma da fuoco da un paziente ostile e per il resto della vita fu costretto su una sedia a rotelle. Nel 1949 condivise il premio Nobel con Walter Rudolf Hess «per aver scoperto il valore terapeutico della leucotomia in alcune psicosi». All'epoca questo intervento chirurgico divenne molto popolare, non essendo ancora noto alcun trattamento

farmacologico altrettanto efficace.

Moniz continuò la propria attività psicotirurgica sino alla morte, nel 1955, nel momento in cui la sua tecnica iniziava a perdere credito e a essere persino vietata in alcuni Paesi.

## **1949: Walter Rudolf Hess**

---

Walter Rudolf Hess nacque a Frauenfeld, nella Svizzera orientale, il 17 marzo 1881. Come studente di medicina frequentò diverse università: Losanna, Berna, Berlino, Kiel e Zurigo, ove si laureò nel 1906. Sebbene il suo desiderio fosse sempre stato quello di diventare un fisiologo, all'inizio della carriera fu assistente in chirurgia e infine si specializzò in oculistica. Nel 1912 decise tuttavia di abbandonare l'attività clinica, che aveva comunque perseguito con grande profitto, per dedicarsi interamente alla ricerca, a Bonn, sotto la guida di Justus Gaule, allievo di Carl Ludwig, fondatore della moderna fisiologia, e di Max Vernworn. Allo scoppio della prima guerra mondiale prestò servizio al fronte nell'esercito tedesco come chirurgo. Al termine delle ostilità, nel 1917, all'età di 36 anni, fu nominato, pur dovendo superare molte opposizioni, direttore dell'Istituto di fisiologia dell'Università di Zurigo. All'inizio si dedicò ad alcune ricerche sulla fisiologia dell'apparato respiratorio e sugli effetti emodinamici della viscosità del sangue, dimostrando che alcuni soffii cardiaci sono da porsi in relazione con l'anemia, e suppose che ciò fosse dovuto a un'aumentata viscosità del sangue responsabile di turbolenza endocavitaria cardiaca.

Gli studi che lo condussero all'assegnazione del Nobel ebbero inizio nel 1924. Nella conferenza che egli tenne in occasione dell'assegnazione del premio disse di essere sempre stato interessato «[...] ai meccanismi neuronali per mezzo dei quali le attività degli organi interni si adattano alle continue modificazioni, e agli adattamenti che si instaurano fra i diversi organi [...]». Da tempo si era a conoscenza che il centro delle attività nervose autonome era il diencefalo. Hess fu quindi capace di tracciare una vera e propria mappa delle singole funzioni del diencefalo. Per i suoi esperimenti si avvalse di gatti, introducendo degli elettrodi nell'area cerebrale che di volta in volta veniva investigata. Al risveglio dell'animale dall'anestesia, si procedeva alla stimolazione o all'ablazione dei foci selezionati. Adottando questo modello sperimentale Hess fu in grado di riprodurre alcune funzioni autonome spontanee quali la salivazione, le modificazioni pupillari o la defecazione. Egli osservò anche che queste funzioni complesse non si limitavano alle reazioni caratteristiche del sistema nervoso autonomo, ma comportavano di

necessità anche reazioni da parte della muscolatura scheletrica, come, per esempio, quale espressione della postura di tipo difensivo, i tentativi di sfuggire a un attacco ecc. Per la prima volta, quindi, fu possibile localizzare con precisione le aree cerebrali che regolano diverse funzioni corporee.

Hess condusse questi studi ininterrottamente per un periodo di 25 anni e li riassunse e presentò in alcune monografie, che furono pubblicate nel 1947 e nel 1948. L'anno successivo gli venne conferito il premio Nobel.

All'età di 70 anni lasciò la cattedra di fisiologia, ma continuò a pubblicare i risultati delle sue ricerche. Morì, all'età di 92 anni, il 22 agosto 1973.

## **1956: Werner Theodor Otto Forssmann**

---

Werner Theodor Otto Forssmann nacque a Berlino il 29 agosto 1904. Dopo aver frequentato a Berlino l'Askanische Gymnasium, si iscrisse all'Università di Berlino, ove si laureò in medicina nel 1929 per poi specializzarsi in chirurgia presso l'August Viktoria Heim, un piccolo ospedale di Eberswalde, vicino a Berlino. Durante la sua formazione come chirurgo, Forssmann fu deluso in più circostanze dall'impossibilità di valutare direttamente la funzione cardiaca o di somministrare direttamente nella cavità cardiaca alcuni farmaci senza dover ricorrere alla puntura percutanea. Dopo avere osservato su una rivista scientifica un disegno in cui alcuni fisiologi francesi stavano ai lati di un cavallo apparentemente sano tenendo in mano un sottile tubo che era stato introdotto nel cuore dell'animale attraverso la vena giugulare, Forssmann si convinse che la stessa tecnica poteva essere usata anche nell'uomo. Per questioni esclusivamente estetiche ritenne che nell'uomo fosse meglio utilizzare una vena del braccio.

Pertanto, quando ancora era un giovane specializzando in chirurgia, chiese il permesso di tentare il cateterismo cardiaco nell'uomo. Il direttore della scuola, Richard Schneider, gli consigliò di eseguirlo dapprima su animali da esperimento, ma Forssmann si rifiutò e propose di effettuarlo su se stesso. Schneider glielo proibì, per cui il giovane chirurgo suggerì di eseguire la procedura su un paziente in fin di vita. Schneider non accettò nemmeno questa proposta, che sarebbe apparsa temeraria ai più perché contraria ai principi etici e avrebbe certamente creato uno scandalo.

Forssmann decise di procedere comunque sperimentando la nuova tecnica su se stesso. Ritenne che un catetere ureterale potesse essere appropriato in questa circostanza e ben sapeva che tutta la strumentazione necessaria era comunque conservata nella sala

operatoria sotto la responsabilità di un'infermiera di nome Gerda Ditzen. Egli cercò per alcuni giorni di instaurare un rapporto di amicizia con la donna, e nelle sue memorie scrisse: «Incominciai a girare attorno a Gerda come un gattino gira attorno a una scodella piena di crema».

Essendo venuta a conoscenza che Schneider non aveva concesso a Forssmann il permesso di eseguire l'esperimento su se stesso, Gerda Ditzen si offrì come volontaria per questo primo tentativo e Forssmann si disse d'accordo. Pertanto, nell'estate del 1929, Gerda Ditzen preparò la sala operatoria con tutta la strumentazione necessaria, emozionata all'idea che sarebbe entrata nella storia della medicina. Permise a Forssmann di legarle braccia e gambe al tavolo operatorio. Il giovane chirurgo, in anestesia locale, fece una piccola incisione in corrispondenza della vena antecubitale e vi introdusse il catetere ureterale «[...] senza alcuna resistenza per tutta la sua lunghezza, ovvero 65 cm», come si legge nel suo resoconto. A quel punto, nonostante si fosse spazientita, la Ditzen acconsentì a fare diverse rampe di scale per recarsi in radiologia a confermare il posizionamento del catetere nell'atrio destro.

Questa impresa avrebbe potuto rappresentare una pietra miliare nella moderna cardiologia, ma all'inizio Forssmann fu severamente criticato per aver adottato temerariamente una tecnica che comportava rischi apparentemente inaccettabili.

In seguito egli eseguì diversi altri cateterismi cardiaci e anche un'angiografia con mezzo di contrasto su se stesso. Infine, scoraggiato dalle continue critiche e dall'ostilità dei colleghi, abbandonò queste ricerche e si dedicò all'urologia. La tecnica del cateterismo cardiaco rimase nel dimenticatoio fino a quando due medici, André Cournand e Dickinson Richards, del Presbyterian and Bellevue Hospitals di New York, entrarono in collaborazione per perfezionare la tecnica. Solo 12 anni dopo il primo tentativo di Forssmann, nel 1941, Cournand e Richards adottarono definitivamente la tecnica nell'uomo.

Nel 1956, 27 anni dopo la temeraria impresa, Forssmann riemerse dall'oscurità per condividere con Cournand e Richards il Nobel. Egli ricevette allora grandi onori dai suoi concittadini e nel 1956 venne nominato professore onorario di chirurgia e urologia all'Università Johannes Gutenberg di Mainz, in Germania. Tuttavia, poiché i colleghi non gli dimostrarono mai simpatia, deluso e amareggiato tornò a fare l'urologo in una piccola comunità di campagna. Morì di infarto mentre si trovava alle terme nella Foresta Nera, il 1° giugno 1979.

Charles Brenton Huggins nacque il 22 settembre 1901 ad Halifax, nella Nuova Scozia. Nel 1924 si laureò in medicina ad Harvard. Dopo aver completato la specializzazione in chirurgia all'Università del Michigan, nel 1927 venne chiamato come membro fondatore della nuova facoltà di medicina dell'Università di Chicago. Al suo arrivo il direttore del dipartimento di chirurgia Dallas Phemister lo incoraggiò a dedicarsi all'urologia, sebbene Huggins non avesse ricevuto una formazione specifica in questa disciplina. Dopo aver «imparato a memoria» alcuni trattati di urologia in tre settimane, l'urologia per lui divenne «la regina delle scienze» e si trovò a essere uno degli urologi più famosi del tempo. Fu pertanto promosso direttore della divisione di urologia e tenne questa cattedra per 25 anni. Nel 1951 lasciò l'incarico per diventare direttore del Ben May Laboratory for Cancer Research, da lui fondato. La realizzazione di questo importante centro di ricerca fu possibile grazie alla cospicua donazione di un certo Ben May, che fece fortuna in Alabama con il commercio del legname. L'attività di ricerca di Huggins si rivolse prevalentemente al controllo endocrino dell'apparato urogenitale maschile, in particolare della ghiandola prostatica. Fu soprattutto colpito dall'osservazione che la castrazione in periodo prepuberale preveniva lo sviluppo del cancro prostatico. Dopo aver isolato chirurgicamente la prostata del cane, egli fu in grado, per la prima volta, di raccogliere le secrezioni della ghiandola per eseguire un'accurata analisi biochimica. In tal modo dimostrò che le secrezioni della ghiandola subivano in modo differente l'effetto di alcuni ormoni: aumentavano per azione degli androgeni e diminuivano per azione degli estrogeni. Questa osservazione, di grande rilievo, fu alla base della sua scoperta successiva, ovvero la possibilità di rallentare la crescita del carcinoma prostatico con la manipolazione ormonale.

Nei primi anni Quaranta Huggins pubblicò le sue prime eccezionali osservazioni riguardanti gli effetti dell'orchietomia e della terapia ormonale esogena in pazienti con cancro prostatico metastatizzato, riportando una remissione delle lesioni nell'80% dei casi e una frequente radicale scomparsa della sintomatologia dolorosa durante il trattamento.

Avendo inoltre osservato che, in seguito all'orchietomia, i livelli di cortisolo plasmatici rientravano nella norma, ipotizzò una relazione tra la funzione adrenocorticale e la progressione del cancro prostatico. Di conseguenza, propose la surrenectomia bilaterale nei casi di cancro avanzato senza risposta alle altre terapie. Negli anni Cinquanta condusse studi analoghi per il carcinoma della mammella, confermando che era possibile condizionare la crescita di questi tumori con la manipolazione ormonale, e fu il primo chirurgo a eseguire la surrenectomia bilaterale per il cancro della mammella

metastatizzato.

Nel 1966 ricevette il premio Nobel per le sue ricerche sperimentali riguardanti le relazioni esistenti tra secrezione ormonale e crescita neoplastica e per le loro applicazioni pratiche in clinica. Le conclusioni di Huggins a questo riguardo furono: (1) alcuni tipi di cellule neoplastiche differiscono in modo evidente dalle cellule da cui derivano nei confronti della risposta alle modificazioni ormonali; (2) alcuni tumori sono ormono-dipendenti e le cellule neoplastiche muoiono quando viene a mancare l'azione di ormoni specifici; (3) alcuni tumori possono scomparire quando si somministrano nella dose appropriata composti a elevata attività endocrina.

Huggins continuò la propria attività di ricerca nei suoi laboratori per molti anni e morì a Chicago, nella sua casa di Hyde Park, il 12 gennaio 1997.

## **1990: Joseph E. Murray**

---

Joseph Murray nacque a Milford, nel Massachusetts il 1° aprile 1919. Nel 1943 si laureò in medicina ad Harvard. Dopo un breve periodo di internato in chirurgia al Peter Bent Brigham Hospital di Boston, fu chiamato al servizio militare nel servizio di chirurgia plastica del Valley Forge General Hospital, in Pennsylvania. Fu in questo periodo che, utilizzando innesti cutanei prelevati da familiari o da cadavere per il trattamento temporaneo di gravi ustioni in soldati provenienti dal fronte, mostrò grande interesse alla biologia dei trapianti di tessuti e di organi. Fu particolarmente incuriosito dal fatto che in questi pazienti, così gravemente debilitati, il rigetto degli allotrapianti era inaspettatamente rallentato. Il suo direttore, James Barrett Brown, ipotizzò che un rigetto più rapido dell'innesto cutaneo poteva essere correlato a maggiori differenze genetiche tra donatore e ricevente. A questo proposito informò Murray che la sopravvivenza degli innesti cutanei tra gemelli omozigoti sembrava essere indefinita. Quella osservazione parve avere un significato premonitore, poiché in meno di 10 anni da allora avrebbe portato al primo trapianto di rene tra gemelli omozigoti.

Dopo il congedo dall'esercito, nel 1947, Murray ritornò al Peter Bent Brigham Hospital per terminare la specializzazione in chirurgia; successivamente, per perfezionarsi in chirurgia plastica, andò prima al Boston Veteran Affaire e quindi al New York Hospital. Tornato al Peter Bent Brigham Hospital egli fu incoraggiato dal suo direttore, Francis Moore, a collaborare con l'équipe di David Hume, che nel frattempo aveva già messo a punto la tecnica chirurgica per poter eseguire il trapianto di rene nell'uomo.

Nell'autunno del 1954 Richard Herrick, un paziente affetto da grave insufficienza renale, fu ricoverato al Peter Bent Brigham Hospital accompagnato da un fratello gemello apparentemente sano. Murray eseguì due innesti cutanei incrociati ai due fratelli per confermare l'identità genetica fra i due. In attesa di un possibile intervento di trapianto, il comitato etico si riunì e dopo lungo dibattito diede parere favorevole. Il 23 dicembre 1954 Joseph Murray, all'età di 35 anni, eseguì con successo il primo trapianto di rene nell'uomo. Per quasi 8 anni la funzione renale dell'organo trapiantato fu del tutto normale, dopo di che la nefropatia iniziale si ripresentò nell'organo trapiantato portando a morte il paziente.

Murray ricevette il premio Nobel nel 1990 non solo per aver eseguito il primo trapianto renale nell'uomo, ma anche per aver portato a termine, nel 1959, il primo trapianto renale fra parenti geneticamente differenti utilizzando la *total body irradiation* come terapia antirigetto e successivamente, nel 1962, per aver eseguito il trapianto fra individui non imparentati usando farmaci chemioterapici immunosoppressori.

Joseph Murray continuò la propria attività di ricerca e clinica nell'ambito della trapiantologia e della chirurgia plastica per più di 20 anni dopo il primo trapianto di rene eseguito nel 1954.

Nel 1971 lasciò la divisione trapianti nello stesso ospedale, che ora si chiama Brigham and Women Hospital, per dedicarsi alla chirurgia ricostruttiva e all'attività di ricerca. Da anni in pensione, si è ritirato in una splendida villa a Martha's Vineyard.

## **Lecture suggerite**

AA.VV. La storiografia medica in Italia tra 1800 e 1950: uomini e idee. Abbadia Pisani, 1985.

Armocida G, Zanobio B. Storia della medicina. Milano: Masson; 2002.

Banting FG, Best CH. Pancreatic extracts. J Lab Clin Med 1921;22:464-9.

Bárány R. Nobel lecture, September 11, 1916. In: Nobel Foundation, ed. Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1901-1921. Amsterdam: Elsevier Publishing Co; 1967.

Belloni L. Per la storia della medicina. Sala Bolognese: Forni; 1980.

Bellucci C. Storia della anesthesiologia. Padova: Piccin; 1982.

Canguilhem G. Il normale e il patologico. Torino: Einaudi; 1998.

Castiglioni A. Storia della medicina. Milano: Unitas; 1927.

Dente CJ, Feliciano DV. Alexis Carrel (1873-1944). Arch Surg 2005;140:609-10.

Dionigi R. Recent advances in liver surgery. Austin, Texas: Landes Bioscience; 2009.

Forssmann WTO. Experiments on myself: memoirs of a surgeon in Germany. New York: St Martin's Press; 1974, pp. 102-8.

Gullstrand A. Presentation speech. In: Nobel Foundation, ed. Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1901-1921. Amsterdam: Elsevier Publishing Co; 1967.

Hess W. Nobel lecture. In: Nobel Foundation, ed. Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1942-1962. Amsterdam: Elsevier Publishing Co; 1964.

Huggins CB. Propositions in hormonal treatment of advanced cancers. JAMA 1965;192:1141-5.



- Isepponi O, Huwiler V, Boschung V. Theodor Kocher's surgical and clinical case presentations. *Bull Hist Med* 2004;78:192-4.
- Jain KM, Swan KG, Casey KF. Nobel Prize winners in surgery: part 1. *Am Surg* 1981;47:195-200.
- Jain KM, Swan KG, Casey KF. Nobel prize winners in surgery: part 2. *Am Surg* 1982;48:191-6.
- Jain KM, Swan KG, Casey KF. Nobel prize winners in surgery: part 3. *Am Surg* 1982;48:287-92.
- Jain KM, Swan KG, Casey KF. Nobel prize winners in surgery: part 4. *Am Surg* 1982;48:495-500.
- Malinin TI (Ed). *Surgery and life: the extraordinary career of Alexis Carrel*. San Diego: Harcourt Brace Jovanovich; 1979.
- McDonald DA, Hess WR. The control of the autonomic nervous system by the hypothalamus. *Lancet* 1951;260:627-31.
- Meade RH. *An introduction to the history of general surgery*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1968.
- Moore FD. A Nobel award to Joseph E. Murray: some historical perspectives. *Arch Surg* 1992;127:627-32.
- Morris JB, Schirmier WJ. The "right stuff": five Nobel prize winning surgeons. *Surgery* 1990;108:71-80.
- Murray JE. The first successful organ transplants in man. In: Terasaki PI (Ed). *History of transplantation, thirty-five recollections*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1991.
- Pazzini A. *Storia della medicina*. Milano: Società Editrice Libreria; 1947.
- Schuck HR, Sohlman R, Ostirling A et al. Nobel: the man and his prizes. Norman (Okla.): University of Oklahoma Press; 1951.
- Shryock RH. *Storia della medicina nella società moderna*. Milano: ISEDI; 1977.
- Starzl TE. History of clinical transplantation. *World J Surg* 2000;24:759-82.
- Steckelberg JM, Vliestra RE, Ludwig J et al. Werner Forssmann (1904-1979) and his unusual success story. *Mayo Clin Proc* 1979;54:746-8.
- Valdoni P. *Chirurgia*. Roma: Enciclopedia del Novecento I; 1975, pp. 770-88.
- Valdoni P. *Chirurgia*. Roma: Enciclopedia del Novecento VIII (Suppl.); 1989, pp. 172-271.
- Zimmerman LM, Veith I. *Great ideas in the history of surgery*. Baltimore: William and Wilkins Co; 1961.

## Capitolo 2

# Indagini diagnostiche

R. Dionigi, C. Capella, C. Fugazzola, G. Carrafiello, G. Bernasconi, S. Garancini, L. Ferraris, D. De Palma, M.G. Angeretti, V. Molinelli, E. Bracchi, F. Fontana, C. Floridi

### Indagini endoscopiche

G. Bernasconi, L. Ferraris

L'evoluzione delle tecniche che consentono l'esplorazione dei visceri cavi mediante sonde in grado di trasmettere l'immagine a uno schermo esterno ha positivamente risentito dello sviluppo tecnologico degli ultimi anni, che ha permesso di miniaturizzare ogni tipo di apparecchiatura migliorando la qualità delle immagini e favorendo lo sviluppo di un sempre maggior numero di procedure attraverso gli endoscopi.

Il bisogno di esplorare gli organi cavi risale ai primi dell'Ottocento, ma è solo dopo l'invenzione, nel 1879, e la successiva miniaturizzazione della lampadina elettrica, che questo si rende concreto, nel 1886, con la realizzazione del primo cistoscopio. In precedenza erano stati eseguiti tentativi con lampade ad alcol e trementina mediante le quali Kussmaul aveva provato il primo gastroscopio, utilizzato, però, solo dimostrativamente in un mangiatore di spade. Fu il chirurgo polacco Mickulitz a introdurre l'esofagoscopio e il gastroscopio, dei quali però solo il primo si rivelò clinicamente utilizzabile, vista la pericolosità del secondo. La limitazione principale di questi strumenti consisteva nella rigidità, cui si cercò di ovviare parzialmente con l'uso di punte morbide; fu solo dopo il 1927, grazie alla scoperta della possibilità di trasmettere la

luce attraverso fasci di fibre di vetro flessibili, che si aprirono le porte all'endoscopia moderna.

Nel 1954 fu pubblicato su *Nature* un articolo di Hopkins e Kapany, dell'Imperial College of Technology di Londra, intitolato "A flexible fiberscope using static scanning", dal quale Hirschowitz prese spunto per creare il primo *fibrogastroscoPIO* commerciale, prodotto dalla American Cystoscope Makers Inc. con la sigla ACMI 4990. Si trattava ancora di strumenti a visione laterale, come quelli successivamente messi in commercio dalle ditte giapponesi Olympus e Machida, ma l'endoscopia era nata.

Da allora la corsa non si è più arrestata; nel 1939 fu descritta la prima procedura operativa: la sclerosi di varici esofagee; nel 1970 si affermò la colangiografia retrograda e nel 1980 l'americana Welch Allyn mostrò il funzionamento del primo *videoendoscopia*, basato su un dispositivo ad accoppiamento di carica (CCD, Charge-Coupled Device) che consentiva la riproduzione di immagini endoscopiche su schermo video, rivoluzionario soprattutto per le possibilità di didattica.

La produzione di un'impressionante serie di accessori e la loro progressiva miniaturizzazione hanno consentito l'evoluzione delle tecniche endoscopiche che, all'inizio principalmente diagnostiche, sono divenute molto spesso procedure operative terapeutiche.

Lo studio per via retrograda delle vie biliari con endoscopi a visione laterale è ormai una procedura standard nella diagnosi e nella terapia della patologia pancreatica.

La possibilità di introdurre una sonda ecografica all'interno dell'endoscopia ha dato inizio a una nuova metodica, l'*ecoendoscopia*, che consente – attraverso due distinte modalità di trasmissione degli echi, radiale e lineare – di studiare gli strati sottomucosi dei visceri e gli organi adiacenti, con risoluzione e possibilità diagnostico-terapeutiche non accessibili all'ecografia transaddominale.

L'introduzione degli endoscopi magnificatori permette ingrandimenti di immagine al limite della definizione microscopica.

Lo sviluppo più interessante è stato però quello, nei primi anni Duemila, dell'*endoscopia capsulare*, una tecnica rivoluzionaria che, attraverso la trasmissione di immagini da una telecamera miniaturizzata introdotta in una capsula di dimensioni analoghe a quelle di alcuni antibiotici, collegata a un rilevatore esterno con sensori sul corpo del paziente, consente l'esplorazione completa del tenue, unico tratto ancora parzialmente inviolato dell'apparato digerente. È quindi possibile, attualmente, esplorare tutto il tubo digerente, sia attraverso endoscopi flessibili sia mediante l'endoscopia capsulare.

I progressi della tecnologia consentono di applicare alle indagini endoscopiche sofisticate metodiche di miglioramento dell'immagine che rendono più evidente il contrasto tra aree normali e alterate,

migliorando l'identificazione di lesioni di piccole dimensioni. Una metodica elettronica basata sull'elaborazione delle immagini, che consente di evidenziare particolari caratteristiche semplicemente attraverso l'“attivazione di un interruttore” localizzato a livello dell'endoscopio, è l'imaging a banda stretta (NBI) che permette l'analisi contemporanea della superficie mucosa e della trama vascolare attraverso l'utilizzo di tre bande luminose a lunghezza ristretta nei colori rosso, verde e blu (RGB). L'endoscopia avanzata rappresenta un'evoluzione dell'endoscopia convenzionale e comprende l'alta risoluzione e la magnificazione; la differenza fondamentale tra queste due tecniche risiede nel fatto che l'alta risoluzione migliora la capacità di distinguere i dettagli, mentre la magnificazione ingrandisce le immagini. Un'altra tecnica utilizzata per migliorare la definizione dell'immagine è la cromoendoscopia, ossia l'impiego di coloranti spruzzati sulla mucosa nel corso dell'indagine endoscopica finalizzata a rendere più evidenti, attraverso un maggior contrasto di immagini, le aree che risultano di dubbia interpretazione alla visione standard, permettendo così di stabilire con maggiore accuratezza le caratteristiche delle lesioni (dimensioni, superficie, margini). Questa metodica risulta essere rapida, semplice, sicura, economica, altamente *cost-effective*.

L'evoluzione tecnologica ha portato allo sviluppo, ancora in fase sperimentale, della Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery, cioè un approccio simile a quello della chirurgia laparoscopica realizzato accedendo alla cavità peritoneale da un organo cavo (principalmente lo stomaco o la vagina), anziché dalla cute. Nel 2007 sono state realizzate le prime colecistectomie transgastriche e transvaginali, ma il ruolo di questa metodica è ancora da definire.

Altrettanto rilevante è stato lo sviluppo delle tecniche endoscopiche in urologia e in pneumologia. Un interesse particolare deve essere riservato alla *laparoscopia*, un tempo tecnica endoscopica principale meramente diagnostica in epatologia, ginecologia e oncologia, e oggi in questo ruolo superata dalle tecniche d'immagine radiologiche, ma assunta a un ruolo terapeutico fondamentale come tecnica di accesso chirurgico e sempre più diffusa.

## **Esofago-gastro-duodenoscopia**

---

L'esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS) viene eseguita generalmente con strumenti a visione frontale di calibro variabile (tale da poter essere addirittura eseguita, in alcuni casi, con accesso transnasale). È una procedura di tipo invasivo, quindi è necessario illustrarne le caratteristiche al paziente, comprese la possibilità di complicanze

(0,1%), principalmente legate all'uso della sedazione o all'operatività, e la seppur esigua mortalità (0,04%), e ottenere il consenso informato alla sua esecuzione.

L'esame viene eseguito a digiuno da almeno 8 ore, in decubito laterale sinistro dopo somministrazione di anestesia topica del faringe e infusione endovenosa di benzodiazepine od oppiacei per la sedazione del paziente, variabile a seconda del tipo di procedura da eseguire (diagnostica o operativa). L'esame standard consente l'esplorazione di esofago, stomaco e duodeno fino alla seconda porzione. È prassi ormai routinaria eseguire prelievi biotici per lo studio istologico della mucosa o per l'esecuzione di test rapidi di ricerca dell'*Helicobacter pylori*.

Le società scientifiche specialistiche internazionali hanno stabilito, come criterio generale, che è indicato proporre l'esecuzione di un'EGDS:

- se il suo risultato può introdurre significative modifiche della terapia;
- dopo un tentativo empirico di terapia rivelatosi inefficace;
- quando è previsto che venga eseguito un intervento terapeutico;
- per verificare riscontri ottenuti mediante altre tecniche di immagine (Rx, ecografia ecc.).

Non trova invece generalmente indicazione se si prevede che il risultato non sia comunque in grado di modificare il trattamento né per il follow-up periodico di malattie benigne guarite come l'ulcera duodenale, con l'eccezione delle condizioni potenzialmente preneoplastiche (per es. esofago di Barrett).

Le controindicazioni generali alla procedura si manifestano quando:

- il rischio della procedura è superiore al beneficio atteso;
- manca la collaborazione del paziente;
- si sospetta una perforazione viscerale.

In particolare l'EGDS trova indicazione nello studio dei sintomi dispeptici persistenti a carico dell'addome superiore:

- nei pazienti con più di 45 anni per escludere una patologia organica;
- nei pazienti di età inferiore a 45 anni se i sintomi persistono nonostante un adeguato tentativo terapeutico;
- se i sintomi dispeptici sono associati a sintomi di allarme come calo ponderale, massa addominale, febbre, anemia o vomito persistente di causa sconosciuta.

Altre indicazioni cliniche all'EGDS sono rappresentate da:

- sanguinamento gastrointestinale acuto (ematemesi, melena o ematochezia); in questo caso esiste la possibilità di intervenire

terapeuticamente arrestando il sanguinamento mediante iniezione di sostanze sclerosanti (polidocanolo, cianoacrilato ecc.), mediante diatermocoagulazione o posizionamento di clip metalliche ([Fig. 2.1](#)), che hanno la stessa funzione di piccoli punti di sutura;

- sanguinamento cronico o anemia sideropenica con clinica suggestiva per lesioni prossimali o in pazienti che abbiano già eseguito una colonscopia negativa;
- sospetta ipertensione portale, al fine di evidenziare la presenza di varici esofagee, segno indiretto della stessa.

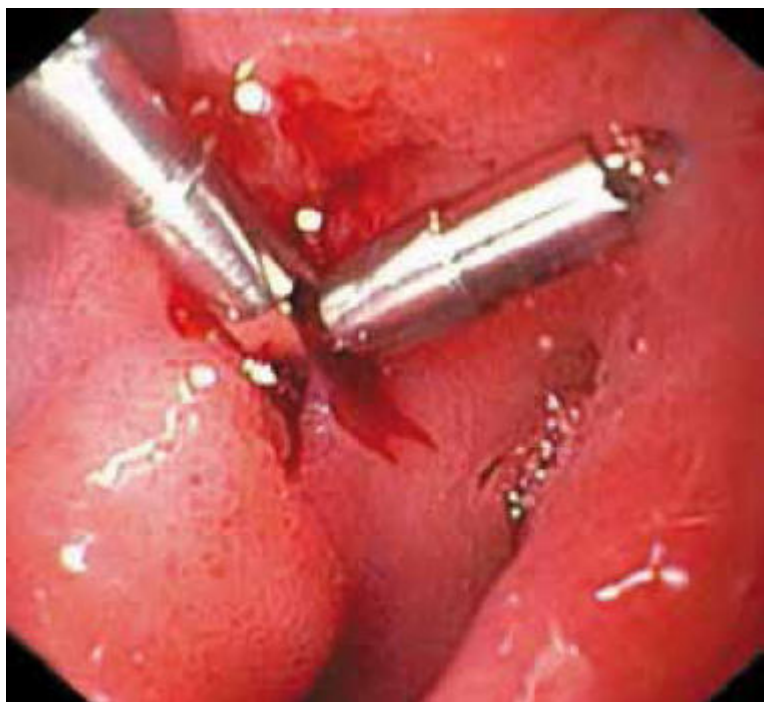


**Fig. 2.1.** Due clip metalliche posizionate per emostasi di ulcera duodenale.

Attraverso l'EGDS è attualmente possibile eseguire un ampio ventaglio di procedure operative ([Figg. 2.2, 2.3](#)) riassunte nella [Tabella 2.1](#).

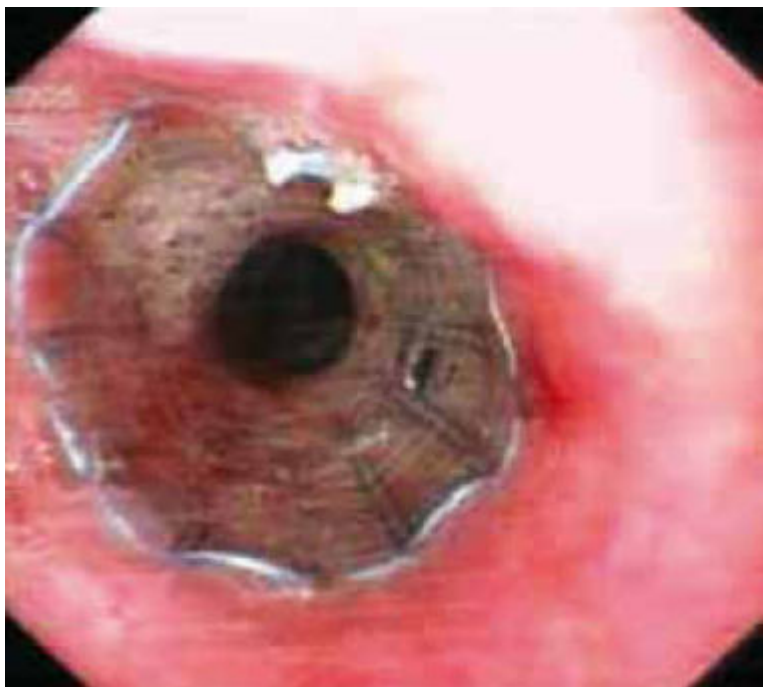


**Fig. 2.2.** Endoprotesi metallica esofagea.

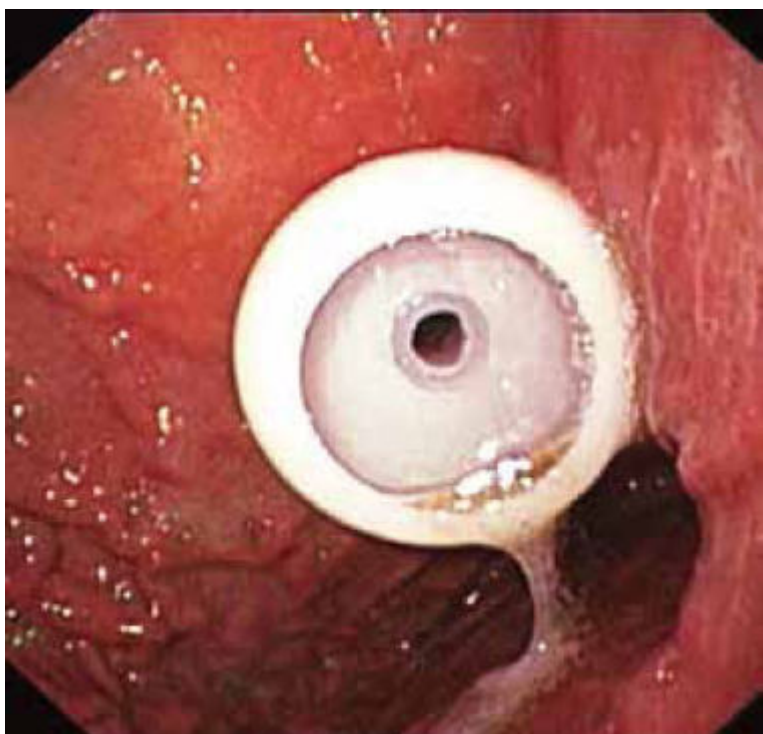


**Fig. 2.3.** Bottone di ancoraggio interno di sonda per gastrostomia posizionata endoscopicamente (PEG).

**Tab. 2.1.** Procedure operative eseguibili durante endoscopia digestiva del tratto digestivo superiore.

#### **Indicazioni**

Dilatazione stenosi del rigile  
Dilatazione pneumatica  
Palliazione del carcinoma esofageo  
Demolizione tissutale con laser  
Posizionamento di stent  
Diatermocoagulazione con *heater probe*  
Diatermocoagulazione con argon  
Scleroterapia di varici esofagee  
Legatura elastica delle varici  
Estrazione di corpi estranei  
Posizionamento di gastrostomia percutanea (PEG)

## **Colonscopia**

La valutazione endoscopica del colon viene effettuata con endoscopi a visione frontale di calibro e lunghezza leggermente superiore rispetto ai gastroscopi; in oltre il 90% dei casi è possibile visualizzare l'intero colon fino al cieco e superare la valvola ileo-cecale per esplorare l'ultima ansa ileale. Le complicanze principali della colonscopia sono l'emorragia e la perforazione (0,5-1,3%), con una mortalità dello 0,02%; l'incidenza delle complicanze aumenta leggermente se vengono eseguite procedure operative, divenute molto frequenti, come la polipectomia (1-2%), con una mortalità dello 0,3%.

È necessaria una preparazione generalmente eseguita con lassativi osmotici a base di polietilenglicole, il giorno precedente l'analisi; dall'accuratezza di questa fase dipende buona parte dell'esito dell'esame stesso.

La sedazione con benzodiazepine, antispastici e oppiacei costituisce anche in questo caso un valido strumento per rendere la procedura più accettabile per il paziente.

Le linee guida delle società scientifiche definiscono generalmente corretta l'indicazione all'esame se la terapia del paziente sarà probabilmente influenzata dal risultato dell'indagine e se si presume l'esistenza di una patologia (o la stessa è già stata evidenziata da un'indagine radiologica) che può contemplare una procedura di endoscopia terapeutica.

In generale, la colonscopia non è indicata se il risultato dell'indagine non è comunque destinato a influenzare il trattamento del paziente.



Si considera infine controindicata la colonscopia:

- quando il rischio per la salute o la vita del paziente è giudicato più elevato rispetto ai potenziali benefici;
- quando non è possibile ottenere un'adeguata cooperazione del paziente;
- quando è nota o si sospetta una perforazione.

Segni e sintomi che generalmente pongono indicazione alla colonscopia sono:

- il precedente riscontro, al clisma opaco o alla TC del colon, di stenosi o difetti di riempimento suggestivi della presenza di un polipo asportabile o di una lesione comunque da sottoporre a biopsia;
- un sanguinamento gastroenterico non spiegato (ematochezia, melena senza lesioni a carico del tratto digestivo superiore, positività del sangue occulto fecale, anemia da carenza di ferro non altrimenti spiegata);
- la presenza di sintomi persistenti e significativi (calo ponderale, modificazioni dell'alvo).

È inoltre l'esame di scelta per la diagnosi, la prevenzione e la sorveglianza del carcinoma coloretale e dei polipi adenomatosi (Figg. 2.4, 2.5). Viene eseguita nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali quando la valutazione delle lesioni mucose possa modificare la condotta terapeutica e per la sorveglianza nei casi di malattia di lunga durata.



**Fig. 2.4.** Voluminoso polipo sessile del colon.



**Fig. 2.5.** Polipo pedunculato del colon.

In generale, la colonscopia non viene ritenuta utile:

- nello studio del dolore addominale da sindrome da intestino irritabile; in questi casi può essere indicato eseguire l'indagine una sola volta, per escludere cause organiche, soprattutto se non c'è stata risposta al trattamento medico;
- nella diarrea acuta;
- nella ricerca del tumore primitivo in presenza di metastasi sistemiche in paziente senza segni o sintomi riferibili al colon;
- in caso di emorragia digestiva alta in cui sia stata già dimostrata la causa all'EGDS.

La procedura operativa più frequentemente associata alla colonscopia è la polipectomia, fondamentale per l'interruzione del processo di evoluzione maligna degli adenomi del colon. La maggior parte delle tecniche operative già elencate per l'EGDS è eseguibile anche durante la colonscopia. Le più frequentemente eseguite sono la dilatazione di stenosi flogistiche e la diatermocoagulazione di malformazioni vascolari.

## **Colangio-pancreatografia retrograda endoscopica**

---

Fino all'avvento, alla fine degli anni Novanta, della colangio-RM, la colangio-pancreatografia retrograda endoscopica (ERCP, Endoscopic Retrograde Colangio Pancreatography) rappresentava pressoché l'unica possibilità di studio delle patologie bilio-pancreatiche.

L'esame consta di due parti: una endoscopica, eseguita con un endoscopio a visione laterale che viene posizionato di fronte alla papilla di Vater, permettendo di introdurre un catetere a punta sottile; l'altra radiologica, che consiste nell'iniezione di mezzo di contrasto e nell'opacizzazione dell'albero biliare e del dotto pancreatico.

Viene eseguito con modalità di sedazione profonda analoghe a quelle della colonscopia, in generale la posizione richiesta è quella supina.

Attualmente il ruolo diagnostico dell'ERCP è stato ridimensionato, come accennato sopra, grazie a tecniche meno invasive come l'ecoendoscopia e la colangio-RM. Rimane però insostituibile per eseguire manovre terapeutiche mininvasive.

La terapia degli itteri ostruttivi da calcolosi coledocica ([Figg. 2.6, 2.7](#)) è possibile grazie all'uso di particolari cateteri che consentono la sezione dell'apparato sfinteriale e l'introduzione di cateteri a cestello e a palloncino, tramite i quali sono possibili la frammentazione e l'estrazione delle formazioni litiasiche.



**Fig. 2.6.** Calcolosi della via biliare principale.



**Fig. 2.7.** Estrazione di calcoli dalla via biliare con sonda a palloncino.

In caso di ittero da patologia neoplastica l'ERCP consente lo spazzolato per esame citologico e il posizionamento di endoprotesi (Figg. 2.8, 2.9) sia di materiale plastico sia metalliche autoespansibili che permettono di ristabilire il normale drenaggio della bile, a scopo palliativo definitivo o in attesa di un eventuale intervento chirurgico.



**Fig. 2.8.** Immagine radiologica dopo posizionamento di endoprotesi biliare.

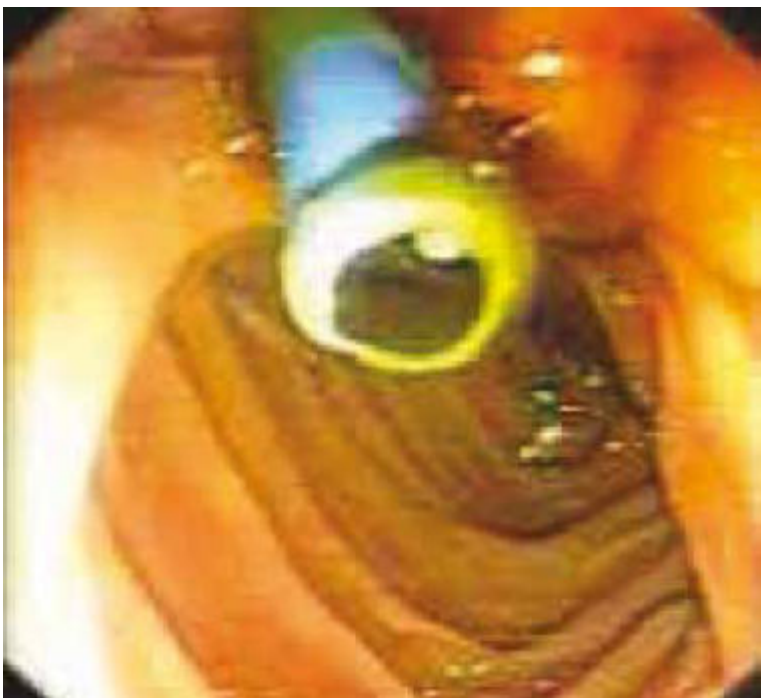


**Fig. 2.9.** Aspetto endoscopico dopo posizionamento di endoprotesi biliare.

Le complicanze dell'ERCP sono comprese tra l'1 e il 5% e sono principalmente rappresentate da infezioni e pancreatiti; in caso di sfinterotomia sono possibili la perforazione del viscere e l'emorragia. Le controindicazioni all'esame sono le stesse dell'EGDS; bisogna ricordare che esistono alcune situazioni anatomiche postchirurgiche che non rendono possibile l'esecuzione dell'ERCP, in particolare alcuni tipi di gastrodigiunostomia.

## Enteroscopia

---

È la tecnica che consente la visualizzazione dell'intestino tenue oltre la seconda porzione duodenale. I più recenti sviluppi tecnologici hanno completamente sostituito i vecchi metodi con tecnica *push* o *sonde-type* e l'enteroscopia intraoperatoria attraverso un'enterostomia.

Sono attualmente disponibili due diversi sistemi, mutuati dalla stessa tecnica, che consentono di far avanzare lo strumento alternando movimenti di progressione dell'endoscopio; esso è rivestito da una guaina esterna scorrevole costituita da un doppio involucro (*overtube*), presenta un ancoraggio a un sistema di singolo o doppio pallone e consente la retrazione dello strumento sull'*overtube*. Questo sistema consente di affastellare le anse intestinali con un effetto “a

fisarmonica” permettendo, per via anterograda e/o retrograda, l’esplorazione dell’intero intestino tenue, senza limitazione alle procedure operative.

La possibilità di esplorare tutto il tenue in un’elevata percentuale di casi consente di applicare in questa sede tutte le potenzialità diagnostiche e terapeutiche dell’endoscopia eseguendo biopsie, terapia emostatica, polipectomie e dilatazioni. L’indicazione principale è il trattamento delle lesioni responsabili di sanguinamento oscuro identificato con la videocapsula; altre indicazioni sono costituite dal trattamento di lesioni polipoidi nelle sindromi poliposiche ereditarie e la diagnosi istologica di neoformazioni e stenosi del tenue.

## **Endoscopia capsulare**

---

Il progresso dei processi di miniaturizzazione ha consentito all’israeliana Given Imaging Inc. di produrre una capsula di dimensioni assai contenute utilizzabile per esplorare l’intestino tenue. Essa, in poco più di 2 cm ( $11 \times 26$  mm) contiene un microchip, una lente, un minitrasmettitore e una batteria all’ossido di argento che alimenta un diodo il quale emette luce bianca consentendo l’illuminazione del viscere per circa 8 ore. Questo apparecchio permette di inviare, attraverso un segnale a radiofrequenza, due immagini endoscopiche al secondo a una serie di antenne collocate sul corpo del paziente, che consentono la registrazione dei fotogrammi e la localizzazione della capsula.

Le immagini registrate sono di buona qualità (Figg. 2.10-2.12) e gli studi clinici confermano la validità della tecnica. I limiti principali sono costituiti dalle potenzialità esclusivamente diagnostiche e dall’impossibilità di agire sui movimenti della capsula, la quale viene trasportata dall’attività peristaltica, che può determinarne il ristagno per lunghi periodi in alcune porzioni e il transito rapido in altre. La controindicazione principale è rappresentata dalla presenza di stenosi che la capsula non sia in grado di superare; il tipo stesso di lesione rappresenta anche, qualora non sia noto prima dell’esame, la principale, se non unica, complicanza.



**Fig. 2.10.** Aspetto normale della mucosa ileale (immagine da videocapsula).



**Fig. 2.11.** Stenosi con piccola ulcerazione dell'ileo (malattia di Crohn).





**Fig. 2.12.** Ulcerazione ileale.

La procedura richiede una preparazione intestinale (alcuni gruppi stanno studiandone l'esecuzione senza), non necessita di alcun tipo di sedazione e richiede la collaborazione del paziente solo per l'ingestione della capsula (poco più grande di quella di un normale antibiotico); il paziente, durante l'esecuzione della registrazione, che ha la durata di 8 ore circa, può uscire dall'ospedale.

L'indicazione principale è rappresentata dallo studio dei sanguinamenti gastroenterici che non abbiano riconosciuto una causa nei tratti esplorabili con EGDS e colonscopia; l'indagine trova sempre maggiore applicazione nello studio delle lesioni ileali della malattia di Crohn, della malattia celiaca e nella valutazione nelle poliposi intestinali ereditarie (tipo Peutz-Jaegers). La relativa invasività della metodica e l'elevato grado di accettazione da parte dei pazienti hanno sviluppato la ricerca di nuove applicazioni della stessa e segnatamente lo sviluppo di una capsula per l'identificazione di patologie esofagee, come l'esofago di Barrett e le varici, e di una con caratteristiche adatte per lo studio di screening del colon.

La possibilità di associare l'uso della videocapsula come strumento di diagnosi endoscopica e dell'enteroscopia per la diagnosi istologica e terapia consente un accesso completo nella quasi totalità dei casi delle patologie dell'intestino tenue.

L'ecografia endoscopica o ecoendoscopia è il risultato della combinazione di tecniche d'immagine ultrasonografica associate all'endoscopia, che funge da vettore della sonda ecografica all'interno dei visceri. Dapprima utilizzata su sonde rigide per l'esplorazione del retto e della prostata, è ora disponibile sia associata a fibroscopi dedicati sia sotto forma di minisonde che possono essere inserite nel canale operatore di un endoscopio tradizionale.

La generazione elettronica di ultrasuoni degli strumenti più moderni consente le applicazioni del Doppler. Esistono due tipi di sonde ecoendoscopiche: quella radiale, che genera un'immagine a 360° orientata perpendicolarmente all'asse dell'endoscopio, e quella lineare, che genera un'immagine a tronco di cono (270°) parallela all'asse dell'endoscopio (Fig. 2.13). Lo strumento radiale consente una migliore panoramica delle strutture anatomiche, quello lineare permette l'esecuzione di procedure operative, principalmente biopsie eco-guidate.

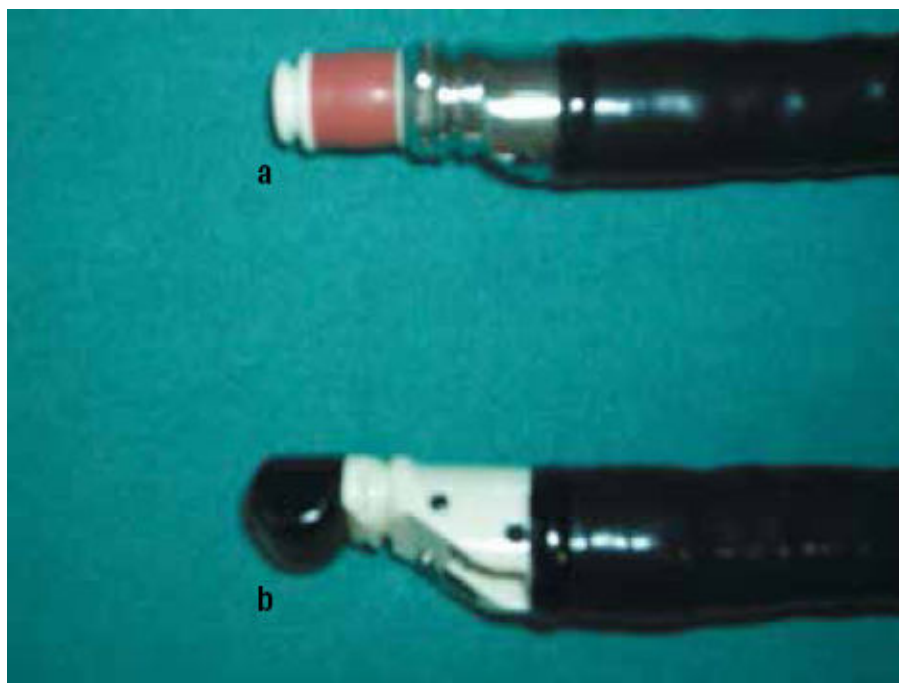


**Fig. 2.13.** (a) Ecoendoscopio con sonda radiale; (b) ecoendoscopio con sonda lineare.

Le indicazioni principali dell'ecoendoscopia sono riassunte nella [Tabella 2.2](#).

**Tab. 2.2.** Indicazioni principali dell'ecoendoscopia.\*

### **Sedazione**

Stadiazione dei tumori localizzati di esofago, stomaco, retto e colon

Stadiazione dei linfomi gastrici

Diagnosi di carcinoma a localizzazione sottomucosa

Diagnosi differenziale di masse e cisti pancreatiche

Stadiazione di tumori pancreatici, ampollari e biliari

Diagnosi di tumori endocrini

Diagnosi di coledocolitiasi

Stadiazione del carcinoma rettale e colico

Diagnosi differenziale dei grossi adenomi

Identificazione di difetti sfinteriali e ascessi

Mediastino delle masse mediastiniche

Stadiazione del carcinoma polmonare

Epatectomia di lesioni extraintestinali

Surrenaliche sinistre

Ascite

Applicazione del gel celiaco

Drenaggio transgastrico di pseudocisti pancreatiche

\*ASGE Guidelines Gastrointestinal Endoscopy 2007;66:3;425-31.

Il campo principale di applicazione dell'ecoendoscopia è la stadiazione dei tumori, nella quale, in molti casi, si dimostra più accurata delle altre tecniche di immagine. Negli ultimi anni si sta espandendo il campo delle applicazioni operative di questa tecnica che consente di raggiungere sedi che si trovino in contatto con il tubo digerente, permettendo, per esempio, l'alcolizzazione del ganglio celiaco e il drenaggio transgastrico di pseudocisti pancreatiche. Le controindicazioni alla procedura sono le stesse dell'endoscopia digestiva superiore, come anche le modalità di esecuzione e sedazione.

## **Endoscopia bronchiale**

È una metodica estremamente utile nello studio delle patologie broncopolmonari, grazie alla possibilità di visualizzare la trachea, i bronchi e le loro diramazioni principali. Utilizza lo stesso tipo di strumenti dell'endoscopia gastroenterologica e, come questa, è in grado di consentire prelievi citologici e biotipici. La tecnica di esecuzione è analoga a quella già illustrata per l'endoscopia digestiva con sedazione sistemica e anestesia topica. L'esame è indicato in pazienti con sintomi sospetti per una patologia flogistica o neoplastica dell'apparato respiratorio, oppure in caso sia necessario ottenere materiale per la citologia o l'esame istologico.

## **Endoscopia urologica**

L'applicazione delle tecniche endoscopiche è una pratica comune anche in campo urologico, a livello sia diagnostico sia terapeutico. Gli strumenti utilizzati sfruttano gli stessi principi ed evoluzioni tecnologiche, con ovvie differenze legate al tipo di accesso fornito dalle vie urinarie. Le indicazioni più comuni sono legate alla diagnostica di sintomi urologici poco chiari, all'approfondimento di reperti di altre indagini morfologiche, alla possibilità di eseguire prelievi biotici e al controllo di pregressi interventi endoscopici. La chirurgia urologica endoscopica transuretrale (TUR) consente attualmente di eseguire numerosi interventi, tra i quali la resezione di neoplasie vescicali e prostatiche, la frammentazione meccanica o a ultrasuoni di calcoli e procedure di dilatazione.

## Diagnostica per immagini

C. Fugazzola, G. Carrafiello, M.G. Angeretti, V. Molinelli, E. Bracchi, F. Fontana, C. Floridi

La storia della radiologia ha inizio il 23 gennaio 1896, data in cui il fisico Wilhelm Conrad Röntgen tenne la sua comunicazione su “un nuovo tipo di raggi” all'Associazione fisico-medica di Würzburg. Per molti anni le immagini in medicina sono state ottenute esclusivamente mediante i raggi X e le radiazioni  $\gamma$  emesse dai radioisotopi. Le successive evoluzioni tecnologiche hanno portato allo sviluppo sia di metodiche più sofisticate che utilizzano i raggi X (per es. la tomografia computerizzata, TC), sia di metodiche che impiegano forme di energia non ionizzante, quali l'ecografia e la risonanza magnetica (RM). Alcune tecniche radiologiche sono state utilizzate anche con finalità terapeutiche, determinando il progressivo sviluppo della radiologia interventistica.

## Radiologia

I raggi X sono *radiazioni elettromagnetiche* che vengono prodotte da un tubo radiogeno, costituito da un'ampolla di vetro – quasi completamente priva di gas – contenente il catodo e l'anodo, che rappresentano rispettivamente l'elettrodo negativo e quello positivo del tubo radiogeno. A livello del catodo è presente una spirulina metallica attraverso cui passa una corrente elettrica di basso voltaggio ed elevata intensità (espressa in millesimi di Ampere: mA); gli elettroni, che si formano a livello del catodo per effetto termoionico, vengono spinti verso l'anodo da una differenza di potenziale (espressa in kilovolts: kV), applicata tra catodo e anodo; in conseguenza

dell'impatto di tali elettroni con la piastra anodica vengono generati i raggi X (Fig. 2.14).

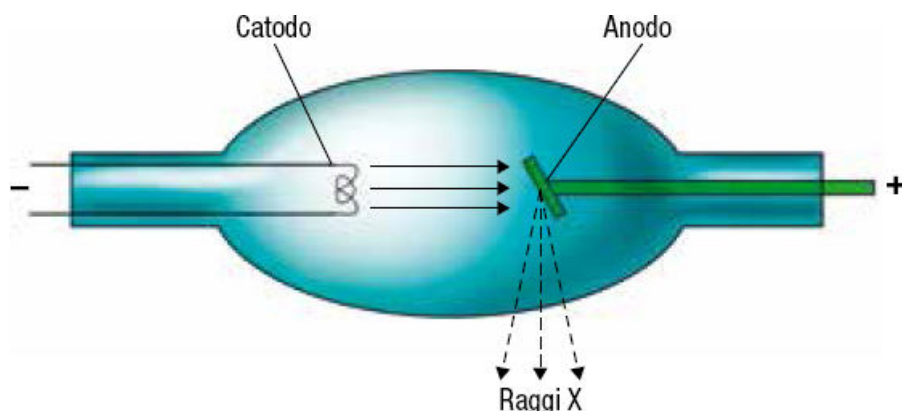


**Fig. 2.14.** Schema del tubo radiogeno. Il tubo radiogeno è costituito da un'ampolla di vetro agli estremi della quale sono posizionati due elettrodi, uno negativo (catodo) e l'altro positivo (anodo). Il catodo è costituito da una spirulina di tungsteno, che, quando è attraversata da una corrente elettrica a basso voltaggio e ad alta intensità, diviene incandescente e produce elettroni per effetto termoionico. Gli elettroni vengono accelerati dall'applicazione di una differenza di potenziale tra i due elettrodi e impattano contro l'anodo, che funge da bersaglio. L'energia cinetica degli elettroni che vanno incontro a "frenamento" a livello dell'anodo viene convertita per il 99% in calore e per l'1% in radiazione elettromagnetica (raggi X).

L'immagine radiografica tradizionale su pellicola si ottiene dall'interazione dei raggi X con schermi fluorescenti in grado di impressionare una pellicola fotosensibile (*radiologia analogica*). Le pellicole radiografiche sono in grado di rilevare l'immagine potenziale insita nel fascio emergente da un segmento corporeo, annerendosi nelle zone dove le radiazioni giungono senza essere assorbite e non annerendosi in quelle in cui sono assorbite: ciò si traduce visivamente in un'immagine tanto più opaca (bianca) quanto maggiormente sono assorbite le radiazioni e tanto più scura (nera) quanto meno sono assorbite; tra il bianco e il nero esiste una scala di grigi, la cui tonalità dipende dalle strutture attraversate, con particolare riguardo per il loro spessore, il loro numero atomico e la loro densità (Fig. 2.15a).

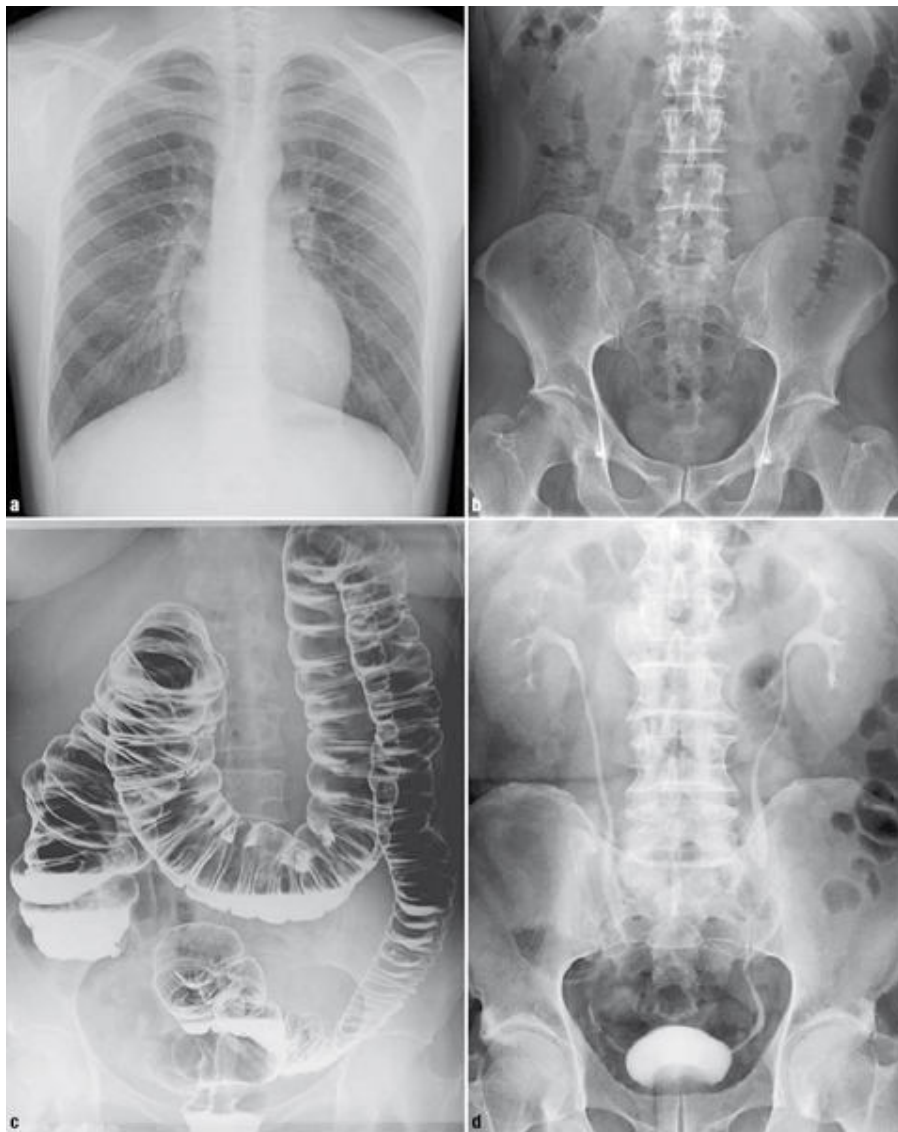


**Fig. 2.15.** Radiologia tradizionale. (a) Radiografia del torace (proiezione postero-anteriore): i campi polmonari, a contenuto prevalentemente aereo, sono radiotrasparenti (in quanto assorbono scarsamente i raggi X); per contro, le strutture del mediastino sono radiopache (in quanto assorbono maggiormente i raggi X); (b) radiografia diretta dell'addome (proiezione antero-posteriore); (c) radiografia acquisita in corso di clisma opaco a doppio contrasto: si osserva il colon disteso dall'aria (mezzo di contrasto radiotrasparente) e la superficie mucosa verniciata da uno strato di solfato di bario (mezzo di contrasto radiopaco); (d) radiografia acquisita in corso di urografia endovenosa: l'opacizzazione delle vie urinarie viene ottenuta mediante iniezione endovenosa di un mezzo di contrasto iodato idrosolubile, escreto attraverso l'emuntorio renale. È da notare anche l'impregnazione contrastografica (effetto "nefrografico") di entrambi i parenchimi renali, molto meglio evidenti rispetto alla radiografia diretta (b).

Nel corso degli anni la radiologia ha visto la trasformazione delle immagini da analogiche a digitali, ovvero la formazione dell'immagine non si avvale più delle pellicole radiografiche ma di detector in grado di convertire i raggi X – più o meno attenuati – in segnali elettrici, che vengono poi trasformati – mediante algoritmi matematici – in immagini caratterizzate da una matrice numerica (*radiologia digitale*). In sintesi, al singolo grano d'argento contenuto nella pellicola si è sostituito il pixel, che è l'elemento unitario dell'immagine digitale: quanto più piccolo è il pixel e quanti più pixel sono contenuti nella matrice, tanto più è definita l'immagine ottenuta. Le immagini vengono visualizzate su monitor; la documentazione è fornita preferibilmente su supporto digitale (CD; DVD) o, talvolta, ancora su pellicola.

## **Mezzi di contrasto**

Per esame diretto si intende ogni indagine radiologica mirante a studiare un organo o un distretto corporeo in base al contrasto naturale in esso esistente ([Fig. 2.15b](#)); quando il contrasto naturale non è sufficiente per l'acquisizione dell'informazione cercata, si può modificarlo artificialmente con i mezzi di contrasto. Si definiscono mezzi di contrasto radiologici le sostanze che, introdotte per vie e con modalità diverse nell'organismo, consentono di distinguere strutture con simile densità elettronica e numero atomico medio.

I mezzi di contrasto possono essere suddivisi in trasparenti (negativi) e opachi (positivi), a seconda che riducano o aumentino l'assorbimento dei raggi X a livello degli organi o dei distretti corporei in cui vengono immessi. I mezzi di contrasto trasparenti sono per lo più gassosi (aria, anidride carbonica); quelli radiopachi sono rappresentati dal bario e dallo iodio (elementi a elevato numero atomico: [Fig. 2.15c-d](#)); i mezzi di contrasto iodati possono essere idrosolubili o liposolubili. I mezzi di contrasto iodati idrosolubili sono quelli maggiormente impiegati in radiologia: se somministrati per via vascolare (venosa o arteriosa) vengono eliminati dall'emuntorio renale e possono determinare la comparsa di reazioni anafilattoidi di differente entità (generalmente lievi, talvolta gravi); inoltre sono nefrotossici e, pertanto, la funzionalità renale dei pazienti va sempre valutata prima di far loro ricorso.

## **Indagini di radiologia convenzionale**

La radiologia convenzionale comprende lo studio radiografico dello scheletro, del torace, dell'addome senza mezzo di contrasto e gli esami contrastografici dell'apparato digerente e dell'apparato urinario. Rientrano in questo ambito anche le indagini per lo studio della mammella e delle arcate dentarie.



Lo *studio radiologico dello scheletro*, che ha rappresentato la prima applicazione clinica dei raggi X, costituisce tuttora un'indagine principe nella valutazione della morfologia, della struttura e del tenore calcico dello scheletro e pertanto è un'indagine largamente utilizzata nella patologia traumatica, infettiva, degenerativa e neoplastica dell'osso.

L'*esame radiografico standard del torace* serve per valutare sia il contenente sia il contenuto, ovvero sia le strutture scheletriche sia i polmoni, il cuore e i grossi vasi toracici (Fig. 2.15a).

Lo *studio radiografico standard dell'addome (addome diretto)* è indicato nei casi in cui si sospetti una perforazione o un'ostruzione intestinale o una colica reno-ureterale (Fig. 2.15b).

Lo *studio radiografico del tubo digerente* viene effettuato mediante l'impiego di un mezzo di contrasto radiopaco (solfato di bario), che è capace di transitare inalterato lungo il canale alimentare. Lo studio del tubo digerente viene preferibilmente eseguito con tecnica a doppio contrasto, che prevede l'associazione del solfato di bario con un mezzo di contrasto radiotrasparente (aria) e migliora sensibilmente le possibilità di individuazione delle alterazioni mucose (Fig. 2.15c).

Per l'esplorazione di faringe, esofago, stomaco e duodeno (tubo digerente per os), il solfato di bario viene fatto bere al paziente, mentre l'aria viene liberata in conseguenza dell'assunzione di polveri effervescenti. Va peraltro sottolineato che, con lo sviluppo dell'endoscopia digestiva, questa indagine è oggi riservata a casi selezionati.

Per l'esplorazione dell'intestino tenue (clisma del tenue o enteroclisi) i due mezzi di contrasto, il solfato di bario e l'anidride carbonica, vengono iniettati attraverso un sondino naso-gastrico introdotto per via nasale o buccale, la cui estremità distale viene posizionata oltre l'angolo duodeno-digiunale. Oggi, peraltro, lo studio dell'intestino tenue viene preferibilmente effettuato con l'enteroclisi-TC o l'entero-RM (vedi oltre).

Per lo studio dell'intestino crasso (clisma opaco: Fig. 2.15c) l'aria viene insufflata, sotto controllo radioscopico, mediante una sonda attraverso cui viene introdotto anche il solfato di bario. Il clisma a doppio contrasto dimostra direttamente la mucosa colica verniciata dal bario, che vi aderisce in maniera omogenea grazie alla distensione del lume con l'aria, in modo da poter rilevare eventuali lesioni che da essa originano (per es. i polipi). La sempre maggiore disponibilità della colongrafia-TC (vedi oltre) e dell'endoscopia digestiva ha ridimensionato il ruolo del clisma opaco nello studio delle malattie del colon.

Lo *studio della colecisti e delle vie biliari* è oggi effettuato con l'ecografia e con la colangiografia a risonanza magnetica (colangio-RM), che



hanno completamente sostituito la colecistografia orale e la colangiografia endovenosa. Il ricorso alle colangiografie strumentali (per via retrograda endoscopica o percutanea transepatica), metodiche invasive, è oggi sempre più finalizzato alla realizzazione di procedure interventistiche (vedi oltre).

Per lo *studio radiografico dell'apparato urinario* possono essere utilizzate: l'urografia, la pielografia ascendente, l'uretrografia retrograda e la cistografia minzionale.

L'urografia (**Fig. 2.15d**) è una metodica contrastografica che comporta l'iniezione endovenosa di mezzo di contrasto iodato idrosolubile escreto attraverso l'emuntorio renale e conseguentemente idoneo a opacizzare l'urina. Nel corso dell'indagine urografica si distinguono tre fasi: una fase nefrografica, nella quale si evidenzia il parenchima renale; una fase pielografica, nella quale si evidenziano le strutture calico-pieliche e gli ureteri; una fase cistografica, nella quale viene opacizzata la vescica.

La pielografia ascendente permette la visualizzazione dell'uretere, del bacinetto e dei calici renali mediante l'iniezione di mezzo di contrasto iodato attraverso un catetere introdotto nell'uretere in corso di cistoscopia. L'urografia endovenosa e la pielografia ascendente sono state in gran parte sostituite dall'ecografia e dall'urografia-TC (vedi oltre).

La cistografia (cisto-uretrografia minzionale) rappresenta l'esame delle basse vie urinarie mediante introduzione diretta di mezzo di contrasto in vescica, previo cateterismo transuretrale. Oggi il ricorso alla cistografia si è ridotto sia per il perfezionamento delle tecniche endoscopiche sia per l'avvento dell'ecografia; la metodica trova ancora indicazione in casi selezionati (per es. per lo studio del reflusso vescico-ureterale). Talvolta, per la valutazione dell'uretra, è necessario associare alla cistografia minzionale l'uretrografia retrograda (ottenuta con introduzione diretta di mezzo di contrasto iodato nell'uretra).

La *mammografia* è la tecnica cardine della diagnostica senologica, in grado di identificare reperti patologici quali piccoli noduli intraparenchimali, microcalcificazioni e distorsioni dell'architettura mammaria, che rappresentano l'unica spia di un tumore asintomatico. Attualmente, dopo i 40 anni di età, la mammografia rappresenta l'indagine di prima istanza sia nella donna sintomatica (mammografia clinica) sia in quella asintomatica (mammografia di screening); viene realizzata con apparecchiature radiologiche "dedicate" (mammografi). L'*ortopantomografia* rappresenta un'indagine tuttora largamente utilizzata per lo studio delle arcate dentarie; viene anch'essa effettuata con un'apparecchiatura "dedicata".

La parola “tomografia” deriva dal termine greco *tómos*, che significa fetta, sezione; infatti, in TC la regione di studio viene rappresentata attraverso una serie di immagini che corrispondono ad altrettante sezioni del corpo del paziente, un tempo solo trasversali (o assiali), oggi orientate nei vari piani dello spazio.

I componenti principali di un'apparecchiatura TC sono il tubo radiogeno e il sistema di rilevazione (che nel complesso costituiscono il *gantry*), il lettino porta-paziente, il sistema di acquisizione dati (DAS) e la workstation per l'elaborazione delle immagini.

Il tubo radiogeno, solidale con il sistema dei detettori, ruota attorno al paziente a elevata velocità. I fotoni emessi dal tubo, attraversando il corpo del paziente, interagiscono con le varie strutture anatomiche e perdono energia secondo le leggi che regolano l'assorbimento (densità, numero atomico e spessore delle diverse componenti). Il fascio emergente dal paziente colpisce il sistema di rilevazione, che è formato da una serie di detettori in grado di convertire l'energia dei fotoni attenuati in segnali elettrici, la cui intensità dipende dall'energia e dal numero di fotoni da cui il detettore è stato colpito. I segnali elettrici prodotti dai detettori vengono amplificati e successivamente convertiti in dati numerici dal sistema di acquisizione dati; i valori numerici relativi a ogni scansione, che costituiscono i “dati grezzi”, vengono quindi trasferiti dal DAS alla workstation. La workstation di controllo, oltre a governare il funzionamento dell'apparecchiatura, integra i dati forniti dal DAS e li rielabora nelle immagini diagnostiche.

L'unità funzionale delle immagini TC è il *voxel*, ovvero l'unità elementare in cui viene suddiviso il volume di scansione; le sue dimensioni dipendono dalle dimensioni del fascio fotonico e dalle dimensioni del singolo detettore. Ogni voxel è in grado di rappresentare un solo valore di densità, che “esprime” la media dei coefficienti di attenuazione all'interno del singolo volume elementare, ed è indicato da un numero in Unità Hounsfield (HU), che si riferisce alla “Scala Hounsfield”, in cui sono rappresentati i valori densitometrici relativi ai diversi tessuti: 0 HU corrisponde al coefficiente di attenuazione dell'acqua, -1.000 HU a quello dell'aria e +1.000 HU al coefficiente di attenuazione dell'osso. I valori densitometrici vengono rappresentati nell'immagine TC secondo una scala di 256 gradazioni di grigio, varianti dal bianco (+1.000 HU) al nero (-1.000 HU).

Il primo apparecchio TC per uso clinico, installato all'Atkinson Morley's Hospital di Londra nel 1972, consentiva unicamente lo studio del cranio; il principale limite di tale apparecchiatura risiedeva nei lunghi tempi di acquisizione, pari a circa 3 minuti per un singolo strato. Nel 1974 venne realizzata un'apparecchiatura di TC di seconda

generazione che permetteva la scansione dell'intero corpo del paziente (*total body scanner*); tale tecnologia consentiva di ridurre il tempo di scansione per un singolo strato a circa 15-18 secondi per l'acquisizione del cranio e a 25-30 secondi per il resto del corpo. Con la terza generazione di apparecchiature TC fu possibile ridurre i tempi di scansione per un singolo strato fino a 1 secondo e tale sistema rimase il più diffuso fino alla fine degli anni Ottanta. Le TC di terza generazione sono caratterizzate da una rotazione sincrona attorno al paziente del complesso tubo-detettori; l'acquisizione avviene in modalità sequenziale "strato per strato", con lettino porta-paziente fermo durante l'erogazione dei raggi e la rotazione del gantry. Al termine dell'acquisizione di ogni strato, il lettino porta-pazienti avanza di un intervallo prestabilito e si procede all'acquisizione dello strato successivo. Questa modalità di scansione, unita al tempo necessario per ogni rotazione del gantry, variabile da 0,75 a circa 2 secondi, comportava tempi di acquisizione abbastanza lunghi anche per lo studio di ridotti volumi corporei (Fig. 2.16a).

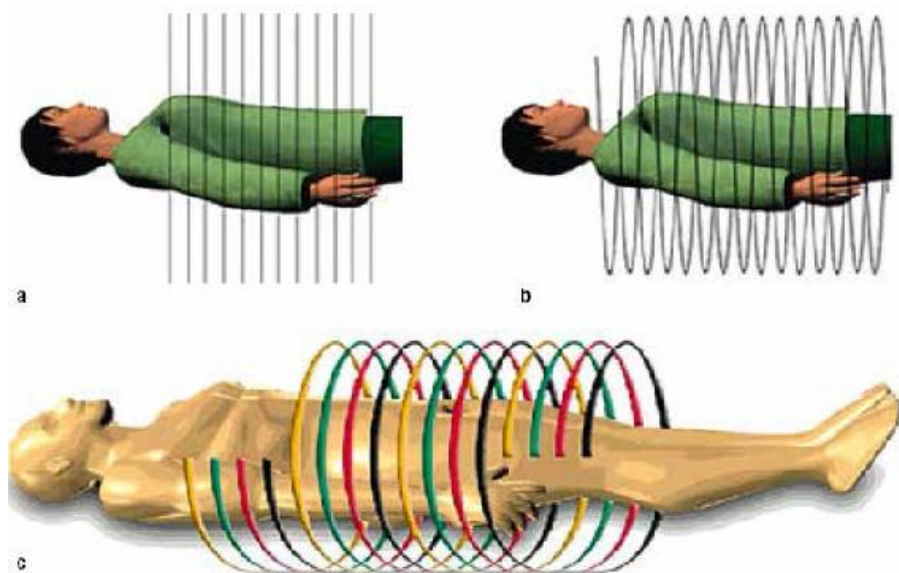


**Fig. 2.16.** Schema di funzionamento di diverse tipologie di apparecchiature per tomografia computerizzata sequenziale, spirale e multistrato. (a) Nelle apparecchiature TC di tipo sequenziale il volume corporeo, oggetto di studio, viene acquisito una sezione alla volta: il movimento del tavolo porta-paziente avviene alla fine di ogni scansione e durante il movimento del lettino non c'è erogazione di raggi X; (b) nella TC spirale l'erogazione dei raggi X avviene in maniera continua e il tavolo porta-paziente si muove attraverso il *gantry* a velocità costante durante l'acquisizione; durante la scansione, quindi, il fascio radiante disegna una traiettoria spirale attorno al paziente e i dati vengono acquisiti in maniera continua durante le numerose rotazioni successive del *gantry*; (c) nella TC multistrato (TCMS) l'incremento del numero di strati acquisiti simultaneamente durante una singola

rotazione del *gantry* consente di esplorare volumi corporei più ampi in tempi più brevi.

La *TC spirale* a singola fila di detettori, introdotta agli inizi degli anni Novanta, può essere considerata un'evoluzione delle apparecchiature di terza generazione: tale tecnologia è basata su un *gantry* che ruota in modo continuo attorno al paziente, mentre il lettino porta-paziente si sposta a velocità costante attraverso il *gantry*. La traiettoria risultante del fascio radiogeno è quella di una spirale e l'insieme dei dati acquisiti in modo continuo è relativo a un intero volume corporeo: l'acquisizione delle immagini pertanto non è più di tipo "sequenziale" (strato dopo strato), ma "volumetrica". Grazie alla *TC spirale* è stato possibile esaminare distretti corporei abbastanza estesi in un'unica apnea, in circa 30-40 secondi (Fig. 2.16b).

La *TC multistrato* (TCMS), comparsa pochi anni dopo la *TC spirale*, se ne differenzia sostanzialmente in quanto si avvale di più file di detettori per acquisire simultaneamente più sezioni contigue (Fig. 2.16c). Dalle prime apparecchiature TCMS a 2-4 file di detettori si è assistito in breve tempo al progressivo incremento del numero delle file di detettori (8, 16, 64), che, insieme a un incremento della risoluzione temporale (ottenuta riducendo il tempo di rotazione del *gantry* da 1 s a circa 350-400 ms), ha consentito la copertura di più ampi volumi corporei in un tempo più breve; inoltre, la disponibilità di detettori di minori dimensioni ha permesso di conseguire una risoluzione spaziale submillimetrica (0,5-0,6 mm) con voxel isotropico, ovvero di dimensioni uguali nelle tre direzioni dello spazio (X, Y, Z); l'impiego di un voxel isotropico ha consentito di ottenere ricostruzioni di elevata qualità nei vari piani dello spazio, senza perdita di dettaglio anatomico rispetto alle immagini assiali "native". Il parallelo miglioramento della risoluzione spaziale, di quella temporale e della velocità di acquisizione ha portato a un decisivo miglioramento negli studi contrastografici toraco-addominali, negli studi vascolari e allo sviluppo di nuove applicazioni come la cardio-TC (vedi oltre).

La recente introduzione di apparecchiature dotate di 256-320 file di detettori e lo sviluppo di scanner con doppia sorgente radiogena a 64-128 strati (*dual source*) hanno ulteriormente migliorato le performance della precedente tecnologia multistrato, permettendo di sviluppare anche studi funzionali (imaging di perfusione).

## Mezzi di contrasto

I valori densitometrici della maggior parte dei tessuti molli sono tra loro vicini, compresi tra +30 e +100 HU e presentano quindi tonalità di grigio molto simili. Pertanto, anche in TC, come in radiologia, il

contrasto naturale spesso non è sufficiente per ottenere adeguate informazioni diagnostiche ed è necessario il ricorso ai mezzi di contrasto; in genere si tratta di mezzi di contrasto iodati uroangiografici, caratterizzati da un elevato assorbimento dei raggi X, la cui presenza all'interno di un fluido biologico (come il sangue o l'urina), di un parenchima o di una cavità naturale (per es. il lume di un organo cavo) provoca un incremento artificiale dei valori di densità rilevati alla TC. L'impiego dei mezzi di contrasto organo-iodati idrosolubili ormai è diventato routinario nella maggior parte degli esami TC dell'addome, del torace, del collo e del cranio ed è di fondamentale importanza non solo per facilitare l'identificazione delle lesioni, aumentandone il contrasto rispetto al parenchima sano (il cosiddetto *contrast enhancement*), ma anche per la loro caratterizzazione basata sul grado di impregnazione contrastografica e sulle sue variazioni nelle successive fasi dell'esame (TC multifasica: Fig. 2.17). Inoltre, l'intensa opacizzazione del sangue durante il passaggio del mezzo di contrasto nel torrente circolatorio consente di delineare con precisione le varie strutture vascolari (angio-TC: Fig. 2.18).





**Fig. 2.17.** Lesione focale epatica visualizzata mediante scansioni TC eseguite prima e dopo somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto (TC multi-fasica). (a) Scansione TC in fase basale al terzo segmento epatico si riconosce una lesione focale tondeggiante lievemente ipodensa (più scura) rispetto al parenchima circostante. (b-d) Scansioni TC eseguite dopo somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto iodato: in fase arteriosa (40 secondi), la lesione appare iperdensa (più chiara) nella sua porzione periferica per effetto di un'impregnazione contrastografica di tipo globulare, mentre la porzione centrale permane ipodensa rispetto al parenchima circostante (b); in fase venosa (90 secondi), la lesione appare omogeneamente iperdensa (c); in fase tardiva (5 minuti), la lesione appare isodensa rispetto al restante parenchima epatico (d). Il comportamento contrastografico della lesione, nelle successive fasi dell'esame, è caratteristico per un angioma epatico.

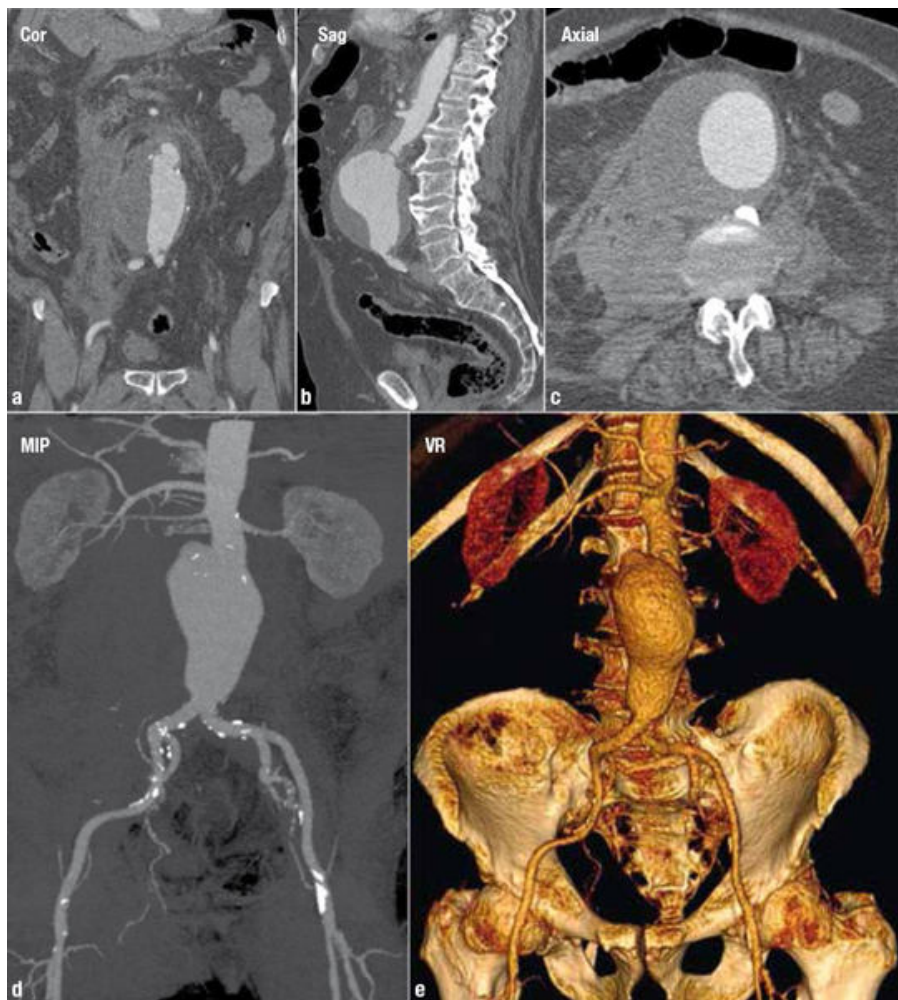


**Fig. 2.18.** Ricostruzioni MPR (coronale, sagittale, assiale), MIP e VR di un esame angio-TC dell'aorta addominale che documenta un voluminoso aneurisma dell'aorta sottorenale. (a-c) Le ricostruzioni MPR (Multi-Planar Reconstruction) a strato sottile consentono un'accurata visualizzazione del volume acquisito nei tre piani dello spazio coronale (a), sagittale (b) e assiale (c). Inoltre, il piano di ricostruzione può

essere orientato “a piacere” dall'operatore per consentire una migliore visualizzazione delle strutture in esame; (d) le ricostruzioni MIP (Maximum Intensity Projection) esaltano i voxel a maggiore densità, cancellando nel contempo quelli con valore di densità basso; le strutture iperdense, come le calcificazioni vascolari e il lume dell'aorta opacizzato dal mezzo di contrasto, vengono meglio visualizzate. Le ricostruzioni MIP a strato spesso (come nel caso riportato in figura), consentendo di rappresentare in una sola immagine l'aorta addominale per la sua intera estensione e i vasi iliaci, sono essenziali per valutare i rapporti dell'aneurisma con le arterie renali e le arterie iliache comuni; (e) le ricostruzioni 3D VR (Volume Rendering) permettono la visualizzazione tridimensionale dell'aorta attraverso la generazione virtuale di un effetto di luci e ombre; la scala cromatica, che nel caso riportato va dal rosso al giallo, rappresenta i valori di densità delle strutture (rosso: minore densità, giallo: densità maggiore).

## **Ricostruzioni delle immagini**

Parallelamente all'evoluzione tecnologica delle apparecchiature (TC spirale, TCMS), l'incremento delle prestazioni e del numero di processori contenuti nelle workstation ha drasticamente ridotto i tempi di ricostruzione delle immagini a partire dai “dati grezzi”; nel contempo vi è stato un rapido sviluppo dei programmi di rielaborazione delle immagini ottenute nel piano assiale (post-processing). Le ricostruzioni hanno un importante ruolo di comunicazione tra il radiologo e il clinico, che non sempre è in grado di comprendere le immagini assiali.

Le tecniche di ricostruzione vengono distinte in tecniche 2D, come MPR (Multi-Planar Reconstruction), e 3D, come MIP (Maximum Intensity Projection), MinIP (Minimum Intensity Projection) e VR (Volume Rendering).

Le ricostruzioni multiplanari (MPR) sono attualmente le più usate nel primo approccio a qualsiasi esame TC; esse consentono la visualizzazione del volume acquisito nei differenti piani dello spazio (Fig. 2.18a-c).

Le ricostruzioni a massima intensità di proiezione (MIP) esaltano i voxel con maggiore densità, eliminando quelli con valore al di sotto di una determinata soglia, rendendo maggiormente evidenti, per esempio, le strutture vascolari e le vie escrettrici urinarie dopo la somministrazione di mezzo di contrasto (Fig. 2.18d).

Le ricostruzioni a minima intensità di proiezione (MinIP) funzionano in modo inverso alle MIP, esaltando i voxel con bassi valori di HU e cancellando quelli a elevata densità; sono utili nella valutazione del lume di organi cavi, come le vie aeree o il lume colico dopo distensione gassosa.

Le ricostruzioni di volume (VR), infine, sono dei complessi protocolli che rendono possibile la ricostruzione di un distretto anatomico fornendo in modo completo i dati sulle caratteristiche tridimensionali dell'oggetto in esame; attualmente le ricostruzioni VR sono impiegate

in numerosi distretti anatomici, con particolare riguardo per lo studio dell'osso e dell'apparato cardiovascolare (Fig. 2.18e).

## **Applicazioni innovative della TC**

Grazie all'evoluzione tecnologica, il campo di impiego della TC si è ampliato, andando in alcuni casi a sostituire le indagini radiologiche tradizionali; tra le nuove applicazioni vanno rammentate in particolare la cardio-TC, la colongrafia-TC, l'enteroclisi-TC e l'urografia-TC.

■ **Cardio-TC:** lo studio del cuore ha rappresentato per lungo tempo un campo di difficile applicazione per la TC, a causa della complessa anatomia e del movimento continuo del cuore, che rendono necessaria un'elevata risoluzione spaziale e temporale, conseguita solo dalle macchine TCMS più recenti.

L'imaging cardiovascolare in TC si basa sulla cardiosincronizzazione dell'acquisizione dei dati al fine di eliminare gli artefatti da movimento cardiaco e, quindi, permettere l'elaborazione di immagini di valore diagnostico, in particolare a livello dei vasi coronarici, notoriamente di piccolo calibro. Esistono attualmente due tipi di cardiosincronizzazione: prospettica (ECG triggering) e retrospettiva (ECG gating).

Con il triggering prospettico l'acquisizione avviene in modalità "sequenziale", a un intervallo di tempo predefinito (delay) dell'onda R dell'ECG: questa modalità di sincronizzazione consente di ottenere immagini relative alla sola fase del ciclo cardiaco predefinita prima dell'acquisizione e non fornisce informazioni circa la funzionalità cardiaca. Requisiti necessari all'utilizzo del triggering prospettico sono la regolarità del ritmo cardiaco e una frequenza cardiaca inferiore ai 65 battiti/min.

Con il gating retrospettivo, l'acquisizione TC avviene in modalità spirale "continua" con la simultanea registrazione dell'ECG e successivo matching ricostruttivo dei dati: questa tecnica permette di ottenere immagini relative a qualsiasi fase del ciclo cardiaco ed è in grado di fornire anche valutazioni circa la funzionalità e i volumi cardiaci. Gli svantaggi principali rispetto al triggering prospettico sono rappresentati dalla più elevata dose radiante, mentre il limite dei 65 battiti/min imposto dalla tecnologia TCMS a 64 strati è stato recentemente superato dall'introduzione di scanner *dual source*.

■ **Colongrafia-TC:** rappresenta un'innovativa tecnica diagnostica che utilizza i dati acquisiti dalla TCMS per creare ricostruzioni bidimensionali e tridimensionali del colon; è inoltre possibile ottenere ricostruzioni virtuali del lume colico, riproducendo la visione



endoscopica a fibre ottiche (colonscopia virtuale).

La colongrafia-TC è stata inizialmente introdotta nella pratica clinica come indagine di seconda istanza nel caso di esami di endoscopia tradizionale incompleta per cause ostacolanti la progressione dello strumento. Rispetto alla colonscopia è meglio tollerata dai pazienti e consente anche una valutazione della patologia extracolica; i principali svantaggi rispetto all'indagine endoscopica sono rappresentati dall'esposizione a radiazioni ionizzanti e dall'impossibilità di eseguire prelievi biotici. Alla luce dell'elevata accuratezza diagnostica nel riconoscimento di piccole lesioni precancerose (polipi), tale metodica è stata recentemente proposta come esame di screening del cancro del colon.

L'indagine viene eseguita mediante distensione gassosa del colon (con aria ambiente o anidride carbonica) attraverso una sonda endorettale. Al termine della insufflazione vengono effettuate due scansioni, una a paziente prono e una a paziente supino, allo scopo di ottenere un'ottimale distensione di tutti i segmenti del grosso intestino; prima della seconda, in casi selezionati, si può somministrare al paziente mezzo di contrasto iodato ev.

■ **Enteroclisi-TC:** si è imposta negli ultimi anni come metodica d'elezione nello studio non invasivo della patologia dell'intestino tenue, sostituendo, di fatto, l'esame radiologico contrastografico tradizionale.

L'indagine viene eseguita previo posizionamento sotto guida fluoroscopica di un sondino naso-gastrico con apice a valle dell'angolo di Treitz; attraverso il sondino vengono somministrati circa 1.500-2.000 mL di una soluzione di polietilenglicole (PEG) e acqua mediante iniezione manuale o con pompa peristaltica. La scansione viene eseguita in decubito supino nelle condizioni di base e dopo somministrazione ev di mezzo di contrasto iodato con acquisizione in fase venosa.

L'indagine consente un'accurata valutazione dello spessore e dell'enhancement parietale, nonché l'individuazione di eventuali lesioni focali o stenosi. Un ulteriore vantaggio rispetto all'imaging tradizionale consiste nella contemporanea valutazione del tessuto adiposo periviscerale, di eventuali linfadenopatie, delle strutture vascolari e dei parenchimi addominali.

■ **Urografia-TC:** è ormai divenuta l'esame di scelta nella valutazione dell'apparato urinario e ha pressoché totalmente sostituito le tecniche radiologiche tradizionali (urografia endovenosa; pielografia ascendente).

L'urografia-TC permette in un solo esame di valutare il parenchima renale, le vie escrettrici pielo-ureterali e la vescica, nonché i loro

rapporti con le strutture anatomiche circostanti; fornisce inoltre informazioni relative agli altri organi addominali.

Al fine di ottenere un'ottimale opacizzazione e distensione delle vie escrettrici è necessario procedere, prima dell'inizio dell'esame, a idratazione del paziente (che può avvenire per via orale o endovenosa) e all'impiego di un diuretico ev (per es. furosemide). La tecnica prevede una scansione in condizioni basali dal diaframma alla sinfisi pubica, essenziale per la rilevazione di eventuali calcoli; una fase nefrografica (a 100 s dall'iniezione di mezzo di contrasto iodato ev) per lo studio del parenchima renale e degli altri organi addominali; una fase urografica (a 10-15 min in presenza di funzione renale normale) per lo studio delle vie escrettrici opacizzate in seguito all'escrezione renale del mezzo di contrasto iodato.

## Ecografia

---

L'ecografia (definita con più precisione ecotomografia) è una tecnica tomografica – come la TC e la RM –, cioè fornisce immagini corrispondenti a sezioni delle strutture corporee esaminate; a differenza della radiologia convenzionale e della TC, utilizza una forma di energia non ionizzante, ovvero gli ultrasuoni (US). Gli US sono *onde di tipo meccanico*, della stessa natura dei suoni percepiti dall'orecchio umano, ma di frequenza più elevata, superiore a 20.000 Hz (20 KHz), quindi non udibili; le frequenze utilizzate in medicina sono comprese tra 2 e 20 MHz.

Gli US trasportano energia grazie alla oscillazione delle particelle che costituiscono il mezzo in cui progrediscono e necessitano pertanto di un mezzo materiale per potersi propagare; a differenza delle onde elettromagnetiche (i raggi X), infatti, gli US non progrediscono nel vuoto. Gli US si propagano in linea retta con una velocità che è proporzionale all'elasticità del mezzo attraversato e inversamente proporzionale alla densità dello stesso; ogni mezzo presenta una velocità caratteristica di propagazione degli US. L'*impedenza acustica* è un parametro fondamentale che regola la trasmissione degli US all'interno di un mezzo; essa rappresenta la “resistenza” opposta dal mezzo alla progressione degli US ed è direttamente proporzionale alla densità e alla velocità di propagazione del mezzo.

Un fascio ultrasonoro, nell'attraversamento delle strutture corporee, subisce una serie di riflessioni (echi), che stanno alla base delle immagini ecografiche (Fig. 2.19). Quando il fascio di US incontra la superficie di separazione (detta *interfaccia*) tra due tessuti aventi diversa impedenza acustica, parte dell'energia viene riflessa, mentre la restante parte viene trasmessa e prosegue il suo percorso nel secondo

mezzo fino a incontrare una seconda interfaccia. Quanto più disomogenea è la struttura corporea esaminata, tanto più numerose sono le interfacce e quindi tanto più numerosi gli echi da queste generati; inoltre, quanto maggiore è la differenza di impedenza acustica tra due superfici contigue attraversate dal fascio ultrasonoro, tanto più intensi sono gli echi che vengono prodotti. Va precisato che esistono due tipi di riflessioni: speculari (se le dimensioni delle interfacce sono maggiori della lunghezza d'onda degli US) e diffuse (se le dimensioni delle interfacce sono minori).

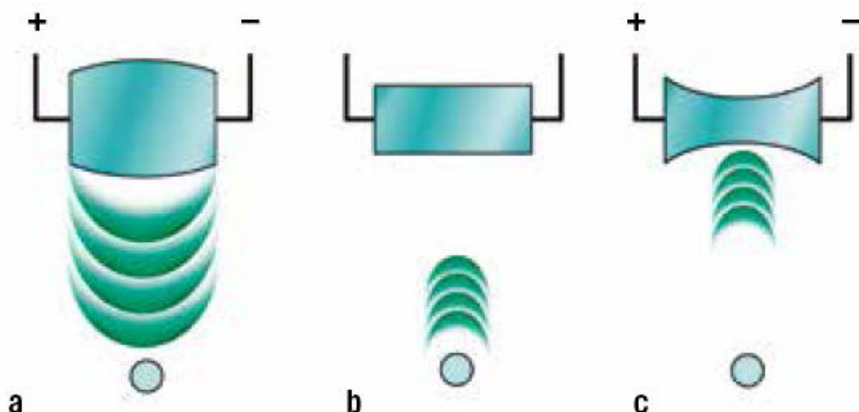


**Fig. 2.19.** Schema di funzionamento di un cristallo piezoelettrico di una sonda ecografica. (a) L'applicazione di una corrente elettrica pulsata genera un movimento oscillatorio all'interno del cristallo piezoelettrico, che si traduce nella produzione di un'onda meccanica ad alta frequenza (onda ultrasonora), la quale si propaga in modo lineare in un mezzo materiale (per es. i tessuti). (b) Quando l'onda ultrasonora emessa colpisce un'interfaccia acustica (superficie di separazione tra due tessuti con diversa impedenza acustica) può venire riflessa, tutta o in parte, verso il trasduttore. Tra un impulso elettrico e il successivo, il cristallo contenuto nel trasduttore entra in "fase di ascolto". (c) Il cristallo in "fase di ascolto", quando è raggiunto dall'onda ultrasonora riflessa, subisce una modificazione di forma, che a sua volta si traduce nella generazione di un impulso elettrico.

Le sorgenti di US impiegate in ecografia sono costituite dai trasduttori (ceramiche, quarzi che, attraversati da una corrente elettrica, subiscono modificazioni di forma ad alta frequenza e in conseguenza di tali deformazioni emettono US). Durante l'esame ecografico il trasduttore (componente della sonda che è tenuta in mano dall'operatore e poggia sulla superficie corporea di interesse) alterna fasi di "produzione" di onde ultrasonore a fasi di "ascolto", in cui riceve gli echi riflessi (Fig. 2.19).

L'emissione è quindi caratterizzata dalla produzione di una serie di impulsi, separati da un intervallo di tempo prestabilito. Il trasduttore è in grado di rilevare gli echi di ritorno, che raggiungono la sua

superficie nell'intervallo di tempo che intercorre tra l'emissione di un impulso e l'impulso successivo (tempo d'ascolto): la frequenza di emissione degli US condiziona pertanto la durata del tempo di ascolto e la profondità massima dalla quale questi echi possono provenire (echi provenienti da profondità maggiori impiegano, per raggiungere il trasduttore, tempi maggiori del tempo di ascolto e non vengono pertanto rilevati). La frequenza può essere quindi ridotta per aumentare la profondità della scansione, a scapito però di una minore risoluzione spaziale dell'immagine: tanto maggiore è la frequenza di scansione, tanto più alta è la risoluzione spaziale lungo l'asse di propagazione del fascio ultrasonoro; viceversa, al crescere della frequenza, diminuisce il potere di penetrazione del fascio. Il fascio ultrasonoro, nell'attraversamento delle strutture corporee, viene non solo riflesso, ma anche assorbito per effetto della trasformazione di energia in calore; l'assorbimento è direttamente proporzionale all'impedenza e allo spessore delle strutture attraversate (per es. l'osso, che ha impedenza molto alta, ha un elevato coefficiente di assorbimento), nonché alla frequenza del fascio.

Nell'*ecografia bidimensionale (B-mode)* gli echi di ritorno al trasduttore sono convertiti in segnali elettrici, che vengono quindi rielaborati da un computer in segnali luminosi, di intensità variabile (secondo una scala di 256 tonalità di grigio), proporzionale all'intensità degli echi stessi. In sintesi, a seconda delle differenze di impedenza acustica a livello delle singole interfacce e del numero delle interfacce presenti nelle strutture esaminate, si ottengono differenti pattern ecografici (Fig. 2.20): le strutture che generano echi numerosi e intensi sono iperecogene (colore grigio chiaro, tendente al bianco: Fig. 2.20a); in particolare le strutture a elevata densità, come le calcificazioni o l'osso, sono dotate non solo di un elevato potere di riflessione del fascio ultrasonoro, ma pure di un elevato coefficiente di assorbimento, determinando un'ombra acustica posteriore (cono d'ombra: Fig. 2.20b). Viceversa, le strutture che generano echi scarsi e attenuati sono ipoecogene (colore grigio scuro, tendente al nero: Fig. 2.20c); infine quelle omogenee (in particolare quelle a contenuto liquido, come l'urina o la bile) non generano echi riflessi e vengono definite anecogene (colore nero: Fig. 2.20d); per effetto della buona trasmissione e dell'assenza di assorbimento degli US nei liquidi, posteriormente alle strutture a contenuto liquido si osserva una maggiore ecogenicità rispetto alle strutture adiacenti, definita "rinforzo di parete posteriore".

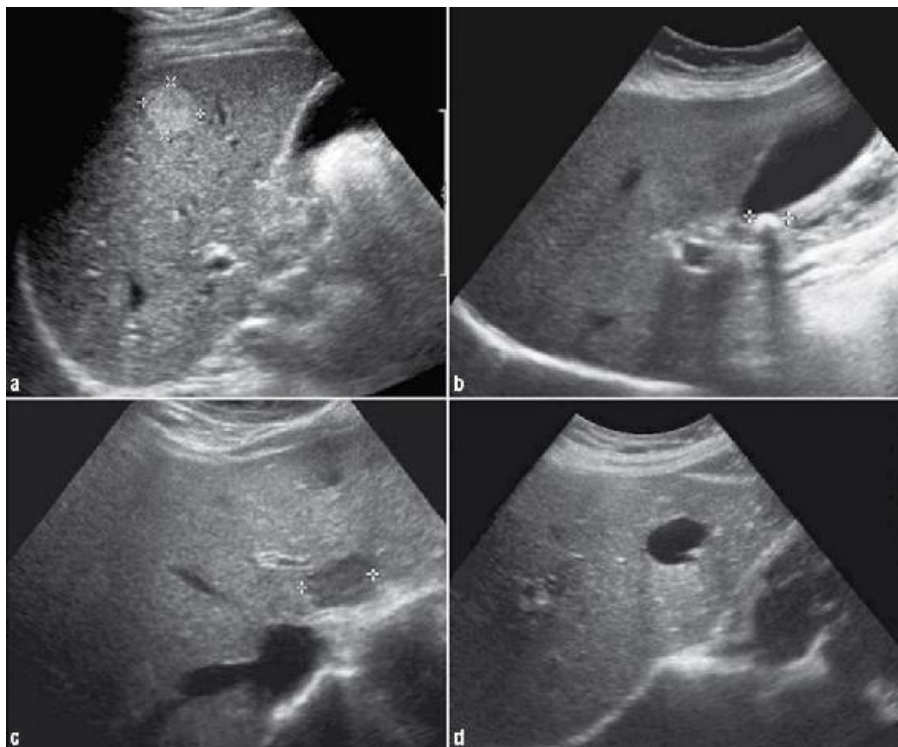


**Fig. 2.20.** Semeiotica ecografica elementare. (a) Scansione trasversale del fegato, a livello del lobo destro: lesione focale iperecogena (più chiara) rispetto al parenchima circostante, di forma ovale, riferibile alla presenza di un angioma epatico; (b) scansione longitudinale del fegato: immagine iperecogena tondeggiante, con cono acustico posteriore, indovata a livello dell'infundibolo della colecisti, riferibile a calcolo; (c) scansione trasversale del fegato: lesione ovale a ecostruttura, ipoecogena (più scura) disomogenea rispetto al parenchima circostante; il rilievo è risultato corrispondere a una metastasi epatica; (d) scansione trasversale del fegato, a livello del lobo di sinistra: lesione anecogena (nera) con rinforzo di parete posteriore, espressione di un contenuto liquido, riferibile alla presenza di una cisti epatica.

## Mezzi di contrasto

I mezzi di contrasto ecografici sono sostanze in grado di determinare una variazione dell'impedenza acustica dei tessuti corporei e, quindi, un cambiamento delle loro modalità di riflessione dell'impulso ultrasonoro.

I mezzi di contrasto sono microbolle contenenti gas, stabilizzate da un "guscio" costituito da macromolecole di varia natura (carboidrati, fosfolipidi, proteine) e con diametro inferiore a quello di un globulo rosso ( $< 7 \mu\text{m}$ ); hanno la caratteristica di entrare in risonanza, modificando il proprio volume senza rompersi, quando vengono insonate con impulsi a bassa pressione acustica. Le microbolle, una volta introdotte nel circolo ematico per via endovenosa, mimano il

comportamento dei globuli rossi, localizzandosi all'interno dei vasi senza superare la parete endoteliale. I mezzi di contrasto vengono definiti *blood pool agents*, perché non abbandonano il letto vascolare e rimangono “imprigionati” nel pool circolatorio, contribuendo ad aumentare notevolmente il segnale ecografico del sangue e dei vasi in cui essi circolano.

I componenti del “guscio” vengono metabolizzati per via epatica e/o attraverso l'emuntorio renale, mentre il gas contenuto nelle microbolle viene eliminato per via polmonare. La tollerabilità è molto buona (assenza di nefrotossicità ed epatotossicità), gli effetti secondari poco rilevanti (cefalea, nausea, sensazione di calore) e le reazioni anafilattoidi molto rare. Sono controindicati in pazienti con grave cardiopatia e in donne in gravidanza o allattamento.

Uno dei campi di applicazione più importanti è lo studio del fegato, con particolare riguardo per la caratterizzazione delle lesioni focali solide in base alla distribuzione del mezzo di contrasto in fase arteriosa e portale (analogamente alla TC, peraltro senza rischio di nefrotossicità e di esposizione a radiazioni ionizzanti).

### **Applicazioni cliniche dell'ecografia B-mode**

L'assenza di rischio biologico e l'affidabilità diagnostica hanno conferito all'ecotomografia B-mode un ruolo diagnostico essenziale in molteplici evenienze cliniche, specie in ambito pediatrico. Accanto allo studio dell'addome superiore e inferiore (fegato, vie biliari, pancreas, reni, grossi vasi retroperitoneali, vescica, prostata, utero, ovaio e stazioni linfonodali profonde) e a quello delle strutture superficiali (ghiandole salivari, tiroide e paratiroidi, stazioni linfonodali superficiali, mammella, testicolo, tessuti molli, muscoli e articolazioni) si sono sviluppate branche specialistiche come l'ecografia oftalmologica, l'ecografia ostetrica, l'eco-cardiografia, l'eco-endoscopia e l'ecografia intraoperatoria.

Vi sono situazioni (per es. a livello epato-bilio-pancreatico e muscolo-scheletrico) in cui le informazioni dell'ecografia possono non soddisfare appieno le esigenze cliniche e vanno integrate con quelle fornite da altre metodiche di imaging (in particolare la TC e/o la RM), cui viene fatto ricorso in seconda istanza. Va sottolineato infine che, qualora l'iter diagnostico non sia completato con tali indagini non invasive, la guida ecografica viene molto spesso impiegata – a livello sia dell'addome sia delle strutture superficiali – per procedere a biopsie con ago sottile.

### **Doppler**

Nello studio dei vasi sanguigni le *tecniche Doppler* integrano l'ecografia B-mode, permettendo di acquisire informazioni relative alla presenza

di flusso ematico, alla sua direzione e alla sua tipologia (arteriosa, venosa), nonché di analizzarne le caratteristiche dinamiche, al fine di rilevare situazioni fisiologiche o patologiche.

L'effetto Doppler è un fenomeno fisico per il quale la frequenza di un'onda ultrasonora che incontra un oggetto in movimento subisce una variazione proporzionale alla velocità di movimento dell'oggetto, in aumento se l'oggetto è in avvicinamento e in diminuzione se esso è in allontanamento rispetto al trasduttore. L'effetto Doppler è sfruttato in ecografia per rilevare e quantificare il flusso sanguigno all'interno dei vasi. I globuli rossi sono i principali responsabili della riflessione delle onde ultrasonore all'interno dei vasi sanguigni; la differenza tra la frequenza del fascio incidente e quella del fascio riflesso (*Doppler shift*:  $\Delta f$ ) è alla base di quello che viene definito segnale Doppler.

L'equazione che descrive il fenomeno è la seguente:

$$\Delta f = \frac{2 v f_i \cos \alpha}{c} \quad (\text{Fig. 2.21}).$$

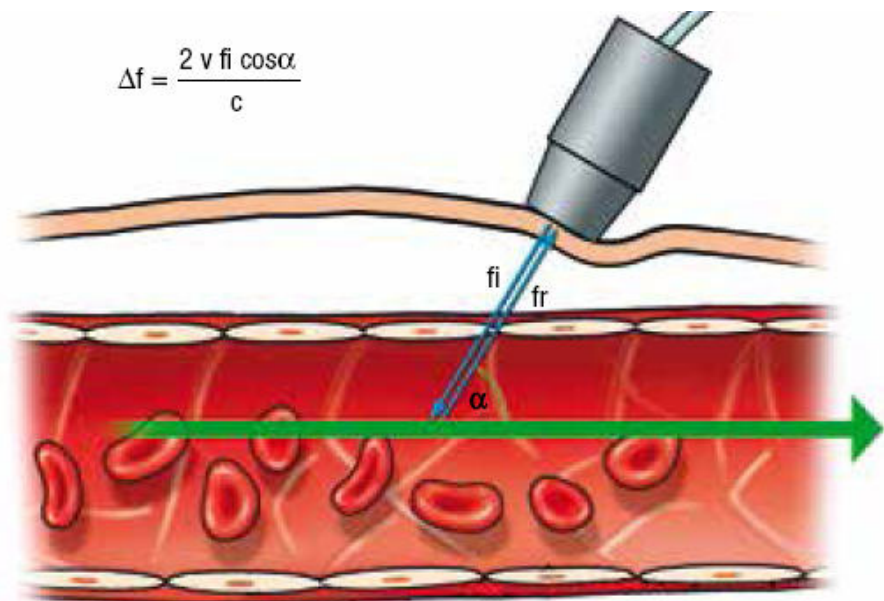


**Fig. 2.21.** Effetto Doppler. Il trasduttore emette un fascio di ultrasuoni ed è attivato alternativamente in emissione e in ricezione. Quando il fascio incontra i globuli rossi in movimento, la frequenza dell'onda riflessa ( $f_r$ ) è maggiore della frequenza dell'onda incidente ( $f_i$ ) se il movimento è diretto verso la sonda, mentre è minore se la direzione del flusso è contraria. La variazione di frequenza ( $\Delta f$ ) è direttamente proporzionale alla velocità ( $v$ ) dei globuli rossi, alla frequenza dell'onda incidente ( $f_i$ ) e all'angolo formato dal vettore della direzione del movimento dei globuli rossi con la direzione del fascio di ultrasuoni (angolo  $\alpha$ ). L'angolo  $\alpha$  deve essere inferiore a  $60^\circ$  (vedi il testo per la spiegazione). La velocità di propagazione degli US nei tessuti è



pari a 1.540 m/sec (c).

Pertanto, la frequenza del segnale Doppler è direttamente proporzionale alla velocità ( $v$ ) dei globuli rossi, alla frequenza dell'onda emessa ( $f_i$ ) e al coseno dell'angolo di incidenza del fascio ultrasonoro ( $\alpha$ ) rispetto all'asse del vaso. Quando l'angolo di incidenza del fascio è pari a  $90^\circ$ , il segnale Doppler è nullo; tanto più ci si allontana dai  $90^\circ$ , tanto maggiore è la frequenza Doppler. Conoscendo l'angolo di incidenza e la frequenza dell'onda emessa è possibile ricavare il valore di velocità del sangue. Per una stima attendibile della velocità del sangue all'interno del vaso l'angolo di incidenza deve essere inferiore a  $60^\circ$ .

L'analisi delle frequenze che compongono un segnale Doppler viene definita *analisi spettrale* (o velocimetrica). Nel Doppler spettrale le frequenze che compongono il segnale Doppler vengono rappresentate in un sistema di assi cartesiani, riportando il tempo (in secondi) sull'asse delle ascisse e la velocità del sangue (in m/s o cm/s) sull'asse delle ordinate. Il flusso in avvicinamento viene rappresentato al di sopra dell'asse delle ascisse, quello in allontanamento (negativo) al di sotto dell'asse delle ascisse (Fig. 2.22a).

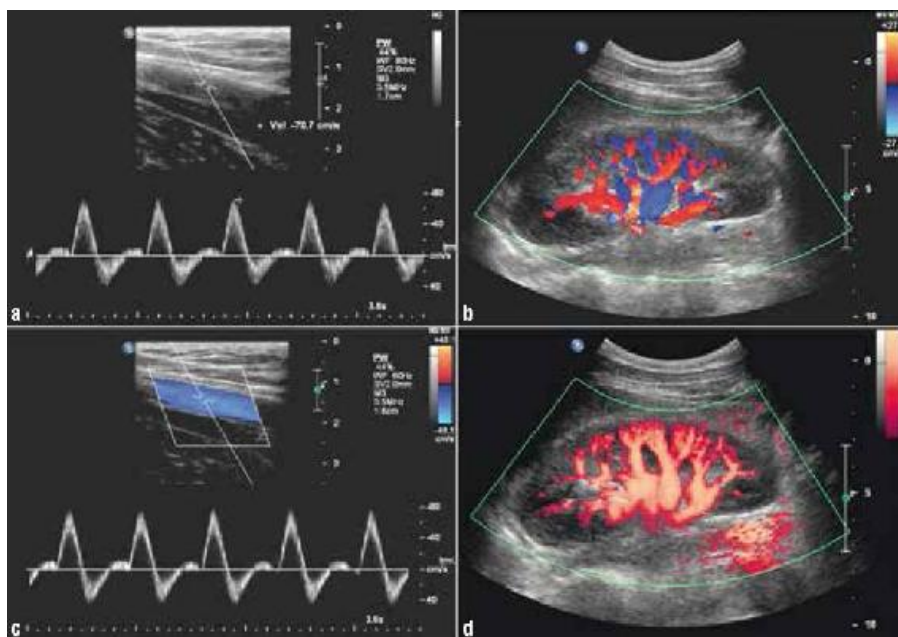


**Fig. 2.22.** Modalità di utilizzo dell'effetto Doppler: eco-Doppler, color-Doppler, eco-color-Doppler, power-Doppler. (a) Eco-Doppler dell'arteria femorale superficiale. Nella parte superiore della figura è rappresentata l'immagine B-Mode, che viene utilizzata per posizionare il volume campione all'interno del vaso oggetto di studio. Il tracciato (spettro) nella parte inferiore della figura rappresenta il profilo velocimetrico



dei globuli rossi che si muovono attraversando il volume campione: sull'asse delle ascisse è riportato il tempo (in secondi), su quello delle ordinate la velocità (in cm/s); (b) color-Doppler renale. L'informazione riguardante il flusso viene rappresentata sull'immagine morfologica B-Mode mediante una scala cromatica in cui il flusso in avvicinamento alla sonda è rosso, mentre il flusso in allontanamento è blu; l'intensità del colore è proporzionale alla velocità del flusso. I vasi venosi assumono colore blu, in quanto in essi il flusso è in allontanamento dal trasduttore; viceversa i vasi arteriosi, con flusso in avvicinamento al trasduttore, sono rappresentati in rosso; (c) eco-color-Doppler dell'arteria femorale superficiale (stesso caso di a). In questo tipo di scansione l'immagine color-Doppler viene utilizzata per posizionare il volume campione all'interno del lume vasale; rispetto all'immagine eco-Doppler, l'impiego del colore facilita il riconoscimento del lume vasale e consente il posizionamento del volume campione in punti di particolare interesse, per esempio dove è visibile – in base alle variazioni di colore – un'accelerazione o un rallentamento del flusso. Nella parte inferiore della figura è rappresentato lo spettro velocimetrico – rilevato all'interno del lume campione – per cui valgono le medesime considerazioni espresse in [Fig. 2.23a](#); (d) power-Doppler renale (stesso caso di b). Nella scansione power-Doppler il flusso è rappresentato mediante un solo colore, la cui intensità è proporzionale alla quantità e non alla velocità di flusso. Le diramazioni periferiche sono meglio evidenti rispetto al color-Doppler (b), in quanto il power-Doppler presenta una maggiore sensibilità per i flussi lenti, benché non fornisca informazioni riguardo alla direzione del flusso.

Esistono, nella pratica clinica, due principali tecniche Doppler:

- *Doppler a onda continua*, in cui si ha l'emissione continua di US: caratteristica di questa tecnica è che il segnale di ritorno proviene da tutti i vasi compresi lungo la linea di vista del fascio US, anche se localizzati a profondità diverse; pertanto non è possibile differenziare il segnale proveniente dai diversi vasi;
- *Doppler pulsato*, in cui si ha l'emissione pulsata di US: caratteristica di questa tecnica è che il segnale di ritorno proviene da un singolo vaso – prescelto posizionandovi, sotto la guida dell'immagine ecotomografica, il volume (o i volumi) di campionamento del segnale –, senza interferenza con gli altri vasi situati a diversa profondità; è quindi possibile esaminare il flusso ematico solo all'interno del vaso di interesse.

Le modalità di utilizzo del sistema Doppler pulsato sono tre: l'eco-Doppler, il color-Doppler e il power-Doppler ([Fig. 2.22a-d](#)).

- L'*eco-Doppler* (ED) combina un'immagine ecografica B-mode con la simultanea rilevazione del segnale Doppler a livello di un volume campione opportunamente posizionato all'interno di un vaso; in questo modo è possibile rappresentare il flusso nell'analisi spettrale ([Fig. 2.22a](#)).
- Il *color-Doppler* (CD) è una modalità di visualizzazione che integra le informazioni derivanti dal segnale Doppler sul flusso ematico (direzione e velocità) con l'immagine ecotomografica B-mode in scala di grigi. Le informazioni sul flusso rilevato all'interno dei vasi

sono rappresentate secondo un codice cromatico, in cui per convenzione il rosso identifica il flusso in avvicinamento al trasduttore, mentre il blu indica il flusso in allontanamento; le variazioni di tonalità del blu e del rosso indicano la velocità di flusso all'interno del vaso (Fig. 2.22b). Il CD ha il vantaggio di offrire una visione “panoramica” del distretto vascolare in esame, unendo alle informazioni flussimetriche anche informazioni di carattere morfologico; tuttavia il codice cromatico fornisce informazioni sulla velocità di flusso molto più grossolane di quelle ottenute dal Doppler spettrale; pertanto, queste due tecniche di esame vengono frequentemente abbinate per completezza diagnostica (eco-color-Doppler: ECD; Fig. 2.22c).

- Il *power-Doppler* (PD) è una modalità di CD che non riconosce la direzione del flusso e utilizza un solo colore, il quale è espressione non della velocità ma della quantità dei globuli rossi che fluiscono all'interno dei vasi (Fig. 2.22d); il sistema è molto sensibile nel mostrare i vasi di più piccole dimensioni caratterizzati da velocità molto lente.

## Risonanza magnetica

---

Fra tutte le metodiche di imaging la RM è quella più versatile, in quanto è in grado di fornire informazioni non solo morfologiche, ma pure cinetiche, funzionali (RM funzionale) e biochimiche (spettroscopia) dei diversi distretti corporei. La RM ha inoltre l'importante vantaggio di non impiegare radiazioni ionizzanti, caratteristica che la rende ampiamente utilizzabile in età pediatrica.

La RM è una tecnica tomografica analogamente alla TC e all'ecografia; essa fornisce immagini corrispondenti a sezioni delle strutture corporee esaminate, utilizzando *campi magnetici e radiofrequenze (RF)*. L'imaging RM si fonda sul segnale ricavato dall'applicazione di RF sui nuclei di idrogeno presenti nel corpo umano, immersi in un campo magnetico statico (CMS). Poiché l'idrogeno è l'elemento più abbondante nel corpo umano, tutte le attuali tecniche di imaging a RM sono basate sulla ricezione e sull'elaborazione dei segnali provenienti dai nuclei di idrogeno. I nuclei – come è noto – sono masse cariche positivamente, in quanto costituiti da protoni (particelle con carica elettrica positiva) e da neutroni (elettricamente neutri); i nuclei dell'idrogeno presentano un movimento di rotazione su se stessi (Fig. 2.23): per effetto di questo moto di rotazione, la carica elettrica del nucleo produce nello spazio circostante un campo magnetico; in condizioni basali tali campi magnetici sono orientati in modo disordinato.

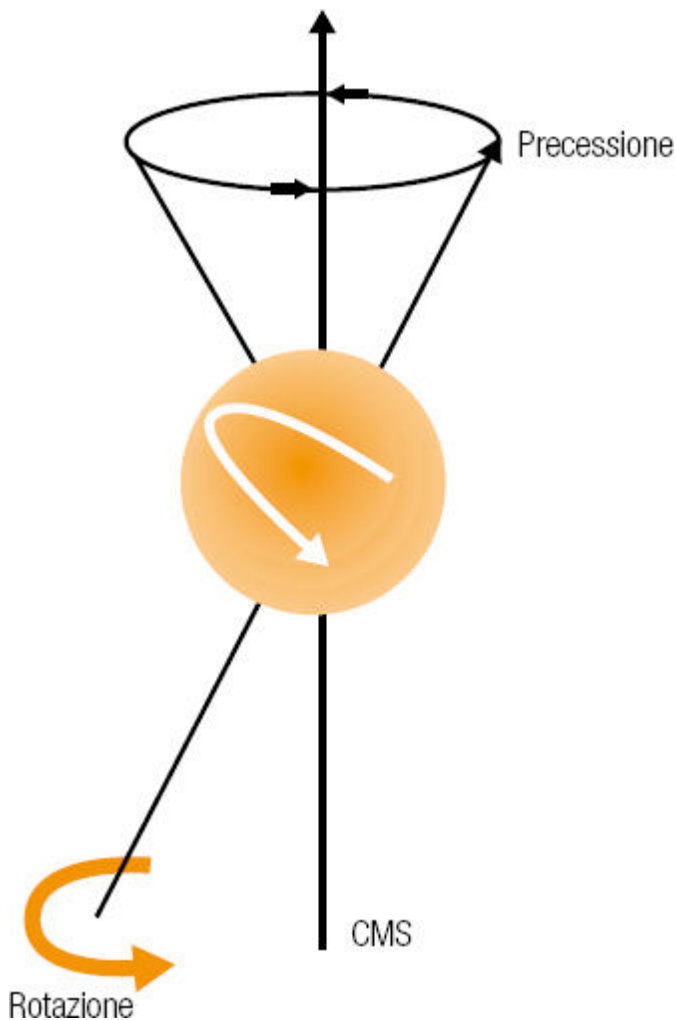


**Fig. 2.23.** Risonanza magnetica, movimenti del protone. Il protone presenta un movimento di rotazione attorno al proprio asse (movimento di *spin*); inoltre, il protone, sottoposto a un campo magnetico statico, assume un movimento di rotazione intorno alle linee di forza del campo magnetico stesso, definito movimento di “precessione”. Il campo magnetico rappresenta il motore del movimento di precessione del protone (quanto maggiore è il campo magnetico, tanto maggiore è la frequenza di precessione).

Nella genesi del segnale RM si distinguono tre momenti fondamentali: (1) inserimento del sistema dei nuclei di idrogeno in un CMS di forte intensità; (2) invio dell’impulso di RF; (3) cessazione dell’impulso.

Quando l’insieme dei nuclei di idrogeno viene inserito in un CMS di forte intensità, omogeneo e costante, i campi magnetici generati dai nuclei si orientano lungo la direzione delle linee di forza del CMS. La sommatoria dei momenti magnetici dei protoni inseriti nel CMS dà luogo a una *magnetizzazione macroscopica (MM)* con la stessa direzione

e lo stesso verso del CMS, definita magnetizzazione macroscopica longitudinale (MML). Inoltre, il CMS induce nei protoni un movimento di rotazione intorno alle linee di forza del CMS stesso, detto movimento di precessione, caratterizzato da una frequenza dell'ordine di alcuni MHz (Fig. 2.23).

È possibile interagire con i protoni inviando un impulso di RF (la cui frequenza entra in “risonanza” con la frequenza di precessione dei protoni stessi): sottoposti all'eccitazione da parte della RF, i protoni raggiungono un livello energetico superiore; dosando opportunamente la durata dell'impulso, si può ottenere la scomparsa della MML e la creazione di una magnetizzazione macroscopica trasversale (MMT), che ruota sul piano ortogonale rispetto alla direzione del CMS (Fig. 2.24a).

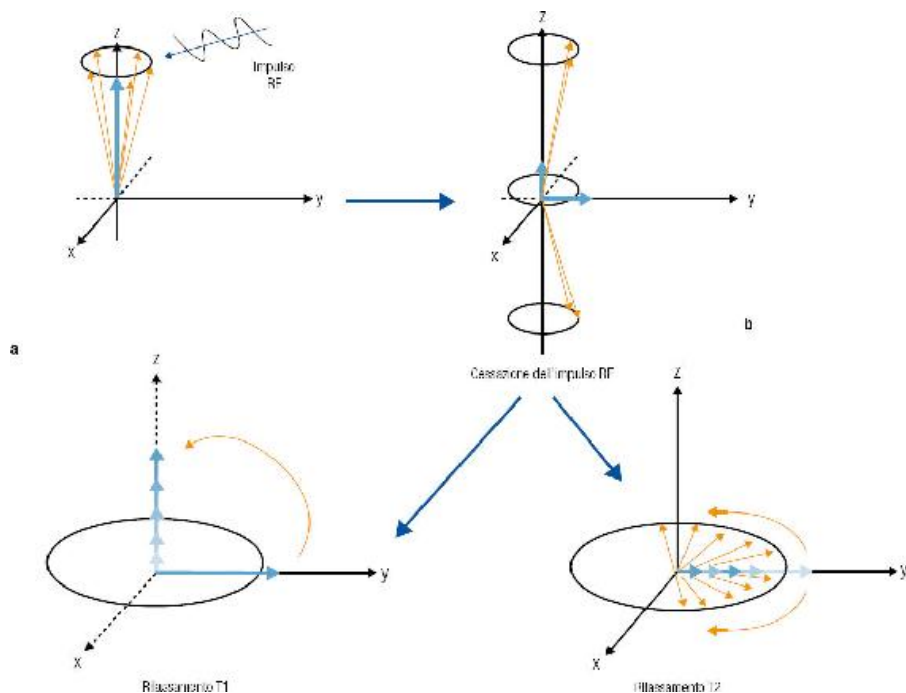


**Fig. 2.24.** Risonanza magnetica. Invio dell'impulso di RF (a) e cessazione dell'impulso (b). (a) L'impulso di RF ha due effetti sui protoni: ne fa passare alcuni a un livello energetico maggiore (orientamento verso il basso o anti-parallelo con conseguente riduzione della magnetizzazione macroscopica longitudinale [MML]); induce la coerenza di fase nel movimento di precessione, ovvero sincronizza la rotazione dei protoni sul piano trasversale, con conseguente creazione di una nuova magnetizzazione, detta magnetizzazione macroscopica trasversale (MMT); (b) quando cessa l'impulso RF esterno, si verificano due fenomeni: la perdita della coerenza di fase sul piano trasversale, all'origine della MMT, che pertanto si riduce sino a scomparire (il tempo in cui avviene tale fenomeno viene definito tempo di rilassamento T2); il ripristino del disequilibrio tra protoni disposti in senso parallelo e antiparallelo rispetto al CMS, con progressivo recupero della MML (il tempo in cui

avviene quest'ultimo fenomeno viene definito tempo di rilassamento T1).

All'esaurirsi dello stimolo esterno i nuclei tornano alle condizioni iniziali, energeticamente più favorevoli, emettendo un segnale che viene rilevato da bobine riceventi. Tale fenomeno, per effetto del quale viene meno la MMT e si ripristina la MML, è definito "rilassamento" (Fig. 2.24b). Le caratteristiche del segnale RM dipendono da vari fattori tra cui la "numerosità" dei nuclei per unità di volume, l'entità e l'efficacia degli scambi termodinamici, che intervengono tra il sistema dei nuclei e l'ambiente molecolare (definito "reticolo") che li circonda, e il numero di interazioni all'interno del sistema di nuclei. L'intensità del segnale emesso dipende principalmente da tre parametri: densità protonica (DP) del tessuto in esame (esprime il numero dei nuclei di idrogeno risonanti per unità di volume di tessuto); tempo di rilassamento T1 (esprime la velocità con cui il sistema cede energia al termine dell'impulso RF ripristinando le condizioni iniziali, ovvero il tempo necessario per ripristinare la MML: Fig. 2.24b); tempo di rilassamento T2 (descrive la velocità con cui decade la coerenza di fase nel movimento di precessione dei protoni, ovvero il tempo con cui il sistema perde la MMT: Fig. 2.24b).

Peraltro il segnale così ottenuto è troppo debole e precoce per poter essere utilizzato per la creazione di un'immagine; pertanto, è necessario generare un'eco del segnale originario, utilizzando non un unico impulso di RF, ma una serie di impulsi opportunamente prestabiliti (*sequenza*). Il tempo che intercorre tra un impulso RF e l'impulso successivo è definito "tempo di ripetizione" (TR); il tempo che intercorre tra l'impulso RF e la generazione dell'eco è detto "tempo di eco" (TE).

Variando opportunamente il TR e il TE è possibile ottenere sequenze differenti di impulsi in grado di esaltare le caratteristiche di T1, T2 e DP dei distretti esaminati: si definiscono T1-pesate le sequenze caratterizzate da TR e TE brevi (Fig. 2.25a); si definiscono T2-pesate quelle caratterizzate da TR e TE lunghi (Fig. 2.25a); si definiscono infine DP-pesate le sequenze caratterizzate da TR lunghi e TE brevi (Fig. 2.25c). In particolare, i vari tessuti e fluidi che costituiscono l'organismo umano sono dotati di tempi di rilassamento T1- e T2-specifici, che spiegano la loro diversa intensità di segnale nelle immagini RM. Per esempio l'acqua libera, dotata di un lungo tempo di rilassamento T1, impiega molto tempo per recuperare la MML: questa caratteristica si traduce in un basso segnale (ipointenso) nelle sequenze T1-pesate (Fig. 2.25a); d'altra parte l'acqua, in quanto dotata di un lungo tempo di rilassamento T2, mantiene a lungo la MMT: questa caratteristica si traduce in un alto segnale (iperintenso) nelle

sequenze T2-pesate (Fig. 2.25b). Per contro l'osso compatto, che ha un lungo tempo di rilassamento T1 e un breve tempo di rilassamento T2, è ipointenso sia nelle sequenze T1 pesate sia in quelle T2 pesate.

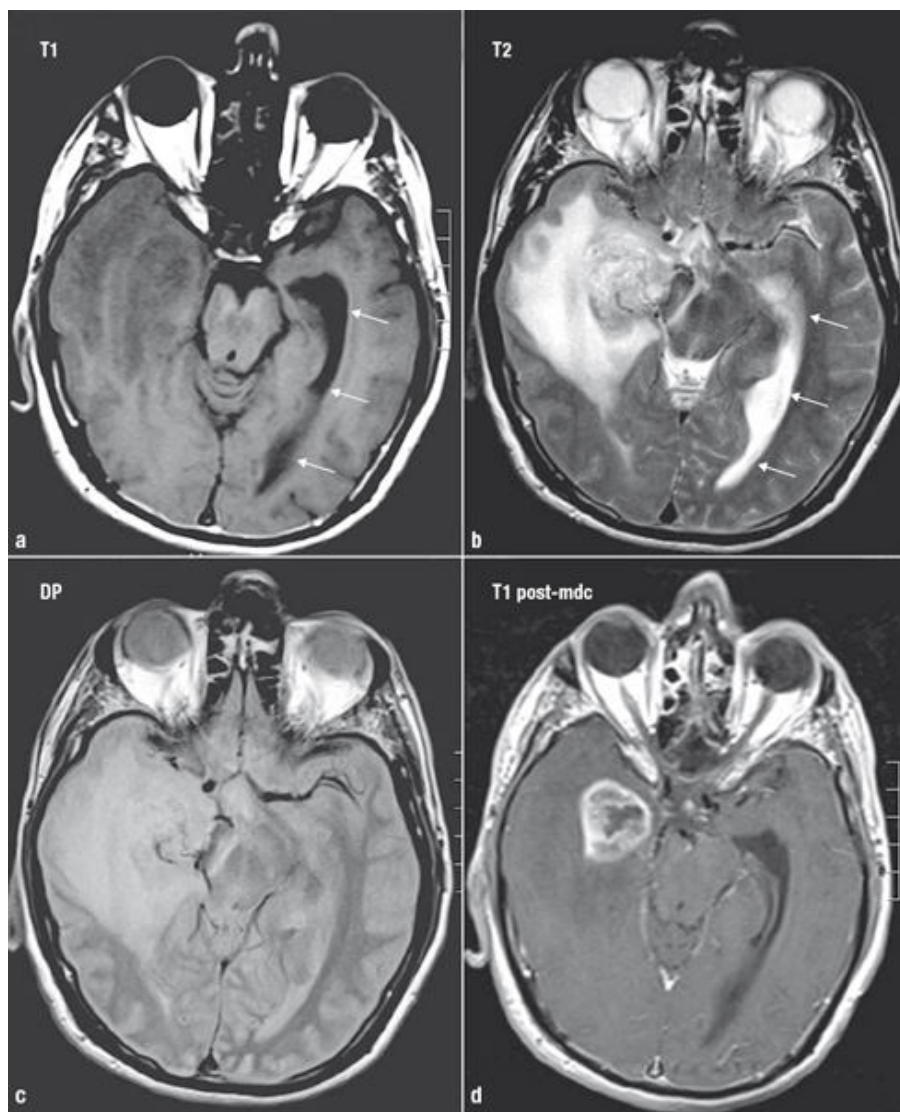


**Fig. 2.25.** Principali tipi di sequenze RM (esame dell'encefalo prima e dopo somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico, che documenta una metastasi cerebrale). (a) Immagine pesata in T1 senza mezzo di contrasto: in sede emisferica destra si osserva la presenza di una lesione focale ipointensa (più scura); il ventricolo laterale di sinistra, contenente liquor (lungo tempo T1), è ipointenso (frecce); (b) immagine pesata in T2 senza mezzo di contrasto: la stessa lesione appare disomogeneamente iperintensa (bianca); il parenchima circostante alla lesione presenta una diffusa iperintensità con significato edemigeno; il ventricolo laterale di sinistra, in quanto contiene liquor (lungo tempo T2), è iperintenso (frecce); (c) immagine pesata in DP: la lesione e l'alone edematoso appaiono iperintensi

rispetto al parenchima circostante e sono mal differenziabili l'una dall'altro; (d) sequenza T1 pesata dopo somministrazione ev di mezzo di contrasto paramagnetico (gadolinio): il mezzo di contrasto consente di discriminare la lesione tumorale (iperintensa, in quanto impregnata nella sua parte periferica da mezzo di contrasto, che ne raccorcia il tempo T1) dall'alone edematoso circostante (privo di impregnazione contrastografica); il ventricolo laterale di sinistra permane ipointenso (frece), come nell'immagine pesata in T1 senza mezzo di contrasto (a).

Le *apparecchiature* di RM sono assai complesse. I componenti principali sono:

- il magnete (che produce il CMS in cui è generata la MM; la sua intensità è misurata in Tesla e – nei sistemi attualmente disponibili sul mercato – varia da 0,2-0,3 Tesla a 1,5-3 Tesla);
- il sistema dei gradienti (responsabili della “codifica spaziale del segnale”, ovvero selezionano gli strati corporei e localizzano, voxel per voxel, i segnali di risposta; intensità e velocità elevate dei gradienti sono essenziali per la realizzazione delle tecniche più avanzate di acquisizione);
- le bobine di trasmissione e di ricezione delle onde di RF (ogni macchina viene opportunamente dotata di un ampio corredo di bobine, così da poter studiare nel modo più adeguato i vari distretti corporei);
- la sezione di controllo e acquisizione dei dati;
- la sezione di elaborazione dei dati, che provvede alla trasformazione dei “dati grezzi” in immagini.

## **Mezzi di contrasto**

La RM agli inizi del suo impiego clinico aveva fatto sperare, grazie alla sua elevata risoluzione di contrasto – superiore a quella della TC –, di poter fornire tutte le informazioni diagnostiche senza ricorrere ai mezzi di contrasto; ben presto, però, ci si è resi conto dell'utilità dei mezzi di contrasto per meglio differenziare il tessuto sano da quello patologico. I mezzi di contrasto in RM (sostanze paramagnetiche a base di gadolinio) sono in grado di interferire con il campo magnetico esterno, provocando una riduzione del tempo di rilassamento T1 dei tessuti in cui si accumulano e, quindi, condizionando un incremento selettivo di segnale ([Fig. 2.25d](#)). I mezzi di contrasto paramagnetici, il cui impiego ev in RM ha finalità analoghe a quello dei mezzi di contrasto organoiodati in TC, trovano oggi un'ampia indicazione: dallo studio dell'encefalo e del capo-collo a quello dei parenchimi dell'addome superiore e delle strutture vascolari (angio-RM). È inoltre necessario ricordare l'attuale disponibilità in commercio di alcuni mezzi di contrasto epato-specifici, che vengono escreti elettivamente – in tempi tardivi – a livello degli epatociti, aumentando le possibilità di identificazione e di caratterizzazione delle lesioni tumorali del fegato.



L'incidenza di effetti secondari può essere valutata intorno all'1,5%, inferiore a quella dei mezzi di contrasto organoiodati. Benché il profilo tossicologico di tali sostanze sia eccellente, recentemente è stata segnalata – seppure in rari casi – l'insorgenza di fibrosi sistemica nefrogenica a seguito della somministrazione di taluni composti contenenti gadolinio in soggetti con insufficienza renale cronica severa: ciò ha indotto a suggerire estrema cautela nel somministrare tali mezzi di contrasto ai pazienti con grave compromissione della funzionalità renale.

## **Applicazioni cliniche**

La RM, come in precedenza si è accennato, possiede un'elevata risoluzione di contrasto, ottimale per lo studio del sistema nervoso centrale (Fig. 2.25) e della patologia del distretto capo-collo, della colonna vertebrale e delle articolazioni; è inoltre la metodica di scelta nello studio della pelvi maschile e femminile, in particolare per la stadiazione locale dei tumori del retto, della prostata e della portio uterina. L'importante evoluzione tecnologica – a partire da alcune tipologie di sequenze, il cui impiego clinico è saldamente consolidato da una lunga esperienza (spin-echo: SE; gradient echo: GE; inversion recovery: IR) – ha permesso di sviluppare sequenze rapide, compatibili con l'apnea del paziente (Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement: RARE, comunemente definite “fast” o “turbo”); tali sequenze sono particolarmente indicate per lo studio dell'addome superiore. Pertanto oggi questa metodica, con la tecnica colangio-RM, rappresenta l'indagine diagnostica non invasiva di scelta nell'ambito della patologia biliare, mentre nella patologia epatica e pancreatica ha raggiunto e superato le ottime performance della TC nella detezione e nella caratterizzazione delle lesioni focali. Tra le altre indicazioni in ambito addominale vanno rammentate:

- l'entero-RM, preferibile alla TC per indagare l'intestino tenue nei giovani pazienti affetti da malattia di Crohn, in quanto ha il vantaggio di essere priva di radiazioni ionizzanti;
- l'uro-RM, che consente un'ottimale valutazione dei reni e delle vie escrettrici urinarie, proponibile in soggetti che presentano controindicazioni alla somministrazione di mezzo di contrasto iodato;
- l'angio-RM, che permette lo studio delle strutture vascolari di tutti i distretti corporei.

Grazie allo sviluppo di bobine dedicate (“superficiali”), che rispecchiano l'anatomia dei distretti in esame, è inoltre possibile effettuare lo studio della mammella (mammo-RM); infine, grazie all'ausilio di sistemi di sincronizzazione delle RF (prospettiva o



retrospettiva) con il ritmo cardiaco, è possibile eseguire studi morfologici e cinetici del cuore (cardio-RM).

## **Effetti biologici**

L'assenza di radiazioni ionizzanti non è un motivo sufficiente per escludere la presenza di rischi biologici associati all'uso di apparecchiature di RM. Sia il CMS, sia i campi magnetici variabili, sia le radiazioni a RF sono potenziali fonti di danno a carico non solo dei pazienti ma anche degli operatori e di tutti coloro che, anche occasionalmente, si trovano a lavorare con una macchina di RM.

In particolare è assolutamente vietata l'introduzione di materiali magnetizzabili (bombole di gas, estintori, carrelli, barelle, monete, pinze, forbici ecc.) all'interno della sala d'esame, in quanto tali materiali, sottoposti al campo magnetico, vengono attirati dando origine all'effetto proiettile, con rischio per le persone che si trovano lungo il loro tragitto. Per lo stesso motivo non possono essere sottoposti a RM soggetti con impianti magnetizzabili (clip vascolari, schegge metalliche, elettrostimolatori ecc.). Il campo magnetico può inoltre indurre il malfunzionamento di dispositivi elettronici o meccanici (per es. valvole cardiache meccaniche, pacemaker).

Pur non essendo a oggi dimostrati danni all'embrione, l'esame RM a scopo precauzionale non viene espletato nel primo trimestre di gravidanza. Una controindicazione relativa è infine rappresentata dalla claustrofobia, dovuta alla lunghezza del tunnel di scansione, di cui dispongono le apparecchiature tradizionali (a "magnete chiuso") ad alta intensità di campo magnetico (1,5-3 Tesla); a tale inconveniente si può ovviare piuttosto spesso impiegando tomografi RM "aperti", caratterizzati da intensità di campo magnetico bassa o intermedia.

## **Radiologia interventistica**

Per radiologia interventistica (RI) si intende l'insieme delle procedure terapeutiche effettuate con la guida delle tecniche di diagnostica per immagini (radiologia, ecografia, TC, RM).

Dalla prima procedura di angioplastica, realizzata da C. Dotter nel 1964, la RI ha fatto passi da gigante e oggi è ormai una disciplina che si integra con molti settori della medicina, consentendo di risolvere, in collaborazione con altri specialisti, svariate problematiche terapeutiche sia in elezione sia in urgenza. La progressiva affermazione delle procedure interventistiche è stata determinata sia dalla crescita professionale degli operatori sia dal perfezionamento dei materiali e dall'evoluzione tecnologica delle apparecchiature, così che

oggi questa branca della diagnostica per immagini ha affiancato e talvolta sostituito alcuni trattamenti medico-chirurgici tradizionali, grazie ai tempi più brevi di intervento, alla più breve ospedalizzazione e ai rischi operatori contenuti. Si possono distinguere procedure in ambito vascolare ed extravascolare; inoltre, vanno considerati i trattamenti, sempre più numerosi, proposti in ambito oncologico.

**In ambito vascolare** le procedure invasive (in particolare l'angiografia transcateretere) sono oggi effettuate assai raramente a scopo diagnostico, rappresentando per lo più solo il tempo preliminare a manovre interventistiche. La tecnica di Seldinger, proposta nel 1953, prevede la puntura di un vaso superficiale (in genere l'arteria femorale comune) mediante un agocannula, attraverso cui si inserisce un filo guida; dopo la rimozione dell'agocannula, si fanno scorrere sul filo guida gli introduttori e quindi i differenti cateteri. Le principali procedure espletate sono l'embolizzazione, l'angioplastica transluminale, la fibrinolisi locoregionale, il posizionamento di stent vascolari e di filtri cavali. Tali procedure possono essere utilizzate con efficacia anche in pazienti anziani e in situazioni cliniche che controindicano l'intervento chirurgico tradizionale.

L'*embolizzazione* è una tecnica che comporta l'occlusione di un vaso arterioso mediante l'introduzione transcateretere nel suo lume di agenti di vario tipo e natura; gli agenti embolizzanti possono essere suddivisi in liquidi (trombina, particelle di polivinilalcol, colle acriliche) e meccanici (particelle di spongel, spirali metalliche, *vascular plugs*). L'embolizzazione trova indicazione negli aneurismi dotati di stretto colletto, nelle fistole, nelle malformazioni artero-venose e soprattutto nei sanguinamenti acuti (traumatici, iatrogeni, spontanei) (Fig. 2.26a-b), con particolare riguardo per quelli a origine dal polmone (emottisi), dal tubo digerente (melena, ematochezia) e dalle vie urinarie (ematuria); nelle emorragie essa rappresenta un prezioso trattamento "salva-vita" espletato in urgenza a scopo temporaneo o definitivo: infatti può precedere la tradizionale terapia chirurgica (che quindi viene dilazionata ed effettuata "in elezione") o può sostituirla. Assai recentemente è stata proposta anche l'embolizzazione della prostata, che in alcuni centri viene sempre più spesso impiegata per il trattamento dei pazienti affetti da grave ipertrofia prostatica in sostituzione della chirurgia trans-uretrale. L'embolizzazione viene pure utilizzata per il trattamento di alcuni tumori (benigni e maligni), come viene riportato più avanti nel paragrafo relativo all'Oncologia interventistica (Fig. 2.26a-b).

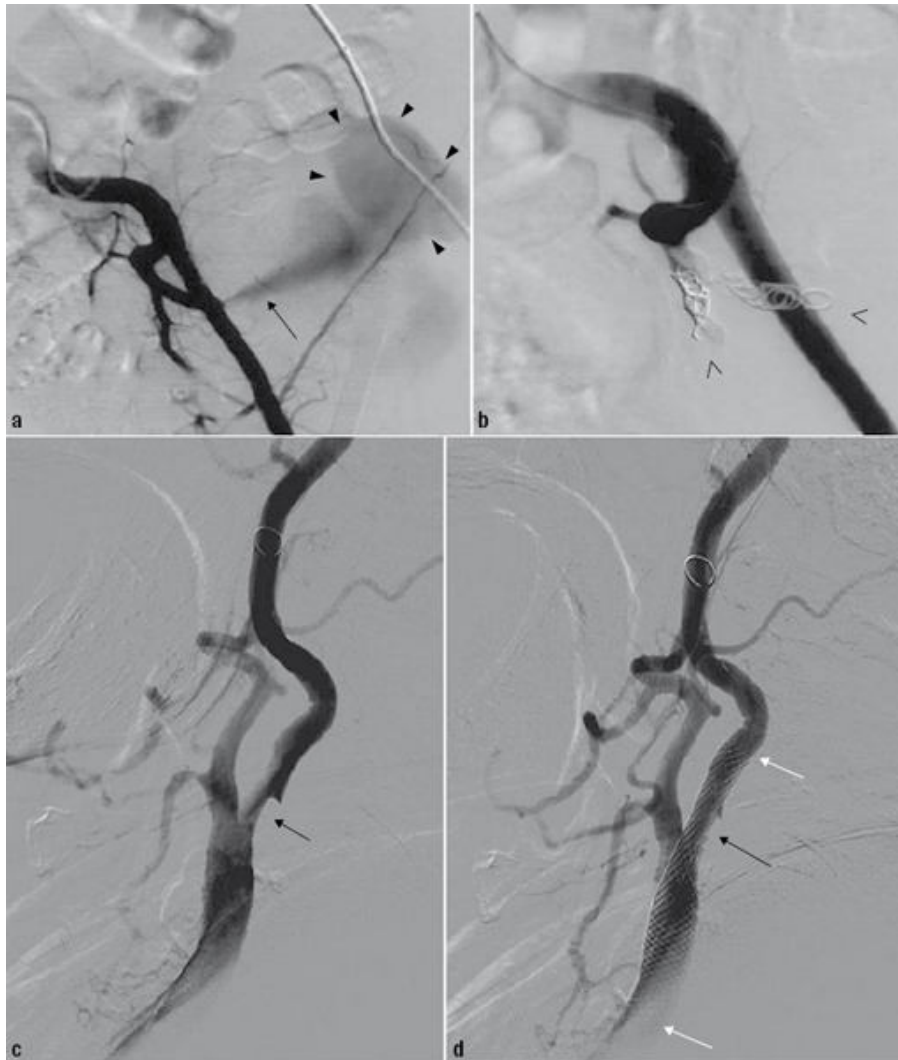


**Fig. 2.26.** Radiologia interventistica vascolare: embolizzazione arteriosa (a-b); stent carotideo (c-d). (a) Angiografia digitale a sottrazione di immagine (DSA) dell'asse arterioso iliaco di sinistra in un paziente con lacerazione traumatica dell'arteria ipogastrica: vi è evidenza di spandimento di mezzo di contrasto (punte di freccia) a origine dall'arteria ipogastrica (freccia), espressione di sanguinamento attivo; (b) angiografia di controllo dopo embolizzazione con spirali metalliche: completa occlusione dei rami arteriosi embolizzati (punte di freccia); assenza di spandimento extraluminale di mezzo di contrasto; (c) DSA selettiva dell'asse carotideo destro: stenosi all'origine dell'arteria carotide interna (freccia); (d) angiografia di controllo dopo il posizionamento di stent metallico (i cui estremi sono indicati dalle frecce aperte): buon ripristino del lume in corrispondenza del tratto stenotico dell'arteria carotide interna (freccia).

*L'angioplastica percutanea trans-luminale (PTA)* comporta la dilatazione di stenosi vascolari (prevalentemente arteriose) con idonei cateteri a

palloncino, allo scopo di ripristinare il flusso ematico nel distretto a valle della lesione trattata (ateromasica, displasica, iatrogena, postattinnica); il ripristino del calibro avviene per distensione e deformazione della tunica media. La procedura è spesso ripetibile in caso di recidiva.

La *fibrinolisi locoregionale* permette la ricanalizzazione di ostruzioni vascolari acute o croniche, sostenute da trombi o emboli ematici, mediante presidi farmacologici iniettati in loro prossimità o al loro interno. I farmaci (streptochinasi, urochinasi) agiscono provocando la degradazione della componente fibrinica del trombo o dell'embolo, che tendono così progressivamente a dissolversi.

In caso di stenosi di grossi vasi (per es. le arterie carotidi), il posizionamento di uno *stent*, una sottile rete metallica inerte, permette ai vasi di recuperare il normale diametro per il passaggio del sangue (Fig. 2.26c-d). Gli stent presentano altre indicazioni (restenosi precoci post-PTA da placche calcifiche o eccentriche; dissezioni post-PTA). Un particolare tipo di stent, definito *stent-graft* (sottile rete metallica ricoperta da plastica), di maggiori dimensioni e lunghezza, viene oggi utilizzato nel trattamento degli aneurismi dell'aorta toracica discendente e dell'aorta addominale sia in elezione sia in urgenza; gli stent-graft vengono impiegati talora anche per il trattamento di aneurismi che originano da arterie di minori dimensioni (per es. arterie iliache, arteria splenica).

Per quanto concerne lo shunt porto-sistemico intraepatico transgiugulare (TIPS) si rimanda al [Capitolo 24, "Ipertensione portale"](#).

Nel caso di embolia polmonare già documentata o di trombosi delle vene degli arti inferiori estese alle vene iliache e alla vena cava inferiore, si pone l'indicazione al posizionamento di un *filtro* nella vena cava inferiore, generalmente subito al di sotto dello sbocco cavale delle vene renali.

Le **procedure extravascolari** comprendono la gastrostomia, la dilatazione di segmenti stenotici del tubo digerente, il drenaggio di ascessi e di raccolte fluide, il trattamento delle ostruzioni e delle fistole a carico delle vie biliari e urinarie e quello di talune evenienze patologiche della colonna vertebrale e delle articolazioni.

La *gastrostomia percutanea* è utile in pazienti che non si possono più alimentare per via orale (stenosi esofagee, rischio di polmoniti *ab ingestis*). Il catetere gastrostomico viene posizionato, con la tecnica di Seldinger, mediante puntura della parete anteriore gastrica sotto guida fluoroscopica e/o ecografica.

La *dilatazione di stenosi* (infiammatorie, cicatriziali, neoplastiche) *del tubo digerente* può essere ottenuta con tecniche di RI non dissimili dalla PTA in precedenza rammentata.

Il *drenaggio percutaneo* è un trattamento elettivo di raccolte fluide, di ascessi toracici e addominali. L'unica controindicazione alla procedura è la presenza di gravi coagulopatie (controindicazione di quasi tutte le procedure di RI).

La RI ricopre un ruolo importante nel trattamento della *patologia delle vie biliari*, in particolar modo per quanto concerne l'ittero ostruttivo e i *leaks* biliari.

La RI, mediante un approccio percutaneo transepatico, rappresenta la tecnica di prima scelta negli itteri che riconoscono un'occlusione alta (calcoli, processi flogistici, tumori localizzati in prossimità dell'ilo epatico) o in pazienti gastresecati in cui l'ERCP non è tecnicamente possibile; il trattamento percutaneo può essere altresì considerato anche nelle ostruzioni del coledoco (spesso sostenute dai tumori pancreatici), qualora il prioritario approccio con l'ERCP non abbia successo.

La puntura del sistema biliare viene effettuata, sia con guida radioscopica sia con guida ecografica, mediante un agocannula attraverso cui – con tecnica di Seldinger – si introduce un filo guida all'interno delle vie biliari e, successivamente, si posiziona un drenaggio biliare esterno o un drenaggio biliare misto (interno-esterno), quest'ultimo quando si superi l'occlusione e si raggiunga il duodeno ([Fig. 2.27a-b](#)) o l'ansa intestinale nei pazienti portatori di anastomosi bilio-digestive.

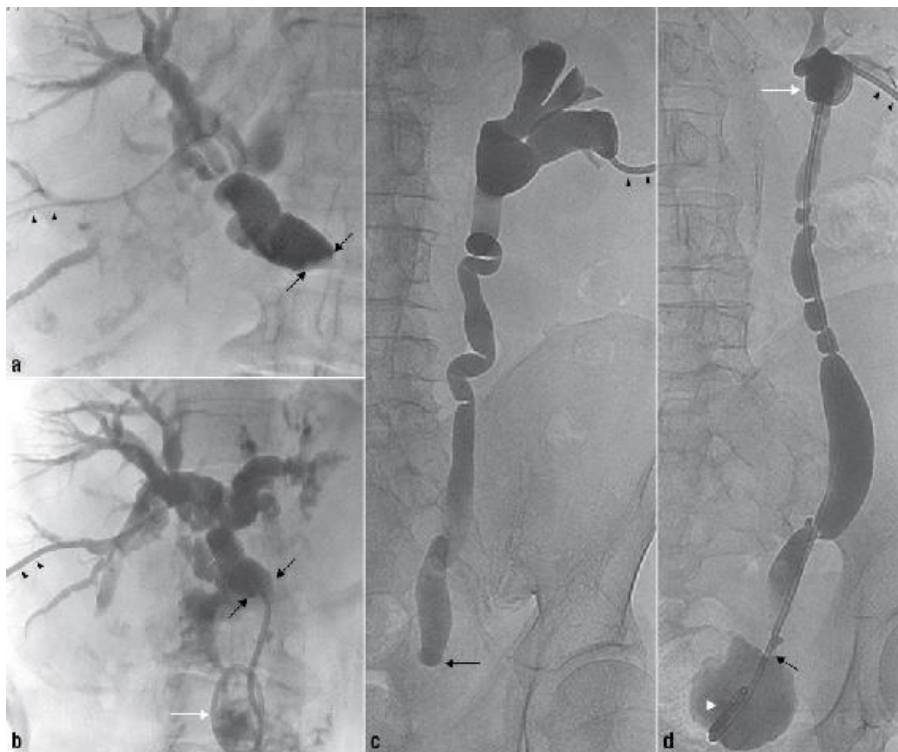


**Fig. 2.27.** Radiologia interventistica extravascolare: drenaggio biliare interno-esterno (a-b); stent ureterale (c-d). (a) Colangiografia percutanea transepatica: vie biliari dilatate con occlusione al passaggio del terzo medio-terzo distale della via biliare principale (frecce) in un paziente affetto da neoplasia cefalo-pancreatica. Le punte di freccia indicano la parte prossimale dell'introduttore, attraverso il quale è stata effettuata l'iniezione di mezzo di contrasto iodato idrosolubile nelle vie biliari; (b) controllo colangiografico dopo il posizionamento di un catetere di drenaggio biliare di tipo interno-esterno, valicante la stenosi (frecce); l'estremo distale è posizionato a livello del duodeno (freccia bianca). Le punte di freccia indicano la parte prossimale del catetere di drenaggio; (c) pielografia discendente eseguita mediante iniezione di mezzo di contrasto iodato idrosolubile attraverso un catetere nefrostomico precedentemente posizionato (punte di freccia): cavità calico-pieliche dilatate con occlusione dell'uretere in sede pelvica (freccia), in paziente affetto da urotelioma vescicale; (d) controllo pielografico dopo posizionamento trans-nefrostomico di stent plastico "doppio J" e superamento della stenosi a livello dell'uretere distale (freccia); gli estremi dello stent si riconoscono in corrispondenza della pelvi renale e in sede vescicale (frecce bianche).

Quando i pazienti sono affetti da tumori inoperabili, è indicato il posizionamento di uno o più stent nelle vie biliari con finalità palliative; possono essere utilizzati stent plastici o stent metallici autoespandibili. Gli stent metallici hanno una maggiore durata degli stent plastici, ma costi più elevati; gli stent metallici ricoperti in politetrafluoroetilene (PTFE) garantiscono una pervietà più lunga di quelli non ricoperti, ma il loro costo è ancora superiore.

In talune ostruzioni biliari benigne (stenosi cicatriziali) il trattamento, a scopo definitivo, consiste abitualmente nella dilatazione del tratto stenotico mediante un catetere dotato di palloncino (*bilioplastica*), talvolta integrata dal posizionamento di uno stent plastico.

Nei *leaks* biliari la RI – mediante il posizionamento percutaneo di un drenaggio biliare, meglio se interno-esterno – ha il compito di derivare la bile per favorire la cicatrizzazione della lesione responsabile della fistola; il *drenaggio interno* o gli stent (plastici o metallici) sono utili per rimodellare il lume della via biliare, in modo che essa non venga ostruita da una cicatrice ipertrofica.

La RI trova indicazione anche nel trattamento delle ostruzioni delle *vie urinarie* e dei *leaks* urinosi. Infatti, la diversione verso l'esterno dell'urina può essere ottenuta mediante il posizionamento di *nefrostomia percutanea*; la nefrostomia consiste nella puntura dei calici medio-inferiori (si predilige tale approccio, in quanto la porzione infero-posteriore del rene – definita zona di Brodel – è quella meno vascolarizzata) e successiva introduzione, con tecnica di Seldinger, di un filo guida e quindi di un catetere di drenaggio nelle cavità escrettrici renali.

Se è possibile valicare il tratto ureterale steno-occluso, si posizionano stent (plastici o metallici), in modo da ripristinare la continuità dell'uretere ([Fig. 2.27c-d](#)). In caso di affezioni benigne (calcolosi e stenosi post-flogistiche) vengono utilizzati più frequentemente gli stent plastici; gli stent metallici (non ricoperti e ricoperti) hanno indicazione nelle stenosi maligne, mentre gli stent metallici, ricoperti e rimuovibili, sono utilizzati solo in presenza di *leaks* urinosi.

Infine la RI trova sempre maggiore impiego in ambito *muscolo-scheletrico*, specie per quanto concerne la *colonna vertebrale*. In particolare, nei crolli vertebrali osteoporotici trova indicazione con finalità antalgiche la *vertebroplastica*, che consiste nel posizionamento di un apposito ago – con la guida dell'imaging (TC e/o fluoroscopia) – nel corpo vertebrale e successiva iniezione di piccole quantità di cemento biocompatibile. Sono state sviluppate anche alcune tecniche mini-invasive per il trattamento della patologia discale (*discolisi percutanea*, *coblazione*) e della patologia artrosica delle faccette articolari (*radiofrequenza pulsata*).

Inoltre sono oggi diventate routinarie l'*infiltrazione* e la *viscosupplementazione* con guida ecografica nelle patologie delle *articolazioni*, specie quelle caratterizzate da infiammazione cronica e progressiva erosione della cartilagine; la guida ecografica consente il corretto posizionamento dell'ago all'interno della cavità articolare, evitando altresì danni a carico delle adiacenti strutture nervose o vascolari. In tale ambito, un altro trattamento ecoguidato promettente consiste nella rimozione per via percutanea delle calcificazioni



presenti nelle tendiniti della spalla, che possono essere causa di sintomatologia dolorosa.

L'**oncologia interventistica** è la branca della RI che si occupa del trattamento percutaneo con la guida dell'imaging delle patologie neoplastiche.

Le tecniche disponibili consistono principalmente nell'applicazione diretta a livello del tumore di energie fisiche (termiche e non termiche) o nella somministrazione locale per via endovascolare di sostanze embolizzanti e chemioterapiche al fine di ottenere un controllo locoregionale della malattia.

Tali procedure possono avere intento curativo, in sostituzione dei tradizionali interventi in pazienti non candidabili alla chirurgia, o un intento palliativo negli stadi avanzati a scopo citoriduttivo e/o antalgico. Infine vi possono essere situazioni in cui il trattamento interventistico, in combinazione con la chemioterapia neoadiuvante, rappresenta un "bridge" alla terapia chirurgica.

La prima tipologia di tumore che si è avvalsa delle tecniche interventistiche è l'*epatocarcinoma*; la termoablazione mediante radiofrequenza o microonde (per via percutanea o laparoscopica) dei tumori di dimensioni inferiori a 3 cm ha oggi la stessa efficacia della chirurgia e pertanto rientra nelle procedure a intento curativo delle lesioni target; le microonde, rispetto alla radiofrequenza, permettono ablazioni più omogenee perché non risentono della dispersione del calore in presenza di vasi ematici di calibro superiore a 3 mm; inoltre il paziente avverte minore dolore, in quanto non è compreso nel circuito elettrico.

Quando l'epatocarcinoma è multifocale o presenta dimensioni maggiori (specie > 5cm), vengono presi in considerazione altri tipi di terapie, quali la chemioembolizzazione trans-catetere (TACE) o terapie combinate (TACE con radiofrequenza). Per quanto concerne la TACE, è opportuno distinguere il trattamento classico, effettuato mediante l'iniezione trans-catetere di una miscela di lipiodol e doxorubicina seguita dall'embolizzazione con spongel ([Fig. 2.28a-b](#)), dal trattamento di precision-TACE, effettuato mediante microsferi precaricate con doxorubicina che viene rilasciata nel giro di 14 giorni; questa seconda tecnica aumenta la concentrazione del farmaco nelle lesioni target e riduce gli effetti collaterali. Oggi la TACE viene espletata nel modo più selettivo possibile, posizionando il microcatetere attraverso cui si somministra la miscela di embolizzante e farmaco a livello dei rami arteriosi afferenti alla lesione da trattare. Questa tecnica selettiva è agevolata dall'affinamento delle metodiche di imaging, che ha reso possibile associare la TC all'angiografia, fornendo all'operatore durante l'intervento una precisa indicazione delle afferenze arteriose tumorali ([Fig. 2.28c](#)). Inoltre un'attenta



selezione dei pazienti, in base alla classificazione di Child della cirrosi epatica, migliora i risultati del trattamento.

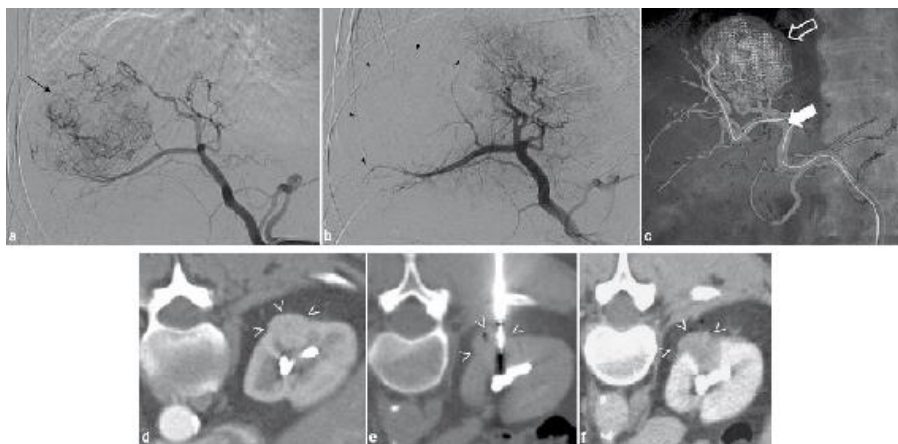


**Fig. 2.28.** Radiologia interventistica oncologica: chemioembolizzazione epatica (a-b); termoablazione renale percutanea mediante microonde (c-e). (a) Angiografia digitale a sottrazione (DSA) pre-chemioembolizzazione (indagine eseguita con apice del catetere posizionato selettivamente all'origine del ramo destro dell'arteria epatica, in paziente affetto da epatocarcinoma): voluminosa lesione ipervascolarizzata nel lobo destro del fegato (freccia); (b) DSA epatica post-chemioembolizzazione selettiva: il tumore, completamente devascularizzato (punte di freccia), non è più riconoscibile; persistenza della normale vascolarizzazione epatica nei segmenti adiacenti alla lesione trattata; (c) mappa vascolare 3D ottenuta da angio-TC epatica pre-chemioembolizzazione (indagine eseguita con tecnica TC "cone beam"; l'apice del catetere è posizionato all'estremo distale dell'arteria epatica comune): dall'arteria epatica comune origina solo l'arteria epatica destra (variante anatomica), che fornisce l'arteria del quarto segmento (freccia bianca), la quale afferisce al tumore (freccia vuota). Il tumore è vascolarizzato anche dall'arteria dell'ottavo segmento in cui è disegnata una traccia gialla che si continua nell'arteria epatica prossimale (arteria epatica destra e arteria epatica comune); tale traccia fornisce una precisa indicazione all'operatore circa la via da seguire per avanzare in prossimità del tumore il microcatetere, attraverso cui infondere la miscela di dextrorubicina e materiale embolizzante; (d) TC, a paziente in decubito prono, dopo somministrazione ev di mezzo di contrasto iodato (fase arteriosa): tumore ipervascolarizzato al terzo medio del rene destro sul versante posteriore (punte di freccia); nelle cavità escretrici è presente l'estremo craniale di uno stent ureterale, a elevata densità; (e) TC basale acquisita durante il posizionamento percutaneo di ago per termoablazione con microonde: l'apice dell'ago è riconoscibile nel contesto della lesione (punte di freccia); (f) TC di controllo a un mese dal trattamento, dopo somministrazione ev di mezzo di contrasto iodato (fase venosa): devascularizzazione del tumore, indicativa di necrosi completa del tessuto neoplastico (punte di freccia); il parenchima renale adiacente presenta normale impregnazione contrastografica.

Nei tumori multifocali con interessamento bi-lobare è possibile anche eseguire la radioembolizzazione, ovvero il rilascio di microsferi (di resina o di vetro) caricate con ittrio radioattivo attraverso un catetere

allogato nel lume dell'arteria epatica. Tale terapia può essere espletata anche nei pazienti con trombosi portale, che rappresenta invece una controindicazione alla TACE.

I trattamenti suddetti trovano indicazione – meno frequentemente – nelle *metastasi epatiche*, specie quelle secondarie ai tumori dell'intestino crasso.

La termoablazione viene impiegata anche in altre tipologie di tumori (in particolare i tumori polmonari, renali e ossei). Per quanto riguarda i *tumori polmonari* e *renali* (Fig. 2.28d-f), possono essere trattate lesioni sia primitive sia secondarie, con intento curativo (diametro < 3cm) o citoriduttivo (diametro > 3cm). Per quanto concerne i *tumori ossei*, la termoablazione è diventata la terapia elettiva nel trattamento dell'osteoma osteoide: l'applicazione dell'elettrodo all'interno del “nidus” tumorale con guida TC e la successiva ablazione distruggono le terminazioni nervose, determinando una pressoché immediata scomparsa della sintomatologia dolorosa. Tale tecnica, inoltre, è stata proposta a scopo antalgico per le metastasi ossee, nelle quali talvolta si associa l'iniezione di cemento nella cavità prodotta dall'ablazione (cementoplastica), al fine di garantire una maggiore stabilità.

Per quanto concerne i *tumori pancreatici* non operabili, accanto ai trattamenti palliativi a scopo antalgico del plesso ciliaco (alcolizzazione; termoablazione), in alcuni centri si è recentemente attuata, con risultati promettenti, la citoriduzione del tumore primitivo mediante termoablazione associata alla chemioterapia sistemica.

In *ambito ginecologico*, i fibromi uterini possono essere sottoposti sia a embolizzazione trans-catetere sia a termoablazione; in *ambito otorinolaringoiatrico*, infine, taluni tumori, in particolare gli angiofibromi delle cavità nasali, traggono beneficio dal trattamento endovascolare embolizzante, attuato a scopo definitivo o prechirurgico per il contenimento del sanguinamento intraoperatorio.

## Medicina nucleare

S. Garancini, D. De Palma

La medicina nucleare si occupa delle applicazioni biomediche dei radioisotopi in campo diagnostico, sia *in vivo* sia *in vitro*, terapeutico e di ricerca.

La diagnostica *in vivo* si basa sulla somministrazione al paziente di isotopi radioattivi, in forma sia salina sia di molecole radiomarcate (radiofarmaci). L'utilizzo di radiofarmaci a differente biodistribuzione permette lo studio della fisiopatologia dei vari organi e apparati, spesso in associazione con la possibilità di una valutazione,

quantitativa o semiquantitativa, dei fenomeni esaminati attraverso l'elaborazione matematica dei dati rilevati (generazione di indici numerici e di curve attività/tempo). L'isotopo più utilizzato in medicina nucleare tradizionale è il tecnezio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ), caratterizzato da un'emissione  $\gamma$  monocromatica a bassa energia (140 keV), ideale per la rilevazione esterna, e da una breve emivita (6 ore) che riduce l'irradiazione del paziente. Con esso viene radiomarcato un gran numero di molecole, ciascuna delle quali è caratterizzata da un tropismo particolare per un determinato tessuto o funzione di un organo o apparato. Gli altri principali radioisotopi  $\gamma$ -emittenti utilizzati nella medicina nucleare tradizionale sono lo iodio-123, lo iodio-131, l'indio-111 e il gallio-67.

I sistemi di rilevazione impiegati con i radiofarmaci  $\gamma$ -emittenti si basano sull'utilizzo di cristalli a scintillazione, dei quali il più utilizzato è lo ioduro di sodio attivato al tallio [ $\text{NaI}(\text{Tl})$ ], che hanno la caratteristica di emettere un segnale luminoso quando vengono colpiti dalle radiazioni  $\gamma$  emesse dall'isotopo. La luce così generata è poi trasformata in segnale elettrico e, successivamente, digitale. In questo modo si ottengono immagini che rappresentano la biodistribuzione spaziale e temporale del radiofarmaco somministrato al paziente e, quindi, la funzione di un organo o l'attività metabolica di un tessuto con esso esplorate. Le apparecchiature attualmente impiegate ( $\gamma$  camere) consentono di ottenere immagini di tipo sia planare bidimensionale (per es. scintigrafia tiroidea) sia dinamiche, in grado di studiare le funzioni emuntoriali (per es. scintigrafia renale dinamica), sia sincronizzate con segnali fisiologici, come l'ECG (tecnica *gated*, come per es. l'angiocardioscintigrafia all'equilibrio), sia tomografiche, attraverso l'impiego della tecnica SPET (tomografia a emissione di fotone singolo) che, mediante la ricostruzione di sezioni multiplanari analoghe a quelle della RM, ha permesso di raggiungere alti livelli di sensibilità diagnostica e di risoluzione.

L'impiego di nuclidi emittenti positroni, ossia particelle di massa uguale all'elettrone, ma cariche positivamente ( $\beta^+$ ), è, invece, proprio della tomografia a emissione di positroni (PET). Essa presenta il vantaggio di utilizzare isotopi radioattivi (carbonio-11, azoto-13, ossigeno-15 e fluoro-18) dei principali costituenti della chimica organica, che, in quanto tali, possono essere utilizzati per la marcatura di molecole normalmente presenti nell'organismo e, quindi, per studiare le funzioni biologiche in cui queste molecole sono coinvolte. La PET ha richiesto lo sviluppo di una tecnologia specifica (definita "in coincidenza") e di apparecchiature dedicate (tomografi PET), che consentono di ottenere immagini multiplanari del corpo intero ad alta risoluzione (4-6 mm). La breve emivita dei radioisotopi utilizzati per gli studi PET implica, tuttavia, che la produzione del nuclide (che

richiede un ciclotrone) e la marcatura delle molecole carrier avvengano in vicinanza del luogo di impiego. Tra gli isotopi positrone-emittenti solo il fluoro-18 ( $^{18}\text{F}$ ) può, in ragione della sua emivita di 110 minuti, essere trasportato e utilizzato in centri relativamente distanti dal luogo di produzione.

Indipendentemente dal tipo di radiazione emessa (fotoni  $\gamma$  o positroni), un radiofarmaco viene definito “indicatore positivo” quando si accumula nel tessuto patologico e “indicatore negativo” quando si accumula nel tessuto sano e la presenza di malattia nell'organo in esame si manifesta come perdita di captazione. Un classico esempio è rappresentato dai noduli tiroidei, che appaiono ipercaptanti (noduli “caldi”) o ipocaptanti (noduli “freddi”) in relazione all'incremento o alla perdita della funzione di trapping e biosintetica.

Le tecniche di imaging *in vivo* hanno nettamente aumentato, negli ultimi anni, la loro qualità tecnologica, mantenendo, comunque, le prerogative di non invasività, di bassa irradiazione e di assenza di reazioni allergiche ed effetti tossici diretti, che da sempre contraddistinguono le indagini medico-nucleari, consentendo di integrare l'analisi morfologica con informazioni funzionali quali il flusso ematico distrettuale, la capacità emuntoria e secretiva di un organo o apparato, l'attività metabolica cellulare e l'analisi della densità recettoriale.

La disponibilità e diffusione sul mercato dei sistemi ibridi PET/TC e SPET/TC ha permesso un ulteriore passo avanti qualitativo, consentendo una più accurata localizzazione anatomica, ovviando così ai problemi di specificità del reperto presentati dai tomografi *stand-alone*.

Un altro settore di attività della disciplina è rappresentato, inoltre, dalle applicazioni diagnostiche *in vitro* grazie alle quali, sfruttando l'interazione tra la specificità della reazione immunologica o recettoriale e la sensibilità del segnale radioattivo (dosaggio radioimmunologico o RIA, immunoradiometrico o IRMA e radiorecettoriale o RRA), è possibile quantificare con estrema precisione la concentrazione sierica di sostanze quali ormoni, peptidi, autoanticorpi e marcatori tumorali. Le tecniche di dosaggio utilizzano un sistema di rivelazione nel quale almeno un componente è marcato con  $^{125}\text{I}$ : nei dosaggi RIA esso è l'analogo dell'analita in oggetto, nei dosaggi IRMA è un anticorpo per esso specifico. I dosaggi immunochimici con radioisotopi rappresentano a tutt'oggi il gold standard in endocrinologia e oncologia, sia nell'ambito della ricerca sia in quello clinico. Nei laboratori di medicina nucleare *in vitro*, inoltre, vengono svolte attività correlate ad alcune tecniche di diagnostica *in vivo*, quali la marcatura di cellule autologhe (globuli

bianchi, piastrine, eritrociti) o il conteggio della radioattività presente in campioni biologici prelevati dal paziente per gli studi di cinetica e di clearance.

Infine, è possibile utilizzare radionuclidi emittenti elettroni ( $\beta^-$ ) a scopo terapeutico (terapia radiometabolica), sfruttando la loro capacità di accumularsi elettivamente in determinati compartimenti cellulari e di irradiare “dall'interno”, in modo, quindi, selettivo e anche omogeneo, le lesioni, garantendo il massimo risparmio del tessuto sano circostante il volume bersaglio. Negli ultimi anni, allo “storico” precursore  $^{131}\text{I}$ , che presenta lo svantaggio di un'emissione  $\gamma$  di elevata energia e quindi la necessità di ricovero “protetto” in degenze schermate, si è affiancato con ruolo crescente l'utilizzo di b emittenti puri quali l'ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ). Radiofarmaci contenenti ittrio-90 sono utilizzati nella terapia dei linfomi, dei tumori neuroendocrini e negli epatocarcinomi.

## Medicina nucleare in chirurgia

---

La medicina nucleare è in grado di fornire informazioni estremamente utili al chirurgo in ognuno dei tre tempi dell'attività chirurgica (pre-, intra- e postoperatoria), con metodiche che hanno portato, per alcune patologie, a profonde modificazioni nella tecnica chirurgica.

## Valutazione prechirurgica

■ **Valutazione del rischio operatorio:** la definizione del rischio cardiovascolare perioperatorio è critica sia per la valutazione del rapporto costo/beneficio, sia per la definizione delle modalità di monitoraggio del paziente durante e dopo l'intervento stesso. La SPET miocardica perfusionale da stress ha dimostrato di essere un'efficace e indipendente strumento predittivo degli eventi cardiaci maggiori nei pazienti candidati a chirurgia cardiaca, vascolare e addominale maggiore, in particolare in soggetti anziani o cardiopatici noti. L'impiego di uno *stressor* farmacologico, quale il dipiridamolo, in luogo del classico stress ergometrico permette di utilizzare tale metodica per tutti i pazienti, con controindicazioni limitate solo ai pazienti affetti da BPCO. I radiofarmaci attualmente impiegati per questo esame sono il sestamibi e la tetrofosmina marcati con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . La tecnica G-SPET, che associa la valutazione della perfusione all'analisi della cinetica segmentaria, è considerata attualmente lo standard di riferimento per l'identificazione del miocardio vitale.

■ **Bilancio funzionale d'organo:** la capacità peculiare degli esami scintigrafici di valutare il bilancio funzionale fra organi pari trova

importanti applicazioni nella pianificazione della chirurgia resettiva. In particolare, la scintigrafia renale, sia statica (con  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA) sia dinamica (con  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 o  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA o  $^{123}\text{I}$ -hippuran), consente di ottenere la funzione separata dei due reni prima di un intervento di nefrectomia, totale o parziale, mentre la scintigrafia polmonare di perfusione (con macroaggregati di albumina marcati con  $^{99m}\text{Tc}$ ) permette di quantificare il contributo del singolo polmone o dei singoli lobi polmonari agli scambi gassosi: la correlazione di tali dati con quelli spirometrici (in particolare il FEV1) consente di prevedere la riserva funzionale residua dopo interventi di chirurgia polmonare.

## Tecniche intraoperatorie

■ **Chirurgia radioguidata:** l'impiego di traccianti positivi rende oggi possibile far seguire all'imaging medico-nucleare un secondo tempo chirurgico, nel quale la localizzazione e l'exeresi della lesione vengono guidate dalla rilevazione intraoperatoria dell'accumulo del tracciante mediante opportune sonde manuali collimate (*hand-held probe*). Il beneficio derivante dall'impiego di tale metodologia non riguarda solo la garanzia della radicalità dell'intervento, ma permette anche di ridurre i tempi e l'estensione della chirurgia. Le più collaudate applicazioni sono:

- in campo non oncologico, l'asportazione degli adenomi paratiroidi, grazie all'impiego del  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi;
- in chirurgia oncologica, l'exeresi degli osteomi osteoidi dopo scintigrafia ossea con  $^{99m}\text{Tc}$ -difosfonati, la chirurgia dei tumori neuroendocrini, dei neuroblastomi e di altre neoplasie dopo somministrazione, rispettivamente, di analoghi della somatostatina, della metaiodobenzilguanidina (MIBG) o di anticorpi monoclonali radiomarcati.

■ **Roll:** l'acronimo inglese (Radio-guided Occult Lesion Localization) identifica la tecnica che permette l'individuazione intraoperatoria e l'exeresi di una lesione non palpabile. Il campo principale di applicazione riguarda le lesioni nodulari subcentimetriche e le aree di microcalcificazioni sospette rilevate mediante mammografia o ecotomografia mammaria. La metodica si fonda sull'inoculazione intralesionale di una piccola quantità di tracciante radioattivo non diffusibile (macroaggregati di albumina marcati con  $^{99m}\text{Tc}$ ) sotto guida stereotassica radiologica o ecotomografica (Fig. 2.29). L'individuazione intraoperatoria avviene mediante la sonda manuale. Tale metodica è di facile applicazione e presenta, rispetto alle alternative (marker di carbone o filo metallico), una maggiore accuratezza della localizzazione, la possibilità di pianificare, senza

vincoli, la sede dell'incisione e di fornire, infine, al patologo campioni non inquinati.

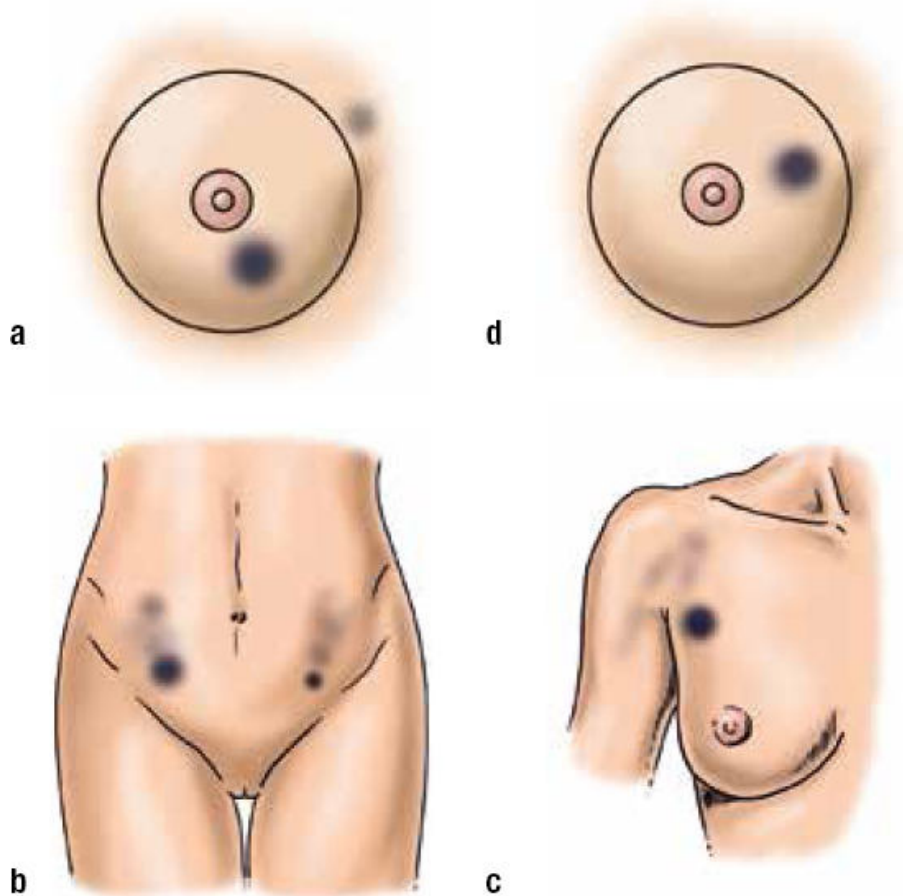


**Fig. 2.29.** Studi scintigrafici per la ricerca del linfonodo sentinella in carcinoma mammario (a), ricerca del linfonodo sentinella in carcinoma della vulva (b), ricerca del linfonodo sentinella in melanoma della spalla (c), marcatura di lesione mammaria non palpabile (d).

■ **Identificazione del linfonodo sentinella:** fra le varie metodiche proposte per l'identificazione del “linfonodo sentinella”, cioè del primo linfonodo incontrato dalla linfa drenata dall'area in cui è presente una lesione neoplastica, la linfoscintigrafia è la più accurata e utilizzata. L'individuazione del linfonodo avviene mediante somministrazione per via intradermica o perilesionale, in relazione al tipo di neoplasia, di un piccolo volume di soluzione fisiologica contenente microparticelle di albumina (nanocolloidi, diametro particellare di 80-100 nm) marcati con  $^{99m}\text{Tc}$ . Esse vengono parzialmente rimosse tramite il drenaggio linfatico, consentendo di

visualizzare transitoriamente la via linfatica efferente e in modo stabile, nell'arco di 30-45 minuti, il linfonodo sentinella, dove vengono intrappolate dall'azione fagocitica dei macrofagi stromali del seno linfatico. La marcatura permette la rapida individuazione del linfonodo in sede operatoria mediante l'impiego della sonda manuale, procedura che viene ulteriormente velocizzata dal posizionamento di un repere cutaneo durante la scintigrafia preliminare. I campi di attuale impiego clinico sono: il melanoma (Fig. 2.29), dove la metodica scintigrafica permette di definire innanzitutto la sede, non sempre prevedibile a priori e talora multipla, soprattutto per le lesioni localizzate al tronco, del drenaggio linfatico e, applicazione quantitativamente prevalente, il carcinoma mammario (Fig. 2.29). In quest'ultima patologia, l'accuratezza del linfonodo sentinella nel predire lo stato dell'ascella si aggira intorno al 97%: il valore predittivo positivo è pressoché assoluto (nel 35% dei casi il linfonodo sentinella è addirittura l'unico linfonodo positivo), mentre il valore predittivo negativo risulta del 95% circa; i casi falsi negativi sarebbero legati alla presenza di carcinomi mammari la cui multifocalità è misconosciuta o alla presenza di *skip metastasis* con salto della prima stazione linfonodale. Recentemente è stata messa a punto una tecnica che permette di eseguire la marcatura del linfonodo sentinella congiuntamente alla ROLL. Campi attualmente di ulteriore impiego clinico riguardano i carcinomi di strutture della linea mediana (distretto cervico-facciale, vulva) (Fig. 2.29), i carcinomi del retto e della prostata.

### **Complicanze postchirurgiche**

Le tecniche medico-nucleari, non invasive e spesso di rapida esecuzione, si prestano ottimamente alla gestione di urgenze postchirurgiche. In particolare, la scintigrafia polmonare perfusionale (con  $^{99m}\text{Tc}$ -macroaggregati di albumina umana) rappresenta una metodica veloce e altamente sensibile nella diagnosi di esclusione di tromboembolia polmonare. La valutazione dell'esame scintigrafico deve essere sempre fatta avendo a disposizione una radiografia del torace effettuata il giorno stesso perché molte patologie polmonari non emboliche provocano alterazioni perfusionali. Attualmente, il suo utilizzo è ridotto per la maggiore disponibilità di indagini quali l'angio-TC spirale polmonare; essa rimane comunque di prima scelta in pazienti con controindicazioni alla somministrazione di mezzo di contrasto radiologico.

In caso di complicanze settiche postoperatorie, con imaging morfologico (ecografia, radiografia, TC) negativo o dubbio, l'utilizzo di globuli bianchi autologhi marcati con  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO può consentire la localizzazione del focolaio settico con elevata specificità.



Questa metodica trova largo impiego in campo ortopedico dopo interventi di artroprotesi; è utile anche dopo cardiocirurgia (infezioni sternali) e nelle complicanze infettive che si verificano dopo posizionamento di protesi vascolari.

La marcatura degli eritrociti autologhi con  $^{99m}\text{Tc}$  costituisce una tecnica sensibile nella diagnosi dei sanguinamenti anche di piccola entità (0,1 mL/min) in caso di enterorragie o di *leakage* protesico vascolare, grazie alla possibilità di effettuare scansioni sequenziali nel corso della giornata. I limiti di tale metodica sono costituiti dalla difficoltà di effettuare l'esame a sanguinamento in atto, dato che i suoi segni clinici possono manifestarsi quando ormai il sanguinamento è interrotto.

Sporadicamente, anche l'applicazione di endoprotesi vascolari può portare a complicanze evidenziabili scintigraficamente (Fig. 2.30).

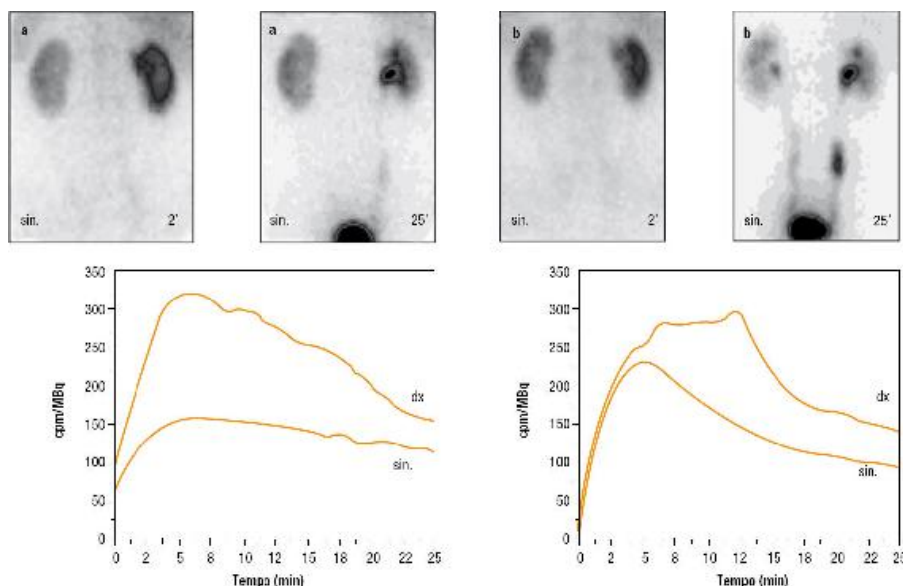


**Fig. 2.30.** (a) Immagini scintigrafiche (sopra) selezionate al 2° e al 25° minuto e curve renografiche (sotto) in paziente con stenosi dell'arteria renale sinistra iatrogena, secondaria a posizionamento di endoprotesi aortica per aneurisma dell'aorta addominale. Si nota una ritenzione parenchimale del tracciante ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3), con assente escrezione per crollo della pressione di filtrazione. (b) Stesse immagini dopo PTCA + stent dell'arteria renale sinistra, con normalizzazione del reperto scintigrafico.

## Altre applicazioni specifiche

### Patologia endocrina

Le metodiche medico-nucleari sono tradizionalmente legate alla diagnostica della patologia tiroidea, sia di natura funzionale sia di

natura morfostrutturale (gozzo e patologia nodulare) (Fig. 2.31). L'integrazione tra scintigrafia tiroidea (con  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato) e dosaggi immunochimici (TSH, ormoni tiroidei, anticorpi antitireoperossidasi, antitireoglobulina e antirecettore del TSH) consente un esatto inquadramento clinico in caso di ipertiroidismo, permettendo una corretta diagnosi differenziale eziologica e, quindi, un'adeguata strategia terapeutica, mentre in presenza di formazioni nodulari palpabili completa il reperto ecografico per definire un corretto iter diagnostico-terapeutico.

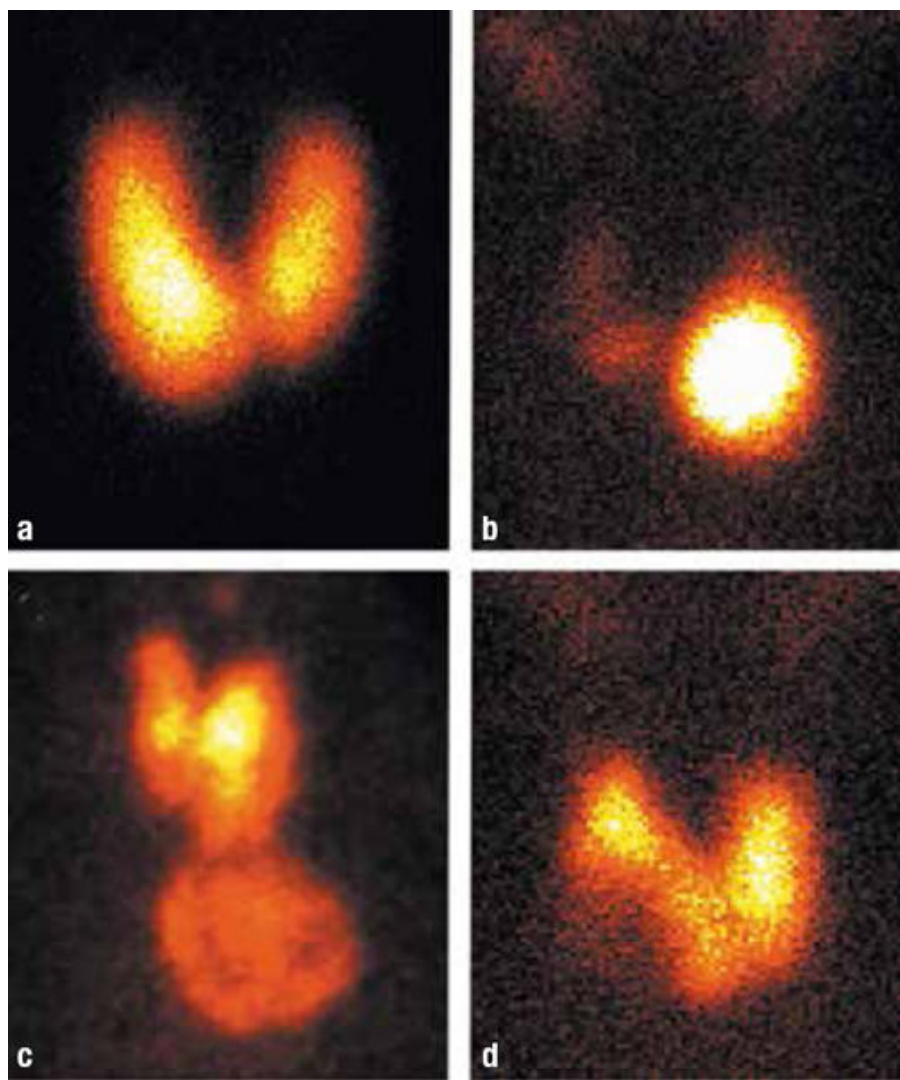


**Fig. 2.31.** Studio scintigrafico del gozzo iperfunzionante tipo malattia di Basedow (a); gozzo uninodulare iperfunzionante tipo malattia di Goetsch (b); gozzo multinodulare normofunzionante retrosternale (c); gozzo uninodulare normofunzionante (d).

Particolare importanza rivestono anche nel follow-up delle neoplasie differenziate tiroidee (carcinoma papillare e follicolare) mediante le scintigrafie *whole body* con radioisotopi dello iodio o, nel caso di successiva possibile differenziazione del tumore, con indicatori positivi, quali il  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, associati al dosaggio della tireoglobulina circolante (hTG) e degli anticorpi anti-hTG.

Nel carcinoma midollare tiroideo, invece, risultano di elevato significato diagnostico il dosaggio della calcitonina (preferibilmente basale e dopo stimolazione con calcio gluconato e pentagastrina) e l'utilizzo di traccianti specifici quali gli analoghi radiomarcanti della somatostatina, la metaiodobenzilguanidina marcata con radioiodio ( $^{123}\text{I}$ - o  $^{131}\text{I}$ -MIBG) e il sestamibi marcato con  $^{99m}\text{Tc}$ .

Le tecniche medico-nucleari per l'individuazione di tessuto paratiroideo iperfunzionante, in caso di iperparatiroidismo primario e terziario confermato dai dati bioumorali, consentono al chirurgo la precisa localizzazione preoperatoria del tessuto adenomatoso, riducendo i tempi operatori e la morbidità relativa. Viene generalmente utilizzata la tecnica del doppio tracciante ( $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi +  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato) con sottrazione delle immagini (Fig. 2.32a). È importante sottolineare che la ricerca scintigrafica deve essere estesa anche alla regione mediastinica, allo scopo di visualizzare eventuali localizzazioni ectopiche, che sfuggono all'ecografia e sono invece ben evidenziabili con le tecniche medico-nucleari (Fig. 2.32b).

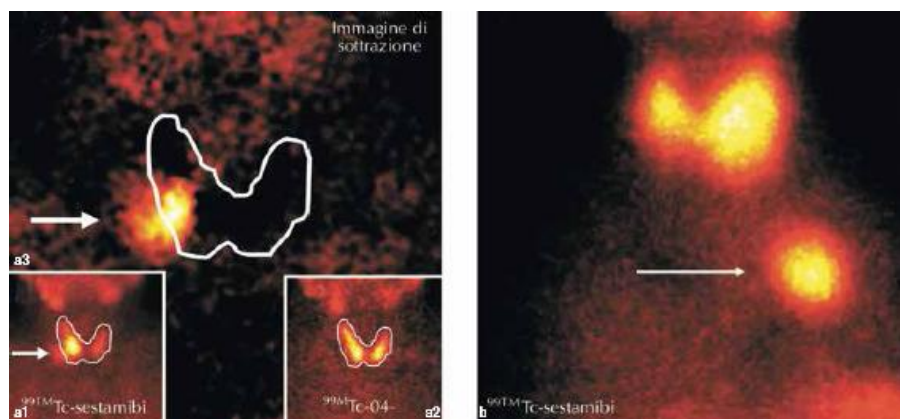


**Fig. 2.32.** Studio scintigrafico dell'iperparatiroidismo: (a1 e a2) adenoma della paratiroide inferiore destra evidenziato con la tecnica del doppio tracciante e (a3) della sottrazione delle immagini; (b) quadro di adenoma paratiroideo ectopico in sede intratoracica paraortica.

Nel campo della patologia surrenalica, l'utilizzo di tecniche scintigrafiche specifiche per la corticale ( $^{131}\text{I}$ -iodometilcolesterolo) e la

midollare ( $^{123}\text{I}$ - o  $^{131}\text{I}$ -MIBG) è indicato solo dopo un accurato studio bioumorale (dosaggio di cortisolo e ACTH, renina e aldosterone, androgeni, catecolamine e metaboliti, cromogranina-A ecc.) che confermi l'origine primitiva surrenalica dell'iperfunzione; le indicazioni più importanti sono la diagnosi differenziale fra adenoma e iperplasia surrenalica primitiva, secernente cortisolo, aldosterone o androgeni, e la caratterizzazione dei feocromocitomi.

## **Patologia gastroenterica**

Le tecniche medico-nucleari consentono lo studio funzionale del transito esofageo e dello svuotamento gastrico, del reflusso gastroesofageo, con possibilità di quantificazione e di valutazione dell'eventuale passaggio nelle vie respiratorie, nonché del reflusso duodenogastrico, con metodica assolutamente non invasiva.

La scintigrafia salivare, eseguita con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato, trova applicazione nella patologia litiasica, infiammatoria e neoplastica delle ghiandole salivari. Il  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato consente anche la localizzazione di aree di mucosa gastrica ectopiche, come nel caso del diverticolo di Meckel.

L'utilizzo di globuli bianchi autologhi radiomarcanti (con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAO o  $^{111}\text{In}$ -oxina) può contribuire alla diagnosi e alla valutazione delle malattie infiammatorie croniche intestinali (malattia di Crohn e RCU), nonché all'identificazione di patologie settiche addominali di tipo infettivo, fra le quali merita attenzione l'identificazione delle infezioni occulte delle protesi vascolari.

La scintigrafia epatobiliare, che utilizza derivati dell'acido iminodiacetico (HIDA) marcati con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , consente lo studio funzionale del compartimento epatocitario e delle vie biliari e trova applicazione nella diagnosi differenziale degli itteri e nella valutazione funzionale delle derivazioni biliari, grazie al fatto che si possono ottenere studi di qualità diagnostica anche con livelli di bilirubinemia fino a 15 mg/dL.

Un'applicazione particolare è rappresentata dallo studio con emazie autologhe, radiomarcate con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , nella diagnosi differenziale degli angiomi epatici da altre lesioni occupanti spazio del parenchima epatico, soprattutto in considerazione della controindicazione all'agobiopsia di tali lesioni per il rischio di sanguinamento. Infine, la scintigrafia con colloidali o emazie "danneggiate" con il calore, e radiomarcate sempre con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , consente la ricerca di tessuto splenico accessorio o residuo all'intervento di splenectomia e il controllo della funzionalità dei trapianti splenici omentali.

L'utilizzo di traccianti a tropismo neuroendocrino ( $^{111}\text{In}$ -pentetreotide) e lo sviluppo di un dosaggio IRMA specifico per la cromogranina-A (CgA) hanno profondamente modificato, negli ultimi

anni, la diagnosi delle neoplasie neuroendocrine del tratto gastroenterico, spesso difficili da individuare con le indagini morfologiche convenzionali, nonché del pancreas.

## Trapianti d'organo

La scarsa invasività e la non tossicità dei radiotraccianti permette di utilizzarli senza problemi nel monitoraggio dei pazienti sottoposti a trapianto, fornendo una valutazione semiquantitativa del flusso ematico e della funzionalità dell'organo trapiantato, sia esso il rene, il fegato, il polmone, il cuore o l'osso.

## Oncologia

L'attività di medicina nucleare *in vitro* riveste una fondamentale importanza in campo oncologico attraverso il dosaggio immunochimico con radioisotopi dei marcatori tumorali, utili soprattutto nel monitoraggio delle neoplasie. I marcatori tumorali sono sostanze eterogenee dal punto di vista biochimico e possono essere suddivisi in tre gruppi fondamentali:

- *marcatori tessuto-specifici* (antigene prostatico specifico o PSA: tessuto prostatico; enolasi neurone-specifica o NSE e cromogranina A o CgA: tessuto neuroendocrino; tireoglobulina o hTG: cellule follicolari tiroidee; calcitonina o CT: cellule C-parafollicolari tiroidee; subunità b della gonadotropina corionica umana o  $\beta$ -HCG: sincizio-trofoblasto);
- *marcatori mucinici* (CA 125, CA 15.3, CA 19.9);
- *marcatori citocheratinici* (TPA e CYFRA 21.1).

L'impiego di anticorpi monoclonali radiomarcati diretti contro epitopi tumorali (immunoscintigrafia) non ha completamente risposto alle aspettative, a causa della variabilità antigenica delle neoplasie e delle difficoltà tecniche nell'ottenere un buon rapporto segnale/fondo legato alla lenta clearance anticorpale. Esso presenta ancora un certo interesse clinico nell'adenocarcinoma del colon-retto e nelle neoplasie ovariche come propedeutico alla radioimmunoterapia con isotopi  $\beta$ -emittenti.

Utilizzando traccianti oncotropi è possibile ottenere informazioni relative all'attività tumorale, che possono essere particolarmente dettagliate anche dal punto di vista topografico grazie alle tecniche tomografiche (SPET). Il  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi nelle neoplasie cerebrali e tiroidee poco differenziate consente, nel follow-up dei pazienti, la diagnosi differenziale tra esiti post-terapeutici (per es. dopo radioterapia) e ripresa locale di malattia.

Come precedentemente anticipato, lo sviluppo di traccianti recettoriali, e segnatamente degli analoghi radiomarcati della

somatostatina, ha permesso lo studio *in vivo* dell'espressione dei recettori somatostatinerfici e attualmente l'utilizzo del  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide consente la localizzazione e la stadiazione di tumori neuroendocrini (Figg. 2.33, 2.34).

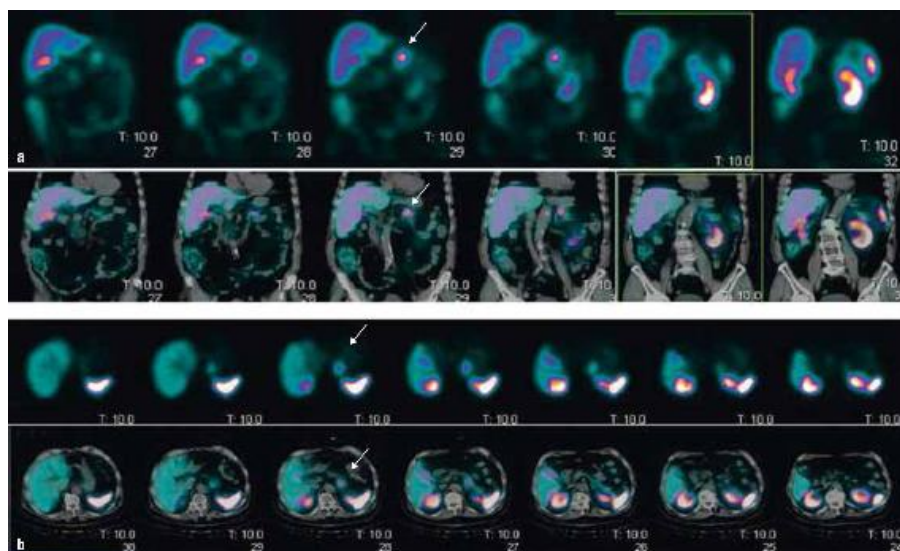


**Fig. 2.33.** Studio SPET/TC ( $^{111}\text{In}$ -pentetreotide) eseguito per caratterizzazione di neoformazione nel corpo del pancreas (freccie). (a) Scansioni coronali SPET (in alto) e SPET/TC (in basso); (b) scansioni transassiali SPET (in alto) e SPET/TC (in basso).



**Fig. 2.34** Studio scintigrafico total body con analoghi della somatostatina radiomarcati ( $^{111}\text{In}$ -pentetreotide) in un caso di recidiva di carcinoide rettale, con metastasi scheletriche, epatiche e polmonari.

Permane, infine, di primaria importanza clinica l'impiego di metodiche medico-nucleari ormai più che consolidate nella valutazione del paziente oncologico: in prima istanza, la scintigrafia ossea con difosfonati marcati con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  nella diagnosi di metastasi ossee e nella valutazione delle neoplasie ossee primitive, l'angiocardioscintigrafia (con emazie autologhe marcate con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) nella valutazione della cardiotossicità da antitumorali e, in generale, tutte le indagini che consentono la valutazione degli effetti fisiopatologici della neoplasia e/o della terapia oncologica nei vari apparati.

## Tomografia a emissione di positroni

---

La tomografia a emissione di positroni (PET) negli ultimi anni ha abbandonato il suo ruolo di metodica finalizzata alla ricerca fisiologica e fisiopatologica per assumere un ruolo di primo piano

nella routine diagnostica e nella definizione di strategie terapeutiche sempre più efficaci. Questo è dovuto alla sua capacità di fornire indicazioni riguardo alla biologia delle cellule neoplastiche, quali il metabolismo glucidico, l'utilizzo di aminoacidi e di basi azotate, e anche di evidenziare l'ipossia tissutale.

Tali informazioni sono complementari rispetto a quelle fornite dalle metodiche di *imaging* morfologico, sia nell'identificazione sia nella caratterizzazione funzionale delle lesioni neoplastiche, come pure nella stadiazione e nella valutazione, anche precoce, della risposta ai differenti tipi di trattamenti.

La necessità di integrare tali informazioni ha portato negli ultimi anni alla nascita dei tomografi PET/TC, costituiti da un anello TC multistrato coassiale a un anello di detettori PET in grado di coregistrare le due tomografie e fornire così immagini dove la valutazione metabolica è sovrapposta all'anatomia. Questo permette di ridurre il numero, peraltro già scarso, di falsi positivi e ha dato inizio a quello che promette di essere in futuro un fertile campo di progresso, ossia l'impostazione dei piani di trattamento radioterapico mirati solo alla parte di lesione biologicamente attiva.

La PET, in campo clinico utilizza quasi esclusivamente il fluorodesossiglucosio (FDG) marcato con fluoro-18 ( $^{18}\text{F}$ ), un composto captato intensamente dai tessuti che dipendono dal glucosio come fonte di energia, quali l'encefalo e molti tessuti neoplastici che utilizzano la glicolisi anaerobia. Altri traccianti validati in campo clinico sono la C-11 metionina per i tumori cerebrali e la C-11 colina per il carcinoma della prostata. Ma, oltre a questi, numerosi altri radiofarmaci positroni-emittenti sono in fase avanzata di studio.

La PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG è utilizzata anche in cardiologia per identificare i pazienti che possono realmente beneficiare di un intervento di rivascularizzazione cardiocirurgica in quanto presentano, all'interno di aree infartuate, aliquote di miociti inattivi ma vitali (miocardio "vitale" o "ibernato"); le informazioni ottenute devono comunque essere integrate a quelle fornite dalla G-SPET perfusionale con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  tetrofosmina o sestamibi.

L'oncologia, quindi, costituisce l'ambito clinico di maggiore applicazione degli studi PET in fase diagnostica, di stadiazione, di valutazione della risposta alla terapia e di follow-up.

La caratterizzazione dell'attività metabolica permette, in fase diagnostica, di poter differenziare la natura benigna o maligna di una lesione sospetta. Per esempio, la PET consente di escludere la natura neoplastica dei noduli polmonari singoli, riservando ulteriori indagini di tipo invasivo (in particolar modo mediastino- o toracoscopie, toracotomie esplorative ecc.) solo a casi selezionati, con conseguente risparmio di risorse.



La buona risoluzione spaziale e il breve tempo necessario, con le nuove apparecchiature, per la scansione del corpo intero hanno contribuito a fornire dati estremamente lusinghieri circa le potenzialità della PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG nella stadiazione delle neoplasie, in tutti i distretti corporei (neoplasie squamose del capo-collo [Fig. 2.35], NSCLC, carcinoma dell'esofago, adenocarcinoma del colon in stadi avanzati), caratterizzandosi come strumento di primo livello nella valutazione dell'estensione di malattia (Fig. 2.35) e quindi nell'indicazione o meno all'intervento chirurgico resettivo.

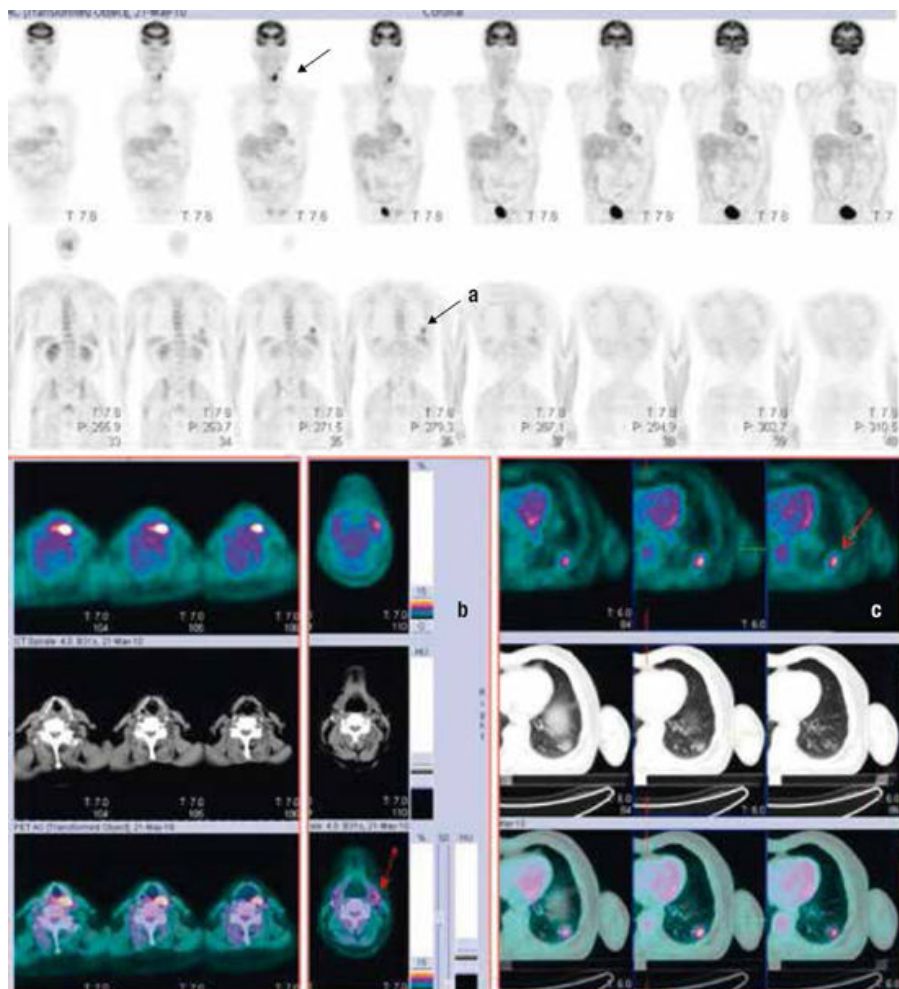


**Fig. 2.35.** Paziente con carcinoma spinocellulare del seno piriforme sinistro e linfadenopatie sospette laterocervicali bilaterali. Scansioni coronali PET (a), PET, TC della regione cervicale (b) e del torace (c) in cui è visibile la lesione primitiva, un'unica linfadenopatia in area e una localizzazione polmonare basale sinistra (freccie).

La PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG fornisce attualmente lo strumento più accurato nella valutazione delle recidive di malattia, in particolar modo nel campo delle neoplasie del colon-retto, ovariche e mammarie quando si osserva una progressiva elevazione dei marker sierici in pazienti altrimenti senza evidenza di malattia.

L'efficacia della PET nel monitoraggio del trattamento è già stata messa in evidenza soprattutto nei linfomi (Fig. 2.36) e dati promettenti sono disponibili per quanto riguarda i tumori della mammella e del distretto capo-collo.



**Fig. 2.36** Immagini MIP (Maximum Intensity Projection) di FDG-PET in paziente con linfoma di Hodgkin in stadio IIB bulky. (a) Immagine di stadiazione; (b) interim PET dopo due cicli di CHT che dimostra la scomparsa dell'*uptake* dovuto all'effetto dei chemioterapici; (c) PET di rivalutazione dopo il termine della CHT che mostra malattia residua all'interno della massa residua sovracardiaca.

Nel follow-up del melanoma è considerata dalle linee guida nazionali di diagnostica per immagini pressoché l'unica metodica appropriata.

Attualmente, sono in fase sperimentale protocolli di fattibilità ed efficacia della chirurgia radioguidata con sonda intraoperatoria utilizzando il  $^{18}\text{F}$ -FDG come tracciante diagnostico per *imaging* e marcatore intraoperatorio del tessuto neoplastico.

Dobbiamo infine ricordare come la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG sia, invece, poco utile nei tumori dell'apparato urogenitale.

## Applicazioni terapeutiche

L'impiego terapeutico dei radiofarmaci comprende diverse applicazioni, alcune delle quali utilizzate ormai da diversi decenni, ed è attualmente oggetto di un'intensa attività di ricerca. Il vantaggio fondamentale della terapia con sorgenti radioattive "non sigillate" è dato dalla possibilità di concentrare il radiofarmaco nel tessuto interessato, sfruttando i processi metabolici, immunologici o

recettoriali specifici di quel tessuto, e dalla scarsità di effetti tossici collaterali. Le radiazioni utili in terapia sono le beta ( $\beta^-$ ), le quali hanno breve percorso nel tessuto con intensa attività citocida e quindi danneggiano solo le cellule circostanti la sede di captazione per un raggio di circa 1 cm.

L'utilizzo terapeutico del radioiodio rappresenta il campo di applicazione più noto e maggiormente sperimentato. Il trattamento radiometabolico con  $^{131}\text{I}$  è considerato elettivo nei casi di ipertiroidismo da autonomia funzionale (gozzo uni- o multinodulare tossico) e consigliato nei casi di malattia di Flajani-Graves-Basedow recidivante dopo terapia farmacologica. Inoltre, viene utilizzato con ottimi risultati nella terapia "decompressiva" di voluminosi gozzi normofunzionanti in caso di controindicazione all'intervento chirurgico. La terapia con radioiodio, infine, è uno dei cardini fondamentali del trattamento del carcinoma tiroideo differenziato: dopo intervento di tiroidectomia totale, la somministrazione di  $^{131}\text{I}$  consente la completa ablazione del tessuto tiroideo residuo. L'assenza di tessuto tiroideo permette, a sua volta, l'impiego del dosaggio della tireoglobulina sierica e della scintigrafia *total body* con  $^{131}\text{I}$  nel follow-up del paziente; inoltre, in caso di comparsa di lesioni secondarie iodio captanti, il radioiodio rappresenta l'opzione terapeutica principale per la loro cura.

In campo oncologico generale, i radiofarmaci a tropismo osseo ( $^{89}\text{Sr}$  e difosfonati marcati con  $^{153}\text{Sm}$ ) vengono utilizzati nel trattamento palliativo delle metastasi scheletriche. Il radiofarmaco specifico per il tessuto cromaffine ( $^{131}\text{I}$ -MIBG) è impiegato con successo nel trattamento del neuroblastoma, nei rari casi di feocromocitoma maligno e metastatico, e nel carcinoma midollare tiroideo. Esiste in commercio un radiofarmaco costituito da anticorpi monoclonali anti-CD20 marcati con ittrio-90, di cui è stata provata l'efficacia nel trattamento di alcuni tipi di LMNH. L'impiego di analoghi della somatostatina marcati con  $^{90}\text{Y}$  o  $^{111}\text{In}$  è oggetto di trial clinici estremamente avanzati e promettenti relativamente al trattamento dei tumori neuroendocrini. Infine, nel trattamento dell'epatocarcinoma o delle metastasi da carcinoma del colon-retto non suscettibili di resezione chirurgica è possibile effettuare una terapia radiometabolica locale mediante somministrazione intrarteriosa sia di  $^{131}\text{I}$  lipiodol sia di  $^{90}\text{Y}$ -microsfere (Fig. 2.37).

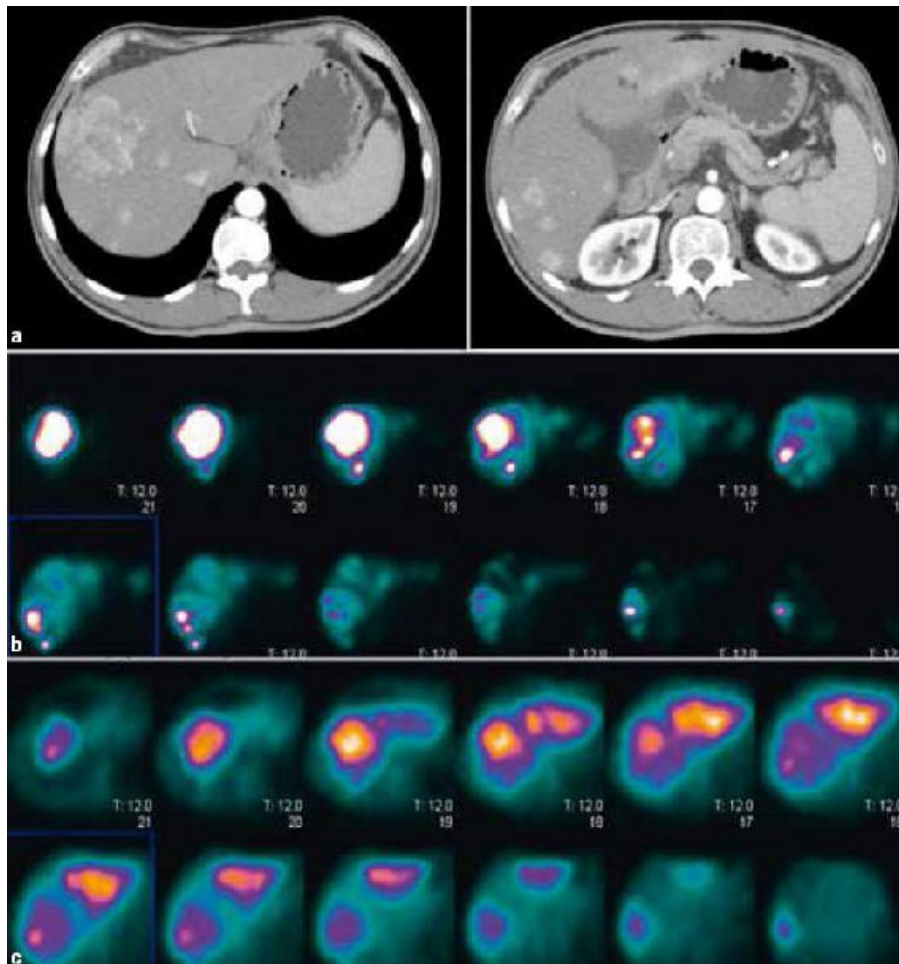


**Fig. 2.37** (a) Scansioni TC in fase arteriosa di epatocarcinoma (HCC) polifocale non trattabile con chirurgia o ablazione percutanea; (b) scansioni transassiali SPET/TC con macroaggregati di albumina marcati con  $^{99m}\text{Tc}$  che mostrano un'alta concentrazione nelle lesioni di HCC; (c) scansioni transassiali SPET/TC dopo terapia con microsferi di ittrio che mostrano la loro prevalente localizzazione intralesionale.

## Biopsie e prelievi citologici

C. Capella

### Biopsie

La biopsia chirurgica è stata introdotta nella pratica medica come mezzo diagnostico essenziale nel 1870 a opera di due chirurghi tedeschi dell'Università di Berlino: Carl Ruge e Johan Veit. Nel congresso del 1889 della Società Tedesca di Chirurgia vi fu, per la prima volta, un generale accordo sulla necessità di stabilire la diagnosi

microscopica prima di procedere a interventi radicali per tumori maligni. Dopo alcuni anni fu avviata la pratica diagnostica dell'esame intraoperatorio al congelatore, che consentiva di accertare al microscopio, nell'arco di pochi minuti, la natura della lesione da asportare. Successivamente, nei primi anni di questo secolo, soprattutto negli Stati Uniti, si sviluppò la prassi di sottoporre ad esame istologico qualsiasi prelievo biotptico o pezzo operatorio. Anche se fino a oggi non esistono, nel nostro Paese, norme legislative a questo proposito, tutti i prelievi chirurgici dovrebbero obbligatoriamente essere sottoposti all'esame anatomo-patologico. A volte l'esame non viene richiesto qualora la diagnosi sia evidente o il caso sia ritenuto di scarso interesse. L'esperienza di qualsiasi patologo può ben dimostrare come la seconda eventualità non si verifichi e come sorprese non manchino neppure nei casi considerati banali. Lo studio morfologico macroscopico e microscopico di un pezzo chirurgico permette di stabilire l'estensione delle lesioni, elemento che è di fondamentale importanza, specie in ambito oncologico, per prevedere l'andamento prognostico e orientare correttamente la terapia. Inoltre esso consente di definire più precisamente la diagnosi eventualmente già espressa su una precedente biopsia della lesione.

Il chirurgo e il patologo, per effettuare ed esaminare in modo proficuo una biopsia, devono attenersi ad alcune norme generali.

- Tutti i frammenti biotptici ottenuti devono essere inviati al patologo e questi deve esaminare al microscopio tutti i campioni ricevuti.
- I tessuti prelevati non devono essere compressi o schiacciati con pinze e forbici dal chirurgo, al momento del prelievo, o dal patologo, al momento dell'esame macroscopico.
- Il pezzo biotptico deve essere subito immerso in un adeguato volume di fissativo, al fine di garantire una conservazione ottimale per l'esame microscopico. Eccezioni a questa regola valgono per campioni da esaminarsi intraoperatoriamente al congelatore, per tessuti in cui vanno ricercati in immunofluorescenza, depositi di immunoglobuline e/o di complemento (biopsie renali o cutanee), per neoplasie da esaminare con citometria a flusso o per campioni per cui siano ritenute opportune indagini citogenetiche o di biologia molecolare per accertare specifiche alterazioni cromosomiche o mutazioni di oncogeni o di geni oncosoppressori: in questi casi il materiale deve essere inviato, rapidamente, a fresco, al laboratorio di patologia dove viene immediatamente processato.
- Il numero di biopsie da effettuarsi deve essere in relazione alle dimensioni della lesione; tanto più voluminosa è questa, tanto maggiore deve essere il numero di prelievi.
- Nel caso di lesioni ulcerate il prelievo al centro dell'ulcera può dimostrare solo materiale necrotico non diagnostico. Di fronte a

lesioni di questo tipo è sempre meglio eseguire prelievi multipli sia dal fondo sia dai bordi dell'ulcera.

- La diagnosi istopatologica su una biopsia deve essere sempre valutata nel contesto clinico generale del paziente; nel caso di discrepanza tra diagnosi clinica e diagnosi istopatologica bisogna sempre considerare la possibilità di ripetere la biopsia.

Le *biopsie* vengono praticate per lo più a scopo diagnostico. La pratica, sempre più frequente e perfezionata delle biopsie endoscopiche e delle agobiopsie (spesso effettuate sotto la guida TC, ecografica o stereotassica, utilizzando aghi a scatto, in genere del calibro di 21 Gauge), permette inoltre di servirsi dello studio istologico anche per verificare, nel tempo, l'evoluzione di un quadro morboso e la sua risposta alla terapia (come nel caso di neoplasie maligne, di malattie infiammatorie croniche idiopatiche intestinali, di ulcere peptiche). Le biopsie sono anche utili per accertare l'estensione e quindi la stadiazione di un processo patologico (biopsie osteomidollari e gastroduodenali per la stadiazione di linfomi, diagnosi di metastasi ossee in pazienti con neoplasie polmonari).

Le biopsie vengono definite *incisionali* quando viene campionata una sola parte della lesione. In questo caso, la biopsia ha solo uno scopo diagnostico. La biopsia *escissionale*, al contrario, comporta l'asportazione completa della lesione con una rima di tessuto normale circostante (Fig. 2.38). Questa procedura risponde a esigenze sia diagnostiche sia terapeutiche. La scelta di effettuare una biopsia incisionale o escissionale è in relazione alle dimensioni e alla sede della lesione. Lesioni di piccolo diametro debbono essere asportate completamente. Per lesioni voluminose e profonde è preferibile una biopsia incisionale, perché la scelta dell'intervento chirurgico di ablazione è spesso condizionata dal tipo istologico, se si tratta di neoplasia. Le biopsie, come si è accennato sopra, possono essere distinte, sulla base del tipo di strumento utilizzato per effettuarle, in biopsie a lama fredda, con bisturi elettrico, con ago ed endoscopiche. Di queste, le meno appropriate per una valutazione microscopica sono quelle ottenute con bisturi elettrico perché presentano marcate alterazioni citologiche di tipo termico che spesso non consentono di giungere a una diagnosi definitiva.



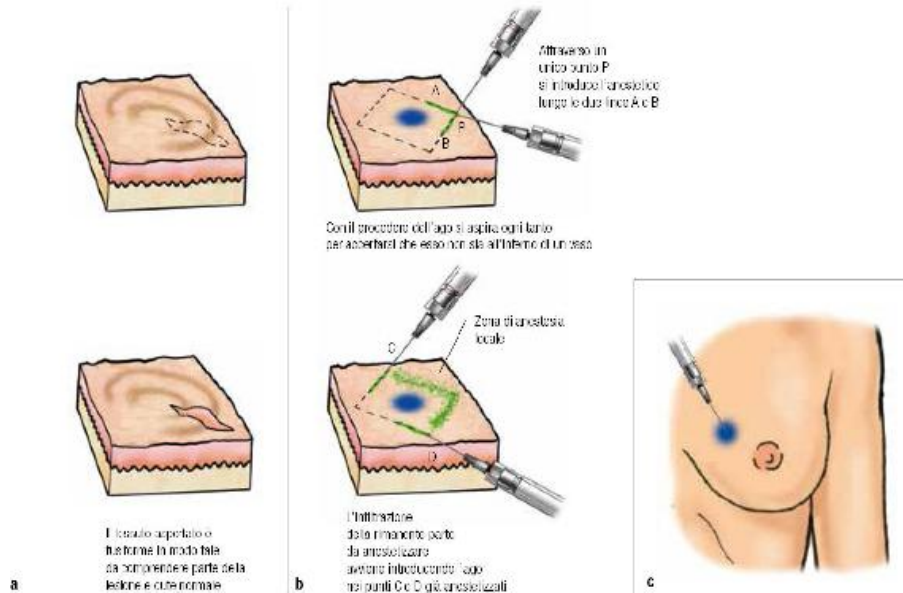


**Fig. 2.38.** Biopsia cutanea incisionale (a) e cutanea escissionale con tecnica di infiltrazione anestetica locale (b); agoaspirazione percutanea (c).

## Prelievi citologici

La diagnostica citologica occupa oggi una parte di grande rilievo nell'ambito dell'attività di anatomia patologica, specie da quando è stato dato avvio a indagini sistematiche per la diagnosi precoce del carcinoma cervicouterino, e per il monitoraggio di soggetti "a rischio" per determinate neoplasie (vescicali, polmonari). Un ulteriore sviluppo si è verificato, in questi ultimi anni, con l'introduzione della tecnica di agoaspirazione con ago sottile.

È fuori dubbio che la diagnostica citologica, quando effettuata da personale esperto e ben preparato, offre un elevato grado di affidabilità, oltre a essere una tecnica diagnostica di rapida esecuzione, di basso costo e che non arreca alcun danno al paziente.

Le indagini citodiagnostiche possono essere distinte in base alle modalità con cui si effettua il prelievo. Il termine *citologia esfoliativa* si riferisce all'esame effettuato su cellule che sfaldano spontaneamente da un tessuto (in genere un epitelio di rivestimento) e vengono raccolte con particolari procedure tecniche.

Nella *citologia per agoaspirazione* le cellule da esaminare vengono ottenute mediante la puntura di un organo o di un tessuto con una siringa munita di ago sottile (di diametro compreso tra 0,6 e 0,9 mm). Altre modalità con cui si può raccogliere un materiale citologico comprendono lo *spazzolamento (brushing)* con appositi dispositivi

applicati a un endoscopio (broncoscopio, gastroscopio ecc.) a fibre ottiche e il *lavaggio di cavità naturali* dell'organismo (cavità peritoneale, vescica). Le sedi che vengono più spesso indagate con la citologia esfoliativa sono le vie respiratorie, le vie urinarie, i versamenti in cavità sierose, l'apparato genitale femminile, il secreto mammario, il liquido cefalo-rachidiano, il liquido articolare, i liquidi contenuti in formazioni cistiche patologiche. Le più importanti applicazioni della citologia esfoliativa sono principalmente nella diagnostica oncologica: studio di casi clinicamente sospetti, screening di massa, controllo nel tempo di pazienti trattati per carcinomi polmonari, vescicali o uterini.

La *citodiagnostica mediante aspirazione con ago sottile* trova impieghi sempre più ampi e sostituisce spesso la biopsia chirurgica, offrendo, rispetto a questa, indubbi vantaggi: minimo disagio per il paziente, rapidità di esecuzione e di diagnosi (ottenibile nell'arco di 2-3 ore), facile ripetibilità, nessuna necessità di ricovero o di anestesia. Inoltre, il materiale citoaspirato è perfettamente idoneo per indagini con tecniche speciali quali la microscopia elettronica, la citometria a flusso, la citogenetica e la biologia molecolare. L'accuratezza diagnostica di questa tecnica è tanto più elevata quanto più stretta è la collaborazione tra clinico, radiologo (nel caso di prelievi eco- o TC-guidati) e citologo.

È particolarmente importante che il citologo effettui personalmente il prelievo, o almeno assista all'esecuzione di esso, provvedendo all'adeguata raccolta e trattamento del materiale citologico aspirato.

Le sedi in cui viene più frequentemente impiegata questa tecnica sono la testa e il collo (ghiandole salivari, cisti mediane e laterali del collo, tiroide, linfonodi), la mammella, il polmone, il mediastino, gli organi e le masse addominali (Fig. 2.38).

La tecnica è utilizzata principalmente per la diagnostica di neoplasie soprattutto al fine di stabilire la natura benigna o maligna di una massa palpabile o evidenziabile con mezzi radiologici. In relazione a questo, l'agoaspirazione ha un elevato valore diagnostico quando vengono riconosciute cellule maligne, al contrario un reperto negativo non esclude la presenza di una neoplasia maligna; con questa metodica diagnostica sono infatti rari i risultati "falsi positivi" (cellule non neoplastiche interpretate come elementi maligni) mentre sono di più frequente riscontro i risultati "falsi negativi" (citologia negativa in presenza di un tumore maligno clinicamente evidente).

### **Lecture suggerite**

Angeles G et al. Diagnostica per immagini. Napoli: Idelson-Gnocchi; 2008.

Ansel HJ et al. Endoscopic retrograde pancreatography: application in pancreatic disease. In: Bockus HL, Berk JE (Ed): Gastroenterology, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1985.



- Bailey SH. Demonstrations of physical signs in clinical surgery, 15th ed. Allan Clain; 1973.
- Baum S, Pentecost M. Abram's angiography: interventional radiology, 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- Casentino F. Le complicanze in endoscopia digestiva. Masson: Milano; 1996.
- Cittadini G, Cittadini G, Sardanelli F. Diagnostica per immagini e radioterapia. Genova: ECIG; 2008.
- Classen M, Tytgat GNJ, Lightdale CJ. Endoscopia gastroenterologica. Roma: Verduci Editore; 2004.
- Corstens FH, Van der Meer JWM. Nuclear medicine role in infection and inflammation. *Lancet* 1999;354:765-70.
- Cuschieri A, Bracken J, Boni L. Initial experience with laparoscopic ultrasound guided RF thermal ablation of hepatic tumors. *Endoscopy* 1999;31: 318.
- Dal Pozzo G. Compendio di tomografia computerizzata e TC spirale. Torino: UTET; 2008.
- De Boni M. Immagini endoscopiche. Chieri (TO): Ercules Comunicazioni; 2001.
- Dent TL et al. Surgical endoscopy. Chicago: Year Book; 1985.
- Eary JF. Nuclear medicine in cancer diagnosis. *Lancet* 1999;354:853-7.
- Gallone L. Semeiotica chirurgica e metodologia clinica, 2a ed. Milano: Casa Editrice Ambrosiana; 1987.
- Goletti O, Buccianti P, Cavina E. Laparoscopic sonography. Bologna: Editoriale Grasso; 1994.
- Grant EG, Tessler FN, Perrella RR. Clinical doppler imaging. *AJR* 1989;152:707-17.
- Ierardi AM, Lucchina N, Petrillo M et al. Systematic review of minimally invasive ablation treatment for locally advanced pancreatic cancer. *Radiol Med* 2014 Jul;119(7):483-98.
- Jeffrey RB jr. Sonography in acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989;27:5-17.
- Koss LG, Melamed MR. Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Krag D, Moffat F. Nuclear medicine and the surgeon. *Lancet* 1999;354:1019-24.
- Linder S, BIOEsjö M, Sundelin P, von Rosen A. Aspects of percutaneous fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of pancreatic carcinoma. *Am J Surg* 1997;174:303-6.
- Makuuchi M. Abdominal intraoperative ultrasonography. Igaku-Shoin; 1987.
- Mazzucato F. Anatomia radiologica, tecniche e metodologie in radiodiagnostica, 3a ed. Padova: Piccin; 2009.
- McGahan JP. Interventional ultrasound. Baltimore: William and Wilkins; 1991.
- McWilliams JP, Kuo MD, Rose SC et al. Society of Interventional Radiology position statement: prostate artery embolization for treatment of benign disease of the prostate. *J Vasc Interv Radiol* 2014 Sep;25(9):1349-51.
- Moneta G et al. Non invasive assessment of cerebrovascular disease. *Ann Vasc Surg* 1987;1:489-501.
- Montorsi W et al. Semeiotica chirurgica. Torino: Minerva Medica; 1989.
- Motamedi D, Learch TJ, Ishimitsu DN et al. Thermal ablation of osteoid osteoma: overview and step-by-step guide. *Radiographics* 2009 Nov;29(7):2127-41.
- Passariello R, Simonetti G. Compendio di radiologia, 3a ed. Napoli: Idelson-Gnocchi; 2010.
- Passariello R. Radiologia – Elementi di tecnologia, 4a ed. Napoli: Idelson-Gnocchi; 2005.
- Pearl JP, Ponsky JL. Natural orifice transluminal endoscopic surgery: a critical review. *J Gastrointest Surg* 2008;12(7):1293-330.
- Perkins AC et al. Immunoscintigraphy and immunotherapy 1988; Report of the 3rd IRIST Meeting, Frankfurt, Main, March 1988. *Int J Biol Markers* 1988;3:265-72.

- Perlmutter LH et al. Percutaneous transthoracic needle aspiration: a review. *AJR* 1989;152:451-5.
- Rey JF, Gay G, Kruse A, Lambert R. European Society for Gastrointestinal Endoscopy guidelines for video capsule endoscopy. *Endoscopy* 2004 Jul;36(7):685-8.
- Rosai J. Rosai and Acherman's surgical pathology, 10th ed. St. Louis: Elsevier Mosby; 2011.
- Rosen PP. Breast pathology: diagnosis by needle core biopsy. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
- Shure D. Transbronchial needle aspiration – current status. *Mayo Clin Proc* 1989;64:251-4.
- Sikora K. Imaging with radiolabelled monoclonal antibodies. *Clin Radiol* 1989;40:332-4.
- Silverstein FE, Tytgat GNJ. *Endoscopia digestiva*. St. Louis: Mosby; 1998.
- Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Gu* 2003;52(IV):48-50.
- Tacher V, Radaelli A, Lin M, Geschwind JF. How I do it: Cone-beam CT during transarterial chemoembolization for liver cancer. *Radiology* 2015 Feb;274(2):320-34.
- Thrall JH et al. Diagnostic interventions in nuclear medicine. *Curr Probl Diagn Radiol* 1989;18:1-37.
- Weiss CR, Gunn AJ, Kim CY et al. Bariatric embolization of the gastric arteries for the treatment of obesity. *J Vasc Interv Radiol* 2015 May;26(5):613-24.
- Yankaskas BC et al. Needle localization biopsy of occult lesions of the breast. Experience in 199 cases. *Invest Radiol* 1988;23:729-33.
- Zuccaro G. Treatment and referral guidelines in gastroenterology. *Gastroent Clin North Am* 1997;26:845-57.

## Capitolo 3

# Periodo perioperatorio

R. Dionigi, A. Rizzuto, M. Lavazza

### Periodo preoperatorio

Il paziente affetto da patologie di interesse chirurgico giunge in una divisione chirurgica per un intervento da eseguirsi in elezione o per un'affezione acuta che impone un intervento d'urgenza. Nel primo caso è possibile che il paziente giunga con una diagnosi già definita e con la maggior parte delle indagini laboratoristiche e radiologiche già espletate, nell'altro caso l'approccio è completamente diverso e verrà trattato nella sezione *Chirurgia d'urgenza*.

### Classi di priorità

La normativa nazionale e regionale riconosce al cittadino non soltanto il diritto a ricevere le prestazioni nei livelli secondo una corretta modalità assistenziale, ma anche a usufruirne in un tempo massimo che deve essere previsto in anticipo (DPCM 16/04/2002).

Dal punto di vista legislativo, ai fini del *Diritto di Accesso*, garantito dalla Legge 7/09/1990 n. 24, la Legge 23/12/1994 n. 724 istituisce sotto la personale responsabilità del Direttore Sanitario il registro delle prenotazioni delle prestazioni specialistiche ambulatoriali di diagnostica strumentale, di laboratorio e di ricovero ospedaliero. La DGR 3/11/1998 n. 5836 individua i criteri per la lista di attesa. Di seguito sono elencate le classi di priorità:

- *Classe A: ricovero entro 30 giorni* – Casi clinici che potenzialmente possono aggravarsi rapidamente al punto da diventare emergenti, o comunque da arrecare grave pregiudizio alla prognosi.
- *Classe B: ricovero entro 60 giorni* – Casi clinici che presentano dolore, gravi disfunzioni o grave disabilità ma che non manifestano

la tendenza ad aggravarsi rapidamente al punto da diventare emergenti, né possono, per l'attesa, arrecare grave pregiudizio alla prognosi.

- *Classe C: ricovero entro 180 giorni* – Casi clinici che presentano minimo dolore, disfunzione o disabilità e non manifestano tendenza ad aggravarsi né possono, per l'attesa, arrecare grave danno alla prognosi.

- *Classe D: ricovero entro 12 mesi* – Casi clinici che non causano alcun dolore, disfunzione o inabilità né possono modificare per l'attesa la prognosi.

La classe di priorità, nella grande maggioranza dei casi, viene assegnata dal medico/chirurgo curante quando propone il ricovero e il conseguente intervento. Sarà poi il sistema nel suo complesso che dovrà garantire il rispetto dei tempi massimi di attesa.

## **Percorso chirurgico**

Il percorso chirurgico seguito da un paziente è suddiviso in tre fasi principali: la fase preoperatoria, l'intervento chirurgico e la fase postoperatoria.

Il percorso chirurgico può essere “programmato” (Fig. 3.1) o “in urgenza” (Fig. 3.2). I due percorsi differiscono perché nei casi urgenti la fase preoperatoria è ridotta ed è effettuata al di fuori della pianificazione della lista d'attesa. I casi urgenti sono infatti di massima priorità e possono precedere casi di priorità inferiore.



**Fig. 3.1.** Percorso chirurgico programmato.

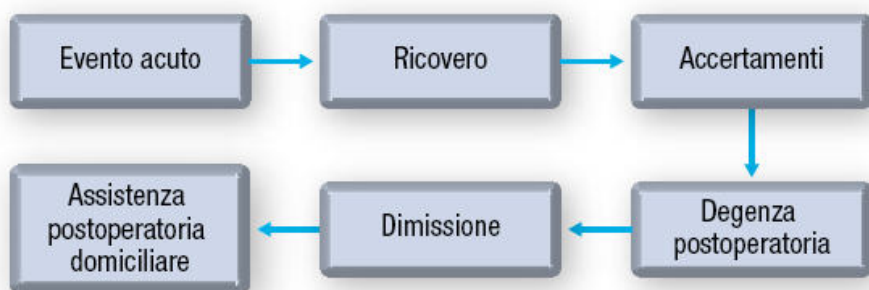


**Fig. 3.2.** Percorso chirurgico d'urgenza.

## Triage

Nella maggioranza dei casi in cui si procede a interventi d'urgenza, tale decisione viene presa rapidamente in Pronto Soccorso, ove il consulente chirurgo è chiamato in seguito a una preliminare valutazione – il cosiddetto “triage” (termine francese che indica cernita, smistamento) – che consiste in un insieme molto complesso e articolato di attività infermieristiche aventi lo scopo di attribuire un codice di gravità.

Il triage è un sistema utilizzato per selezionare i soggetti coinvolti in infortuni

secondo classi di urgenza/emergenza crescenti, in base alla gravità delle lesioni riportate e del loro quadro clinico (Tab. 3.1).

**Tab. 3.1. Obiettivi del triage.**

- Assicurare immediata assistenza al malato che giunge in emergenza
- Indirizzare alla visita medica i pazienti secondo un codice di priorità
- Identificare le priorità e l'area più appropriata di trattamento
- Smistare i pazienti non urgenti
- Ridurre i tempi di attesa per la visita medica
- Ridurre lo stato d'ansia
- Migliorare la qualità delle prestazioni professionali
- Valutare periodicamente le condizioni dei pazienti in attesa
- Fornire informazioni sanitarie ai pazienti e ai loro familiari

Per estensione, la tecnica del triage viene adottata ogni qualvolta sia necessario smistare verso gli operatori competenti una serie di pazienti giunti in Pronto Soccorso o nei Dipartimenti d'Emergenza per una prestazione sanitaria.

Il triage ha luogo all'arrivo dei pazienti in Pronto Soccorso, dove l'accesso alle cure non avviene sulla base dell'ordine di arrivo, ma sulla gravità e tipologia delle loro condizioni. In tal modo si può stabilire un criterio di selezione che consente di dare le cure appropriate prima ai casi a maggiore priorità. Il grado di urgenza di ogni paziente è rappresentato da un *codice colore* assegnato all'arrivo, dopo una prima valutazione messa in atto da un infermiere preposto a questo compito.

In caso di situazioni straordinarie, tipiche della medicina delle catastrofi, il triage permette all'intero sistema del soccorso di funzionare efficientemente per salvare il maggior numero di persone, dovendo a volte scegliere di dirigere le cure solo verso chi, soccorso prontamente, ha più probabilità di sopravvivere.

Ogni giorno i Pronto Soccorso accolgono un gran numero di pazienti che presentano patologie con priorità differenti. Quando un sintomo, ossia l'espressione di una condizione psicofisica percepita come alterata, è valutato come potenzialmente pericoloso dal paziente, esso si rivolge al Pronto Soccorso, in alcuni casi senza aver prima interpellato il suo medico curante. Proprio per questa ragione, nei Pronto Soccorso il primo intervento ha lo scopo di stabilire un legame relazionale con il paziente che, oltre a diminuire il suo eventuale stato d'ansia, consente allo stesso tempo la valutazione della gravità clinica e, quindi, della priorità assistenziale. In tal modo si definisce l'ordine con il quale i pazienti verranno sottoposti alle visite dei consulenti.

In situazioni di calamità (*medicina delle catastrofi*), un triage preliminare viene effettuato direttamente dai primi soccorritori nel

luogo dell'evento. Tale triage, detto triage *rapido*, viene poi ripetuto all'arrivo al posto medico avanzato. La segnalazione del codice di gravità, in tali situazioni, viene effettuata normalmente con delle specifiche *triage tag*, dei braccialetti colorati e delle schede di accompagnamento che vengono assegnate ai feriti in attesa di evacuazione sanitaria.

Il metodo del triage usa un *codice colore* per rendere universalmente identificabile l'urgenza del trattamento per ogni singolo soggetto. Questo codice colore si compone, in ordine di gravità, di quattro classi principali: bianco, verde, giallo e rosso. Il codice nero, considerato successivo al rosso, non identifica uno stato di gravità, ma un soggetto deceduto e non viene quindi generalmente esposto in forma pubblica (Tab. 3.2).

**Tab. 3.2.** I codici colore del triage.

| Codice colore                                                                      | Ordine di gravità                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | Bianco<br>Nessuna urgenza: non necessita del Pronto Soccorso e può rivolgersi al proprio medico                                                                                         |
|    | Verde<br>Urgenza minore: riporta lesioni che non interessano le funzioni vitali ma vanno curate                                                                                         |
|    | Giallo<br>Urgenza: compromissione parziale delle funzioni dell'apparato cardio-respiratorio, non apparente pericolo di vita immediato                                                   |
|   | Rosso<br>Emergenza: soggetto con almeno una delle funzioni vitali (coscienza, respirazione, battito cardiaco, stato di shock) compromessa ed è in potenziale immediato pericolo di vita |
|  | Nero<br>Decesso: il paziente non è rianimabile                                                                                                                                          |
|  | Arancione<br>Paziente contaminato                                                                                                                                                       |

### Primi contatti con il paziente

Al momento del ricovero il chirurgo deve accertarsi della correttezza della diagnosi di ammissione e quindi discutere con il paziente, ed eventualmente anche con i parenti, sulla necessità o sulla opportunità dell'intervento, su possibili alternative anche non chirurgiche, sulle diverse tecniche chirurgiche disponibili per quel determinato intervento, spiegando anche alcuni particolari di carattere tecnico in modo da anticipare possibili domande da parte del paziente.

Talora, soprattutto per patologie maggiori e complesse, sono necessarie altre indagini diagnostiche, che possono protrarre la degenza preoperatoria, nel qual caso è bene informare il paziente

sottolineando il fatto che ciò viene fatto nel suo interesse per valutare eventuali fattori di rischio. Questo colloquio è fondamentale per instaurare un cordiale rapporto medico-paziente e per convincerlo della necessità di una sua partecipazione attiva e positiva nel superare una fase, talora un lungo periodo della sua vita, in cui la rassegnazione, l'abulia e la sfiducia possono seriamente compromettere il risultato di una prestazione chirurgica anche eccellente.

Pur dovendo ben mostrare durante la conversazione la propria competenza, è bene evitare ogni atteggiamento arrogante che può essere interpretato come un abuso della posizione del curante. Se durante il primo colloquio, che frequentemente è condotto da un giovane chirurgo, il paziente pone quesiti a cui non si è in grado di dare adeguata risposta, è opportuno e prudente rivolgersi a un collega più esperto dando in tal modo al paziente la certezza di trovarsi in una struttura ove esiste la competenza per dare risposte adeguate a determinati quesiti.

Il paziente deve essere coinvolto in ogni decisione terapeutica e non deve essere suggestionato dalle personali convinzioni del chirurgo. Con onestà bisogna rispettare e proteggere ogni informazione confidenziale concessa dal paziente, soprattutto durante la raccolta anamnestica. Se non si rispetta la confidenza, così utile durante l'indagine anamnestica, il paziente può mostrarsi riluttante nel fornire ulteriori notizie, che potrebbero essere essenziali nel porre una corretta diagnosi e quindi proporre la terapia più adatta. Sempre nel rispetto della riservatezza è prudente comunque che ogni conversazione con il paziente e/o con i parenti avvenga alla presenza di un/a esperto/a infermiere/a professionale.

Nei casi più complessi, soprattutto in ambito oncologico, ove non esistano linee guida precise e accreditate, sempre più frequentemente si ricorre a riunioni e discussioni collegiali per meglio definire le più efficaci proposte terapeutiche. Partecipano a queste riunioni, oltre al chirurgo, l'anestesista e il rianimatore, l'oncologo, il radiologo, il radioterapista e, quando necessario, lo psicologo e il chirurgo plastico. Casi del genere, come si noterà nei capitoli successivi, si presentano, per esempio, per pazienti affetti da neoplasie epatiche di dimensioni cospicue, di numero elevato e con localizzazioni complesse, oppure in particolari casi di neoplasie mammarie o, nell'ambito della chirurgia vascolare, per il trattamento di aneurismi aortici a localizzazione multipla o complicati.

## **Anamnesi**

Per anamnesi, termine di derivazione dalla lingua greca, che significa "reminiscenza", si intende la raccolta dalla viva voce del paziente o



dai suoi familiari di tutti quei dati e quelle notizie che aiutano a porre una diagnosi esatta. È fondamentale la raccolta minuziosa e corretta dei dati anamnestici, poiché la loro integrazione con i sintomi e i segni clinici, nonché con le ricerche strumentali e di laboratorio, consente il sospetto o, talora, il definitivo giudizio diagnostico.

Per alcune affezioni di interesse chirurgico (molte delle lesioni dell'apparato digerente), l'anamnesi può essere ancora più significativa dei rilievi obiettivi, che possono dare un risultato del tutto negativo. Sapere raccogliere con metodo, precisione e completezza un'anamnesi significa avere maturato una lunga esperienza a diretto contatto con i pazienti. È assai probabile che le ultime generazioni di studenti in Medicina incontrino maggiori difficoltà nell'espletamento di questo fondamentale atto dell'esame medico. Tale difficoltà è in relazione alla vasta diffusione negli ambienti clinici di insegnamento di cartelle cliniche predisposte alla computerizzazione dei dati. L'impostazione di queste cartelle è tale per cui lo studente compila le stesse ponendo al paziente un lungo elenco di domande, spesso esposte con monotonia e distacco, talora senza neppure guardare in viso il paziente, per completare questo suo "compito" in un tempo ancor più breve! Questo approccio è assai diseducativo e non contribuisce certamente alla corretta formazione di un giovane medico.

La Medicina moderna deve assolutamente avvalersi dell'utilizzazione dell'informatica, ma il trasferimento dei dati anamnestici in cartelle opportunamente predisposte deve avvenire solo dopo che la storia del paziente è stata raccolta secondo alcuni principi tradizionali dai quali non si può prescindere: ordine teorico d'indagine, sequenzialità cronologica, disponibilità, riserbo, chiarezza e semplicità nel porre le domande, pazienza e garbo.

Se l'indagine anamnestica viene condotta seguendo questi principi, si instaura immediatamente un rapporto fiduciario personalizzato che consente al paziente di valutare l'attitudine professionale del curante e al medico di orientarsi in breve tempo verso un possibile giudizio diagnostico. Condurre l'anamnesi seguendo questi criteri non è semplice. Scrive N. Fiessinger: «Non si possono mai apprezzare l'esperienza clinica, il sapere, la penetrazione psicologica, l'autorità morale di un medico, meglio di quando lo si ascolta interrogare un ammalato».

Si distinguono un'anamnesi familiare e una personale. L'anamnesi personale comprende l'anamnesi fisiologica e la patologica; quest'ultima si divide in patologica remota e prossima.

■ **Anamnesi familiare:** concerne tutte quelle notizie riguardanti i familiari che si riferiscono a condizioni patologiche di questi, che

possano aver influito sulla malattia di cui il paziente è affetto, sia nel senso della trasmissione di caratteri o di affezioni ereditarie, sia nel senso di un possibile contagio nell'ambito della famiglia. Mentre nessun elemento preciso permette di affermare la trasmissibilità ereditaria e ancor meno quella ambientale dei tumori maligni, molteplici dati epidemiologici indicano che essi talora si possono riscontrare in varie generazioni di una stessa famiglia con analoghi caratteri di sede e di età.

■ **Anamnesi fisiologica:** comprende la raccolta di tutti i dati che si riferiscono al paziente, dalla nascita sino al momento attuale, riguardanti il suo sviluppo somatico e psichico, le sue abitudini di vita, l'ambiente in cui è vissuto ed è inserito.

Nelle donne si chiederanno ragguagli sulle caratteristiche della funzione mestruale, sul numero delle gravidanze e sulla modalità dell'allattamento dei figli (cfr. [Capitolo 16](#)). Bisognerà sempre indagare sull'abuso di alcolici (cfr. [Capitolo 25](#)), di tabacco (cfr. [Capitolo 64](#)), se vi siano stati errori dietetici, sia in eccesso sia in difetto (cfr. [Capitolo 19](#)). L'attività lavorativa del paziente può avere ripercussioni sulle sue condizioni di salute (cfr. [Capitolo 64](#) e [115](#)). Lo stesso dicasi delle condizioni ambientali o la permanenza in determinate regioni geografiche (cfr. echinococcosi, gozzo e altre malattie a carattere endemico). Non si dimentichi infine di interrogare il paziente su alcune tra le sue funzioni fisiologiche fondamentali, quali alvo e minzione (le variazioni delle abitudini alvine possono essere il primo segno di un carcinoma del retto) e circa le eventuali intolleranze a trattamenti farmacologici.

■ **Anamnesi patologica remota:** si riferisce a tutte quelle notizie riguardanti le affezioni sofferte in passato dal paziente. Il passato patologico del paziente va raccolto con particolare cura perché esso, più ancora del passato fisiologico, può avere influito – ed è in certo qual modo presente – nell'individualità attuale dell'organismo.

Le malattie pregresse, i traumatismi e gli interventi subiti possono essere in rapporto diretto con il quadro nosologico attuale (si pensi a una delle cause più frequenti di occlusione intestinale: aderenze da precedente intervento laparotomico). Questa fase dell'anamnesi deve essere opportunamente guidata dall'esaminatore, entrando anche nei dettagli. Non basta chiedere: "Non ha sofferto di alcun'altra malattia prima della presente?" perché troppo spesso i pazienti rispondono: "Sono sempre stato bene". Per quanto riguarda gli interventi chirurgici pregressi è assai importante indagare sulla loro causa e modalità di esecuzione; se possibile è opportuno ricorrere alla lettura della descrizione dell'intervento chirurgico e indagare sul decorso postoperatorio che, se caratterizzato dalla comparsa di complicanze,

può dare ragione o talvolta spiegare la patologia in atto.

■ **Anamnesi patologica prossima:** si riferisce alle notizie che riguardano direttamente l'affezione presentata attualmente dal paziente, anche se spesso questa non rappresenta altro che un'evoluzione o una riacutizzazione di precedenti affezioni morbose. È necessario indagare sulla modalità d'insorgenza dei disturbi in atto, sull'epoca esatta della loro comparsa (benché per alcune malattie a inizio subdolo e ad andamento cronico il paziente non possa dare notizie precise), sull'eventuale presenza di disturbi premonitori. Se alla malattia si associa rialzo febbrile si cercherà di ricostruire il tipo di curva termica. Se è presente dolore si indagherà accuratamente sul tipo, sulla localizzazione e sull'irradiazione. Le cure praticate per la malattia attuale devono essere riferite con precisione. Infatti la conoscenza dei risultati di pregresse cure mediche e chirurgiche permette talora una diagnosi *ex juvantibus*, in altri casi permette di non insistere su indirizzi terapeutici dimostratisi inefficaci.

## Principi generali di semeiotica clinica

---

I sintomi soggettivi, *symptoms* degli Anglosassoni, e i segni obiettivi, *signs*, raccolti e osservati dal medico con il solo impiego dei propri sensi, ovvero applicando i principi della semeiotica fisica, se sono giustamente valutati possono condurre a un corretto orientamento diagnostico. La semeiotica radiologica, quella strumentale e le indagini di laboratorio verranno solo dopo che questo primo incontro con il paziente avrà permesso di precisarne le indicazioni specifiche. La visita del paziente è un'abitudine da cui non si può prescindere; alla semeiotica strumentale andrà affidato lo studio degli organi che per la loro sede sfuggono alla possibilità di rilievo. L'osservazione di una lieve introflessione del capezzolo, la palpazione di una massa addominale, la percussione di un addome disteso da versamento o meteorismo, la dimostrazione della scomparsa dell'aia di ottusità epatica, la percezione di una tumefazione all'esplorazione rettale sono tutti momenti irrinunciabili dell'esame obiettivo, che già da soli consentono di porre un'ipotesi diagnostica.

Lo stato attuale del paziente è valutabile per mezzo dell'esame obiettivo generale e di quello locale della parte o delle parti malate. Vi è la tendenza da parte di molti chirurghi a far precedere l'esame locale all'esame obiettivo generale; questo atteggiamento è da ritenersi scorretto, poiché non consente la raccolta di numerosi elementi diagnostici importanti per precisare la natura della malattia chirurgica in atto e per fornire importanti dati prognostici sulla malattia stessa. Anche il chirurgo deve considerare il malato come un'unità fisica e

psichica inscindibile e non già una composizione di parti e di funzioni tra loro indipendenti.

## **Esame obiettivo generale**

Esso deve prendere in considerazione vari elementi, tutti necessari e fondamentali (stato psichico e sensoriale, espressione del volto, atteggiamento, deambulazione e decubito, stato nutrizionale [cfr. [Capitolo 10](#)], stato della cute e delle mucose visibili, stato del tessuto sottocutaneo, dei muscoli e dello scheletro, condizioni delle linfoghiandole superficiali, caratteristiche del polso e del respiro).

### **Sensorio**

Il paziente può presentare alcune modificazioni del suo stato psichico di tipo depressivo o irritativo. Di natura depressiva sono: la sonnolenza, il sopore, lo stupore (per es. nel tifo), il coma. Sia la sonnolenza sia il sopore e lo stupore si hanno in genere per fenomeni tossici, legati spesso a malattie dismetaboliche o settiche. Il coma comporta perdita di coscienza a vari livelli e può essere conseguenza di gravi intossicazioni esogene (avvelenamenti) o endogene (diabete, insufficienza epatica o renale) o di gravi infezioni o di lesioni cerebrali di vario tipo. Le modificazioni del sensorio di tipo irritativo sono rappresentate dalle varie forme di delirio (delirio febbrile, delirium tremens degli alcolisti).

### **Espressione del volto (*facies*)**

Rispecchia lo stato psicofisico dell'individuo e risente degli effetti diretti e indiretti del male. L'espressione del volto di una persona ben proporzionata, in buone condizioni di salute sia fisiche sia psichiche, viene definita "composita". Le espressioni caratteristiche del viso che interessano il chirurgo sono molteplici.

La *facies ippocratica* o *abdominalis* è spesso indicativa per la diagnosi di peritonite o di altre gravi affezioni addominali con compartecipazione peritoneale: guance pallide, incavate, occhi cerchiati e infossati, labbra e orecchie cianotiche, naso aguzzo e assai sporgente, sguardo opaco, lingua secca, impatinata e screpolata, labbra asciutte.

La *facies dell'ipertiroidismo* (cfr. [Malattia di Basedow, Cap. 12](#)) è tesa a causa di una perenne inquietudine motoria; la cute è sottile, ben irrorata, spesso madida o ricoperta da goccioline di sudore. Talvolta, oltre alla tensione, i lineamenti del basedowiano esprimono ansietà o allarme. Spesso coesiste lipodistrofia; i lineamenti diventano affilati con rughe profonde, il naso sporge in maniera accentuata. Esattamente l'opposto si osserva nel mixedema. I lineamenti sono cancellati e inespressivi. I movimenti mimici sono assenti, lo sguardo è vacuo, annebbiato. La regione palpebrale è edematosa, i lobi

auricolari ispessiti, allungati e di consistenza gelatinosa. Il volto è pallido, la cute è spessa e secca.

Tra le affezioni dell'asse ipofiso-surrenalico di interesse chirurgico, una facies caratteristica è osservabile nella *sindrome di Cushing* e nella *malattia di Addison*. La sindrome di Cushing è caratterizzata da viso a luna piena, aspetto florido e guance vermiglie. Il volto ha un'espressione bonaria, gioviale, infantile. Si ha spesso l'impressione che il paziente abbia un'età inferiore a quella reale. Le donne presentano ipertricosi al labbro superiore e al mento. Spesso è presente acne. Le labbra e le mucose visibili sono di color rosso scuro, data la concomitanza di poliglobulia e ipertensione. Il viso tipo Cushing ha inoltre una notevole importanza quale segno precoce di un iperdosaggio nelle terapie con steroidi corticosurrenalici. Nella malattia di Addison spiccano la magrezza del viso e la pigmentazione bruna.

I pazienti affetti da ulcera duodenale possono presentare la *facies ulcerosa*: espressione "tirata" del viso, per la presenza di due solchi simmetrici e profondi che fendono le guance tra gli zigomi e la mandibola. Tale segno, sebbene non sia costante ed esclusivo dell'ulcera duodenale e dell'ipercloridia, si trova con frequenza massima nei soggetti affetti da duodenite.

Nella sindrome da carcinoide, oltre a lesioni valvolari del cuore destro, stati asmaticiformi e diarrea, il sintomo patognomonico è l'intenso arrossamento parossistico del viso: *flush*. Si assiste a un brusco imporporamento del viso cui si associa un'intensa sensazione di caldo.

### ***Atteggiamento, deambulazione, decubito***

L'*atteggiamento* si riferisce di solito alle persone in stazione eretta o seduta. Esso può a prima vista fornire un criterio sommario sui caratteri costituzionali e sulle condizioni fisiche generali di un soggetto, oltre che sul suo stato psichico: diverso sarà per esempio l'atteggiamento vivace, di un uomo nel pieno delle sue energie e della sua virilità, rispetto a quello abulico di un individuo della stessa età ammalato da lungo tempo e precocemente invecchiato.

La *deambulazione* può essere alterata per lesioni dei centri coordinatori o delle vie di trasmissione degli stimoli, oppure per lesioni dell'apparato locomotore di interesse chirurgico ortopedico. Tra queste, molte sono classiche e di facile riconoscimento, come l'andatura anserina per lussazione bilaterale dell'anca o l'andatura claudicante per lesioni di vario genere dell'arto inferiore. L'apparato locomotore può poi essere colpito indirettamente, quando la lesione principale è a carico per esempio dei vasi sanguigni: così succede nella *claudicatio intermittens*, caratterizzata da un improvviso zoppicamento

che, preceduto da un acuto dolore all'arto, sopravviene per effetto di un deficit circolatorio secondario a spasmi arteriosi, processi endoarteritici cronici, arteriosclerosi.

Il *decubito* si riferisce all'ammalato che si trova a letto: si dice *attivo* quando nella posizione assunta dall'ammalato si ha l'intervento dei muscoli per mantenerla; *passivo* quando le varie parti del corpo si trovano in uno stato di rilasciamento o di abbandono in base alle leggi della gravità. Il decubito può inoltre essere definito *indifferente* se esiste la possibilità di essere volontariamente cambiato, senza che una posizione sia preferita a un'altra, oppure *obbligato* se il soggetto mantiene sempre una posizione nell'impossibilità di modificarla, perché così riesce ad attenuare i suoi disturbi. Il decubito attivo può essere supino, prono, laterale o seduto. È *supino obbligato* nella maggior parte delle affezioni acute addominali: peritonite, occlusioni, ernie strozzate. Il decubito *prono* si riscontra raramente ed è caratteristico in genere di soggetti in preda a coliche addominali che possono provare un certo sollievo dalla pressione esercitata dalla parete addominale contro il materasso: questo atteggiamento permette già di escludere a priori la presenza di fenomeni infiammatori addominali, nel qual caso tale posizione accentuerebbe i dolori. Il decubito *laterale* si riscontra in genere in alcune affezioni del torace e degli organi in esso contenuti. Nelle fasi iniziali della pleurite acuta e della polmonite, il paziente si adagia di solito sul lato sano perché la compressione sul lato malato, avvicinando tra loro i due foglietti pleurici infiammati, riacutizzerebbe il dolore. La stessa cosa avviene per le fratture costali. Se invece è presente un cospicuo versamento pleurico o se la polmonite è alquanto estesa, il paziente preferisce giacere sul lato affetto, per favorire le escursioni respiratorie dell'emitorace indenne.

Infine, è da menzionare il decubito che assume il paziente affetto da pancreatite acuta; egli infatti trova un modesto sollievo dalla posizione *seduta* a busto piegato in avanti. Talora nei pazienti affetti da appendicite acuta il decubito è *supino* con tronco leggermente rotato a destra e lieve flessione e abduzione della coscia sul bacino.

### **Stato della cute e delle mucose visibili**

Il colorito della cute varia in relazione al suo contenuto di sangue e alla pigmentazione. Esso può essere: pallido, rosso, cianotico, itterico, terreo, bronzino.

Il colorito *pallido* si ha in tutti gli stati di anemia o di ipertono arteriolare con insufficiente passaggio di sangue nei capillari cutanei; in entrambi i casi il pallore è particolarmente visibile alle mani e al viso, soprattutto a livello delle mucose labiali e della congiuntiva. Il pallore può talora precedere ipotensione e tachicardia ed essere il

primo segno di uno stato di shock. Il pallore può essere anche distrettuale, ovvero localizzato in un'area ben demarcata – area ischemica – non sufficientemente vascolarizzata. Questa evenienza è particolarmente frequente negli arti, quando vi siano ostruzioni arteriose di natura embolica, trombotica (come nell'arteriosclerosi), arteritica (come nella malattia di Bürger) o spastica (come nella malattia di Raynaud).

Il colorito *rosso acceso* può aversi per aumento di globuli rossi e dell'emoglobina, situazione che si verifica nella malattia di Vaquez, o per vasodilatazione cutanea in relazione a particolari stati emotivi, ad affaticamento, a febbre, ad alcolismo; questi arrossamenti sono per lo più transitori, mentre hanno maggiore durata gli arrossamenti che dipendono da alterazioni chimiche del sangue (intossicazione da monossido di carbonio).

Il colorito *cianotico*, ovvero il colorito bluastrò della cute e delle mucose, si ha in tutti i casi in cui è aumentato a livello dei capillari il contenuto di emoglobina ridotta o per difetto di ossigenazione del sangue o per commistione del sangue venoso con l'arterioso (come si verifica in alcuni vizi congeniti di cuore) (Tab. 3.3). Di norma il sangue contiene 15 g% di emoglobina. Poiché 1 g di Hb si lega a 1,34 mL di O<sub>2</sub>, nel caso di una saturazione di O<sub>2</sub> del 100% il sangue arterioso dovrebbe avere un tasso di O<sub>2</sub> di 20 Vol.% (15 × 1,34). In condizioni normali il sangue arterioso, dopo aver circolato attraverso i polmoni, ha un tasso di O<sub>2</sub> di 19 Vol.%, il che corrisponde a una saturazione di O<sub>2</sub> del 95%. Il deficit arterioso di O<sub>2</sub> di 1 Vol.% è spiegato dal decorso della curva di dissociazione di O<sub>2</sub> dell'emoglobina.

**Tab. 3.3.** Cause di cianosi.

### **Cianosi centrale**

#### *Diminuita saturazione di ossigeno arterioso*

- Diminuita pressione atmosferica (altitudini elevate)
- Alterazioni delle funzioni polmonari
  - Ipoventilazione alveolare
  - Squilibrio tra ventilazione e perfusione polmonare
  - Diminuzione della diffusione di ossigeno
- Shunt anatomici
  - Alcune cardiopatie congenite
  - Fistole artero-venose polmonari
  - Numerosi e piccoli shunt intrapolmonari
- Bassa affinità dell'emoglobina per l'ossigeno

#### *Alterazione dell'emoglobina*

- Metemoglobinemia (ereditaria, acquisita)
- Sulfemoglobinemia (acquisita)

### **Cianosi periferica**

- Ridotta gittata cardiaca
- Esposizione al freddo
- Ostruzione arteriosa
- Ostruzione venosa

La cianosi si manifesta quando nel sangue capillare sono presenti almeno 5 g% di Hb ridotta, il che, considerando normale il tasso emoglobinico, corrisponde a un terzo di quest'ultimo e a un deficit di O<sub>2</sub> di 6,7 Vol.% ( $5 \times 1,34$ ). La cianosi si manifesta nell'ipossiemia, ossia nella diminuzione della saturazione di O<sub>2</sub> nel sangue arterioso (cianosi centrale), ovvero nell'aumentata cessione di O<sub>2</sub> ai tessuti (cianosi periferica). Spesso partecipano alla genesi della cianosi contemporaneamente fattori centrali e periferici. È da rilevare che per la genesi di una cianosi ha importanza solo la quantità assoluta di emoglobina ridotta e non il rapporto tra quest'ultima e l'ossiemoglobina. Pertanto, vengono spiegate ben note realtà cliniche: soggetti anemici, anche in shock, non sono cianotici malgrado la notevole ipossiemia (diminuzione della tensione di O<sub>2</sub> nel sangue), mentre soggetti policitemici presentano cianosi se vi è una pur modesta ipossiemia.

Per cianosi *centrale* si intende ipossiemia arteriosa; essa ha luogo in caso di diminuzione della tensione parziale di ossigeno nell'aria dell'ambiente (cianosi delle grandi altezze) e specie nelle alterazioni degli scambi gassosi polmonari (cianosi polmonare nell'insufficienza respiratoria).

La cianosi *periferica* è solitamente determinata da un aumentato consumo di O<sub>2</sub> alla periferia, che a sua volta è secondario a ischemia arteriosa o a stasi venosa. È nota la cianosi a frigore che compare a temperature cutanee tra 15 e 25 °C; la disfunzione vasale consiste sia nella stasi da dilatazione capillare sia nell'ischemia da spasmo arteriolare.

L'*acrocianosi*, frequente soprattutto nel sesso femminile, consiste in una colorazione bluastra delle mani e talvolta degli avambracci, dove può anche essere a chiazze (*cutis marmorata*) o a reticolo (*livedo reticularis*). La disfunzione vasale consiste in una stasi venosa periferica a carico specialmente dell'ansa venosa dei capillari cutanei.

L'*ittero* è una colorazione giallastra della cute e delle mucose, in particolare a livello delle sclere, dovuta a un accumulo di pigmenti biliari nei tessuti. A seconda della sua intensità, il colorito dei pazienti itterici presenta alcune differenze di tonalità di giallo; si passa dal subittero (riconoscibile solo alle sclere e ai lati del frenulo della lingua) all'ittero flavinico (color giallo chiaro, giallo oro, come si osserva nelle anemie emolitiche), all'ittero rubinico (cute tendente al rossiccio, quale si osserva in alcune forme di epatite acuta, da leptospirosi in particolare). Negli itteri meccanici o da stasi, che sono quelli di prevalente interesse chirurgico, l'ittero è in genere intenso e, perdurando le condizioni che hanno provocato l'ostacolo al deflusso biliare, può raggiungere una tonalità scura, dapprima verdastra (ittero



verdinico), poi brunastra (ittero melanico), per la trasformazione ossidativa della bilirubina con passaggio a biliverdina e bilicianina. La colorazione giallastra della cute e delle mucose incomincia a manifestarsi quando la bilirubina totale supera la concentrazione di 1,5 mg/dL di siero (subittero) e diventa marcata per concentrazioni superiori a 5 mg (ittero franco). La diagnosi di subittero può talora essere impropria: per esempio, molte persone, soprattutto anziane, in condizioni fisiologiche hanno le sclere di colore giallo, perché al di sotto della congiuntiva si deposita una certa quantità di grasso che ne comporta la modificazione del colore; in questo caso, però, il pigmento giallastro si localizza lateralmente e medialmente in prossimità delle commissure, mentre in presenza di ittero vero e proprio tale colorazione è diffusa a tutta la superficie bulbare. Un altro problema di diagnosi differenziale è quello legato al cosiddetto pseudoittero, in cui un tenue colorito giallastro è presente a livello della cute, soprattutto alle palme delle mani, ma non a livello delle sclere che rimangono bianche. Questo pseudoittero non è dovuto a un aumento della bilirubina, ma ad altri pigmenti, soprattutto carotenoidi, che vengono assunti attraverso l'ingestione di alimenti di origine vegetale (specialmente arance) oppure che si accumulano in soggetti affetti da malattie come il diabete e l'ipotiroidismo, probabilmente per la mancata metabolizzazione di precursori della vitamina A.

Il colorito *terreo* è caratteristico in genere dei malarici cronici ed è, quindi, oggi di rara osservazione.

Il colorito *bronzino* è caratterizzato da una pigmentazione bruna diffusa della cute (melanodermia) con chiazze più accentuate alle mucose delle labbra e delle guance, delle grandi labbra e alle areole mammarie. È intensa la melanodermia della malattia di Addison ("morbo bronzino"). Nell'emocromatosi ("cirrosi pigmentaria" o "diabete bronzino") la discromia cutanea è simile a quella dell'addisoniano per colore e distribuzione, ma ne differisce assai per la natura della pigmentazione. Questa di fatto è dovuta principalmente alla presenza di due pigmenti, l'emosiderina e l'emofucsina, pur non mancando la melanina.

L'esame della cute non deve limitarsi all'osservazione del suo colorito, ma deve anche rilevarne le sue condizioni. L'*umidità* della cute è per lo più in relazione con la sudorazione; essa aumenta quando vi è iperidrosi (per effetto di farmaci o nelle crisi di defervescenza delle malattie febbrili). L'ipoidrosi accompagna in genere i periodi di aumento della temperatura. Di grandissimo interesse chirurgico è il fatto che sulle condizioni della cute e ancor più su quelle delle mucose si ripercuotono le alterazioni del ricambio idrico. I malati gravemente debilitati, soprattutto da affezioni del tratto gastroenterico (con

diarrea, vomito, peritonite), presentano spesso una grave alterazione del ricambio idrico rilevabile clinicamente dalla secchezza della lingua (questa non bagna, come normalmente, il dito che la tocca).

Va sempre ricercata inoltre l'eventuale presenza di cicatrici da pregressi interventi chirurgici; l'aspetto della cicatrice operatoria può fornire utili indicazioni sul decorso postoperatorio del precedente intervento e può anche fornire dati sulle modalità di guarigione delle ferite in quel determinato soggetto (*cicatrici cheloidee*).

### **Stato del tessuto sottocutaneo**

L'esame del sottocutaneo riguarda il suo sviluppo, la presenza eventuale in esso di trasudati (edema) o di infiltrazione di aria (enfisema sottocutaneo) o modificazioni eventuali del suo circolo vascolare.

Si intende per *edema* la raccolta abnorme di liquido trasudato, quindi non flogistico, dalle pareti vasali nel connettivo interstiziale dei tessuti, ossia nella sezione extravasale dello spazio extracellulare. La raccolta del liquido interstiziale avviene logicamente in copia maggiore nei tessuti in cui più lasso e più abbondante è il connettivo e, pertanto, nel tessuto sottocutaneo. Affinché l'aumento dei liquidi interstiziali possa rendersi evidente all'esame obiettivo è necessario che tale raccolta sia discretamente elevata; quindi un aumento di peso di diversi chilogrammi può precedere la manifestazione clinica dell'edema.

L'ascite e l'idrotorace, ovvero la raccolta di quantità eccessiva di trasudato nelle cavità peritoneale e toracica, sono da considerarsi forme particolari di edema. L'anasarca è la situazione in cui l'edema si manifesta a carico del tessuto sottocutaneo di tutto il corpo.

Quando nel sottocutaneo si raggiungono le condizioni per cui l'edema si rende evidente (gli edemi inapparenti o presunti possono rendersi evidenti esclusivamente con periodiche misurazioni del peso), la regione in cui esso si presenta appare tumefatta, la cute sovrastante è tesa, lucente, con scomparsa delle pieghe naturali. L'edema, che in stazione eretta predilige i piedi e le gambe (Tab. 3.4), si sposta, quando il paziente assume o è costretto in decubito orizzontale, verso il tronco (cosce, regione sacrale e lombare). Una manovra importante per distinguere se un turgore dei tessuti sia dovuto a edema è comprimere la cute con il polpastrello di un dito, valutando se ne rimane impressa l'impronta (fovea, *signe du godet*, *pitting*). Nel mixedema la cute tumefatta non conserva l'impronta del dito. Esso colpisce di regola il viso e il dorso delle mani e dei piedi. Un edema pretibiale circoscritto si osserva talvolta nell'ipotiroidismo.

**Tab. 3.4.** Cause più frequenti di edema agli arti inferiori.

### *Patologie venose*

- Ostacolato deflusso
  - Trombosi profonda
  - Compressione
- Insufficienza valvolare
  - Postflebitica
  - Primaria (idiopatica)

### *Patologie arteriose*

- Malformazioni artero-venose
- Fistole artero-venose (traumatiche)

### *Patologie linfatiche*

- Primarie (per es. linfedema precoce)
- Acquisite (per es. linfadenectomia chirurgica)

### **Insufficienza d'organo**

- Insufficienza cardiaca congestizia
- Insufficienza renale
- Insufficienza epatica
- Denutrizione

### **Malattie infettive**

- Flemmone
- Ascesso

### **Traumi**

- Fratture
- Lesioni dei tessuti molli (tendini, legamenti e cartilagini)

Un carattere importante che può essere un'utile guida per definire la natura dell'edema è dato dal colorito della cute: esso è infatti foscio-cianotico negli edemi da stasi, bianco in quelli nefritici, nefrosici e discrasici in genere, rosso in quelli infiammatori.

La denominazione *linfedema* va riservata agli edemi riferibili a un alterato drenaggio della linfa.

■ **Patogenesi dell'edema:** circa un terzo dell'acqua corporea totale è localizzato nello spazio extracellulare; questo spazio costituisce un compartimento costituito a sua volta dal volume plasmatico (o spazio vascolare) e dallo spazio interstiziale. In condizioni di normalità, il volume plasmatico rappresenta circa il 25% dello spazio extracellulare, mentre la rimanente parte è costituita da liquido interstiziale. La formazione dell'edema è in relazione a un alterato scambio di liquidi tra queste due componenti del compartimento extracellulare (Fig. 3.3). Su ciò svolgono un'importanza fondamentale i seguenti fattori (forze di Starling):

- la differenza tra pressione endocapillare (elevata nella sezione arteriosa dei capillari, bassa in quella venosa) e contropressione del tessuto (pressione idrostatica);
- la differenza tra pressione oncotica dei liquidi del sangue e dei liquidi interstiziali, che decorre parallelamente al tasso proteico di entrambi i liquidi (pressione oncotica);

- la permeabilità della parete capillare;
- il drenaggio della linfa.

1 = pressione idrostatica attiva  
 2 = pressione oncotica attiva  
 3 = permeabilità della parete capillare

|                       |                      |
|-----------------------|----------------------|
| Spazio intracellulare |                      |
| Spazio extracellulare | Spazio interstiziale |
|                       | Spazio vascolare     |

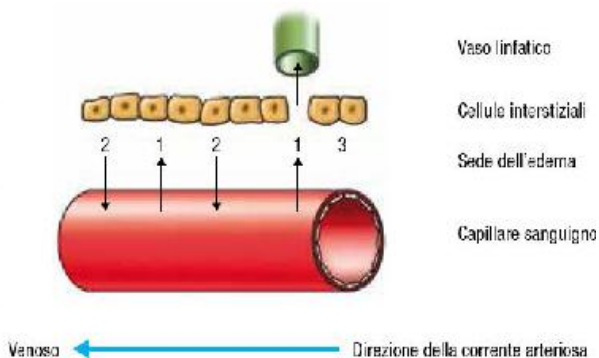


**Fig. 3.3.** Fattori patogenetici nella sede di formazione dell'edema (Starling).

Normalmente l'equilibrio degli scambi si realizza a livello della branca arteriosa dei capillari, dove la pressione endocapillare supera quella dei tessuti e quindi si verifica il passaggio di acqua ed elettroliti nello spazio interstiziale, da cui ritornano in circolo, sia direttamente (all'altezza della branca venosa dei capillari), sia indirettamente attraverso il circolo linfatico.

La formazione di edema si ha quando l'equilibrio degli scambi è alterato in misura tale che la quantità dei liquidi migrati nell'interstizio supera quella dei liquidi riaffluiti in circolo. In relazione ai meccanismi patogenetici sopra accennati, sono diversi i tipi di edema che possono verificarsi:

- aumento della pressione idrostatica: stasi venosa nella tromboflebite, stasi da rallentamento del circolo per insufficienza cardiocircolatoria;
- diminuzione della pressione oncotica: ipoalbuminemia da denutrizione, insufficienza epatica, nefrosi renale, alterazioni infiammatorie intestinali;
- ostacolato drenaggio linfatico: linfadenopatie metastatiche, linfangite;
- aumento della permeabilità delle pareti capillari: edema angioneurotico, edema infiammatorio.

Nelle vie linfatiche avviene il trasporto di sostanze ad alto peso molecolare, specie protidi e lipidi. Se si verifica un accumulo di linfa nell'interstizio, può determinarsi una proliferazione connettivale particolarmente intensa che condiziona la formazione di *linfangectasie*. In tal modo si costituisce il linfedema: mentre la tumefazione nelle fasi iniziali è molle e agevolmente depressibile, e pertanto non

differenziabile da un edema vero, con l'evolvere della situazione clinica essa diventa sempre più dura per cui, facendo sollevare le estremità affette, si ottiene solo una modesta riduzione della tumefazione. Inoltre la cute è ispessita a buccia d'arancia. Il linfedema è anche caratterizzato da una spiccata tendenza alla lenta e continua progressione, per cui si determinano alterazioni grottesche e deformanti denominate *elefantiasi*.

L'*enfisema sottocutaneo* è dato dall'infiltrazione di aria o di gas nel tessuto sottocutaneo. In corrispondenza di esso la cute è tumefatta, pastosa e presenta un aspetto che può simulare l'edema, ma se ne distingue facilmente perché comprimendo la cute si ha una sensazione particolare di crepitio, paragonabile a quella che si ha schiacciando fra le dita un frammento di polmone aerato, un batuffolo di cotone o una certa quantità di neve. La penetrazione di aria nel sottocutaneo può essere dovuta a passaggio di aria dai polmoni alla parete toracica per ferite, per rottura di caverne superficiali in corrispondenza di zone con estese aderenze pleuriche o per lesioni laringee e tracheali.

### **Palpazione delle linfoghiandole superficiali**

In condizioni di normalità, le linfoghiandole superficiali sono difficilmente apprezzabili alla palpazione, poiché esse sono molli e situate in un cospicuo tessuto adiposo. Le stazioni linfoghiandolari sulle quali principalmente si deve rivolgere l'esame sono: le linfoghiandole del collo, dell'ascella, dell'epitroclea e dell'inguine. Le caratteristiche che devono essere rilevate, e che talora permettono di riconoscere l'eziologia e di precisare la diagnosi di adenopatia, sono: le dimensioni, la forma, la consistenza, la dolenzia, la spostabilità, i rapporti con la cute (Tab. 3.5).

**Tab. 3.5.** Caratteristiche delle tumefazioni linfoghiandolari distrettuali.

|                 | Dimensioni | Consistenza   | Dolorabilità | Spostabilità |
|-----------------|------------|---------------|--------------|--------------|
| Infezione acuta | +++        | Elastica      | Sì           | Sì/no        |
| Lue             | +          | Dura          | No           | Sì           |
| TBC             | ++         | Dura elastica | No           | No           |
| Cancro          | +          | Dura-legna    | No           | No           |
| M. di Hodgkin   | +++        | Dura-elastica | No           | Sì           |

A una linfoghiandola convergono diversi vasi linfatici che drenano la linfa da una determinata regione. Le linfoghiandole superficiali rappresentano barriere di difesa nei confronti dell'aggressione dei microrganismi patogeni provenienti sia dall'esterno sia da focolai settici all'interno dell'organismo. Esse inoltre possono essere sede di sviluppo di metastasi di tumori che si diffondono elettivamente per via linfatica.

Le tumefazioni linfoghiandolari possono essere distrettuali e circoscritte oppure generalizzate. Quelle circoscritte si hanno più comunemente per processi

infiammatori acuti; in questi casi, esse sono dolenti e la cute in corrispondenza appare più o meno arrossata e calda. La loro consistenza è in genere elastica, mai dura.

Nei casi in cui l'eziologia dell'infezione sia dovuta a germi piogeni, la consistenza si fa sempre più molle per la colliquazione purulenta che avviene all'interno di esse, sino talora alla formazione di una soluzione di continuo della superficie cutanea che può dare esito a formazione di pus.

Oltre che nei processi infiammatori acuti, le linfoghiandole di un determinato distretto possono presentarsi tumefatte per affezioni croniche di natura infiammatoria o neoplastica (sifilide, TBC, actinomicosi, cancro, malattia di Hodgkin).

Le tumefazioni ghiandolari estese a tutte le stazioni possono verificarsi nei processi sistemici che interessino l'intero apparato linfoghiandolare (leucemia linfoide, linfogranuloma maligno, linfo sarcomatosi, lue, AIDS).

### ***Caratteristiche del polso e del respiro***

L'esame del polso radiale costituisce un elemento fondamentale dell'esame clinico del paziente, poiché fornisce elementi diagnostici e prognostici (Tab. 3.6). Si usa esaminare l'arteria radiale subito al di sopra dell'articolazione del polso perché è l'unica arteria di un certo calibro che possenga il duplice requisito di essere, in tale regione, superficiale e di poggiare su un piano osseo contro il quale sia facilmente comprimibile. Il polso, che riflette le condizioni del circolo, va esaminato nel soggetto a riposo in decubito supino, nelle migliori condizioni di tranquillità psichica, perché è sufficiente a volte l'emozione provocata dalla presenza del medico per provocarne variazioni. Inoltre, almeno alla prima osservazione, il riscontro deve essere simmetrico per evitare di interpretare quale segno di alterata funzionalità cardiocircolatoria quanto può essere dovuto invece a un'anomalia arteriosa. Il polso, per dirimere alcuni quesiti semeiologici più specifici, può essere in certi casi utilmente esaminato anche in altre sedi (arteria omerale, carotide, temporale, femorale, poplitea, tibiale anteriore, pedidia).

**Tab. 3.6.** Principali variazioni della frequenza del polso.

#### **Aumento di frequenza**

- Variazioni fisiologiche (> età, sesso F, durante la digestione)
- Affezioni febbrili (> 8 pulsazioni per ogni grado di elevazione termica)
- Diminuzione della gittata sistolica (deficiente energia contrattile del miocardio)
- Tachicardia parossistica
- Flutter atriale
- Malattia di Flajani-Graves-Basedow

- Sindromi dolorose
- Paresi del vago
  - Da farmaci: atropina
  - Da compressione dei suoi tronchi
  - Da intossicazioni: alcol, caffè
- Sindromi da genesi multifattoriale: shock, peritonite, anemia acuta

### **Diminuzione di frequenza**

- Ittero da stasi (azione dei sali biliari sul vago)
- Aumentata pressione endocranica (tumori, meningiti, emorragie)
- Eccitazione dei centri bulbari vagali
- Uremia
- Stenosi aortica ben compensata
- Farmaci ad azione eccito-vagale (colina, digitale)
- Turbe della conduzione atrio-ventricolare

In condizioni fisiologiche i movimenti respiratori si compiono in modo ritmico alla frequenza di 16-26 al minuto con espansione simmetrica del torace. Il respiro nella persona adulta è di tipo costodiaframmatico, con prevalenza nell'uomo della respirazione addominale (prevalgono nei movimenti di espansione del torace il rientramento e il sollevamento dell'addome); nella donna il tipo di respiro è prevalentemente costale (l'addome rimane quasi immobile mentre maggiore è l'espansibilità del torace). Il respiro costale obbligato si può avere nell'uomo e si può accentuare nella donna per effetto di un ostacolo meccanico (aumento della pressione endoaddominale per ascite, epatosplenomegalia, grandi tumori endoaddominali) o per effetto del dolore provocato dalla respirazione diaframmatica (pleurite diaframmatica, peritonite) o per effetto della paralisi del nervo frenico (frenicotomia). D'altra parte si può avere il respiro addominale obbligato nella donna per tumori del mediastino, pleurite saccata o in genere per lesioni nelle parti alte del polmone e della pleura, che ostacolano meccanicamente la respirazione e provocano dolore nella respirazione costale.

La frequenza del respiro può essere alterata: la sua diminuzione è definita *bradipnea*, mentre un suo aumento costituisce la *tachipnea*. Si ha bradipnea in diverse affezioni che provochino un aumento della pressione endocranica (emorragia, tumori, meningiti) o in alcuni avvelenamenti. Si ha tachipnea in tutti i casi in cui si renda necessaria una maggiore ventilazione polmonare per un'aumentata esigenza di scambi gassosi alveolari (stati febbrili, complicanze polmonari postoperatorie, polmoniti, embolie).

Per *dispnea* si intende una respirazione faticosa, forzata, cui si associa una sensazione di fame d'aria e malessere. Pertanto il termine indica sia un sintomo obiettivo sia una sensazione soggettiva. Nella respirazione normale (eupnea) lo stato di eccitazione del centro respiratorio e il volume/minuto respiratorio sono tra loro in equilibrio. La dispnea può essere causata sia da una stimolazione del centro respiratorio (dispnea centrale) sia da un ostacolo meccanico delle vie respiratorie.

La dispnea centrale è solitamente causata da variazioni dei seguenti fattori: tensione di anidride carbonica nel sangue, concentrazione idrogenionica, tensione di ossigeno nel circolo arterioso, efficienza circolatoria dei centri respiratori, temperatura del sangue circolante, situazione psichica. La dispnea periferica, o da ostacolo meccanico della ventilazione polmonare, può avere le seguenti cause: stenosi delle vie aeree (stenosi laringea e tracheale, asma bronchiale), indurimenti polmonari (infiltrati, tumori, stasi, edema, fibrosi e atelettasia), diminuita espansibilità polmonare (versamenti pleurici e pericardici, elevazione del diaframma, pneumotorace e aderenze), paralisi e atrofia dei muscoli respiratori (polinevrite, poliomielite, distrofia muscolare e miastenia) e rigidità toracica (cifoscoliosi, obesità).

A seconda delle caratteristiche di presentazione si distingue una dispnea inspiratoria (inspirazione difficile, rumorosa e molto più lunga della norma) e una dispnea espiratoria (espirazione notevolmente prolungata, difficoltosa, rumorosa, in cui si ha un intervento attivo dei muscoli espiratori ausiliari).

## **Esame locale**

All'esame delle condizioni generali segue l'esame delle varie regioni del corpo, che va fatto metodicamente e dettagliatamente in tutte le sue parti (capo, collo, torace, addome, perineo e arti), riservando alla regione malata un più attento esame finale. È fondamentale definire le regioni secondo i precisi criteri dell'anatomia topografica, così come importantissimo è esaminare il lato affetto facendo il paragone con il lato sano. È sempre assolutamente necessario procedere con opportuna discrezione alla progressiva ma completa scoperta del corpo del paziente, in modo che almeno la vista possa scrutare tutte le regioni del corpo. Solo così si potrà evitare che affezioni vistose o di facile diagnosi passino inosservate.

## **Valutazione preoperatoria**

---

Lo scopo principale della valutazione preoperatoria non è solamente identificare lesioni o malattie non diagnosticate, ma anche quello di individuare e quantificare eventuali comorbidità che potrebbero interferire negativamente sul risultato dell'intervento chirurgico.

Questa valutazione si basa sui dati raccolti dall'anamnesi e sull'esame obiettivo, che guidano verso una diagnosi di presunzione, la quale peraltro deve essere confermata da dati laboratoristici, parametri di funzionalità d'organo e immagini radiologiche.

Negli ultimi anni è in atto una revisione critica che riguarda la



necessità e/o l'inutilità di alcuni esami di laboratorio e di indagini radiologiche che devono essere eseguite nel periodo preoperatorio. Affinché queste indagini abbiano una pratica utilità esse devono essere programmate in relazione alla tipologia e alla complessità degli interventi (Tab. 3.7).

**Tab. 3.7.** Classificazione della complessità delle procedure chirurgiche (National Institute for Clinical Excellence, NHS).

|                  |                                                                                                    |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grading 1</b> | chirurgia (per es. escissione lesioni cutanee, drenaggi, ascessi mammari)                          |
| <b>Grading 2</b> | chirurgia (per es. riduzione ernia inguinale, tonsillectomia, artroscopia, safenectomia)           |
| <b>Grading 3</b> | chirurgia (per es. isterectomia radicale, tiroidectomia totale, prostatectomia endoscopica)        |
| <b>Grading 4</b> | alta chirurgia (per es. chirurgia polmonare, cardiovascolare, neurochirurgia, resezione del colon) |

## Fattori di rischio

Il rischio di eventuali complicanze nel periodo postoperatorio può essere identificato e valutato utilizzando indici o scale di valori che vengono comunemente chiamati *scores*.

Questi indicatori di gravità e di rischio permettono di quantificare la gravità di una patologia e hanno anche lo scopo di meglio definire la prognosi e, nell'ambito della ricerca clinica, di raffrontare popolazioni di pazienti stratificati in classi simili di rischio.

### ***Età***

L'allungamento della vita media e l'invecchiamento della popolazione hanno portato la soglia di ultrasessantacinquenni in Italia oltre il 16% e nel 2020 un quarto degli Italiani avrà superato i 70 anni. Anche la percentuale di ultrasettantenni ricoverati nei reparti di chirurgia è triplicata negli ultimi 10 anni e quella degli ottuagenari è aumentata addirittura di 10 volte.

Dati ISTAT indicano che nel 2065 la popolazione residente in Italia attesa è pari a 61,3 milioni e durante questo periodo la popolazione è destinata a invecchiare gradualmente. Le proiezioni ISTAT mostrano che l'età media aumenterà da 43,5 anni nel 2011 fino a un massimo di 49,8 anni nel 2059. Dopo tale anno l'età media si stabilizzerà sul valore di 49,7 anni, a indicare una presumibile conclusione del processo d'invecchiamento (Fig. 3.4).

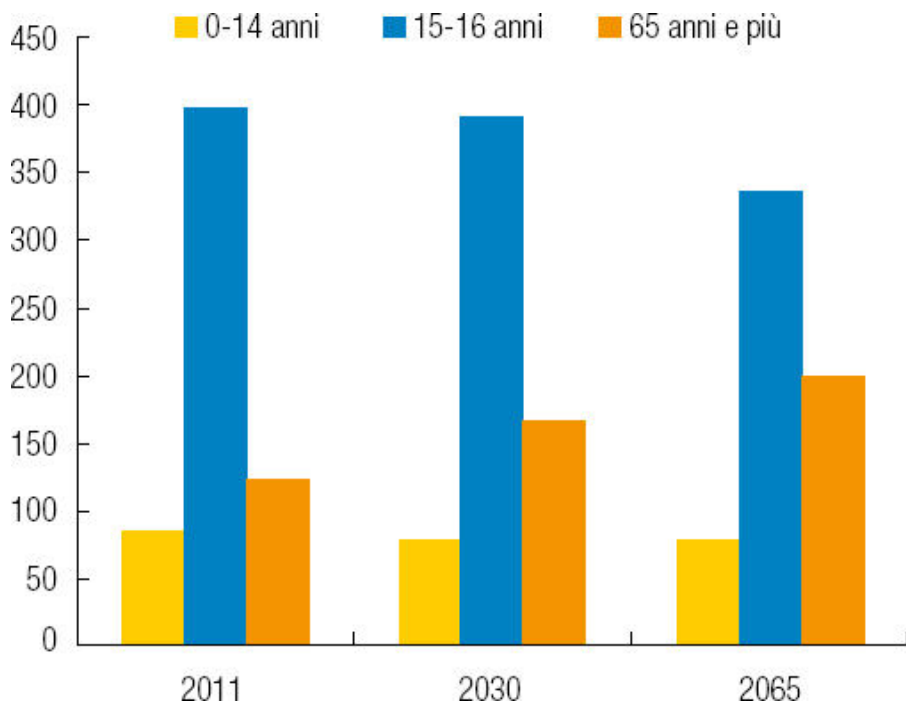


**Fig. 3.4.** Proiezione della popolazione per grandi classi di età (dati in milioni, ISTAT 28 dicembre 2011).

Sebbene la morbilità e la mortalità dei pazienti anziani operati rimane ancora significativamente più elevata rispetto alla popolazione più giovane, le nuove metodiche di diagnosi e di cura hanno profondamente mutato l'atteggiamento del chirurgo di fronte al paziente in età geriatrica, ottenendo risultati che nella maggior parte dei casi contribuiscono a garantire una maggior sopravvivenza e una buona qualità di vita.

La valutazione preoperatoria del paziente anziano appare quindi complessa, soprattutto in situazioni d'urgenza, e deve essere eseguita con estrema precisione soprattutto indagando attentamente le funzioni respiratoria, cardiaca e metabolica. Una scrupolosa indagine anamnestica dovrà, in particolare, accertarsi sulla assai probabile assunzione di farmaci.

La morbilità e la mortalità sono elevate non solo in età geriatrica, ma anche in età pediatrica, in particolare nei neonati, che non hanno ancora sviluppato una definitiva memoria immunologica e la loro risposta anticorpale a batteri, virus, protozoi e funghi è ancora inefficiente. Tra i vari elementi della risposta immunitaria innata (neutrofili, monociti, macrofagi, cellule dendritiche e natural killer e complemento), i neutrofili e il sistema complementare rappresentano la prima linea di difesa contro ogni agente patogeno. L'im maturità o la

selettiva deficienza di alcuni di questi elementi contribuiscono a elevare il rischio di gravi complicanze infettive nel postoperatorio di neonati o bimbi nei primi anni di vita.

## Scores

Nel percorso clinico-diagnostico, il chirurgo può trovare supporto nell'utilizzo di diversi scores, che integrano la valutazione clinica con lo scopo di sostenere la probabilità diagnostica, di validare con buona approssimazione la prognosi di pazienti spesso complessi ed eterogenei tra loro, ma soprattutto di identificare pazienti a elevato rischio di complicanze postoperatorie.

In questa sede si trattano gli scores clinici a nostro parere più utili nella pratica chirurgica e validati in letteratura da ampi studi. Si ricorda tuttavia che la medicina non può avvalersi di certezze matematiche: ogni paziente è solo la rappresentazione di una serie di individui uguali a lui e, quindi, vari fattori di rischio possono semplicemente predisporre a eventi comuni.

■ **ASA (American Society of Anesthesiologists):** per la stratificazione del rischio anestesilogico, l'ASA Score rappresenta l'indice più utilizzato: consente, in funzione della presenza o meno di alterazioni organiche o funzionali dell'organismo, di suddividere i pazienti secondo classi di rischio. Tale classificazione, seppur rapidamente attuabile, non si avvale di parametri oggettivi.

La valutazione preoperatoria risulta essere una tappa essenziale nella gestione del paziente candidato a intervento chirurgico. È fondamentale quindi identificare i soggetti più complessi, in modo da correggere e gestire i fattori di rischio modificabili nel periodo preoperatorio. Inoltre, un grading dei pazienti consente, all'occorrenza, di predisporre particolari cure anestesilogiche intensive e subintensive per le prime giornate postoperatorie. Si distinguono cinque classi che definiscono livelli crescenti di rischio a partire dalla classe I fino alla classe V. La maggior parte dei pazienti si colloca nelle prime due classi di rischio (I-II) (Tab. 3.8).

**Tab. 3.8.** Classificazione del rischio di anestesia secondo l'*American Society of Anesthesiologists* (ASA).

### Classificazione

**ASA I** Un disturbo organico, fisiologico, biochimico o psichiatrico

**ASA II** Paziente con lievi malattie sistemiche che non esitano in limitazioni funzionali (per es. ipertensione ben controllata, diabete mellito non complicato)

**ASA III** Paziente con malattie sistemiche gravi che risultano in compromissione funzionale (per es. diabete mellito con complicazioni vascolari, pregresso infarto del miocardio, ipertensione non controllata)

**ASA II** Malattia sistemica grave che determina un costante pericolo di vita (per es. insufficienza cardiaca congestizia, angina instabile)

**ASA III** Paziente moribondo, che si ritiene non possa sopravvivere con o senza intervento (per es. aneurisma aortico in rottura, emorragia cerebrale con pressione intracranica elevata)

**ASA IV** Paziente con morte cerebrale dichiarata, i cui organi vengono prelevati per il trapianto

Ogni intervento chirurgico non dilazionabile e che non consente una completa valutazione del paziente e la correzione di ogni anomalia: la lettera E viene aggiunta alla corrispettiva classe ASA

■ **Goldman Multifactorial Cardiac Risk Index:** rischio operatorio significa soprattutto rischio cardiologico, perché le complicanze cardiovascolari sono le principali responsabili di morbidità e mortalità correlate all'intervento chirurgico. Altrettanto rilevanti sono le complicanze respiratorie, che contribuiscono in modo simile alla mortalità postoperatoria (Tab. 3.9). L'indice cardiaco di Goldman è il risultato del primo ampio studio prospettico di analisi multivariata condotto su pazienti da sottoporre a chirurgia non cardiaca; si basa sull'individuazione di nove elementi indipendenti di rischio di complicanze cardiologiche. È stato dimostrato che tale indice sottostima il rischio correlato alla chirurgia vascolare maggiore, ed è stato a tal proposito successivamente modificato da altri Autori.

**Tab. 3.9.** Goldman Multifactorial Cardiac Risk Index.

#### **Punteggio rischio**

|                                          |   |                               |
|------------------------------------------|---|-------------------------------|
| Terzo tono cardiaco preop                | 1 | a giugulare                   |
| Infarto miocardico negli ult             | 1 |                               |
| ≥5 complessi prematuri ve                | 1 | urgia                         |
| Ritmi cardiaci ectopici                  | 1 |                               |
| Età ≥70 anni                             | 1 |                               |
| Chirurgia di emergenza                   | 1 |                               |
| Stenosi aortica significativ             | 1 |                               |
| Chirurgia intraddominale, i              | 1 |                               |
| Marcatori di scadenti cond               | 1 | fficienza renale, epatopatia, |
| pneumopatia, alterazioni elettrolitiche) | 1 |                               |

#### **Complicanze (%)**

|       |
|-------|
| 0-5   |
| 6-12  |
| 13-25 |
| 26-53 |

■ **Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II):** è un indice predittivo multifattoriale progettato per misurare la gravità della malattia di pazienti adulti ammessi alle Unità di Terapia Intensiva. L'età limite inferiore non è specificata nella documentazione originale, ma normalmente si utilizza solo per i pazienti di età superiore ai 15 anni.

Il punteggio APACHE II è costituito da 12 variabili fisiologiche e 2 correlate a disfunzioni organiche o immunocompromissioni. Il punteggio APACHE II va da 0 a 71 punti; tuttavia è raro per qualsiasi paziente accumulare più di 55 punti (Tabb. 3.10 e 3.11). L'APACHE II calcola il punteggio finale come somma di due distinti punteggi in funzione dell'età del paziente (Acute Physiology Score, APS, e Chronic Health Points, CHP), quindi calcola il rischio di morte (%). Il singolo paziente è confrontato con altri 20.000, i cui profili fisiologici sono memorizzati nel database centrale. Per aggiustare il valore della probabilità di morte in funzione della tipologia del paziente (pazienti non operati, pazienti operati in emergenza o nel postoperatorio) è sufficiente sceglierne il sottogruppo.

**Tab. 3.10.** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II).

| Variabili fisiologiche                                     | +4   | +3       | +2      | +1        | 0       | +1                  | +2      | +3                    | +4                  | Punti |
|------------------------------------------------------------|------|----------|---------|-----------|---------|---------------------|---------|-----------------------|---------------------|-------|
| Temperatura rettale (°C)                                   | >41  | 39-40,9  |         | 35,5-38,9 | 36-38,4 | 34-35,9             | 32-33,9 | 30-31,9               | <29,9               | ...   |
| Pressione media (mmHg)                                     | >160 | 130-159  | 110-129 |           | 70-109  |                     | 60-89   |                       | <49                 | ...   |
| Frequenza cardiaca (battiti/min)                           | ≥180 | 140-179  | 110-139 |           | 70-109  |                     | 60-89   | 40-54                 | ≤29                 | ...   |
| Frequenza respiratoria (battiti/min)                       | ≥50  | 30-49    |         | 25-34     | 12-24   | 10-11               | 0-9     |                       | ≤5                  | ...   |
| Ossigenazione A-aDO <sub>2</sub> (PaO <sub>2</sub> mmHg)   | ≥600 | 499-599  | 349-499 |           | <200    | PO <sub>2</sub> >70 |         | PO <sub>2</sub> 65-80 | PO <sub>2</sub> <65 | ...   |
| pH arterioso (preferibile)                                 | ≤7,7 | 7,6-7,89 |         | 7,5-7,59  |         |                     |         |                       |                     | ...   |
| Bicarbonati sierici (mmol/L, HCO <sub>3</sub> )            | ≤52  | 41-51,9  |         |           |         |                     |         |                       |                     | ...   |
| Sodemia (mEq/L)                                            | ≥180 | 160-179  | 155-159 | 150-154   | 130-149 |                     | 120-129 | 111-119               | ≤110                | ...   |
| Kaliemia (mEq/L)                                           | ≥7   | 6-6,9    |         | 5-5,9     | 3,5-5,4 | 3-3,4               | 2,5-2,9 |                       | <2,5                | ...   |
| Creatinina sierica (mg/dL), dopo punteggio in caso di IRA- | ≥3,5 | 2-3,4    | 1,5-1,9 |           | 0,6-1,4 |                     | <0,6    |                       |                     | ...   |
| Ematocrito (%)                                             | ≥60  |          | 50-59,9 | 46-49,9   | 30-45,9 |                     | 20-29,9 |                       | <20                 | ...   |
| Leucocitemia                                               | ≥40  |          | 20-39,9 | 15-19,9   | 3-14,9  |                     | 1-2,9   |                       | <1                  | ...   |
| Glasgow Coma Score                                         |      |          |         |           |         |                     |         |                       |                     | ...   |

A. Total Acute Physiology Score (somma dei 12 punti precedenti)

B. Et  (anni) ≤44 = 0 punti; 45-54 = 2 punti; 55-64 = 3 punti; 65-74 = 5 punti; ≥75 = 6 punti

C. Punteggio per patologie croniche (Chronic Health Points) (vedi sotto)

Total APACHE II Score (somma A + B + C)

**Tab. 3.11.** Valutazione del rischio di mortalit  con l'APACHE II.

### Rischio di morte (%)

0-4

8-9

16-14

25-19

20-24

25-29

36-34

854

*Chronic Health Points*: se il paziente ha una storia di insufficienza d'organo grave o presenta immunodepressione è assegnato il seguente punteggio:

- 5 punti, pazienti non candidabili a intervento chirurgico o postoperatori in seguito a interventi in regime di emergenza;
- 2 punti, postoperatori in seguito a interventi elettivi.

L'insufficienza d'organo e l'immunocompromissione devono essere diagnosticati prima del ricovero ospedaliero ed essere conformi ai seguenti criteri.

- *Epatopatia*: cirrosi comprovata da biopsia e ipertensione portale documentata; episodi di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore attribuiti a ipertensione portale; precedenti episodi di insufficienza epatica (encefalopatia, coma).
- *Cardiopatia*: New York Heart Association classe IV.
- *Broncopneumopatia* di vario tipo o malattie vascolari con sintomatologia evidente o associata disabilità (difficoltà nel salire le scale o svolgere mansioni domestiche, documentata ipossia cronica, ipercapnia, policitemia secondaria, grave ipertensione polmonare (> 40 mmHg) o dipendenza da un respiratore.
- *Nefropatia*: paziente in dialisi cronica.
- *Immunodeficienza*: paziente con immunodepressione farmacologica (immunosoppressione, chemioterapia, radioterapia, terapia steroidea cronica ad alte dosi) o affetto da patologia sufficientemente avanzata per deprimere la resistenza alle infezioni (leucemia, linfoma, AIDS).

Negli anni sono state proposte modifiche del sistema APACHE: nel 1989 fu introdotto l'APACHE III score, anch'esso indice predittivo multifattoriale che apportava alcune modifiche, assegnando un punteggio per la stratificazione del rischio tramite una rielaborazione statistica più complessa rispetto al suo precedente. Un'ulteriore revisione fu proposta anche nel 2003 con lo Score APACHE IV. Il valore di mortalità predetto dall'APACHE IV si è dimostrato più vicino alla realtà.

I nuovi *scoring systems* danno risultati più precisi rispetto alle loro versioni precedenti. Tuttavia, la differenza in termini di efficacia non è stata statisticamente significativa e la scelta del sistema può dipendere dalla facilità d'uso e da consuetudini locali. Per tale motivo gli APACHE Score sono considerati sistemi efficaci e affidabili ma complessi, e ne precludono l'uso routinario al di fuori delle Unità di Terapia Intensiva.

■ **Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II)**: è utilizzato principalmente in Europa ed è un indice predittivo multifattoriale che

misura la gravità dei pazienti adulti ammessi alle Unità di Terapia Intensiva; ha lo scopo di predire il rischio di morte. Si basa sulla valutazione di 15 variabili cliniche, e il valore di ciascuna è scelto utilizzando il peggior parametro registrato durante le prime 24 ore di ricovero (Tab. 3.12). Rispetto al precedente SAPS I, sono state escluse le variabili glicemia ed ematocrito, mentre sono state introdotte la bilirubinemia e la presenza di malattie croniche all'ammissione. Il punteggio del SAPS II varia da 0 a 160 rispetto a un range di punti del SAPS I che è compreso tra 0 e 40.

**Tab. 3.12.** Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II).

| Misurabile e unità di misura                | Punteggio |
|---------------------------------------------|-----------|
| Età (anni)                                  | 40        |
| 40-59                                       | 70        |
| 60-69                                       | 60        |
| 70-74                                       | 70        |
| 75-79                                       | 76        |
| ≥80                                         | 180       |
| Frequenza cardiaca (battiti/min)            | 40        |
| 40-69                                       | 20        |
| 70-119                                      | 00        |
| 120-159                                     | 420       |
| ≥160                                        | 2160      |
| Pressione arteriosa sistolica (mmHg)        | 70        |
| 70-99                                       | 30        |
| 100-199                                     | 000       |
| ≥200                                        | 2200      |
| Temperatura corporea (°C)                   | 080       |
| 36-39                                       | 239       |
| Rapporto PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | 8100      |
| 90-199                                      | 900       |
| ≥200                                        | 6200      |
| Volume urine (L/24 ore)                     | 40,500    |
| ≥1.000                                      | 01.000    |
| Bilirubina plasmatica (mg/dL)               | 028       |
| 28-83                                       | 08-83     |
| ≥84                                         | 184       |
| Conta leucocitaria (1000/n)                 | 0200      |
| 0,0-19,9                                    | 0,0-19,9  |
| 20-29                                       | 320       |
| 30-39                                       | 730       |
| Pressione sierica (mEq/L)                   | 0,0-4,9   |
| 5,0-15,0                                    | 35,0      |
| ≥15,0                                       | 5025      |
| Pressione sierica (mEq/L)                   | 025-144   |
| ≥145                                        | 145       |
| Bicarbonato sierico (mEq/l)                 | 015       |
| 15-19                                       | 35-19     |
| 20-24                                       | 020       |
| ≥25                                         | 040       |
| Bilirubina totale (mg/dL)                   | 040       |

4,0-5,9

96,0

26 Glasgow Coma Score

6-8

9-10

11-13

14-15

0-10 metastasi

Enopatia maligna

ARDS

0-10 dilettiva

Medica

Chirurgia non programmata

■ **Sequential Organ Failure Assessment (SOFA):** è un punteggio di valutazione della morbidità e di stima di mortalità ospedaliera dovuta alla disfunzione organica. A differenza di altri sistemi (SAPS II e APACHE II), SOFA valuta con maggiore precisione la disfunzione d'organo e la morbidità dei pazienti, ma ha un minore potere predittivo sulla mortalità. Lo score somma i peggiori punteggi derivanti dalla valutazione di sei sistemi (respiratorio, cardiovascolare, epatico, coagulatorio, renale, neurologico) graduati da 0 a 4 in relazione al grado di disfunzione o danno del sistema considerato (Tabb. 3.13 e 3.14). Questo score nei pazienti affetti da pancreatite acuta severa ha un importante valore prognostico-terapeutico. Infatti elevati punteggi SOFA sembrerebbero avere una maggiore efficacia nel supportare l'opzione chirurgica, anche in assenza di accertata necrosi pancreatica (radiologica oppure biptica) rispetto ad altri score quali Ranson e APACHE II.

**Tab. 3.13.** Valutazione di sistema o organo con SOFA Score (Sequential Organ Failure Assessment).



|                                                                  | 1       | 2                                          | 3                                   | 4                                    |
|------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Sistema respiratorio (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg) | <400    | <300                                       | <200 + ventilazione meccanica       | <100 + ventilazione meccanica        |
| Sistema nervosa (Glasgow Coma Score)                             | 13-14   | 12-10                                      | 6-9                                 | <6                                   |
| Sistema cardiovascolare (MAP o somministrazione di vasopressori) | MAP <70 | Dopamina ≤5 o qualunque dose di dobutamina | Dopamina >5 o (nor) adrenalina ≤0,1 | Dopamina >15 o (nor) adrenalina >0,1 |
| Fegato (bilirubina, mg/dL)                                       | 1,2-1,9 | 2,0-5,9                                    | 6,0-11,9                            | >12,0                                |
| Coagulazione (Piastrine, 10 <sup>3</sup> /mcl)                   | <150    | <100                                       | <50                                 | <20                                  |
| Reni (creatinina, mg/dL)                                         | 1,2-1,9 | 2,0-3,4                                    | 3,5-4,9                             | >5,0                                 |

**Tab. 3.14.** Stima della mortalità con SOFA Score.

#### **Mortalità (%)**

0-6

7-20

40-50

50-60

≥80

■ **Injury Severity Score (ISS):** è uno score che valuta, in modo più soddisfacente rispetto ad altri indici, la gravità clinica di un soggetto politraumatizzato. Il punteggio ISS riflette una chiara evidenza medica: la gravità di un quadro clinico in cui sono presenti più lesioni non è semplicemente la somma delle gravità indotte dalle singole lesioni, ma è maggiore.

La prognosi, infatti, peggiora più di quanto ci si possa attendere da una valutazione strettamente riduzionistica. L'ISS si calcola elevando al quadrato dei dati tratti dalla quantificazione delle lesioni riportate in base alla scala AIS (Abbreviated Injury Score). Quest'ultima consiste nell'assegnare un punteggio da 1 a 6 (in ordine crescente di gravità: minore, moderato, serio, grave, critico, massimo) alle lesioni presenti

in otto regioni del corpo (testa, volto, collo, torace, addome, colonna vertebrale, arti superiori e inferiori). Nel calcolo ISS di un paziente si considera la somma dei quadrati delle tre regioni del corpo più colpite dal trauma.

I punteggi ISS variano da 1 a 75. Se uno dei tre punteggi è un 6, il punteggio totale viene automaticamente impostato a 75. Dal momento che un punteggio di 6 indica la futilità di ulteriori cure mediche, questo può significare l'opportunità della cessazione di ulteriori cure già in fase di triage. Un trauma maggiore, o politrauma, viene definito come un trauma con ISS superiore a 15 (Tab. 3.15).

**Tab. 3.15.** Injury Severity Score (ISS).

| Regione               | Descrizione della lesione | AIS | Valore al quadrato dei tre maggiori danni d'organo |
|-----------------------|---------------------------|-----|----------------------------------------------------|
| Testa e collo         | Trauma cerebrale          | 3   | 9                                                  |
| Faccia                | Non lesioni               | 0   |                                                    |
| Torace                | Volet costale             | 4   | 16                                                 |
| Addome                | Trauma epatico lieve      | 2   |                                                    |
|                       | Trauma splenico complesso | 5   | 25                                                 |
| Estremità             | Frattura femore           | 3   |                                                    |
| Cute e muscoli        | Non lesioni               | 0   |                                                    |
| Injury Severity Score |                           |     | 50                                                 |

■ **Surgical Site Infection Risk Index (SSIRI):** le infezioni in sede di ferita (Surgical Site Infection, SSI; cfr. Cap. 9) sono correlabili al grado di contaminazione che può verificarsi in corso di intervento (pulito, pulito-contaminato, contaminato, sporco). Esse rappresentano le più frequenti infezioni nosocomiali e sono il 38% di tutte le infezioni di interesse chirurgico. Possono comparire nei primissimi giorni del periodo postoperatorio sino a un anno di distanza dall'intervento, soprattutto nei casi in cui durante l'intervento siano utilizzati materiali estranei di ogni tipo.

Molti sono gli indici di valutazione del rischio di infezione in sede di ferita. Nelle tabelle seguenti (Tabb. 3.16 e 3.17) è presentato il SSIRI (Surgical Site Infection Risk Index), solo apparentemente complesso,

ma che può essere facilmente calcolato on-line introducendo i dati richiesti: [http://www.ohri.ca/SSI\\_risk\\_index/Default.aspx](http://www.ohri.ca/SSI_risk_index/Default.aspx).

**Tab. 3.16.** Fattori valutati dal SSIRI (Surgical Site Infection Risk Index).

**Pancri**

**Tipo di ferita**

Pulita

Pulita-contaminata

Contaminata-sporca-infetta

**Body Mass Index**

≤20

20,1-25

25,1-30

30,1-35

35,1-45

≥45

**Tipologia di paziente**

Esterno

Ricoverato non emergenza

Ricoverato emergenza

**Classe ASA**

ASA-1

ASA-2

ASA-3+

**21 procedure**

Anestesia generale

Paziente fumatore

Neoplasia

Terapia steroidea

**Tab. 3.17.** Valutazione del SSIRI (Surgical Site Infection Risk Index).

Lo score può essere calcolato on-line ([http://www.ohri.ca/SSI\\_risk\\_index/Default.aspx](http://www.ohri.ca/SSI_risk_index/Default.aspx)).

|                         | PUNTI PER TIPOLOGIA DI FERITA             |                        |                      |
|-------------------------|-------------------------------------------|------------------------|----------------------|
|                         | Pulita                                    | Pulita-contaminata     | Contaminata-Infetta  |
| Durata intervento (ore) |                                           |                        |                      |
| <1/2                    | -7                                        | -8                     | -3                   |
| 0,51-0,75               | -2                                        | -3                     | -2                   |
| 0,751-1,25              | -1                                        | -1                     | -1                   |
| 1,251-1,5               | 0                                         | 0                      | 0                    |
| 1,51-2                  | 1                                         | 1                      | 1                    |
| 2,01-3,5                | 2                                         | 2                      | 2                    |
| >3,5                    | 4                                         | 5                      | 5                    |
| Vasculopatia periferica | 3                                         | 1                      | -2                   |
| Sepsi                   | 6                                         | 4                      | 1                    |
|                         | PUNTI PER TIPOLOGIA DI PAZIENTE E URGENZA |                        |                      |
|                         | Esterno                                   | Ricoverato non urgente | Ricoverato emergenza |
| CPT3 Score              |                                           |                        |                      |
| <0,296                  | -9                                        | -13                    | -3                   |
| 0,296-<0,427            | -7                                        | -10                    | -7                   |
| 0,427-<0,556            | -5                                        | -8                     | -5                   |
| 0,556-<0,619            | -1                                        | -6                     | -1                   |
| 0,619-<0,900            | -3                                        | -4                     | -3                   |
| 0,900-<1,100            | 0                                         | 0                      | 0                    |
| 1,100-<1,262            | 2                                         | 3                      | 2                    |
| 1,262-<1,531            | 4                                         | 6                      | 4                    |
| 1,531-<1,593            | 6                                         | 9                      | 6                    |
| ≥1,593                  | 8                                         | 12                     | 8                    |

Esistono molteplici altri *scores* per la valutazione del rischio in relazione a particolari patologie di interesse chirurgico, per esempio pancreatiti acute, cirrosi epatica, aneurismi addominali ecc. Verranno trattati nei capitoli che riguardano queste patologie.

## Accertamenti ematochimici

Il presupposto per l'esecuzione routinaria degli accertamenti ematochimici nei pazienti chirurgici è dato dalla possibilità di rilevare patologie non sospettabili all'esame clinico, che possono comportare un aumento del rischio operatorio e influenzare conseguentemente il comportamento del chirurgo nella scelta dell'intervento e dell'anestesista nella tecnica da impiegare. Su questo argomento vi è un'ampia letteratura prodotta negli ultimi vent'anni che dimostra, con vari studi retrospettivi o osservazionali e prospettici randomizzati, come in questi stessi pazienti le percentuali di dati patologici rilevati dall'indagine laboratoristica, che poi risultano clinicamente rilevanti, siano comprese solo tra 0 e 0,6%.

In particolare una rassegna di Ruscio et al. sulle evidenze disponibili in merito ai valori patologici rilevati in esami preoperatori effettuati su adulti sani (o asintomatici), e realizzata utilizzando varie fonti, ha fornito i seguenti esiti:

- *emoglobina*: valori patologici (al di sotto di 10 g/dL) in meno del 5%;
- *conteggio delle piastrine*: alterazioni in una percentuale inferiore all'1,1%;

- *conteggio dei globuli bianchi*: alterazioni in meno dell'1%;
- *emostasi*: anomalie del tempo di sanguinamento nel 3,8%, del tempo di protrombina nel 4,8%, del tempo di tromboplastina parziale nel 15,6%;
- *sodio e potassio*: valori anomali in misura inferiore all'1,4%;
- *urea e creatinina*: valori anomali in misura inferiore al 2,5%;
- *glicemia*: valori anomali in misura inferiore al 5,2%;
- *esame delle urine*: risultato alterato in una percentuale compresa tra l'1 e il 34,1%.

La stessa rassegna ha messo in evidenza che il riscontro delle alterazioni non ha comportato modifiche nella gestione dei pazienti, neanche nel caso dell'esame delle urine che, pur presentando una più elevata percentuale di valori anomali, ha fatto registrare un cambiamento nella gestione clinica solo nell'1-2,8% dei casi.

Le conclusioni cui giunge la quasi totalità della letteratura più recente si possono sintetizzare in quattro punti:

- l'uso routinario degli esami di laboratorio produce un'ampia gamma di risultati alterati anche in pazienti apparentemente sani;
- l'importanza clinica di molti di questi risultati patologici è incerta;
- questi stessi risultati portano a riflessi sulla gestione clinica del paziente in una percentuale molto modesta di casi e, per alcuni test, non determinano conseguenza alcuna;
- la capacità dei test preoperatori routinari di predire complicanze perioperatorie nei pazienti asintomatici è scarsa o inesistente.

Sulla base di tali indicazioni sono state elaborate numerose linee guida con lo scopo di standardizzare i comportamenti, di governare la domanda di indagini, di contenere la spesa, nonché di integrare e coordinare, nella gestione del percorso chirurgico, i diversi professionisti coinvolti.

Questi sono i concetti fondamentali condivisi dalle società scientifiche:

- il numero degli esami preoperatori può essere drasticamente ridotto senza provocare eventi avversi per il paziente;
- i test di laboratorio eseguiti in preparazione all'intervento non hanno funzione di screening ma sono finalizzati all'atto chirurgico;
- i pazienti di classe ASA I e II non necessitano di esami di laboratorio se non sulla base di precisi riscontri clinici;
- la prescrizione di eventuali accertamenti deve essere disposta sugli esiti del preventivo esame clinico-anamnestico del paziente;
- è data facoltà di derogare alle suddette indicazioni che precedono in presenza di motivazioni cliniche e organizzative locali.

Nonostante l'ampia convergenza sui comportamenti sopra riportati restano alquanto limitate le esperienze nella pratica clinica. Infatti,

come riportato in letteratura, il 60-70% dei test preoperatori è richiesto non sulla base della storia clinica del paziente o del risultato dell'esame obiettivo, ma secondo la logica della cosiddetta medicina difensiva, che ormai da decenni è condizionata dai sempre più numerosi contenziosi legali e che sempre prescinde dall'ormai sempre più gravoso problema sanitario del costo/beneficio di ogni prestazione.

## **Prevenzione delle complicanze postoperatorie**

---

L'infezione della sede di incisione o dei tessuti molli a seguito di qualunque procedura chirurgica è una complicanza comune, ma può essere prevenuta.

Infatti, un certo grado di contaminazione batterica del sito chirurgico è inevitabile, da parte sia, soprattutto, della flora batterica dello stesso paziente sia, più raramente, della flora batterica ambientale.

### **Profilassi antibiotica sistemica**

La somministrazione profilattica di antibiotici ha lo scopo di impedire che i batteri venuti a contatto con il campo operatorio nel corso della fase contaminante dell'intervento si annidino nel sito chirurgico e/o aderiscano al materiale protesico impiantato.

L'uso profilattico degli antibiotici nei reparti chirurgici costituisce approssimativamente il 40-50% degli antibiotici prescritti in ospedale. Si ricorda, ed è dimostrato, che l'uso indiscriminato di tali farmaci aumenta la prevalenza di batteri antibiotico-resistenti e predispone i pazienti a infezioni quali la colite da *Clostridium difficile*.

La profilassi antibiotica per i pazienti chirurgici dovrebbe mirare a:

- ridurre l'incidenza di infezioni in sede di ferita utilizzando gli antibiotici secondo quanto dimostrano le prove di efficacia;
- minimizzare gli effetti degli antibiotici sulla flora batterica del paziente;
- minimizzare le eventuali complicanze da antibiotici;
- non interferire negativamente sulle difese immuni.

È importante sottolineare che la profilassi antibiotica integra una meticolosa tecnica chirurgica, ma non la sostituisce. Inoltre la prevenzione rappresenta una delle componenti essenziali di un'efficace gestione per il controllo delle infezioni nosocomiali. La profilassi antibiotica, infatti, si affianca e completa tale pratica, ma non la sostituisce.

Nelle [Tabelle 3.18](#) e [3.19](#) sono riassunte le principali misure di prevenzione delle infezioni della ferita chirurgica secondo accreditate

**Tab. 3.18.** Procedure di preparazione all'intervento chirurgico.

- Identificare e trattare tutte le infezioni presenti prima di interventi elettivi e posticipare l'intervento sino a risoluzione dell'infezione
- Eseguire la tricotomia solo nell'area di incisione
- Eseguire la tricotomia immediatamente prima dell'intervento e preferibilmente utilizzando rasoi elettrici
- Controllare la glicemia in tutti i pazienti diabetici ed evitare iperglicemia nel periodo perioperatorio
- Incoraggiare la cessazione del fumo o almeno l'astinenza nei 30 giorni precedenti l'intervento
- Far eseguire al paziente una doccia o un bagno con antisettico la notte prima dell'intervento
- Lavare e pulire accuratamente l'area dell'incisione per rimuovere le macrocontaminazioni prima della disinfezione del campo operatorio

**Tab. 3.19.** Procedure di preparazione dell'équipe chirurgica.

- Tenere le unghie corte ed evitare l'uso di unghie artificiali
- Effettuare il lavaggio di mani e avambracci sino ai gomiti con antisettico per 2-5 minuti
- Dopo il lavaggio tenere braccia e mani elevate e lontane dal corpo per far scolare l'acqua dalle dita verso i gomiti, asciugare con telo sterile e indossare camice e guanti sterili

I fattori che influenzano l'incidenza di infezione in sede di ferita sono numerosi. I principali sono rappresentati da:

- classe di intervento;
- impianto di materiale protesico;
- durata della degenza prima dell'intervento;
- durata dell'intervento;
- malattie concomitanti.

Per gli interventi in elezione la profilassi antibiotica è raccomandata nella chirurgia pulita solo quando l'eventuale complicanza postoperatoria mette a rischio la vita del paziente e nella chirurgia pulita-contaminata. Nel caso della chirurgia contaminata la scelta di eseguire una profilassi piuttosto che una terapia è valutata separatamente per ogni tipologia di intervento o situazione. Per quanto riguarda la chirurgia sporca si raccomanda di iniziare da subito una terapia.

Per gli interventi eseguiti in urgenza le raccomandazioni si limitano ad alcuni casi di chirurgia pulita (per es. intervento per un aneurisma dell'aorta addominale o riduzione a cielo aperto di frattura chiusa) e

al taglio cesareo, intervento che, qualora avvenga a travaglio in atto e/o dopo rottura delle membrane, dovrebbe essere considerato di tipo pulito-contaminato.

Gli interventi eseguiti in urgenza e classificati come contaminati o sporchi richiedono una terapia antibiotica piuttosto che una profilassi e quindi esulano dallo scopo di questo capitolo.

Uno degli scopi che ci si propone con la razionalizzazione della profilassi è quello di ridurre l'uso improprio degli antibiotici minimizzandone le conseguenze negative. Il valore clinico della profilassi antibiotica perioperatoria dopo chirurgia elettiva è correlato con la gravità delle conseguenze dell'infezione postoperatoria. Per esempio, nel caso della chirurgia coloretale la profilassi antibiotica perioperatoria riduce sia l'incidenza di infezioni di ferita sia la mortalità postoperatoria. Nell'intervento per artroprotesi d'anca la profilassi riduce la morbidità postoperatoria sul lungo termine. Nella chirurgia a cuore aperto, dove fra le infezioni del sito chirurgico sono da annoverare la mediastinite e l'endocardite, complicanze gravi a rischio di vita per il paziente, si ritiene che l'uso della profilassi antibiotica abbia un alto valore clinico.

Un uso inappropriato della profilassi antibiotica può causare un aumento dell'antibiotico-resistenza. I tassi di resistenza dei microrganismi sono infatti in aumento in tutti gli ospedali. In generale, il fenomeno dell'antibiotico-resistenza prevale nelle popolazioni nelle quali è stato fatto maggior uso di antibiotici. Altra conseguenza della diffusione sempre maggiore dell'uso di determinati antibiotici è rappresentata dall'aumento del numero di casi di colite o diarrea associata a *Clostridium difficile*. La prevalenza di infezioni da *Clostridium difficile* è correlata in generale all'uso di diversi tipi di antibiotico e in particolare all'uso di clindamicina, di cefalosporine di III generazione e di fluorochinoloni. Studi epidemiologici sulla colite da *Clostridium difficile* mostrano come la motivazione più comune sia la chemioprophilassi antibiotica.

La scelta dell'antibiotico per la profilassi perioperatoria si basa su diversi fattori riassunti nella [Tabella 3.20](#).

**Tab. 3.20.** Fattori che condizionano la scelta dell'antibiotico.

- Batteri responsabili delle infezioni in sede di ferita
- Sede dell'intervento
- Caratteristiche farmacocinetiche dell'antibiotico
- Presenza di eventuali allergie ad antibiotici
- Tossicità intrinseca del farmaco e sue possibili interazioni
- Efficacia dimostrata in studi clinici controllati randomizzati
- Effetti sull'ecosistema
- Costo



Si distinguono due tipi di contaminazione, quella endogena e quella esogena:

- è endogena quando i microrganismi responsabili sono i saprofiti presenti sulla cute e/o sulle mucose sede dell'intervento (per es. *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* in caso di contaminazione proveniente dalla cute; *Escherichia coli* ovvero un altro enterobatterio o un anaerobio, in caso di intervento sull'intestino);
- è esogena quando è provocata da microrganismi ambientali o comunque non provenienti dalla flora batterica del paziente; tale contaminazione è la conseguenza del mancato rispetto delle norme di prevenzione.

La contaminazione endogena è causata da microrganismi prevedibili per ogni tipo di intervento, in quanto espressione della flora batterica saprofita. Sebbene un grande numero di microrganismi possa teoricamente causare infezioni nei pazienti chirurgici, in realtà le infezioni di ferita sono generalmente dovute a un numero limitato di patogeni.

Il farmaco scelto per la profilassi dovrà avere uno spettro di azione che garantisca l'efficacia nei confronti dei probabili contaminanti. È dimostrato che l'efficacia della profilassi si limita ai contaminanti endogeni; infatti, solo questi patogeni possono essere ragionevolmente previsti e quindi "coperti" dalla profilassi antibiotica.

L'antibiotico scelto dovrà avere uno spettro d'azione che garantisca l'efficacia nei confronti dei probabili contaminanti e dovrà avere caratteristiche cinetiche che gli consentano di raggiungere la sede dell'intervento in concentrazioni efficaci per i patogeni bersaglio. Tale concentrazione efficace dovrà essere mantenuta per l'intera durata dell'intervento.

Si è osservato che la frequenza di infezioni del sito chirurgico aumenta man mano che la somministrazione dell'antibiotico si allontana dal momento dell'incisione cutanea; una somministrazione che inizi più di 2 ore prima dell'intervento ha una minore probabilità di essere efficace così come una somministrazione eseguita una o più ore dopo l'incisione (Fig. 3.5).

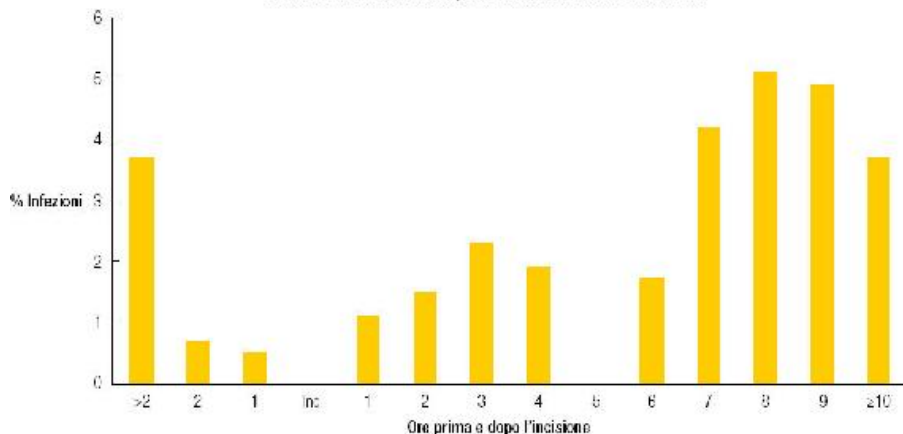


**Fig. 3.5.** Il grafico evidenzia che l'incidenza minima di infezioni in sede di ferita si ha quando l'antibiotico è somministrato un'ora prima dell'incisione chirurgica (modificato da Classen).

Nella maggior parte dei casi la profilassi antibiotica deve essere iniziata al momento dell'induzione anestesiológica e comunque nei 30-60 minuti che precedono l'incisione. Molti farmaci usati in profilassi hanno emivite relativamente brevi. In queste situazioni è pertanto logico somministrare un'ulteriore dose di antibiotico se l'intervento dura più di 2-4 ore.

Non è stato dimostrato che la somministrazione di dosi aggiuntive dopo la fine dell'intervento sia efficace nel ridurre ulteriormente la frequenza di infezioni in sede di ferita.

In definitiva:

- la profilassi antibiotica deve essere limitata al periodo perioperatorio e la somministrazione deve avvenire immediatamente prima dell'inizio dell'intervento;
- non esistono prove a supporto di una maggiore efficacia della profilassi prolungata; nella maggioranza dei casi è sufficiente la somministrazione di un'unica dose di antibiotico (quella, appunto, somministrata entro 30-60 minuti dall'incisione della cute).

La scelta di continuare la profilassi oltre le prime 24 ore del postoperatorio non è giustificata, se non in rare situazioni.

## Profilassi antitrombotica

La malattia tromboembolica venosa o tromboembolismo venoso (TEV) è una delle patologie più comuni del sistema circolatorio. Nei Paesi occidentali si calcola sia la terza malattia cardiovascolare più frequente dopo la cardiopatia ischemica e l'ictus, con un caso ogni 1.000 abitanti/anno. Il TEV prende origine da una trombosi venosa

profonda (TVP) quando, all'interno di una vena profonda, generalmente del polpaccio, si forma un iniziale aggregato di piastrine cementato dalla fibrina, ovvero un trombo. Il distacco di frammenti dal trombo determina la formazione di emboli che, tramite le vie venose, possono raggiungere le camere destre del cuore e fermarsi nel circolo polmonare, là dove la sezione del vaso è inferiore alla dimensione dell'embolo. Si realizza, così, la più temuta complicanza della trombosi venosa, ovvero l'embolia polmonare (EP), con quadri clinici di gravità diversa, in rapporto alla percentuale di letto polmonare ostruito improvvisamente dal materiale embolico.

Nei pazienti chirurgici la stratificazione del rischio individuale di TEV si basa sul tipo di intervento e su eventuali fattori predisponenti (età, trombofilia nota, neoplasie maligne, storia di TEV) e permette di identificare quei pazienti che possono trarre beneficio dalla profilassi antitrombotica e di individuare dosaggio e durata ottimali della profilassi (Tab. 3.21).

**Tab. 3.21.** Valutazione del rischio di TEV e incidenza di eventi tromboembolici in relazione al grado di rischio.

| <div>Basso</div> <div>Moderato</div> <div>Elevato</div> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Chirurgia generale e ginecologica minore in pazienti &lt;60 anni senza altri fattori di rischio</li> <li>Chirurgia generale e ginecologica maggiore in pazienti &lt;40 anni senza altri fattori di rischio</li> <li>Paziente medico &lt;40 anni senza altri fattori di rischio (ac esclusione dell'infarto miocardico e stroke)</li> </ul>                                                                                                              |          |         |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------|
|                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Chirurgia generale e ginecologica minore in pazienti &gt;60 anni senza altri fattori di rischio</li> <li>Chirurgia generale e ginecologica maggiore in pazienti con pregresso TEV, con neoplasia, con trombofilia o altri fattori di rischio</li> <li>Chirurgia generale e ginecologica maggiore in pazienti tra 40-60 anni senza altri fattori di rischio</li> <li>Pazienti con patologia medica &gt;40 anni senza altri fattori di rischio</li> </ul> |          |         |
|                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Chirurgia generale e ginecologica maggiore in pazienti &gt;60 anni</li> <li>Chirurgia generale e ginecologica maggiore in pazienti con pregresso TEV, con neoplasia, con trombofilia o altri fattori di rischio</li> <li>Frattura o chirurgia ortopedica d'urto agli arti inferiori, pelvi, anca</li> <li>Stroke, politraumatismo, paraplegia da lesione midollare</li> <li>Pazienti con patologia medica e fattori di rischio</li> </ul>               |          |         |
| Incidenza (%)                                           | Basso                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Moderato | Elevato |
| Trombosi venosa distale                                 | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 10-25    | 40-80   |
| Trombosi venosa prossimale                              | 0,4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2-4      | 10-20   |
| Embolia polmonare                                       | 0,2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1-2      | 4-10    |
| Embolia polmonare fatale                                | 0,002                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0,1-0,4  | 1-5     |

Il rischio può essere valutato in relazione alla tipologia di alcuni fattori predisponenti (infarto miocardico acuto, malattia infiammatoria intestinale, insufficienza cardiaca, insufficienza respiratoria acuta e sepsi).

I farmaci e le modalità terapeutiche utilizzate nella profilassi sono:

- EBD, eparina non frazionata a basse dosi; somministrata sottocute, è efficace, sicura (non aumenta significativamente le emorragie maggiori) e non richiede controlli di laboratorio; efficacia maggiore se dose aggiustata;
- EDA, eparina non frazionata a dosi aggiustate;
- EAD, eparina non frazionata ad alte dosi;
- EBPM, eparina a basso peso molecolare; maggiore biodisponibilità rispetto all'eparina non frazionata; sicurezza ed efficacia pari se non

maggiore dell'eparina non frazionata; non richiede controllo di laboratorio;

- AO, warfarina o acenocumarolo; utilizzata in pazienti ad alto rischio;
- IPC, compressione pneumatica intermittente; consiste nell'applicazione di un manicotto gonfiabile che comprime ritmicamente i muscoli del polpaccio o della coscia. Gli strumenti di compressione sono solitamente applicati prima, durante o dopo l'intervento chirurgico e sono mantenuti fino alla mobilitazione del paziente. Questa procedura può essere mal tollerata per il fastidio provocato dalla compressione a intermittenza. L'impiego della IPC, dovrebbe essere preceduto da uno studio eco-color-Doppler venoso degli arti inferiori, al fine di escludere una TVP subclinica e asintomatica. I metodi meccanici possono essere preferibili per i pazienti a rischio di emorragia o quando si può configurare un rischio nella profilassi farmacologica o non ne sia chiaro il beneficio;
- ES, calze elastiche.

## Periodo postoperatorio

Per *periodo postoperatorio* si intende il complesso di eventi e cure a cui viene sottoposto il paziente dal momento del risveglio anestesilogico fino a circa 3 mesi dopo l'intervento. In questo spazio di tempo, in risposta all'atto chirurgico, si verificano nel paziente modificazioni fisiologiche che richiedono un'adeguata sorveglianza e assistenza del paziente.

## Fasi postoperatorie e assistenza

Convenzionalmente il periodo postoperatorio viene suddiviso in tre fasi: postoperatorio *immediato*, postoperatorio *intermedio* e postoperatorio *tardivo*.

■ **Tempo di inizio del periodo postoperatorio immediato ( $T_0$ ):** differisce in relazione alla tipologia dell'intervento chirurgico, ma convenzionalmente è considerato il momento in cui si compiono i primi atti del risveglio anestesilogico. Il periodo postoperatorio immediato si estende temporalmente per 24 ore. Nei primi 15 minuti dopo l'atto chirurgico ( $T_{15}$ ) avviene il cosiddetto *recupero funzionale fisiologico*, caratterizzato dalla comparsa dei riflessi e conseguente attenta valutazione delle funzioni vitali (polso, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione). I 40 minuti successivi ( $T_{40}$ ) costituiscono l'arco temporale in cui, dopo un breve periodo di

monitoraggio e gli opportuni accertamenti clinici, si decide il trasferimento del paziente dalla sala di risveglio postoperatorio (SRP), o *recovery room*, al reparto di degenza, dopo essersi accertati della pervietà delle vie aeree e del livello di coscienza.

■ **Periodo postoperatorio intermedio:** ha una durata variabile in relazione allo stato preoperatorio del paziente, al tipo di intervento chirurgico effettuato e alla tecnica utilizzata. Dal primo giorno dopo l'intervento si protrae sino alla dimissione. Durante questo periodo si osserva la completa stabilizzazione dei parametri vitali e inizia la fase iniziale di risoluzione del trauma chirurgico. Il paziente è quotidianamente monitorato, si presta particolare attenzione alla ferita chirurgica e alla gestione di eventuali drenaggi.

■ **Periodo postoperatorio tardivo:** o convalescenza, varia di durata e termina con la *restitutio ad integrum* del paziente. Quando non subentrano complicanze, è caratterizzato da un progressivo miglioramento delle condizioni generali sino al ritorno allo stato di completa salute. Questa fase si svolge prevalentemente a domicilio e termina con il reinserimento nel luogo di lavoro.

L'assistenza al paziente nel postoperatorio è ovviamente differente in ogni sua fase e ha come obiettivo la prevenzione delle complicanze, cliniche e chirurgiche, la guarigione e il ritorno del paziente allo stato di salute. Le cure che si adottano variano e dipendono prevalentemente dallo stato preoperatorio individuale, dalla sede anatomica, dalla patologia e dalla tecnica chirurgica dell'intervento chirurgico. Molteplici sono i fattori fisici e psichici che possono condizionare il decorso postoperatorio, tra questi: le condizioni generali, l'età, le comorbidità, i fattori sociali.

Tra le diverse scale di misura proposte per la valutazione del recupero postoperatorio si segnala *PQRS* (*Post-Operative Quality Score*), che si basa sull'integrazione di parametri oggettivi e soggettivi relativi al paziente (Tab. 3.22). L'applicazione di questo metodo di valutazione consente di prevedere le capacità di completo recupero di un singolo paziente. Esso rappresenta prevalentemente un efficace strumento di ricerca clinica, ma i criteri adottati per la definizione dei singoli ambiti funzionali costituiscono anche un'utile guida nella pratica clinica durante il decorso postoperatorio.

**Tab. 3.22.** Ambiti funzionali di recupero presi in considerazione dal PQRS (*Post-operative Quality Recovery Scale*).

**Ambito funzionale**

**Fisiologia** arteriosa sistolica, frequenza cardiaca, saturazione O<sub>2</sub>, pervietà vie

aeree, stato di coscienza, risposta a comandi

Mancato controllo del dolore e della nausea

Esaltazione di ansia e depressione

Attività quotidiana elevata al mattino, del cammino, della capacità a vestirsi, della capacità di alimentarsi e di bere

Originario, memoria verbale, funzioni esecutive, memoria, concentrazione

Esaltazione di prestazioni, abilità al lavoro, soddisfazione della prestazione

anestesiologica

Da: Royse CF et al. Anesthesiology 2010;113(4):892-905, modificata.

## Fisiopatologia del periodo postoperatorio

Ogni intervento chirurgico rappresenta un *trauma indotto* e come tale è accompagnato da modificazioni fisiologiche, ognuna delle quali tende a preservare l'omeostasi e l'equilibrio fisiologico. Queste variazioni funzionali si sono sviluppate nel contesto di un meccanismo evolutivo per la difesa della vita in situazioni critiche.

I differenti organi e apparati rispondono con una serie di reazioni fisiopatologiche al danno tissutale, la cui entità è dipendente da diversi fattori, tra i quali: la riserva fisiologica dei principali organi, apparati e sistemi, la natura del processo patologico, il tipo di intervento chirurgico, le eventuali perdite ematiche, l'intensità del dolore, la durata del digiuno.

La risposta dell'organismo al trauma chirurgico – *stress response* – è stata descritta nel secolo scorso da Sir David Cuthbertson, biochimico scozzese, e successivamente da Francis Moore, chirurgo della Harvard Medical School. Si tratta di una risposta bifasica di carattere immunologico, infiammatorio e metabolico, in cui la prima fase è definita *fase di deflusso* (*ebb phase*, da *ebb*: deflusso di marea) e la seconda *fase di flusso* (*flow phase*) (Fig. 3.6). La *fase di deflusso* è solitamente breve e rappresenta una risposta immediata determinata a garantire la sopravvivenza instaurando una rilevante vasocostrizione periferica per deviare sangue e substrati verso gli organi vitali (cuore e sistema nervoso centrale). Questa fase, caratterizzata da ipotermia, è anche chiamata *shock* e, oltre a derivare sangue e substrati agli organi vitali, induce una riduzione della *spesa energetica a riposo* o *basale* (*resting energy expenditure*). Se la fase di deflusso, ovvero lo shock, è superata con successo, la sopravvivenza è in questa fase garantita e subentra la *fase di flusso*, che può avere una durata di giorni o settimane, durante la quale vi sono alterazioni metaboliche atte a garantire che l'energia prodotta sia a disposizione del tessuto coinvolto, a scapito del muscolo e delle riserve lipidiche.

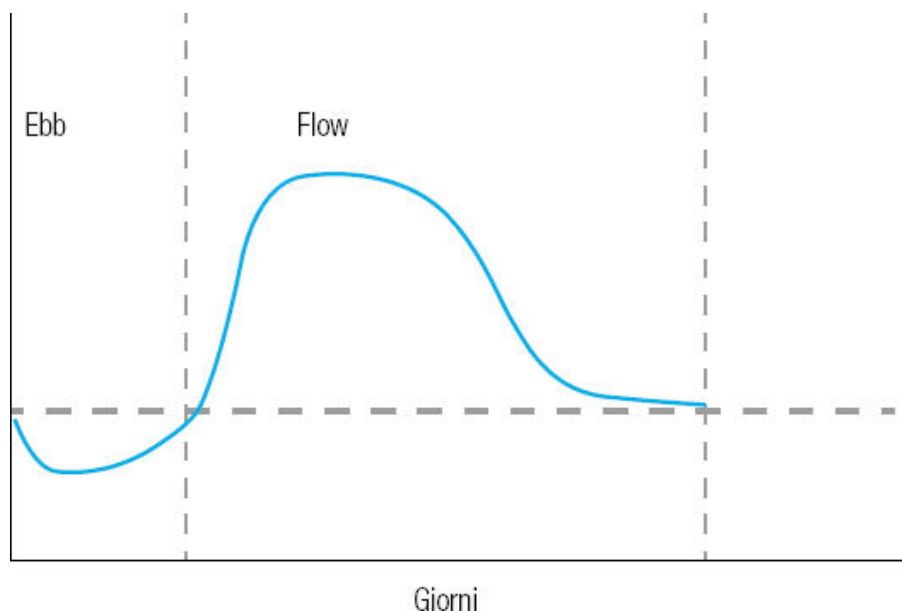


**Fig. 3.6.** Risposta dell'organismo al trauma chirurgico (stress response). La linea blu prende in considerazione ogni parametro fisiologico o metabolico (output cardiaco, frequenza cardiaca, ventilazione/min, consumo di  $O_2$ , livelli di citochine, gluconeogenesi, lipolisi, livelli di catecolamine ecc.). La fase ebb è il tentativo dell'organismo di sopravvivere al trauma chirurgico adottando una riduzione della richiesta energetica. Superata questa prima fase critica, iniziano i meccanismi di riparazione del danno subito, che consistono prevalentemente nella sintesi e distribuzione di substrati, che avviene per incremento di tutte le componenti fisiologiche. Il massimo valore di questa risposta è proporzionale alla gravità della lesione.

### **Risposta endocrina al trauma chirurgico**

La risposta al trauma chirurgico è caratterizzata da un'aumentata secrezione di ormoni ipofisari e dall'attivazione del sistema nervoso simpatico (Fig. 3.7).

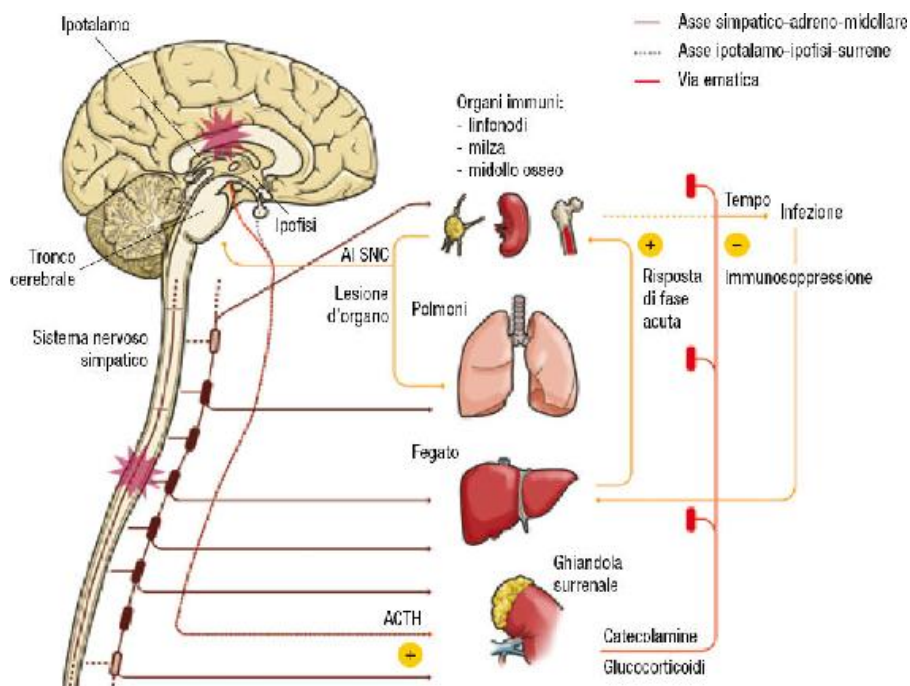


**Fig. 3.7.** Schema riassuntivo della risposta al trauma chirurgico.

L'intervento chirurgico è percepito dal sistema vegetativo afferente come un complesso di stimoli che raggiungono in successione la corteccia cerebrale e il sistema limbico e da qui l'ipotalamo e il cervelletto. I nuclei sopraottico e sopraventricolare dell'ipotalamo rilasciano il TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*) e il CRH (*Corticotropin-Releasing Hormone*), entrambi vengono convogliati all'ipofisi attraverso l'asse ipotalamo-ipofisi con effetto sull'ipofisi anteriore.

Il TRH stimola la secrezione di tireotropina (TSH), di prolattina e dell'ormone della crescita (GH). Il CRH stimola la produzione della  $\beta$ -endorfina e dell'ACTH. La tirosina prodotta dalla tiroide in risposta alla tireotropina ha come effetto l'aumento del catabolismo ossidativo e della temperatura corporea.

Il GH provoca nell'arco di pochi minuti le seguenti variazioni metaboliche:

- aumento della sintesi proteica nelle cellule;
- aumento della deposizione di proteine nei tessuti;
- liberazione di acidi grassi dal tessuto adiposo;
- aumento della concentrazione degli acidi grassi nei liquidi corporei;
- aumento della secrezione di insulina;
- produzione di glucosio nel fegato.



Il GH ha un effetto diabetogeno, mediato dall'ipersecrezione dell'IGF-I; ciò porta all'utilizzo di meno glucosio e di conseguenza a un aumento della glicemia.

L'ACTH stimola le ghiandole surrenali alla produzione di cortisolo e aldosterone, la cui attività induce una riduzione di alcune funzioni immunologiche, una diminuzione dell'infiammazione, uno squilibrio  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , l'aumento della gluconeogenesi e della glicolisi. La midollare del surrene rilascia catecolamine circolanti, che hanno per effetto l'aumento della gittata cardiaca, della glicolisi e della lipolisi.

### **Attivazione della “stress response”**

Negli anni Cinquanta fu ipotizzata la presenza di “ormoni di ferita” prodotti dai tessuti lesi, responsabili dell'attivazione dell'asse ipofiso-surrenalico. L'idea che alcune sostanze prodotte *in situ* potessero influenzare le modificazioni che si instaurano con l'intervento chirurgico fu il presupposto per la scoperta e l'identificazione delle *citochine*.

Le citochine sono un gruppo di proteine a basso peso molecolare, che comprende le interleuchine e gli interferoni. Sono prodotte dai leucociti attivati, dai fibroblasti e dalle cellule endoteliali immediatamente dopo un trauma tissutale e hanno un ruolo rilevante in alcune fasi della risposta immunitaria e infiammatoria.

In seguito a un intervento chirurgico maggiore, le principali citochine che vengono liberate sono:

- interleuchina-1 (IL-1);
- fattore di necrosi tumorale (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ );
- interleuchina-6 (IL-6).

La reazione iniziale consiste nella liberazione di IL-1 e di TNF- $\alpha$  da parte dei macrofagi e monociti nella sede del tessuto leso. Questo evento stimola la produzione e la liberazione di altre citochine, in particolare IL-6, che è la maggiore responsabile nell'indurre tutte quelle modificazioni sistemiche che nel loro complesso caratterizzano la *risposta di fase acuta*.

Il rilascio di citochine locali può essere maggiore o minore in relazione al tipo di intervento, alla tecnica adottata e all'eventuale contaminazione della ferita chirurgica. Studi recenti hanno dimostrato, per esempio, che nella chirurgia mini-invasiva, essendo il danno tissutale inferiore rispetto alla chirurgia tradizionale, l'aumento della concentrazione di citochine e di proteine di fase acuta non è particolarmente elevato.

Nel caso di interventi chirurgici contaminati le proteine di superficie dei microrganismi sono riconosciute da alcuni recettori di membrana dei macrofagi ed in questa circostanza si innesca un cospicuo rilascio

di citochine nella circolazione sistemica. Ne risulta l'attivazione della risposta infiammatoria sistemica, la quale a bassi livelli ha effetti benefici, ma comporta gravi conseguenze metaboliche se eccessiva. Vi sono altri effetti avversi responsabili della produzione di citochine e possono prescindere dall'evoluzione in infezione sistemica. Tra questi vi è l'ipovolemia che può essere provocata da:

- perdita di liquidi (emorragie);
- sequestro di liquidi nello spazio interstiziale (sepsi);
- ridotto introito calorico nel periodo perioperatorio.

La perdita di volume intravascolare stimola l'attività del sistema simpatico rimuovendo l'inibizione parasimpatica dei barocettori carotidei nel tentativo di mantenere la pressione sistemica. Ciò produce due effetti: aumento della gittata cardiaca e aumento delle resistenze periferiche. Queste reazioni sono alla base della modesta tachicardia che si osserva nel postoperatorio, soprattutto nei soggetti giovani.

### **Risposta o reazione di fase acuta**

La *reazione di fase acuta* che si instaura soprattutto per azione dell'IL-6 provoca la produzione nel fegato di *proteine di fase acuta*. Queste proteine hanno la funzione di mediatori dell'infiammazione, di anti-proteinasi, di *scavengers* (sostanze in grado di trasformare i radicali dell'ossigeno in composti non radicalici, privi di reattività e quindi di tossicità) e di riparatrici del tessuto leso. La loro sintesi avviene soprattutto a livello del fegato in risposta a particolari citochine quali l'IL-1, l'IL-6 e il TNF. Nella sepsi, in cui la produzione in particolare di IL-1 e TNF è sensibilmente aumentata, esse possono essere corresponsabili della *coagulazione intravascolare disseminata*.

Molte sono le proteine di fase acuta; tra quelle *positive*, ovvero la cui concentrazione nel plasma aumenta. Quelle più coinvolte sono:

- proteina C-reattiva;
- fibrinogeno;
- $\alpha_2$ -macroglobulina;
- ferritina;
- ceruloplasmina;
- aptoglobina;
- epcidina.

Del loro ruolo quale parte integrante dell'immunità innata si riferirà nel [Capitolo 11 "Immunobiologia chirurgica"](#).

### **Fisiopatologia respiratoria**

Nel periodo postoperatorio, le funzioni respiratorie presentano

alterazioni in parte clinicamente evidenti (modificazioni della meccanica respiratoria), in parte rilevabili strumentalmente (ipoperfusione alveolare, riduzione della diffusione dei gas e della clearance mucociliare).

Ciò induce, già nelle primissime ore dopo l'intervento, ipossiemia arteriosa con o senza ipoventilazione, diminuzione della capacità funzionale residua, della capacità vitale, del volume residuo e della compliance. Ne risulta un aumento del lavoro respiratorio e un'alterazione del rapporto ventilazione/perfusione.

### ***Variazioni cliniche della meccanica respiratoria***

In condizioni fisiologiche il movimento del diaframma e delle coste comporta delle variazioni volumetriche del complesso toraco-polmonare (*atti respiratori*) che consentono il rinnovamento dell'aria (*respirazione*).

La sede dell'incisione chirurgica è certamente la prima variabile coinvolta nelle alterazioni della funzionalità respiratoria ed essa sarà tanto più ridotta quanto più vicino al diaframma è stata condotta l'incisione. È evidente che per queste ragioni gli interventi di chirurgia toracica e cardiaca sono associati a elevato rischio di complicanze respiratorie, ma va notato che gli interventi sull'addome superiore sono associati a una riduzione della capacità vitale sino al 40% dei valori preoperatori. Queste modificazioni non sono così palesi nelle laparotomie dell'addome inferiore e sono quasi assenti nella chirurgia di superficie.

### ***Variazioni perfusionali e aeree***

Le variazioni dell'interazione del gradiente di pressione trans-pleurico e della curva pressione/volume del complesso polmonare-parete toracica comportano una serie di disomogeneità nell'espansione dei vari segmenti polmonari, inducono anomalie dei gradienti pressori degli apici rispetto alle basi polmonari, causano alterazioni pressorie degli alveoli e delle vie aeree. Si verificano pertanto anomalie nella distribuzione dei gas.

Ciascuna di queste variazioni genera delle differenze di distensibilità alveolare regionale tra le regioni apicali e basali polmonari e determina una diminuzione del rapporto ventilazione/perfusione e della  $\text{PaO}_2$ .

La chiusura dei bronchioli durante l'inspirazione nelle fasi iniziali del periodo postoperatorio conduce al passaggio dell'aria contenuta negli alveoli al sangue attraverso i capillari. In tal caso si verificano una o più aree atelettasiche, la cui riespansione può avvenire solo con elevate pressioni e volumi.

Queste atelettasie periferiche sono di solito precoci complicanze dopo

chirurgia dell'addome superiore, dopo resezioni polmonari e dopo cardiocirurgia con bypass cardiopolmonare (le lesioni da ipotermia delle cellule endoteliali e la soluzione cardioplegica intravascolare possono contribuire all'atelettasia). Anche forti dosi di oppiacei o sedativi, alte concentrazioni di O<sub>2</sub> durante l'anestesia, bendaggi stretti, la distensione addominale e l'immobilizzazione favoriscono l'atelettasia, perché limitano i movimenti toracici, sollevano il diaframma, causano l'accumulo di secrezioni bronchiali vischiose e sopprimono il riflesso della tosse. La respirazione superficiale, che interferisce con la tosse e l'efficienza del drenaggio delle secrezioni, può verificarsi in presenza di affezioni che comportano depressione del SNC, alterazioni della gabbia toracica, dolore, spasmi muscolari e malattie neuromuscolari. L'iperosmolalità ematica nei diabetici con chetoacidosi può anche contribuire all'atelettasia, presumibilmente aumentando la viscosità delle secrezioni delle vie aeree con formazione di tappi di muco.

#### ***Alterazioni dell'attività mucociliare***

L'anestesia generale e l'intervento chirurgico arrecano anche un'alterazione della clearance mucociliare, che costituisce il principale meccanismo di depurazione dell'albero respiratorio nei confronti dei microrganismi e delle sostanze nocive che penetrano in esso con l'aria inspirata. L'efficienza di questo meccanismo dipende dall'interazione tra i due sistemi che ne fanno parte: le cilia e il muco.

L'uso dei tubi endotracheali cuffiati e la somministrazione di gas anestetici non umidificati possono indurre modificazioni dell'epitelio delle cellule ciliate; l'uso di atropina e il digiuno postoperatorio porta a un'inibizione della secrezione di muco da parte delle ghiandole bronchiali.

La combinazione dei suddetti meccanismi, se associata all'assenza della tosse e delle inspirazioni profonde, favorisce il ristagno di muco, l'atelettasia lobare o segmentaria e la colonizzazione delle basse vie respiratorie da parte di batteri normalmente presenti nelle vie aeree superiori.

#### **Funzionalità renale e bilancio idroelettrolitico**

Quando il trauma chirurgico è rilevante, si può osservare il cosiddetto *edema infiammatorio* del terzo spazio, ovvero un accumulo di liquido isotonicamente che viene rimosso dal distretto circolatorio e si accumula nello spazio interstiziale. La diminuzione di volume circolatorio comporta una riduzione della perfusione renale e l'attivazione dei meccanismi di compenso mediati dal *sistema renina-angiotensina-aldosterone* (SRAA), il quale regola la pressione sanguigna, il volume plasmatico circolante (volemia) e il tono della muscolatura arteriosa

attraverso diversi meccanismi. L'aldosterone secreto dalla corteccia surrenalica promuove il riassorbimento attivo di sodio  $[Na^+]$  dai tubuli distali del rene con conseguente riassorbimento passivo di acqua e conseguente escrezione di  $K^+$  e  $H^+$ . Ne risulta una riduzione del volume urinario e una variazione elettrolitica dello stesso con diminuzione della concentrazione di  $[Na^+]$  ( $< 40 \text{ mm/L}$ ) ed elevata concentrazione di  $[K^+]$  ( $> 100 \text{ mm/L}$ ).

L'eccessiva escrezione di  $K^+$  da parte dei tubuli distali del rene viene compensata dal potassio rilasciato dalle cellule danneggiate per alterazione dei canali  $Na^+/K^+$ . Ne risulta quindi un aumento del  $[K^+]$  nel plasma nel postoperatorio intermedio (24-48 ore).

La fase di oliguria, ritenzione sodica e iperpotassiemia è fisiologica nel postoperatorio, non richiede misure terapeutiche suppletive o diuretici dell'ansa se il  $[K^+]$  preoperatorio rientra nei valori fisiologici.

Il digiuno postoperatorio e il trauma chirurgico comportano uno squilibrio fisiologico che deve essere compensato mediante infusione intravenosa (Tab. 3.23 e 3.24). Di tale aspetto si tratterà approfonditamente nel Capitolo 10 dedicato all'idratazione e supporto nutrizionale.

**Tab. 3.23.** Bilancio idrico delle 24 ore in condizioni basali.

| Entrate (mL)               |      | Uscite (mL) |      |
|----------------------------|------|-------------|------|
| Assunzione orale           | 1200 | Urina       | 1600 |
| Acqua negli alimenti       | 1100 | Perspiratio | 800  |
| Ossidazione degli alimenti | 300  | Sudorazione | 150  |
|                            |      | Feci        | 150  |
| Totale                     | 2600 | Totale      | 2700 |

**Tab. 3.24.** Intervento chirurgico e alterazioni del bilancio idroelettrolitico.

- Digiuno preoperatorio
- Preparazione intestinale (lassativi, clisteri ecc.)
- Perdita di sangue e liquidi durante l'intervento
- Restrizione dietetica nel postoperatorio
- Aspirazione liquidi tramite sondino nasogastrico
- Drenaggi di ferita o endocavitari
- Febbre, perspiratio, sudorazione

→ DISIDRATAZIONE

Durante il monitoraggio delle variazioni idroelettrolitiche è necessario valutare accuratamente le eventuali perdite ioniche che possono verificarsi in particolari eventi o situazioni: vomito, aspirazione nasogastrica, diarrea, occlusione intestinale. In alcune situazioni, per esempio peritonite diffusa o pancreatite acuta, grandi quantità di essudato contenente proteine plasmatiche ed elettroliti possono raccogliersi nella cavità peritoneale.

La perdita massiva di fluidi a elevato contenuto proteico ed elettrolitico e il deficit delle resistenze periferiche caratterizzano la *risposta infiammatoria sistemica* o SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) e la *sindrome da disfunzione multiorgano*.

Si ricorda inoltre che l'aumento della temperatura corporea (febbre) rende maggiore di circa il 20% la *perspiratio* rispetto ai livelli basali e, nel caso di una temperatura corporea di 38,5 °C che si protrae per tre giorni, la perdita di acqua può essere anche di un litro al giorno.

Nella valutazione del bilancio idroelettrolitico è necessario tenere presente alcune situazioni particolari che possono comparire nei pazienti geriatrici, cardiopatici, ipertesi, cirrotici e malnutriti. Il paziente geriatrico ha una capacità di concentrazione idrica inferiore a quella di un uomo adulto sano, è necessario dunque in assenza di controindicazioni (cardiopatie gravi) fornire un volume di liquidi ed elettroliti per una diuresi di circa 2000 cc/die, eventualmente associando l'uso di diuretici tiazidici. Al contrario, in caso di cardiopatie e/o ipertensione è consigliabile mantenere le infusioni ai limiti inferiori dei range di riferimento. Nel paziente malnutrito, o con insufficienza epatica, si ha spesso la coesistenza di ipovolemia e iperidratazione tissutale con edemi, infarcimento dei tessuti e ipoalbuminemia. L'approccio terapeutico ha dunque come fine quello di un ritorno e recupero di acqua dallo spazio interstiziale, mediante la somministrazione di liquidi in misura inferiore alle necessità, di albumina e di diuretici.

Pertanto, l'assetto idroelettrolitico è estremamente variabile, con alterazioni importanti del volume dell'acqua e della concentrazione di elettroliti che possono evolvere e condizionare vere e proprie sindromi. Nell'ambito delle reazioni al trauma chirurgico, la perdita di liquidi intraoperatoria e la conseguente risposta neuroendocrina sono i fattori principali che determinano tali squilibri. La diagnosi di alterazione della volemia è essenzialmente clinica ed è identificata mediante la valutazione del polso, della pressione arteriosa, dello stato di turgore delle vene del collo e dei tessuti, dell'idratazione delle mucose e della diuresi.

### ***Ipovolemia***

Il deficit di volume rappresenta il disturbo idroelettrolitico più

frequente nei pazienti chirurgici. Vomito, aspirazione di succhi gastrici attraverso il sondino nasogastrico e l'occlusione intestinale sono alcune delle cause di ipovolemia, le cui manifestazioni fisiopatologiche sono identiche indipendentemente dalle cause. Clinicamente il paziente disidratato può presentare le seguenti alterazioni:

- neurologiche: torpore, apatia, stupor;
- cardiovascolari: tachicardia, ipotensione, collasso dei vasi venosi;
- gastrointestinali: anoressia, nausea, vomito, ileo;
- metaboliche: ipertermia.

La correzione della volemia rappresenta l'approccio terapeutico iniziale e l'immediato monitoraggio elettrolitico consente la correzione delle concentrazioni ioniche.

### ***Ipervolemia***

L'ipervolemia nel periodo postoperatorio è prevalentemente iatrogena, dovuta a eccessiva somministrazione di liquidi in pazienti con elevati livelli di ADH. Le manifestazioni cliniche sono solitamente cardiovascolari con ritmo di galoppo, turgore delle giugulari, edema polmonare, edema tissutale e anasarca. Di conseguenza si può avere eccesso di sodio nel liquido extracellulare con aumento della pressione osmotica.

### ***Kaliemia***

Il potassio è il principale catione intracellulare, in condizioni normali il suo valore intracellulare è di 150 mmol/L. La sua concentrazione plasmatica è di 3,5-5 mmol/L. Il 98% di  $K^+$  è contenuto nelle cellule, soprattutto in quelle muscolari. La potassiemia è mantenuta costante a livello renale grazie a meccanismi di scambio con ioni sodio e idrogeno. Un'alterazione anche minima della potassiemia è accompagnata da importanti effetti cardiologici.

- ***Ipokaliemia:*** è una condizione che può essere fatale per il ruolo determinante che gli ioni potassio svolgono nel potenziale d'azione del cuore. L'ipokaliemia può derivare da una o più tra le seguenti condizioni cliniche: perdite gastrointestinali (vomito, diarrea, SNG), perdite a livello renale (terapia diuretica), inadeguata assunzione (digiuno, fluidoterapia senza  $K^+$ , alcolismo), iperaldosteronismo, iperidratazione, stimolazione adrenergica, somministrazione endovenosa di bicarbonato, di soluzioni glucosio-insulina. Clinicamente i sintomi compaiono per valori  $<2,5$  mEq/L e consistono in astenia e debolezza generalizzata, iponatriemia associata a confusione ed epilessia, aritmia cardiaca grave. In corso di terapia digitalica compaiono segni di intossicazione fino alla

fibrillazione atriale parossistica e alle aritmie ventricolari. Da un punto di vista elettrocardiografico è possibile osservare diminuzione di ampiezza e durata dell'onda T, onde U prominenti, segmento ST depresso.

La terapia è reintegrativa: devono essere somministrati 100-200 mEq per ogni mEq di potassio sierico sotto la norma. Poiché spesso non vi è una buona corrispondenza tra i livelli di kaliemia e la concentrazione reale di potassio, non è possibile determinare con precisione il quantitativo. Possono essere utilizzati anche diuretici risparmiatori di potassio e/o di ACE-inibitori.

- *Iperkaliemia*: si verifica ogni qual volta la concentrazione plasmatica di potassio è  $> 5$  mmol/L. L'iperkaliemia può riconoscere le seguenti cause:

- diminuita escrezione renale con filtrato  $< 10$  mL/ora (IRA, IRC, oliguria da disidratazione);
- rapida fuoriuscita dalle cellule (acidosi, tessuti traumatizzati o ustionati, emolisi, sepsi grave, farmaci citotossici, sanguinamenti gastroenterici);
- eccessiva somministrazione con infusioni o trasfusioni.

Clinicamente l'iperkaliemia si manifesta con deficit neuromuscolare con astenia, parestesie, paralisi muscolari, diarrea, cardiotossicità. Le alterazioni elettrocardiografiche sono rappresentate da onde T alte e appuntite, S-T depresso, arresto atriale, sino a fibrillazione e arresto ventricolare. La scomparsa delle onde P e l'allargamento del complesso QRS indicano un pericolo imminente di arresto cardiaco e richiedono un immediato trattamento farmacologico.

Si somministra dapprima cloruro di calcio (calcio gluconato 30-50 mg/kg per antagonizzare gli effetti sul cuore), bicarbonato di sodio 40-50 mEq ev in 5-10 minuti (antagonizza gli effetti sul cuore e aumenta il pH del sangue). L'azione farmacologica del bicarbonato si instaura in 15-20 minuti. La somministrazione di soluzioni con glucosio e insulina in rapporto di 1 UI ogni 3 g di glucosio è efficace per diminuire la kaliemia, perché agisce ridistribuendo il potassio nelle cellule. Vengono utilizzate anche  $\beta_2$ -stimolanti (albuterolo) 10-20 mg diluiti in 4 mL e inalati in 10 minuti, diuretici tipo furosemide e bumetanide, in caso di insufficienza renale resine a scambio cationico: sodio polistirensulfonato 1 g/kg per via rettale o per os. Si ricorre infine a dialisi quando in corso di IRA le altre misure terapeutiche hanno fallito.

### ***Natriemia***

La natriemia esprime la relazione tra soluti e acqua corporea ed è connessa allo stato di idratazione; il sodio esercita la maggior parte



del potere osmotico dei liquidi in cui è presente.

I valori considerati normali sono di 136-145 mEq/L.

- *Iponatriemia*: l'iponatriemia viene generalmente definita come una concentrazione sierica di sodio  $<135$  mEq/L (135 mmol/L) ed è considerata severa quando i livelli sierici del catione discendono  $<125$  mEq/L. Si distingue in:

- *ipervolemica*, frequente nei pazienti più anziani e in quelli con scompenso cardiaco congestizio, insufficienza renale e grave epatopatia. Il trattamento ottimale si basa sulla ridotta somministrazione di liquidi;

- *normovolemica*, in soggetti con modica disfunzione cardiaca o renale sottoposti a infusione di soluzioni ipotoniche. L'approccio terapeutico si basa su soluzioni clorurate isotoniche e moderata somministrazione di liquidi;

- *ipovolemica*, rara nei pazienti chirurgici, in caso di inadeguata reintegrazione di acqua e sodio o di gravi perdite per diarrea e vomito o raccolte nel terzo spazio come nei casi di peritonite. La terapia consiste in una maggiore somministrazione di acqua e di sodio.

## Monitoraggio e assistenza al paziente

---

L'assistenza al paziente nel periodo postoperatorio ha lo scopo di identificare e prevenire l'insorgenza di complicanze. L'incidenza di complicanze è elevata nelle prime 24 ore, pertanto le osservazioni cliniche e strumentali dovrebbero essere intensificate in questo periodo.

Il monitoraggio del postoperatorio immediato è particolarmente indirizzato al recupero delle funzioni fisiologiche del paziente, in particolare quelle cardiocircolatorie, respiratorie e neurologiche. Ciò comporta un'attenta valutazione della frequenza respiratoria, saturazione di ossigeno, pressione sistolica e frequenza cardiaca, livello di coscienza e temperatura corporea: tali parametri devono essere attentamente osservati in sala risveglio per circa un'ora.

Un'iniziale insufficienza respiratoria è frequentemente il primo segno di un cambiamento della funzionalità cardiologica o neurologica. Occorre pertanto concentrarsi sull'efficienza del sistema respiratorio monitorando frequenza, ritmo e profondità del respiro.

Occasionalmente può verificarsi depressione respiratoria indotta da oppiacei o gas anestetici, che si manifesta con ipoventilazione o bradipnea. In quest'ultimo caso si impone il ricorso a ossigenoterapia.

Nelle prime ore del postoperatorio, la saturazione di ossigeno misurata a mezzo di saturimetro dovrebbe essere circa del 95% anche in corso

di ossigenoterapia. Nel caso si sospetti ipercapnia o ipossia occorre eseguire un'emogasanalisi.

Il monitoraggio della funzione cardiaca prevede la valutazione di: frequenza cardiaca, ritmo e ampiezza del polso, pressione arteriosa, tempo di riempimento capillare, colore e temperatura degli arti.

Particolare attenzione merita il valore della pressione arteriosa sistolica minima; infatti una diminuzione di quest'ultima, se associata a tachicardia, può indicare emorragia e shock anche se la pressione arteriosa massima rimane nei limiti della norma come meccanismo di compenso. Modesti aumenti della pressione arteriosa tendono a risolversi spontaneamente nell'arco di 1-3 ore dopo l'intervento chirurgico. Innalzamenti più marcati impongono una terapia antipertensiva per via parenterale. La tachicardia può inoltre indicare, con la ripresa dello stato di coscienza, dolore molto intenso, ansia o sovraccarico di liquidi.

Prima del trasferimento in reparto, i pazienti devono essere in grado di rispondere alla stimolazione verbale. Un ritardo nella ripresa dello stato di coscienza dopo il risveglio può indicare una situazione di shock imminente. Il delirio postoperatorio è frequente nell'immediato periodo postoperatorio, particolarmente nei pazienti anziani e affetti da demenza. Sembra vi sia un'associazione tra l'uso di anticolinergici somministrati prima e dopo l'intervento, al fine di ridurre le secrezioni delle vie aeree superiori, e l'insorgenza di delirio; lo stesso effetto è stato osservato con l'uso di oppioidi e antagonisti H<sub>2</sub>.

Nel postoperatorio intermedio si assiste alla stabilizzazione definitiva dei parametri vitali e all'iniziale guarigione della ferita chirurgica. È fondamentale in questa fase, oltre alla valutazione dei parametri vitali, il monitoraggio delle funzionalità respiratoria, renale e vescicale, epatica, gastrointestinale mediante esami di laboratorio e strumentali. Molta attenzione dovrà essere posta all'andamento della curva termica, al trattamento della ferita chirurgica e alla gestione di eventuali drenaggi.

## **Funzionalità respiratoria**

Tosse, fame d'aria e tachipnea sono i sintomi associati a problemi respiratori quali broncopolmonite acuta, aspirazione di contenuto gastrico, collasso polmonare lobare, pneumotorace. La visita accurata del paziente e una radiografia del torace in due proiezioni sono fondamentali per porre una diagnosi precoce. Fame d'aria e respirazione superficiale possono talora essere i sintomi di atelettasia periferica, non sempre visualizzabile radiologicamente. La respirazione superficiale, dovuta alla distensione addominale conseguente a laparotomie, è conseguenza della riduzione dell'escursione diaframmatica; la tachipnea e la fame d'aria, se

associati ad atelettasia lobare, sono i sintomi dell'embolia polmonare e devono essere trattati immediatamente in modo aggressivo.

### **Funzionalità renale e vescicale**

La concentrazione plasmatica dell'azoto ureico e della creatininemia sono gli indici di funzionalità renale più utilizzati. La funzionalità renale, il controllo della pervietà e funzionalità delle vie escrettrici urinarie vengono monitorate mediante la misurazione del volume della diuresi giornaliera. Il monitoraggio della diuresi mediante catetere vescicale a permanenza è necessario durante tutti gli interventi di chirurgia maggiore, pelvica e in urgenza. La ritenzione urinaria è frequente nel periodo postoperatorio e la causa più frequente può essere l'ostruzione del catetere. In tal caso sarà facilmente apprezzabile all'esame clinico il *globo vescicale*. Un'eventuale oliguria può essere dovuta a ipotensione o ipovolemia causata da inadeguato reintegro idroelettrolitico e deve essere tempestivamente trattata per evitare la progressione a insufficienza renale acuta. In presenza di ipovolemia è necessario il reintegro idroelettrolitico e il monitoraggio della pressione venosa centrale (PVC). La PVC è determinata mediante un catetere, solitamente introdotto per via transgiugulare o in succlavia, la cui punta deve essere posizionata a livello della vena cava superiore o dell'atrio destro; in caso di normale PVC la maggior parte dei pazienti risponde a piccole infusioni endovenose di diuretici dell'ansa (40 mg di furosemide). Si tratta di un tubo in lattice, di poliuretano, oppure di silicone che viene inserito nella vescica del paziente attraverso l'uretra, per consentire il drenaggio dell'urina del paziente che liberamente fluisce dalla vescica e viene raccolta in un sacchetto. Viene inserito prima o durante tutti gli interventi di chirurgia maggiore allo scopo di ottenere un corretto bilancio "entrate-uscite" o nel periodo postoperatorio intermedio qualora si verifichi ritenzione urinaria. La rimozione si effettua solitamente in terza-quarta giornata postoperatoria dopo *ginnastica vescicale*, che consiste nell'intermittente apertura-chiusura del dispositivo per far riprendere progressivamente l'attività contrattile della vescica. L'accurata gestione del catetere e dell'urinometro sono fondamentali per ridurre il rischio di infezione delle vie urinarie.

### **Funzionalità epatica**

Durante l'intervento chirurgico può verificarsi una diminuzione del flusso ematico al fegato; le funzioni epatiche sono pertanto rallentate transitoriamente e di solito non comportano manifestazioni cliniche apprezzabili in un organo sano.

Il monitoraggio della funzionalità epatica si esegue con il controllo di

alcuni parametri ematochimici: transaminasi, g-GT, fosfatasi alcalina, bilirubina, fattori della coagulazione, albumina.

## **Funzionalità gastrointestinale**

È importante nel periodo postoperatorio valutare alcuni segni clinici e parametri per monitorare la ripresa della funzionalità dell'apparato gastrointestinale.

Nausea e vomito sono comuni nel postoperatorio intermedio e sono dovuti solitamente all'uso dei farmaci anestetici, di oppiacei e anche di alcuni antibiotici quali eritromicina e metronidazolo, quando somministrati oralmente. Il riflesso del vomito può essere innescato anche dalla stimolazione orofaringea da parte del sondino nasogastrico, dall'aspirazione postoperatoria delle secrezioni o da stimolazioni del sistema vestibolare.

Un vomito sostenuto per più di 48 ore dall'intervento chirurgico può essere causato da transitoria paresi della normale peristalsi di stomaco e tratto intestinale. Talora può presentarsi la dilatazione gastrica acuta caratterizzata da un'adinamia del viscere che può comparire successivamente a interventi addominali. Nausea e vomito possono essere causati anche da alterazioni elettrolitiche.

Nel postoperatorio intermedio sono frequenti disordini intestinali di tipo adinamico, le cui manifestazioni cliniche sono la diarrea e la costipazione.

Una diarrea transitoria segue frequentemente gli interventi chirurgici addominali e può essere considerata fisiologica nella fase iniziale di resezione colica. Al contrario episodi diarroici nel periodo postoperatorio intermedio, per esempio dopo interventi sull'aorta addominale, possono indicare ischemia del grosso intestino conseguente alla legatura dell'arteria mesenterica inferiore.

La comparsa della peristalsi, la canalizzazione dell'alvo ai gas e alle feci sono indici di ripresa della funzione gastrointestinale. La valutazione del numero delle scariche alvine giornaliere e le caratteristiche delle feci sono utili per l'identificazione di patologie infiammatorie, di emorragie o di alterazioni dell'eliminazione biliare. L'entità della diarrea e quella del ristagno gastrico devono essere accuratamente valutate per programmare il reintegro idroelettrolitico. La corretta valutazione idroelettrolitica deve considerare la presenza di eventuali drenaggi e del contenuto gastrico.

## **Drenaggi**

Per drenaggio si intende la fuoriuscita di liquido organico, aria, trasudati o essudati da una cavità (torace, addome) o da una particolare zona (ferita chirurgica, campo operatorio, cavità ascessuale) tramite tubi composti in lattice, PVC o silicone. I drenaggi

permettono l'eliminazione di aria, siero, acqua, linfa, secrezioni intestinali, liquido pleurico, bile, pus, che si sono eventualmente formati in cavità preformate durante l'intervento o nel postoperatorio. Nel postoperatorio intermedio precoce è importante monitorare a intervalli regolari (almeno 3 volte nelle 8 ore) la quantità e la qualità del liquido drenato. Segni di probabile complicanza seria sono rappresentati dall'abbondante e repentina fuoriuscita dai drenaggi di aria, sangue, materiale enterico, biliare, fecale, purulento o di urine. L'assistenza al paziente portatore di drenaggio, indipendentemente dal tipo e dalla sua locazione, deve prevedere:

- monitoraggio sistematico del punto di inserzione del drenaggio (valutare la presenza di arrossamenti, raccolte purulente, sanguinamento, decubito, inefficace fissazione alla cute);
- mantenimento dell'asepsi durante la gestione del drenaggio, in particolare durante l'interruzione della chiusura del sistema per il cambio del sacco di raccolta;
- monitoraggio del bilancio idrico del paziente (particolare attenzione durante la mobilitazione del paziente!).

### **Sondino nasogastrico**

La quantità e le caratteristiche del contenuto gastrico possono essere valutate mediante l'inserimento di un sondino nasogastrico. Il sondino nasogastrico è un tubo flessibile in materiale sintetico inserito attraverso una narice fino ad arrivare nello stomaco. Ha una funzione prevalentemente decompressiva, previene il vomito e fa parte del trattamento della distensione gastrica che si verifica in pazienti con occlusione intestinale. Evita l'ingresso di sostanze provenienti dal tratto gastroenterico nell'albero broncopolmonare, che potrebbero provocare broncopolmoniti *ab ingestis*. Il sondino nasogastrico è utilizzato di routine negli interventi chirurgici per prevenire alcune complicanze postoperatorie (vomito, aspirazione bronchiale, ileo paralitico) e per ridurre i tempi di degenza. Gli aggiornamenti più recenti in chirurgia generale indicano peraltro che il sondino nasogastrico dovrebbe essere rimosso il più presto possibile per favorire un'adeguata respirazione ed evitare alcune complicanze che talora accompagnano il posizionamento protratto del sondino (decubito con lesioni della mucosa esofagea, faringiti ecc.).

### **Esami di laboratorio**

Il monitoraggio del paziente sottoposto a interventi di chirurgia maggiore richiede la valutazione quotidiana dei seguenti parametri: esame emocromocitometrico, azotemia, glicemia, elettroliti plasmatici, prove di coagulazione, volume ed esame delle urine. In alcuni casi è necessario determinare in maniera seriata altri parametri

(glicemia, proteina C reattiva).

Nei pazienti che devono essere mantenuti in nutrizione parenterale totale protratta, è opportuno valutare l'equilibrio acido-base almeno una volta alla settimana, fino alla stabilizzazione delle condizioni generali.

## Complicanze postoperatorie

Non esiste un consenso nella letteratura medico-scientifica su come definire e classificare per gravità le complicanze successive a un intervento chirurgico. Spesso vengono utilizzati termini quali "complicanze maggiori" o "minori", senza che sia precisato su quali elementi obiettivi si basa questa classificazione di gravità.

Nel tentativo di superare questi ostacoli, è stata proposta nel 2004 da un gruppo chirurgico di Zurigo una nuova classificazione, che definisce semplicemente "complicanza" ogni deviazione dal normale decorso postoperatorio e classifica la gravità in funzione delle risorse impiegate per fronteggiarla, come riportato nella [Tabella 3.25](#).

**Tab. 3.25.** Classificazione delle complicanze chirurgiche secondo Clavien-Dindo.

### Definizione

Ogni deviazione da un normale decorso postoperatorio, senza necessità di terapia farmacologica o di intervento chirurgico, endoscopico o radiologico

I trattamenti consentiti nel Grado I sono: antiemetici, antipiretici, analgesici, diuretici, elettroliti e fisioterapia. Questo grado include anche le infezioni di ferita trattate al letto

È richiesta una terapia con farmaci diversi da quelli permessi nel Grado I  
Emotrasfusioni e nutrizione parenterale totale sono compresi in questo gruppo

È richiesto un intervento chirurgico, endoscopico o radiologico

L'intervento non richiede anestesia generale

L'intervento richiede anestesia generale

Complicanza che mette a rischio la sopravvivenza e richiede il ricovero in Terapia Intensiva o subintensiva (comprese le complicanze a carico del SNC: emorragia cerebrale, ictus cerebrale, emorragia subaracnoidea, con esclusione di attacco ischemico transitorio)

Affezione funzionale di un solo organo (compresa l'insufficienza renale che richiede trattamento dialitico)

Affezione funzionale multiorganica

Decesso del paziente

Sufficiente "instabilità" e viene aggiunto al Grado della complicanza qualora, al momento della dimissione, il paziente continui a soffrirne. Indica la necessità di un follow-up per valutare in modo compiuto l'entità della complicanza rilevata

Questo metodo di classificazione è stato validato in una coorte prospettica di migliaia di pazienti sottoposti a chirurgia elettiva. Recentemente, la validità del metodo è stata criticamente rivalutata per mezzo di un'analisi sistematica degli studi pubblicati in cui esso è

stato impiegato testando, inoltre, in modo prospettico la variabilità interosservatore nel classificare i medesimi eventi, risultata molto buona. Ciò ha portato alla conclusione che la classificazione delle complicanze chirurgiche di Clavien-Dindo è valida e applicabile a molti settori della chirurgia e che molte classificazioni poco accurate o soggettive dovrebbero essere abbandonate.

## Criteri di ammissione in Unità di Terapia Intensiva

Il ricovero in Unità di Terapia Intensiva si rende necessario dopo interventi di chirurgia maggiore o di trapianti per il sostegno delle funzionalità vitali del paziente in condizioni di rischio di vita adottando un monitoraggio cardiorespiratorio e metabolico che non sarebbe attuabile nei reparti di degenza ordinaria. Nella chirurgia d'elezione, il ricovero in Terapia Intensiva nel postoperatorio può essere programmato prima dell'intervento in relazione alla presenza di gravi comorbidità cardiocircolatorie, respiratorie, neurologiche, muscolari o per pazienti in grave stato di defedazione. Nel postoperatorio i criteri di ammissione alla Terapia Intensiva sono definiti da alcuni parametri obiettivi, segni vitali ed esami di laboratorio riassunti in [Tabella 3.26](#).

**Tab. 3.26.** Segni vitali ed esami di laboratorio che indicano la necessità di ricovero in Terapia Intensiva.

### Segni vitali e laboratorio

- ~~Natemia~~ ~~Cambiamenti~~ ~~per~~ ~~Sistema~~ ~~del~~
- ~~PaO<sub>2</sub> media~~ ~~<60 mmHg~~ o SaO<sub>2</sub> <90%
- ~~Grave~~ ~~bradicardia~~ <40 bpm
- ~~Circolazione~~ ~~>800 mg/dL~~
- ~~PaO<sub>2</sub> media~~ >15 mmHg/dL

oppure

- PAO<sub>2</sub> media <60 mmHg che non risponde al ripristino della volemia
- Frequenza respiratoria >35 o <9 atti respiratori/min
- Compromissione neurologica

## Gestione della ferita chirurgica

Uno degli aspetti più importanti nella gestione del paziente nel periodo postoperatorio è il trattamento della ferita chirurgica sino alla sua guarigione. Per tale ragione è necessario conoscere la fisiopatologia del processo di riparazione della ferita.

Per ferita chirurgica si intende una lesione acuta della cute, creata intenzionalmente in condizioni di asepsi per fini diagnostici, ma soprattutto terapeutici.

La riparazione di una ferita avviene in quattro fasi ben definite.

■ **Fase emostatica:** rappresenta la risposta locale all'emorragia, provocata dalla rottura dei vasi sanguigni, mediante l'azione dei trombociti e l'attivazione dei fattori tissutali della coagulazione. Questa fase è caratterizzata dalla formazione di un coagulo, struttura che occupa la ferita costituita da una rete di fibrina nella quale rimangono imprigionati gli elementi corpuscolati del sangue. Questo coagulo è poco aderente alle pareti e può essere rimosso facilmente anche da piccoli traumi.

■ **Fase infiammatoria:** l'infiammazione, risposta tipica dell'organismo agli insulti patogeni, nel caso della ferita provvede alla circoscrizione e all'eliminazione dell'agente microbico, degli eventuali corpi estranei e delle cellule necrotiche, ma anche all'attivazione di quei fattori che sono alla base dei successivi processi proliferativi e quindi della riparazione o sostituzione del tessuto danneggiato. Comporta vasodilatazione e trasudazione plasmatica e la proliferazione dei macrofagi, cellule mononucleate dotate di capacità fagocitica, che insieme ai granulociti neutrofili provvedono alla detersione della ferita. La reazione infiammatoria inizia immediatamente dopo il trauma e dura qualche giorno, prolungandosi anche durante la fase successiva. In questa fase la ferita si presenta edematosa e fortemente arrossata.

■ **Fase proliferativa:** ha inizio già a qualche ora di distanza dall'evento lesivo e ha lo scopo di sostituire il coagulo con una struttura solida e definitiva. È contraddistinta dalla proliferazione cellulare delle strutture epiteliali, endoteliali e connettivali presenti ai margini della ferita, che dà origine a un tessuto detto di granulazione per il suo caratteristico aspetto granuloso.

■ **Fase della maturazione:** corrisponde a quella fase in cui la ferita, inizialmente edematosa e arrossata, viene stabilmente e definitivamente chiusa da una cicatrice con caratteristiche ben diverse: di colorito pallido, liscia, anelastica, priva di annessi cutanei con irrorazione e innervazione ridotte. Questa fase dura almeno tre settimane, ma a volte prosegue anche per mesi o per anni.

Le ferite possono andare incontro a guarigione con tre modalità differenti.

■ **Per prima intenzione:** è il caso delle ferite da taglio, un esempio è appunto quella chirurgica, sempre a margini netti e soprattutto suturate. Tale procedimento, infatti, riducendo al minimo la perdita di



sostanza per accostamento dei lembi, ne favorisce il riempimento da parte del tessuto di granulazione con tempi di cicatrizzazione veloci e risultati estetici buoni.

■ **Per seconda intenzione:** riguarda le ferite non suturate e quindi lasciate aperte, per scelta o per necessità. In questi casi il tessuto di granulazione, che si forma sul fondo della lesione, per riempirla deve procedere dal basso verso la superficie con un processo che richiede tempi più lunghi e che può determinare danni estetici anche gravi. Appartengono a questo gruppo:

- *ferite lacero-contuse* caratterizzate da margini frastagliati e poco vitali, da aree necrotiche e dalla presenza di ematomi, situazioni che predispongono all'infezione;
- *ferite inquinate o infette* quali sono quelle traumatiche particolarmente contaminate o quelle chirurgiche interessanti siti infetti come si verifica in presenza di ascessi o fistole o dermatopatie;
- *ferite con perdita di sostanza* rappresentate tipicamente dalle ustioni per la loro estensione in larghezza, per l'irregolarità dei margini, per la presenza di aree necrotiche, per i fenomeni essudatizi.

■ **Per terza intenzione:** questo tipo di guarigione riguarda le ferite chirurgiche che hanno subito, nel decorso postoperatorio, una deiscenza parziale o totale. Il trattamento di questa complicanza prevede la riapertura completa della ferita, la sua accurata detersione, l'asportazione delle aree necrotiche, un adeguato zaffaggio. In un secondo momento, valutata la situazione locale e dopo aver escluso la presenza di focolai di infezione, si può procedere a una nuova sutura dei lembi.

### **Medicazione delle ferite**

Il tipo di medicazione va scelto in funzione della sede, dell'estensione, del tipo e della condizione della ferita. La medicazione deve essere:

- impermeabile ai batteri e ai liquidi;
- permettere l'evaporazione dal letto della ferita;
- permettere un buon isolamento termico;
- per le ferite che guariscono per seconda intenzione promuovere un ambiente umido del letto della ferita.

Queste indicazioni valgono anche per le ferite infette. In questo caso però la medicazione andrà cambiata più spesso.

È molto importante lavarsi le mani prima e dopo aver effettuato la medicazione o aver toccato il sito chirurgico. Per la detersione delle ferite che guariscono per prima intenzione si utilizza soluzione salina

sterile fino a 48 ore dall'intervento. Le ferite devono essere protette con medicazioni sterili per 24-48 ore. Si può permettere la doccia 48 ore dopo l'intervento (questa raccomandazione si riferisce alle ferite che guariscono per prima intenzione). La ferita va coperta: se il paziente ha una medicazione di garza e questa si bagna va sostituita subito dopo la doccia. Non è necessario, anzi inutile, usare antibiotici topici per le ferite che guariscono per prima intenzione. È bene utilizzare tecniche asettiche *no touch* per cambiare o rimuovere la medicazione.

## **Cambiamenti dello stato mentale**

Il periodo postoperatorio è talora caratterizzato da una serie di cambiamenti nello stato mentale del paziente, spesso denominati genericamente "confusione mentale". Manifestazioni comuni includono l'obnubilamento della coscienza, disturbi percettivi, discorsi incoerenti, agitazione e più raramente comportamenti distruttivi o autolesionisti. In alcuni casi, invece, il quadro sintomatologico è caratterizzato da disturbi dell'orientamento spazio-temporale, apatia, stupor e presenza di movimenti stereotipati (pizzicare le coperte). Queste alterazioni sono più marcate in pazienti con anamnesi di alcolismo o tossicodipendenza.

La più frequente alterazione dello stato mentale è il *delirium* o sindrome cerebrale organica acuta. Compagnono fluttuazioni dello stato di coscienza, con andamento sinusale rispetto allo stato di lucidità. Può comparire una grave psicosi, associata ad allucinazioni di tipo tattile, uditivo, olfattivo, visivo, con temi paranoici e deliri. In ordine temporale i primi segni da riconoscere sono i disturbi comportamentali, agitazione, impulsività, disinibizione e litigiosità. Il quadro clinico varia in relazione alla personalità del paziente; sono presenti comportamenti bizzarri e alterazioni del ritmo sonno-veglia che è solitamente invertito. Nella maggior parte dei casi, a meno dell'esistenza di particolari patologie di base, la sintomatologia si risolve definitivamente nell'arco di 1-4 settimane.

La diagnosi di *delirium* è basata sull'osservazione clinica del paziente nelle 24 ore e sulla raccolta delle informazioni sui familiari del paziente. La comparsa di *delirium* postoperatorio in pregressi interventi chirurgici costituisce un sensibile fattore predittivo.

Il *delirium* riconosce a livello eziopatogenetico qualunque alterazione funzionale che crei turbe dell'omeostasi. I pazienti anziani sono particolarmente vulnerabili allo sviluppo di demenza o insufficienza cerebrovascolare nell'immediato postoperatorio. L'insorgenza di *delirium* è correlata a: ipoperfusione cerebrale per diminuzione della gittata cardiaca, affezioni del sistema nervoso centrale, uso protratto di alcuni farmaci (narcotici, barbiturici, benzodiazepine,

antidepressivi).

Differente è la *sindrome da reparto di Terapia Intensiva*: un *delirium* con tratti psicotici e deliranti la cui eziologia è multifattoriale, ma da riferirsi prevalentemente allo stress correlato alla permanenza in un reparto di Terapia Intensiva.

Il *delirium post-cardiotomico* si manifesta dopo interventi chirurgici a cuore aperto, dopo 3-4 giorni di apparente lucidità, con disorientamento, confusione mentale ed è normalmente correlato a un basso indice cardiaco e quindi a ipoperfusione cerebrale e ipossia.

I farmaci di scelta nel *delirium* postoperatorio sono i neurolettici, perché causano raramente ipotensione ortostatica, purché si presti molta attenzione agli effetti di tipo piramidale. Normalmente i farmaci più utilizzati sono l'aloiperidolo alla dose di 2-5 mg per os o im oppure il lorazepam.

La necessità di proseguire il trattamento farmacologico deve essere rivalutata a intervalli di 24 ore; la maggior parte dei pazienti si stabilizza entro 72 ore.

## **Temperatura corporea**

La temperatura corporea è un parametro fondamentale che condiziona le esigenze fisiologiche di un organismo vivente. Le reazioni chimiche atte alla conservazione della vita possono avvenire solo in un determinato intervallo di temperatura. Nei mammiferi, animali omeotermi, la temperatura media è mantenuta da meccanismi endogeni di termoregolazione. La temperatura corporea è il risultato dell'equilibrio tra termogenesi (l'attività muscolare, il metabolismo basale, l'azione dinamica specifica degli alimenti, la vasocostrizione) e termodispersione (respirazione e *perspiratio insensibilis*).

Nell'uomo i centri regolatori sono situati nell'ipotalamo, il termostato fisiologico in grado di elaborare i segnali caldo-freddo provenienti da recettori periferici e generare segnali efferenti per la produzione e la dispersione del calore mediante il sistema simpatico e somatomotorio.

La temperatura fisiologica di un uomo adulto è compresa in un intervallo di 36,4-37,2 °C, ha un ritmo circadiano che tocca i valori minimi tra le 4 e le 6 del mattino e il massimo nel tardo pomeriggio tra le 17 e le 20. Nella donna esiste un'alterazione correlata al ciclo mestruale, con un aumento di 0,6 °C dall'ovulazione fino alla mestruazione. Oscillazioni fisiologiche giornaliere della temperatura corporea avvengono in rapporto ai pasti, al tono neurovegetativo, al lavoro fisico.

### **Ipertermia**

È un innalzamento della temperatura corporea senza variazione

dell'attività di termoregolazione. L'ipertemia è fisiologica nell'immediato postoperatorio e dovuta al rilascio di IL-1 da parte dei tessuti danneggiati. L'ipertermia è una condizione del corpo che può verificarsi per causa di particolari condizioni climatiche tipiche dell'estate, ovvero alta temperatura dell'aria, alta umidità e prolungata esposizione al sole. È diversa dalla febbre, perché la febbre è una risposta dell'organismo a uno stato di infezione e insorge a prescindere dalla temperatura esterna, su comando della regione preottica dell'ipotalamo anteriore; l'ipertermia invece insorge senza questo comando, indotta solo dalla temperatura esterna.

### Febbre

La febbre o piressia è un segno clinico; rappresenta uno stato patologico temporaneo che comporta un'alterazione del sistema di termoregolazione ipotalamica e una conseguente elevazione della temperatura corporea al di sopra del valore considerato normale (circa 36,8 °C per gli esseri umani in condizioni basali).

A seconda del valore della febbre (misurazione ascellare) questa può essere classificata in vari modi (Tab. 3.27). In risposta a un processo infiammatorio, i macrofagi secernono citochine che agiscono a livello locale e sistemico. In particolare le IL-1 e IL-6 attivano l'mPGES-1 (microsomal ProstaGlandin E Synthase-1) che segnala uno stato infiammatorio in corso determinando la produzione delle prostaglandine E2 (PGE2), che legandosi a particolari recettori situati su profonde strutture neurali provocano l'attivazione della *neotermogenesi* a livello ipotalamico (Fig. 3.8). Lo spostamento dell'asse termoregolatore ipotalamico ha come conseguenza una serie di modificazioni endocrine e metaboliche (aumento della produzione di glicocorticoidi, di aldosterone e ormone della crescita e della secrezione di proteine della fase acuta) e neurovegetative (deviazione del flusso ematico dal piano cutaneo a quello viscerale, aumento di pressione e frequenza cardiaca e diminuzione della sudorazione).

Tab. 3.27. Classificazione della febbre.

| Classificazione              |
|------------------------------|
| 37,5-38,3<br>Febbre lieve    |
| 38,4-39,0<br>Febbre moderata |
| 39,1-40,0<br>Febbre elevata  |
| >40,0<br>Iperpiressia        |

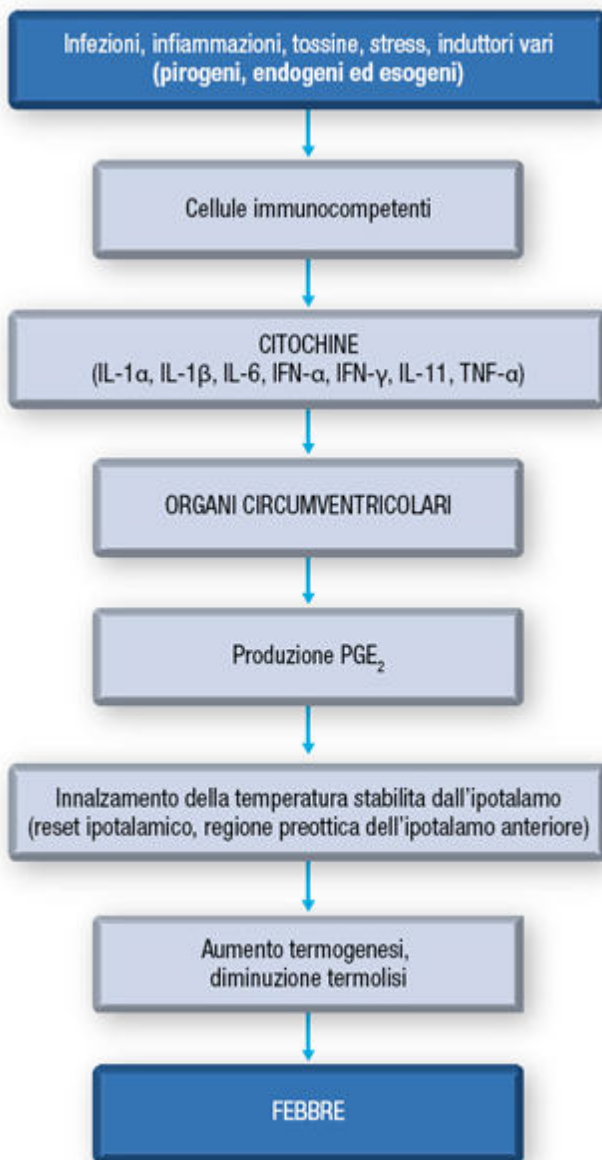


**Fig. 3.8.** Fisiopatologia della febbre.

Le cause più comuni della comparsa di febbre nel periodo postoperatorio sono rappresentate da infezione della ferita chirurgica, atelettasie, polmonite, infezione delle vie urinarie, colangite, ematoma, infezione del catetere venoso centrale ove presente. Un'infezione del catetere venoso centrale deve essere sempre sospettata e prontamente riconosciuta nel periodo postoperatorio in pazienti con febbre persistente e causa misconosciuta. Un rialzo

febrile è spesso osservato anche per cause non infettive quali reazioni alle trasfusioni, ematoma, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. A volte la piressia è l'unico segno di idiosincrasia o allergia a farmaci.

### ***Ipertermia maligna***

L'ipertermia maligna è una condizione caratterizzata da insorgenza di febbre, rigidità muscolare e mioglobinemica che compare durante l'anestesia generale.

I pazienti a rischio presentano elevata concentrazione di creatinfosfochinasi (CPK) muscolare a riposo e anormale test della contrattura all'alotano-cafeina eseguito sulla biopsia muscolare. L'ipertermia maligna è una malattia miopatica familiare rara, generalmente ereditata in via autosomica dominante, la cui causa sembra essere un difetto nel trasporto di calcio nel reticolo sarcoplasmatico. Compare in conseguenza all'esposizione ad anestetici inalatori alogenati (più frequentemente l'alotano, più raramente l'enflurano e l'isoflurano) e a miorilassanti depolarizzanti quali la succinilcolina. Il quadro sintomatologico è rappresentato da iperpiressia, rigidità muscolare (contrattura con silenzio elettromiografico) e slivellamento della coscienza. Si associano iperkaliemia, ipercalcemia, acidosi lattica e mioglobinuria. Il livello delle CPK raggiunge 20.000 U in 12-24 ore. La mortalità attuale è del 10%. L'ipertermia maligna è trattata con il dantriolene, che viene somministrato in maniera preventiva ai pazienti portatori di altre miopatie quali la distrofia muscolare, la distrofia miotonica e le miopatie congenite.

### ***Ipotermia***

Per ipotermia si intende un abbassamento  $< 35^{\circ}\text{C}$  della temperatura corporea. Nei pazienti chirurgici è principalmente dovuta all'anestesia generale, cui si associa una serie di condizioni quali la dispersione di calore per effetto dei gas freddi e secchi, dei liquidi freddi e della prolungata esposizione del corpo a temperature ambientali basse. Se non controllata, l'ipotermia può determinare importanti alterazioni cardiovascolari, endocrine e metaboliche come la diminuzione della clearance dei farmaci anestetici e dei curari e alterazioni della coagulazione e della crasi ematica. Nel periodo postoperatorio l'ipotermia aumenta l'incidenza di desaturazione e di ischemia miocardica in concomitanza di un aumento di adrenalina e cortisolo. Infine la riduzione della temperatura centrale comporta un allungamento dei tempi di risveglio dall'anestesia generale e dolore postoperatorio più elevato.

I brividi compaiono nel 50% dei pazienti con temperatura centrale di

35,5 °C e nel 90% dei pazienti con 34,5 °C e comportano l'aumento del consumo di ossigeno. In caso di comparsa nell'immediato postoperatorio occorre somministrare al paziente ossigeno e farmaci capaci di ridurre l'intensità delle contrazioni muscolari.

## **Dolore postoperatorio**

Il dolore è una percezione cosciente sensoriale assimilabile al tatto, l'olfatto, la vista e l'udito. È anche un processo dinamico caratterizzato dall'interazione di componenti sottocorticali e corticali del sistema nervoso centrale.

Il sistema algico è un sistema neurormonale divisibile in:

- *sistema afferenziale*, atto alla codifica degli impulsi nocicettivi dalla periferia ai centri superiori;
- *sistema di riconoscimento*, atto alla decodifica e interpretazione dell'informazione e all'elaborazione delle risposte motoria, neurovegetativa, endocrina e psicoemotiva;
- *sistema di modulazione*, atto al controllo degli impulsi nocicettivi afferenti mediante impulsi inibitori al midollo spinale.

La terapia antalgica si snoda sulle vie principali del dolore, può realizzarsi o bloccando le vie del sistema nocicettivo o attivando e amplificando il sistema antinocicettivo.

Il dolore postoperatorio è una risposta complessa al trauma tissutale causato dall'atto chirurgico, che induce ipersensibilità del sistema nervoso centrale.

La percezione del dolore è altamente soggettiva; pertanto è necessario attuare la terapia antalgica adeguandola all'intensità riportata da ogni singolo paziente, che può essere con buona approssimazione valutata con l'uso di apposite scale.

Il dolore postoperatorio è un tipico dolore acuto: è direttamente correlato all'entità del trauma chirurgico, insorge rapidamente e ha durata limitata nel tempo.

Il trattamento del dolore nel postoperatorio comporta misure farmacologiche (per es. l'analgesia sistemica) e misure non farmacologiche. Un obiettivo primario della terapia del dolore è il benessere del paziente; un obiettivo ugualmente importante è la ridotta morbilità e mortalità. Nell'anziano, la valutazione del dolore può essere difficile a causa delle alterazioni cognitive dovute alla malattia acuta oppure a causa della demenza senile. Il dolore postoperatorio negli anziani è trattato al meglio da un servizio dedicato alla terapia del dolore acuto, formato da medici (generalmente anestesisti) e da infermieri che si specializzano nelle diverse modalità del controllo del dolore postoperatorio. Si devono valutare con attenzione i parametri emodinamici e lo stato mentale del paziente, così come si devono comprendere appieno i diversi effetti dei farmaci negli anziani.

Un trattamento del dolore adeguato può migliorare le funzioni cardiovascolare e polmonare e, prevenendo lo stress della risposta al dolore postoperatorio, può ridurre l'incidenza di infarti del miocardio nel postoperatorio. La riduzione della funzione ventilatoria, dopo un intervento di chirurgia toracica o addominale, è causata soprattutto dal trauma chirurgico e dall'immobilizzazione dovuta al dolore postoperatorio. La terapia del dolore non può ristabilire la normale funzione ventilatoria, ma può aiutare a prevenire l'immobilizzazione permettendo al paziente di respirare profondamente e di tossire, migliorando la rimozione del muco ed evitando l'atelettasia. La prevenzione dell'atelettasia riduce il rischio

postoperatorio di polmonite e di ipossia.

Generalmente, un adeguato trattamento del dolore postoperatorio aiuta i pazienti ad una deambulazione precoce e migliora il loro stato funzionale, affrettando il ritorno nella comunità.

Le linee guida generali da seguire durante un trattamento farmacologico del dolore sono:

- il dolore non deve mai raggiungere intensità elevate;
- bisogna utilizzare intervalli di somministrazione brevi o tecniche di infusione continua;
- è meglio somministrare gli analgesici a tempo fisso e prima che il dolore riappaia.

Le modalità di somministrazione dei farmaci analgesici sono:

- *Via endovenosa (ev)*: è la principale via di somministrazione; permette di raggiungere un rapido effetto analgesico ed è più confortevole per il paziente rispetto alla via intramuscolare o sottocutanea. La somministrazione può avvenire in boli, a intervalli fissi o al bisogno, in infusione continua, tramite sistemi elettronici o pompe elastomeriche, o con l'associazione delle varie metodiche.
- *Metodi di somministrazione complessi*: sono più spesso usati negli interventi di chirurgia maggiore, quelli cioè a componente algica elevata. L'*analgesia controllata* (Patient-Controlled Analgesia, PCA) è una tecnica di infusione continua con la quale il paziente può autosomministrarsi il farmaco per via endovenosa o peridurale entro limiti prefissati.
- *Analgesia peridurale o epidurale*: la tecnica prevede il posizionamento di un catetere nello spazio peridurale. La procedura è indolore e viene eseguita in sala operatoria, in anestesia locale, prima dell'intervento chirurgico. Con un ago apposito si effettua una puntura nella regione lombare o toracica e si raggiunge lo spazio peridurale, localizzato esternamente alle membrane che rivestono il midollo spinale e le radici dei nervi. Attraverso l'ago si posiziona un sottile catetere che viene poi fissato alla cute della schiena, in maniera tale da consentire qualsiasi movimento. Attraverso il catetere peridurale si infondono farmaci analgesici.

## **Farmaci analgesici**

I farmaci attualmente in uso per il trattamento del dolore sono:

- *paracetamolo*, viene usato nel dolore di lieve entità, per via orale o endovenosa;
- *FANS* (farmaci antinfiammatori non steroidei), farmaci di prima scelta per il dolore acuto moderato; tra questo gruppo di sostanze si distingue il *ketorolac*, farmaco con effetto più selettivo, che viene utilizzato nel trattamento del dolore acuto postoperatorio di intensità moderata o severa;
- *oppioidi*, farmaci di scelta nella terapia del dolore medio-grave. L'oppioide più utilizzato è la morfina, che può essere somministrata per via endovenosa, sottocutanea, intramuscolare o per via peridurale in associazione agli anestetici locali. Tra gli oppioidi minori si classifica il *tramadolo*, meno potente della morfina, ma con una minore incidenza di effetti collaterali;
- *anestetici locali*, farmaci che impediscono la trasmissione del dolore dalla sede di insorgenza al sistema nervoso. Sono usati localmente per infiltrare la ferita chirurgica o per via peridurale in eventuale combinazione con gli oppioidi.



## **Fast Track Surgery**

La Fast Track Surgery (FTS), altrimenti detta Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), rappresenta un protocollo multidisciplinare di gestione del paziente chirurgico per ottimizzare le cure perioperatorie e avere come fine ultimo la diminuzione dello stress operatorio, del disagio postoperatorio e la riduzione di complicanze e degenza.

La FTS trae origine dalle recenti acquisizioni delle più moderne tecniche anestesilogiche, dallo sviluppo della chirurgia mininvasiva e dalla diffusione della medicina basata sulle evidenze.

Questa procedura si pone come obiettivo il ritorno precoce alle funzioni preoperatorie in termini di normale funzione gastrointestinale, controllo del dolore, mobilitazione e riduzione delle complicanze, utilizzando nel modo più razionale le tecniche anestesilogiche, i provvedimenti antalgici, la gestione perioperatoria, la scelta delle tecniche chirurgiche e le modalità del supporto nutrizionale. In effetti, studi recenti indicano un inferiore tempo di ricovero con il regime di FTS rispetto al management tradizionale, una significativa riduzione delle complicanze postoperatorie, una diminuzione dell'ileo postoperatorio, una più rapida ripresa dell'alimentazione solida e una più precoce canalizzazione dell'alvo a feci.

La FTS si realizza adottando alcuni provvedimenti prima, durante e dopo l'intervento chirurgico nel seguente modo.

### **■ Preoperatorio:**

- selezione del paziente (la maggior parte degli studi escludono: urgenze, ASA IV, procedure in casi di “addome ostile”, anziani e pazienti che necessitano riabilitazione);
- colloquio ed esauriente spiegazione del programma chirurgico (educazione del paziente);
- visita anestesilogica;
- non sospendere farmaci che il paziente assume abitualmente;
- nutrizione;
- nessuna preparazione intestinale.

### **■ Perioperatorio:**

- minor carico di liquidi (per una più rapida ripresa della canalizzazione e minori complicanze);
- mantenimento della normotermia durante l'intervento;
- utilizzo di lidocaina endovenosa;
- anestesia epidurale per il controllo del dolore postoperatorio (miglior controllo rispetto agli antalgici endovenosi e ridotto ileo postoperatorio);
- tecnica chirurgica videolaparoscopica.

## ■ **Postoperatorio:**

- controllo del dolore (epidurale, preferibile utilizzo di FANS rispetto a narcotici-oppiacei, pompe per il rilascio di anestetico locale a livello della ferita);
- rimozione del sondino nasogastrico;
- ripresa dell'alimentazione precoce nell'immediato postoperatorio;
- mobilitazione e deambulazione precoce.

## **Assistenza domiciliare**

Per assistenza domiciliare si intende l'insieme delle attività sanitarie e socio-assistenziali tra loro integrate erogate al domicilio di pazienti di qualsiasi età, che necessitano assistenza continuativa o limitata nel tempo e che sia sostenibile dal nucleo familiare. Questo tipo di assistenza permette di fornire presso il domicilio del paziente quei servizi e quegli strumenti che contribuiscono al mantenimento del massimo livello di benessere, salute e funzioni.

Gli obiettivi dell'assistenza domiciliare sono:

- assistere i pazienti con patologie trattabili a domicilio evitando il ricorso improprio al ricovero in ospedale o in residenze apposite;
- mantenere comunque le persone non autosufficienti al proprio domicilio;
- favorire il recupero delle capacità residue di autonomia e favorire le relazioni sociali;
- supportare i familiari e trasmettere competenze per autonomia di intervento.

L'assistenza domiciliare integrata è rivolta soprattutto a:

- pazienti con patologie in fase terminale;
- pazienti con riacutizzazione di patologie croniche;
- pazienti in dimissione protetta (da ospedale o residenze);
- bambini con patologie croniche e in condizioni di disagio sociale;
- portatori di gravi disabilità.

Le cure domiciliari si integrano con le prestazioni di assistenza sociale e con il supporto alla famiglia. Le prestazioni erogate sono accertate mediante strumenti di valutazione multiprofessionale e multidimensionali così da consentire l'elaborazione di un *Progetto di assistenza individuale sociosanitario integrato* (PAI).

Le cure domiciliari sono solitamente gestite e coordinate dal distretto sociosanitario delle Aziende sanitarie locali in collaborazione con i comuni. Le modalità di erogazione variano in base all'organizzazione dei servizi territoriali delle ASL.

Si distinguono le seguenti tipologie di cure domiciliari: assistenza domiciliare programmata (ADP), assistenza domiciliare integrata

(ADI) e ospedalizzazione domiciliare.

■ **Assistenza Domiciliare Programmata (ADP):** è un servizio rivolto a soggetti anziani affetti da patologie croniche e soggetti a scompenso. L'obiettivo è evitare il ricorso a forme di assistenza più complessa (ricovero ospedaliero, ADI). Si svolge mediante visita medica periodica (settimanale, quindicinale, mensile) da parte del medico di medicina generale al domicilio dell'assistito. Tale servizio è rivolto soprattutto a pazienti con gravi problemi di deambulazione, per esempio grandi anziani con deficit della deambulazione, portatori di protesi agli arti inferiori; patologie che necessitano controlli ravvicinati (insufficienza cardiaca in stadio avanzato; insufficienza respiratoria con grave limitazione funzionale; arteriopatia obliterante degli arti inferiori in stadio avanzato; gravi arteriopatie degli arti inferiori con grave limitazione funzionale; cerebropatici e cerebrolesi, con forme gravi; paraplegici e tetraplegici).

Le principali funzioni dell'ADP consistono nel monitoraggio dello stato di salute, nel controllo delle condizioni igieniche e caratteristiche fisiche e psichiche del singolo paziente, nel fornire indicazioni circa il trattamento dietetico, l'attivazione di programmi individuali con carattere di prevenzione o di riabilitazione. Responsabile del servizio di ADP è il medico di medicina generale.

■ **Assistenza Domiciliare Integrata (ADI):** è un servizio più complesso che permette l'assistenza a domicilio con programmi personalizzati, evitando il ricovero, in ospedale o in casa di riposo, per un tempo maggiore del necessario. Le forme di ADI sono due:

- *ADI semplice*, rivolta a persone non totalmente autosufficienti, in genere anziani, include prestazioni infermieristiche o riabilitative più semplici, come medicazioni, prelievi del sangue o cambi di catetere;
- *ADI complessa*, rivolta a persone gravemente ammalate non autosufficienti, che hanno necessità complesse. Comprende un insieme di cure mediche, infermieristiche, riabilitative e assistenziali. La richiesta è valutata da una commissione composta da medici, operatori dei servizi sociali, infermieri e altre eventuali figure professionali.

■ **Ospedalizzazione domiciliare:** è un servizio in cui si crea una forma di continuità assistenziale fra ospedale e territorio, per realizzare con la massima affidabilità il programma terapeutico prescritto dal centro ospedaliero di riferimento. Si tratta di un'assistenza a domicilio che consente di garantire al paziente tutte le prestazioni che normalmente vengono erogate in ospedale. È rivolta a pazienti adulti e pediatrici che, concluso l'iter diagnostico curativo e

terapeutico ospedaliero, richiedono interventi di carattere sanitario e/o sociale effettuabili a domicilio. Le malattie cerebrali croniche, i tumori, le ischemie cardiache, le malattie dei vasi sanguigni periferici, le complicanze di stati prolungati di immobilità sono alcune delle patologie per le quali viene comunemente richiesto tale servizio.

L'ospedalizzazione domiciliare comprende:

- la presenza infermieristica a domicilio per almeno 2 ore al giorno;
- una visita giornaliera da parte di un medico dell'ospedale (o del medico generico, in collegamento con la divisione ospedaliera di riferimento);
- un collegamento telefonico permanente con l'équipe ospedaliera;
- la possibilità di visite specialistiche;
- una segreteria organizzativa.

La divisione ospedaliera che ha in carico il malato è responsabile del servizio e della cura, a differenza degli altri tipi di assistenza domiciliare, che si svolgono con la supervisione del medico di medicina generale. Teoricamente questo tipo di assistenza presenterebbe il duplice vantaggio di una migliore qualità di vita del paziente e una notevole riduzione dei costi a livello del sistema nazionale.

### **Lecture suggerite**

- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience, *Ann Surg* 2009;250(2):187-96.
- Counihan TC, Favuzza J. Fast track colorectal surgery. *Clin Colon Rectal Surg* 2009 Feb;22(1):60-72.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2): 205-13.
- Dumville JC, McFarlane E, Edwards P et al. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Apr 21;4.
- Florschütz AV, Fagan RP, Matar WY et al. Surgical site infection risk factors and risk stratification. *J Am Acad Orthop Surg* 2015 Apr;23:S8-S11.
- Lyon A, Payne CJ, Mackay GJ. Enhanced recovery programme in colorectal surgery: Does one size fit all? *World J Gastroenterol* 2012;18:5661-3.
- Nanavati AJ, Prabhakar S. Fast-track surgery: Toward comprehensive peri-operative care, *Anesth Essays Res* 2014 May-Aug;8(2):127-33.
- Nanavati AJ, Prabhakar SA Comparative study of fast track versus traditional care protocols in gastrointestinal surgery. *J Gastrointest Surg* 2014;18:757-67.
- McCoy CC, Englum BR, Keenan JE et al. Impact of specific postoperative complications on the outcomes of emergency general surgery patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2015 May;78(5):912-919.
- Moghadamyeghaneh Z, Hanna MH, Carmichael JC et al. Nationwide analysis of outcomes of bowel preparation in colon surgery. *J Am Coll Surg*. 2015 May;220(5):912-20.
- Papachristou GI, Muddana V, Yadav D et al. Comparison of BISAP, Ranson's,

- APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010 Feb;105(2):435-41.
- Ruscio M, Cenci A, Milanesi B, Bracco G. Linee guida per gli esami preoperatori. *Riv Med Lab JLM* 2001;2(S1).
- Ruscio M, Esami preoperatori: il documento NICE. *Riv Med Lab JLM* 2004;5(S2).
- Selby LV, Sjoberg DD, Cassella D et al. Comparing surgical infections in National Surgical Quality Improvement Project and an Institutional Database. *J Surg Res* 2015 Jun 15;196(2):416-20.

## Capitolo 4

# Principi di tecnica chirurgica

L. Boni, E. Cassinotti, A. Benevento, P. Castelli, G. Carcano, D. Donati, M. Ferrario, S. Ferraro, G. David, S.M. Tenconi, E.M. Colombo, M. Di Giuseppe

### Ambiente chirurgico

G. Carcano

### Complesso operatorio

Il complesso operatorio è quell'insieme di locali e strutture necessari all'esecuzione degli interventi chirurgici: è costituito dal *blocco operatorio* e da altri *locali di servizio*.

Il *blocco operatorio* comprende la sala o le sale nelle quali si svolgono gli interventi chirurgici, e altri ambienti utilizzati per la preparazione, l'induzione anestesiológica, il risveglio del paziente, la sterilizzazione dello strumentario, il lavaggio e la vestizione di chirurghi e strumentisti.

I *locali di servizio* comprendono le zone filtro, i depositi, la centrale di sterilizzazione.

La costruzione e l'organizzazione del blocco operatorio debbono essere finalizzate alla funzionalità e alla massima riduzione della contaminazione esogena: ogni supporto impiantistico e tecnologico deve garantire efficienza e sicurezza, secondo criteri che consentano un buon mantenimento delle condizioni igieniche.

Il complesso operatorio deve essere facilmente raggiungibile dai reparti di degenza, mentre deve essere escluso dalle grandi correnti di traffico dell'ospedale; le sale operatorie dovranno essere preferibilmente ubicate al lato nord dell'edificio.

## **Blocco operatorio**

La *sala operatoria* è in comunicazione diretta, attraverso due differenti porte, con il locale di lavaggio e vestizione del personale medico e paramedico che partecipa all'intervento e con il locale di preparazione e risveglio del paziente. Essa deve possedere dimensioni sufficientemente ampie per consentire la massima libertà di movimento e l'agevole collocazione delle molte apparecchiature che la chirurgia e l'anestesia moderna richiedono: la limitazione dello spazio vitale porta a contatti accidentali, che sono possibili fonti di contaminazione.

La sala operatoria deve avere dimensioni adeguate alle attività che vi si devono svolgere: in alcuni casi possono essere necessari macchinari ingombranti ed équipe chirurgiche numerose. Si ritiene pertanto adeguata una superficie non inferiore 37,4 m<sup>2</sup>. Il pavimento, il soffitto e le pareti devono presentare i seguenti requisiti: devono essere raccordati tra loro "a sguscio", devono essere rivestiti con materiali lavabili, resistenti all'usura e non riflettenti la luce, le superfici devono essere lisce, non devono presentare fessure, sporgenze o angoli acuti che ostacolano il lavaggio e la disinfezione accurati. La sala operatoria deve essere inoltre dotata di porte scorrevoli dotate di comandi non manuali.

Di particolare importanza sono il sistema di climatizzazione e di filtrazione dell'aria, i quali controllando i livelli di temperatura, il tasso di umidità e la quantità di pulviscolo in sospensione, creano e conservano all'interno della sala operatoria il microclima ottimale per tutta la durata degli interventi chirurgici.

Gli elementi essenziali di ogni sala operatoria sono: il tavolo operatorio, le lampade scialitiche, gli apparecchi di anestesia, di monitoraggio e di rianimazione d'emergenza, l'amplificatore di brillantezza, gli erogatori di gas terapeutici, il bisturi elettrico, le pompe di aspirazione. La disposizione delle apparecchiature deve rispettare un principio fondamentale: il numero degli elementi che prendono contatto con il pavimento, o che comunque occupano la sala operatoria, deve essere ridotto al minimo indispensabile. Quindi, quando è possibile, le attrezzature devono essere disposte nello spessore delle pareti o sospese al soffitto: la riduzione all'essenziale degli elementi a contatto con il pavimento (tavolo operatorio, apparecchio di anestesia, monitoraggio e aspirazione, tavolo portafetri, carrello servitore, portarifiuti) consente maggiori spazi di manovra e una ridotta carica batterica ambientale.

Il *tavolo operatorio* è costituito dalla colonna di base e dal piano mobile, che può essere svincolato e trasportato da un carrello per accogliere il paziente nella zona filtro. Il piano operatorio è formato da vari segmenti che, con un movimento di snodo dell'uno rispetto

all'altro, permettono di flettere o estendere i segmenti del corpo, consentendo la migliore esposizione del campo operatorio. La trasmissione del movimento può essere meccanica, oleodinamica o elettrica. I comandi di regolazione, nella maggior parte dei casi, sono posti a distanza dal tavolo in modo da permettere il cambio di posizione del paziente, anche durante l'esecuzione dell'intervento, senza rischio di contaminazione del campo operatorio.

Il tavolo operatorio può essere inoltre corredato di particolari accessori che permettono l'esecuzione di interventi di chirurgia specialistica, quali maxillofacciale, ortopedica, ginecologica, toracica e neurochirurgica.

L'illuminazione del campo operatorio si attua per mezzo di *lampade* orientabili, sospese al centro della sala operatoria, dette *scialitiche*, cioè che non formano ombre, costituite da sorgenti luminose, specchi e prismi che convergono la luce sul campo operatorio consentendo al chirurgo il mantenimento della percezione della profondità di campo. La dotazione di vetri e filtri atermici contiene l'irraggiamento del calore al campo operatorio e all'ambiente. Per ogni sala operatoria sono previste due lampade: una principale e una ausiliaria.

Lo sviluppo della chirurgia endoscopica ha determinato un cambiamento nelle condizioni lavorative: la necessità di strumentario particolare e di colonne dove allocare monitor, ottiche, fonti di luce, insufflatori di gas ha suggerito la realizzazione di camere operatorie dedicate.

L'*amplificatore di brillantezza*, strumento radiologico con visione diretta in tempo reale, è un elemento importante in una moderna sala operatoria: sono da preferire le apparecchiature di tipo fisso, sospese al soffitto, munite di un monitor pensile, collocato in posizione ben visibile agli operatori.

Gli *apparecchi per anestesia, monitoraggio, rianimazione d'emergenza* sono strumenti sofisticati, di dimensioni sempre più ridotte, spesso costituiti da diversi moduli riuniti in un unico complesso integrato. In sala operatoria è indispensabile la presenza del defibrillatore e di un cardioscopio.

Le continue innovazioni tecnologiche impongono che la realizzazione delle nuove sale operatorie preveda l'inserimento degli strumenti di diagnosi e terapia, che saranno a disposizione nel futuro.

■ **Spazio per la preparazione dell'équipe chirurgica:** locale dove i chirurghi e il personale che partecipano attivamente all'intervento chirurgico provvedono all'accurato lavaggio delle mani e degli avambracci, utilizzando acqua e soluzioni antisettiche (vedi oltre, lavaggio chirurgico).

■ **Spazio per l'accoglimento del paziente:** locale diviso in due



sezioni da una parete con un'apertura attraverso la quale avviene il passaggio dell'operando dal letto di trasporto, proveniente dal reparto di degenza, al piano mobile del letto operatorio.

■ **Spazio per la preparazione e il controllo dei pazienti:** locale in comunicazione diretta con la sala operatoria dove il paziente sosta in attesa dell'intervento e dove l'anestesista procede all'applicazione delle linee infusionali. L'operato ritorna in questo stesso locale dopo l'intervento chirurgico, prima di essere inviato in reparto o, se necessita, all'unità di terapia intensiva. Questo locale deve essere dotato di attrezzature anestesilogiche, che consentano un monitoraggio analogo a quello che si effettua in sala operatoria.

## Locali di servizio

■ **Zone filtro:** sono determinanti per il mantenimento dell'igiene e per la riduzione della contaminazione esogena nella sala operatoria; sono fornite di due accessi diversi, uno dall'esterno e l'altro dall'interno della sala operatoria. La funzione razionale di queste zone filtro è quella di deposito dell'abbigliamento e, in genere, di ogni materiale proveniente dall'esterno.

■ **Locale per la sterilizzazione:** spazio attrezzato per la sterilizzazione di strumentario e materiale da utilizzarsi durante l'attività operatoria: esso è in diretta comunicazione con la sala operatoria attraverso aperture a finestra.

I mezzi impiegati nella sterilizzazione dei materiali sono molteplici: mezzi chimici (ossido di etilene) e mezzi fisici (raggi UV, calore secco, calore umido). Il metodo più frequentemente impiegato è quello dell'autoclave a vapore, nella quale lo strumentario viene sottoposto a una temperatura di 120 °C e a una pressione di 1 atm per 30 minuti oppure a 134 °C per 5 minuti.

Possono essere annessi alla sala operatoria **locali di lavoro**, comprendenti un piccolo *laboratorio* per l'esecuzione degli esami estemporanei, come la biopsia al microtomo congelatore, o esami ematochimici urgenti; una *camera oscura* per lo sviluppo di radiogrammi intraoperatori; una *sala di riposo* per il personale medico e infermieristico.

## Preparazione del chirurgo

Il buon funzionamento del reparto operatorio dipende dal comportamento dei chirurghi e del personale che vi presta la propria opera; essi devono osservare, durante l'esecuzione degli interventi,

alcune regole fondamentali per il mantenimento della sterilità dell'ambiente e soprattutto del campo operatorio. L'ingresso del chirurgo nel reparto operatorio comporta una serie di procedure che hanno lo scopo di stabilire e mantenere condizioni di sterilità; esse si attuano in due tempi: la vestizione in zona filtro (tempo pulito ma non sterile), e il lavaggio e la vestizione con camici sterili (tempo sterile).

### **Vestizione in zona filtro**

L'accesso in zona filtro prevede innanzitutto che si abbandonino gli indumenti usati in reparto e si indossi una divisa che deve avere le seguenti caratteristiche:

- le casacche con maniche corte e i pantaloni che terminano a 10 cm dal suolo sono di cotone o tela, o ancor meglio di “tessuto non tessuto” e tali da permettere movimenti agevoli. Alla fine di ogni seduta operatoria, questi indumenti devono essere lasciati nella zona filtro, per essere lavati ed eventualmente sterilizzati;
- le calzature sono di importanza rilevante, poiché le suole sono veicolo di numerosi germi. Possono essere utilizzati zoccoli in plastica, il cui lavaggio e la cui sterilizzazione risultano più agevoli di quelli in legno;
- i berretti e le maschere, in materiale usa e getta “tessuto non tessuto”, hanno lo scopo di ridurre la possibile contaminazione proveniente dai capelli, dal naso, dalla gola.

### **Preparazione delle mani**

Riguarda il personale partecipante direttamente all'intervento, che deve indossare camici e guanti assolutamente sterili. La preparazione delle mani e degli avambracci è un momento fondamentale, poiché la cute risulta essere sede di una ricca flora microbica: germi saprofiti, Gram+, Gram- sono abitualmente presenti a livello dei follicoli piliferi e delle ghiandole sebacee della cute. La disinfezione di queste parti è ottenuta attraverso un'azione di tipo meccanico e una di tipo chimico. Il chirurgo deve esercitare un lavaggio prolungato, “chirurgico” (5 minuti), con acqua corrente calda, insaponando e strofinando con opportune sostanze germicide la cute, mediante apposite spugne, e le unghie, con appositi spazzolini sterili.

Le sostanze germicide più frequentemente utilizzate sono:

- il povidone-iodio, con un'azione disinfettante assai efficace, anche se non immediata e non molto durevole;
- l'esaclorofene, bifenolo attivo sui Gram+ e sui Gram-, con modesta azione battericida;
- la clorexidina, che ha una stabile azione decontaminante, attiva sui Gram+ e sui Gram-, e una notevole attività residua.

Dopo abbondante risciacquo il chirurgo si prepara a indossare gli indumenti sterili. Il camice sterile, in “tessuto non tessuto”, viene indossato dal chirurgo con l’aiuto dello strumentista, il quale, in posizione frontale, porge al chirurgo il camice aperto, evitando che esso venga a contatto con superfici non sterili. Gli indumenti in “tessuto non tessuto” hanno dimostrato una maggiore efficacia nel controllo delle infezioni per interventi di lunga durata rispetto agli indumenti in cotone. Sono indispensabili negli interventi su pazienti iniettati con materiale radioattivo e più sicuri negli atti chirurgici su pazienti con sieropositività per anticorpi indotti da infezioni virali di vario tipo.

Infine i guanti in gomma possono essere infilati o dal chirurgo stesso o con l’aiuto dello strumentista, che, allargandone i bordi superiori, facilita l’introduzione della mano.

## **Preparazione del paziente**

### **Posizione del paziente sul letto operatorio**

Il corretto posizionamento dell’operando sul lettino operatorio è uno dei presupposti fondamentali per una più agevole esecuzione dell’intervento chirurgico: la conoscenza dei tempi e delle peculiarità dei vari interventi permette di posizionare il paziente in modo da esporre adeguatamente la regione che verrà sottoposta alle manovre chirurgiche.

La posizione classica fondamentale è quella orizzontale, a decubito dorsale, con braccia distese e posizionate a 90° rispetto al tronco e con gambe distese. In questa posizione possono essere eseguiti interventi sull’addome, sugli arti superiori e inferiori, sul cuore.

La posizione di Trendelenburg (paziente fortemente inclinato con il capo in basso e gli arti inferiori elevati) è utile per interventi sul piccolo bacino, perché allontana le anse intestinali dalla regione pelvica; la posizione ginecologica (tronco supino, arti inferiori divaricati, cosce flesse sul bacino e gambe flesse sulle cosce) espone la regione perineale; i decubiti laterali, la posizione semiseduta, l’iperestensione del collo, la posizione proctologica permettono l’approccio chirurgico alle diverse regioni del corpo.

Devono essere osservate le seguenti norme generali:

- fissare saldamente il paziente al letto operatorio, particolarmente quando il piano del letto deve essere spezzato, oppure quando si devono far assumere posizioni declivi. Questo si ottiene utilizzando accessori mobili, che si fissano al letto e si appoggiano alle parti rigide dell’operando (colonna vertebrale, sterno, bacino, scapola);
- utilizzare presidi che prevengano lesioni da decubito;
- prevedere l’eventuale allargamento dell’iniziale incisione

chirurgica alle regioni adiacenti, come avviene negli interventi combinati (interventi addominali con estensione toracica);

- evitare l'eccessiva compressione addominale nel decubito prono (negli obesi questa posizione riduce in modo significativo le escursioni diaframmatiche);
- evitare che gli arti vengano compressi da fasciature o lacci.

## **Preparazione del campo operatorio**

La riduzione della carica batterica della cute dell'operando, costituita da germi saprofiti e opportunisti che possono divenire patogeni in situazioni a loro favorevoli, è decisiva per il contenimento delle infezioni postoperatorie.

Le operazioni preliminari, già eseguite prima che il paziente entri nel reparto operatorio, prevedono la doccia o, se le condizioni generali non lo consentono, un accurato lavaggio con acqua e sapone, e la tricotomia eseguita immediatamente prima dell'intervento, se possibile con rasoio elettrico.

Dopo l'anestesia del paziente si procede alla disinfezione della cute, iniziando nella sede dell'incisione ed estendendosi in periferia per un'area che superi abbondantemente i limiti del campo operatorio. Le soluzioni con azione germicida più elevata sono a base di povidone-iodio, clorexidina e derivati dell'ammonio quaternario.

Dopo la delimitazione del campo operatorio con teli sterili, di "tessuto non tessuto", il paziente è pronto per l'intervento chirurgico.

## **Tecniche e materiali**

E. Cassinotti

## **Dieresi**

La dieresi è l'atto chirurgico con cui l'operatore separa i tessuti. Può essere classificata in superficiale, profonda o penetrante (a carico di strutture cavitare) e in dieresi temporanea (se seguita da sutura) o permanente. Si può eseguire con strumenti meccanici o con mezzi fisici (calore, corrente elettrica, laser, ultrasuoni).

La dieresi viene definita:

- *incisione* se effettuata con strumenti che realizzano un taglio lineare (bisturi a lama, bisturi elettrico o a ultrasuoni, laser, *harmonic scalpel*);
- *dissezione* se operata in tutto o in parte per via smussa;
- *sezione* se la separazione dei tessuti o delle strutture anatomiche è completa.

Diverse sono le tecniche di dieresi che possono essere utilizzate:

- il *bisturi tagliente* è utilizzato soprattutto per incidere o sezionare i tessuti superficiali (cute, tessuto sottocutaneo) e i tessuti di consistenza maggiore (fasce, tendini); consente di ottenere un'incisione lineare e ortogonale al piano del tessuto, con piani di sezione regolari e con modestissima necrosi cellulare, così da porre i presupposti per una guarigione ottimale della ferita;
- per la dissezione dei tessuti si possono utilizzare *forbici*, *pinze*, *spatole* o *strumenti a punta smusse*, batuffoli di garza montati su pinze, che vengono fatti scorrere lungo i piani di clivaggio oppure le *dita della mano* (dissezione digitale o digitoclasia).

Tra le tecniche che si sono sviluppate notevolmente negli ultimi anni ricordiamo:

- l'*elettrobisturi*, che si può utilizzare per l'incisione delle fasce, dei piani muscolari, delle sierose parietali e degli organi parenchimatosi e riccamente vascolarizzati; l'impugnatura dell'elettrobisturi è a penna e perpendicolare alla superficie, i movimenti devono essere rapidi in modo da non alterare più di uno strato ed evitare una necrosi eccessiva; l'utilizzo dell'elettrobisturi favorisce una riduzione dei tempi operatori ma un allungamento dei tempi di guarigione e una diminuita resistenza alle infezioni;
- la *dieresi ultrasonica*, ottenuta trasformando l'energia elettrica in vibrazioni meccaniche (Fig. 4.1);
- la *dieresi laser*, che prevede l'utilizzo soprattutto di laser a CO<sub>2</sub> o ad Argon.

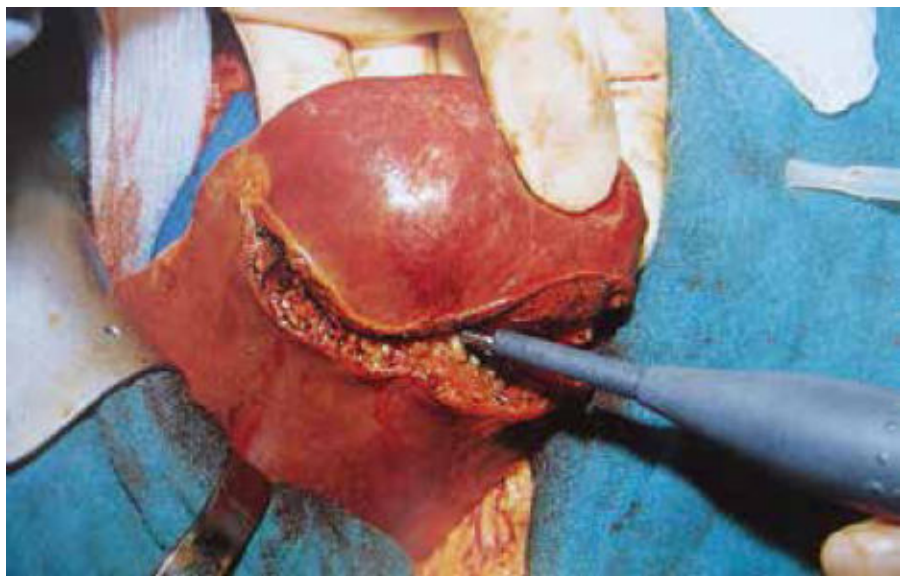


**Fig. 4.1.** Strumento per la dissezione mediante cavitazione e ultrasuoni (CUSA)

## Emostasi

Per emostasi si intende l'arresto di un sanguinamento sia arterioso sia venoso, e comprende l'insieme delle manovre che si attuano per prevenire l'emorragia (emostasi preventiva) o per arrestarla (emostasi terapeutica) in corso di intervento chirurgico o in seguito a trauma accidentale.

L'emostasi può avvenire spontaneamente grazie al fenomeno della coagulazione o essere indotta meccanicamente come accade in chirurgia, ove rappresenta una parte determinante dell'atto operatorio.

È possibile distinguere tra:

- *emostasi preventiva preoperatoria*, che mira a ridurre o arrestare l'afflusso di sangue in un determinato distretto mediante l'apposizione di lacci o bende. Serve a rendere esangue il campo operatorio. È da considerare transitoria in quanto la metodica non può essere protratta oltre 30-45 minuti al fine di evitare problemi di ischemia ad alcune strutture;
- *emostasi preventiva intraoperatoria temporanea*, che consiste nell'arrestare il flusso di sangue comprimendo con lacci o pinze atraumatiche vascolari, dette *angiostatici*, la porzione distale e quella prossimale del vaso rispetto al segmento sul quale bisogna intervenire;
- *emostasi preventiva intraoperatoria definitiva*, in cui la struttura che deve essere asportata viene privata dell'apporto di sangue ricercando e bloccando i vasi afferenti, i quali verranno sezionati dopo averli chiusi tra due lacci o tra due pinze emostatiche o con apposite fonti energetiche (vedi oltre);
- *emostasi temporanea*, la quale serve a bloccare un'emorragia improvvisa in corso di intervento mediante compressione diretta del vaso o mediante controllo più a monte dell'afferenza principale ([Fig. 4.2](#)).

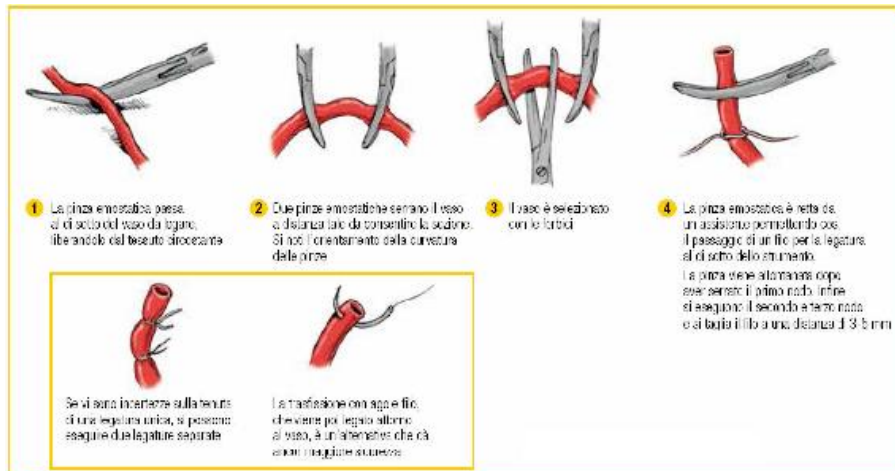


**Fig. 4.2.** Modalità tecniche di emostasi.

Le principali alternative all'emostasi chirurgica classica (legatura e sezione) sono rappresentate da:

- clip metalliche adoperate particolarmente in neurochirurgia e in chirurgia mininvasiva;
- pezze o garze zaffate con forza nel sito emorragico che danno emostasi per compressione e che vengono tenute a dimora per qualche tempo, ore, ma anche giorni, dopo di che vengono rimosse;
- spugne di fibrina o collanti biologici per dominare emorragie in zone difficilmente raggiungibili o in organi parenchimatosi;
- elettrocoagulazione ottenuta per passaggio della corrente in una pinza o nel bisturi elettrico, tecnica molto valida per ottenere l'emostasi dei piccoli vasi;
- coagulazione mediante bipolare avanzato a radiofrequenza (Fig. 4.3);
- coagulazione ultrasonica ottenuta trasformando l'energia elettrica in vibrazioni meccaniche (Fig. 4.4);
- coagulazione laser ottenuta utilizzando soprattutto laser a CO<sub>2</sub> o ad Argon.



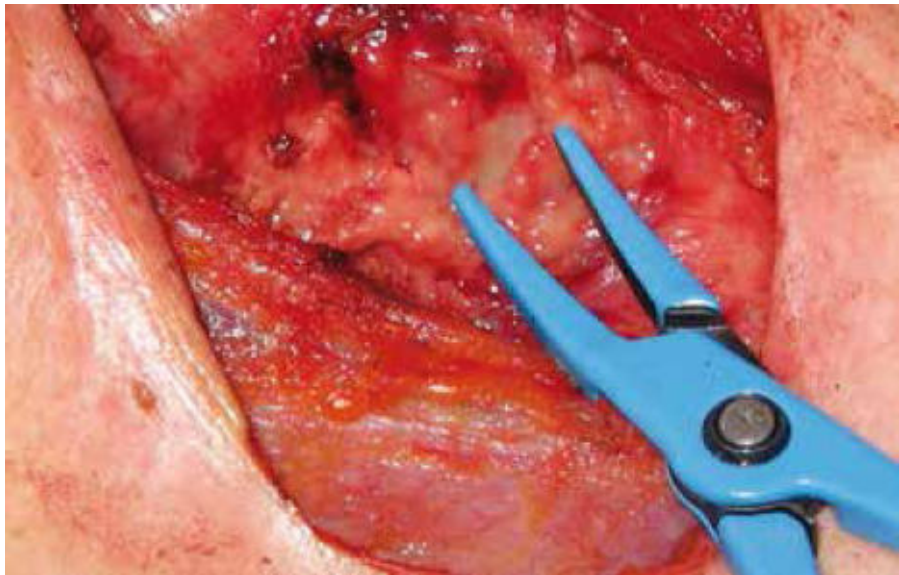


**Fig. 4.3.** Coagulatore-dissettore a radiofrequenza.



**Fig. 4.4.** Utilizzo del coagulatore a ultrasuoni durante tiroidectomia.

Verrà utilizzato il sistema ritenuto più idoneo alla circostanza e quello che offre maggiori garanzie di tenuta nel tempo. Ciò vale a scongiurare una delle più temibili complicanze degli interventi chirurgici, cioè l'emorragia postoperatoria.



Il termine *sutura*, derivante dal latino *suere* (cucire), rappresenta la manovra chirurgica finalizzata a riunire i margini di una ferita traumatica o chirurgica, a mantenere in contatto i frammenti di un osso fratturato oppure le estremità di un tendine o di un nervo, a ripristinare la continuità delle pareti di un organo cavo o di vasi sanguigni.

Il chirurgo, mediante la sutura, riavvicina i tessuti mettendoli in rapporto sufficientemente stretto e prolungato affinché l'organismo possa realizzare questa riparazione con minima spesa, ottenendo una buona e rapida cicatrizzazione.

La sutura infatti:

- agevola i processi cicatriziali rendendo possibile una più rapida guarigione per prima intenzione;
- riduce la contaminazione del sito chirurgico da parte di microrganismi esterni;
- impedisce che il contenuto settico degli organi cavi anastomizzati tra loro contaminino l'ambiente circostante;
- ha un effetto emostatico.

### Aghi chirurgici

Il metodo tradizionale di sutura utilizzato negli scorsi decenni prevedeva l'utilizzo di aghi a cruna sui quali andavano montati durante l'intervento i fili di sutura di volta in volta richiesti dal chirurgo. Sia gli aghi a cruna (riutilizzabili), sia i fili di sutura (in matassine oppure in rocchetti), richiedevano preventive e laboriose preparazioni da parte del personale.

Il metodo per effettuare suture chirurgiche prevede, ormai da molti anni, l'utilizzo di aghi atraumatici (senza cruna). Questi sono realizzati con un foro situato all'estremità (oppure una scanalatura) per consentire l'inserimento e il successivo bloccaggio del filo di sutura.

Gli aghi atraumatici presentano i seguenti vantaggi:

- continuità di calibro tra ago e filo per minimizzare il trauma dei tessuti;
- possibilità di scelta da parte del chirurgo della combinazione ago-filo più adatta ai tessuti da suturare;
- ago sempre nuovo e appuntito per avere così una sicura penetrabilità nei tessuti, evitando eccessivi traumatismi;
- immediata disponibilità, senza necessità di processi di sterilizzazione e preparazione dei materiali;
- facile recuperabilità dell'ago (possibile tramite il filo di sutura al quale è ancorato) qualora dovesse cadere inavvertitamente nel

## campo chirurgico.

L'ago chirurgico atraumatico funge da guida all'impianto e al passaggio della sutura nel tessuto e deve possedere le seguenti caratteristiche:

- essere in grado di trasportare il materiale da sutura attraverso i tessuti minimizzando il trauma;
- essere sufficientemente affilato da penetrare i tessuti con resistenza minima;
- essere sufficientemente rigido da non piegarsi, tuttavia abbastanza duttile per evitare la rottura.

Gli aghi chirurgici atraumatici possono essere retti o curvi, questi ultimi presentano diversi gradi di curvatura (semicerchio, 5/8 di cerchio ecc.) a seconda della sede di utilizzo (suture superficiali o in spazi più profondi e meno accessibili). La sezione degli aghi può essere cilindrica o triangolare a seconda della resistenza del tessuto che deve essere suturato.

### **Fili di sutura**

Le suture sono effettuate con fili di grandezza molto variabile e di costituzione diversa.

Ai fili di sutura si richiedono specifiche caratteristiche:

- robustezza e resistenza alla trazione;
- regolarità del calibro e scorrevolezza;
- maneggevolezza e scarsa memoria (ricordo delle angolazioni dovute alla piegatura del filo nella confezione);
- tenuta del nodo (legata alla flessibilità ed elasticità);
- inerzia rispetto ai tessuti (assenza di reazioni infiammatorie da corpo estraneo);
- impermeabilità alla penetrazione dei liquidi biologici o dei microrganismi;
- capacità di rimanere integri e immutati nel tempo (come i fili non riassorbibili) o di integrarsi nei tessuti nell'arco di qualche settimana/mese (fili riassorbibili).

I materiali da sutura possono quindi essere classificati in base alla loro origine (animale, vegetale o sintetica), alle modalità con le quali sono stati assemblati (monofilamenti o fili intrecciati) e alle caratteristiche di riassorbimento del filo da parte dell'organismo (assorbibili, non assorbibili), nonché a seconda del calibro del filo stesso e dell'ago su cui è montato.

Non esiste un filo ideale per ogni tipo di sutura, ma per ogni situazione/atto chirurgico esiste un filo più indicato. Nella scelta si

deve valutare la resistenza dei tessuti e conseguentemente la resistenza e la dimensione del filo, la tensione del filo in relazione al tipo di tessuto, alle condizioni locali e i tempi di guarigione del tessuto da suturare. Per esempio i materiali a multifilamento (fili intrecciati) sono molto maneggevoli, non mantengono la memoria (cioè la curvatura assunta all'interno della confezione) e garantiscono maggior tenuta al nodo, ma presentano un certo grado di capillarità che potrebbe agevolare l'infiltrazione e la migrazione batterica e determinano una maggior frizione quando scorrono nei tessuti. Al contrario le suture monofilamento sono maggiormente inerti, attraversano le strutture in maniera più atraumatica, ma presentano minor tenuta del nodo e sono meno maneggevoli perché mantengono la memoria.

Il chirurgo sceglie il materiale con cui eseguire una sutura sulla base di diversi fattori quali l'esperienza, le proprie abitudini, la conoscenza delle caratteristiche di guarigione dei vari tessuti e delle proprietà fisiche e biologiche dei vari materiali (Tab. 4.1).

**Tab. 4.1.** Materiali di sutura più comunemente usati.

#### **Materiali sintetiche**

**Bagdikian e de Picassio** (sintesi del tessuto sottocutaneo)

**Sattler** (sintesi di suture per la dermatologia)

Attualmente è raramente impiegato perché sostituito da ac. poliglattico e ac. poliglicolico

**Ac. poliglattico** (seg. poliglattico) (sintesi di anastomosi dei visceri intestinali; sintesi dei visceri parenchimali; sintesi muscolo-apneurotica)

**Non riassorbibile** (sintesi di anastomosi pancreatiche; anastomosi del pancreas)

**Non riassorbibile** (sintesi di anastomosi pancreatiche; anastomosi del pancreas)

**Non riassorbibile** (sintesi di anastomosi pancreatiche; anastomosi del pancreas)

**Non riassorbibile** (sintesi di anastomosi pancreatiche; anastomosi del pancreas)

**Non riassorbibile** (sintesi di anastomosi pancreatiche; anastomosi del pancreas)

**Non riassorbibile**

## **Tecniche di sutura e annodamento**

Nei trattati di tecnica chirurgica, dai più antichi alle versioni più moderne, sono descritte circa un migliaio di varianti tecniche per eseguire una sutura, anche se solo alcune vengono correntemente usate nella pratica chirurgica. È però di enorme importanza che ciascuna sutura ed il nodo che va a completarla siano eseguiti nel modo più corretto possibile e mantengano la giusta tensione.

Le suture possono essere distinte in due grossi gruppi:

- **sutura interrotta** o a punti staccati (punti semplici, punti di Donati, punti a U ecc.), che offre maggior tenuta e controllo della tensione su ogni punto applicato, sebbene necessiti di maggior tempo di

esecuzione e preveda l'utilizzo di maggiori quantità di filo, quindi di materiale estraneo;

- *sutura continua* (a sopraggitto, a materassaio, intradermica ecc.), di più rapida esecuzione, garantisce maggiore “ermeticità” anche se la rottura del filo condiziona la deiscenza dell'intera rima di sutura e l'eccessiva tensione può condizionare ischemia tissutale.

Il nodo che un chirurgo può preferire per assicurare la sutura varierà secondo il materiale usato, il posizionamento e lo scopo. I nodi devono essere chiusi con una tecnica appropriata al tessuto da suturare o da legare, e devono essere stretti abbastanza da essere ben saldi per evitare che si sciolgano (Fig. 4.5).

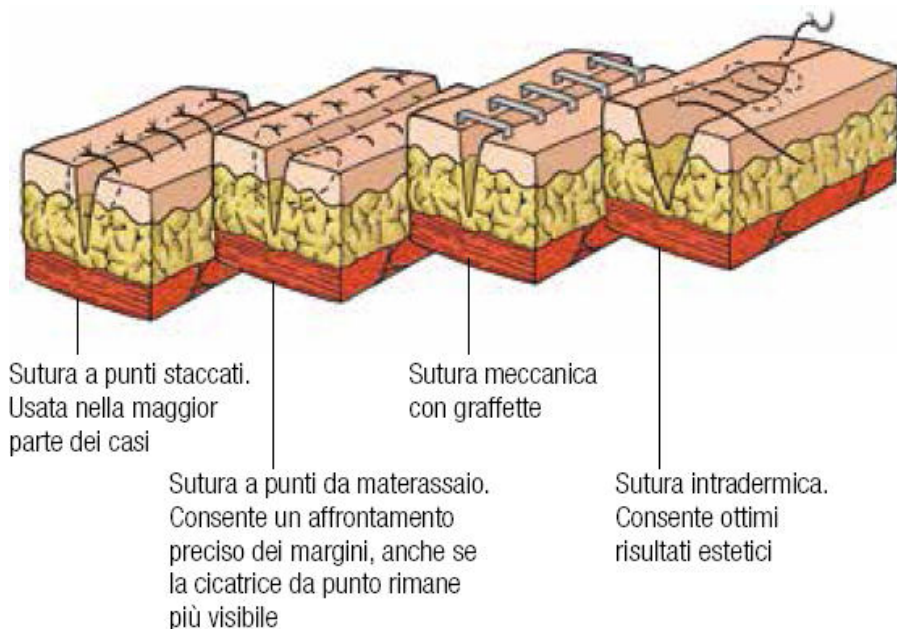


**Fig. 4.5.** Le tecniche di sintesi cutanea più frequentemente usate.

## Suturatrici meccaniche

A. Benevento, G. David

Le suturatrici meccaniche sono device impiegati per il confezionamento di suture automatiche che si sono sviluppati con l'avvento della chirurgia moderna, e soprattutto della chirurgia mininvasiva.

La suturatrice meccanica, intesa come strumento in grado di apporre dei punti metallici automaticamente realizzando una sutura a tenuta, nasce all'inizio del XX secolo.

L'ideazione della suturatrice meccanica si deve a Humer Hultl, chirurgo ungherese che, nel 1908, presentò il primo prototipo impiegato nella resezione gastrica al II congresso della Società Ungherese di Chirurgia. Questo primo device permetteva la sezione della parete gastrica apponendo quattro file di punti metallici, evitando così lo spandimento del contenuto gastrico in addome. I limiti dello strumento erano determinati dalla mancanza di maneggevolezza, dal peso e dalla difficoltà nell'assemblamento.

Successivamente, nel 1921 Aladar Von Petz presentò all'VIII congresso della società Ungherese di Chirurgia un nuovo strumento, più facile da assemblare e più maneggevole, che verrà prodotto su scala industriale sino a diffondersi nelle sale operatorie di tutta Europa.

Ma è solo dal 1940 che, in Russia, si svilupperanno ricerche finalizzate alla realizzazione di questi strumenti, non solo per la chirurgia gastrointestinale, ma anche toracica e vascolare.

Nel 1960 venne brevettata da parte di T.V. Kalinina la prima suturatrice circolare, e il chirurgo americano Ravitch ne permise la diffusione industriale anche negli Stati Uniti dove ben presto, grazie all'introduzione di modifiche e migliorie e all'utilizzo di materiali plastici, vennero introdotti sul mercato device monouso a costi contenuti.

La diffusione delle suturatrici meccaniche ha certamente contribuito allo sviluppo di nuove tecniche chirurgiche, soprattutto nel campo della chirurgia laparoscopica e robotica.

## **Caratteristiche tecniche**

La sutura viene realizzata attraverso l'apposizione di una o più file di punti metallici a U (agraphe) che, richiudendosi a formare una B, all'azionamento della suturatrice serrano i tessuti ripiegandosi. La suturatrice infatti, quando azionata, ripiega il punto a U attraverso un'incudine presente sul lato opposto dello strumento. La forma a B del punto chiuso consente di serrare i tessuti pur mantenendone un'adeguata vascolarizzazione.

I punti metallici sono realizzati in titanio o nitinol, materiali biocompatibili, inerti alla risonanza magnetica e alla tomografia assiale. Esistono diverse tipologie di punti metallici a seconda dello spessore del tessuto da suturare. Il punto può variare in base all'altezza del punto a U "aperto", e in base all'altezza del punto a B "chiuso".

Al fine di ottenere un'adeguata chiusura delle agraphe ed evitare le deiscenze anastomotiche, l'altezza del punto deve essere adeguata allo spessore dei tessuti. La maggior parte delle suturatrici è dotata di 2 o

3 file di punti della stessa altezza, anche se le suturatrici di ultima generazione possono presentare file di punti di diverso spessore e altezza. L'altezza dei punti metallici e la distanza tra loro viene indicata attraverso diversi colori che differenziano le varie cariche della suturatrice.

Il meccanismo d'azione delle suturatrici moderne prevede la presenza di più file di punti associate a una lama tagliente che, al momento dell'azionamento della suturatrice, permettono di realizzare contemporaneamente la sintesi e la sezione dei tessuti (confezionamento di anastomosi).

Le suturatrici meccaniche di ultima generazione sono monouso, ma possono essere ricaricate fino a 10 volte durante uno stesso intervento. La scelta del tipo di ricarica deve essere determinata dal tipo di anastomosi, cercando di ottenere la miglior apposizione tissutale senza ischemia e danneggiamento dei tessuti.

I diversi colori delle cariche indicano la capacità di anastomizzare i tessuti di diverso spessore e la differente capacità emostatica, determinata dalla distanza dei punti tra loro nella carica e dalla tipologia di chiusura dei punti stessi (Tab. 4.2).

**Tab. 4.2.** Dimensioni delle più comuni ricariche per stapler presenti in commercio scelte in base allo spessore dei tessuti da anastomizzare.

| Colore | Tipo di tessuto | Altezza del punto aperto | Altezza del punto chiuso | Applicazioni            |
|--------|-----------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Bianco | Vascolare       | 2,0 mm                   | 1,0 mm                   | Vasi, pancreas, fegato  |
| Blu    | Standard        | 3,6 mm                   | 1,5 mm                   | Feci, polmone           |
| Oro    | Standard        | 3,6 mm                   | 1,6 mm                   | Colon, esofago, stomaco |
| Verde  | Spesso          | 4,1 mm                   | 2,0 mm                   | Retto, bronchi          |

L'utilizzo di una carica sbagliata può comportare temibili complicanze: l'eccessiva altezza del punto rispetto allo spessore dei tessuti anastomizzati può causare fistole, sanguinamenti e deiscenze, mentre punti troppo sottili e serrati possono determinare ischemia tissutale.

Oggi la sutura meccanica ha quasi completamente sostituito la sutura manuale, a dispetto dei costi più elevati.

## Suturatrici lineari (TA, Thoracic-Abdominal instrument)

Il principale utilizzo delle suturatrici lineari è la chiusura di organi cavi quali stomaco, colon e ileo, ma vengono utilizzate anche in chirurgia toracica per le resezioni parenchimali, per la sutura dei bronchi e dei grossi vasi.

Questa tipologia di suturatrice permette di apporre 2 o 3 strati alternati di punti realizzando una chiusura sicura; si tratta di suturatrici occludenti, adatte quindi solo alla chiusura e non in grado di sezionare i tessuti.

Ne esistono di varia lunghezza, da 30 a 90 mm, mentre l'altezza dei singoli punti varia da 2,5 a 4,8 mm.

Per facilitare la chiusura di organi cavi anatomicamente difficili da raggiungere, per esempio il retto sottoperitoneale, negli ultimi anni sono stati sviluppati anche modelli articolati e flessibili.

### **Suturatrici transecanti (GIA, GastroIntestinal Anastomosis)**

Sono suturatrici dotate di una doppia sutura costituita da 3 file di punti con al centro integrata una lama che permette la sezione e la chiusura simultanea dei tessuti. Vengono quindi utilizzate in tutte le situazioni in cui sia indicata la chiusura e la sezione di organi cavi e per il confezionamento di anastomosi meccaniche latero-laterali.

La lunghezza varia da 45 a 90 mm, mentre l'altezza dei punti è sovrapponibile a quella delle suturatrici lineari.

Vengono utilizzate soprattutto in chirurgia laparoscopica, per la quale sono stati realizzati modelli articolati specifici.

### **Suturatrici circolari (EEA, End to End Anastomosis)**

Queste suturatrici consentono di applicare una doppia fila di punti circolari concentrici e sono inoltre dotate di una lama che seziona il tessuto internamente all'anello. Vengono utilizzate per la realizzazione di anastomosi termino-terminali e termino-laterali del tratto gastrointestinale, in particolare per il retto e l'esofago.

Questi device sono composti da un'asta retta o curva che presenta a un'estremità la lama posta all'interno di due file concentriche di punti e al lato opposto il meccanismo d'azionamento. Al centro della lama è presente un perno che viene collegato a una testina. Le anastomosi tra visceri cavi vengono realizzate grazie all'introduzione della testina da un lato e del caricatore dall'altro lato: una volta collegato il perno alla testina, l'azionamento della suturatrice permette la realizzazione dell'anastomosi attraverso la chiusura del duplice strato di punti e la sezione da parte della lama internamente. Queste caratteristiche le rendono particolarmente utili quando il campo operatorio è stretto e profondo come nella pelvi.

### **Suturatrici cutanee**

Questo tipo di suturatrici permette di realizzare suture di qualsiasi tipo di breccia cutanea ottenendo un'ottimale eversione dei margini attraverso l'apposizione di punti metallici rettangolari in acciaio o titanio, di diversa lunghezza e spessore in base ai tessuti, facilmente rimovibili.

### **Conclusioni**

L'introduzione di nuove tecnologie nel campo delle suturatrici meccaniche negli ultimi anni ha portato allo sviluppo di tecniche chirurgiche e interventi che sarebbe stato impossibile realizzare con suture manuali e tecniche classiche, riducendo il tasso di complicanze e contribuendo allo sviluppo della chirurgia mininvasiva.

Numerosi studi effettuati nel corso degli anni hanno contribuito a dimostrare l'efficacia delle suture meccaniche, sia in condizioni elettive sia di emergenza.

L'utilizzo delle suturatrici meccaniche permette infatti il posizionamento di punti perfettamente equidistanti assicurando l'emostasi e riducendo il trauma tissutale, anche grazie all'utilizzo di punti metallici inerti, perfettamente biocompatibili.

Risulta inoltre di fondamentale importanza la valutazione della compressione tissutale determinata dalla sutura. Lo spessore dei tessuti interessati nella linea di sutura è fondamentale nella determinazione del grado di forza e del tempo di compressione necessari; è stato infatti stabilito che la compressione tissutale determina cambiamenti biomeccanici strutturali sul tessuto stesso, in particolare sulla risposta viscoelastica, con allungamento e rilassamento dei tessuti (Figg. 4.6, 4.7).



**Fig. 4.6.** Alcuni tipi di suturatrici meccaniche. (a) Per la legatura e la sezione di vasi con tecnica laparoscopica; (b) per la sutura lineare in chirurgia laparotomica; (c) per la sutura e la sezione lineare; (d) per la sutura circolare.



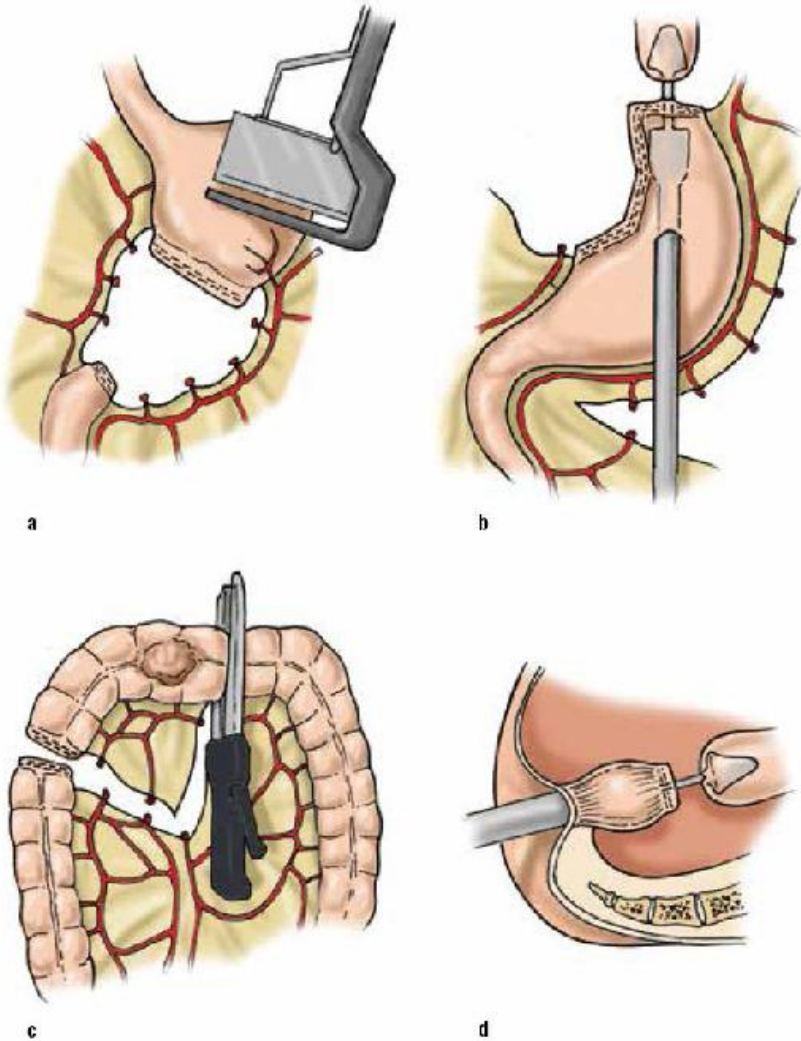


**Fig. 4.7.** Rappresentazione schematica di alcune delle molte applicazioni delle suturatrici meccaniche nella chirurgia dell'apparato digerente. (a) Gastroresezione; (b) esofago-gastrostomia; (c) resezione colica; (d) colon-rettostomia.

La forza e la durata della compressione applicata dalla suturatrice meccanica prima della sua attivazione sono quindi di fondamentale importanza nel permettere un adeguamento del tessuto stesso e una conseguente riduzione nell'incidenza di complicanze emorragiche e ischemiche e delle deiscenze anastomotiche. Ogni tipologia di tessuto subisce diverse modificazioni, anche in relazione al processo patologico in esame, e le diverse variabili devono essere prese in considerazione dal chirurgo nella scelta della suturatrice e della carica da utilizzare.

I vantaggi determinati dall'utilizzo di questo tipo di strumenti rispetto

alla tecnica classica sono comprovati e lo sviluppo di nuove tecnologie deve essere volto alla realizzazione di apparecchi sempre più ergonomici e sicuri al fine di ottenere una riduzione del tasso di complicanze.

## Chirurgia mininvasiva

L. Boni, A. Benevento, E. Cassinotti, S.M. Tenconi, E.M. Colombo, M. Di Giuseppe

Il concetto di chirurgia mininvasiva o chirurgia endoscopica comprende tutte le tecniche che, con l'ausilio di strumenti e presidi tecnologici in continua evoluzione, permettono di portare a termine un particolare intervento riducendo al minimo il trauma chirurgico per il paziente. Per raggiungere questo risultato le diverse tecniche mininvasive prevedono non solo la riduzione dimensionale delle incisioni necessarie ad accedere alla cavità addominale e/o toracica, ma anche di minimizzare la manipolazione degli organi, in particolare dell'intestino.

Nell'ambito della chirurgia mininvasiva si possono identificare due categorie principali: la *laparoscopia* (dal greco *lapara* che indica la parte del corpo compresa tra la gabbia toracica e il femore, e *skopein* che significa guardare, esplorare) viene impiegata per l'esplorazione e le procedure a livello addominale, a differenza della *toracoscopia* che si interessa degli interventi a livello del torace. A queste vanno poi aggiunti gli interventi attuati all'interno di *organi cavi*, ovvero la chirurgia transanale, transesofagea e transgastrica.

La chirurgia endoscopica veniva inizialmente impiegata come tecnica puramente diagnostica ma, grazie ai continui progressi tecnologici, ha sviluppato negli ultimi decenni un enorme potenziale dal punto di vista operativo. Il campo operatorio viene visualizzato in maniera più agevole e con maggior definizione a livello anatomico di quanto non sia possibile talvolta nella chirurgia aperta e il chirurgo è libero di operare a due mani, tramite strumenti chirurgici sempre più evoluti e specificamente prodotti per tale tecnica. Nella chirurgia "tradizionale", infatti, la via di accesso a un determinato organo e la necessità da parte del chirurgo operatore e degli assistenti di usare le proprie mani per condurre un intervento richiedono necessariamente incisioni e manipolazioni sproporzionate e condizionanti complicanze/rallentato decorso postoperatorio.

Gli interventi chirurgici eseguiti con tecnica mininvasiva si basano sull'uso della visione endoscopica in ambito chirurgico grazie a ottiche e telecamere miniaturizzate e di strumentario dedicato che, attraverso piccole incisioni, permettono di eseguire diverse procedure a livello addominale e toracico senza dover praticare gli ampi tagli necessari

per la tecnica tradizionale a “cielo aperto”. È ampiamente dimostrato che questo tipo di approccio conduca a un migliore decorso postoperatorio, soprattutto in termini di riduzione delle complicanze legate alla presenza della ferita chirurgica e al dolore a essa correlato (complicanze di ferita, respiratorie, urinarie ecc.), nonché quelle connesse all'esposizione e manipolazione dei visceri. Questa tecnica ha quindi consentito di ridurre notevolmente i tempi di degenza e assicura al paziente una rapida ripresa delle attività quotidiane, motivo per cui viene richiesta sempre più frequentemente proprio dal paziente stesso.

Tutte queste tecniche sono oggi ampiamente diffuse a livello mondiale, ma non vi è dubbio che la laparoscopia è quella maggiormente impiegata ed è anche responsabile dei principali progressi della chirurgia mininvasiva stessa; i vantaggi di tale metodica sono stati così evidenti che la rivoluzione apportata dalla chirurgia mininvasiva è stata paragonata a quella ottenuta dall'avvento dell'anestesia generale.

Come ogni innovazione, anche questo nuovo approccio chirurgico ha presentato, soprattutto nelle fasi iniziali di sviluppo, problematiche e talvolta vere e proprie complicanze intraoperatorie, legate a un'iniziale inesperienza e alla curva di apprendimento necessaria per poter utilizzare in piena sicurezza ogni nuova tecnica. Tra i limiti principali occorre segnalare la visione bidimensionale con cui il chirurgo opera in laparo/toracoscopia, per cui il campo operatorio risulta “appiattito” e viene percepito in maniera differente rispetto alla chirurgia tradizionale, e la mancanza della sensazione tattile diretta, caratteristica dell'atto operatorio stesso.

Per ovviare a tali difficoltà è risultato di fondamentale importanza l'avvio di numerosi workshop e corsi specialistici che, mediante l'utilizzo di simulatori e grazie all'aiuto di colleghi esperti in questa tecnica, permettono di migliorare le proprie conoscenze e capacità nell'ambito della chirurgia mininvasiva. Questi strumenti di apprendimento, uniti al continuo progresso tecnologico e al costante miglioramento dei supporti visivi e dello strumentario dedicato, hanno fatto sì che le complicanze intraoperatorie siano oggi ridotte in percentuali equivalenti a quelle della chirurgia tradizionale.

Dopo le iniziali perplessità della comunità scientifica internazionale, la chirurgia mininvasiva è stata rapidamente accettata ed è ormai eseguita con successo in tutto il mondo. Con il crescere dell'esperienza e grazie ai miglioramenti tecnologici, con la tecnica mininvasiva risulta possibile eseguire pressoché tutti gli interventi chirurgici, anche i più complessi.

Nel corso degli ultimi anni, nel tentativo di minimizzare ulteriormente il trauma chirurgico, sono state proposte alcune varianti della

chirurgia mininvasiva, quali la *minilaparoscopia*, la *chirurgia ad accesso singolo* (Single Port Laparoscopic Surgery) e la chirurgia attraverso gli orifizi naturali o *NOTES* (Natural Orifices Transluminal Endoscopic Surgery). Queste nuove tecniche, tuttavia, sono ancora in fase di sperimentazione clinica e non vi sono ancora dati definitivi relativamente alla sicurezza e alla reale efficacia.

In questo capitolo si descriveranno i principi generali della chirurgia mininvasiva, nonché alcuni aspetti tecnici relativi allo strumentario impiegato, mentre per la tecnica riguardante i vari interventi si rimanda agli specifici capitoli.

## Laparoscopia

### Cenni storici

L'esplorazione per via endoscopica della cavità addominale e/o toracica non è una tecnica nuova: già nel 1910, mediante l'impiego di un rudimentale cistoscopio, lo svedese Jacobeus riportava le prime esperienze di natura diagnostica. Questa tecnica venne anche riportata dal tedesco Kelling che nel 1911 descriveva 45 casi di endoscopie addominali a scopi diagnostici.

Gli anni successivi furono segnati dal moltiplicarsi di studi riguardanti lo sviluppo di nuovi sistemi di illuminazione e di nuove ottiche. Nel 1929 il tedesco Kalk realizzò la prima ottica con visione obliqua a 35°. Nel 1954 il fisico inglese Hopkins sviluppò un nuovo ed efficace sistema ottico in grado di trasmettere immagini di elevata qualità, mediante l'impiego di ottiche di calibro ridotto alle quali era possibile collegare apparecchiature fotografiche. Tali ottiche, brevettate e prodotte nel 1960 dal tedesco Karl Storz, sono attualmente le più utilizzate in chirurgia mininvasiva.

Nel 1938 un particolare tipo di ago, ideato dall'ungherese Veress, veniva utilizzato per indurre lo pneumoperitoneo, insufflando gas all'interno della parete addominale e creando quindi uno spazio che agevolasse la visualizzazione dei visceri. L'introduzione dei primi sistemi di illuminazione a luce fredda nel 1965, delle lampade alogene nel 1970 e l'integrazione dei sistemi ottici con quelli video, diedero una spinta decisiva all'utilizzo della laparoscopia anche a scopo terapeutico.

Le prime esperienze operative furono ad appannaggio dei ginecologici per l'esecuzione di chiusure tubariche (Boesch, 1938) e sospensioni uterine (Donaldson, 1942).

Cuschieri pubblicò nel 1978 una prima serie di laparoscopie diagnostiche nell'uomo, per la stadiazione delle neoplasie pancreatiche; successivamente, nel 1982, il ginecologo tedesco Semm

esegui la prima appendicectomia laparoscopica tra l'altro impiegando un insufflatore automatico di CO<sub>2</sub> da lui stesso inventato. Dal punto di vista strettamente tecnologico i tempi erano ormai maturi anche per l'esecuzione di procedure più complesse e, dopo alcune esperienze sperimentali su modello suino eseguite in Germania da Frimberg, nel 1985 il tedesco Muhe eseguì la prima colecistectomia laparoscopica nell'uomo. Nonostante l'intervento fosse stato eseguito con successo e senza complicanze, Muhe venne fortemente criticato dalla comunità chirurgica tedesca e finì per essere radiato dalla professione medica. Si dovette aspettare poi il 1987 quando il francese Philippe Mouret presentò, durante il Congresso della Società francese di Chirurgia, la prima limitata casistica di colecistectomie laparoscopiche nell'uomo ricevendo molte critiche, ma anche il consenso entusiastico di un numero limitato di chirurghi che divennero successivamente i veri pionieri della chirurgia mininvasiva nel mondo, grazie ai quali, negli anni successivi, le esperienze operative si susseguirono fino a culminare con il primo congresso mondiale di chirurgia endoscopica tenutosi a Heidelberg nel 1988 durante il quale Cuschieri e Berci presentarono la prima monografia relativa alla colecistectomia videolaparoscopica.

## **Note di tecnica**

La chirurgia mininvasiva si configura come una nuova tecnica chirurgica, ovvero una diversa modalità con cui un particolare tipo di intervento viene eseguito. I tempi chirurgici e i principi di base devono, per quanto possibile, riprodurre quelli della chirurgia tradizionale a "cielo aperto". Per fare ciò è necessario avvalersi di strumentario altamente tecnologico, impiegare delle ottiche che permettano la visualizzazione del campo chirurgico collegate a minitelecamere e monitor ad alta definizione che consentano la visione a più operatori, nonché strumenti chirurgici appositamente realizzati per "prolungare" la mano del chirurgo all'interno di una cavità che rimane virtualmente chiusa.

La prima fase di ogni intervento in chirurgia endoscopica è quella atta a creare uno spazio "di lavoro" in cui il chirurgo possa adeguatamente visualizzare le strutture anatomiche e introdurre gli strumenti operativi secondo principi ergonomici che rendano agevole la manipolazione chirurgica. Mentre per la toracosopia questo viene ottenuto escludendo dalla respirazione assistita uno dei due parenchimi polmonari mediante anestesia con intubazione orotracheale, nell'addome ciò si realizza con l'induzione dello pneumoperitoneo, ovvero l'insufflazione nella cavità addominale di un gas il più possibile inerte e solubile (di norma l'anidride carbonica). L'introduzione degli strumenti chirurgici nella cavità peritoneale/

toracica avviene tramite l'utilizzo di specifiche cannule, denominate *trocar*.

La creazione dello pneumoperitoneo può essere eseguita con varie metodiche tra le quali le più frequenti sono rappresentate dalle seguenti.

■ **Tecnica “chiusa” o con ago di Veress:** viene eseguita una piccola incisione cutanea, solitamente a livello periombelicale o in ipocondrio sinistro nel cosiddetto triangolo di Palmer; viene introdotto uno specifico dispositivo ad ago (ago di Veress) che a sua volta viene collegato a un'apparecchiatura in grado di insufflare gas con un flusso e una pressione regolabile dall'esterno e che permette di ricostituire rapidamente eventuali perdite di pressione. L'introduzione dell'ago di Veress e successivamente della cannula (trocar) è una manovra eseguita alla cieca, con il potenziale rischio di lesioni intestinali e vascolari; per questo motivo richiede parecchia esperienza e deve essere condotta con attenzione, soprattutto in caso di precedenti interventi addominali per i quali potrebbero essere presenti delle aderenze (Fig. 4.8).

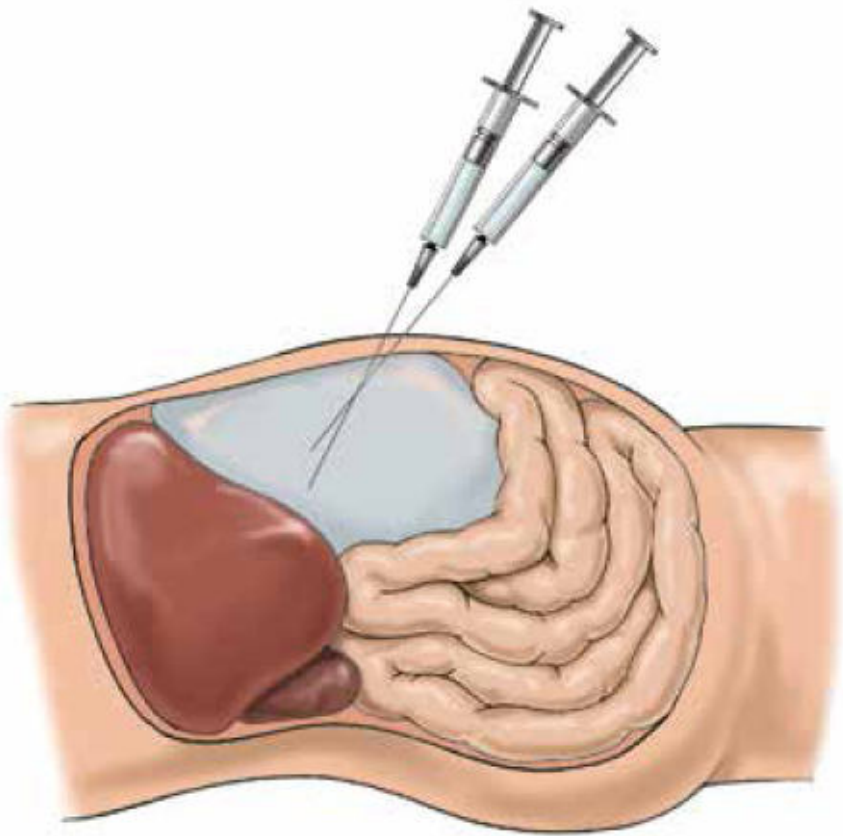


**Fig. 4.8.** Schema di induzione dello pneumoperitoneo con ago di Veress.

■ **Tecnica “aperta” o di Hasson:** per ovviare ai rischi legati alla tecnica chiusa, alcuni chirurghi preferiscono creare lo pneumoperitoneo attraverso una piccola incisione delle fasce muscolari della parete addominale e quindi, sotto visione diretta, introdurre un particolare trocar denominato “trocar di Hasson” che può essere a sua volta fissato alla parete addominale.

■ **Tecnica “semiaperta”:** si tratta di una metodica che prevede di incidere la cute proprio a livello della cicatrice ombelicale, sezionare la fascia addominale che in tale sede ha di regola un unico strato e, una volta raggiunta la cavità peritoneale, introdurre delicatamente un trocar standard a punta smussa.

Una volta introdotto l'ago di Veress o il trocar, si procede all'insufflazione di gas, la quale determina una distensione della parete addominale e il conseguente lento aumento della pressione intraddominale che progressivamente raggiunge i livelli di lavoro preimpostati (10-12 mmHg).

Una volta raggiunta la pressione desiderata, se non già eseguito al momento dell'induzione, viene inserito il primo trocar per l'introduzione dell'ottica e si procede all'esplorazione della cavità peritoneale; a questo punto, sotto visione diretta, è possibile introdurre i restanti trocar in numero variabile a seconda dell'intervento che si deve eseguire.

I trocar possono avere diametri e lunghezze variabili e sono caratterizzati da una “camicia” esterna dotata di valvola per il mantenimento dello pneumoperitoneo e da una cannula tagliante interna (mandrino) che serve per agevolare l'introduzione del trocar attraverso la parete; una volta posizionato il trocar, la cannula interna viene rimossa per permettere l'introduzione degli strumenti. Esistono numerosi tipi di trocar sia mono- sia poliuso, dotati di diametri diversi, con punte taglienti, smusse e ottiche ([Fig. 4.9](#)).



**Fig. 4.9.** Cannule e trocar monouso da 11 e 12 mm per laparoscopia. La cannula contiene un dispositivo a valvola per evitare perdite dello pneumoperitoneo durante l'introduzione degli strumenti. La punta del trocar è smussa e atraumatica per penetrare attraverso la parete addominale senza tagliare i muscoli ed evitare la lesione accidentale di anse intestinali.

A seconda del tipo di intervento che deve essere eseguito, cambia in maniera sostanziale il posizionamento dei trocar: numerosi studi hanno infatti dimostrato che rispettare i principi dell'ergonomia nella scelta degli accessi chirurgici mininvasivi influenza in modo significativo la “performance” del chirurgo, nonché la buona riuscita dell'intervento; quindi, pur non esistendo regole assolute da rispettare, è importante posizionare i trocar in modo da ottenere una corretta



“triangolazione” degli strumenti operatori rispetto all’ottica.

La visualizzazione del campo operatorio è ottenuta mediante un’ottica, solitamente rigida, che può avere un diametro di 10, 5 o anche 3 mm, disponibile con angoli di visione differenti (0°, 30°, 45°) a seconda del tipo di intervento da eseguire. Recentemente sono state immesse sul mercato alcune ottiche dotate di punta flessibile al fine di migliorare la visione di alcune strutture (vedi oltre).

## **Apparecchiature di base**

### ***Sale operatorie***

Negli ultimi anni, con la diffusione sempre più ampia delle tecniche mininvasive, applicate in alcuni casi a interventi eseguiti routinariamente nella pratica clinica della maggior parte degli ospedali (per es. colecistectomia laparoscopica), si è assistito a un’evoluzione e a una modernizzazione delle sale operatorie. La maggior parte delle sale operatorie progettate per la chirurgia tradizionale, infatti, non era adeguata alla chirurgia mininvasiva essendo spesso di dimensioni troppo ridotte e non consentendo al chirurgo un controllo immediato e agevole delle apparecchiature. Le apparecchiature per la chirurgia endoscopica venivano inizialmente introdotte in sala operatoria per mezzo di carrelli pesanti e ingombranti, poco agevoli da avvicinare al letto operatorio; inoltre i monitor e i sistemi di visione posizionati sui carrelli non fornivano una visione ottimale del campo operatorio, pertanto gli operatori dovevano mantenere una postura scorretta per l’intera durata dell’intervento, rischiando di compromettere sia il risultato della performance chirurgica sia la loro salute.

Recentemente sono state progettate e installate in molti ospedali sale operatorie all’avanguardia, dotate di monitor a cristalli liquidi sospesi su “braccia” pensili, di controlli a distanza delle apparecchiature mediante “touch-screen” e di sistemi di videocomunicazione per l’insegnamento interattivo attraverso connessione a banda larga (Fig. 4.10).



**Fig. 4.10.** Sala operatoria di ultima generazione.

Dal punto di vista ergonomico, studi recenti hanno dimostrato come la posizione del monitor rispetto al chirurgo possa influenzare la performance operatoria in termini di velocità e accuratezza dei movimenti; risulta quindi fondamentale avere la possibilità di regolarla a piacimento e a seconda delle esigenze del chirurgo: per esempio la distanza tra monitor e operatore deve essere pari a tre volte il diametro trasversale del monitor che, a sua volta, deve essere posto in posizione declive rispetto alle spalle del chirurgo per alleviare l'affaticamento muscolare.

Il personale di sala deve essere specificatamente preparato a questo tipo di chirurgia, conoscere a fondo lo strumentario, le sue caratteristiche tecniche, le modalità di lavaggio e di sterilizzazione. Si tratta, infatti, di apparecchiature ad altissima tecnologia che richiedono una cura particolare rispetto agli strumenti chirurgici convenzionali.

### **Ottiche**

L'ottica è una parte fondamentale delle apparecchiature di base per la chirurgia mininvasiva; essa è rappresentata da un sistema, composto da una serie di lenti, deputato alla trasmissione e all'ingrandimento dell'immagine che deve essere trasmessa il più fedelmente possibile alla telecamera.

Ne esistono fondamentalmente di due tipi: il primo, quello più diffuso, si basa su un sistema di lenti ideato e brevettato dall'inglese Hopkins

(Fig. 4.11). Esso è costituito da un oculare sul quale si raccorda la telecamera, e da un corpo contenuto da una camicia metallica che include il sistema ottico e le fibre ottiche, che conducono la luce proveniente dalla fonte luminosa. Il sistema ottico è molto simile a quello dei telescopi e, attualmente, è possibile modificare l'angolo di campo del sistema ottico (grandangolare, normale, telescopico o zoom). Tali opzioni vengono decise e selezionate dal chirurgo stesso prima o durante l'intervento chirurgico.

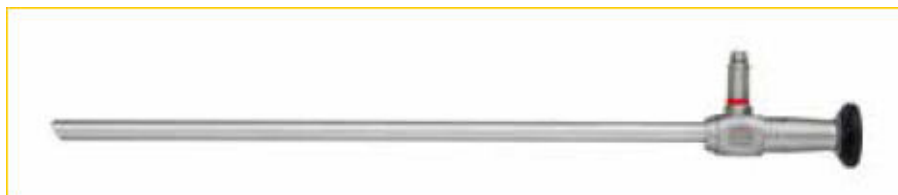


**Fig. 4.11.** Ottica laparoscopica da 10 mm con cavo a fibre ottiche per illuminazione.

Il secondo tipo di ottica si differenzia dalla precedente per la presenza, all'estremità libera, di un chip che scompone l'immagine nei tre colori fondamentali. I vantaggi di questo sistema non sono molto chiari: sicuramente l'immagine diventa più "semplice" da trasmettere, tuttavia il chip è soggetto a usura e, a lungo andare, con i numerosi processi di sterilizzazione a cui è sottoposta l'ottica, può perdere parte della sua funzione.

Esistono ottiche diverse in relazione alle diverse indicazioni d'uso: possono variare sia per il calibro della camicia, che contiene il sistema ottico insieme al fascio di fibre che trasmette la luce, sia per l'angolo di visione.

Il cilindro, che contiene un sistema ottico telescopico, può avere un diametro variabile tra i 2 e i 10 mm: più sono piccole le lenti, peggiore sarà la visione. Le ottiche di diametro minore sono usate principalmente a scopo diagnostico e in chirurgia pediatrica, mentre quella da 5 mm è prevalentemente impiegata per l'artroscopia e ancora in chirurgia pediatrica e ginecologica. Quella più diffusa per la chirurgia mininvasiva addominale è sicuramente quella da 10 mm.

Come già detto, l'angolo di visione della prima lente può essere frontale ( $0^\circ$ ) o consentire, mediante un prisma, la visione fuori dall'asse del sistema ottico, con un angolo di ripresa variabile tra i  $25^\circ$ ,  $30^\circ$ ,  $45^\circ$  fino addirittura a  $180^\circ$ . Queste angolature estreme trovano poco impiego in chirurgia laparoscopica mentre hanno largo uso nella chirurgia mininvasiva otorinolaringoiatrica.

L'ottica più utilizzata in chirurgia laparoscopica è quella da 10 mm con visione angolata a  $30^\circ$ ; questo angolo è molto utile per poter vedere al di là di ostacoli e

### **Fonti di luce e cavi a fibre ottiche**

La fonte luminosa genera un fascio di luce particolarmente intenso e disperde il calore con un adeguato sistema di ventilazione. Un concetto fondamentale, che vale la pena ricordare per meglio comprendere il tipo di luce utilizzato per la chirurgia laparoscopica, è quello della temperatura di colore: si definisce temperatura di colore, riferendosi a una certa radiazione luminosa, la temperatura che dovrebbe avere un corpo nero affinché la radiazione luminosa emessa da quest'ultimo appaia cromaticamente più vicina possibile alla radiazione considerata. Pertanto, alla luce che ha una temperatura bassa (intorno ai 2000 K) corrisponde un colore giallo-arancio. Scendendo si passa al rosso e all'infrarosso, non più visibile all'occhio umano, mentre salendo di temperatura la luce si fa dapprima più bianca, quindi azzurra, violetta e ultravioletta. Comunemente, quando si dice che una luce è calda in realtà questa corrisponde a una temperatura di colore bassa, viceversa una temperatura maggiore produce una luce definita fredda.

La luce utilizzata in chirurgia laparoscopica ha una temperatura fredda: è infatti una luce bianca, molto simile alla luce solare, che quindi permette una riproduzione delle tonalità cromatiche il più possibile vicina alla realtà. La temperatura della luce bianca è intorno a 6000 K; tale temperatura di luce viene generata da una lampada a gas Xenon che viene ormai universalmente utilizzato per la produzione degli apparecchi chirurgici deputati alla produzione della luce.

Le lampade deputate alla produzione della luce hanno ovviamente una vita ben definita: dopo molte ore di utilizzo esse tendono a diminuire l'intensità luminosa con conseguente allontanamento dalla temperatura della luce bianca. Inoltre la fonte di luce non deve mai interrompere l'emissione di luce durante l'intervento e, qualora la lampada si bruciasse, è subito pronta ad accendersi una seconda lampada. La luce focalizzata è poi condotta prima attraverso un cavo flessibile di fibre ottiche e poi attraverso un altro fascio di fibre, disposte ai margini del sistema ottico e coassiali a esso, in modo tale da illuminare il campo operatorio ripreso dalla telecamera.

Le fibre ottiche hanno rappresentato una vera rivoluzione nel campo della trasmissione della luce permettendo di ridurre al minimo la dispersione senza andare a scapito della flessibilità e della maneggevolezza; il cavo che permette la trasmissione della luce dalla fonte luminosa all'ottica è infatti flessibile, autoclavabile e riutilizzabile: esso è formato da numerosissime fibre ottiche a loro volta formate da un nucleo centrale in vetro e da un involucro più

esterno a bassissima diffrazione (Fig. 4.12). La luce attraversa ciascuna fibra ottica e viene rifratta dalla parete esterna sino a raggiungere l'ottica con una minima attenuazione.



**Fig. 4.12.** Cavo a fibre ottiche per chirurgia laparoscopica.

### ***Videocamere***

Le caratteristiche di una telecamera a uso endoscopico devono essere la maneggevolezza e l'elevata qualità delle immagini riprodotte. Precedentemente le videocamere erano basate su un sistema detto a singolo CCD (Charge Couple Device), comunemente chiamato "chip": questo sistema è formato da una base di silicio ricoperta da materiali fotosensibili dai quali originano i pixel, ciascuno con dimensioni di  $17 \times 13$  mm. Grazie al grande sviluppo dell'elettronica, le videocamere hanno raggiunto elevati standard di maneggevolezza, sono sempre più leggere e di piccole dimensioni senza che questo comprometta l'elevato potere di risoluzione, garantendo anzi un'eccellente fedeltà cromatica.

Le telecamere tradizionali per chirurgia mininvasiva sono ormai tutte telecamere digitali ad alta definizione (contraddistinte dalla sigla HD o, ancor meglio, Full HD). Le linee (pixel) in cui viene scomposta l'immagine dalle telecamere ad alta definizione sono  $1280 \times 720$  fino ad arrivare a una dimensione di  $1920 \times 1080$  (più di 2 milioni di pixel).

Di pari passo con i progressi che la tecnologia raggiunge per le applicazioni commerciali della trasmissione delle immagini, anche le telecamere hanno raggiunto elevatissimi standard in termini di riproduzione dell'immagine con colori sempre più fedeli alla realtà. L'alta definizione presuppone inoltre una frequenza di trasmissione e di aggiornamento dell'immagine pari a 100 Hz e soprattutto, concetto

fondamentale, la visione su un monitor 16:9, unica dimensione in grado di contenere tutti i pixel in cui l'immagine è scomposta. Diversi studi sperimentali hanno dimostrato come la migliore qualità e fedeltà di riproduzione dell'immagine, ottenuta con la tecnologia digitale HD, sia un fattore in grado di influenzare la performance del chirurgo. Attualmente sono già disponibili in commercio telecamere con particolari sistemi che consentono la visione in 3D per mezzo di occhiali polarizzanti, nonché sistemi di visione avanzata con filtri dedicati e possibilità di utilizzo di visione a fluorescenza; le applicazioni di tali sistemi nel campo medicale e della chirurgia laparoscopica sono in continuo sviluppo e non è escluso che in un futuro prossimo rappresentino il gold standard (Fig. 4.13).



**Fig. 4.13.** Telecamera ad alta definizione (Full HD).

A breve avremo a disposizione telecamere e monitor in grado di riprodurre immagini in Ultra High Definition (UHD), o 4K, dotate di una risoluzione pari a 2840×2160 pixel.

### **Monitor**

Il monitor è un altro componente fondamentale per la chirurgia laparoscopica: sul monitor il chirurgo e la sua équipe osservano il campo operatorio ripreso dalla telecamera e, per garantire la qualità dell'immagine riprodotta, che deve essere la più alta possibile, il monitor deve essere in grado di accettare gli standard dell'alta definizione messi a disposizione dalle telecamere più moderne. Il monitor deve essere di tipo “medicale”, ovvero rispondere ai più alti

requisiti di sicurezza di sala operatoria.

I monitor attualmente più diffusi sono quelli con tecnologia LCD (Liquid Crystal Display), ovviamente con display a schermo piatto. La tecnologia LCD si basa sulle proprietà ottiche di particolari sostanze denominate appunto *cristalli liquidi*: questi ultimi sono delle vere e proprie particelle formate da una parte liquida intrappolata tra due superfici vetrose provviste di molteplici contatti elettrici che permettono di applicare un campo elettrico al liquido stesso. Ogni contatto elettrico comanda una piccola porzione del pannello identificabile come un pixel (o subpixel per gli schermi a colori), pur non essendo questi ultimi fisicamente separati da quelli adiacenti, come avviene invece in uno schermo al plasma. Sulle facce esterne dei pannelli vetrosi sono poi posti due filtri polarizzatori disposti su assi perpendicolari tra loro. I cristalli liquidi torcono di  $90^\circ$  la polarizzazione della luce che arriva da uno dei polarizzatori, permettendole di passare attraverso l'altro. Controllando la torsione dei cristalli liquidi in ogni pixel, si può dunque regolare quanta luce far passare, e secondo la quantità di luce che passa si otterranno, con estrema precisione e fedeltà, i colori e quindi le immagini. Si noti però che, in questo modo, un pixel guasto apparirà sempre illuminato.

Gli schermi LCD “televisivi” sono oggi caratterizzati da una luminosità molto elevata, dell'ordine delle centinaia di candele al metro quadrato ( $\text{cd}/\text{m}^2$ ): questa elevata luminosità li rende ben visibili anche con una forte luce ambientale, ma può risultare persino fastidiosa per la visione in un ambiente buio o semibuio, tanto che in sala operatoria è consigliata una visione con luce ambientale azzurra, tale da non rendere fastidiosa al chirurgo la percezione dell'elevata luminosità dello schermo e da non affaticarne la vista.

Come già detto in precedenza, l'unico formato del monitor in grado di riprodurre fedelmente l'immagine in alta definizione (Full HD) è il 16:9. Di recente, anche in campo medicale, sono stati introdotti monitor con tecnologia LED (Light Emitting Diode) che sfruttano le proprietà ottiche di alcuni semiconduttori di emettere fotoni con una sorta di emissione spontanea garantendo un'elevata luminosità dell'immagine riprodotta (Fig. 4.14).



**Fig. 4.14.** Monitor ad alta definizione per chirurgia laparoscopica.

### ***Insufflatori di gas***

Uno dei principali problemi della chirurgia mininvasiva è rappresentato dalla necessità di creare uno spazio operatorio senza troppi ostacoli, nel quale gli strumenti, ottica compresa, abbiano la possibilità di essere manovrati agilmente. Al fine di poter creare questo spazio virtuale è necessario insufflare gas all'interno dell'addome determinando quindi una leggera e transitoria distensione della parete addominale. Nel corso del tempo sono stati proposti numerosi gas o miscele di gas per la laparoscopia tra cui l'elio (He) e il protossido di azoto ( $N_2O$ ). Quest'ultimo è un gas non infiammabile dotato di un'eccellente tollerabilità per l'uomo ma, unito al metano di origine intestinale, può formare una miscela esplosiva che anche solo una scintilla dell'elettrobisturi può attivare; in ultima analisi, anche per motivazioni d'ordine economico, l'anidride carbonica ( $CO_2$ ) è il gas che, per il suo basso costo e per le sue caratteristiche fisiche, viene quasi universalmente adottato per creare lo pneumoperitoneo, necessario alla chirurgia mininvasiva.

La  $CO_2$  viene prelevata da un circuito a muro o da una bombola solitamente posta dietro la colonna laparoscopica, e la sua erogazione è controllata dall'insufflatore di gas.

L'insufflatore deve possedere alcune caratteristiche fondamentali:

- deve poter mantenere la pressione del gas costante nella cavità addominale; la pressione a cui più frequentemente viene mantenuta



la CO<sub>2</sub> è intorno a 12 mmHg;

- deve essere in grado di generare un alto flusso di CO<sub>2</sub> per compensare le continue perdite di pressione generate dall'apertura dei trocar o dall'aspirazione del fumo generato dall'elettrobisturi, che ostacola la visione, oppure, in caso d'emorragia, dall'aspirazione del sangue (e gas endocavitario) nel punto di sanguinamento;
- deve essere dotato di una speciale e complessa rete di valvole di sicurezza che si attivano escludendo l'erogazione del gas qualora la pressione endoaddominale superi per un certo numero di secondi il valore massimo impostato.

## **Strumenti chirurgici**

Gli strumenti chirurgici utilizzati in chirurgia laparoscopica mininvasiva differiscono dagli strumenti tradizionali nella forma e nelle dimensioni, ma non nell'uso sostanziale poiché devono consentire al chirurgo le stesse manovre della chirurgia tradizionale.

La progettazione e la realizzazione di uno strumentario per chirurgia mininvasiva che sia sicuro e affidabile rivestono un ruolo fondamentale. I materiali utilizzati devono essere resistenti alla corrosione, alle variazioni di temperatura e al passaggio di corrente elettrica. Altre caratteristiche importanti sono la biocompatibilità, la radiotrasparenza e la ridotta rifrazione della luce.

Esistono strumenti monouso e poliuso: i primi assicurano elevati standard di qualità, sterilità e funzionamento, i secondi hanno costi più contenuti, ma presentano alcuni limiti soprattutto in termini di usura e affidabilità a lungo termine.

Gli strumenti più utilizzati hanno un diametro di 3,5 e 10 mm, con lunghezza variabile da 25 a 35 mm a seconda del campo operatorio in cui vengono utilizzati.

Sono oggi disponibili, in base alle necessità relative alle diverse tecniche chirurgiche, pinze da presa traumatiche e non traumatiche, forbici e bisturi, dissectori, divaricatori, aspiratori, coagulatori mono- e bipolari, porta-ago per suture endocorporee, applicatori di clip metalliche e suturatrici meccaniche di varie forme e dimensioni. Anche strumenti più sofisticati come dissectori a ultrasuoni, coagulatori ad Argon, laser e sonde per ecografia sono stati realizzati per l'uso endoscopico (Fig. 4.15).



**Fig. 4.15.** Strumenti chirurgici poliuso per laparoscopia.

### ***Applicatori di clip e suturatrici meccaniche***

Gli applicatori di clip vengono utilizzati, come in chirurgia tradizionale, per la chiusura di vasi sanguigni di piccolo calibro, vasi linfatici e rami biliari.

Anche in questo caso esistono in commercio versioni monouso, solitamente con cariche di 10 o 20 clip cosiddette “multifire”, e versioni poliuso a ricarica manuale dette singole clip.

Le clip sono solitamente realizzate in materiale inerte, biocompatibile, non riassorbibile quale il titanio, o in materie plastiche di varia natura sia riassorbibili sia non.

Uno dei limiti maggiori delle clip laparoscopiche è il rischio del loro distacco per scivolamento accidentale durante o subito dopo la procedura. Per questo motivo è sempre bene applicare due o tre clip sul lato del vaso più proximale, lasciare qualche millimetro di tessuto libero e non sezionare lo stesso a “raso” delle clip. Recentemente sono state messe sul mercato anche delle clip con un sistema di bloccaggio della punta così da garantire una maggiore tenuta anche su vasi di grosso calibro.

L'avvento di suturatrici meccaniche in chirurgia laparotomica è stato una delle grandi rivoluzioni e anche in chirurgia mininvasiva il loro impiego ha determinato un notevole ampliamento delle indicazioni, nonché una riduzione significativa dei tempi chirurgici.

Le suturatrici meccaniche laparoscopiche sono per lo più strumenti monouso al fine di assicurare la massima affidabilità; caratteristiche e dimensioni variano a seconda del tessuto e della situazione in cui devono essere utilizzate, mentre la lunghezza della sezione può variare dai 30 ai 60 mm.

Per rendere più agevole il loro utilizzo all'interno della cavità addominale sono state introdotte delle versioni dotate di estremità terminale articolabile e di sistemi specifici di sicurezza (Fig. 4.16).



**Fig. 4.16.** Suturatrice meccanica lineare endoscopica e applicatore di clip in titanio.

### ***Fili di sutura, aghi, lacci e portasuture***

L'intera gamma di *fili di sutura* e di lacci utilizzati in chirurgia tradizionale è ormai disponibile anche per la chirurgia mininvasiva. Vengono prodotti solitamente in colori brillanti, per facilitare la loro identificazione nel campo operatorio. I fili di sutura vengono prodotti già montati su aghi e hanno una lunghezza alquanto limitata (circa 7 cm) per non ostacolare le manovre intracorporee; al contrario i lacci vengono prodotti di lunghezza maggiore rispetto a quelli utilizzati in chirurgia tradizionale (circa 20 cm).

Gli *aghi* sono prodotti con materiali tradizionali, ma anch'essi vengono realizzati in colori di facile reperimento sul campo operatorio (bronzo scuro, nero cromato), facilitando il loro corretto posizionamento sul porta-aghi e riducendo i fenomeni di riflessione della luce. Vengono utilizzati aghi retti, aghi semicircolari oppure aghi "a slitta", caratterizzati da un'estremità prossimale rettilinea e un'estremità terminale semicircolare, che permettono di facilitare alcune fasi della sutura intracorporea nonché la loro introduzione attraverso i trocar.

Per quel che riguarda i *lacci chirurgici*, da impiegare allorché si debbano legare vasi o strutture di grosse dimensioni, esistono sul mercato lacci endoscopici dotati di nodi preconfezionati (*endo-loop*) con il filo montato sul relativo spinginodo. In alternativa è possibile utilizzare comuni lacci chirurgici e, una volta circondata la struttura da legare, eseguire il nodo extracorporeo più adeguato (vedi oltre).

Non essendo possibile afferrare la sutura con le mani e poiché le comuni pinze da presa danneggiano il materiale di sutura compromettendone la tenuta, sono stati messi in commercio degli specifici strumenti denominati *portasuture*.

## **Apparecchiature speciali**

La possibilità di impiegare apparecchiature speciali anche nel campo della chirurgia mininvasiva ha ampliato notevolmente le sue indicazioni diagnostiche e terapeutiche.

### ***Sistemi a ultrasuoni***

I sistemi a ultrasuoni si basano sulla vibrazione ad alta frequenza (frequenza compresa tra 20 e 60 kHz) della punta dello strumento, generata da un trasduttore in grado di trasformare l'impulso elettrico in movimento meccanico. Questo effetto può produrre sia la dissezione sia la coagulazione o entrambe contemporaneamente, a seconda della frequenza impiegata.

Tutti i sistemi a ultrasuoni sono costituiti da un generatore elettrico, un trasduttore piezoelettrico e da uno strumento dissettore contenuto in un manipolo e collegato al generatore attraverso un cavo elettrico.

I cristalli di ceramica ferroelettrici del trasduttore vibrano (si dilatano e si contraggono rapidamente) producendo onde a ultrasuoni; le vibrazioni generate dal trasduttore piezoelettrico sono condotte alla punta dello strumento attraverso un'asta di metallo.

Nella categoria dei sistemi a ultrasuoni si possono identificare due categorie di strumenti.

■ **Dissettori a ultrasuoni:** utilizzano onde a bassa frequenza (25 kHz) e la loro principale caratteristica è la capacità di non coagulare o tagliare direttamente, ma emulsionare le cellule con un elevato contenuto di acqua mediante un processo chiamato "cavitazione". Le onde provocano l'evaporazione dell'acqua intracellulare mediante la formazione di vacuoli, che vibrano contemporaneamente alla vibrazione della punta dello strumento, portando all'implosione della cellula. Le cellule adipose e quelle parenchimatose contengono più acqua rispetto al tessuto connettivo, quindi l'effetto di cavitazione provoca la loro frammentazione, mentre mantiene intatte le strutture contenenti quantità significative di fibre collagene, come vasi e nervi. I vantaggi della dissezione a ultrasuoni per la sezione del parenchima epatico durante la chirurgia aperta e laparoscopica sono ben documentati, dal momento che i vasi sanguigni e le vie biliari vengono scheletrizzati dal dissettore e possono successivamente essere clippati, legati o coagulati in modo sicuro.

L'emulsione delle cellule può tuttavia sporcare frequentemente la superficie dell'ottica, rendendo l'utilizzo di questa apparecchiatura non del tutto favorevole.

■ **Bisturi a ultrasuoni (bisturi armonico):** quando i sistemi a ultrasuoni utilizzano una vibrazione ad alta frequenza (fino a 55,5 kHz) sono in grado di determinare un'azione combinata di

coagulazione e di taglio a livello dell'interfaccia strumento-tessuto e per questo motivo vengono chiamati dissettori a ultrasuoni o bisturi armonici (Fig. 4.17). I dissettori a ultrasuoni sono molto usati in chirurgia laparoscopica grazie alla loro efficienza nel disseccare e coagulare i tessuti, riducendo il numero di strumenti necessari e di conseguenza i tempi operatori.



**Fig. 4.17.** Bisturi armonico.

L'elevata frequenza impiegata da questi dissettori trasferisce energia ai tessuti, scaldandoli e deformandoli; il taglio è reso possibile dalla vibrazione ad alta velocità associata alla compressione lineare applicata al tessuto da parte del chirurgo, dalla regolazione della potenza e dalla lama dello strumento.

I principali vantaggi dei dispositivi a ultrasuoni per coagulazione-dissezione rispetto agli strumenti elettrocoagulatori standard sono: controllo e precisione, ridotto danno termico dei tessuti circostanti, ridotta produzione di fumo e assenza di stimolazione neuromuscolare. Sebbene siano molto efficienti, i dissettori a ultrasuoni possono causare danni ai tessuti circostanti, specialmente se usati alla massima potenza. Si è dimostrato che l'uso a elevata potenza per più di 5 secondi può provocare un significativo effetto di cavitazione laterale e che il calore può provocare danni alle strutture circostanti; pertanto è opportuno impiegare il bisturi armonico a ultrasuoni con cautela, utilizzando basse frequenze e mantenendo la punta sotto visione.

#### ***Sistemi di coagulazione bipolare a controllo computerizzato***

La corrente elettrica bipolare è da sempre impiegata sia in chirurgia laparotomica sia laparoscopica per la sua elevata capacità di coagulazione e la minima dispersione di calore. Il limite principale di questi sistemi è rappresentato dal fatto che il giudizio relativo all'effettiva avvenuta coagulazione delle strutture afferrate dalla pinza bipolare è dato esclusivamente dall'esperienza dell'operatore e dalle modificazioni cromatiche del tessuto sottoposto a coagulazione; questa limitazione risulta essere particolarmente significativa soprattutto in chirurgia mininvasiva.

Per questo motivo sono stati messi sul mercato dei dispositivi il cui generatore è dotato di un controllo computerizzato dell'impedenza dei tessuti, che permette di rilasciare una quota precisa di energia elettrica e di segnalare all'operatore quando la struttura compresa tra le branche dello strumento è completamente coagulata e può, quindi, essere sezionata azionando una lama "fredda" disposta all'interno dello strumento stesso: ne consegue che tale strumento è semplice da usare anche con una limitata curva di apprendimento.

Inoltre il rischio della dispersione laterale di calore è assente dal momento che la corrente è di tipo bipolare e quindi si applica solo tra le due ganasce che sono a loro volta rivestite da materiale isolante.

Infine, paragonandoli con l'elettrocoagulatore standard o con i dispositivi di coagulazione e dissezione a ultrasuoni, questi sistemi producono una piccola quantità di fumo e/o una minore vaporizzazione dei tessuti.

## **Legature**

Quando sia necessario sezionare un vaso o una struttura di dimensioni rilevanti, così come in chirurgia tradizionale, anche in chirurgia mininvasiva l'impiego di una legatura mediante laccio chirurgico è preferibile alla semplice elettrocoagulazione e all'applicazione di clip.

Sono presenti in commercio lacci dotati di nodi preconfezionati (*endo-loop*) che, disposti all'interno dell'apposito riduttore, vengono introdotti in cavità addominale e/o toracica; una pinza da presa viene fatta passare attraverso l'anello di filo preformato, afferrando il tessuto da legare. Il nodo viene quindi serrato mediante l'apposito spinginodo. L'impiego dell'*endo-loop* riduce i tempi operatori e risulta particolarmente utile quando si deve afferrare un penduncolo libero.

In alternativa agli *endo-loop* si possono utilizzare i comuni lacci da chirurgia aperta, che, una volta introdotti in cavità addominale o toracica e dopo aver circondato la struttura da legare, con una tecnica del tutto simile a quella impiegata in chirurgia tradizionale, vengono riportati all'esterno dove viene confezionato il nodo extracorporeo.

### ***Nodi extracorporei***

Per nodo extracorporeo si intende l'esecuzione di un nodo all'esterno della cavità addominale o toracica, la spinta all'interno e la sua definitiva chiusura in modo stabile e sicuro mediante spinginodo. Si descriveranno le tecniche per eseguire i principali nodi extracorporei. Per semplicità chiameremo capo distale (D) l'estremità del filo che entra nella cavità, e prossimale (P) il restante capo.

■ **Nodo di Roeder:** senza dubbio uno dei nodi extracorporei più utilizzati per la sua facile esecuzione e la buona tenuta. Fatto uscire il

capo distale dalla cavità, l'aiuto posiziona il dito indice tra i due capi, così da mantenerli separati e facilitare le manovre. Si confeziona una semichiave destra (Fig. 4.18a). Il capo distale viene avvolto tre volte attorno all'anello formatosi sotto la semichiave (Fig. 4.18b) e viene fatto ritornare verso il capo prossimale, passando all'interno dell'ultima e della prima asola (Fig. 4.18c). Il nodo viene serrato dolcemente (Fig. 4.18d) e spinto all'interno della cavità. Il nodo di Roeder è estremamente valido per la legatura di vasi fino a 5 mm di diametro (dotto cistico, appendice cecale ecc.). La sua tenuta aumenta se viene utilizzato catgut deidratato o seta poiché la reidratazione che si verifica all'interno del corpo provoca un'espansione del materiale e quindi una maggiore tenuta.

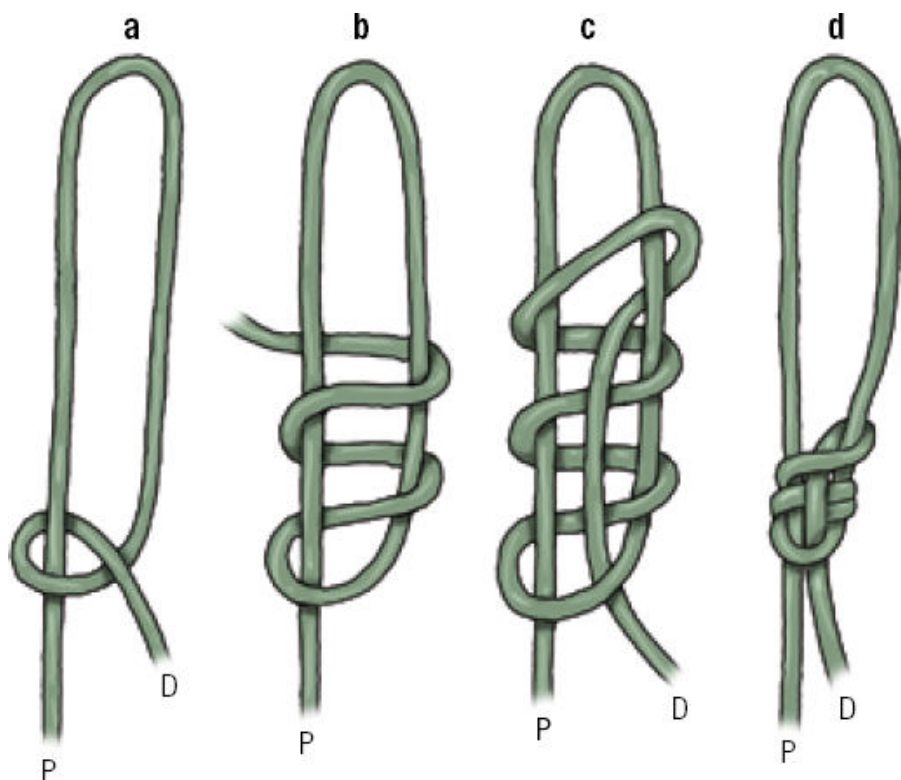


**Fig. 4.18.** Realizzazione del nodo extracorporeo secondo Roeder. (P) capo prossimale; (D) capo distale.

■ **Nodo di Meltzer:** si tratta di una variante del nodo di Roeder descritta per la prima volta da Meltzer nel 1991. Può essere eseguito anche con fili a lento riassorbimento (per es. PDS). Il primo tempo prevede l'esecuzione di un doppio nodo invece di una semichiave, mentre i restanti passi sono identici a quelli descritti per il nodo di Roeder.

■ **Nodo di Fisher:** il capo distale del filo passa sotto a quello prossimale per tre volte e viene fatto passare all'interno dell'anello formatosi. Il nodo viene quindi serrato.

### ***Suture “manuali” intracorporee***

In chirurgia endoscopica l'approssimazione dei tessuti avviene con le medesime modalità utilizzate in chirurgia aperta, sostituendo alla gestualità manuale quella “strumentale”. Si tratta di manovre non sempre facili, soprattutto perché si opera con strumenti i cui movimenti sono vincolati dalla posizione dei trocar. La chiusura del punto di sutura avviene con una tecnica del tutto identica a quella utilizzata in microchirurgia, e consiste nel confezionamento di un primo nodo chirurgico, bloccato da due seminodi.

L'esecuzione di una sutura endoscopica prevede diverse fasi.

■ **Introduzione e posizionamento intracorporeo del filo di sutura:** il filo di sutura del materiale prescelto viene afferrato da un porta-aghi e introdotto nella cavità addominale o toracica attraverso uno dei trocar.

Una volta all'interno, il filo viene disteso e l'ago posizionato su una superficie piana, orizzontale e relativamente stabile (per es. stomaco).

■ **Posizionamento sul porta-aghi:** se viene utilizzato un ago tipo *endo-ski*, questo viene montato sul porta-aghi destro circa a metà della sua porzione rettilinea, con la punta disposta verso l'alto.

■ **Passaggio dell'ago nei tessuti:** il porta-aghi sinistro solleva il margine destro della linea di sutura, mentre il destro ruota sino a disporre la punta dell'ago perpendicolarmente al tessuto. L'ago viene spinto verso il basso e, una volta trafitto il tessuto, fatto ruotare verso l'alto. Il porta-aghi sinistro afferra l'ago completando il passaggio attraverso il primo lembo. Montato nuovamente l'ago sullo strumento di destra con le stesse manovre, si completa il passaggio attraverso il secondo lembo. In alcuni casi può essere più semplice eseguire i due passaggi in un unico tempo.

In questa fase è importante che l'attraversamento dei tessuti avvenga in modo perfettamente simmetrico e che i punti abbiano una distanza tra loro di circa 0,5 cm.

■ **Esecuzione del nodo intracorporeo:** con l'aiuto dei due strumenti si forma, con il filo di sutura, un'ampia “C” aperta verso destra, lasciando circa 2 cm di coda libera.

Il porta-aghi destro afferra il filo a circa 2 cm dall'ago e, con dei movimenti combinati di rotazione, avanzamento e retrazione, avvolge per due volte il filo attorno alla punta del porta-aghi sinistro (Fig.



4.19a) che in questa fase deve rimanere pressoché fermo. Lo strumento di sinistra afferra la coda del filo e, facendola passare all'interno della parte avvolta attorno alla propria punta, completa il primo nodo (Fig. 4.19b) che viene serrato esercitando una trazione tangenziale al tessuto (Fig. 4.19c).

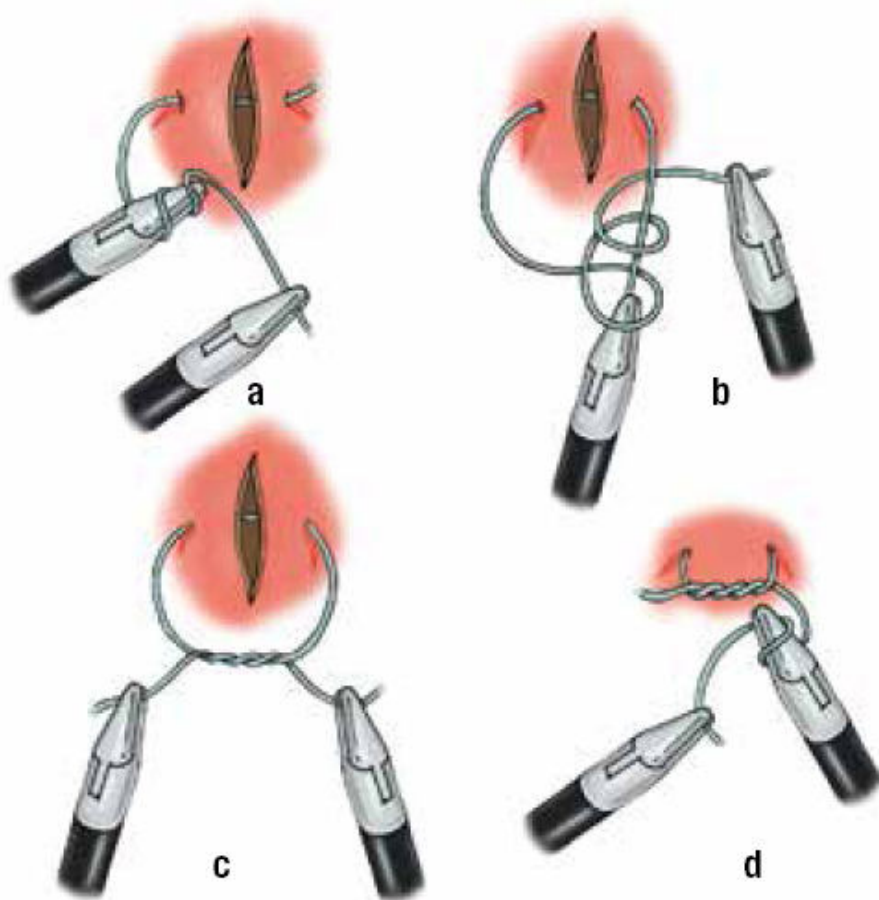


**Fig. 4.19.** Realizzazione di nodo intracorporeo.

A questo punto il porta-aghi di sinistra afferra il filo in prossimità dell'ago, lo avvolge attorno allo strumento di destra con modalità identiche ma speculari a quelle sopra descritte, e confeziona il primo seminodo di bloccaggio (Fig. 4.19d). Il secondo seminodo viene eseguito nello stesso modo ma con lo strumento di destra.

Le fasi sopra descritte vengono utilizzate per l'esecuzione di una sutura a punti staccati, oppure con partenza e conclusione di una sutura in continua.

## **Posizionamento del paziente**

In chirurgia laparoscopica il posizionamento del paziente riveste un ruolo decisamente importante per lo svolgimento dell'intero intervento perché contribuisce a ottenere la massima esposizione del campo operatorio. Se non viene messa sufficiente cura nel posizionare il paziente, possono derivare, oltre a una difficoltà tecnica di esecuzione dell'intervento stesso, anche serie complicanze intra- e postoperatorie.

Tra le possibili complicanze postoperatorie, le lesioni nervose sono le più frequenti, in particolare quelle a carico del nervo ulnare e del plesso brachiale. Circa il 10% delle lesioni del plesso brachiale è da attribuire allo stiramento dato dai reggi-braccia o dalla posizione di Trendelenburg: in questa posizione le braccia del paziente non devono essere estese oltre un angolo di  $90^\circ$  con il tronco e se i reggi-braccia vengono posizionati prima di mettere il paziente in Trendelenburg, dovrebbero essere messi al di sopra del processo coracoide della scapola per ridurre il rischio di stiramento del plesso brachiale. Neuropatie a carico degli arti inferiori possono manifestarsi in corso di chirurgia pelvica con paziente in posizione litotomica per compressione del nervo peroneale comune; inoltre la posizione litotomica prolungata è stata descritta quale possibile causa di sindrome compartimentale degli arti inferiori.

La posizione del paziente ha però anche importanti coinvolgimenti intraoperatori che vanno a potenziare le alterazioni fisiopatologiche già indotte dallo pneumoperitoneo. La posizione di Trendelenburg, infatti, riduce la compliance toraco-polmonare, la capacità polmonare (volume polmonare totale, capacità vitale e capacità funzionale residua) e favorisce l'atelettasia. A livello cardiaco il Trendelenburg aumenta il volume ematico centrale, il ritorno venoso, la gittata sistolica e il lavoro cardiaco, e cambiamenti repentini della posizione possono stimolare i barocettori, inducendo bradicardia e vasodilatazione.

Tutte queste modificazioni sono ancor più significative in pazienti che hanno una ridotta funzionalità cardiorespiratoria di partenza (cardiopatici e broncopneumopatici, obesi, anziani) e quanto maggiore è il grado di inclinazione del lettino: i pazienti con una scarsa riserva ventricolare e respiratoria sono a maggior rischio di sviluppare edema polmonare per l'aumentato ritorno venoso, i pazienti con stenosi coronarica possono risentire maggiormente dell'incrementato lavoro miocardico e sono esposti a maggior rischio di ischemia. Infine la posizione di Trendelenburg, soprattutto se estremizzata, può incrementare la pressione endocranica e quella oculare.

La posizione di anti-Trendelenburg invece provoca gli effetti contrari con riduzione del ritorno venoso e quindi della frazione di eiezione

cardiaca, ma può rendersi anch'essa responsabile di possibili alterazioni emodinamiche, quali per esempio un aumentato rischio di trombosi venosa per l'aumento della stasi periferica.

## **Principi di anestesia e alterazioni fisiopatologiche in corso di interventi laparoscopici**

La chirurgia mininvasiva offre indubbi vantaggi per il paziente ma lo pneumoperitoneo e la posizione nella quale il paziente viene mantenuto durante l'intervento sono i principali fattori responsabili di importanti modificazioni fisiopatologiche, che devono essere ben conosciute e tempestivamente trattate per non incorrere in severe complicanze intra- e postoperatorie.

### ***Valutazione preoperatoria***

Sebbene la laparoscopia sia rapidamente divenuta routinaria e approccio di prima scelta in molti interventi chirurgici, le modificazioni emodinamiche che determina richiedono un'attenta selezione del paziente e un'accurata valutazione preoperatoria del candidato; tale aspetto diventa ancor più significativo considerando che attualmente la laparoscopia è sempre più proposta a pazienti anziani e con alterate funzioni cardiorespiratorie.

La valutazione anestesiológica preoperatoria deve innanzitutto accertarsi che la riserva cardiocircolatoria del paziente sia in grado di supportare le alterazioni emodinamiche indotte dallo pneumoperitoneo, dalla posizione del paziente, dagli agenti anestesiológicos impiegati e dall'ipercapnia. Queste alterazioni sono ulteriormente marcate in pazienti classificati di classe III-IV dell'American Society of Anesthesiology, affetti da cardiopatia ischemica o valvolare (in particolare la stenosi aortica) e nei casi di severa ipovolemia.

Lo pneumoperitoneo e la posizione di Trendelenburg o anti-Trendelenburg nella quale vengono spesso mantenuti i pazienti durante l'intervento chirurgico inducono inoltre un incremento della pressione intracranica e della pressione intraoculare; ciò è da ricordare in particolare nei pazienti portatori di deviazione ventricolo-peritoneale, che deve essere chiusa prima dell'induzione dello pneumoperitoneo per evitare l'insorgenza di pneumocefalo. Infine, particolare attenzione richiedono anche i pazienti nefropatici, in quanto lo pneumoperitoneo induce una riduzione del flusso plasmatico renale e della filtrazione glomerulare.

### ***Management intraoperatorio***

■ **Tecniche anestesiológicas:** per le procedure laparoscopiche sono

utilizzabili tutte le tecniche anestesilogiche disponibili (generale, regionale e locale). L'intubazione endotracheale è il metodo più comunemente usato nell'anestesia generale, perché, oltre a ridurre il rischio di aspirazione di succhi gastrici refluiti, consente di effettuare una ventilazione a pressione positiva (a 20 mmHg) che è spesso necessaria per contrastare gli effetti dello pneumoperitoneo e della posizione di Trendelenburg: ciò rende necessario auscultare con particolare attenzione il torace dopo ogni manovra che modifichi la posizione o la pressione endoaddominale, perché queste possono essere causa di intubazione endobronchiale, con conseguente esclusione del polmone controlaterale, ipossia, ipercapnia e atelettasia postoperatoria.

Alcuni pazienti accuratamente selezionati, che devono essere sottoposti a interventi di breve durata, possono sostenere l'anestesia generale o l'anestesia regionale o locale, in associazione alla sedazione in ventilazione spontanea, evitando l'intubazione endotracheale.

Gli anestetici ideali sono farmaci che hanno un significativo effetto vasodilatatore associato a un minimo effetto depressivo sul sistema cardiovascolare. Il propofol è un ottimo agente anestetico soprattutto per pazienti con tendenza alla nausea e al vomito in quanto possiede un potente effetto antiemetico; possiede inoltre un significativo effetto antiossidante in pazienti con più di 45 anni, ma ha un costo decisamente superiore all'ossido nitrico, che per questo spesso viene preferito al propofol.

La tecnica anestesilogica si completa utilizzando altri farmaci, quali quelli vasoattivi (calcio-antagonisti, nitroglicerina, nitroprussiato di sodio) per contrastare l'effetto ipertensivo indotto dallo pneumoperitoneo, e presidi quali il sondino nasogastrico per ridurre la distensione gastrica, il catetere vescicale per il monitoraggio della diuresi, i sistemi di riscaldamento del paziente per prevenire l'ipotermia, soprattutto in interventi di lunga durata.

■ **Pneumoperitoneo:** dopo l'induzione dello pneumoperitoneo la pressione intraddominale aumenta e questo è uno dei principali meccanismi che determinano le alterazioni fisiopatologiche che si verificano in corso di chirurgia mininvasiva.

In primo luogo, a un incremento della pressione addominale corrisponde la riduzione della compliance polmonare dal 15 al 25%: l'elevazione diaframmatica infatti riduce il volume polmonare e ciò aumenta, in prima istanza, il rischio di intubazione endobronchiale; in secondo luogo la ventilazione meccanica richiede maggiori pressioni, esponendo il paziente al rischio di pneumotorace ed enfisema sottocutaneo del collo. A livello polmonare altre modificazioni sono l'aumento delle resistenze nelle vie aeree e la riduzione della capacità

vitale polmonare.

L'aumento della pressione addominale determina poi la compressione della vena cava inferiore con conseguente riduzione del ritorno venoso al cuore e tachicardia compensatoria da riflesso simpatico, riduzione della frazione di eiezione cardiaca e congestione venosa periferica.

L'incremento delle resistenze vascolari periferiche da vasocostrizione compensatoria, con ulteriore incremento del ritorno venoso e dell'ipercapnia, è ancor più significativo per la contemporanea attivazione del sistema simpatico dovuta alla depressione cardiaca e alla compressione vascolare: lo pneumoperitoneo attiva il sistema renina-angiotensina, aumenta le catecolamine e la vasopressina. L'aumento del postcarico incrementa a sua volta il lavoro cardiaco e il consumo di ossigeno del miocardio. Infondere liquidi per via endovenosa prima dell'induzione dello pneumoperitoneo può essere utile a mantenere la stabilità emodinamica durante l'intervento.

L'aumento della pressione endoaddominale sembra inoltre ridurre significativamente il flusso a livello della vena femorale e dei vasi periferici; questo, associato alla posizione di anti-Trendelenburg e alla maggior durata degli interventi, aumenta il rischio di trombosi venosa profonda e di embolia polmonare postoperatoria. Per tale motivo è indicato per tutti gli interventi laparoscopici, anche quelli di minor durata, l'impiego di profilassi tromboembolica pre- e postoperatoria mediante eparina a basso peso molecolare ed elastocompressione degli arti inferiori.

Infine, la CO<sub>2</sub> insufflata nella cavità addominale è responsabile della riduzione di temperatura intraddominale che, se estremizzata, può dar luogo a una severa ipotermia. Il gas infatti, passando dalla bombola, dove si trova in forma compressa, alla cavità addominale, si espande provocando il raffreddamento della cavità stessa. L'abbassamento della temperatura corporea è proporzionale alla velocità di insufflazione e alla durata dell'intervento (alcuni studi parlano di una riduzione di temperatura di 0,3 °C ogni 50 L di gas insufflato). Tale complicanza è ovviabile con l'impiego di speciali insufflatori dotati di dispositivi per il preriscaldamento della CO<sub>2</sub>.

■ **Ipercapnia:** la CO<sub>2</sub> è il gas di scelta per l'induzione dello pneumoperitoneo perché è un gas inerte con un alto punto di accensione, ma soprattutto è dotato di elevata solubilità che ne garantisce un rapido riassorbimento al termine dell'intervento e inoltre, grazie alla rapida eliminazione attraverso il sistema respiratorio e il sistema dei bicarbonati, la dose tossica-letale è estremamente elevata. L'alta solubilità riduce in modo significativo anche il rischio di embolia gassosa.

Il carico di CO<sub>2</sub> che deve sostenere l'organismo è direttamente

proporzionale alla pressione di insufflazione. La CO<sub>2</sub> è facilmente diffusibile attraverso il peritoneo e, durante l'induzione dello pneumoperitoneo, si rende disponibile un'ampia superficie di assorbimento: questo è il principale meccanismo dell'ipercapnia, a cui si aggiungono anche gli effetti determinati dalle alterazioni respiratorie indotte dallo pneumoperitoneo, dalla posizione del paziente, dall'azione dei farmaci anestetici e della ventilazione meccanica.

Dopo 15-30 minuti di insufflazione, la pressione di CO<sub>2</sub> raggiunge un plateau e la pressione di ventilazione deve essere incrementata del 10-25% per mantenere la normocapnia.

L'ipercapnia acuta può essere una complicanza severa che richiede la massima attenzione da parte dell'anestesista affinché sia precocemente riconosciuta e trattata; può rendersi utile il posizionamento di un catetere vascolare arterioso per l'esecuzione di ripetute emogasanalisi, soprattutto in pazienti con patologie cardiopolmonari o con una scarsa riserva polmonare.

### **Complicanze specifiche legate alla laparoscopia**

Oltre alle complicanze comuni a tutti gli interventi chirurgici e all'impiego dell'anestesia generale, gli interventi di chirurgia laparoscopica e l'induzione dello pneumoperitoneo possono determinare l'insorgenza di specifiche complicanze.

■ **Intubazione endobronchiale:** l'intubazione endobronchiale può essere indicata da una saturazione di O<sub>2</sub> insufficiente associata a un aumento della pressione di ventilazione e può essere causata da un'eccessiva sopraelevazione del diaframma durante l'insufflazione, tale da determinare lo spostamento del tubo endotracheale nel bronco principale di destra; la posizione di Trendelenburg, spesso estrema, può anch'essa essere responsabile dello spostamento del tubo. Per identificare e trattare questa complicanza è quindi importante un'attenta e ripetuta auscultazione del torace non solo dopo il posizionamento del tubo, ma anche al termine dell'insufflazione e dopo ogni spostamento del paziente.

■ **Pneumotorace:** tra le altre possibili complicanze si deve ricordare lo pneumotorace che non solo può causare alterazioni della saturazione, ma anche essere responsabile dell'insorgenza di instabilità emodinamica significativa. Lo pneumotorace può essere iatrogeno (perforazione diaframmatica o rottura di bolle enfisematose durante la ventilazione ad alta pressione positiva), oppure dovuto alla preesistenza di brecce pleuro-peritoneali embrionali o di anomalie a carico dello iato esofageo o aortico del diaframma. L'insorgenza dello

pneumotorace si manifesta con un significativo incremento della pressione finale di CO<sub>2</sub> dopo il raggiungimento del plateau, dovuto all'aumento della superficie assorbente rappresentata dalla pleura. La risoluzione richiede un'immediata riduzione della pressione intraddominale, la correzione dell'ipossia, l'instaurazione di una pressione positiva di fine espirazione e la riparazione di eventuali lesioni diaframmatiche. Salvo che non si tratti di una bolla enfisematosa rotta, di norma il drenaggio toracico non è assolutamente necessario perché la CO<sub>2</sub> è rapidamente riassorbita.

■ **Enfisema sottocutaneo:** l'enfisema sottocutaneo può derivare da un errato posizionamento dell'ago di Veress o dei trocar. Anche in questo caso la complicanza è segnalata dall'aumento della pressione finale di CO<sub>2</sub> oltre il plateau, la cui entità dipende dall'estensione dell'enfisema e dalla velocità di insufflazione. Anche in questo caso è necessario interrompere al più presto l'insufflazione di CO<sub>2</sub> e riposizionare la via di accesso scatenante l'enfisema; bisogna inoltre correggere l'ipercapnia eventualmente insorta.

■ **Embolia gassosa:** una rara ma severa complicanza è l'embolia gassosa, che consiste nella penetrazione di CO<sub>2</sub> nel circolo attraverso difetti venosi al di sopra del livello del cuore in seguito a traumatismi chirurgici o durante le manovre di posizionamento di accessi venosi. Nella maggior parte dei casi le piccole bolle gassose che entrano nel circolo con questo meccanismo vengono arrestate a livello del circolo polmonare e non danno significative manifestazioni cliniche e fisiopatologiche. Un'embolia massiva può svilupparsi invece se l'ago di Veress viene accidentalmente inserito in una struttura vascolare addominale: una grossa bolla gassosa ostruisce completamente il ritorno venoso all'atrio destro con conseguente collasso cardiocircolatorio.

I segni che compaiono in questo caso sono: ipossia, tachicardia, aritmie cardiache, ipotensione e, all'auscultazione del torace, un caratteristico suono a "ruota di mulino". La pressione venosa centrale e la pressione dell'arteria polmonare media aumentano rapidamente, mentre il tracciato elettrocardiografico mostra i segni dell'alterazione del cuore destro. In caso di sospetta embolia venosa bisogna sospendere immediatamente l'insufflazione di CO<sub>2</sub> e il paziente dovrebbe essere posto in posizione di Durant (Trendelenburg estremo e decubito laterale sinistro) per ridurre la progressione dell'embolo nella circolazione polmonare; può rendersi necessario intraprendere le manovre di *lifesupport* avanzato, considerando anche che le compressioni toraciche possono aiutare a frammentare emboli di grandi dimensioni, migliorando l'output cardiaco e l'outcome finale.

## **Laparoscopia in gravidanza**

I più frequenti interventi non ginecologici eseguiti in gravidanza sono la colecistectomia e l'appendicectomia; anche in queste circostanze la chirurgia laparoscopica è una tecnica proponibile che offre buoni risultati e vantaggi.

Oltre alle manovre e agli accorgimenti routinari, la laparoscopia in pazienti gravide richiede il concomitante monitoraggio fetale, il coordinamento con il ginecologo e un ancor più attento mantenimento dell'ossigenazione e dell'equilibrio acido-base materni per preservare il flusso ematico placentare e quindi il benessere fetale. Il problema principale in questo caso resta quello riguardante il momento adatto per intervenire: infatti fino alla 12<sup>a</sup> settimana di gestazione il rischio teratogeno per il feto è alto in quanto l'organogenesi non è ancora completa; con il proseguire della gravidanza, tuttavia, l'utero occupa sempre più la cavità addominale interferendo significativamente con l'approccio laparoscopico.

La raccomandazione generale è quindi di eseguire l'intervento tra la 12<sup>a</sup> e la 16<sup>a</sup> settimana gestazionale e comunque non oltre la 26<sup>a</sup>-28<sup>a</sup> settimana. Emergenze ginecologiche nel corso del terzo trimestre sono evenienze più rare e, qualora si verifichino, le grosse dimensioni dell'utero aumentano grandemente il rischio di complicanze, rendendo l'approccio laparoscopico fortemente sconsigliato e riservato a chirurghi esperti.

Un ulteriore fattore da considerare per il posizionamento della paziente è la compressione della vena cava inferiore a paziente supina, che va a sommarsi all'effetto di ridotto ritorno venoso già indotto dallo pneumoperitoneo; per questo può essere utile mantenere la paziente con una lieve inclinazione destra per favorire lo spostamento dell'utero e ridurre la compressione sulla vena cava.

Tutti i vantaggi ormai riconosciuti alla laparoscopia sono ancor più accentuati in corso di gravidanza: le cicatrici addominali di piccole dimensioni, oltre all'ottimale effetto estetico, diminuiscono il dolore postoperatorio con significativa riduzione della richiesta di analgesici e inoltre guariscono con maggior rapidità, vantaggio ancor più desiderabile considerando che in corso di gravidanza la tensione applicata ai muscoli addominali dall'utero in crescita ritarda la guarigione delle ferite stesse, esacerba le manifestazioni algiche e le complicanze infettive, favorite inoltre dallo stato di immunodepressione caratteristico della gravidanza; inoltre, la ridotta invasività della laparoscopia è correlata a una più rapida mobilitazione postoperatoria con riduzione dei rischi tromboembolici (già più elevati in gravidanza) e delle complicanze respiratorie (atelettasia).



## **Decorso postoperatorio dopo laparoscopia**

Mentre gli effetti “negativi” legati alla laparoscopia si manifestano prevalentemente durante l'intervento chirurgico, le alterazioni fisiologiche “positive” sono particolarmente evidenti durante il decorso postoperatorio e sono strettamente legate al concetto di ridotta invasività intrinseco alla laparoscopia.

Lo scopo della chirurgia mininvasiva, infatti, è quello di eliminare o ridurre il più possibile il trauma chirurgico, mantenendo inalterato il risultato terapeutico.

In chirurgia laparoscopica il decorso postoperatorio è spesso più rapido rispetto alla chirurgia tradizionale; tuttavia nel 40-75% dei pazienti si manifestano nausea e vomito, probabilmente per il sommarsi degli effetti dello pneumoperitoneo, del dolore e degli anestetici derivati dagli oppioidi.

Le vie per ridurre l'insorgenza e l'entità del PONV comprendono un'accurata evacuazione dello pneumoperitoneo al termine dell'intervento, lo svuotamento gastrico, il controllo del dolore postoperatorio con un limitato uso di oppioidi e la somministrazione preventiva di antiemetici (antagonisti della serotonina o steroidi). Il PONV è la principale causa di riammissione in ospedale dopo interventi laparoscopici eseguiti in regime di day surgery o one-day surgery, e proprio questo aspetto rappresenta uno dei principali ostacoli alla diffusione della laparoscopia come tecnica ambulatoriale; tuttavia gli studi più recenti dimostrano che un adeguato controllo del PONV è possibile anche a domicilio, utilizzando l'ondansetron e il desametasone, o una loro associazione.

Un'altra peculiarità del decorso postoperatorio in chirurgia laparoscopica è il dolore sottoscapolare irradiato alle spalle e al collo. Questo caratteristico dolore origina dalla distensione e dall'irritazione del diaframma indotta dallo pneumoperitoneo; è facilmente controllabile con gli analgesici comuni, ma è francamente ridotto se al termine dell'intervento viene eseguita un'irrigazione del diaframma con soluzione fisiologica.

## ***Risposta allo stress chirurgico dopo laparoscopia***

Numerosi studi hanno ormai dimostrato come la risposta neuroendocrina e metabolica allo stress provocato dal trauma chirurgico risulti essere significativamente inferiore dopo interventi eseguiti per via laparoscopica rispetto alla chirurgia tradizionale.

La stessa situazione si verifica per quel che riguarda la risposta del sistema immunitario. Qualsiasi tipo di intervento chirurgico determina una temporanea riduzione dell'efficacia della risposta immunitaria in relazione all'entità del trauma chirurgico. È stato ormai dimostrato come la laparoscopia sia in grado di preservare pressoché inalterata la

funzionalità dei leucociti e riduca significativamente la produzione di citochine ad attività immunodeprimente. Tutto ciò si riflette su una minore suscettibilità alle infezioni postoperatorie e, secondo studi recenti, anche su una migliore risposta immunitaria nei confronti di cellule neoplastiche.

### ***Funzionalità cardiaca e respiratoria dopo chirurgia laparoscopica***

Sebbene, come detto in precedenza, l'insufflazione della cavità peritoneale con CO<sub>2</sub> a valori superiori ai 12 mmHg sia causa di alterazioni significative della funzionalità e del ritmo cardiaco, al contrario la riduzione del dolore, dello stato ipermetabolico e della risposta neuroendocrina determinano una riduzione significativa della morbilità cardiaca postlaparoscopia. Diversi studi hanno dimostrato una significativa riduzione dell'incidenza delle complicanze cardiache postcolecistectomia eseguita con tecnica aperta vs. tecnica laparoscopica (1,4 vs. 0,06%).

Il decorso postoperatorio dei pazienti sottoposti a laparotomia è gravato da una significativa alterazione della funzionalità respiratoria legata a una riduzione in senso restrittivo della capacità vitale (sino al 50%), del volume di tidal e della capacità residua (sino al 30%). Il mantenimento della funzionalità respiratoria è uno degli effetti positivi della laparoscopia meglio documentati ed è prevalentemente legato alla riduzione della sintomatologia dolorosa e, di conseguenza, al mantenimento della dinamica respiratoria.

La migliorata funzionalità polmonare postoperatoria si riflette direttamente su una significativa riduzione delle complicanze ipossiche, atelettasiche e infettive.

### ***Motilità e funzionalità intestinale dopo chirurgia laparoscopica***

La comparsa di ileo postoperatorio è una delle conseguenze classiche degli interventi condotti a livello addominale e rappresenta una delle principali cause del ritardo nella ripresa dell'alimentazione per os e della durata della degenza.

Sebbene non siano stati ancora del tutto chiariti i meccanismi che sono alla base dell'insorgenza e della durata dell'ileo postoperatorio, diversi studi hanno dimostrato come la ripresa della normale peristalsi intestinale sia significativamente più rapida dopo interventi condotti per via laparoscopica rispetto alla chirurgia tradizionale.

## **Nuove tecnologie in chirurgia mininvasiva**

L'avvento e la progressiva diffusione sempre più su ampia scala della chirurgia mininvasiva nelle diverse discipline hanno sicuramente condotto a un notevole decremento delle complicanze postoperatorie,

in particolare quelle legate a infezione di ferita/ernie incisionali, e a una significativa riduzione della degenza postoperatoria. Questi vantaggi, oltre a essere comprovati da numerosi studi in letteratura scientifica, sono ormai percepiti dalla popolazione generale ed è spesso il paziente stesso a richiedere l'approccio meno invasivo possibile al momento di sottoporsi all'intervento chirurgico.

Per tali motivi la ricerca di nuovi accorgimenti tecnologici è in continua evoluzione, allo scopo di ridurre ulteriormente il trauma chirurgico. Qui di seguito vengono riportate alcune delle innovazioni tecniche e delle novità in ambito tecnologico concepite negli ultimi anni.

## **Minilaparoscopia**

La minilaparoscopia si pone come obiettivo la riduzione del trauma chirurgico, in particolare in termini di ampiezza delle incisioni di accesso dei trocar, senza dover modificare la tecnica chirurgica di base. Sono stati infatti progettati strumenti laparoscopici di diametro inferiore (3-3,5 mm) a quelli comunemente utilizzati nella maggior parte degli interventi laparoscopici standard (5-10 mm), i quali consentono di eseguire svariate procedure chirurgiche senza dover modificare la tecnica già acquisita, senza quindi richiedere un elevato grado di esperienza da parte dell'operatore. Questi strumenti, siano essi mono- o poliuso, richiedono vie di accesso alla parete addominale di calibro inferiore, esitando in ferite chirurgiche più piccole che non solo migliorano in parte il risultato estetico e il dolore postoperatorio percepito dal paziente, ma riducono notevolmente il rischio, seppur non elevato, di ernie incisionali in sede di accesso di trocar.

Lo strumentario minilaparoscopico non ha tuttavia raggiunto ampia diffusione nella pratica clinica, se non limitatamente alla chirurgia pediatrica ove per definizione questi tipi di strumenti si adattano alle "dimensioni" più contenute del paziente e delle sue strutture anatomiche; per quanto concerne la chirurgia laparoscopica standard nell'adulto, questi strumenti risultano essere troppo "delicati", flessibili e non adeguati in termini di forza trasmessa o di dimensioni (per es. pinze che non applicano sufficiente trazione o clip di diametro non sufficientemente ampio).

Di recente sono stati messi in commercio strumenti con un diametro di 2,9 mm che possono essere introdotti direttamente nella parete addominale senza l'impiego di trocar e quindi assemblati con un terminale diverso (pinza, forbici ecc.) standard da 5 mm utilizzando uno dei trocar accessori (per es. quello dell'ottica). Questo tipo di strumentario permette di garantire i vantaggi della minilaparoscopia in termini di riduzione del trauma sulla parete addominale, ma con un'efficienza praticamente identica a quella dello strumentario

tradizionale (Fig. 4.20).



**Fig. 4.20.** Microstrumenti percutanei per chirurgia laparoscopica senza trocar.

### **Chirurgia laparoscopica ad accesso unico**

La chirurgia laparoscopica ad accesso unico, detta anche *Single Incision* o *Single Port Surgery*, è una tecnica innovativa sviluppata negli ultimi anni che, grazie a trocar di accesso particolari e a strumenti specifici, permette di eseguire interventi laparoscopici utilizzando come accesso alla cavità addominale un'unica incisione di 2-3 cm, di norma eseguita a livello della cicatrice ombelicale, invece di impiegare 3-4 punti di accesso in sedi diverse dell'addome.

Tale metodica non solo offrirebbe indubbi vantaggi di carattere estetico, poiché la cicatrice chirurgica, dopo qualche settimana, scompare completamente all'interno dell'ombelico, ma potrebbe anche avere dei benefici in termini di riduzione del trauma chirurgico e del dolore postoperatorio. Come detto, questa tecnica si basa sull'utilizzo di un dispositivo speciale (Fig. 4.21) che consente l'introduzione al suo interno più strumenti oltre all'ottica; tali strumenti sono più lunghi di quelli abitualmente utilizzati nella chirurgia laparoscopica multiport, e spesso sono curvi o articolati in modo da ricreare una triangolazione "virtuale" all'interno dell'addome.

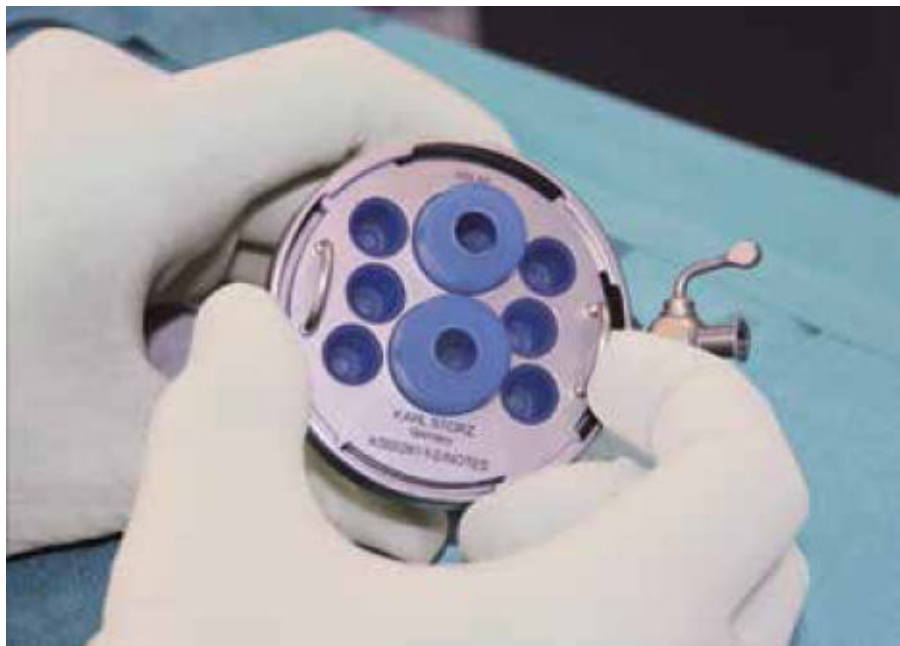


**Fig. 4.21.** Trocar poliuso per la chirurgia laparoscopica ad accesso unico.

Praticamente tutti gli interventi chirurgici normalmente eseguiti per via laparoscopica possono essere riprodotti anche con la tecnica ad accesso unico, sebbene quest'ultima risulti più complessa e richieda parecchia esperienza e manualità.

Sono attualmente in corso studi controllati per verificare se l'impiego della tecnica ad accesso unico sia in grado di fornire reali vantaggi per il paziente oltre a quello estetico.

### **Chirurgia attraverso orifizi naturali (NOTES)**

La chirurgia attraverso gli orifizi naturali, o Natural Orifices Translumenal Endoscopic Surgery (NOTES), rappresenta un nuovo approccio chirurgico ibrido nato dall'unione tra la chirurgia mininvasiva e l'endoscopia digestiva. Tale tecnica ipotizza l'impiego di endoscopi flessibili introdotti attraverso orifizi naturali (bocca, ano, uretra, vagina) e incisioni interne (stomaco, vagina, colon ecc.) evitando in questo modo di effettuare incisioni sull'addome del paziente.

Questa tecnica è stata inizialmente sperimentata nel modello animale, presso la Johns Hopkins University di Baltimora, dal gastroenterologo americano Anthony Kalloo che per primo, nel 2000, ha descritto la prima peritoneoscopia eseguita con approccio transgastrico nel maiale. Negli anni successivi lo stesso Kalloo ha eseguito la prima appendicectomia per via transgastrica nell'uomo.

A oggi sono state riportate diverse centinaia di casi di chirurgia NOTES, per lo più impiegando la vagina come via di accesso alla cavità addominale e per l'esecuzione di interventi semplici quali le esplorazioni della cavità peritoneale, appendicectomie, colecistectomie ecc. Si tratta spesso di interventi ibridi, ovvero eseguiti con l'ausilio di uno o più accessi addominali laparoscopici al fine di mantenere un certo grado di sicurezza per il paziente.

I vantaggi ipotetici della chirurgia NOTES sarebbero rappresentati dalla riduzione, fino all'annullamento, del dolore postoperatorio e da una minore durata della degenza postoperatoria, associati all'assenza del traumatismo della parete addominale. Tuttavia la carenza di strumentario chirurgico adeguato e la necessità di danneggiare un organo sano per accedere alla cavità peritoneale per curarne un altro, nonché alcuni rischi legati alla tecnica, fanno sì che la chirurgia NOTES debba comunque essere considerata ancora di tipo sperimentale, da eseguirsi su modello animale o all'interno di studi controllati in centri specializzati.

### **Chirurgia robotica**

La chirurgia robotica è basata sul principio per cui un intervento chirurgico è eseguito dall'operatore manovrando a distanza un robot non completamente autonomo, ma capace di eseguire manovre comandate; rappresenta l'evoluzione della chirurgia mininvasiva di cui mantiene le stesse indicazioni, ma al momento è riservata a pazienti selezionati: si tratta quindi di una chirurgia assistita dal robot di fatto manipolato dal chirurgo operatore (Fig. 4.22).



**Fig. 4.22.** Robot per chirurgia laparoscopica.

In chirurgia robotica, il chirurgo si trova a qualche metro dal paziente, comodamente seduto alla consolle di manovra mediante la quale ha una visualizzazione del campo operatorio di tipo tridimensionale ad alta definizione. Il controllo dello strumentario avviene attraverso dei manipoli disposti sull'unità di controllo che permettono di manovrare le estremità degli strumenti; quest'ultime sono articolate e possono eseguire movimenti virtualmente in tutte le direzioni. Queste caratteristiche consentono di eseguire con estrema facilità soprattutto quelle manovre che in chirurgia laparoscopica tradizionale risultano molto complesse, quali suture, legature intracorporee, manovre di fine dissezione ecc.

A questi evidenti vantaggi della chirurgia robotica, tuttavia, si contrappongono anche significativi limiti, tra i quali devono essere ricordati i costi estremamente elevati sia per l'acquisto delle apparecchiature di base sia degli strumenti, nonché i costi di manutenzione. Altro limite è rappresentato dalla fragilità dello strumentario e dalla difficoltà di assemblamento del robot stesso che richiede personale dedicato, sale operatorie di grandi dimensioni e tempi piuttosto lunghi. Infine, la stessa posizione dei trocar deve essere modificata per poter posizionare i bracci robotici.

A oggi sono stati eseguiti moltissimi interventi robotici di chirurgia generale, urologica, toracica e ginecologica; tuttavia, se si esclude la prostatectomia radicale, al momento non sono stati dimostrati

vantaggi significativi rispetto alla chirurgia laparoscopica standard.

## Toracosopia

I vantaggi in termini di decorso postoperatorio dei pazienti trattati in laparoscopia sono ancora più evidenti nel caso di interventi attuati in toracosopia.

La possibilità di evitare un'ampia toracotomia riduce drasticamente il dolore postoperatorio e l'alterazione indotta sulla meccanica ventilatoria.

## Chirurgia endoscopica transanale

La chirurgia endoscopica transanale (TEM, Transanal Endoscopic Microsurgery) rappresenta un classico esempio di come le tecniche endoscopiche possano essere attuate all'interno di organi cavi con l'intento, in casi selezionati, di evitare interventi altamente demolitivi, come per esempio un'amputazione di retto per via addominoperineale con confezionamento di colostomia terminale.

Nel 1983 il chirurgo tedesco Gerhard Buess sviluppò questa metodica utilizzando un rettoscopio operativo e particolari strumenti chirurgici modificati.

Questa tecnica permette di eseguire escissioni locali a tutto spessore della parete del retto per il trattamento di polipi benigni non asportabili con endoscopio flessibile classico o di neoplasie maligne allo stadio iniziale (T1) a basso grado di malignità o, in casi selezionati, i tumori di stadio T2 in pazienti anziani o ad alto rischio operatorio oppure, negli stadi T2 e T3, dopo chemio- e radioterapia neoadiuvante (Tab. 4.3).

**Tab. 4.3.** Indicazioni alla chirurgia endoscopica transanale.

- Resezione di adenomi villosi
- Resezione di carcinomi rettali allo stadio T1
- Resezione palliativa di carcinomi rettali allo stadio T3
- Asportazione di ulcera solitaria del retto
- Rettopessia per prolasso

Lo strumentario per TEM è composto da:

- rettoscopio, lungo 7,5 o 15 cm, a seconda della localizzazione della neoplasia, con diametro di 40 mm (va agganciato al tavolo operatorio attraverso un braccio articolato di supporto);
- introduttore, per agevolare l'inserimento del rettoscopio nel canale



anale;

- connettore, per insufflare la CO<sub>2</sub> e inserire gli strumenti chirurgici;
- insufflatore di CO<sub>2</sub>, per distendere e rendere accessibile il campo operatorio (pressione di 18-20 mmHg);
- fonte di luce, ottica e telecamera;
- braccio articolato, per fissare il rettoscopio al tavolo operatorio.

Nei casi in cui la TEM venga eseguita per patologie maligne, sono necessarie alcune indagini preoperatorie di stadiazione:

- ecoendoscopia rettale, per valutare il diverso grado di infiltrazione della parete del retto;
- RM addome inferiore-pelvi, per rilevare la presenza di eventuali linfadenopatie locoregionali;
- (retto-)colonscopia, per localizzare con precisione la lesione ed esplorare tutto il colon.

Nella TEM il posizionamento del paziente riveste una particolare importanza e deve essere modificato a seconda della localizzazione radiale del tumore. Il paziente deve essere posizionato in modo da porre la lesione idealmente al centro e in basso nel campo operatorio.

Le posizioni più tipiche sono:

- tradizionale ginecologica;
- prona con gli arti inferiori divaricati;
- laterale destra o sinistra.

La procedura inizia con una preliminare dilatazione manuale dello sfintere anale. Viene quindi introdotto, con l'ausilio dell'otturatore (o introduttore), il rettoscopio operativo (Fig. 4.23) abbondantemente lubrificato e fissato al letto operatorio con il braccio articolato. A questo punto viene insufflata CO<sub>2</sub> a una pressione di 18-20 mmHg. Una volta introdotti gli strumenti, l'area da resecare è delimitata con una serie di punti disegnati con l'uncino monopolare sulla mucosa intorno alla lesione. Si procede con una resezione a tutto spessore utilizzando un dissektore a ultrasuoni. Estratto il pezzo operatorio, si sutura la breccia nella parete del retto (Fig. 4.23).



**Fig. 4.23.** Rettoscopio operatore per chirurgia endoscopica transanale.

Le complicanze possono essere:

- sanguinamento;
- deiscenza di sutura del tratto intraperitoneale o di quello extra-peritoneale;
- fistola retto-uterina;
- di tipo funzionale.

## **Materiale protesico**

P. Castelli, S. Ferraro

Si definisce “materiale protesico o impiantabile” ogni materiale che possa essere incorporato nell’organismo vivente, quindi biocompatibile. Esso ha lo scopo di adempiere una funzione di sostituzione, miglioramento o recupero di organi, tessuti o funzioni deficitarie o mancanti.

Nonostante il notevole numero di materiali messi a disposizione dalla tecnologia, solo alcuni possiedono caratteristiche meccaniche, fisiche e chimiche adeguate all’impianto.

Tra le applicazioni più frequenti si può ricordare la ricostruzione o sostituzione del

ginocchio, dell'articolazione dell'anca, della mascella, della mandibola, del gomito, le ricostruzioni ossee (dita, orecchio medio), dei denti, della mammella, le sostituzioni di arterie e vene, la correzione di difetti della parete addominale, la correzione delle cardiopatie congenite e acquisite. In fase di sperimentazione sono: il sangue artificiale, il cuore intratoracico e membrane di vario tipo per varie funzioni specifiche (scambi gassosi, dialisi, ultrafiltrazione di cataboliti).

## **Materiali metallici**

Costituiscono un eccellente materiale protesico nei casi in cui è indispensabile una particolare resistenza meccanica associata a inerzia chimica e a tolleranza biologica (chirurgia osteo-articolare).

I requisiti che maggiormente devono essere soddisfatti sono: alte resistenze alla corrosione, buona tolleranza da parte dei tessuti, assenza di tossicità, proprietà meccaniche desiderate, alta resistenza all'abrasione e all'usura, omogeneità strutturale.

I metalli che attualmente rispondono a queste caratteristiche sono le leghe a base di cobalto e cromo, a base di nickel e titanio (nitinolo), gli acciai lavorati e il tantalio.

## **Materiali organici**

Lo sviluppo più significativo nella produzione di materiali organici impiantabili si è avuto a partire dagli anni Cinquanta con il progredire delle applicazioni tecnologiche dei polimeri e delle gomme sintetiche. L'uso di materiali organici in chirurgia è generalmente preferito a quello dei metalli, in quanto i primi presentano caratteristiche fisico-chimiche più simili a quelle dei tessuti biologici.

I requisiti ideali sono:

- la possibilità di essere ottenuti allo stato puro;
- la possibilità di essere adattati alle esigenze tecniche senza subire importanti alterazioni delle proprietà, quali la sterilizzabilità, l'assenza di tossicità e l'inerzia in presenza di tessuti di natura diversa.

I materiali più comunemente usati sono: polietilene, teflon, nylon e dacron.

## **Campi di applicazione**

Come è stato già accennato, numerose sono le branche chirurgiche che

si avvalgono dell'uso di materiali protesici, permettendo di affrontare con successo situazioni patologiche altrimenti irrimediabili.

In chirurgia ortopedica è routinario l'utilizzo di protesi metalliche e organiche per la ricostruzione dell'anca e del gomito.

In chirurgia plastica ricostruttiva, dopo l'iniziale impiego di paraffina, rivelatasi non adeguata per l'intensa e diffusa reazione infiammatoria da corpo estraneo, sono stati applicati nuovi e diversi materiali.

Per la sostituzione di strutture ossee (teca cranica, mascella, emimandibola) si ricorre a resine acriliche o al tantalio, mentre per i tessuti molli si preferiscono spugne di polivinile, poliuretano o poliesteri. Il silicone, sotto forma di protesi solide, dà ottimi risultati nelle ipotrofie mammarie, nell'agenesia del padiglione auricolare e nell'assenza dei testicoli.

Le protesi biologiche si distinguono in autologhe, omologhe ed eterologhe.

■ **Protesi autologhe:** per quanto riguarda questo tipo di protesi bisogna ricordare gli innesti in vena o in arteria, il cui utilizzo è tuttavia riservato a precise indicazioni: rivascolarizzazione tibiale e coronarica per la vena safena, rivascolarizzazione coronarica per l'arteria mammaria interna, rivascolarizzazione viscerale per le arterie splenica e ipogastriche.

■ **Protesi omologhe (materiale protesico prelevato da cadavere):** non sono ancora completamente risolti i problemi di istocompatibilità e di conservazione dei prelievi. Di recente introduzione è l'uso di segmenti arteriosi prelevati da cadavere (*homograft*) e conservati in banche dei tessuti alla temperatura di circa  $-130^{\circ}\text{C}$ ,  $-80^{\circ}\text{C}$ . Gli *homograft* costituiscono una moderna opzione terapeutica in caso di infezione di protesi vascolari (complicanza che si verifica nell'1-2% degli interventi chirurgici) al fine di sostituire il graft vascolare infetto. Risulta invece completamente abbandonato l'uso delle bioprotesi omologhe di Dardik (vena ombelicale umana).

■ **Protesi eterologhe:** attualmente ne sono disponibili di diverso tipo come carotide e mammaria bovine, protesi di collagene ovino; il loro impiego e, soprattutto, il loro comportamento a distanza sono tuttora oggetto di studi.

La sostituzione protesica trova la sua massima utilità in chirurgia cardiaca e vascolare, dove l'introduzione, l'uso e il perfezionamento dei materiali protesici hanno permesso di affrontare e risolvere diverse situazioni patologiche.

Tra le protesi cardiache devono essere ricordate le apparecchiature di assistenza meccanica, quali il pallone intraortico a pompa (IABP, Intraaortic Ballon Pump) e i dispositivi per l'assistenza ventricolare

sinistra (LVAD, Left Ventricular Assist Devices).

Di più recente acquisizione e suscettibili di ulteriore perfezionamento sono il cuore artificiale totale, nei due modelli Akutan III e Jarvik-7, e il sistema per l'assistenza ventricolare sinistra (VAS, Ventricular Assist System).

In cardiocirurgia sono attualmente disponibili protesi valvolari metalliche (a biglia ingabbiata, a disco oscillante o fluttuante) e protesi biologiche porcine montate su supporti di tessuto.

In chirurgia vascolare vengono utilizzate oltre alle protesi biologiche quelle sintetiche, che danno la possibilità di sostituire vasi di grosso e medio calibro. Le protesi sintetiche possono presentare lunghezza e conformazione variabile, e si dividono in:

- protesi tessute: fabbricate in dacron, con una struttura a maglie strette (*woven*) e larghe (*knitted*), con o senza rivestimento in poliestere (*velour*), la loro conformazione ne consente un'estensibilità longitudinale e trasversale. Usate soprattutto nel distretto aorto-iliaco;
- protesi non tessute in politetrafluoroetilene espanso (PTFE): esse sono inestensibili; esiste anche la versione "stretch", dotata di elasticità maggiore. Usate prevalentemente a livello di vasi di medio-piccolo diametro.

Inoltre esistono **protesi bioattive** cioè capaci di rilasciare farmaci presenti sulla loro superficie al fine di ridurre il rischio di infezioni o il rischio di restenosi. Esse possono essere eparinate con lo scopo di ridurre la formazione di coaguli e di trombi, argentate o antibiotate (rifampicina) con funzioni prevalentemente antimicrobiche per ridurre il rischio infettivo. Sono state prodotte anche protesi in grado di rilasciare farmaci citotossici (rapamicina, taxolo, paclitaxel) che inibiscono la replicazione delle cellule responsabili della proliferazione neointimale all'interno degli stent.

Da ultimo in chirurgia vascolare e in radiologia interventistica nell'ultimo decennio hanno assunto maggior rilevanza le endoprotesi, o *stent-graft*, costituite da uno stent ricoperto da materiale protesico. L'introduzione delle endoprotesi in ambito clinico ha permesso di trattare per via endovascolare la patologia aneurismatica aortica e a carico di arterie di altri distretti, e inoltre ha permesso il trattamento di patologie occlusive particolarmente estese, con la possibilità di effettuare dei veri e propri bypass endoluminali. Le endoprotesi possono inoltre essere "fenestrate", in modo da permettere il trattamento di aneurismi complessi coinvolgenti i vasi viscerali (arteria mesenterica superiore, tripode celiaco) grazie alla presenza di multiple branche protesiche già innestate sul corpo principale dell'endoprotesi.

Le caratteristiche ideali di un'endoprotesi sono:

- sistema di introduzione di diametro ridotto;
- elevata flessibilità;
- facile e preciso sistema di rilascio;
- sistema di ancoraggio sicuro con possibilità di ancoraggio soprarrenale senza ostruzione delle arterie renali;
- bassa permeabilità.

Parallelamente si sono sviluppate protesi endoluminali (stent) metalliche e organiche, utilizzate per la correzione di stenosi ureterali, esofagee, intestinali e biliari.

## **Complicanze**

La complicanza più temibile è l'infezione di protesi; soprattutto in campo cardiovascolare tale complicanza è gravata da una percentuale di morbidità e mortalità estremamente elevata.

Attualmente l'infezione di protesi è un evento molto più raro rispetto al passato grazie all'impiego di corrette procedure di profilassi ambientale in sala operatoria e all'impiego di efficaci profilassi antibiotiche.

Nonostante ciò il rischio di infezione è valutato intorno a:

- 0,5-1% negli impianti di protesi d'anca, a 1-2% nelle protesi di ginocchio;
- 1-2% per le protesi vascolari e a 0,43% per l'endoprotesi;
- 2-6% per le protesi mammarie.

I microrganismi più spesso coinvolti in questo tipo di infezioni sono gli stafilococchi (*Staphylococcus aureus* o stafilococco coagulasi-negativo), ma sono possibili infezioni anche da altri germi Gram+, come streptococchi o enterococchi, o Gram- (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*).

Questi microrganismi presentano sempre più di frequente delle resistenze agli antibiotici, rendendo particolarmente difficile il trattamento. La principale difficoltà è rappresentata dal fatto che i microrganismi tendono ad aderire molto precocemente e tenacemente al materiale protesico e successivamente producono un materiale polisaccaridico (il glicocalice) con la funzione di proteggerli dagli antibiotici e dagli anticorpi e macrofagi dell'ospite.

Il trattamento dell'infezione protesica è rappresentato da un'associazione di terapia antibiotica e chirurgica poiché è da considerarsi pressoché impossibile eradicare una infezione di tale specie con il solo trattamento antibiotico. Risulta perciò opportuno iniziare immediatamente una terapia antibiotica sistemica mirata e, se le condizioni cliniche del paziente lo permettono, espianare il prima

possibile la protesi infetta.

# Laser

P. Castelli, S. Ferraro

Le prime applicazioni pratiche del laser (acronimo inglese di Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) risalgono al 1960, quando T.H. Maiman costruì, sviluppando i presupposti teorici enunciati da A. Einstein nel 1917, una fonte laser utilizzando un cristallo di rubino sintetico. La prima comunicazione riguardante la sua utilità in campo biomedico risale al 1963, quando P.E. McGuff e R.A. Deterling descrissero le differenti interazioni dell'energia laser con i tessuti biologici.

Da un punto di vista fisico, l'energia laser presenta le seguenti caratteristiche:

- è *collimata* (tutti i raggi sono paralleli tra loro);
- è *monocromatica* (tutte le radiazioni possiedono la stessa lunghezza d'onda);
- è *coerente* (tutte le onde sono in fase nel tempo e nello spazio).

Attualmente sono disponibili diverse fonti laser, ciascuna con una propria caratteristica lunghezza d'onda, distribuite lungo lo spettro elettromagnetico, dall'ultravioletto all'infrarosso.

Il più importante parametro usato per descrivere l'interazione tra l'energia laser e i tessuti è rappresentato dalla densità o fluenza, misurabile in  $J/cm^2$ , e definita dal rapporto tra l'energia emessa al secondo (Ws) e l'area di tessuto esposto ( $cm^2$ ).

La durata di esposizione alla densità di energia, compresa generalmente tra 10 e 10.000  $J/cm^2$ , è la variabile capace di determinare il tipo di effetto del laser sui tessuti: *elettromeccanico*, *fotoablativo*, *termico*, *fotochimico* (Tab. 4.4).

Tab. 4.4. Effetto del laser sui tessuti.

| Modalità di esposizione |
|-------------------------|
| Pulsato meccanico       |
| Q-switched mode         |
| Pulsato termico         |
| Continuous              |
| Pulsato chimico         |
| CW                      |

CW: continua.

■ **Effetto elettromeccanico:** si sviluppa quando l'energia laser viene

liberata ad alti livelli di potenza in brevissimi intervalli di tempo, generando a livello del tessuto bersaglio un campo elettrico che produce un microplasma. L'onda di shock associata al microplasma determina la necrosi localizzata del tessuto.

Recentemente è stata progettata una fonte laser Nd-YAG (Neodymium: Yttrium Aluminum-Garnet) in grado di produrre un'azione elettromeccanica; tuttavia, l'attuale impossibilità di trasportare, attraverso un sistema di fibre ottiche, tale energia, ne impedisce l'utilizzo terapeutico.

■ **Processo fotoablativo:** si determina attraverso la rottura diretta dei legami intramolecolari, senza reazione termica dei tessuti circostanti. Tale effetto è stato raggiunto sperimentalmente con fonti laser di 360 nm, ma anche per questo tipo di laser non è attualmente disponibile un sistema adeguato di trasporto a distanza.

■ **Effetto termico:** la maggior parte delle applicazioni di laser in chirurgia sfrutta la conversione dell'energia elettromagnetica in energia termica, determinando un effetto di coagulazione, emostasi e resezione, in rapporto alla profondità di penetrazione, alle caratteristiche di assorbimento dei tessuti e al livello termico provocato.

Le fonti comunemente impiegate sono il laser CO<sub>2</sub>, Argon e Nd-YAG (Tab. 4.5). Il problema più importante nell'uso clinico del laser termico consiste nell'evitare lesioni al tessuto circostante, concentrando l'effetto desiderato sulle zone bersaglio, utilizzando tecniche radiologiche, angioscopiche e spettroscopiche.

**Tab. 4.5.** Laser chirurgici.



|                         | CO <sub>2</sub>             | Nd-YAG        | Argon                          |
|-------------------------|-----------------------------|---------------|--------------------------------|
| Lunghezza d'onda (nm)   | 10.600                      | 1.064         | 488-514                        |
| Spettro                 | Infrarosso                  | Infrarosso    | Blu-verde                      |
| Potenza (W)             | 10-200                      | 1-150         | 1-20                           |
| Sistema di trasmissione | Braccio articolato, specchi | Fibre ottiche | Fibre ottiche                  |
| Assorbimento            | Acqua                       | Proteine      | Emoglobina<br>Melanina         |
| Cicatizzazione          | Bassa                       | Alta          | Moderata                       |
| Penetrazione            | 0,1 mm                      | 2-5 mm        | 1-1,5 mm                       |
| Utilità chirurgica      | Incisione<br>Vaporizzazione | Coagulazione  | Coagulazione<br>Vaporizzazione |

■ **Interazione fotochimica:** è caratterizzata da una lunga durata di esposizione a basso livello energetico, si manifesta allorché un cromoforo, cioè una molecola in grado di provocare reazioni indotte dall'energia luminosa, è sensibilizzato dall'energia laser, liberando radicali ossidrilici e determinando perciò la distruzione del tessuto bersaglio. Alcune molecole di questo tipo, come i carotenoidi e le tetracicline, con spettro di assorbimento di 460-480  $\mu\text{m}$  e di 355  $\mu\text{m}$ , sono note da tempo. Più recentemente è stata posta l'attenzione su alcuni derivati dell'ematoporfirina, che presentano una duplice selettività di legame a livello di alcuni tipi di neoplasie e delle placche aterosclerotiche. Tali lesioni sono in grado di assorbire l'energia emessa dal laser Argon.

Per quanto riguarda l'impiego clinico del laser, bisogna osservare che, accanto agli ottimi risultati ottenuti da tempo in dermatologia e in oftalmologia, il rapido progresso tecnologico ha aperto nuove e incoraggianti possibilità in altri campi, peraltro con risultati a lungo termine ancora da convalidare (Tab. 4.6).

**Tab. 4.6.** Applicazioni cliniche dei laser.

Dermatologia  
 Oftalmologia  
 Gastroenterologia  
 Malformazioni vascolari  
 Neoplasie benigne del colon-retto  
 Palliazione stenosi maligne  
 Neoplasie esofagee di trachea e bronchi  
 Papillomatosi respiratorie recidive  
 Neoplasie superficiali della vescica

- Carcinomi a cellule transizionali
- Neoplasie genitali
- Stenosi dell'uretra
- Neoplasie dei genitali esterni
- Neoplasie del collo uterino
- Patologie tubariche
- Endometriosi
- Emangiomi cavitari
- Papillomi recidivi
- Teleangectasie emorragiche ereditarie
- Neurocivascolari
- Radioterapia assistita

## Ultrasuoni e onde d'urto

A. Benevento

## Ultrasuoni

Gli ultrasuoni, di cui si è già detto a proposito della loro utilizzazione per la diagnostica ecografica, trovano anche impiego quale strumento di frammentazione di formazioni litiasiche renali e biliari.

## Litotripsia

La litotripsia (frantumazione dei calcoli) extracorporea a onde d'urto è stata introdotta nel 1980 nella terapia della litiasi reno-ureterale; la sempre più vasta applicazione di questa metodica ha quasi completamente sostituito la terapia chirurgica della litiasi renale. Dal 1986 la litotripsia extracorporea è stata applicata anche per la terapia della calcolosi biliare, principalmente colecistica, ma anche della via biliare principale; in questo settore la litotripsia ha strette indicazioni per la comparsa frequente di effetti collaterali anche gravi.

## Caratteristiche tecniche dei litotritori extracorporei a onde d'urto

Tutti i litotritori attualmente in uso funzionano grazie allo stesso principio generale: essi producono e convergono onde d'urto focalizzate sul calcolo da frammentare. Le onde d'urto sono generate e trasmesse attraverso un mezzo liquido, generalmente acqua; poiché i tessuti molli hanno una impedenza acustica simile a quella dell'acqua, solo una minima parte dell'energia dell'onda viene assorbita prima di raggiungere il bersaglio.

In questo modo i calcoli possono essere frammentati con un danno minimo ai tessuti circostanti.

I litotritori attualmente utilizzati sono di tre tipi e si differenziano per la differente modalità di generazione dell'onda d'urto: generatore a scintilla elettrica, piezoelettrico ed elettromagnetico.

■ **Generatore a scintilla elettrica:** una corrente che passa tra gli elettrodi di una candela elettrica produce un arco elettrico che vaporizza l'acqua in cui è posta la candela creando una microesplosione. La vaporizzazione genera un'onda d'urto che viene focalizzata sul bersaglio tramite un riflettore ellittico (Fig. 4.24a).

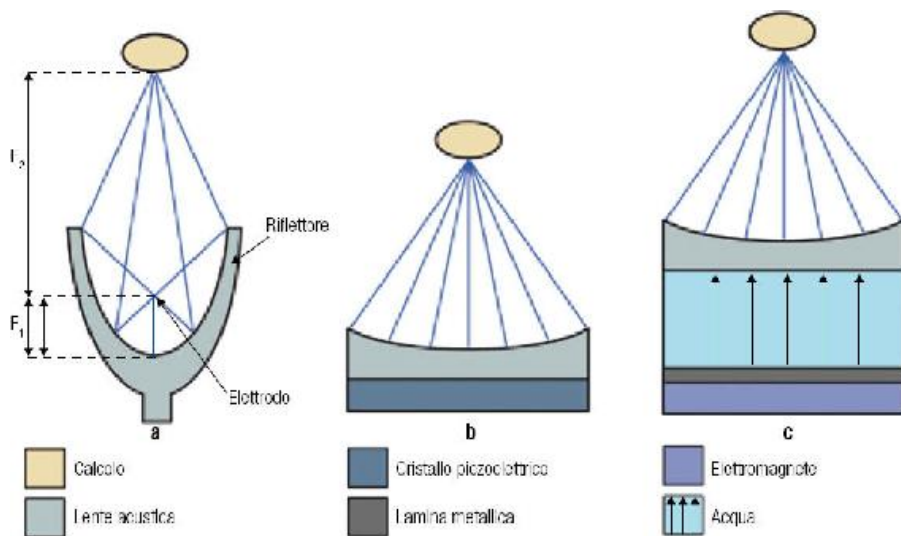


**Fig. 4.24.** Rappresentazione schematica di un generatore a scintilla elettrica (a), piezoelettrico (b) ed elettromagnetico (c).

■ **Generatore piezoelettrico:** un cristallo piezoelettrico produce onde ultrasoniche che sono focalizzate per mezzo di una lente acustica. La convergenza delle onde e l'aumento della loro intensità producono un'onda d'urto vicino al punto focale del sistema.

■ **Generatore elettromagnetico:** una corrente elettrica pulsante viene trasmessa attraverso una bobina posta al di sotto di una lamina metallica. La vibrazione prodotta dalla lamina come risultante del campo magnetico produce un'onda d'urto che viene focalizzata sul bersaglio tramite una lente acustica.

In tutti i tipi di generatori di onde d'urto il punto focale (il calcolo) viene misurato tramite un'elaborazione computerizzata ottenuta da due o tre sonde ecografiche in posizione ortogonale rispetto al paziente, in modo da realizzare un'immagine tridimensionale, riducendo al minimo la possibilità di errore di centratura del bersaglio.

## **Indicazioni alla litotripsia extracorporea**

La popolarità di questo metodo nella terapia della litiasi urinaria e biliare è da attribuire più all'incondizionata accettazione da parte del paziente, che evita così l'intervento chirurgico, che ai reali risultati positivi ottenibili immediatamente dopo l'intervento.

■ **Litiasi renale:** le indicazioni iniziali al trattamento sono state poste per calcoli di dimensioni inferiori a 2,5 cm, di numero non superiore a tre, posizionati a livello calico-pielico. Indicazioni al trattamento sono l'assenza di anomalie anatomiche e una buona funzionalità ureterale, condizioni chiaramente essenziali per l'eliminazione dei detriti derivanti dalla frammentazione del calcolo.

In effetti oggi sono sottoposti al trattamento anche calcoli coralliformi o a stampo di grosse dimensioni e calcoli ureterali posizionati anche più distalmente, a livello iliaco e pelvico; spesso tale tratto costituisce un'area cieca per la localizzazione ecografica.

Il trattamento, in questi casi, spesso richiede numerose applicazioni di onde d'urto nella stessa seduta e più sedute per ridurre i calcoli in frammenti eliminabili per via ureterale.

I possibili danni al parenchima renale andranno quindi attentamente considerati. Spesso vengono associate manovre endoscopiche endoureterali e transvescicali per facilitare l'eliminazione dei detriti.

■ **Litiasi biliare:** le indicazioni sono rappresentate da calcoli della colecisti di dimensioni inferiori a 3 cm, in numero non superiore a tre, a basso contenuto di calcio e con colecisti ben funzionante e dotto cistico pervio dimostrato alla colecistografia perorale. I calcoli devono essere ridotti in frammenti di 2-4 mm in modo da poter passare attraverso il dotto cistico nella via biliare principale e quindi riversarsi nel duodeno attraverso la papilla di Vater.

Generalmente viene associato un trattamento litolitico per via orale con acido ursodesossicolico e chenodesossicolico per aiutare la dissoluzione dei detriti. Anche in questo caso talvolta si deve ricorrere a manovre endoscopiche e a papillo-sfinterotomia per via endoscopica per facilitare la discesa dei detriti dei calcoli accumulati nel coledoco.

Nei casi di litiasi biliare l'intervento chirurgico tradizionale continua comunque a essere considerato la procedura d'elezione e la litotripsia viene proposta esclusivamente in pazienti ad altissimo rischio anestesilogico.

## **Accessi vascolari**

P. Castelli, S. Ferraro

Per accesso vascolare si intende qualsiasi forma di cateterismo di un vaso venoso o arterioso, avente lo scopo di somministrare prodotti farmacologici o di rimuovere dal sangue sostanze tossiche esogene o endogene.

Storicamente la prima incannulazione venosa risale agli esperimenti di Wren nel 1656, mentre le prime infusioni endovenose sono descritte da Boyle nel 1663. Lo sviluppo delle tecniche per gli accessi vascolari si deve a Seldinger, che per primo alla fine degli anni Venti introdusse il cateterismo venoso centrale. Arriviamo poi agli anni Cinquanta con Kollf che espletò con successo la prima emodialisi. Fu Scribner, nel 1960, a comprendere per primo l'utilità di confezionare uno shunt artero-venoso per garantire un'emodialisi adeguata e salvaguardare il più possibile il patrimonio vascolare. Negli anni Settanta, infine, furono ideati (Broviac, Hickman) dei cateteri venosi centrali che potessero rimanere in sede anche per periodi di tempo prolungati. Infine, nel corso degli ultimi quindici anni, l'introduzione in chirurgia vascolare protesica del PTFE (politetrafluoroetilene) ha sicuramente aperto nuove possibilità di confezionamento di fistole artero-venose per l'emodialisi.

## Emodialisi

Attualmente in Italia sono circa 50.000 le persone che necessitano di un trattamento renale sostitutivo e che devono quindi ricorrere a trattamenti esterni per permettere la depurazione ematica.

Nonostante le numerose campagne di sensibilizzazione dell'opinione pubblica circa la donazione di organi, vi è attualmente una notevole discrepanza tra la domanda e l'offerta di organi: per quanto riguarda il trapianto renale, solo il 20-25% dei pazienti con insufficienza renale cronica allo stadio terminale riesce a conseguirlo. Pertanto la rimanente percentuale di pazienti deve effettuare un trattamento periodico sostitutivo con emodialisi o in alternativa con dialisi peritoneale. Nonostante la dialisi peritoneale ambulatoriale o a domicilio sia una pratica in espansione (8%), l'emodialisi periodica rappresenta ancora il trattamento più diffuso (Fig. 4.25).

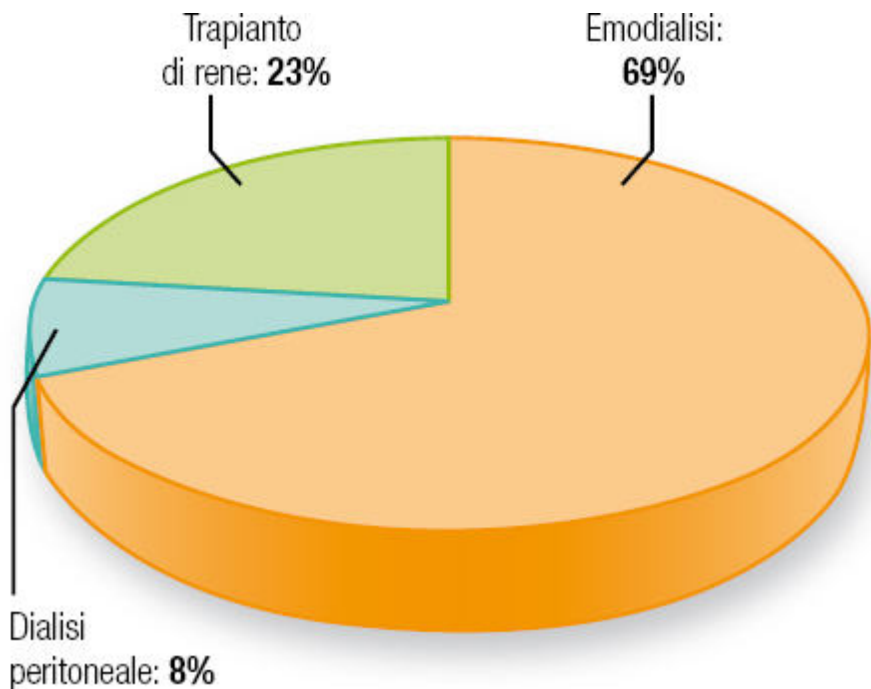


**Fig. 4.25.** Modalità di trattamento nei pazienti con IRC allo stadio finale.

L'emodialisi ha come obiettivo la rimozione dei prodotti tossici presenti nel sangue del paziente e derivanti dal catabolismo cellulare; ha inoltre come scopo quello di riequilibrare i liquidi corporei e gli elettroliti in essi disciolti. A tal fine occorre eseguire una connessione temporanea tra il sistema vascolare del paziente e la macchina dialitica che permette la depurazione e la successiva reinfusione del sangue.

Per questo motivo nasce l'esigenza di confezionare degli accessi vascolari che consentano non solo di espletare l'emodialisi a tali condizioni, ma di poterlo fare per periodi di tempo estremamente lunghi, anche per tutta la vita del paziente.

In particolare, a seconda che il trattamento emodialitico debba essere condotto in regime di emergenza o in elezione, si possono utilizzare accessi vascolari differenti.

## Procedure

■ **Accesso per dialisi acuta:** cateterismo di una vena di calibro adeguato per insufficienza renale acuta. Le indicazioni a tale trattamento di emergenza sono rappresentate dalla comparsa di oligo-anuria associata a valori di uremia  $>200$  mg/dL e di creatinemia  $>10$  mg/dL. Il catetere viene solitamente posizionato in vene di

grosso calibro (giugulare, succlavia, femorale), è in materiale plastico (generalmente poliuretano) e può tranquillamente essere posizionato al letto del paziente.

La vena giugulare destra risulta essere la sede ottimale per il posizionamento del catetere venoso in quanto essa ha un decorso lineare e inoltre l'incannulamento alla base del collo risulta più sicuro rispetto al lato sinistro perché è più distante dall'arteria carotide comune.

L'accesso percutaneo della vena giugulare può essere ottenuto mediante tre differenti approcci anatomici:

- può venire incannulata all'apice dell'angolo formato dallo sterno con l'inserzione clavicolare del muscolo sternocleidomastoideo (SCM);
- può venire incannulata a livello del margine posteriore dello SCM a livello della cartilagine tiroidea oppure sul margine anteriore del muscolo SCM mantenendo il collo in posizione neutrale;
- può venire incannulata alla base del collo appena al di sopra della clavicola, tra il capo sternale e clavicolare del muscolo SCM.

Durante questa procedura a livello della vena giugulare è opportuno prestare attenzione al nervo vago che normalmente decorre posteromedialmente alla vena giugulare interna.

L'utilizzo dell'accesso per dialisi acuta è caratterizzato dall'urgenza ed è estremamente limitato nel tempo, esistono però dei cateteri venosi centrali in silastic (costituiti da silicone e plastica) che possono rimanere in sede anche per parecchi mesi, essendo predisposti in modo tale da creare una barriera contro possibili infezioni; il loro posizionamento avviene solitamente in ambienti adeguatamente sterili.

■ **Accesso per dialisi cronica:** accesso per dialisi in pazienti con insufficienza renale cronica che presentano una capacità di filtrazione glomerulare inferiore a 20-25 mL/min oppure una clearance della creatinina di 15-20 mL/min o valori di creatinemia di circa 400  $\mu$ mol/L. Il suo impiego può protrarsi per periodi di tempo lunghi, anche per tutta la vita del paziente; con tale termine si indicano solitamente le fistole artero-venose (FAV). Attualmente vengono utilizzati due tipi di FAV:

- sottocutanee, in cui viene direttamente abboccata l'arteria alla vena;
- protesiche, in cui si utilizza una vera e propria protesi vascolare, generalmente in PTFE, per collegare l'arteria alla vena.

Tra le prime, la più diffusa è quella tra arteria e vena radiale al polso, con una pervietà a 1 anno del 90% e a 4 anni del 75%, durata che può

essere ulteriormente prolungata correggendo chirurgicamente o con metodiche endoluminali eventuali complicanze.

Eseguita la fistola, la pressione arteriosa è trasmessa direttamente al distretto venoso, che si dilata e sviluppa un'ipertrofia della tonaca muscolare.

L'arterializzazione permette la formazione, dopo circa 6 settimane, di vasi venosi di opportune dimensioni, con una parete sufficientemente resistente da tollerare frequenti punture per l'emodialisi. La portata varia tra 150 e 500 cc/min nelle FAV tra vasi di piccolo calibro, e tra 500 e 1500 cc/min a livello di vasi di maggiori dimensioni.

L'anastomosi latero-laterale, con apertura anastomotica di circa 1 cm, è la più agevole e possiede il più alto flusso; peraltro può provocare occasionalmente ipertensione alla mano. L'anastomosi artero-venosa termino-laterale riduce il rischio di emometacinesia distale (cioè fuga di sangue ossigenato nel distretto venoso), ma comporta un flusso più ridotto. L'anastomosi artero-venosa latero-terminale garantisce un alto flusso, con ridotta ipertensione venosa distale, ma è generalmente più difficile da eseguire. L'anastomosi termino-terminale ha il più basso rischio di furto e di ipertensione distale, ma possiede pure il più basso flusso a livello della fistola ([Fig. 4.26](#)).



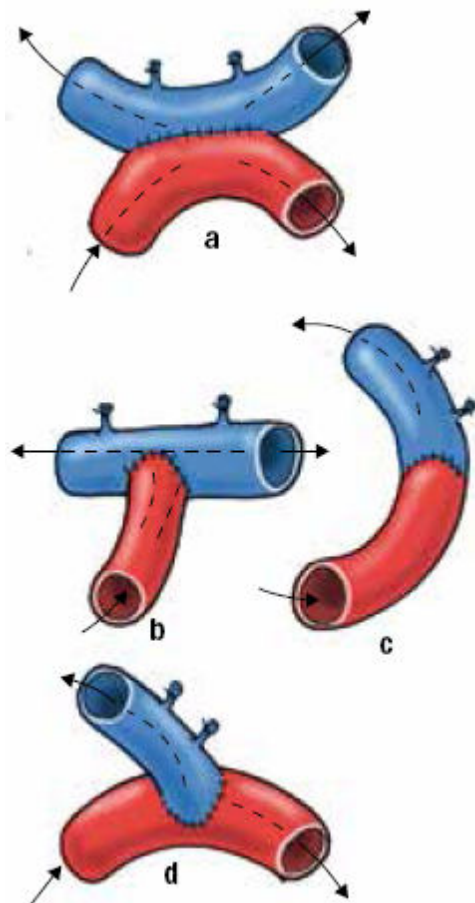


**Fig. 4.26.** Possibili soluzioni tecniche di fistole artero-venose. (a) Latero-laterale; (b) latero (vena)-terminale (arteria); (c) termino-terminale; (d) termino (vena)-laterale (arteria).

Nell'impossibilità di eseguire una FAV a livello del polso, sedi alternative sono il distretto brachiocefalico e quello brachio basilico, che presentano una pervietà a 2 anni nel 70% dei casi.

Nell'impossibilità di eseguire una FAV diretta tra arteria e vena, la migliore alternativa consiste nel praticare un innesto protesico tra arteria e vena, anastomizzato termino-lateralmente, a decorso sottocutaneo, facilmente palpabile e utilizzabile in genere dopo 2 settimane.

Le sedi preferenziali sono rappresentate dall'arto superiore (arteria radiale-vena antecubitale, arteria omerale-vena cefalica, arteria omerale-vena ascellare) e in seconda istanza dalla coscia (arteria femorale comune o superficiale-vena femorale o grande safena).

I migliori risultati in termini di pervietà si ottengono con le FAV

confezionate alla coscia, anche se esse sono gravate da un rischio più elevato di infezione e di ischemia periferica.

Il materiale preferenziale per il confezionamento di tali FAV è rappresentato da vena autologa (safena) ove sia disponibile, in caso contrario un'ottima alternativa è il PTFE, che ha dimostrato buoni risultati a distanza, con percentuali di pervietà a 2 anni pari al 70%.

■ **Accessi per dialisi in età pediatrica:** nei bambini la difficoltà maggiore al confezionamento di accessi per emodialisi è rappresentato soprattutto dalle dimensioni ridotte dei vasi, soprattutto venosi, che non hanno ancora raggiunto il loro completo sviluppo. Nei prematuri e nei neonati, si tendono a utilizzare i vasi ombelicali, mentre in caso di bambini di età maggiore, si utilizza una vena centrale (cava superiore o inferiore), incannolata attraverso la giugulare o la femorale.

La tecnica per garantire un accesso per emodialisi duraturo nel tempo in età pediatrica varia in rapporto al peso del bimbo; in particolare, sotto i 20 kg di peso corporeo, generalmente si predilige il confezionamento di uno shunt esterno (il cosiddetto shunt di Scribner) (Fig. 4.27), mentre per bambini di peso superiore a 20 kg si può procedere al confezionamento di una FAV sottocutanea o di un innesto artero-venoso.

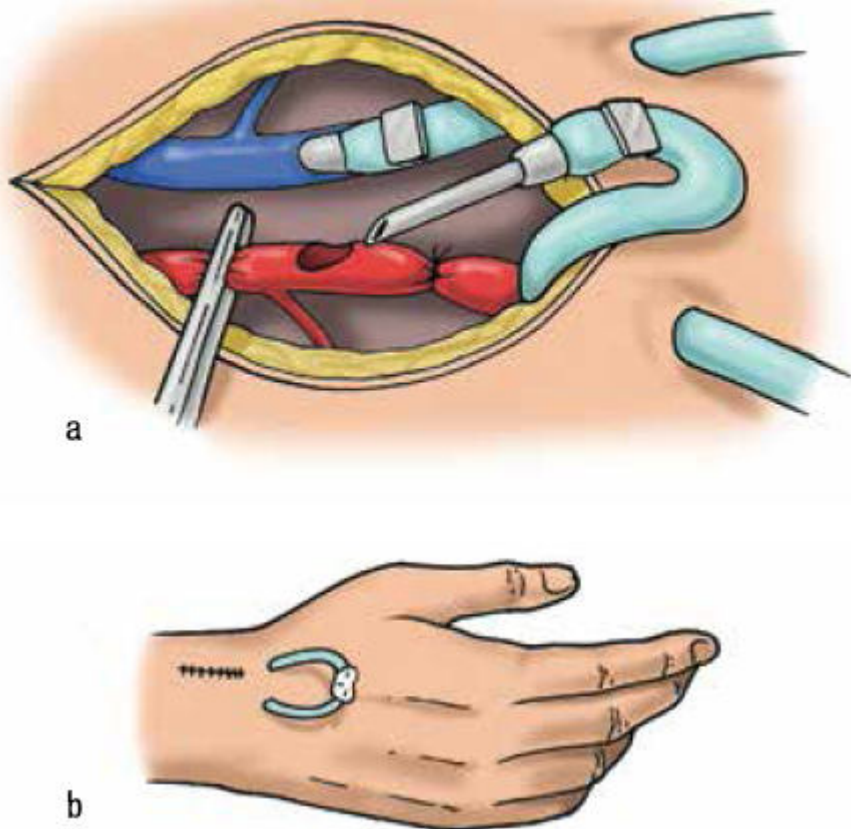


**Fig. 4.27.** Rappresentazione schematica della tecnica di esecuzione di shunt artero-venoso esterno. (a) L'estremo venoso dello shunt è stato inserito; l'estremo arterioso contiene soluzione fisiologica eparinata; (b) visione dello shunt esterno dopo il suo inserimento.

## Complicanze

La complicanza più frequente, sia per le FAV sia per gli innesti protesici, è rappresentata dalla trombosi (responsabile del 16-23% dei ricoveri ospedalieri dei pazienti dializzati). Essa si può manifestare sia precocemente, e in questo caso è causata quasi esclusivamente da un errore tecnico nel confezionamento, sia tardivamente, allorquando si crea una reazione fibrotica a carico del distretto venoso in risposta alle ripetute punture, o una stenosi in sede anastomotica. Attualmente tale complicanza può essere agevolmente corretta con metodiche endovasali (angioplastica percutanea transluminale, PTA, con il posizionamento di stent) oppure viene praticata una revisione chirurgica.

Un'altra complicanza frequente, soprattutto negli innesti protesici, è rappresentata dalla comparsa di pseudoaneurismi anastomotici, per cui attualmente è proposto un trattamento percutaneo di stenting, qualora compromettano il funzionamento dello shunt.

Lo stato di immunodepressione, tipico dei pazienti emodialitici, può favorire l'insorgenza di complicanze settiche, che evidentemente sono assai più frequenti negli shunt esterni. Le caratteristiche emodinamiche della fistola possono condizionare la comparsa di scompenso cardiaco congestizio, emometacinesia periferica, ipertensione venosa distale.

L'insorgenza di insufficienza cardiaca si instaura in pazienti portatori di shunt con flusso superiore a 500-600 mL/min in condizioni di riposo in quanto la comunicazione tra il sistema arterioso e quello venoso determina un aumento del ritorno venoso al cuore con conseguente aumento del lavoro cardiaco.

L'insufficienza arteriosa periferica, dovuta a un fenomeno di furto, si osserva specie nelle FAV con anastomosi latero-laterali e negli innesti prossimali ad alto flusso con un'incidenza variabile dall'1,6% al 9%. La sindrome da furto dopo l'accesso vascolare si manifesta con pallore, parestesie, riduzione o assenza di polso distale all'accesso, dolore alla mano soprattutto durante l'emodialisi, riduzione della funzionalità motoria e sensitiva dell'arto interessato (Tab. 4.7).

**Tab. 4.7.** Classificazione della sindrome da furto in pazienti con FAV.

#### **Sintomi**

**Grado 1** di sintomi

**Grado 2** di sintomi

**Grado 3** di sintomi

**Grado 4** di sintomi

**Grado 5** di sintomi

Da: Sidawy et al., 2002.

Il trattamento di questa complicanza ha due obiettivi:

- incrementare la circolazione arteriosa periferica;
- preservare l'accesso vascolare.

Esso prevede una rivascolarizzazione distale negli accessi a bassa portata mediante un segmento venoso o mediante PTFE accompagnata dalla legatura dell'arteria distale alla FAV.

Quadri di ipertensione venosa distale possono generarsi in seguito a incompetenza valvolare, provocata dall'ipertrofia e dalla dilatazione del distretto venoso arteriolizzato.

Sin dall'introduzione nella pratica clinica della tecnica di Seldinger per l'incannulamento dei vasi centrali, è stato possibile utilizzare un accesso venoso per l'infusione di sostanze o farmaci per periodi di tempo protratti, in un sempre maggior numero di casi e per patologie differenti.

L'utilizzo degli accessi venosi periferici, oltre che di limitato utilizzo temporale, non permette l'infusione di sostanze irritanti (chemioterapici) o a elevata osmolarità (glucosio ad alte concentrazioni), per cui sono ormai di impiego routinario gli accessi venosi centrali.

Per l'accesso venoso centrale sono disponibili quattro tipi di cateteri.

■ **Cateteri centrali non canalizzati (percutanei):** si tratta di cateteri in poliuretano di 7-8 Fr di diametro che vengono posizionati per via percutanea in vena giugulare o succlavia, senza essere tunnellizzati nel sottocute. Il vaso più usato è la vena succlavia perché consente un inserimento relativamente agevole e il fissaggio del catetere offre al paziente una certa libertà di movimento. Sono disponibili cateteri a lume singolo, doppio o triplo. Essi permettono l'infusione di cospicui volumi di liquidi rapidamente e, contemporaneamente, il monitoraggio di parametri emodinamici importanti (per es. la pressione venosa centrale) nei pazienti critici o nel postoperatorio.

Per la nutrizione parenterale totale (NPT) a breve termine si raccomanda l'uso di un catetere a triplice lume che offre tre diversi accessi da utilizzare per diversi scopi: il lume più interno può essere utilizzato per infondere sangue e altri fluidi viscosi; il lume intermedio viene riservato all'infusione di soluzioni per NPT; quello più esterno viene impiegato per prelevare sangue, oltre che per l'eventuale terapia farmacologica. La durata di tali dispositivi è tuttavia abbastanza limitata nel tempo, vanno spesso incontro a complicanze trombotiche e infettive, inoltre sono poco tollerati dal paziente.

■ **Cateteri centrali inseriti in periferia:** si tratta di cateteri usati per terapie endovenose di media durata (3-12 mesi), in ospedale, in strutture di assistenza a lungo termine o in ambito domiciliare. Questi cateteri vengono inseriti in vena basilica o cefalica attraverso lo spazio antecubitale e fatti avanzare sino alla posizione designata, in funzione del tipo di soluzione da infondere (vena cava superiore per NPT). Nonostante siano maggiormente tollerati dal paziente, permane la possibilità di occlusione e di infezione.

■ **Cateteri centrali canalizzati:** i cateteri centrali canalizzati, generalmente in silastic, hanno un rivestimento esterno, sono a lume singolo o doppio e sono costituiti da una porzione intravenosa e una porzione esterna che viene posizionata nel sottocute; cateteri di questo

tipo sono il catetere di Hickman, utilizzato soprattutto per la somministrazione di farmaci in pazienti sottoposti a trapianto, il catetere di Broviac, inizialmente proposto per effettuare la nutrizione parenterale nei bambini, e il catetere di Groshong. Questi dispositivi vengono inseriti chirurgicamente sotto guida radiologica in ambiente adeguatamente sterile e fatti avanzare nel sottocute (il che riduce il rischio di infezioni ascendenti) fino alla vena succlavia e oltre, fino a che l'estremità distale del catetere si trovi nella vena cava superiore, 2-3 cm sopra la giunzione con l'atrio destro. Attualmente il loro impiego clinico è richiesto nei casi di NPT protratti nel tempo. Grazie al materiale di cui sono costituiti, essi sono resistenti alle infezioni e si mantengono pervi anche per periodi di tempo estremamente lunghi (Fig. 4.28).

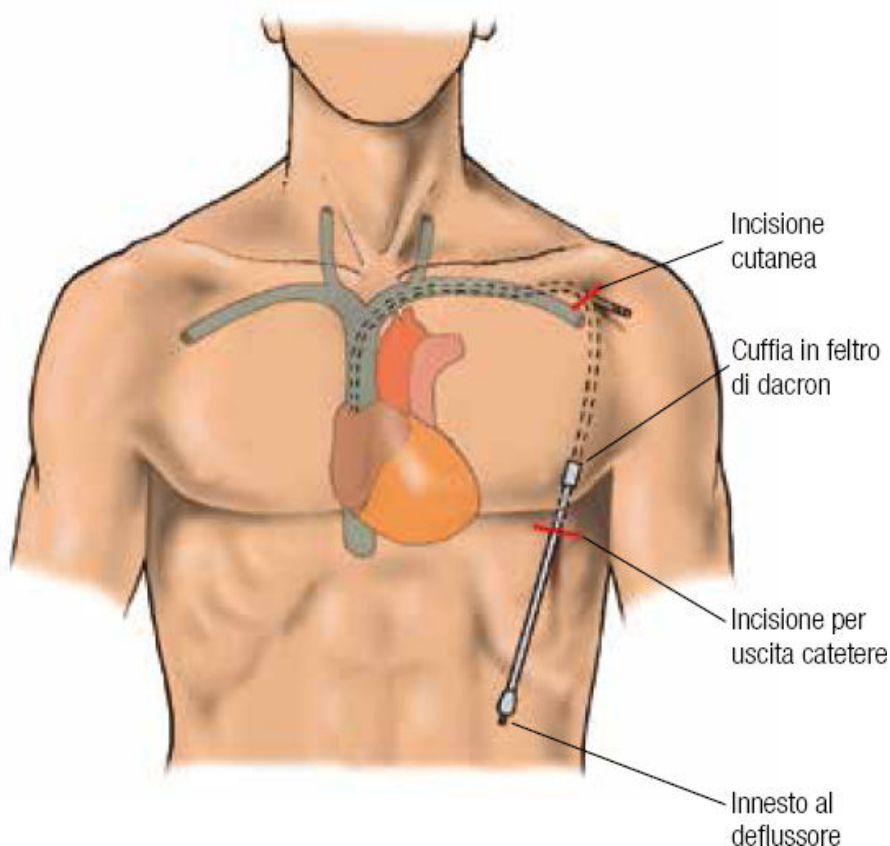


**Fig. 4.28.** Inserimento di un catetere di Broviac o di Hickman.

■ **Vie d'accesso a impianto sottocutaneo:** le vie d'accesso a impianto sottocutaneo (per es. Port-A-Cath, Mediport, Hickman Port, Infuse-A-Port, PAS Port) vengono utilizzate soprattutto per la

somministrazione di farmaci chemioterapici e per terapie endovenose a lungo termine eseguite soprattutto in ambito domiciliare. Invece di essere esterna alla superficie cutanea (come nel caso dei cateteri di Hickman, Broviac e di Groshong) l'estremità del catetere è attaccata a un serbatoio di titanio o plastica che viene collocato in una tasca sottocutanea, sulla parte anteriore del torace sotto guida radiologica. Questi dispositivi consentono al paziente di svolgere liberamente tutte le attività e sono maggiormente resistenti alle infezioni anche se possono andare incontro a occlusione, per cui necessitano di particolari attenzioni nel mantenimento e spesso il paziente deve sottoporsi a una profilassi antitrombotica.

Rientrano in questo gruppo anche i cateteri che richiedono un posizionamento in arteria per effettuare una chemioterapia locoregionale (per es. arteria epatica); questi ultimi sono generalmente posizionati dal chirurgo in anestesia generale.

Per ognuno di questi dispositivi è necessario confermare mediante radiografia il corretto posizionamento prima di iniziare la terapia. La posizione ottimale è il terzo medio prossimale della vena cava superiore. L'estremità del catetere non deve essere posizionata nell'atrio destro.

## **Interventi depurativi sostitutivi per insufficienza renale acuta**

D. Donati

L'insufficienza renale acuta (IRA) è una sindrome clinica caratterizzata da una rapida riduzione della funzionalità renale che determina aumento della concentrazione ematica di metaboliti tossici normalmente escreti dal rene, ritenzione idrica, alterazioni elettrolitiche e dell'equilibrio acido-base. Nella pratica clinica la presenza di IRA viene identificata con la semplice rilevazione dell'aumento della creatinina plasmatica, tuttavia una tale definizione ha dei limiti in quanto non viene esattamente quantificato quale sia il grado di compromissione della funzione renale necessario e sufficiente a parlare di IRA; inoltre la creatininemia non è sempre attendibile come parametro di valutazione della funzione renale in pazienti non stabili, come peraltro sono spesso quelli postchirurgici. Un criterio più moderno è quello denominato RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage) successivamente ampliato e modificato dal gruppo di studio denominato Acute Kidney Injury Network (AKIN). In questi criteri l'IRA viene definita tenendo conto di vari fattori: la velocità e l'entità di aumento della creatininemia, la diuresi, la presenza di un quadro uremico e la necessità di dialisi.

Le cause e la fisiopatologia dell'IRA sono molteplici, tuttavia nel caso

di IRA postoperatoria le cause più importanti sono la riduzione della volemia e l'ipotensione arteriosa con conseguente riduzione della perfusione renale che risulta nel quadro istopatologico della necrosi tubulare acuta. Questa situazione è inoltre sovente complicata da quadri settici, da nefrotossicità farmacologiche (per es. antibiotici) e da mezzi di contrasto radiologici. Tutta la chirurgia maggiore può essere complicata da quadri di IRA, tuttavia le caratteristiche della chirurgia cardiovascolare fanno sì che essa sia quella più frequentemente associata a IRA, con una prevalenza che si avvicina al 30%. Lo sviluppo di IRA postchirurgica è infine particolarmente frequente nel caso di pazienti vasculopatici, in particolare diabetici, e laddove preesista un qualche grado, anche modesto, di insufficienza renale cronica. In questi casi lo stress chirurgico determina una vasocostrizione arteriolare renale con ulteriore riduzione della perfusione e quindi della funzione renale.

## **Terapie sostitutive della funzione renale**

Come già riportato precedentemente, la presenza di IRA comporta aumento della concentrazione ematica di metaboliti tossici, ritenzione idrica, alterazioni elettrolitiche e dell'equilibrio acido-base ovvero la comparsa di quadri clinici che possono arrivare alla sindrome da intossicazione uremica, sovraccarico cardiocircolatorio fino all'edema polmonare, iperkaliemia e acidosi metabolica a livelli incompatibili con la vita. Quando la terapia medica non è in grado di correggere queste alterazioni è possibile intervenire artificialmente con una serie di procedure comunemente definite "dialisi".

Le metodiche dialitiche si distinguono fondamentalmente in due tipi: la dialisi extracorporea, che include l'emodialisi intermittente e la terapia sostitutiva continua, e la dialisi peritoneale.

### **Emodialisi intermittente**

L'emodialisi è una procedura che necessita di un accesso vascolare e di una macchina detta rene artificiale, le cui componenti fondamentali sono la pompa peristaltica, il filtro di dialisi e il liquido di dialisi o dialisato. Nell'emodialisi il sangue del paziente viene prelevato attraverso la pompa peristaltica e fatto passare all'interno del filtro il quale è immerso nel liquido di dialisi, per questo motivo definito anche "bagno". Fra sangue e dialisato avviene uno scambio di liquidi, scorie uremiche ed elettroliti. Il sangue a questo punto viene restituito al paziente purificato (Fig. 4.29).



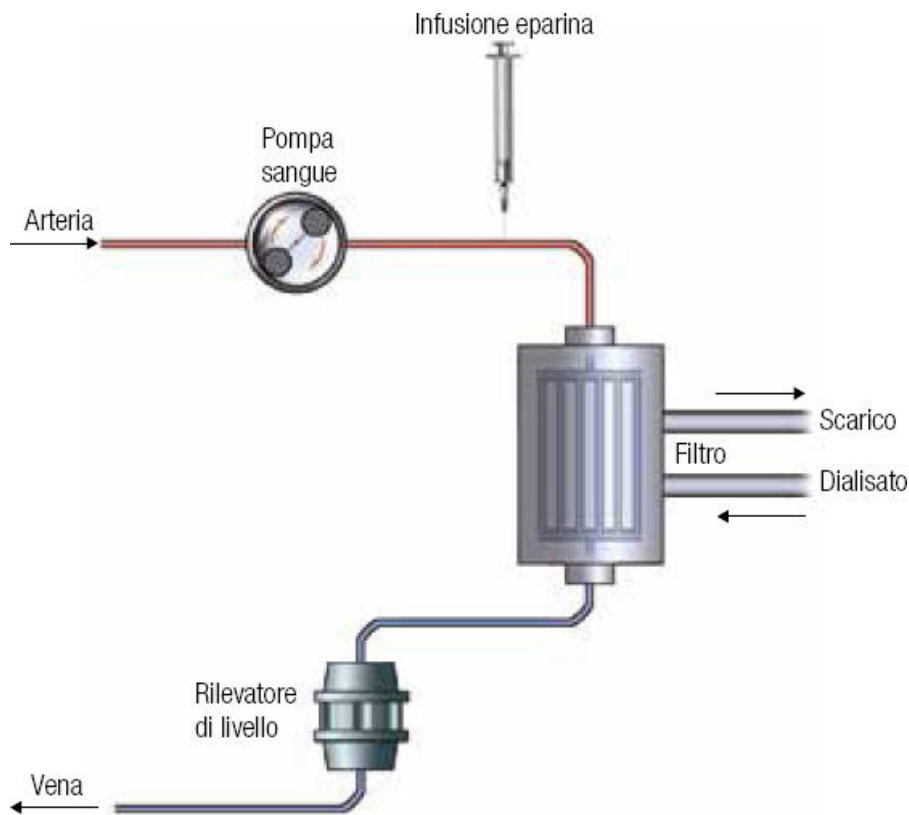


**Fig. 4.29.** Il sangue prelevato al paziente (in rosso) viene veicolato al filtro per mezzo di una pompa, dopo essere stato reso incoagulabile con eparina. All'interno del filtro avvengono gli scambi con il dialisato che circola continuamente e viene scaricato. All'uscita dal filtro il sangue (in blu) ritorna al paziente.

L'emodialisi è permessa grazie alla combinazione di fenomeni fisici regolati dall'apparecchio di dialisi: la diffusione, la convezione, l'ultrafiltrazione e l'osmosi. Questi fenomeni avvengono grazie alla presenza di una membrana semipermeabile che compone il filtro di dialisi, che interfaccia il sangue a una soluzione appropriata, il bagno di dialisi o dialisato. Le membrane del filtro di dialisi sono costituite da derivati della cellulosa (cuprophane), ma più spesso da materiali sintetici come il polisulfone che è attualmente la membrana di gran lunga più utilizzata. L'architettura dei filtri consiste nell'assemblamento di numerose fibre cave, dette anche "capillari", di diametro e spessore di pochi micron all'interno dei quali scorre il sangue del paziente mentre all'esterno di essi fluisce il liquido di dialisi. I filtri di dialisi fungono quindi da setaccio, attraverso dei pori dal diametro variabile in base al tipo di membrana, che fanno passare oltre all'acqua diverse molecole di piccole e medie dimensioni, ma

non quelle di grosse dimensioni come l'albumina e le proteine plasmatiche. Il dialisato viene preparato aggiungendo una soluzione concentrata di soluti all'acqua di rete, purificata con un processo che include addolcimento, demineralizzazione, osmosi inversa e sterilizzazione, fino a ottenere specifiche concentrazioni di soluti che consentono il richiamo di ioni e tossine uremiche dal sangue, mentre forniscono al contempo molecole che sono carenti in corso di IRA. La concentrazione tipica dei soluti in una soluzione dializzante è la seguente, espressa in mEq/L:  $\text{Na}^+$  140;  $\text{K}^+$  2;  $\text{Ca}^{++}$  3,5;  $\text{Mg}^{++}$  1;  $\text{HCO}_3^-$  35. Il glucosio è inoltre presente alla concentrazione di 100 mg/dL.

### ***Principi fisico-chimici della dialisi***

■ **Diffusione:** è il processo attraverso il quale i soluti passano attraverso la membrana dializzante secondo un gradiente di concentrazione, e senza passaggio di solvente. Nel caso specifico dell'emodialisi gli ioni e le piccole molecole passano dal sangue, dove si trovano a elevate concentrazioni, al dialisato, senza passaggio di acqua attraverso la membrana. Il processo avviene anche in modo inverso con passaggio di sostanze dal bagno di dialisi al sangue come per esempio il calcio e il bicarbonato di sodio.

■ **Convezione:** è il processo in cui il trasporto dei soluti attraverso la membrana semipermeabile avviene per trascinamento da parte del solvente che viene forzato ad attraversare la membrana semipermeabile per effetto della forza idrostatica. Nel caso specifico dell'emodialisi l'acqua passa dal comparto ematico a quello del dialisato grazie a un gradiente di pressione positivo nel comparto ematico che forza il passaggio di liquido attraverso il filtro. Questo fenomeno trascina con sé le tossine uremiche. La concentrazione delle molecole rimosse è identica a quella presente nel sangue, quindi, affinché si abbia un processo depurativo, occorre che la sottrazione di acqua plasmatica sia in quantità molto elevata e che avvenga contemporaneamente la reinfusione di dialisato nel circolo del paziente, dai 5 ai 15 L durante ogni ora di trattamento.

■ **Ultrafiltrazione:** è il solo passaggio di acqua dalla componente ematica al bagno di dialisi senza passaggio di soluti. Avviene grazie a un gradiente di pressione positivo nel comparto ematico. In questo caso l'acqua non trascina con sé soluti che vengono contrastati dalla concentrazione presente nel bagno di dialisi.

■ **Osmosi:** è un meccanismo chimico che consente il passaggio di sola acqua da un comparto a bassa concentrazione a uno di concentrazione

maggiore. Se in uno dei due comparti viene aggiunto un soluto che non ha la proprietà di passare attraverso la membrana semipermeabile la soluzione aumenterà di concentrazione e attirerà acqua dal comparto a bassa concentrazione. Questo principio è quello che consente la sottrazione di liquidi con la dialisi peritoneale.

Sfruttando la combinazione di questi principi negli anni sono state sviluppate diverse metodiche di emodialisi intermittente finalizzate a personalizzare, per quanto possibile, il trattamento. Tali metodiche vengono di seguito ricordate, senza entrare nei dettagli, in quanto esulano degli scopi del presente trattato:

- emodialisi standard;
- emofiltrazione in pre- e post-diluizione;
- emodiafiltrazione;
- emodiafiltrazione on line (HDF on line);
- Acetate-Free Biofiltration (AFB);
- Paired Filtration Dialysis (PFD);
- emofiltrazione on line con reinfusione endogena.

Al fine di consentire un'adeguata depurazione, qualunque sia la metodica emodialitica utilizzata, il flusso sanguigno viene indotto da una pompa peristaltica con portate variabili da 200 a 400 mL/min, mentre la soluzione dializzante scorre da 500 a 800 mL/min. La soluzione dializzante viene prodotta diluendo una soluzione concentrata con acqua depurata, utilizzata e alla fine eliminata (*single pass*) per un quantitativo di almeno 120 L per ogni singola seduta dialitica la cui durata varia normalmente da 4 a 5 ore. È quindi necessario disporre di un accesso vascolare che consenta di prelevare grosse quantità di sangue in modo continuativo per alcune ore. Ciò, in casi di urgenza come nei casi di IRA postchirurgica, avviene mediante il posizionamento di un catetere in una grossa vena ovvero un catetere venoso centrale (nei pazienti in emodialisi cronica viene allestita invece una fistola artero-venosa, ossia una congiunzione creata chirurgicamente tra una vena e un'arteria, di norma al braccio). All'inizio della seduta dialitica il paziente viene connesso all'apparecchio per emodialisi, quindi gli viene iniettata una dose di eparina per rendere il sangue incoagulabile durante il suo scorrimento nel circuito extracorporeo. Nei pazienti postchirurgici, peraltro, la scoagulazione può rappresentare un serio problema per cui, in pazienti che non presentino grossi problemi cardiocircolatori, si può effettuare dialisi senza eparina eseguendo periodici lavaggi del circuito con soluzione fisiologica. Un metodo alternativo per i pazienti che presentano un elevato rischio emorragico è rappresentato dall'impiego di filtri con membrana di ethylene-vinyl-alcohol (EVAL). Tale membrana presenta una superficie con una struttura molecolare

che, a contatto con il sangue, viene rivestita da uno strato di albumina. Questo fatto la rende meno trombogena rispetto alle altre membrane dialitiche. La frequenza delle sedute (trisettimanale, a giorni alterni, giornaliera) e la loro durata (in media 4 ore) dipendono dal quadro clinico, dall'entità dei volumi da sottrarre, dai livelli di urea, che riflettono più in generale il grado di severità dell'intossicazione uremica, del quadro elettrolitico e dell'equilibrio acido-base.

La singola seduta emodialitica non è peraltro priva di complicanze e di fenomeni di intolleranza, legati soprattutto all'instabilità cardiovascolare che si determina nei pazienti critici come sono spesso i pazienti con IRA postchirurgica. L'ipotensione intradialitica è infatti molto frequente e, oltre a essere una complicanza seria in quanto tale, limita spesso la possibilità di eseguire il trattamento depurativo in modo adeguato ed efficace. Le complicanze cardiovascolari intradialitiche sono per lo più dovute alle grosse quantità di volume ematico nel circuito extracorporeo, al prelievo continuo di notevoli quantità di sangue, alla brusca rimozione di liquidi e alle alterazioni dell'osmolarità plasmatica e intracellulare che si determinano in conseguenza della rapida sottrazione di molecole osmoticamente attive.

## **Terapia continua**

La terapia renale continua prolungata o CRRT (Continuous Renal Replacement Treatment) utilizza sia il trasporto per diffusione sia la ultrafiltrazione (trasporto per convezione), operando continuativamente per molti giorni, ed è applicata largamente nel trattamento dell'insufficienza renale acuta, specialmente nei malati critici nelle unità di terapia intensiva, e particolarmente utile nel trattamento di pazienti instabili con IRA con insufficienza organica e sistemica multipla, eccessiva necessità di liquidi (per es. per iperalimentazione, infusioni di farmaci vasopressori ecc.) o negli stati di shock.

Come già detto molte delle complicanze dell'emodialisi intermittente sono dovute al rapido tasso di rimozione di soluti e di fluidi rimossi. Con la CRRT la rimozione dei fluidi e soluti è invece lenta, il circuito extracorporeo è molto più piccolo e il sistema può funzionare efficacemente anche prelevando il sangue a un flusso di 100 mL/min o anche minore, in quanto i tempi del trattamento vengono estremamente dilatati. Come risultato, la CRRT è generalmente meglio tollerata rispetto alla terapia convenzionale. Inoltre la CRRT è, in confronto, più efficiente nel rimuovere soluti in un periodo di tempo da 24 a 48 ore. Un ulteriore vantaggio rispetto all'emodialisi convenzionale può essere la maggiore rimozione di sostanze

immunomodulatrici, come endotossine e citochine in pazienti settici o con elevato catabolismo.

Inizialmente le metodiche erano ridotte all'essenziale e tali da far sì che la CRRT fosse utilizzata agevolmente al letto del paziente nelle unità di cure intensive: prevedeva l'utilizzo di un filtro, un ago infisso in un'arteria del paziente, uno in una vena di calibro adeguato e i tubi di collegamento al filtro; il flusso veniva assicurato dalla sola differenza di pressione tra l'arteria e la vena del paziente. Alla bassa efficienza depurativa si sopperiva prolungando i tempi del trattamento. Successivamente l'evoluzione tecnica ha consentito la produzione di dispositivi di maggiore capacità depurativa, poiché dotati di pompe che comunque mantenevano la caratteristica di essere facilmente trasportabili e utilizzabili in situazioni critiche.

Ci sono molte varianti di CRRT. Le diverse modalità sono categorizzate in accordo con i meccanismi con cui si ottiene la rimozione del soluto e con il tipo di accesso vascolare usato, anche se ormai da alcuni anni il collegamento artero-venoso (AV) viene utilizzato solo eccezionalmente.

L'accesso vascolare AV si riferisce all'uso di un catetere arterioso che consente al sangue di scorrere in un circuito extracorporeo grazie alla pressione sistemica del sangue, mentre un catetere venoso è predisposto per il ritorno. L'accesso veno-venoso (VV) è una modalità alternativa in cui entrambi i cateteri, o un catetere con due lumi, sono disposti in una vena centrale; questo richiede una pompa per far circolare il sangue attraverso il circuito extracorporeo ed è il tipo di accesso comunemente utilizzato.

Il vantaggio di un collegamento AV è che è semplice da disporre e non richiede una pompa per il sangue, tuttavia necessita di la puntura di un'arteria, con il rischio di embolia e di danneggiamento dell'arteria stessa. Al contrario il collegamento VV non necessita di punture delle arterie, richiede l'impiego di meno anticoagulanti, viene praticato con un unico accesso utilizzando solo un catetere con due lumi e, grazie alla pompa del sangue, ha un flusso di sangue più veloce e più stabile di un collegamento con arteria. L'unico svantaggio di un collegamento VV è la necessità assoluta di una pompa per il sangue.

■ **Ultrafiltrazione lenta continua (SCUF, Slow Continuous Ultrafiltration):** determina una lenta rimozione del fluido mediante filtrazione. Il tasso di lenta ultrafiltrazione significa che la SCUF è esattamente un processo di deidratazione senza alcuno scopo di rimuovere soluti. Circa 6-7 L di fluido possono essere rimossi in 24 ore senza richiedere sostituzione del fluido se non per iperalimentazione. La SCUF non è indicata nei pazienti uremici in quanto la depurazione di molecole tossiche è estremamente scarsa. La bassa quota di

ultrafiltrazione (UFR, UltraFiltration Rate) richiede un flusso di sangue attraverso il filtro altrettanto basso.

■ **Emofiltrazione artero-venosa o veno-venosa continua (CAVH o CVVH):** è simile alla SCUF fatta eccezione per il fatto che è necessario un maggiore grado di ultrafiltrazione ed è necessario reinfondere fluido per prevenire la diminuzione del volume circolante. La clearance del soluto è collegata direttamente all'UFR. La prediluizione, aggiungendo fluido prima del filtro, aiuta ad aumentare la rimozione di urea mediante diluizione e abbassamento della concentrazione dell'urea plasmatica, consentendo all'urea di diffondere dall'interno dei globuli rossi all'acqua plasmatica. Nella CVVH in particolare la pompa assicura un flusso di sangue costante. Un flusso sanguigno più elevato consente di raggiungere un più alto UFR e rende la CVVH comunque preferibile alla CAVH quando è necessaria una rimozione importante dei soluti come nei pazienti ipercatabolici. La maggior parte di questo fluido ultrafiltrato dovrà essere reinfusa per evitare ipovolemia.

■ **Emodialisi artero-venosa o veno-venosa continua (CAVHD o CVVHD):** associa al trasporto convettivo anche il trasporto diffusivo, facendo passare nel filtro una soluzione dialitica simile a quella dell'emodialisi preparata in apposite sacche che vengono facilmente trasportate ovvero non necessitano di un impianto di preparazione dell'acqua di rete come avviene con la emodialisi tradizionale. L'emodialisi artero-venosa continua si differenzia dalla CAVH in quanto il flusso di fluido di dialisi attraversa il filtro in un comparto separato dal sangue da una membrana di dialisi. L'efficienza della CAVHD, come la CAVH, dipende dal tasso del flusso ematico, tuttavia la rimozione di fluidi con la CAVHD è più lenta che con la sola CAVH ma si può raggiungere un più elevato tasso di clearance del soluto.

■ **Emodiafiltrazione artero-venosa o veno-venosa continua (CAVHDF o CVVHDF):** è simile alla CAVHD, eccetto che l'ultrafiltrazione è spinta a un tasso superiore a quello necessario per ristabilire l'euvolemia. Poiché il volume del fluido ultrafiltrato è molto grande, bisogna reintrodurre fluido per mantenere l'euvolemia. In termini di rimozione del soluto, l'emodiafiltrazione combina diffusione, che rimuove aggressivamente piccole molecole di soluto, con la convezione, che rimuove i soluti grandi. L'emodiafiltrazione veno-venosa continua (CVVHDF) è peraltro la tecnica di terapia sostitutiva continua più utilizzata.

Il limite principale all'impiego dei vari tipi di CRRT è la necessità di utilizzare eparina in infusione continua durante tutto il trattamento che, come già detto, si prolunga generalmente per molti giorni.

Diversamente dall'emodialisi intermittente, il trattamento senza eparina non è applicabile con queste metodiche. Questo può essere un limite importante nei pazienti postchirurgici.

## **Dialisi peritoneale**

La dialisi peritoneale viene qui ricordata per completezza, tuttavia il suo utilizzo principale è il trattamento dell'insufficienza renale cronica terminale mentre nell'IRA il suo impiego è estremamente limitato. Nella dialisi peritoneale il processo di depurazione avviene all'interno dell'organismo sfruttando come membrana dializzante il peritoneo che è una membrana di grande superficie ampiamente vascolarizzata. Nella sua applicazione più elementare la tecnica è semplice: un certo volume di soluzione dializzante (di norma 2 L) viene immesso nell'addome per mezzo di un catetere permanente, creando le condizioni per un lento riequilibrio tramite alcuni degli stessi meccanismi che governano l'emodialisi extracorporea, ovvero la diffusione, per la rimozione di molecole a elevata concentrazione del sangue, e l'osmosi, per la rimozione di liquidi, in quanto la osmolarità del liquido di dialisi è più elevata di quella ematica. Il liquido di dialisi, "arricchito" delle sostanze tossiche che in esso si sono accumulate, viene rimosso dopo alcune ore, generalmente quattro, e viene sostituito con liquido "pulito"; il processo può quindi ricominciare. Questo processo prende il nome di "scambio" in quanto al paziente viene tolto il liquido connettendo una sacca al catetere e successivamente si connette un'ulteriore sacca con liquido "pulito" che riempirà la cavità peritoneale. Una variante del trattamento viene effettuata invece con l'impiego di apposite macchine automatiche dette Cycler che consentono scambi più brevi ma più frequenti, e quindi più efficienti quando valutati nell'arco di 24 ore.

## **Evoluzione e prognosi dell'IRA postchirurgica**

Il quadro anatomopatologico più frequente sottostante all'IRA postchirurgica è la necrosi tubulare acuta dovuta alla ridotta perfusione renale. Questa è una condizione potenzialmente reversibile poiché le cellule tubulari renali sono in grado di rigenerarsi una volta cessato l'insulto ischemico. Di norma il processo riparativo richiede dai 10 ai 15 giorni (ma può durare anche più di 40 giorni senza peraltro comprometterne la prognosi a distanza) durante i quali le poche urine prodotte hanno il classico aspetto brunastro, "marsalato" o "a lavatura di carne". Successivamente si ha una fase di transitoria poliuria, 3-5 giorni, dovuta alla scarsa capacità di riassorbire acqua da parte delle cellule tubulari appena ricostituite, e in questa fase è di

importanza cruciale mantenere una volemia normale evitando uso di diuretici o di terapie sostitutive con ultrafiltrazione per evitare di ripristinare le condizioni che hanno condotto all'IRA. In una ulteriore fase il rene riprende progressivamente la sua capacità depurativa e ogni trattamento sostitutivo non è più indicato, anzi è controindicato, e si ha generalmente un'evoluzione verso la guarigione completa. Tuttavia va ricordato che nei pazienti con pregressa malattia renale cronica, anche di grado modesto, specie se vasculopatici e/o diabetici, il danno da necrosi tubulare acuta non viene recuperato completamente e residua un'insufficienza renale cronica anche se trattabile in modo conservativo.

Quanto sopra rappresenta la condizione più favorevole perché nei pazienti postchirurgici in fase critica l'ischemia renale, specie se associata a stati settici e a nefrotossicità farmacologiche o da mezzo di contrasto iodato, può essere di durata e intensità tale da risultare in una necrosi corticale, ovvero il processo necrotico coinvolge i glomeruli le cui cellule non sono in grado di rigenerarsi e la funzione renale non viene più recuperata. In questi casi il trattamento sostitutivo (emodialisi intermittente o dialisi peritoneale) andrà continuato a tempo indeterminato.

### **Lecture suggerite**

- Atallah S et al. Natural-orifice transluminal endoscopic surgery. *Br J Surg* 2015;102(2):e73-92.
- Boni et al. Single incision laparoscopic right colectomy. *Surg Endosc* 2010 Dec;24(12):3233-6.
- Boni L, Benevento A, Cantore F et al. Technological advances in minimally invasive surgery. *Expert Rev Med Devices* 2006;3(2):147-53.
- Boni L, Curcillo PG, Perretta S. Future trend in minimally invasive surgery: single port, minilaparoscopy, and NOTES. *Minim Invasive Surg Volume* 2012; Article ID 575301.
- Boni L, Dionigi G, Rovera F. Natural orifices transluminal endoscopic surgery (NOTES) and other allied "ultra" minimally invasive procedures: are we losing the plot? *Surg Endosc* 2009;23(5):927-9.
- Cui X et al. Comparison between extracorporeal shock wave lithotripsy and ureteroscopic lithotripsy for treating large proximal ureteral stones: a meta-analysis. *Urology* 2015;85(4):748-56.
- Cuschieri A, Buess G, Perissat J. *Operative manual of endoscopic surgery*. Berlin: Springer-Verlag; 1994.
- Cuschieri A. Preoperative, operative and postoperative care. *Essential surgical practice*, Cap. X, Wright, PSG, 1982.
- Diana M et al. Robotic surgery. *Br J Surg* 2015;102(2):e15-28.
- Dionigi R et al. Le suturatrici meccaniche nella chirurgia degli organi parenchimatosi. In: *Atti VI Congresso Nazionale S.I.A.Te.C.*, Bologna, 1990, pp. 16-19/9.
- Dionigi R et al. Open abdomen management: why, when and how? *G Chir* 2011 Apr;32(4):177-80.
- Dixon JA et al. *Surgical application of laser*. Chicago: Year Book Medical Publishers;



- Gagliardi AR et al. Factors influencing antibiotic prophylaxis for surgical site infection prevention in general surgery: a review of the literature. *Can J Surg* 2009 Dec;52(6):481-9.
- Hawn MT et al. Timing of surgical antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infection. *JAMA Surg* 2013 Jul;148(7):649-57.
- Hranjec T et al. Surgical site infection prevention: how we do it. *Surg Infect* 2010 (Larchmt);11(3):289-94.
- Hughes-Hallett A et al. Quantitative analysis of technological innovation in minimally invasive surgery. *Br J Surg* 2015;102(2):e151-7.
- ISPEL – Linee guida sugli standard di sicurezza e di igiene del lavoro nel reparto operatorio. Versione 2009.
- Korepanov VI. Open abdomen technique in the treatment of peritonitis. *Br J Surg* 1989;76:471.
- Mishra RK. Text book of practical laparoscopic surgery. 3rd Ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2013.
- Oshinsky GS et al. Laparoscopic needle and trocars: an overview of design and complications. *J Laproendosc Surg* 1992;5:37-40.
- Palanivelu C. Art of laparoscopic surgery. Textbook and Atlas. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2005.
- Parker MM et al. Septic shock. *JAMA* 1983;250:3324-7.
- Polk HC. Principles of preoperative preparation of the surgical patient. In: Sabiston DC (Ed). Textbook of surgery, 13th Ed. Cap. 5, Philadelphia: Saunders; 1986.
- Rausei S et al. Open abdomen management of intra-abdominal infections: analysis of a twenty-year experience. *Surg Infect (Larchmt)* 2014 Jun;15(3):200-6.
- Santoro D et al. Vascular access for hemodialysis: current perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014 Jul 8;7:281-94.
- Sidawy AN, Society for Vascular Surgery. Arteriovenous hemodialysis access: the Society for Vascular Surgery practice guidelines. *J Vasc Surg* 2008;48(5 Suppl):1S.
- Soper NJ. Laparoscopic general surgery - Past, present, and future. *Surgery* 1993;113:1-3.
- Swanstrom L et al. Mastery of endoscopic and laparoscopic surgery. 4th Ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
- Szold A et al. European Association of Endoscopic Surgeons (EAES) consensus statement on the use of robotics in general surgery. *Surg Endosc* 2015;29(2):253-88.
- Wolfe BM et al. Training for minimally invasive surgery: need for surgical skills. *Surg Endosc* 1993;7:93-5.
- Young PY et al. Surgical site infections. *Surg Clin North Am* 2014 Dec;94(6):1245-64.

## Capitolo 5

# Anestesia

M. Chiaranda, G. Minoja, D. Maraggia

Le origini dell'anestesia coincidono probabilmente con le origini dell'uomo, poiché da sempre l'uomo ha lottato contro il dolore, il suo peggior nemico, ricorrendo a mezzi per molti versi strani e curiosi, quali lo *strangolamento parziale* in uso presso gli Assiri per indurre una lipotimia tale da consentire la circoncisione, il *vino fatturato* degli eroi omerici, le *sponge soporifere* d'epoca medioevale e innumerevoli altri espedienti particolarmente suggestivi.

La nascita dell'*anestesia moderna* viene fatta risalire al 16 ottobre 1846 (*Ether day*), il giorno in cui W.T.G. Morton, presso il Massachusetts General Hospital, dimostrò con successo su un paziente le proprietà anestetiche dell'etere. Negli anni successivi ne è stato registrato il progressivo sviluppo grazie alla sperimentazione e all'impiego di nuovi farmaci per l'anestesia generale e l'analgesia locoregionale, oltre che al progresso tecnologico delle apparecchiature per il monitoraggio e l'assistenza dei pazienti. Parallelamente, la cultura specialistica e le competenze dell'anestesista si sono ampliate oltre l'ambito della sala operatoria verso il trattamento rianimativo, antalgico e intensivo-terapico dei *pazienti critici*.

Per quanto concerne il *trattamento anestesilogico dei pazienti di interesse chirurgico*, oggetto di questo capitolo, il concetto fondamentale da tenere presente è che attualmente esso costituisce un presidio sicuro ed efficace che consente al paziente di affrontare senza accorgersene, a livello sia cosciente sia non, anche il più grave stress operatorio.

L'*atto chirurgico* causa inevitabilmente *dolore*, cioè una sensazione sgradevole provocata da uno stimolo nocicettivo periferico il quale, una volta trasmesso al sistema nervoso centrale (SNC), normalmente determina due tipi di fenomeni:

- percezione corticale cosciente con memorizzazione;
- reazioni somatiche (fuga), emotive (paura, angoscia), neurovegetative (tachicardia, ipertensione, sudorazione ecc.).

Le tecniche di *anestesia* consentono di bloccare la trasmissione e l'integrazione dello stimolo nocicettivo a livello periferico o midollare (*anestesia locoregionale*), oppure a livello di sistema reticolare, talamo e corteccia cerebrale (*anestesia generale*).

## Valutazione preoperatoria del paziente

Un'attenta valutazione delle condizioni cliniche preoperatorie è di fondamentale importanza per la sicurezza del paziente e la scelta della tecnica di anestesia più appropriata.

Durante la visita preoperatoria, l'anamnesi familiare si propone di fare luce su comportamenti anomali dei consanguinei dell'operando in occasione di precedenti anestesi, volendo escludere in particolare una familiarità per ipertermia maligna (cfr. paragrafo "[Complicanze dell'anestesia generale](#)" più avanti). Occorre inoltre indagare i precedenti chirurgici e anestesilogici del soggetto per quel che riguarda i seguenti eventi: difficoltà all'intubazione, risveglio ritardato, prolungamento della curarizzazione, reazioni allergiche, fenomeni tossici, allucinazioni. È necessario conoscere l'eventuale abitudine al consumo di alcol, droghe, tabacco, così come l'assunzione di farmaci che possono interferire con l'azione degli anestetici per un effetto di potenziamento, di sommazione o sinergico (per es. barbiturici e alcol), di inibizione enzimatica (per es. inibitori delle monoaminoxidasi), di induzione enzimatica (per es. fenobarbitale), di squilibrio elettrolitico (per es. ipokaliemia da diuretici), di alterazione dei meccanismi renali deputati all'escrezione dei farmaci (per es. modificazioni del pH urinario). In rapporto con le criticità del paziente e la tipologia dell'intervento chirurgico di elezione cui verrà sottoposto, potrebbe rendersi necessario sospendere cautelativamente l'assunzione di alcuni farmaci nel periodo preoperatorio, come il warfarin fino a che l'INR non sia  $< 1,5$ , oppure i potenti farmaci antiaggreganti, come il clopidogrel, una settimana prima dell'operazione. Ma, a parte questi ultimi e pochi altri casi specifici, l'orientamento attuale è quello di mantenere in essere la terapia abituale del paziente, la cui sospensione potrebbe rivelarsi più dannosa che utile.

Mediante la raccolta dei dati anamnestici, l'esame clinico del paziente e la valutazione dei dati di laboratorio e degli esami strumentali, si indaga sulla presenza e la gravità di alterazioni che interessino, soprattutto, l'apparato cardiocircolatorio e respiratorio, la funzionalità

epatica e renale, l'assetto ormonometabolico ed emocoagulativo, l'equilibrio idroelettrolitico e acido-base.

Va sottolineato che nell'ultimo ventennio si è registrato un significativo aumento dei pazienti di interesse chirurgico affetti da patologie respiratorie croniche, in particolare da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO): essi possono presentare problemi specifici nella gestione della ventilazione artificiale durante l'intervento e nello svezzamento dalla protesi respiratoria; in casi selezionati diventa necessario prevedere un ricovero postoperatorio in terapia intensiva.

Qualora lo ritenga necessario, l'anestesista richiede ulteriori indagini clinico-strumentali e concorda con il chirurgo il trattamento preoperatorio che ragionevolmente consenta di ridurre i rischi per il paziente (per es. fisiokinesiterapia respiratoria, nutrizione artificiale, correzione degli squilibri elettrolitici, eventuali modificazioni della terapia farmacologica).

È sempre più frequente l'indicazione a un intervento chirurgico per soggetti in età avanzata, nei quali è significativamente rappresentata una patologia cronica cardiovascolare, da ipertensione e/o coronaropatia, neurologica (per esiti di ischemia cerebrale, malattia di Parkinson, forme di demenza) e dismetabolica. Compito dell'anestesista è valutare se il trattamento medico seguito dal paziente anziano possa interferire con i farmaci dell'anestesia. Un aspetto particolare è costituito dal trattamento con farmaci antiaggreganti e anticoagulanti orali in pazienti con esiti di accidenti cerebrovascolari o fibrillazione atriale. La terapia anticoagulante può essere modificata passando temporaneamente alla somministrazione parenterale di eparina, per evitare problemi aggiuntivi di ordine chirurgico e anestesilogico, e alcune procedure, come l'anestesia subaracnoidea o epidurale, risultano controindicate. Il paziente cardiopatico, neuropatico o diabetico necessiterà di un più stretto controllo nel periodo perioperatorio, con particolare riferimento alla gestione dell'apporto idrico e dell'equilibrio metabolico e termico, e in casi selezionati potrà richiedere la somministrazione di farmaci vasoattivi.

Il paziente deve essere esaminato per accertare la presenza di anomalie che, al momento dell'anestesia, possano ostacolare l'esecuzione di manovre essenziali quali l'accesso alla via venosa e, soprattutto, l'intubazione tracheale. Questi sono i parametri che, anche singolarmente, fanno prevedere un'intubazione difficile:

- meno di 20 mm di distanza interdentaria;
- marcato prognatismo mascellare;
- distanza mento-tiroide  $\leq 60$  mm;
- mancata visualizzazione delle strutture faringee a bocca spalancata (Mallampati 4);
- macroglossia con micrognazia evidente;
- collo fisso in flessione;

- esiti cicatriziali o postattinici gravi a carico del pavimento linguale.

In tutti questi casi, o nelle situazioni intermedie quali la presenza di collo corto e tozzo, la ridotta flessione-estensione del capo sul collo, test di Mallampati 2-3, verrà programmata un'intubazione che preveda metodiche alternative, in condizioni di sicurezza (cfr. paragrafo "[Controllo delle vie aeree e assistenza respiratoria](#)" più avanti).

Nel caso in cui venga programmata un'anestesia locoregionale, si ricercano eventuali segni di infezione nella zona da infiltrare, si verifica se il paziente è in grado di assumere la postura necessaria per l'esecuzione del blocco anestetico e se vi sono ostacoli anatomici al raggiungimento della struttura da aggredire (per es. riduzione degli spazi intervertebrali tale da impedire la penetrazione dell'ago in caso di anestesia peridurale o spinale).

Al termine della visita anestesiológica, in base alla valutazione delle condizioni di salute, il paziente viene incluso in uno dei gruppi della classificazione proposta dall'American Society of Anesthesiologists (ASA) ([Tab. 5.1](#)). Tale classificazione costituisce il sistema più diffusamente impiegato per quantificare il rischio operatorio, anche se, in realtà, essa non è stata formulata per questo scopo e risulta alquanto semplicistica rispetto ad altri sistemi di valutazione a punteggio; ha comunque il pregio di fornire un linguaggio comune per un confronto di esperienze fra differenti scuole.

**Tab. 5.1.** Classificazione dei pazienti in base alle condizioni di salute (American Society of Anesthesiologists, 1962).

Paziente senza alterazioni organiche, fisiologiche, biochimiche o psichiatriche

Paziente con affezione sistemica di modesta entità che può essere correlata o non con la patologia di interesse chirurgico (per es. diabete compensato)

Paziente con grave malattia sistemica che ne limita l'attività, ma non è causa di inabilità, e che può essere correlata o non con la patologia di interesse chirurgico (per es. ipertensione arteriosa mal controllata)

Paziente con malattia sistemica grave che è causa di inabilità, oltre a rappresentare un pericolo costante per la vita con o senza intervento chirurgico (per es. cardiopatia congestizia)

Paziente moribondo, presumibilmente con non più di 24 ore di vita, per il quale l'intervento chirurgico viene proposto quale ultima speranza di sopravvivenza (per es. emorragia da rottura di un aneurisma aortico)

Nel caso di un intervento d'urgenza, si aggiunge la lettera E (emergenza) al gruppo corrispondente.

Nel contesto del rischio operatorio globale, è difficile isolare il rischio anestesiológico quale entità a sé stante, poiché mortalità e morbidità perioperatorie sono il risultato di più fattori: patologia pregressa e in atto, difficoltà dell'intervento, effetti dell'anestesia, qualità dell'équipe, errori umani e imprevisti. Recenti statistiche consentono di stimare ragionevolmente la responsabilità

esclusiva o prevalentemente anestesiológica nell'insorgenza di mortalità o grave morbidità perioperatoria nella misura di 1 o 2 casi ogni 10.000 interventi chirurgici. Dall'analisi delle cause si è dedotto che *forse il maggior pericolo dell'anestesia risiede proprio nel fatto che è ormai una metodica sicura.*

## Scelta del tipo di anestesia

La scelta di una fra le numerose tecniche di cui l'anestesista può attualmente disporre dipende da numerosi fattori quali, fondamentalmente, le caratteristiche del paziente, il tipo di intervento, la durata dello stesso, la postura obbligata sul tavolo operatorio, la dimestichezza dell'anestesista con le diverse metodiche, nonché le preferenze espresse da parte dell'operando.

In linea di massima, le indicazioni più frequenti all'**anestesia generale** possono essere così compendiate: bambini, pazienti non cooperanti o con disabilità, interventi di chirurgia toracica, addominale, endocranica, maxillofacciale e ORL, interventi di lunga durata o nei quali il paziente deve mantenere una postura scomoda o tale da non consentire un agevole controllo delle vie aeree da parte dell'anestesista, qualora sia controindicata un'anestesia locoregionale (reazioni indesiderate in occasione di precedenti esperienze, equilibrio emodinamico instabile, anomalie del SNC, infezione della sede di infiltrazione od ostacoli anatomici alla centratura del bersaglio, pazienti con importanti alterazioni della coagulazione o in trattamento anticoagulante), qualora il paziente desideri espressamente "essere addormentato" e non sussistano condizioni di rischio maggiori rispetto all'**anestesia locale**. Quest'ultima può essere preferita, invece, in situazioni quali: interventi d'urgenza (quelli ostetrici in particolare) su pazienti a stomaco pieno; nei casi in cui vi sia controindicazione all'impiego dei miorilassanti (per es. miastenia gravis); quando si ritenga vantaggioso mantenere la respirazione spontanea ed evitare l'intubazione tracheale (per es. obesità, BPCO); qualora sia necessaria la collaborazione del paziente in corso di intervento (per es. chirurgia della carotide); in odontoiatria, nella chirurgia degli arti e dell'anca, nell'endoscopia e nella chirurgia del tratto urogenitale, negli interventi perineali e per via vaginale; qualora il paziente chieda di "rimanere sveglio" e non vi siano controindicazioni particolari ad accontentarlo.

Per comprendere quali e quante possano essere le tecniche anestesiológicas utilizzabili, si consideri, a titolo esemplificativo, il caso di un paziente candidato a intervento di elezione sulla vescica urinaria: un ottimo risultato si può ottenere impiegando indifferentemente sia l'anestesia locoregionale (scegliendo allora fra la tecnica peridurale, quella spinale e il blocco sacrale), sia l'anestesia

generale (con possibilità di scegliere fra tecnica inalatoria e tecnica endovenosa e, all'interno di queste sottosezioni, fra le diverse combinazioni di farmaci in grado di garantire ipnosi, analgesia, miorisoluzione e, possibilmente, amnesia retrograda), oppure, ancora, associando al blocco anestetico locoregionale la somministrazione di farmaci ipnoinducenti e sedativi allo scopo di controllare l'ansia e lo stress psichico che lo stato di veglia può comportare.

La chirurgia propone oggi trattamenti sempre più aggressivi nei confronti di pazienti affetti da patologie complesse e di età sempre più avanzata. Per questo all'anestesia moderna si chiedono non solamente il controllo del dolore e l'abolizione della coscienza e del tono muscolare ai fini di poter eseguire l'atto chirurgico: in aggiunta a questo, l'anestesista rianimatore deve far fronte assieme al chirurgo al complesso delle problematiche generali del paziente, conciliandole con l'intervento. Pertanto deve contribuire alla preparazione all'intervento, al mantenimento degli equilibri fisiologici durante la fase intraoperatoria e, infine, al controllo delle funzioni vitali nel periodo postoperatorio. Tutto questo si riassume nel concetto di medicina perioperatoria, che estende il ruolo dell'anestesista nella gestione complessiva del paziente chirurgico.

## Terapia preoperatoria

### Sedazione della vigilia

Il paziente che si presenta in sala operatoria riposato, tranquillo e fiducioso richiede normalmente una dose minore di farmaci anestetici e consente un controllo migliore della sintomatologia dolorosa nel periodo postoperatorio rispetto al paziente ansioso e impaurito. La sedazione della vigilia consiste nel *sostegno psicologico* e nel *trattamento farmacologico* intesi a tranquillizzare l'operando nel giorno che precede l'intervento.

Un atteggiamento di cortese disponibilità da parte del personale medico e paramedico del reparto chirurgico contribuisce grandemente a dissipare l'ansia per l'intervento e la paura dell'anestesia creando un'atmosfera di fiducia; la visita anestesilogica è poi l'occasione per un colloquio in cui il paziente può esprimere con naturalezza le proprie preoccupazioni e i dubbi su ciò che lo aspetta e ricevere risposte rassicuranti.

In questa circostanza occorre anche informare il paziente della tecnica anestesilogica programmata o delle possibili opzioni alternative, oltre che dei rischi correlati all'anestesia e all'intervento nelle sue peculiari condizioni cliniche, in modo da documentare (anche formalmente) il consenso all'intervento.

A integrazione, ma non in sostituzione, di un supporto psicologico siffatto possono essere prescritti, per la sera che precede il giorno

dell'operazione, farmaci del gruppo delle *benzodiazepine*, quali *flurazepam* e *lorazepam*.

Ai pazienti che assumono regolarmente farmaci ipnotici per favorire il sonno notturno è opportuno somministrare il medesimo farmaco, alle dosi abituali, la sera prima dell'intervento.

## Premedicazione

---

La premedicazione o *preanestesia*, somministrata 30-45 minuti prima dell'inizio vero e proprio dell'anestesia, ha lo scopo di:

- diminuire l'ansia del paziente nella fase di preparazione all'intervento;
- prevenire l'insorgenza di riflessi indesiderabili causati dalla manovra di intubazione tracheale;
- attenuare gli effetti indesiderati dei farmaci utilizzati per l'anestesia (per es. scialorrea da ketamina, istaminoliberazione da tiopentale, bradicardia da succinilcolina, aumento del tono vagale da fentanyl);
- ottenere un'azione antiemetica;
- produrre amnesia.

Numerosi sono i farmaci disponibili per raggiungere tali scopi e la loro scelta da parte dell'anestesista si basa su criteri del tutto soggettivi. Maggiormente utilizzata è l'associazione fra *atropina* e *diazepam*, oppure *atropina* e *prometazina*.

Il momento della premedicazione è anche il tempo ottimale per somministrare la prima dose di antibiotico, se vi è indicazione alla profilassi. In tal modo, la concentrazione tissutale del farmaco sarà massima proprio tra il tempo di incisione della cute e le prime ore di intervento; solo in caso di interventi di lunga durata sarà necessario ripetere una seconda dose di antibiotico nel corso dell'intervento chirurgico.

## Anestesia generale

---

### Induzione

---

L'induzione rappresenta la fase iniziale dell'anestesia generale, durante la quale il paziente passa dalla veglia al sonno e allo stato di narcosi. Essa può essere realizzata somministrando i farmaci per via endovenosa o per via inalatoria, oppure combinando le due metodiche.



## Induzione per via endovenosa

I farmaci ipnoinduttori principali sono il *propofol*, il *tiopentale sodico* e, fra le benzodiazepine, il *midazolam*. In casi specifici può essere utilizzata la *ketamina*.

Il *propofol* è caratterizzato da un'induzione rapida (30 secondi) e dolce, e l'ipnosi dura circa 6 minuti. Provoca anch'esso depressione respiratoria e modica ipotensione arteriosa, ma, a differenza del *tiopentale*, non libera istamina e non dà accumulo.

Il *tiopentale* è un barbiturico ad azione ultrabreve, sprovvisto di effetti analgesici, che determina perdita di coscienza entro 30 secondi circa. Dopo la somministrazione di *tiopentale* si osservano depressione respiratoria e ipotensione arteriosa di entità variabile in rapporto alla dose, alla velocità di iniezione, alle condizioni del paziente. L'attività vagomimetica e istaminergica del farmaco può causare reazioni cutanee eritematose e, sia pur raramente, reazioni anafilattoidi, laringospasmo, broncospasmo.

Generalmente impiegate in preanestesia e per la sedazione della vigilia, alcune *benzodiazepine* somministrabili per via endovenosa possono essere utilizzate anche come ipnoinduttori con i seguenti vantaggi: induzione dolce, con minimi effetti cardiocircolatori, amnesia. Gli inconvenienti, che consistono in sonnolenza protratta, risposte individuali con fenomeni di resistenza ed effetti indesiderati quali disartria ed euforia, sono osservabili soprattutto quando si impiega il *diazepam* e risultano meno evidenti se si utilizza il *flunitrazepam*, la diazepamina con maggior potenza ipnotica. Il *midazolam*, benzodiazepina idrosolubile, viene utilizzato come farmaco induttore per la minima interferenza con l'assetto emodinamico, la breve durata d'azione e la qualità del risveglio. Gli effetti di un sovradosaggio e la sonnolenza prolungata dopo l'intervento possono essere antagonizzati mediante somministrazione di *flumazenil*.

Una modalità del tutto particolare di induzione è quella che si realizza somministrando la *ketamina* che, da sola, consente di ottenere rapida perdita di coscienza, analgesia chirurgica (somatica più che viscerale) e amnesia retrograda. È l'unico anestetico che può essere somministrato sia per via endovenosa sia per via intramuscolare. All'induzione provoca aumento della pressione endocranica, del flusso ematico e del consumo di ossigeno cerebrale (controindicata nel paziente con patologia cranioencefalica), incremento della pressione endo-oculare (non è indicata in caso di lesioni aperte del globo oculare e di glaucoma) e aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa (controindicata nell'iperteso e nel coronaropatico; indicata in caso di shock). Per la possibile insorgenza di fenomeni psicodislettici nella fase di risveglio l'impiego della *ketamina* è

sconsigliato negli adulti al di sotto dei 60 anni e va assolutamente evitato nei pazienti schizofrenici e psichiatrici in generale, così come negli etilisti cronici.

In rapporto con gli effetti cardiovascolari, la *ketamina* è un farmaco particolarmente indicato per l'induzione dell'anestesia nel paziente gravemente ipoteso.

## **Induzione per via inalatoria**

Si realizza facendo inalare al paziente, attraverso un circuito di anestesia e una maschera, una miscela di ossigeno e di un vapore anestetico alogenato (normalmente *sevoflurano*, in passato sono stati utilizzati *alotano*, *enflurano*, *isoflurano*; qualche limitazione è posta all'utilizzo di *desflurano*). Dal distretto alveolare l'anestetico passa nel sangue e da questo ai tessuti; la sua concentrazione nel tessuto nervoso centrale dipende quindi dalla concentrazione nella miscela inalata e, variando quest'ultima, è possibile modificare in modo abbastanza rapido il piano di profondità dell'anestesia. Entro 3-5 minuti si hanno perdita di coscienza, ipotonia muscolare, depressione dei riflessi della tosse e della deglutizione oltre che, in diversa misura, della ventilazione spontanea. È una tecnica di induzione diffusamente impiegata per la chirurgia pediatrica e neonatale, per l'anestesia monofarmacologica nella piccola chirurgia ambulatoriale o per la medicazione di ferite profonde e ustioni.

*Alotano* ed *enflurano* hanno svolto un ruolo significativo nell'evoluzione dell'anestesia inalatoria, ma gli svantaggi derivanti soprattutto dall'impiego dell'*alotano*, quali la sensibilizzazione del miocardio alle catecolamine, la potenziale epatotossicità e la possibile insorgenza di ipertermia maligna, ne hanno causato il progressivo abbandono a favore di molecole con cinetiche più rapide e con un minor grado di metabolizzazione.

L'*isoflurano* è un isomero dell'etano dotato di numerosi vantaggi rispetto ai precedenti, tra cui la rapidità di induzione e il risveglio pressoché immediato, e minimi effetti collaterali. Trascurabile (0,17%), inoltre, è la quota metabolizzata dal fegato. A differenza dei precedenti, ha l'inconveniente di essere modicamente irritante per la mucosa delle prime vie aeree.

*Sevoflurano* e *desflurano* sono gli anestetici volatili di più recente introduzione nella pratica clinica.

Il *sevoflurano* presenta notevoli vantaggi rispetto ai precedenti per quanto attiene a tollerabilità al momento dell'induzione, stabilità intraoperatoria dei parametri emodinamici, rapidità del risveglio, percentuale di metabolizzazione epatica ed effetti tossici.

Il *desflurano* è caratterizzato da bassa solubilità e rapida cinetica di eliminazione. La sua applicazione non è attualmente raccomandata nel

paziente neurochirurgico, per le scarse esperienze realizzate in questo settore, e nell'induzione dell'anestesia del bambino, in quanto può determinare tosse, trattenimento del respiro, apnea, laringospasmo e aumento delle secrezioni. Il rischio di epatotossicità per pazienti sensibili agli alogenati sembra essere remoto.

### **Controllo delle vie aeree e assistenza respiratoria**

Tutti i farmaci induttori, a eccezione della *ketamina*, causano depressione respiratoria più o meno accentuata e/o deprimono i riflessi tutelari della tosse e della deglutizione; tali effetti vengono potenziati dagli analgesici morfinomimetici somministrati in preanestesia o nei minuti che precedono l'induzione.

Per garantire condizioni di massima sicurezza, prima e durante la somministrazione del farmaco induttore, il paziente respira in maschera O<sub>2</sub> puro o una miscela di aria/O<sub>2</sub>. Una volta indotta la narcosi, il paziente viene curarizzato e può essere ventilato manualmente con pallone e maschera o, come ormai avviene nella maggioranza dei casi, attraverso un tubo introdotto in trachea.

La *curarizzazione* può essere ottenuta somministrando per via endovenosa la *succinilcolina*, specialmente quando sia necessario ottenere rapido esordio della miorisoluzione e maggiore reversibilità dell'effetto miorilassante. Infatti questo è un farmaco di tipo *depolarizzante* ad azione ultrarapida con cui si ottiene una paralisi muscolare che è completa entro 30 secondi dall'iniezione e si mantiene per 5-10 minuti. Complessivamente, dunque, utilizzando un induttore ultrarapido quale tiopentale o propofol, seguito dalla somministrazione di succinilcolina, normalmente si induce l'anestesia e si effettua l'intubazione tracheale entro 60-90 secondi. Queste caratteristiche fanno della succinilcolina il curaro più indicato nelle situazioni di emergenza e dove si possa prevedere difficoltà all'intubazione.

La succinilcolina determina un'intensa contrattura della muscolatura scheletrica nella fase iniziale della depolarizzazione, cui poi segue la paralisi per blocco dei recettori postsinaptici della placca neuromuscolare. Ciò causa un transitorio aumento della kaliemia, un incremento della pressione endoaddominale, con rischio di vomito e inalazione, e di quella endo-oculare. L'intensa stimolazione muscolare iniziale non raramente causa intense mialgie postoperatorie della durata di 1-2 giorni, difficilmente prevenibili e trattabili, che sono particolarmente spiacevoli per il paziente (e per l'anestesista) se costituiscono l'unico motivo di dolorabilità dopo un intervento in cui la stimolazione chirurgica è stata di modesta entità.

La succinilcolina viene metabolizzata dalle pseudocolinesterasi plasmatiche; nei soggetti con pseudocolinesterasi atipiche si può avere un anomalo prolungamento della curarizzazione. Assieme all'alotano è il farmaco maggiormente imputato nello scatenamento dell'ipertermia maligna (vedi oltre).

Attualmente si preferisce impiegare *curari non depolarizzanti* quali *vecuronio*, *rocuronio*, *atracurio*, *mivacurio* e *cisatracurio*, che non presentano gli effetti indesiderati della succinilcolina, ma richiedono tempi più lunghi (mediamente di 1-2 minuti) perché si realizzi la paralisi muscolare e si possa procedere all'intubazione.

L'intubazione orotracheale o rinotracheale mediante laringoscopia diretta (Fig. 5.1) consente di mantenere pervie le vie aeree, prevenire l'aspirazione di succo gastrico, saliva o altro materiale, aspirare le secrezioni tracheo-bronchiali, facilitare la ventilazione con pressione positiva mediante collegamento a un respiratore automatico.

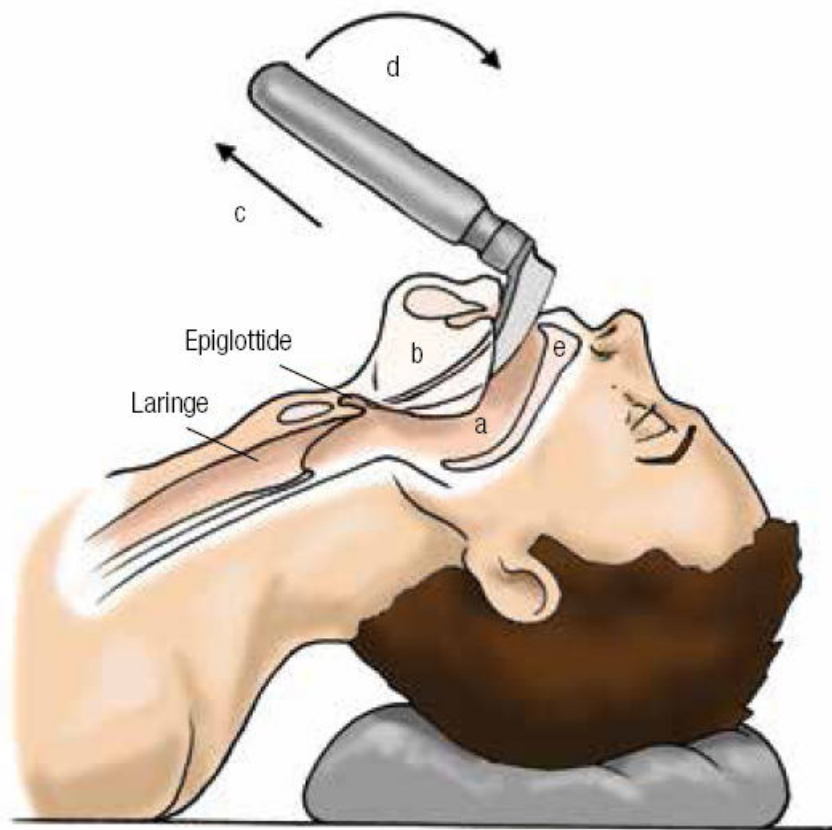


**Fig. 5.1.** Uso del laringoscopio per l'intubazione tracheale. Si notino il corretto posizionamento della lama curva del laringoscopio e la direzione della forza che deve essere esercitata con il manico per ottenere la migliore visualizzazione della laringe senza produrre lesioni traumatiche. (a) Lingua dislocata a sinistra dalla lama dello strumento; (b) punta della lama posizionata nella vallecula; (c) corretta direzione della forza esercitata con il manico; (d) tendenza alla rotazione che deve essere evitata; (e) spazio che deve essere mantenuto tra gli incisivi e la lama.

È una manovra che richiede manualità ed esperienza da parte

dell'anestesista per evitare complicanze, quali lesioni della mucosa labiale e faringea, avulsione e rottura di denti con possibile inalazione, formazione di false strade nel retrofaringe durante intubazione rinotracheale. Una volta posizionato in trachea, il tubo viene collegato a un pallone e il paziente è ventilato manualmente, come accade negli interventi di breve durata; più frequentemente, invece, il tubo viene collegato a un circuito per anestesia e il paziente è ventilato da un respiratore automatico.

La prima condizione che deve essere garantita è la sicurezza del paziente durante l'atto operatorio, e il controllo delle vie aeree e della ventilazione ne rappresenta il prerequisito essenziale. Al contrario, difficoltà nel controllo delle vie aeree e della ventilazione possono diventare causa di morbidità e mortalità, anche in soggetti di giovane età, ritenute non più accettabili, né da parte del medico, né da parte del legislatore.

Difficoltà nel controllo delle vie aeree o della ventilazione si possono verificare tra lo 0,5 e il 20% dei casi. Per questo ogni struttura operatoria deve essere dotata di presidi adatti ad affrontare la difficoltà di intubazione e la difficoltà di ventilazione del paziente, quali:

- lame laringoscopiche alternative;
- tubi di diametro diverso;
- mandrini corti e pinza di Magill;
- introduttori e *tube-exchanger*;
- set per intubazione retrograda;
- maschera laringea (Fig. 5.2);
- Combitube;
- set per cricotirotomia;
- analizzatore di CO<sub>2</sub>;
- attrezzatura per intubazione fibroscopica.

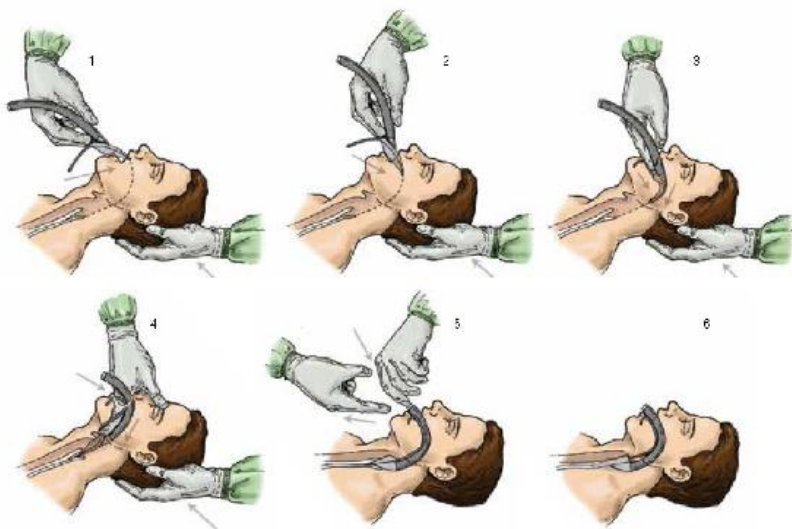


**Fig. 5.2.** Rappresentazione schematica dell'inserimento manuale di una maschera laringea.

Se la tecnologia propone nuovi strumenti per risolvere queste situazioni, il coinvolgimento immediato di un secondo anestesista esperto di fronte alla situazione di emergenza è il primo passo riconosciuto da tutte le linee guida sull'argomento.

Nella [Tabella 5.2](#) sono sintetizzate le raccomandazioni per affrontare l'intubazione difficile.

**Tab. 5.2.** Sintesi delle linee guida della Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) su intubazione difficile e difficoltà al controllo delle vie aeree.

- Dare sempre priorità all'ossigenazione
- Scegliere lo schema farmacologico che consenta un rapido ripristino della coscienza e del respiro spontaneo
- Rinunciare ai tentativi di intubazione se vi è certezza che questa sia impossibile, e in ogni caso non superare i tre tentativi
- Utilizzare presidi o procedure alternative nel corso dei tre tentativi, riossigenando il paziente prima di ogni nuova manovra
- Non proseguire nei tentativi se vi è deficit dell'ossigenazione
- Utilizzare l'introduttore come prima scelta in caso di difficoltà
- Proseguire l'intervento senza intubazione solo in caso di emergenza
- Impiegare la maschera laringea in alternativa a quella facciale
- Utilizzare il fibroscopio attraverso la maschera laringea se sufficientemente esperti nella manovra
- Disporre del fibroscopio per la difficoltà prevista di intubazione
- Non intubare dal naso alla cieca
- Acquisire esperienza con i diversi presidi al di fuori delle situazioni di urgenza-emergenza
- Nel caso il paziente non sia intubabile né ventilabile, procedere alla puntura tracheale con agocannula venoso da collegare a fonte di ossigeno o passare alla cricotirotomia percutanea con utilizzo della tecnica di Seldinger

## Mantenimento

Il mantenimento dell'anestesia generale si ottiene somministrando anestetici per inalazione o endovenosi da soli, o più spesso in associazione tra di loro e con altri farmaci che mediante sinergismo e potenziamento consentano di ridurre al minimo i dosaggi e gli effetti collaterali indesiderati dei singoli anestetici (*anestesia bilanciata*). Lo scopo è quello di garantire contemporaneamente e per periodi prolungati di tempo *sonno, analgesia con soppressione delle risposte neurovegetative allo stimolo chirurgico, miorisoluzione*.

## Soppressione della vigilanza

Il farmaco più comunemente impiegato per mantenere addormentato il paziente è il *protossido di azoto* ( $N_2O$ ) che viene fatto inalare

miscelato a ossigeno nel rapporto di 3:2 o di 1:1. La concentrazione di  $N_2O$  non deve superare il 70% nella miscela, altrimenti si rischia l'ipossia (l'aria che si respira normalmente contiene il 21% di  $O_2$ ).

Il  $N_2O$  è un gas inerte che non viene minimamente metabolizzato dall'organismo e non interferisce con la funzionalità dei principali organi e apparati; estremamente diffusibile, è eliminato prevalentemente per via polmonare in 2-3 minuti dalla cessazione del suo apporto, con immediato risveglio del paziente. È anche dotato di potere analgesico proporzionale alla concentrazione inalata (se lo si potesse somministrare al 100% sarebbe un anestetico generale completo) e potenzia l'azione degli anestetici endovenosi o volatili in associazione ai quali viene comunemente somministrato. Farmaco estremamente maneggevole e sicuro, comporta tuttavia il rischio di patologia professionale da esposizione cronica per il personale di sala operatoria (vedi oltre). L'impiego di  $N_2O$  non è raccomandato in neuroanestesia, per uno sfavorevole effetto sul rapporto tra flusso ematico e metabolismo cerebrale. Il suo impiego è inoltre limitato in tutti i casi in cui siano presenti o sospette raccolte aeree in compartimenti chiusi, quali pneumoencefalo, pneumotorace, occlusione intestinale, chirurgia laparoscopica: la sua penetrazione in tali contesti può espanderne il volume e aumentarne la pressione.

Una valida alternativa è costituita dall'infusione endovenosa continua di *propofol*. Il propofol è completamente sprovvisto di potere analgesico e serve unicamente per mantenere l'ipnosi; non dà fenomeni di accumulo e, pochi minuti dopo la sospensione della sua somministrazione, consente un risveglio di ottima qualità con recupero pressoché completo della reattività e dell'orientamento da parte dell'operato.

Gli anestetici alogenati (*isoflurano*, *sevoflurano*, *desflurano*) deprimono la coscienza già a concentrazioni tali da determinare un piano superficiale di anestesia; si può associare la somministrazione di farmaci morfinomimetici per via endovenosa a un'anestesia "leggera" con alogenati, ottenendo in tal modo potente analgesia e depressione della vigilanza.

## Analgesia

Anche i più intensi fra gli stimoli dolorosi possono essere agevolmente controllati somministrando per via endovenosa il *fentanyl*, potente oppiaceo di sintesi, 100 volte più potente della morfina e a rapida insorgenza d'azione. L'effetto analgesico di una singola dose dura circa 30 minuti; per cui, negli interventi di lunga durata, è necessario somministrare boli ripetuti di fentanyl per mantenere la soglia del dolore costantemente al di sopra del livello di stimolazione chirurgica che caratterizza le diverse fasi dell'operazione.

Il fentanyl è un farmaco che praticamente non interferisce con la funzionalità

cardiocircolatoria anche se somministrato a dosaggi elevati (la tendenza alla bradicardia per attività colinergica è facilmente corretta dall'atropina).

Come tutti i narcotici morfinomimetici, deprime i centri respiratori e pertanto impone il ricorso alla ventilazione artificiale. Una dose somministrata negli ultimi 30 minuti dell'intervento può causare depressione respiratoria postoperatoria. Dopo il risveglio, il paziente deve essere attentamente sorvegliato, in quanto, una volta cessato lo stimolo chirurgico e rimosso il tubo endotracheale, può presentare *oblio respiratorio*: è cosciente, esegue gli ordini, ma non avverte nessuno stimolo a respirare spontaneamente, neppure quello dell'ipercapnia e dell'ipossia ingravescenti; respira solo "su invito". Per evitare sequele facilmente immaginabili, o si procrastina l'estubazione e si mantiene la ventilazione artificiale in aria/O<sub>2</sub> per alcune decine di minuti, oppure si somministra il *naloxone*, che antagonizza specificamente la depressione respiratoria da oppioidi senza interferire con il livello di analgesia raggiunto.

Un altro inconveniente, sia pur di relativa importanza, è costituito dal vomito postoperatorio, il quale però generalmente si presenta solo dopo anestesi di breve durata e con basso dosaggio di fentanyl.

Alfentanil, remifentanil o sufentanil sono oppioidi di sintesi a elevata potenza analgesica e dotati di emivita più breve, particolarmente adatti alla somministrazione continua o alle situazioni di anestesia ambulatoriale.

Anche *sevoflurano* o *desflurano* possono garantire un livello soddisfacente di analgesia per interventi chirurgici di un certo impegno. Se utilizzati da soli, la copertura analgesica di stimoli dolorosi particolarmente intensi può richiederne concentrazioni elevate al punto da provocare depressione cardiovascolare, effetto dipendente dalla dose e dalle caratteristiche del paziente. In questi casi è opportuno ricorrere all'associazione con N<sub>2</sub>O e con oppioidi, in modo da ridurre la concentrazione necessaria di alogenati.

## Miorisoluzione

In caso di interventi di breve durata (30 minuti), dopo una dose iniziale di *succinilcolina* per l'intubazione, la miorisoluzione potrebbe essere mantenuta somministrando al bisogno altri boli dello stesso farmaco. Generalmente, tuttavia, si impiegano *curari non depolarizzanti*, quali *vecuronio*, *rocuronio*, *atracurio*, *mivacurio* e *cisatracurio* che competono con l'acetilcolina (Ach) nell'occupazione degli Ach-recettori sulla membrana post-sinaptica della placca motrice, bloccando in tal modo la contrazione muscolare per un periodo di tempo variabile da 25 a 45 minuti.

Durante l'intervento, l'anestesista sceglie dosi e tempi di curarizzazione tali da facilitare l'opera del chirurgo, da una parte, e da evitare una paralisi postoperatoria protratta, dall'altra. Se tale inconveniente si verifica, il problema è facilmente risolvibile prolungando l'assistenza ventilatoria per il tempo necessario alla ripresa di un tono muscolare adeguato e mantenendo il paziente



addormentato per evitargli la sgradevole esperienza di essere perfettamente cosciente e paralizzato.

Al termine dell'intervento, pertanto, se la miorisoluzione non si è già esaurita spontaneamente in seguito alla metabolizzazione e all'eliminazione dei curari, si provvede ad antagonizzare la paralisi muscolare residua mediante la somministrazione di un *anticolinesterasico* come la *neostigmina*, che determina accumulo di Ach a livello della fessura sinaptica, in quantità tale da spiazzare il curaro dai recettori, per meccanismo competitivo, e ripristinare l'attività muscolare. La neostigmina, peraltro, ha effetti collaterali di tipo muscarinico (bradicardia, scialorrea, broncorrea ecc.), che devono essere corretti con atropina.

Da alcuni anni è entrato nell'uso clinico il *sugammadex*, una ciclodestrina che, somministrata dopo rocuronio o vecuronio, è in grado di invertire più rapidamente il blocco neuromuscolare rispetto alla neostigmina, in un tempo minore di quello necessario per il recupero spontaneo dopo succinilcolina. Di conseguenza, l'abbinamento di rocuronio e sugammadex come alternativa alla succinilcolina può essere vantaggioso in casi selezionati, quale l'induzione e intubazione tracheale in sequenza rapida nei pazienti ad aumentato rischio di effetti indesiderati gravi. Invece l'impiego routinario del sugammadex in sala operatoria, a fronte del vantaggio di non provocare gli effetti collaterali della neostigmina, è ostacolato dall'attualmente elevato costo del farmaco.

## **Anestesia totalmente endovenosa**

Una condotta anestesilogica basata su farmaci endovenosi (TIVA, Total IntraVenous Anesthesia) è considerata una valida e moderna alternativa all'anestesia con agenti inalatori. Questa trova particolare indicazione in neurochirurgia, dove sono riconosciuti gli effetti sfavorevoli sul flusso ematico cerebrale da parte degli agenti alogenati, e sul metabolismo cerebrale da parte del protossido di azoto; inoltre, le problematiche sempre più sentite di inquinamento ambientale ed esposizione cronica agli agenti inalatori spingono spesso a optare per tale soluzione; infine, la disponibilità di agenti iniettabili a durata ultrabreve, somministrabili tramite pompe in infusione endovenosa continua, offre un'alternativa razionale all'anestesia inalatoria.

Pertanto un'anestesia totalmente endovenosa può essere praticata con una somministrazione continua di un farmaco ipnotico (per es. propofol) per l'abolizione della coscienza, un oppioide a breve durata d'azione (per es. remifentanil o alfentanil) e un curaro non depolarizzante (per es. cisatracurio).

## **Monitoraggio dell'anestesia**

La classificazione della narcosi in stadi e piani proposta da Guedel nel 1937 è ormai superata dalla rapidità con cui viene indotta l'anestesia moderna.

In pratica, durante un intervento effettuato con una delle tecniche di anestesia sopra descritte, l'anestesista sorveglia attentamente, a intervalli ravvicinati di tempo, i parametri ventilatori e cardiocircolatori, la presenza o meno di lacrimazione e sudorazione, la temperatura cutanea delle estremità, il diametro pupillare, la riflettività e il tono muscolare.

Respirazione regolare e tranquilla (nei pazienti in ventilazione spontanea), polso ritmico e di ampiezza normale o aumentata con pressione arteriosa normale o modicamente diminuita per vasodilatazione, estremità calde e asciutte: tutti questi segni testimoniano un livello adeguato di anestesia.

Segni di superficializzazione della copertura analgesica sono: tachicardia, ipertensione, polipnea, sudorazione, lacrimazione, vasocostrizione periferica, riduzione della miosi, movimenti spontanei del capo o degli arti e anche, nel paziente in anestesia ketaminica e non intubato, vocalizzazioni.

Se, come nella maggior parte dei casi, il paziente è curarizzato e ventilato artificialmente, è sempre necessario verificare che la reazione adrenergica non sia dovuta piuttosto a una condizione di ipoventilazione alveolare e/o di ipossia.

I segni precoci di superficializzazione della miorisoluzione consistono nella ricomparsa dei riflessi palpebrale e corneale e nell'aumento del tono muscolare. Possono comparire singhiozzo, aumento delle resistenze respiratorie, tosse e incremento della risposta muscolare alla stimolazione nervosa.

Negli interventi addominali un inadeguato rilasciamento del diaframma e della parete spinge all'esterno le anse intestinali.

Per utilizzare i miorilassanti e i loro antagonisti in modo oculato e in condizioni di estrema sicurezza, si può analizzare la risposta in contrazione di un muscolo in seguito alla stimolazione elettrica del nervo motorio corrispondente. In genere si stimola il nervo ulnare, che fornisce le fibre motorie al muscolo adduttore breve del pollice: in base alle caratteristiche della contrazione in risposta a uno stimolo elettrico tetanico o a un treno di quattro stimoli, è possibile ottenere informazioni qualitative sul tipo di blocco in atto e quantificare in termini percentuali la profondità di un blocco non depolarizzante.

Ancora una volta, si sottolinea il concetto di sicurezza quale obiettivo primario della pratica anestesiológica. A tale fine, il monitoraggio clinico da parte dell'anestesista nel corso dell'atto operatorio rappresenta una condizione imprescindibile.

Questo viene integrato da un monitoraggio strumentale che include:

- ECG (controllo continuo di una o più derivazioni elettrocardiografiche);
- pressione arteriosa incruenta, misurata automaticamente a intervalli di tempo programmati (3-5 minuti), oppure rilevata in continuo con metodo cruento, dopo incannulamento dell'arteria radiale;
- saturimetria a polso (controllo continuo dell'ossigenazione tissutale);
- capnometria dei gas espirati (a garanzia dell'adeguatezza della ventilazione);
- spirometria;
- temperatura corporea (al fine di prevenire i rischi legati all'ipotermia accidentale, particolarmente frequente durante gli interventi di lunga durata);
- misurazione delle concentrazioni inspirate ed espirate di  $O_2$  e, se possibile, di  $N_2O$  e alogenati;
- monitoraggio della funzione muscolare come indice del livello di curarizzazione (opzionale).

In situazioni particolari (neurochirurgia, cardiocirurgia con circolazione extracorporea, chirurgia dell'arco aortico o delle carotidi) possono trovare indicazione monitoraggi dedicati al controllo dell'attività elettrica cerebrale (elettroencefalogramma, potenziali evocati) o dell'ossigenazione cerebrale.

Da ultimo, il fenomeno del risveglio accidentale intraoperatorio (*awareness*) è da considerare "disdicevole" sia per il vissuto da parte del paziente, sia per le conseguenze legali che ne possono derivare.

Questo problema ha stimolato l'industria a fornire tecnologie di facile applicazione (BIS, BISpectral index) che consentono il monitoraggio intraoperatorio dell'attività elettrica cerebrale, in modo da ottenere informazioni continue sulla soppressione della funzione corticale del paziente in anestesia.

## Risveglio

In questa fase il paziente rientra in possesso delle funzioni della vita di relazione sopresse dalla narcosi, in seguito alla sospensione dell'erogazione di  $N_2O$  e/o dei vapori alogenati, alla riduzione dell'effetto degli anestetici endovenosi e alla decurarizzazione spontanea o farmacologica.

Una volta ripristinata la respirazione spontanea e una forza muscolare di assoluta sicurezza (il paziente deve essere in grado di sollevare da solo la testa dal cuscino), si procede alla rimozione del tubo tracheale, a meno che il paziente non debba essere sottoposto ad assistenza respiratoria postoperatoria in terapia intensiva.

Dopo un adeguato periodo di osservazione, durante il quale si controlla l'efficacia della ventilazione spontanea, l'eventuale presenza di oblio respiratorio e la stabilità dell'assetto emodinamico, il paziente può essere inviato al reparto di appartenenza.

L'estensione delle indicazioni chirurgiche a patologie sempre più complesse e l'esigenza di sicurezza che deve coprire anche la fase postoperatoria allargano le indicazioni al ricovero del paziente chirurgico in Terapia Intensiva, anche al di fuori delle situazioni di emergenza. Per questo l'atto chirurgico richiede sempre

più spesso il controllo postoperatorio del paziente nell'ambito di strutture di Terapia Intensiva polivalente o di Terapie Intensive dedicate alle singole attività chirurgiche, quali la Cardiocirurgia o la Neurochirurgia.

Da ultimo è importante la dotazione dei moderni quartieri operatori di aree di risveglio dedicate all'immediato periodo postoperatorio, o meglio l'istituzione di unità di sorveglianza e cura intensiva postoperatoria, sul modello delle Post-Anesthesia Care Units (PACU), dove il paziente sottoposto a interventi di un certo rilievo viene trattato nelle prime ore postoperatorie. In tal modo possono essere garantiti il recupero delle funzioni vitali, della ventilazione, della temperatura, dell'equilibrio idroelettrolitico e metabolico, il monitoraggio cardiaco, il controllo del dolore, la sorveglianza da parte di personale qualificato e – ancora una volta – la sicurezza per il paziente operato.

Anche la gestione del dolore postoperatorio fa parte integrante del trattamento anestesiológico. In questi ultimi anni si è largamente diffusa nell'ambito dei servizi di Anestesia e Rianimazione la pratica dell'Acute Pain Service intraospedaliero. Il controllo del dolore si può basare sull'impiego di farmaci somministrati per via orale o parenterale (FANS, oppioidi, associazioni di farmaci diversi come *paracetamolo* e *codeina*). Moderne tecniche di somministrazione di farmaci in continuo tramite le vie sottocutanea, endovenosa, peridurale, perinervosa consentono un controllo completo del dolore postoperatorio. L'aggiustamento fine del dosaggio può essere anche affidato al paziente stesso tramite tecniche di PCA (Patient-Controlled Analgesia); in questi casi è il paziente stesso ad autosomministrarsi dosi aggiuntive di analgesico tramite un apposito dispositivo infusionale. Naturalmente le dosi autosomministrate consentite e l'intervallo fra le stesse sono preimpostati dall'anestesista in base alla cinetica e al margine terapeutico dei farmaci impiegati.

## Ipotensione controllata

Se a un paziente chirurgico con assetto cardiorespiratorio normale viene somministrato un vasodilatatore ad azione ultrabreve (*nitroprussiato* o *nitroglicerina*), associato o meno a un alogenato, è possibile ridurre in maniera deliberata i valori di pressione arteriosa sistolica, rimanendo nell'ambito fisiologico dell'autoregolazione del flusso dei diversi organi vitali. In tal modo la loro perfusione si riduce, ma la loro funzionalità risulta comunque garantita. Se poi la *postura* dello stesso soggetto viene modificata sollevando il capo di 25° rispetto al corpo, la pressione del sangue nel cervello diventa di circa 16 mmHg inferiore rispetto alla già bassa pressione esistente a livello del cuore, ma è ancora entro limiti accettabili, perlomeno in un paziente normale.

I vantaggi derivanti dalla procedura ora descritta sono fondamentalmente: la relativa ischemia del campo operatorio, la riduzione delle perdite ematiche e la diminuzione di volume del cervello.

Le indicazioni di questa metodica sono sempre più limitate per i rischi di cui si dirà più avanti e, per quanto non esattamente codificate,

possono essere: chirurgia plastica, interventi sull'apparato lacrimale, microchirurgia dell'orecchio interno, sanguinamento incontrollabile intraoperatorio, chirurgia vascolare maggiore, pazienti con gruppo raro o testimoni di Geova, interventi particolarmente emorragici come cistectomia totale, amputazione del retto per via addomino-perineale, isterectomia radicale, exenteratio pelvica, chirurgia epatica, neurochirurgia, specie durante interventi per tumori vascolari e aneurismi.

L'ipotensione controllata non è una metodica scevra da pericoli, come testimoniano i numerosi e gravi incidenti riferiti in letteratura: ischemia cerebrale e coronarica, trombosi carotidea e periferica, ischemia epatica e renale, ileo postoperatorio. Essa, pertanto, non dovrebbe essere impiegata nei pazienti particolarmente a rischio, quali quelli con vasculopatia cerebrale o coronarica, pressione arteriosa sistolica superiore a 170 mmHg e diastolica oltre i 110 mmHg, insufficienza epatica o renale, gravidanza. L'ipotensione controllata dovrebbe essere riservata ai casi nei quali essa rende possibile l'impossibile e non essere usata per rendere facile il possibile.

## Anestesia locoregionale

Rispetto all'anestesia generale, le tecniche di anestesia locoregionale (Tab. 5.3) possiedono i seguenti **vantaggi**:

- minima interferenza con la funzionalità respiratoria;
- possibilità di operare in urgenza pazienti con stomaco pieno senza rischio di inalazione;
- riduzione del sanguinamento intraoperatorio;
- minore incidenza di complicanze tromboemboliche;
- migliore controllo del dolore postoperatorio;
- assenza di inquinamento ambientale;
- nessuna interferenza con il sistema immunocompetente;
- precoce ripresa della funzionalità intestinale.

**Tab. 5.3.** Classificazione delle tecniche di anestesia locale in base alla sede di applicazione dell'anestetico.

- *Anestesia topica o di superficie*, per instillazione, toccamento, tamponamento, polverizzazione
- *Anestesia per infiltrazione locale*, che blocca la conduzione a livello delle ramificazioni terminali del nervo
- *Blocco a barriera*, con infiltrazione dei tessuti attorno alla regione che si vuole anestetizzare
- *Anestesia tronculare*, per iniezione del farmaco vicino a uno o più nervi prima che questi si suddividano nei rami terminali (per es. blocco intercostale,

del plesso brachiale, dei nervi femorale, sciatico o pudendo, blocco del ganglio di Gasser)

■ *Anestesia regionale endovenosa*, con iniezione di anestetico nella vena di un arto reso ischemico da un tourniquet

■ *Anestesia peridurale o epidurale*

■ *Anestesia subaracnoidea o spinale*

Tali tecniche, tuttavia, non sono esenti da rischi, **svantaggi** o limitazioni quali:

- fenomeni tossici (per somministrazione di una dose eccessiva o iniezione intravascolare dell'anestetico, raramente per idiosincrasia) a carico del SNC (fase di eccitazione con convulsioni jacksoniane o generalizzate e successiva evoluzione verso il coma) e dell'apparato cardiocircolatorio;
- ipotensione arteriosa da vasodilatazione per blocco del sistema simpatico;
- reazioni allergiche;
- reazioni da vasocostrittori associati all'anestetico locale;
- diffusione di germi in profondità dalla sede di infiltrazione;
- possibilità di insuccesso del blocco anestetico;
- limitazione delle indicazioni, riservate in genere a interventi su arti, bacino, regione addominale sottombelica, oltre alla chirurgia odontostomatologica;
- coinvolgimento emotivo del paziente.

## **Anestesia peridurale**

Consiste nell'iniezione di 10-30 mL di anestetico locale nello spazio peridurale, in modo da bloccare le radici anteriori e posteriori dei nervi spinali che attraversano tale spazio.

L'approccio allo spazio peridurale viene effettuato più frequentemente introducendo l'ago attraverso gli spazi intervertebrali della regione lombare fra L3-L4 e L5-S1, oppure attraverso il legamento sacrococcigeo, nel qual caso vengono anestetizzate le radici della cauda equina (Fig. 5.3). Con un blocco a livello toracico alto si possono effettuare interventi di chirurgia addominale inferiore e anche superiore.

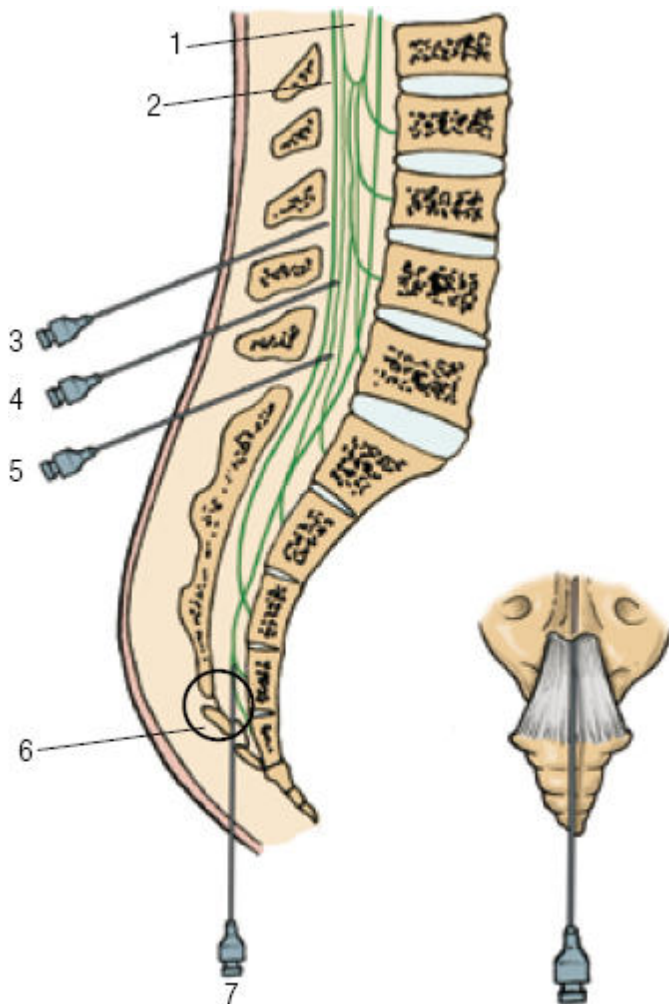


**Fig. 5.3.** Anestesia subaracnoidea, peridurale lombare e peridurale sacrale. (1) Estremità distale del midollo spinale, a livello di L2; (2) dura madre; (3) ago introdotto a livello di L3-L4, con estremità nello spazio peridurale; (4) ago introdotto a livello di L4-L5, con estremità nello spazio subaracnoideo; (5) approccio subaracnoideo attraverso lo spazio tra L5-S1; (6) legamento sacrococcigeo, sede della puntura per l'approccio caudale allo spazio peridurale; (7) vista dorsale dell'ago introdotto attraverso il legamento sacrococcigeo nel canale sacrale.

Confrontata con l'anestesia subaracnoidea, la tecnica peridurale offre i seguenti **vantaggi**:

- la dura non viene perforata e, quindi, non si ha cefalea postoperatoria né interessamento delle strutture subaracnoidee;
- il livello dell'anestesia rimane stabile;
- provoca vasodilatazione, ma le variazioni cardiocircolatorie sono meno intense che durante il blocco spinale;
- l'impianto di un catetere peridurale a permanenza permette di

prolungare l'anestesia o anche l'analgesia mediante somministrazione di oppioidi.

Gli svantaggi e le complicanze sono:

- tecnica più indaginosa e insorgenza lenta del blocco;
- risultati a volte incostanti per anomalie anatomiche dello spazio peridurale;
- rischio di tossicità da anestetici locali per iniezione intravascolare a livello del plesso venoso peridurale;
- pericolo di blocco spinale totale, con arresto respiratorio e collasso cardiocircolatorio, da iniezione subaracnoidea accidentale.

## **Anestesia subaracnoidea o spinale**

---

Consiste nell'introduzione di 1-3 mL di anestetico locale nello spazio subaracnoideo, così da bloccare le radici dei nervi spinali all'origine. L'approccio avviene a livello lombare, al di sotto di L2 ([Fig. 5.3](#)), e risulta generalmente meno indaginoso rispetto alla tecnica peridurale.

### **■ Vantaggi:**

- tecnica di rapida esecuzione, con pronta realizzazione del blocco;
- necessità di una piccola dose di anestetico;
- costo minimo.

### **■ Svantaggi e complicanze:**

- difficoltà a delimitare strettamente il livello del blocco anestetico;
- rischio di liquorrea attraverso il foro della dura, con cefalea postoperatoria;
- rischio di contaminazione del liquor;
- possibile insorgenza di ipotensione grave con ipoperfusione cerebrale e coronarica.

### **■ Controindicazioni assolute all'anestesia peridurale e subaracnoidea:**

- shock, ipovolemia;
- cardiopatia ischemica;
- postura sul tavolo operatorio tale da ostacolare il controllo delle vie aeree e la ventilazione spontanea del paziente;
- interventi di lunga durata;
- malattie infettive o degenerative del sistema nervoso periferico o malattie neoplastiche, traumatiche, vascolari del SNC;
- importanti alterazioni della coagulazione;
- cefalea cronica;
- infezione in sede di puntura;



- deformità del rachide.

## **Anestesia per la chirurgia laparoscopica**

La chirurgia laparoscopica è una pratica in notevole espansione, prospettando al paziente minore trauma chirurgico, minore dolore postoperatorio, tempi di degenza abbreviati, miglior risultato estetico. Peraltro, la creazione dello pneumoperitoneo determina non trascurabili variazioni degli equilibri fisiologici. L'aumento della pressione addominale, spesso associato alla postura in Trendelenburg, può causare alterazioni cardiocircolatorie, quali ipotensione, aritmie, risposte vagali, e respiratorie, con ipossiemia da riduzione della capacità funzionale residua, e ipercapnia da assorbimento della CO<sub>2</sub> insufflata.

La tecnica chirurgica, per quanto sicura, non è esente da possibili complicanze, quali: embolia gassosa, perforazione di vasi o visceri, insufflazione extraperitoneale di gas, pneumotorace e pneumomediastino.

La tecnica anestesiológica deve contemplare un corretto controllo delle vie aeree con intubazione tracheale e ventilazione meccanica, monitoraggio completo dei parametri vitali. Nel postoperatorio è necessaria una particolare attenzione al controllo della nausea e del vomito, ricorrendo eventualmente alla somministrazione di farmaci antiemetici alla fine dell'intervento.

## **Anestesia per la chirurgia ambulatoriale**

È importante che il paziente si presenti alla visita anestesiológica qualche giorno prima dell'intervento per eseguire gli esami necessari e attenersi alle prescrizioni che gli verranno rilasciate per iscritto e illustrate in modo comprensibile (Fig. 5.4).

## AVVERTENZE PER L'ANESTESIA

Completare gli esami prescritti prima dell'intervento.

- Avverta il chirurgo di eventuali variazioni delle condizioni cliniche intervenute prima della data dell'operazione.
- Stia a digiuno completo (sia solidi sia liquidi) la mattina dell'intervento.
- Non metta né cosmetici né gioielli.
- Intervento \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- Orario presunto per la dimissione \_\_\_\_\_ (quando)  
\_\_\_\_\_
- Si faccia accompagnare a casa da una persona adulta dopo l'operazione.
- Non guidi né prenda decisioni importanti nelle 24-48 ore dopo l'intervento.
- Chiami il medico in caso di complicanze.

(tel. n. \_\_\_\_\_)

**Fig. 5.4.** Prescrizioni scritte per il paziente ambulatoriale da sottoporre ad anestesia.

Gli interventi devono essere eseguiti di primo mattino, iscrivendo nella lista operatoria per primi i diabetici e i bambini, per evitare il rischio di ipoglicemia da digiuno prolungato. La preanestesia può essere evitata. L'anestesia inizia solo quando tutti sono pronti per l'intervento. La dose dei farmaci anestetici deve essere la minima, compatibilmente con la sicurezza del paziente; si utilizzeranno preferibilmente farmaci a breve durata d'azione come  $N_2O$ , propofol, sevoflurano o desflurano, mivacurio, remifentanil. L'intubazione tracheale non è controindicata. L'anestesia locale, da sola o in combinazione con un'anestesia generale leggera, è la tecnica più maneggevole.

Dopo il blocco anestetico locoregionale, è necessario verificare la

ripresa della sensibilità e della motricità nelle zone anestetizzate. Dopo anestesia generale, l'idoneità del paziente a essere dimesso viene valutata in base alla qualità del risveglio e alla capacità di camminare da solo. Al momento di affidare il paziente a chi lo accompagnerà a casa, è opportuno sottolineare l'importanza delle prescrizioni cui dovrà attenersi: non bere alcolici né prendere farmaci tranquillanti che possano interagire con l'anestesia residua; non guidare la macchina né prendere importanti decisioni per almeno 48 ore, anche se soggettivamente si sente in forma; contattare il medico alla comparsa di qualche sintomo insolito.

## Complicanze dell'anestesia generale

Nella **Tabella 5.4** sono riportate le sequele e le complicanze dell'anestesia generale in ordine regressivo di frequenza e progressivo di gravità.

**Tab. 5.4.** Sequele e complicanze dell'anestesia generale.

- Mialgie diffuse da succinilcolina
- Distensione della vescica urinaria dopo anestesia prolungata
- Faringodinia e/o afonia dopo intubazione
- Rialzo termico di lieve entità (< 38 °C) e durata (24 ore)
- Brivido postoperatorio
- Nausea e vomito dopo l'intervento
- Risveglio ritardato per tecnica anestesiológica inadeguata alle caratteristiche del paziente
- Complicanze legate alla manovra di laringoscopia e intubazione
- Congiuntivite per mancata protezione degli occhi tenuti aperti
- Eccitazione psicomotoria da ketamina al risveglio
- Depressione respiratoria postoperatoria per curarizzazione residua o effetto dei farmaci morfinomimetici
- Depressione cardiocircolatoria da sovradosaggio relativo o assoluto di anestetici
- Lesioni da decubito sul sacro e sui talloni dopo anestesia di lunga durata
- Compressione o stiramento dei tronchi nervosi degli arti per malposizione sul letto operatorio
- Pneumopatia *ab ingestis*
- Ipertermia maligna
- Reinfarto del miocardio

Notevole importanza rivestono complicanze particolarmente gravi, quali pneumopatia *ab ingestis*, ipertermia maligna e reinfarto del miocardio.

## Pneumopatia ab ingestis

L'inalazione di contenuto gastrico, sangue, saliva e anche di corpi estranei si può verificare in qualsiasi momento dell'anestesia, ma normalmente avviene al momento dell'induzione.

La penetrazione di materiale solido nell'albero respiratorio può causare una crisi asfittica per ostruzione improvvisa delle prime vie aeree, oppure determinare l'occlusione di un bronco periferico con atelettasia che resta asintomatica nei giorni seguenti fino alla comparsa dei segni di infezione broncopolmonare e di ascessualizzazione.

L'inalazione di succo gastrico con pH inferiore a 2,5 causa invece una sindrome da insufficienza respiratoria acuta e grave con ipossiemia ed edema interstizio-alveolare per diffusa alterazione della permeabilità capillare polmonare.

La prevenzione della pneumopatia *ab ingestis* si basa sui seguenti punti:

- posticipazione degli interventi differibili ad almeno 8 ore dall'ultima assunzione di cibo (nella gravida lo svuotamento gastrico è ulteriormente ritardato);
- identificazione delle situazioni a rischio negli interventi d'urgenza (occlusione intestinale, gravidanza, pasto recente ecc.);
- svuotamento dello stomaco con sondino nasogastrico;
- somministrazione di farmaci che accelerano lo svuotamento dello stomaco (*metoclopramide*) o riducono la secrezione acida (*ranitidina*) o tamponano l'acidità del contenuto gastrico (*idrossido di Al o di Mg*);
- preossigenazione del paziente, somministrazione in rapida sequenza di *tiopentale* e *succinilcolina* o *mivacurio*, seguita da intubazione tracheale da parte di un anestesista esperto.

## Ipertermia maligna

---

È una risposta abnorme alla somministrazione dei farmaci dell'anestesia che determina un rapido rialzo della temperatura corporea del paziente, con esito spesso letale. La sua incidenza è di 1:15.000 anestesi pediatriche e di 1:50.000 anestesi nell'adulto.

L'eziopatogenesi sembra doversi ascrivere a un'anomala liberazione di calcio all'interno delle miocellule dopo esposizione a farmaci quali, soprattutto, *alotano* e *succinilcolina* e, in minor misura, *altri anestetici volatili*, *neurolettici*, *anestetici locali di tipo amidico*. Questo comportamento anomalo è il risultato di un'alterazione genetica a trasmissione ereditaria, oppure si verifica con maggiore frequenza nei soggetti con miopatie, cifoscoliosi o elevati livelli plasmatici di creatinfosfochinasi.

Un segno premonitore è costituito dalla comparsa di rigidità muscolare all'induzione dell'anestesia (specie ai masseteri: al momento dell'intubazione, nonostante la somministrazione di curaro, l'anestesista fatica ad aprire la bocca del paziente); la temperatura si eleva rapidamente fino a superare i 40 °C, con tachicardia, ipossiemia, acidosi mista, mioglobinuria, iperkaliemia, scompenso cardiaco.

In questi casi si interviene con raffreddamento corporeo con mezzi fisici, ossigenoterapia, alcalinizzazione e somministrazione di *dantrolene*, farmaco in grado di disattivare la contrazione muscolare calcio-mediata.

L'ipertermia maligna può essere prevenuta identificando i soggetti a rischio e pretrattandoli con il dantrolene; l'anestesia deve allora essere effettuata utilizzando farmaci barbiturici, analgesici narcotici, N<sub>2</sub>O e curari non depolarizzanti, oppure anestetici locali di tipo esterico.

## Reinfarto del miocardio

I pazienti coronaropatici hanno una mortalità perioperatoria da recidiva infartuale che è strettamente correlata con la distanza dell'operazione dal precedente infarto (Tab. 5.5), oltre che con la durata e il tipo di intervento chirurgico. Compatibilmente con il grado di urgenza che la patologia in atto impone, nel limite del possibile l'operazione deve essere procrastinata fino ad almeno 6 mesi dall'episodio infartuale. In ogni caso, la condotta anestesiológica considererà l'impiego di farmaci in grado di assicurare profonda analgesia con minima depressione della contrattilità cardiaca e, sulla base di un adeguato monitoraggio cardiorespiratorio, la prevenzione e il trattamento di ipotensione, ipertensione, tachicardia, aritmie, anemia e ipossiemia, cioè di tutti i fattori capaci di alterare l'equilibrio fra richiesta e disponibilità di ossigeno a livello miocardico.

**Tab. 5.5.** Incidenza di reinfarto e mortalità perioperatoria in rapporto con la distanza dell'intervento dal precedente episodio infartuale

|                         | < 3 mesi | 3-6 mesi        | > 6 mesi |
|-------------------------|----------|-----------------|----------|
| Incidenza di reinfarto  | 27-37%   | 11-16%          | 4-5%     |
| Mortalità per reinfarto |          | 54-69%          |          |
|                         |          | anestesiológico |          |

Da: S. Tarhan, 1972, e P.A. Steen, 1978.

## Rischio professionale per esposizione cronica ai farmaci anestetici

Anestesisti, chirurghi e personale di sala operatoria sono cronicamente esposti a tracce di gas e vapori anestetici; la mutagenicità, la teratogenicità e la cancerogenicità di tali sostanze sono considerate, almeno per il momento, solo potenziali.

L'incidenza di aborto spontaneo tra il personale femminile risulta essere 1,5-2 volte superiore a quella tra la popolazione generale, ma non è possibile attribuire con sicurezza all'inalazione di anestetici o ad altri fattori nocivi di tipo occupazionale la ragione di questa differenza.

A fronte di un rischio non esattamente quantificato, si cerca comunque di minimizzare la dispersione di anestetici volatili e gassosi, adottando accorgimenti quali: apparati di evacuazione dei gas espirati e di monitoraggio delle concentrazioni ambientali; frequenti ricambi d'aria nelle sale operatorie; sistemi di anestesia inalatoria a circuito chiuso; scelta preferenziale delle tecniche di anestesia endovenosa totale o dei blocchi anestetici locoregionali.

### **Lettere suggerite**

Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Trattato di anestesia clinica. 6a ed. Roma: Antonio Delfino Editore; 2012.

Cote CJ, Ryan JF, Goudsouzian NG. A practice of anesthesia for infants and children. Philadelphia: WB Saunders Co; 2001.

Kaplan JA, Reich DL, Konstad S. Cardiac anesthesia. Philadelphia: WB Saunders Co; 1999.

Levine WC, Allain RM, Alston TA et al. Handbook of Clinical anesthesia procedures of the Massachusetts General Hospital. 8th ed. William and Wilkins-Lippincott; 2010.

Longnecker DE, Brown DL, Newman MF et al. Anesthesiologia. 2a ed. Padova: Piccin; 2014

Loeser JD, Butler SH, Chapman CR et al. Bonica's management of pain. William and Wilkins-Lippincott; 2001.

Miller RD. Anesthesia. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005.

Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI): Linee guida on line. [www.siaarti.it](http://www.siaarti.it).

## Capitolo 6

# Disordini della coagulazione e dell'emostasi

W. Ageno, M. Franchini, A. Squizzato

### Fisiologia dell'emostasi

Il sistema emostatico ha come primo scopo quello di proteggere l'integrità dell'albero vascolare limitando le perdite ematiche nella sede di una lesione. Si tratta di un sistema rigidamente regolato al fine di poter essere efficace localmente, evitando nel contempo un'attivazione sistemica. Qualsiasi alterazione del processo può quindi esitare da una parte in un aumento delle perdite ematiche, dall'altra in una trombosi.

Gli elementi fondamentali sono rappresentati dall'**endotelio vasale**, dalle **piastrine**, dai **fattori plasmatici della coagulazione** e dal **sistema fibrinolitico**. In occasione di un danno vascolare, l'esposizione del subendotelio porta al rilascio di fattore di von Willebrand e di fattore tissutale. Il primo è coinvolto, tra le altre cose, nell'iniziale adesione piastrinica cui seguirà la vera e propria aggregazione mediata dal fibrinogeno. Il secondo rappresenta uno dei principali fattori di attivazione della cascata della coagulazione grazie al legame con il fattore VII attivato. L'aggregazione piastrinica e la formazione della rete fibrinica sono gli elementi essenziali per costituire e stabilizzare il tappo emostatico e, quindi, il trombo. Una volta iniziato il processo di riparazione con la deposizione dei leucociti e l'inizio del processo infiammatorio, il trombo andrà incontro a una risoluzione ottenuta mediante il sistema fibrinolitico.

### Metodi di valutazione della coagulazione

È possibile valutare la corretta funzionalità del sistema coagulativo con diversi esami di laboratorio, alcuni di comune impiego nella pratica clinica. Tra questi, il conteggio delle piastrine, il tempo di protrombina (PT) e il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) sono utilizzati molto comunemente. Una riduzione del numero di piastrine o un allungamento del PT o dell'aPTT identificano un paziente con un aumentato rischio emorragico. L'allungamento del PT suggerisce deficit acquisiti o congeniti dei fattori II, V, VII e X della coagulazione. Le cause più comuni includono deficit di sintesi epatica, carenza di vitamina K o impiego di farmaci antagonisti della vitamina K (warfarin o acenocumarolo).

Il PT è espresso anche come *INR* (International Normalized Ratio), rapporto che è stato sviluppato specificamente per il monitoraggio dei pazienti in terapia con antagonisti della vitamina K.

L'allungamento dell'aPTT suggerisce deficit acquisiti o congeniti dei fattori VIII, IX, XI e XII della coagulazione. Le cause principali includono deficit congeniti (emofilia, malattia di von Willebrand), l'impiego di eparina non frazionata o la presenza di inibitori (per esempio nell'ambito di patologie autoimmuni o neoplastiche). In quest'ultimo caso, come eccezione a quanto finora riportato, un allungamento dell'aPTT dovuto alla presenza di *lupus anticoagulant* identifica un paziente ad aumentato rischio trombotico. I test di utilizzo più specialistico saranno discussi nei successivi paragrafi.

## Malattie emorragiche

Le malattie emorragiche sono un insieme eterogeneo di patologie che si manifestano con sanguinamenti spontanei o in seguito a traumi lievi. Classicamente, si identificano tre cause fisiopatologiche principali: (1) da *difetto vascolare*; (2) da *difetto piastrinico*, che a sua volta può essere secondario a una piastrinopatia (da deficit della funzione) o a una piastrinopenia (da ridotto numero di piastrine circolanti); (3) da *coagulopatia*, ossia da difetto dei fattori della coagulazione. I sanguinamenti muco-cutanei, come epistassi, gengivorragia, ecchimosi, petecchie, meno-metrorragia, sono solitamente le principali manifestazioni cliniche delle malattie emorragiche da difetto vascolare e piastrinico, coinvolte nell'"emostasi primaria" (la prima fase del processo emostatico). Le coagulopatie, invece, sono caratterizzate prevalentemente da emorragie profonde e da sanguinamenti post-traumatici o postchirurgici tardivi.



La severità della manifestazione emorragica dipende dal grado di compromissione dell'elemento dell'emostasi coinvolto.

Nelle forme congenite gravi, i sanguinamenti possono comparire sin dalla prima infanzia o, addirittura, al momento del parto. Inoltre, le malattie emorragiche sono solitamente caratterizzate da sanguinamenti in più distretti corporei e ricorrenti nel tempo.

### **Malattie emorragiche congenite**

Le malattie emorragiche congenite sono rare. Fra le patologie da difetto vascolare ricordiamo la teleangectasia emorragica ereditaria, o malattia di Rendu-Osler-Weber, caratterizzata da plurime teleangectasie nel distretto muco-cutaneo, ma anche in organi profondi come il fegato, i polmoni e l'encefalo. L'epistassi spontanea e ricorrente è la manifestazione clinica più frequente. Le piastrinopatie congenite sono conseguenti a un difetto di adesione, di aggregazione o di liberazione del contenuto dei granuli piastrinici. La sindrome di Bernard-Soulier è caratterizzata da un'alterazione della glicoproteina GpIb, mentre la tromboastenia di Glanzmann da un'alterazione del complesso piastrinico GpIIb/GpIIIa. Le emofilie sono le malattie emorragiche da deficit della coagulazione più frequenti.

L'emofilia A è dovuta alla carenza del fattore VIII, mentre l'emofilia B alla carenza di fattore IX. La prevalenza è di 1:10.000 per l'emofilia A e 1:30.000 per l'emofilia B. I geni dei fattori VIII e IX sono localizzati sul cromosoma X. La malattia si manifesta nei maschi, mentre le femmine sono solitamente portatrici sane. La gravità della malattia si definisce a seconda del livello di attività del fattore VIII o del fattore IX: grave se inferiore all'1%, moderata se fra l'1 e il 5% e lieve se maggiore del 5% e inferiore al 40%.

L'emofilia si caratterizza per emorragie localizzate spesso alle articolazioni (emartri) e nei muscoli (ematomi), ma può essere coinvolta ogni sede anatomica sia profonda sia superficiale. La malattia di von Willebrand è una malattia emorragica dovuta a una riduzione o a un'alterata funzione del fattore di von Willebrand. Essa rappresenta la più frequente causa di diatesi emorragica nella popolazione generale. Studi epidemiologici hanno suggerito che circa lo 0,1-1% della popolazione generale può risulterne affetto, tuttavia la maggioranza di questi casi presenta una diatesi emorragica lieve, tale da non richiedere alcuna terapia specifica. Si identificano tre tipi di malattia: il tipo 1 e il tipo 3 sono dovuti rispettivamente alla parziale o completa carenza del fattore di von Willebrand; il tipo 2, invece, è dovuto a un difetto qualitativo del fattore.

### **Malattie emorragiche acquisite**

Le piastrinopenie acquisite sono spesso secondarie a malattie ematologiche. Le numerose cause sottostanti comprendono malattie maligne a prognosi rapidamente infausta come le leucemie acute, e forme benigne come la forma cronica della porpora trombocitopenica idiopatica, nota anche come malattia di Werlhof. La causa più frequente di piastrinopenia non ematologica cronica è l'ipersplenismo da ipertensione portale, mentre la sepsi e la piastrinopenia da consumo emorragia-correlata sono le cause più frequenti di piastrinopenia acuta e transitoria. La piastrinopenia e la coagulopatia acquisite più frequenti in assoluto sono, rispettivamente, l'effetto terapeutico voluto dei farmaci antiaggreganti piastrinici, come l'acido acetilsalicilico, e dei farmaci anticoagulanti, come gli antagonisti della vitamina K.

## Coagulazione intravascolare disseminata

La coagulazione intravascolare disseminata (CID) è un'alterazione complessa dell'emostasi caratterizzata da un dinamico processo fisiopatologico che inizia con una diffusa attivazione della coagulazione, con conseguente deposizione di fibrina e formazione di trombi nei vasi di medie-piccole dimensioni, e che ha come conseguenza un consumo eccessivo dei fattori della coagulazione e della piastrine e un'attivazione del sistema fibrinolitico (iperfibrinolisi secondaria). L'occlusione trombotica dei vasi causa disfunzione degli organi coinvolti, mentre la coagulopatia e la piastrinopenia secondarie causano sanguinamenti diffusi. La CID è sempre una *complicanza di una malattia sottostante*. Fra le cause principali ricordiamo la sepsi, la leucemia acuta, le neoplasie solide, le complicanze ostetriche. Pertanto, è necessario identificare sempre la patologia sottostante quando si fa diagnosi di CID o rivedere la correttezza della diagnosi di CID in assenza di patologie sottostanti. Dal punto di vista terapeutico è fondamentale trattare la causa sottostante per poter risolvere la CID.

## Trombofilia

Con il termine trombofilia si definisce in generale una predisposizione biologica favorente l'insorgenza e il ricorrere di patologie vascolari trombotiche a livello venoso, arterioso o entrambi. Più precisamente, si utilizza il termine trombofilia quando sono identificate alterazioni dei fattori della coagulazione che possono predisporre all'insorgenza delle patologie tromboemboliche e, nelle forme ereditarie, in presenza di un clustering familiare di eventi tromboembolici.

Nonostante siano state identificate numerose alterazioni, solo poche di queste sono state confermate come realmente associate al rischio clinico. Si tratta prevalentemente, ma non solo, di alterazioni congenite classificate in due gruppi, il primo costituito dalle carenze dei cosiddetti inibitori naturali della coagulazione e il secondo costituito da anomalie genetiche che determinano un aumento dei livelli o della funzione dei fattori della coagulazione stessi.

Il primo gruppo è rappresentato dai deficit di proteina C, proteina S e antitrombina, che normalmente funzionano come anticoagulanti naturali. La proteina C e il suo cofattore proteina S normalmente agiscono legandosi al fattore V attivato e al fattore VIII attivato della coagulazione, mentre l'antitrombina si lega alla trombina, ma anche ai fattori IX, X, XI e XII. A seguito di questi legami, i fattori della coagulazione sono inattivati al fine di limitare, controllare o interrompere la propagazione della cascata coagulativa. Le carenze dei fattori sono conseguenza di alterazioni ereditarie autosomiche dominanti a penetranza incompleta, gravissime se presenti in omozigosi (incompatibili con la vita per l'antitrombina, associate a purpura fulminans e necrosi cutanea per le proteine C e S). Si tratta di condizioni molto rare nella popolazione generale europea, con una prevalenza riportata tra lo 0,02 e lo 0,2%, mentre la prevalenza nei pazienti affetti da trombosi sale a 1-3%, risultando in un aumento del rischio tromboembolico (soprattutto venoso) dalle 10 alle 25 volte. La diagnosi è determinata dal dosaggio dei fattori con riscontro di livelli al di sotto del 60% circa. È sempre importante ricordare, però, che simili riduzioni si possono normalmente riscontrare durante la fase acuta di una trombosi, durante terapia anticoagulante o in condizioni di fisiologico consumo (per es. gravidanza o durante terapia estroprogestinica), per cui la tempistica di esecuzione di questi dosaggi è molto importante.

Il secondo gruppo è rappresentato dalle mutazioni genetiche del fattore II (protrombina), determinante livelli aumentati del fattore stesso, e del fattore V della coagulazione, determinante resistenza all'azione della proteina C della coagulazione. La mutazione del fattore V di gran lunga più comune è nota come mutazione Leiden (fattore V di Leiden). Si tratta di condizioni ereditarie autosomiche dominanti a penetranza incompleta, relativamente comuni nella popolazione generale europea in forma eterozigote (2-5%) e prevalenti nella popolazione affetta da trombosi, soprattutto venosa, fino al 20-30%, conferendo un aumento del rischio compreso tra le 2 e le 5 volte. Tale rischio risulta maggiore nelle forme omozigoti.

La più importante condizione trombofilica acquisita è determinata dalla presenza di anticorpi antifosfolipidi. Si tratta di autoanticorpi diretti contro le glicoproteine presenti nella superficie cellulare associate a fosfolipidi anionici. Questi anticorpi possono essere

presenti spontaneamente o in associazione a patologie autoimmuni (per es. LES), infezioni virali (per es. HIV) o a neoplasie. La diagnosi si basa sul riscontro di anticorpi anticardiolipina e anti- $\beta 2$  glicoproteina 1 a titolo elevato e sulla positività del lupus anticoagulant. Questa condizione è associata a un aumento del rischio di trombosi venosa, di trombosi arteriosa e di complicanze ostetriche (per es. poliabortività nel primo trimestre o abortività dopo il primo trimestre, ritardi di crescita endouterina, eclampsia o pre-eclampsia grave).

Infine, un possibile aumento del rischio trombotico è conferito dall'incremento dei livelli di omocisteinemia. Si tratta di un'alterazione che può essere determinata geneticamente con insufficiente azione o produzione di uno degli enzimi coinvolti nel metabolismo della metionina, con conseguente accumulo di omocisteina a monte del deficit enzimatico, o può essere acquisita da insufficiente introito alimentare o da malassorbimento di acido folico, vitamina B6 e B12, che fanno parte come cofattori del processo metabolico stesso, così come anche da insufficienza renale o da ipotiroidismo.

## Componenti del sangue intero e loro uso

Sia gli *emocomponenti* (globuli rossi concentrati, concentrati piastrinici, concentrati granulocitari, plasma fresco congelato, crioprecipitato) sia i *plasmaderivati* (albumina, immunoglobuline, concentrati dei fattori della coagulazione) attualmente utilizzati in terapia sono ricavati dalle donazioni di sangue, che in Italia sono su base volontaristica e non retribuita. Mentre i plasmaderivati sono ricavati dal plasma attraverso frazionamento industriale, gli emocomponenti possono essere ottenuti dal sangue intero mediante centrifugazione o mediante procedure di aferesi produttiva che, attraverso l'utilizzo di separatori cellulari, consentono la raccolta diretta di uno solo o più (donazione *multicomponent*) emocomponenti. La [Figura 6.1](#) riassume le metodiche di preparazione degli emocomponenti e dei plasmaderivati, mentre la [Tabella 6.1](#) riporta le attuali indicazioni degli emocomponenti. Il sangue intero viene utilizzato esclusivamente nell'exanguinotrasfusione in epoca neonatale. Gli emocomponenti, a loro volta, possono essere sottoposti a una serie di lavorazioni, denominate di secondo livello, che trovano indicazione in particolari condizioni cliniche del ricevente e che hanno lo scopo di ridurre l'incidenza di reazioni avverse alla trasfusione. Esse comprendono la leucodeplezione, il lavaggio e l'irradiazione. La leucodeplezione consiste nella rimozione dei leucociti mediante filtrazione subito dopo la raccolta dell'unità o

durante la raccolta mediante aferesi (filtrazione *pre-storage*) o durante la trasfusione al letto del paziente (filtrazione *bedside*). La filtrazione, in grado di rimuovere il 99,9% dei leucociti presenti, è utilizzata principalmente per ridurre l'incidenza delle reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche e la trasmissione di agenti virali quali il citomegalovirus (CMV). Il lavaggio dei globuli rossi concentrati e delle piastrine con fisiologica trova indicazione nei pazienti con gravi reazioni allergiche alle proteine plasmatiche. Infine, l'irradiazione degli emocomponenti con radiazioni ionizzanti (usualmente raggi  $\gamma$  a una dose 2.500 cGy) ha lo scopo di inattivare i linfociti presenti in modo da prevenire la malattia del trapianto contro l'ospite associata a trasfusione (TA-GVHD, Transfusion-Associated Graft-Versus-Host Disease). Le *indagini immunoematologiche pretrasfusionali* comprendono l'esecuzione del gruppo sanguigno ABO e del fenotipo Rh per tutti gli emocomponenti. Il *cross-match* eseguito tra le piastrine del donatore e il siero del ricevente e/o la tipizzazione HLA (Human Leukocyte Antigens) è indicato prima di una trasfusione piastrinica nei pazienti con refrattarietà immunologica. L'esecuzione del *type and screen* (cioè l'esecuzione del gruppo sanguigno e la ricerca di anticorpi irregolari nel ricevente diretti contro le emazie trasfuse) oppure il *cross-match* tra le emazie del donatore e il siero del ricevente sono necessari prima di una trasfusione di globuli rossi concentrati. Per quanto riguarda il numero di unità di globuli rossi concentrati da richiedere in previsione di un intervento di chirurgia elettiva, è necessario riferirsi all'MSBOS (Maximum Surgical Blood Order Schedule), cioè al numero massimo di unità previste per quel tipo di intervento.

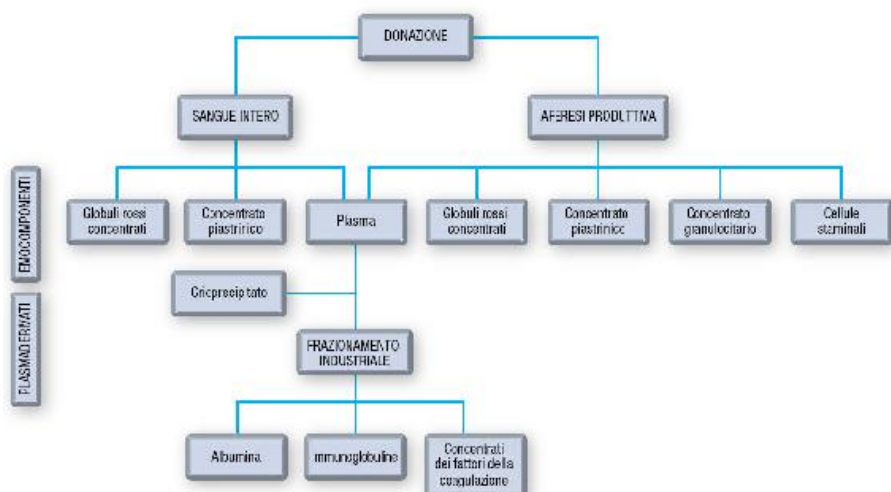


**Fig. 6.1.** Algoritmo sulla preparazione degli emocomponenti e dei plasmaderivati.

**Tab. 6.1.** Indicazioni all'uso clinico degli emocomponenti.

### **Indicazioni più lente**

**Globuli rossi delacemiat** in pazienti asintomatici con livelli di emoglobina < 7 g/dL  
**Trattamentoplastrinici** in emorragie da difetti piastrinici quantitativi (piastrine < 50.000/μL) e qualitativi  
Profilassi delle emorragie in pazienti con piastrine < 5.000-10.000 μL  
**Concentratigradocitofarine** documentate refrattarie al trattamento antibiotico in pazienti con grave neutropenia transitoria (< 500 μL)  
**Piastrine e prodotti congelati** in pazienti con deficit multipli dei fattori della coagulazione (congeniti o acquisiti)  
Correzione rapida dell'attività anticoagulante del warfarin (in caso di non disponibilità dei concentrati di complesso protrombinico)  
Trattamento della porpora trombotica trombocitopenia (PTT)  
In pazienti con coagulazione intravascolare disseminata (CID) acuta in presenza di emorragia associata a deficit coagulativi  
**Terapia sostitutiva** dei deficit di fattore VIII, fattore di von Willebrand, fibrinogeno, fattore XIII, in caso di non disponibilità dei singoli concentrati

### **Rischi e inconvenienti delle trasfusioni**

Le possibili complicanze della trasfusione possono essere immediate o a breve termine, quando compaiono durante la trasfusione o a distanza di minuti o di poche ore dalla stessa, oppure ritardate quando compaiono a distanza di giorni, mesi o anni dalla trasfusione. Le *complicanze trasfusionali immediate* possono essere di natura immunologica o non immunologica. Tra le prime ricordiamo la reazione trasfusionale emolitica acuta, che può essere causata da incompatibilità ABO e che rappresenta la complicanza più grave legata alla trasfusione con shock, CID e insufficienza renale acuta, reazioni allergiche di varia gravità alle proteine plasmatiche del donatore, che possono anche arrivare a manifestazioni anafilattiche in pazienti con deficit selettivo di IgA e anticorpi anti-IgA, reazioni febbrili non emolitiche, usualmente benigne e legate ad anticorpi nel ricevente contro antigeni dei linfociti o granulociti trasfusi, e infine l'edema polmonare non cardiogeno (o danno polmonare acuto associato alla trasfusione: TRALI, Transfusion-Related Acute Lung Injury), legato alla presenza di anticorpi anti-HLA o anti-HNA (Human Neutrophil Antigens). *Complicanze immunologiche tardive* includono le reazioni trasfusionali emolitiche ritardate, dovute generalmente a una risposta anamnestică diretta contro un antigene eritrocitario (appartenente nella maggior parte dei casi ai sistemi Rh, Kell, Kidd, Duddy, MNS) nei confronti del quale il paziente si è immunizzato in occasione di pregresse trasfusioni o gravidanze, la TA-GVHD, una complicanza rara che si osserva nei pazienti gravemente immunodepressi trasfusi con emocomponenti contenenti anche piccole quantità di linfociti vitali e un effetto immunodepressivo legato all'attività immunomodulante

della trasfusione stessa. Le reazioni immediate non immunologiche della trasfusione includono la contaminazione batterica, il sovraccarico di circolo (TACO, Transfusion Associated Circulatory Overload) e l'emolisi non immunologica dovuta prevalentemente alla trasfusione di emazie danneggiate. Infine, le reazioni non immunologiche tardive includono la trasmissione di agenti patogeni quali i virus epatitici B (HBV) e C (HCV) e l'HIV, complicanza oggi giorno più teorica che reale dato l'enorme incremento della sicurezza del sangue dovuto a un'attenta selezione dei donatori e all'esecuzione dei test virali sia con metodica sierologica sia in biologia molecolare (NAT, Nucleic Acid Test), e l'emosiderosi. La [Tabella 6.2](#) riassume le principali complicanze legate alla trasfusione.

**Tab. 6.2.** Complicanze della trasfusione di sangue.

| Complicanze                           |  |
|---------------------------------------|--|
| Reazioni immediate                    |  |
| Reazioni immunologiche attivate       |  |
| RAA, MHD                              |  |
| Febbrili non emolitiche               |  |
| Reazioni da peggiorie                 |  |
| TRALI                                 |  |
| Reazioni immunologiche tardive        |  |
| Trasmissione di agenti patogeni       |  |
| Sovraccarico di circolo               |  |
| Reazioni emolitiche non immunologiche |  |

## Sostituti del sangue e alternative alla trasfusione

Per incrementare la sicurezza del sangue e la sua disponibilità, nel corso degli ultimi 30 anni sono stati sviluppati dei sostituti artificiali del sangue. Le caratteristiche di questi prodotti sono quelle di trasportare ossigeno (*artificial oxygen carriers*) e rimanere a lungo (> 24 ore) nel letto circolatorio, contribuendo così a espandere il volume del liquido circolante: per tale motivo trovano indicazione prevalentemente nel trattamento dell'anemia postemorragica acuta. I sostituti del sangue appartengono a tre classi principali: perfluorocarboni, emoglobine modificate ed emoglobine incapsulate in vescicole fosfolipidiche. Tuttavia, nonostante il notevole interesse sperimentale, nessuno di questi prodotti è attualmente approvato per uso clinico.

Le principali alternative alla trasfusione di sangue allogenico includono la raccolta di sangue autologo preoperatorio (*autotrasfusione*), il recupero intraoperatorio e postoperatorio. Nonostante l'autotrasfusione sia indicata per gli interventi di chirurgia maggiore in cui sia prevista la trasfusione in base all'MSBOS, essa viene attualmente praticata sempre di meno presso le strutture trasfusionali. Infatti le moderne tecniche chirurgiche mini-invasive e

l'aumento della sicurezza degli emocomponenti hanno oramai reso l'autotrasfusione mediante predeposito non *cost-effective* e obsoleta nella maggior parte degli interventi chirurgici. Alternative farmacologiche alla trasfusione di sangue allogenico includono gli agenti stimolanti l'eritropoiesi, la somministrazione di ferro per via endovenosa e gli agenti emostatici. Tra questi ultimi ricordiamo il fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa), i concentrati di complesso protrombinico a 3 fattori (fattore II, fattore IX e fattore X) o a 4 fattori (fattore II, fattore VII, fattore IX e fattore X), la desmopressina e gli agenti antifibrinolitici (aprotinina, acido  $\epsilon$ -aminocaproico e acido tranexamico).

**Interventi chirurgici in pazienti con malattie emorragiche**

Le malattie emorragiche ereditarie più frequenti sono la malattia di von Willebrand, caratterizzata da deficit quantitativo (tipo 1 e tipo 3) o qualitativo (tipo 2) del fattore di von Willebrand, e l'emofilia A e B, caratterizzate rispettivamente da deficit (lieve con livelli di fattore compresi tra il 5 e il 40%, intermedia con livelli di fattore compresi tra l'1 e il 5% e grave con livelli di fattore inferiori all'1%) dei fattori VIII e IX della coagulazione. Fino alla metà del secolo scorso, gli emofilici non potevano essere sottoposti a interventi chirurgici, dal momento che non vi era la possibilità di trattare le emorragie conseguenti all'atto chirurgico. La produzione del crioprecipitato (dal 1964) e successivamente (dal 1970) degli specifici concentrati dei fattori della coagulazione carenti ha rivoluzionato la terapia dei pazienti emofilici, permettendo interventi chirurgici dapprima impensabili (artroprotesi) e migliorando sensibilmente l'aspettativa e la qualità di vita dei soggetti con malattie emorragiche ereditarie. La [Tabella 6.3](#) riporta il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva in base al tipo di difetto coagulativo e al tipo di intervento.

**Tab. 6.3. Profilassi chirurgica antiemorragica nei pazienti con emofilia A e B e malattia di von Willebrand.**

| Tipo di intervento chirurgico | Emofilia A (dose FVIII) | Emofilia B (dose FIX) | VWD** (dose VWF/FVIII) |
|-------------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|
| Chirurgia maggiore*           | 50-100 UI/kg            | 50-100 UI/kg          | 40-50 UI/kg            |
| Chirurgia minore**            | 30-40 UI/kg             | 50-80 UI/kg           | 30-50 UI/kg            |

FVIII: concentrati di fattore VIII; FIX: concentrati di fattore IX; VWD: malattia di von Willebrand; VWF/FVIII: concentrati di fattore di von Willebrand e fattore VIII.

\*Dosaggio da somministrare prima dell'intervento. La copertura emostatica successiva all'intervento chirurgico viene mantenuta per 7-15 giorni con dosaggi di FVIII o FIX tali da assicurare livelli plasmatici superiori a 40-50%.

\*\*Dosaggio da somministrare prima dell'intervento. La copertura emostatica successiva all'intervento chirurgico viene mantenuta per 1-5 giorni a seconda del tipo di procedura, con dosaggi di FVIII o FIX tali da assicurare livelli plasmatici superiori a



40-50%.

\*\*\*Circa l'80% dei pazienti con VWD tipo 1 risponde alla desmopressina, che pertanto può essere utilizzata come profilassi antiemorragica negli interventi di chirurgia minore.

Oltre alla copertura emostatica adeguata preoperatoria, è necessario mantenere i livelli plasmatici del fattore carente superiori al 40-50% nel postoperatorio per un periodo di tempo sufficientemente lungo (1-5 giorni per le procedure invasive, interventi odontoiatrici e di chirurgia minore; 7-15 giorni per gli interventi di chirurgia maggiore). La durata del trattamento va comunque valutata in relazione all'andamento clinico e fino a completa risoluzione dell'emorragia.

## Interventi chirurgici in pazienti in trattamento anticoagulante

I farmaci anticoagulanti determinano un allungamento dei tempi di coagulazione che espone il paziente sottoposto a interventi chirurgici o a manovre invasive ad *aumentato rischio emorragico* per una tardiva e inadeguata formazione del tappo emostatico. Per questo motivo risulta indispensabile eseguire qualsiasi procedura in condizioni di emostasi efficace, in assenza o, al più, in minima presenza di effetto del farmaco anticoagulante. Per ottenere questo, è necessario prima di tutto conoscere il tipo di farmaco assunto dal paziente e il dosaggio, in modo da poter determinare la durata dell'effetto anticoagulante del farmaco stesso. Per i farmaci anticoagulanti orali antagonisti della vitamina K (acenocumarolo e warfarin) occorrono 4-5 giorni di sospensione per poter ottenere una normalizzazione dell'emostasi ed è comunque utile controllare l'INR prima di procedere con l'intervento. Nei pazienti a elevato rischio trombotico durante questa fase di sospensione è opportuno un intervento sostitutivo con eparina a basso peso molecolare prima e dopo la procedura (*bridging therapy*). Per i farmaci anticoagulanti orali diretti a elevata eliminazione renale (dabigatran) occorrono dalle 48 alle 96 ore circa, in base al tipo di procedura e alla funzionalità renale del paziente. Per gli altri anticoagulanti orali diretti (rivaroxaban, apixaban, edoxaban\*) sono in genere sufficienti 24-48 ore. Con questi farmaci non è necessaria la sostituzione con eparina a basso peso molecolare. In caso di procedure a elevato rischio emorragico, è però consigliabile controllare l'attività del farmaco prima della procedura utilizzando dei test di laboratorio mirati (tempo di trombina diluito, attività anti-fattore Xa). Per le eparine a basso peso molecolare, infine, sono richieste 24 ore di sospensione in caso di dosaggi terapeutici e 12 ore in caso di dosaggi profilattici.

**Lecture suggerite**

- Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A et al.; American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e44S-88S.
- British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines for implementation of a maximum surgical blood order schedule. Clin Lab Haematol 1990;12:321-7.
- Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. Ann Intern Med 2003;138:128-34.
- Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B et al.; Italian Society for Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SIST). Thromb Res 2012;129:e177-84.
- Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the third millennium. Blood Rev 2013;27:179-84.
- Hayward CPM. Diagnosis and Management of Mild Bleeding Disorders. Hematology 2005 2005:423-428.
- Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. Nat Rev Cardiol 2014;11:140-56.
- Palmer AF, Intaglietta M. Blood substitutes. Annu Rev Biomed Eng 2014;16:77-101.
- Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an update report by the American Society of Anesthesiologists task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant therapies. Anesthesiology 2006;105:198-208.
- Rocino A, Coppola A, Franchini M et al.; Italian Association of Haemophilia Centres (AICE) Working Party. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. Blood Transfus 2014;12:575-98.
- Società Italiana di Medicina trasfusionale ed Immunoematologia (SIMTI). Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati. Milano: Edizioni SIMTI; 2008.
- Spahn DR, Goodnough LT. Alternatives to blood transfusion. Lancet 2005;365:1051-65.

---

\* Non in commercio in Italia.

## Capitolo 7

# Turbe dell'omeostasi

P. Dionigi, M. Allegri, G. Verde

Già alla fine del XIX secolo Claude Bernard identificava nella “costanza dell'*ambiente interno*” il meccanismo cardine per l'integrità dell'organismo. Questa regola impone non solo che l'organismo tenda a mantenere una *normale idratazione* e la *costanza dell'equilibrio tra acidi e basi*, ma anche che tenda ad allontanare qualsiasi elemento, anche esterno, che possa perturbare i normali parametri vitali. La risposta neuroendocrina al dolore chirurgico è un esempio di questa capacità dell'organismo.

### Fisiopatologia della composizione e distribuzione dell'acqua corporea

La quantità di acqua presente nel corpo umano varia a seconda dell'età dell'individuo e della sua costituzione. Inizialmente, infatti, nel primo anno di vita, l'acqua rappresenta circa il 75% del peso corporeo, mentre si riduce al 60% nel ragazzo e al 50% nell'adulto. Il contenuto di acqua, però, varia in misura consistente anche a seconda della massa magra (costituita per circa il 70% da acqua) e della massa grassa (costituita per circa il 30% da acqua); pertanto, nei pazienti obesi, la valutazione del volume di acqua va effettuata considerando il peso magro e poi ridotta di circa il 10%. L'acqua si distribuisce diversamente all'interno dell'organismo tra il **settore intracellulare** (55% dell'acqua totale) e il **settore extracellulare** (45%), costituito prevalentemente dal plasma e dal liquido interstiziale. Il plasma e il liquido interstiziale hanno le medesime concentrazioni elettrolitiche, ma diversa concentrazione di proteine (maggiori nel plasma, ove sono circa 7 g/dL).

Tra i settori intra- ed extracellulare vi è un equilibrio dinamico continuo, mantenuto prevalentemente dall'osmolalità delle due soluzioni. *L'osmolalità del settore extracellulare è determinata per più del 95% dalla natriemia e per il resto dalla glicemia.* Pertanto, ogni aumento dell'osmolalità extracellulare si accompagna a disidratazione cellulare e viceversa.

L'idratazione dell'organismo viene mantenuta costante tramite l'equilibrio tra entrate e uscite. Le **entrate** sono rappresentate dalla somma dell'acqua ingerita con gli alimenti e le bevande (*acqua esogena*), dell'acqua prodotta dal metabolismo cellulare e delle secrezioni endogene riassorbite, quali succhi gastrici, bile, succhi pancreatici ecc. (*acqua endogena*). Le **uscite**, invece, sono rappresentate dalle perdite di acqua tramite urine, feci, la *perspiratio insensibilis* (acqua persa con sudorazione, respirazione e, nel caso di intervento chirurgico, dal liquido perso dai visceri esposti all'aria).

L'equilibrio idrosalino è mantenuto prevalentemente dal rene; nel soggetto normale, tramite le urine, vengono escrete le quantità di acqua, sodio e potassio assunte in eccesso con la dieta. Ogniqualvolta si viene a determinare una condizione di deplezione dell'acqua totale dell'organismo, si attiva il sistema renina-angiotensina e, attraverso l'aldosterone, viene implementato l'assorbimento attivo del  $\text{Na}^+$  con riassorbimento anche di acqua. Invece, l'escrezione dell'acqua viene regolata sempre dal rene, tramite l'ormone antidiuretico (ADH).

## Deplezione ed eccesso di volumi

In caso di variazioni patologiche dell'equilibrio idrosalino, il medico deve valutare innanzitutto il bilancio dell'acqua totale e del sodio. Per effettuare questa valutazione bisogna prendere in considerazione la quantità totale di liquido che il soggetto ha assunto e stimare la quantità delle perdite, monitorando la diuresi e le perdite extrarenali (emorragia, *perspiratio insensibilis* ecc.). Rimane comunque di fondamentale importanza l'**esame clinico** del paziente.

La variazione del peso corporeo rappresenta, a parità di condizioni, uno degli indici migliori del bilancio complessivo dell'acqua e delle sue modificazioni (a parità di condizioni, all'aumento o diminuzione del peso corporeo corrisponde un aumento o una diminuzione del contenuto totale di acqua).

## Aumento dell'acqua extracellulare

L'aumento del contenuto totale dell'acqua extracellulare è dovuto a una ritenzione di acqua e sodio (l'osmolalità del liquido extracellulare rimane invariata). A tale squilibrio corrisponde un aumento del

volume extracellulare (VEC) proporzionale alla ritenzione idrosodica.

■ **Eziologia:** squilibrio glomerulotubulare a livello renale con esagerato riassorbimento di sodio e velocità di filtrazione glomerulare diminuita. I meccanismi fisiopatologici dello squilibrio sono quelli che stimolano il rene a trattenere liquido anche senza una reale diminuzione del contenuto totale di acqua dell'organismo: tra questi la diminuzione della pressione oncotica del plasma (ipoprotidemia), l'aumento della pressione venosa e diminuzione della pressione arteriosa, l'iperincrezione di aldosterone.

Le patologie che più frequentemente portano a tale sindrome sono le glomerulonefriti acute, le sindromi nefrosiche (perdita di proteine plasmatiche), l'insufficienza cardiaca congestizia scompensata (aumento della pressione venosa e diminuzione della pressione arteriosa), la cirrosi e gli stati carenziali alimentari (diminuzione della protidemia plasmatica).

■ **Quadro clinico:** l'elemento clinico fondamentale è l'*edema* (clinicamente apprezzabile se vi è un aumento di almeno 2-3 kg di peso corporeo). Inizialmente si localizza solo nelle parti declivi (*segno della fovea*), fino, negli stadi avanzati, a uno stato di edema generalizzato (*anasarca*). L'aumento del volume extracellulare è soprattutto a carico dello spazio interstiziale, quindi raramente vi è emodiluizione. Qualora la causa di tale condizione sia dovuta a un'ipoprotidemia (sindrome nefrosica, cirrosi, insufficienza epatica ecc.), il contenuto totale di acqua dell'organismo può essere addirittura ridotto. La natriemia è normale, mentre vi è sempre iperincrezione di aldosterone.

La terapia è indirizzata verso la patologia scatenante, associata a restrizione dell'apporto di sodio e aumento della sua eliminazione (oltre ad aumento della pressione oncotica del plasma qualora sia presente ipoprotidemia).

La deplezione idrosodica è ottenuta tramite diuretici come la *furosemide*, che risulta estremamente maneggevole per la sua breve emivita e il rapido onset (insorgenza di azione farmacologica); inoltre, riesce ad agire anche in caso di insufficienza renale. Essendo un diuretico dell'ansa, tale farmaco determina anche un aumento dell'escrezione di potassio, perciò, nei casi gravi, viene associato a un altro diuretico risparmiatore di potassio (*spironolattone*). È essenziale un continuo monitoraggio delle concentrazioni ematiche degli elettroliti e della volemia del paziente: un'eccessiva eliminazione di liquidi e potassio può causare un'ipovolemia iatrogena con alcalosi ipocloremica.

Nei casi di insufficienza grave, non più responsiva allo stimolo diuretico farmacologico, diventa essenziale ricorrere a tecniche di *epurazione extrarenale* (emodialisi, dialisi peritoneale, emofiltrazione ecc.).

## Aumento del volume intracellulare

Tale condizione è determinata da un *eccessivo apporto*, non

compensabile dal rene, di *acqua* nell'organismo (bilancio idrico positivo) o a *deplezione di sodio* in quantità maggiore rispetto alla perdita di acqua.

È pertanto caratteristica un'*iposmolalità plasmatica* con conseguente aumento del passaggio di acqua dal compartimento extracellulare a quello intracellulare. Assai frequentemente tale alterazione è associata a disturbi dell'idratazione extracellulare.

■ **Eziologia.** I due meccanismi fisiopatologici principali sono:

- restrizione dietetica sodica eccessiva con esagerato apporto idrico (iperidratazione cellulare con normo- o ipervolemia);
- meccanismi antidiuretici renali (iperidratazione cellulare con ipovolemia) puri o per inappropriata secrezione di ADH o per patologie sistemiche gravi (insufficienza cardiaca, renale o epatica grave).

Nella sindrome da inappropriata secrezione di ADH si ha una perdita eccessiva di  $\text{Na}^+$  (*parametro importante: natriuresi aumentata*) con conseguente iposmolalità plasmatica e successiva iperidratazione cellulare. Si può riscontrare nel tumore del polmone a piccole cellule (sindrome paraneoplastica), nella tubercolosi polmonare, nelle pneumopatie, nel mixedema, nell'insufficienza dell'ipofisi anteriore, nelle porfirie acute, dopo lesione del sistema nervoso centrale, nelle poliradicolonevriti e, a volte, nel periodo postoperatorio.

■ **Quadro clinico.** Sono costanti l'iponatriemia e l'iposmolalità, ed è caratterizzato da tre categorie di sintomi principali:

- *disturbi digestivi*: assenza di sete, anoressia, nausea, vomito;
- *disturbi neurologici*: crampi muscolari, cefalea, neuropatie, turbe del sensorio fino a un vero stato di coma;
- *disturbi sistemici*: astenia (costante e precoce), tendenza all'ipotermia, diuresi contratta con iniziale insufficienza renale (aumento dell'azotemia e della creatinina). Ovviamente **non c'è edema**. Il peso corporeo è lievemente aumentato (non sussiste un aumento importante dell'acqua totale corporea).

La condotta terapeutica deve tendere a risolvere le cause, reintegrando il sodio o restringendo l'apporto idrico. Nel caso in cui si debba ristabilire i valori di sodio, se la perdita non è importante, si può supplementare la dose quotidiana per via orale, altrimenti si deve ricorrere all'infusione lenta (velocità massima di incremento di  $0,5 \text{ mEq/L/ora}$ ), per via endovenosa, di soluzioni ipertoniche calcolando il quantitativo di  $\text{Na}^+$  da infondere mediante la seguente formula:

$$\text{deficit di Na}^+ \text{ (mEq)} = \text{acqua corporea totale (litri)} \times (130 - [\text{Na}^+] \text{ plasmatica effettiva})$$

Nel caso di grave insufficienza renale, invece, si deve ricorrere a sistemi di

## Diminuzione dell'acqua extracellulare

La disidratazione extracellulare è dovuta a una deplezione del quantitativo totale di sodio dell'organismo conseguente a una perdita maggiore rispetto alla quota introdotta (bilancio del sodio negativo).

■ **Eziologia:** le perdite possono avvenire a livello *digestivo* (vomito, aspirazione gastrica protratta, fistole biliari o enteriche, diarrea), *renale* (nefropatie, ipoaldosteronismo primario e secondario, ipercalcemie, diabete mellito e uso di diuretici) o *cutaneo* (eccessiva sudorazione). Tale sindrome deve essere sempre sospettata in ogni paziente con nefropatia in fase uremica, ove non vi siano segni di edema né di ipertensione.

■ **Quadro clinico:** sono caratteristici la tendenza all'*ipotensione* (fino a vere e proprie sincopi), soprattutto ortostatica con diminuzione della pressione differenziale, i *segni cutanei* (cute ipoelastica con formazione di pliche a livello dell'addome, delle regioni sottoclaveari e infraorbitarie) e l'*ipotonìa dei globi oculari*. La natriemia risulta, almeno negli stadi iniziali, normale. Si evidenziano emocostrazione e contrazione della diuresi (con urea normale nelle urine), fino a quadri di vera insufficienza renale acuta.

La perdita di peso corporeo è marcata; è caratteristica l'assenza di sete (segno distintivo negativo), in quanto non vi è un'alterazione dell'idratazione cellulare.

*Reidratazione con soluzioni fisiologiche* (isosmolali al plasma) se non vi è alterazione del compartimento intracellulare; *iperosmolali* qualora vi siano segni di iperidratazione intracellulare; *iposmolali* qualora vi siano segni di disidratazione intracellulare. Sarà anche necessario associare una terapia eziologica: mineraloattivi nella malattia di Addison (per l'ipoaldosteronismo), insulino terapia nel coma diabetico o rimozione delle cause che hanno determinato le perdite digestive.

## Diminuzione del volume intracellulare

La disidratazione intracellulare è dovuta a un bilancio dell'acqua negativo (aumento di perdite di fluido ipotonico). È sempre presente iperosmolalità plasmatica con ipernatriemia (ipernatriemia ipovolemica), la quale favorisce un ulteriore passaggio di liquido dal compartimento intracellulare a quello extracellulare con aggravamento della disidratazione intracellulare.

■ **Eziologia:** nella maggior parte dei casi è dovuta a patologie

determinanti una perdita abnorme di acqua libera (ipotonica) attraverso *polmoni*, *cute* (sudorazione eccessiva, ipertermia nei pazienti in coma ecc.), via *digestiva* (vomito o diarrea) e *renale* (diabete insipido ipofisario o nefrogeno, diuresi osmotica nel diabete scompensato, diuresi massiva dopo rimozione di un ostacolo alle vie escrettrici, mieloma, amiloidosi e nefropatie interstiziali). La disidratazione cellulare si instaura quando il paziente non riesce a supplire alle maggiori perdite aumentando l'introito di acqua (nelle forme gastrointestinali, nel paziente anziano o in coma).

Il *diabete insipido ipofisario* è determinato da un'inibizione della secrezione, completa o parziale, di ADH dall'ipofisi posteriore dovuta a traumi cerebrali, meningite o encefalopatia anossica (la poliuria si manifesta dopo circa 24 ore dall'evento scatenante), mentre il *diabete insipido nefrogeno* è dovuto a un'insensibilità del rene all'ADH per cause metaboliche (ipopotassiemia) o iatrogene (mezzo di contrasto, amfotericina B, aminoglicosidi e altri farmaci).

Il rapporto tra l'osmolalità urinaria (Osm U) e l'osmolalità plasmatica indica l'origine delle perdite di acqua:

- $< 1$ : perdite renali (il rene non riesce a concentrare le urine);
- $> 1$ : perdite extrarenali.

■ **Quadro clinico:** la *sete* è il sintomo più importante e precoce; a esso si associano *secchezza delle fauci*, *anoressia*, un certo grado di *disfagia*, *alterazioni del respiro* (nei casi gravi con ritmo di Cheyne-Stokes), *torpore* associato ad *agitazione* e *delirio*, *iperreflessia* con Babinsky bilaterale positivo, *crampi* e scosse muscolari. In caso di grave disidratazione si può giungere a coma con o senza crisi comiziali, *iperpiressia*, leucocitosi e *perdita di peso importante*.

Nei neonati sono descritti ematomi subdurali o intracerebrali. Sono possibili trombosi cerebrali.

È costante l'iperosmolalità plasmatica, mentre l'ipernatriemia può mancare come nel coma diabetico iperosmolare, in quanto vi è un'iponatriemia dovuta all'iperglicemia, o nelle forme secondarie a infusioni di abbondanti quantità di mannitolo nel paziente oligoanurico.

La prima misura da prendere nel caso dell'iperosmolalità è il rimpiazzo del deficit di volume in modo da garantire un'adeguata gittata cardiaca e correggere l'iperosmolalità plasmatica. Se la via enterale è praticabile e il sensorio è conservato si può ricorrere a somministrazione di acqua per os o via sondino nasogastrico. Altrimenti si deve ricorrere alla via endovenosa, somministrando soluzioni glucosate al 5% (qualora il deficit volemico sia molto importante si dovrà ricorrere a soluzione di colloidi) o al 2,5% (nelle forme più gravi). Talvolta è necessario somministrare anche insulina (1 UI ogni 5-10 g di glucosio infuso) per



evitare crisi iperglicemiche.

La *correzione* del deficit idrico *deve comunque avvenire sempre lentamente* per evitare il rischio di edema cerebrale.

Il calcolo della quantità di acqua (in litri) da apportare può essere effettuato in modo approssimativo attraverso la formula:

$$H_2O = \left[ \frac{\text{natriemia}}{142} \right] \times \text{peso corporeo (kg)} \times 0,06$$

La quantità così ottenuta è da aggiungere alla quantità di acqua che il paziente continua a perdere nel frattempo. Nel diabete insipido ipofisario da deficit assoluto di ADH occorre associare la somministrazione di analoghi di tale ormone (*vasopressina* intramuscolo o *deamino-8-D-arginina* per via nasale), mentre nelle forme da deficit parziale è sufficiente la somministrazione di *clorpropamide*, che stimola la secrezione e potenzia l'azione dell'ormone sul tubulo collettore.

## Alterazioni elettrolitiche

### Alterazioni del sodio plasmatico

Abbiamo visto come le turbe del sodio plasmatico seguano strettamente le variazioni del bilancio idrico: l'iponatriemia compare quando il contenuto totale di acqua aumenta maggiormente rispetto a quello del sodio, mentre l'ipernatriemia si instaura quando il contenuto totale di acqua diminuisce maggiormente rispetto a quello del sodio.

#### Iponatriemie

Viene definita iponatriemia una condizione con sodio sierico inferiore a 135 mEq/L. I pazienti con iponatriemia hanno una mortalità doppia rispetto a quelli con natriemia normale.

■ **Eziologia:** bisogna innanzitutto distinguere tra vere e false iponatriemie.

*False iponatriemie (pseudoiponatriemie):* si sviluppano quando una parte importante del volume extracellulare (VEC) è occupata da altri soluti, che provocano un aumento del volume plasmatico riducendo la concentrazione misurata del sodio plasmatico.

Pseudoiponatriemie si possono osservare in caso di gravi iperglicemie o dopo infusioni di grandi quantità di mannitolo. In queste situazioni l'iponatriemia è associata a iperosmolalità e disidratazione cellulare. Altri casi di pseudoiponatriemia si verificano dopo infusioni di elevate quantità di soluzioni colloidali (*plasma expanders*) o in caso di gravi iperlipidemie. In questi ultimi due casi non c'è alterazione dell'idratazione intracellulare. Esistono comunque fattori di correzione

che permettono di calcolare la vera concentrazione plasmatica di sodio, cioè di quanto è artificiosamente abbassata la reale natriemia:

- trigliceridi plasmatici (g/L)  $\times$  0,002 = mEq/L di diminuzione del sodio plasmatico;
- [proteine plasmatiche (g/dL) - 8]  $\times$  0,025 = mEq/L di diminuzione del sodio plasmatico.

*Vere iponatriemie:* si tratta di iponatriemie dovute ad aumento dell'acqua libera rispetto al sodio contenuto nei fluidi extracellulari. Sono sempre associate a iposmolalità plasmatica ed extracellulare, e conseguente iperidratazione cellulare.

Le cause delle vere iponatriemie sono dovute a una *perdita di sodio* a livello renale, gastrointestinale, cutaneo o a un *aumento di acqua libera*.

■ **Quadro clinico:** le iponatriemie per perdita di sodio sono caratterizzate dai segni di disidratazione extracellulare, mentre quelle dovute a un aumento dell'acqua libera sono caratterizzate dall'edema. In caso di marcate iponatriemie si possono instaurare gravi quadri di encefalopatia metabolica.

*La strategia della correzione dell'iponatriemia è determinata essenzialmente dallo stato del VEC e dalla concomitante presenza o assenza di segni neurologici. Comunque il ristabilimento di una corretta natriemia deve sempre avvenire lentamente (vedi formula) e fino a un valore di 130 mEq/L.*

- *VEC basso (ipovolemia):* soluzione salina ipertonica in pazienti sintomatici, o isotonica (bicarbonato o cloruro di sodio a seconda dello stato dell'equilibrio acido-base) in pazienti asintomatici. In caso di collasso cardiocircolatorio si dovrà ricorrere a soluzioni colloidali o emoderivati;
- *VEC normale:* associazione di diuretici e soluzione salina ipertonica o isotonica;
- *VEC alto (ipervolemia):* in pazienti asintomatici, esclusivamente diuresi farmacologica. Se sintomatici, oltre alla terapia diuretica, verranno somministrate anche piccole quantità di soluzione ipertonica.

## Ipernatriemie

Viene definita ipernatriemia una condizione con sodio sierico superiore a 145 mEq/L. In genere è associata a iperosmolalità plasmatica e del settore interstiziale con conseguente disidratazione cellulare. Può essere dovuta a *perdita di acqua libera* (bilancio idrico negativo), condizione più frequente, o a *infusione di soluzioni ipertoniche* (iatrogena). Il quadro clinico è caratterizzato dalla *sete* e il trattamento è analogo a quello descritto nel paragrafo sulla diminuzione del volume intracellulare. Esistono rarissime forme di *ipernatriemie essenziali*, in cui vi è una turba di regolazione degli osmocettori o del centro della sete, e assenza totale della sete con conseguente perdita di acqua libera non rimpiazzata dall'assunzione di

## Alterazioni del potassio

Nell'uomo solo il 2% del potassio totale si trova nel compartimento extracellulare; per questo motivo la potassiemia non è indice del quantitativo totale del potassio contenuto nell'organismo (circa 50 mEq/kg).

L'apporto giornaliero di potassio è dato dall'introduzione quotidiana attraverso la dieta (circa 50-100 mMol) e dalla produzione endogena (catabolismo cellulare ed emolisi fisiologica). La sua eliminazione, invece, è controllata dal rene tramite l'aldosterone. I meccanismi di eliminazione e accumulo hanno una certa latenza, per cui *ogni aumento dell'apporto o della perdita di potassio espone rispettivamente al rischio di aumento o riduzione del patrimonio totale del potassio.*

La valutazione del bilancio del potassio è resa difficile non solo dalla sua particolare distribuzione nell'organismo (prevalentemente intracellulare), ma anche dal fatto che la ripartizione tra compartimento intra- ed extracellulare è influenzata dallo stato dell'equilibrio acido-base del plasma: l'acidosi aumenta la quota extracellulare (aumento della potassiemia), mentre l'alcalosi la diminuisce (diminuzione della potassiemia).

Le variazioni di potassio possono portare ad alterazioni del potenziale di membrana delle cellule, soprattutto di quelle cardiache. Tali variazioni non sono determinate tanto dalla variazione della potassiemia quanto dal rapporto tra potassio extracellulare e intracellulare. Per tale motivo l'elettrocardiogramma è il mezzo migliore per evidenziare l'entità e l'importanza delle variazioni del potassio.

## Deplezione di potassio con ipopotassiemia

■ **Eziologia.** Un deficit di potassio con associata ipopotassiemia è dovuto prevalentemente a tre fattori:

- *carenze di apporto:* lo stato carenziale deve essere di entità molto importante per poter determinare variazioni del contenuto totale del potassio;
- *perdite per via digestiva:* sono la causa più frequente di ipopotassiemia. Possono essere dovute a vomito o diarrea (più frequente). Visto che la concentrazione di potassio nelle feci è di 75 mEq/L, in caso di perdite di grandi quantità di feci si può avere un'importante deplezione del catione. Inoltre, in questo caso, visto il contenuto alcalino delle feci, è associata anche acidosi metabolica. Alle perdite con il vomito o all'eccessiva aspirazione da sondino nasogastrico, invece, è associata un'acidosi ipocloremica;

- *perdite per via renale*: si verificano più raramente; nella maggior parte dei casi la causa è iatrogena (uso eccessivo di diuretici). Anche l'alcalosi metabolica può provocare un aumento delle perdite di potassio per via renale, per l'aumento del recupero dello ione  $H^+$  a scapito del  $K^+$ .

La valutazione del potassio e del cloruro urinario può evidenziare il sito della perdita. Se il potassio urinario è minore di 30 mEq/L la causa è la diarrea, mentre, se è maggiore, si deve valutare il cloruro urinario; qualora il cloruro urinario sia minore di 15 mEq/L la causa è l'alcalosi metabolica o l'eccessivo drenaggio nasogastrico, mentre, se è maggiore di 15 mEq/L, la causa è un eccessivo utilizzo di diuretici non risparmiatori di potassio o un'ipomagnesiemia.

■ **Quadro clinico**: le principali ripercussioni si hanno a carico delle muscolature cardiaca, striata e digestiva. Per ipopotassiemie gravi si possono presentare anche alterazioni dello stato mentale.

Le alterazioni elettrocardiografiche sono le più precoci: *sottoslivellamento del tratto ST, riduzione dell'ampiezza delle onde T, prolungamento dell'intervallo QT e amplificazione delle onde U*. L'ipopotassiemia associata a ipomagnesiemia o alla digitale può causare gravi tachiaritmie.

A livello intestinale si manifestano *distensione gastrica* e rallentamento del transito intestinale fino a un vero e proprio *ileo paralitico*. L'interessamento della muscolatura striata, invece, è causa di *astenia* e *ipotonia muscolare*. In caso di grave ipopotassiemia il danno della muscolatura striata può essere irreversibile e portare a *rabdomiolisi acute*.

Come accennato precedentemente, l'alcalosi può causare o peggiorare un'ipopotassiemia, mentre è rara l'associazione di ipopotassiemia e acidosi. In questo caso è obbligatorio correggere la deplezione di potassio prima dell'acidosi, per non aggravare l'ipopotassiemia. Infine, bisogna ricordare che la *contemporanea* presenza di *ipocalcemia*, causa di ipertonìa muscolare, *può mascherare l'insorgenza dei sintomi dell'ipopotassiemia*.

Per valori di potassiemia inferiori ai 2 mMol/L è molto alto il rischio di arresto cardiaco o paralisi. Infine, si deve notare che ipopotassiemie croniche possono causare insufficienza renale cronica.

La terapia deve contemporaneamente ridurre le perdite e correggere il deficit di potassio (Tab. 7.1).

**Tab. 7.1.** Deficit di potassio nell'ipopotassiemia\*.

## Deficit di potassio

Deficit corporeo totale (%)

5,75

2,50

2,50

2,00

2,50

\*Deficit stimati in un uomo di 70 kg di peso.

Nei casi di deplezione potassica moderata è in genere sufficiente *modificare il regime dietetico* assumendo alimenti ricchi di potassio (carne, latte, frutta, legumi), eventualmente associando, nei casi più importanti, potassio per via enterale: il cloruro di potassio è il sale indicato se è associata alcalosi ipocloremica, mentre nelle altre forme è indicato il citrato di potassio o il latte di potassio o il potassio gluconato (1 g di cloruro di potassio fornisce circa 13 mEq di K<sup>+</sup>, mentre 1 g degli altri sali fornisce rispettivamente 10, 7,5 e 4,4 mEq di K<sup>+</sup>).

Nei casi più gravi bisogna ricorrere all'*infusione per via parenterale* ponendo attenzione ad alcune regole. In genere viene utilizzato cloruro di potassio al 10% in fiale da 10 o 20 mL diluito in soluzione glucosata al 5% o soluzione fisiologica. Queste soluzioni sono estremamente iperosmotiche, per cui l'infusione deve essere preferibilmente in una vena di grosso calibro e lenta (velocità massima 20-30 mEq/ora), con un apporto massimo di 200 mEq/die nell'adulto. Nel bambino l'apporto non deve mai superare 2-4 mEq/kg/die. Nei casi di coma diabetico trattato con insulina, il potassio non deve essere infuso in glucosata, in quanto può favorire il passaggio di potassio nel compartimento intracellulare aggravando l'ipopotassiemia. In caso di gravi aritmie la velocità di perfusione può essere aumentata sotto continuo controllo elettrocardiografico e previo posizionamento di una sonda di elettrostimolazione endocavitaria (per il rischio di arresto cardiaco). È assolutamente importante correggere le altre alterazioni elettrolitiche presenti (ipocalcemia, per evitare comparsa di convulsioni o spasmi, e ipomagnesiemia, in quanto può indurre ulteriore perdita di potassio); mentre sono da evitare alcalinizzanti e l'apporto di sodio. Assolutamente da proscrivere è la somministrazione di digitale, in quanto può far precipitare gravi aritmie cardiache.

## Ipotassiemia senza deplezione di potassio

Questa forma di ipopotassiemia è essenzialmente dovuta a una ridistribuzione del potassio tra i compartimenti intra- ed extracellulare.

La *paralisi di Westphal*, o paralisi periodica familiare, riconosce questa eziologia. I fattori scatenanti possono essere: un pasto ricco di carboidrati, l'esposizione al freddo, un'infezione o un esercizio intenso. La paralisi compare generalmente al risveglio e dura dalle 2 alle 4 ore.

Il trattamento profilattico si basa sullo spironolattone e l'acetazolamide, mentre per il trattamento sintomatico si utilizza il cloruro di potassio.

Un altro esempio di ipopotassiemia senza deplezione del patrimonio di potassio si osserva nel *coma diabetico* in trattamento con insulina e in tutte le situazioni di *alcalosi*. Entrambe queste condizioni portano a una redistribuzione del potassio verso il compartimento intracellulare.

### **Iperpotassiemia con sovraccarico di potassio**

Mentre l'ipopotassiemia può essere solitamente ben tollerata, l'iperpotassiemia (potassio sierico maggiore di 5,5 mEq/L) può diventare presto una situazione che condiziona la sopravvivenza del paziente.

■ **Eziologia:** il sovraccarico di potassio può essere determinato o da un *eccesso di apporto*, endogeno o esogeno, o da un *difetto di eliminazione*. Inoltre vi può essere un'*iperpotassiemia iatrogena* a causa di alcuni farmaci, come la digitale, i  $\beta$ -bloccanti, la succinilcolina, l'eparina, la ciclosporina e, in alcuni casi, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

In ogni caso l'"oligoanuria" è la condizione determinante perché possa instaurarsi un'iperpotassiemia. Bisogna, pertanto, porre attenzione a riconoscere qualsiasi condizione che possa diminuire la diuresi.

L'iperpotassiemia da eccessivo apporto esogeno è relativamente rara. È invece non rara una forma di "pseudoiperpotassiemia" dovuta a emolisi eritrocitaria con liberazione del potassio intracellulare. Tale forma si osserva durante venipuntura molto traumatica (falsa rilevazione di iperpotassiemia dovuta all'emolisi eritrocitaria per il prelievo traumatico).

Il rene, anche se insufficiente, conserva a lungo la capacità di adattare la secrezione tubulare agli apporti di potassio; pertanto l'iperpotassiemia è rara in corso di insufficienza renale cronica, a meno che i pazienti non siano in trattamento dialitico.

L'iperpotassiemia si instaura più frequentemente per un difetto di eliminazione renale o per insufficienza renale acuta associata a quadri di emolisi acuta (traumi o emolisi intravascolare massiva) o, più raramente, per un'insufficienza surrenalica acuta il cui deficit di mineralcorticoidi condiziona la comparsa di un'iperpotassiemia dovuta a ipopotassiemia (scarsa escrezione di potassio nelle urine). In tutte queste forme l'acidosi e l'ipercatabolismo rappresentano fattori aggravanti.

■ **Quadro clinico:** dal punto di vista clinico le ripercussioni sulle cellule miocardiche sono precoci e gravi. A seconda dell'aumento della potassiemia si osservano:

- onde T ampie, aguzze, con branche asimmetriche (più evidenti nelle derivazioni precordiali);
- *allungamento del PR e slargamento del QRS*, con riduzione dell'ampiezza dell'onda R e aumento di quella S;
- *sovrapposizione delle P alle T* indicativa della scomparsa dell'attività atriale e dello slargamento del QRS. Questo rappresenta lo stadio più pericoloso per l'instaurarsi di tachiaritmie ventricolari (tachicardia o fibrillazione ventricolare).

Il quadro clinico è completato da sintomi a carico dell'apparato neuromuscolare: *parestesie* alle labbra e alla lingua o alle estremità e, molto raramente, *paralisi flaccida* con abolizione dei riflessi muscolo-tendinei.

Le priorità della terapia variano a seconda dei livelli di potassiemia e dei segni elettrocardiografici presenti. La terapia si pone tre obiettivi:

- **Riduzione della potassiemia.** La riduzione dei livelli ematici di questo catione può essere ottenuta favorendo il passaggio del potassio nel compartimento intracellulare. Ci sono diverse tecniche per favorire il passaggio intracellulare del potassio. La tecnica più semplice è l'**alcalinizzazione** del compartimento extracellulare. Un'altra tecnica si basa sulla perfusione di **soluzioni glucosate** al 10% **associate a insulina** 10-20 UI (l'insulina favorisce il passaggio intracellulare e la soluzione glucosata evita una crisi ipoglicemica); l'effetto di tale terapia è immediato e dura circa 2-4 ore. Altra possibilità è l'utilizzo di **bicarbonato di sodio** (45-90 mEq hanno lo stesso effetto di 25-50 g di glucosio), anche se spesso tale tecnica è limitata dalla contemporanea presenza di insufficienza renale (rischio di sovraccarico della volemia). Un'ulteriore tecnica è l'utilizzo di **resine a scambio ionico** (*Kayexalate*), con cui è possibile ridurre la potassiemia di 1 o 2 mEq/L nell'arco di 1-2 ore.
- **Antagonismo degli effetti collaterali.** Il calcio antagonizza l'azione del potassio a livello delle membrane. La somministrazione endovenosa di 10-30 mL di **calcio gluconato** può migliorare nettamente il quadro elettrocardiografico. Qualora vi siano gravi sintomi cardiocircolatori si può utilizzare il calcio cloruro (1 fiala di calcio cloruro contiene 3 volte più calcio rispetto al calcio gluconato). L'effetto è comunque di breve durata e tale terapia è controindicata nei pazienti in terapia con digitale.
- **Aumento dell'eliminazione e riduzione degli apporti esterni.** Qualora non vi sia un quadro di anuria, i **diuretici dell'ansa** (furosemide) facilitano l'escrezione di potassio. Comunque sia, se la potassiemia supera i 7 mEq/L o sono associati sintomi gravi, è assolutamente necessario ricorrere **all'epurazione extrarenale**.

## Iperpotassiemia senza sovraccarico di potassio

Ogni riduzione del pH ematico favorisce il passaggio di ioni potassio dal compartimento intracellulare al compartimento extracellulare.

Una forma di iperpotassiemia periodica senza sovraccarico endogeno o esogeno è la *sindrome di Gamstorp* o adinamia episodica familiare (assai rara). È caratterizzata da episodi di paralisi flaccida a carattere distrettuale. Gli episodi sono scatenati dall'esercizio fisico intenso, dal

freddo e dal digiuno. La frequenza di questi episodi raggiunge il massimo nel periodo tra i 15 e i 30 anni.

## Alterazioni del calcio

---

Il calcio è un catione prevalentemente intracellulare ed è l'elettrolita più abbondante nel corpo umano. Il 99% della quantità totale di calcio è contenuto a livello del tessuto osseo (circa 1.200 g). Nel soggetto normale la concentrazione del calcio plasmatico ammonta a circa 2,5 mMol/L (100 mg/L); il 70% del calcio plasmatico è in forma ionizzata, mentre il 30% è legato alle proteine (la sola albumina lega più dell'80% di questa porzione) e solo poco più dell'1% è presente sotto forma di sali indissociati (solfato e citrato di calcio). L'analisi del calcio ematico misura tutte le tre frazioni di calcio e questo può indurre in errore sulla reale calcemia, qualora vi siano gravi deficit nella sintesi di albumina.

In effetti, *solo il calcio ionizzato esplica effetti sull'eccitabilità neuromuscolare* in quanto è l'unico diffusibile. La sua concentrazione, oltre che dalla quantità di proteine, è influenzata dal pH ematico e dal tasso di fosfati. La riduzione del pH determina un aumento del calcio ionizzato e viceversa. Invece, le concentrazioni di calcio ionizzato e fosfato sono tra loro in equilibrio, per cui se uno tende ad aumentare, l'altro tende a diminuire.

L'apporto alimentare di calcio, nel soggetto normale, varia da 0,5 a 1 g/die. Circa la metà di tale apporto viene assorbita a livello del duodeno e del tenue. L'assorbimento è regolato da un metabolita attivo della vitamina D (1,25-diidrossicolecalciferolo), che stimola la sintesi di proteine di trasporto per il calcio. L'assorbimento è favorito dall'acidità gastrica e dal paratormone, mentre è inibito da pasti ricchi di grassi, vegetali o fosfati e dall'assunzione di cortisonici. A livello renale, circa il 55% del calcio filtrato viene riassorbito a livello del tubulo prossimale. A tale livello l'assorbimento del calcio è strettamente legato a quello del sodio ed è regolato dal paratormone. Il 20-30% viene riassorbito dall'ansa di Henle, mentre il restante 15-20% viene riassorbito a livello del tubulo distale ed è anch'esso regolato dal paratormone. I fattori che favoriscono la calciuria sono: l'aumento dell'apporto esogeno, l'aumento della calcemia, l'acidosi metabolica, l'espansione del VEC, l'ormone tiroideo, il cortisone, la calcitonina e i diuretici dell'ansa. Viceversa, riducono la calciuria: l'alcalosi metabolica, il paratormone, la contrazione del VEC, i fosfati e i tiazidici.

## Ipocalcemie



Si parla di ipocalcemia per valori di calcio totale sierico inferiori a 8 mg/dL.

■ **Eziologia:** vi sono moltissime cause di ipocalcemia e spesso tali condizioni sono tra loro associate: *ipoalbuminemia* (malnutrizione, sindromi nefrosiche, insufficienza epatica), *deficit di paratormone* (ipoparatiroidismo, deficit di magnesio), *refrattarietà dell'osso* all'azione del paratormone (insufficienza renale, deficit di vitamina D), *pancreatite acuta*, *iperincrezione di calcitonina*, *metastasi ossee* con ipercaptazione di calcio, *iperfosforemie*, *sepsi* e *cause iatrogene* (farmaci, trasfusione di sangue).

L'insufficienza renale, acuta o cronica, è una delle cause più frequenti, in quanto il difetto di conversione della vitamina  $25(\text{OH})\text{D}_3$  a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  determina una riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio e una refrattarietà dell'osso all'azione del paratormone. Questo causa un'iperincrezione di paratormone, tanto più marcata quanto maggiore è l'iperfosforemia.

Anche nel deficit di vitamina D, all'ipocalcemia si accompagna un iperparatiroidismo secondario. I fattori favorenti sono un difetto dell'assorbimento enterale (pancreatite cronica, gastrectomia o resezioni intestinali ampie), un aumento delle perdite enterali di  $25(\text{OH})\text{D}_3$  per alterazioni del circolo enteroepatico, un difetto di produzione epatica di  $25(\text{OH})\text{D}_3$  (per assunzione di alcol, fenobarbital, difenilidantoina).

Negli ipoparatiroidismi, all'ipocalcemia si accompagnano iperfosforemia e ipocalciuria. Tutti i fattori patogenetici, escluse le ipoalbuminemie, determinano una riduzione del calcio ionizzato.

■ **Quadro clinico:** le manifestazioni cliniche sono correlate sia all'*aumento dell'eccitabilità cardiaca e neuromuscolare* sia alla *riduzione della forza contrattile* delle fibre muscolari. Tra le alterazioni neuromuscolari si annoverano parestesie e ipoestesie, fascicolazioni muscolari o contratture tetaniche (segno di Trousseau positivo). Il segno di Chvostek (contrazione dei muscoli facciali alla percussione della regione parotidea) è spesso positivo e nel bambino può comparire anche uno spasmo laringeo con sindrome asfittica. L'eccitabilità neuromuscolare può determinare anche tetania della muscolatura respiratoria fino all'arresto respiratorio. A livello cardiovascolare si evidenziano un allungamento del QT, ipotensione, diminuzione della gittata cardiaca e attività ventricolare ectopica.

La terapia consiste nella somministrazione parenterale di *calcio gluconato o cloruro*. Solitamente l'infusione di calcio deve essere effettuata lentamente e in una vena di grosso calibro. Se l'ipocalcemia è modesta, può essere sufficiente un aumento dell'apporto dietetico. Vanno effettuate con molta prudenza la

somministrazione di sali di potassio e di alcalinizzanti, e le trasfusioni di sangue. In caso di insufficienza renale è indicata la somministrazione di vitamina D, specie  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

## Ipercalcemie

Si parla di ipercalcemia per valori di calcio totale sierico maggiori di 10,5 mg/dL.

■ **Eziologia.** Meno comune dell'ipocalcemia, riconosce essenzialmente due meccanismi patogenetici:

- *abnorme riassorbimento osseo* (neoplasie, iperparatiroidismo primario, malattia di Paget);
- *esagerato assorbimento intestinale* (malattie granulomatose come tubercolosi, sarcoidosi, berilliosi, intossicazione da vitamina D, sindrome di Burnett).

L'aumento della calcemia è moderato nei casi di iperparatiroidismo, mentre raggiunge livelli elevati (anche superiori a 20 mg/dL) nelle emopatie e in altre neoplasie maligne con attività osteoclastica o nelle estese metastasi osteolitiche.

■ **Quadro clinico:** è caratterizzato da manifestazioni *gastrointestinali* (anoressia, nausea, vomito, ileo, pancreatite, dolori addominali e ulcera gastroduodenale), *cardiovascolari* (ipotensione, ipovolemia, accorciamento dell'intervallo QT), *renali* (poliuria ipotonica con perdita di sodio, nefrocalcinosi come deposito di sali di calcio nei tessuti molli) e *neurologiche* (confusione, stati comatosi e/o crisi convulsive). Alla poliuria spesso si associa iperkaliuria con aciduria e alcalosi metabolica. In tale condizione la somministrazione di digitale può precipitare aritmie ventricolari maligne.

La terapia si avvale di tecniche per *aumentare l'escrezione di calcio e ridurre l'assorbimento osseo*. È sempre indicata in caso sia presente una sintomatologia evidente o per valori superiori a 13 mg/dL. Le tecniche per aumentare la calciuria sono: perfusione di *cloruro di sodio* (riequilibra la volemia e promuove l'escrezione renale di calcio se non vi è insufficienza renale), la *furosemide* (inibisce il riassorbimento tubulare di calcio, da somministrare se la volemia è corretta) e, in caso di grave insufficienza renale, l'*epurazione extrarenale*. Sono invece poco efficaci i metodi che tendono a ridurre l'assorbimento enterale di calcio.

Tra i farmaci che inibiscono il riassorbimento osseo la plicamicina (potente antineoplastico) era uno dei più efficaci. Si somministravano per via endovenosa 25 µg/kg (in 4 ore) e si poteva ripetere la dose dopo 24-48 ore. Attualmente tale terapia è stata sostituita, a causa dei suoi effetti collaterali, dai difosfonati (pamidronato e alendronato). Nelle forme da intossicazione da vitamina D trova indicazione anche la terapia con cortisonici (idrocortisone).

## Alterazioni del fosforo

---

La quantità totale di fosforo nell'organismo ammonta a circa 600-700 g, di cui circa 80 g si trovano nel tessuto osseo e il resto nei liquidi del settore intra- ed extracellulare. La concentrazione plasmatica di fosforo inorganico è di 3,5-4 mg/dL.

Il 90% costituisce il sistema tampone dei fosfati, il 10% è legato alle proteine. L'apporto di fosforo con la dieta è di 1-2 g/die, di cui il 50-70% viene assorbito. L'assorbimento è influenzato dalla vitamina D, dalla quantità di calcio assunto con la dieta e dal pH dei succhi gastroenterici. Con le urine viene escreta la medesima quantità di fosfati assorbiti a livello enterico. Quasi tutto il fosforo filtrato (90-100%) viene riassorbito a livello del tubulo prossimale per trasporto attivo. Tale quantità è influenzata direttamente dall'ormone somatotropo, inversamente dal paratormone e dalla calcitonina.

### Ipofosfatemia

Si parla di ipofosfatemia per valori di fosfato inorganico sierico inferiori a 2,5 mg/dL.

■ **Eziologia:** le cause sono molte e riconoscono diversi meccanismi quali *carenze di apporto* (denutrizione, malassorbimento, nutrizione parenterale con abbondante apporto glucidico), *ridotto assorbimento intestinale* (deficit di vitamina D, farmaci che legano l'alluminio come il sucralfato o antiacidi), *alcolismo cronico*, *passaggio nello spazio intracellulare* (alcalosi respiratoria, diabete chetoacidotico, metastasi ossee addensanti) e *perdite urinarie* (iperparatiroidismo, diuretici e alcalinizzanti, tubulopatie congenite).

Generalmente la maggior parte delle ipofosfatemie rimane allo stadio subclinico; tuttavia in alcune circostanze (alcolismo, nutrizione parenterale di lunga durata, fase anabolica in seguito a denutrizione o dopo rhabdmiolisi) compaiono forme severe (fosfatemia < 0,9 mg/dL).

■ **Quadro clinico:** l'ipofosfatemia è caratterizzata da alterazioni ematologiche con *riduzione dell'attività granulocitaria* (aumentato rischio di infezioni) ed *emolisi* (per riduzione del 2,3 difosfoglicerato secondaria a ridotta formazione di ATP). La deplezione di fosfato e la ridotta formazione di ATP comportano anche *alterazioni muscolari* (astenia, ipotonia, rhabdmiolisi), *neurologiche* (irritabilità, confusione mentale, coma) e *cardiache* (ridotta contrattilità ventricolare).

La terapia si basa sulla correzione delle cause e sul supplemento di fosfato per os o per via parenterale (fosfato di sodio o di potassio), solo per ipofosfatemie gravi.

## Iperfosfatemie

L'insufficienza renale cronica è la causa più frequente di iperfosfatemia e la ritenzione di fosfato determina una riduzione del calcio ionizzato e un iperparatiroidismo secondario. A livello clinico l'unica manifestazione è la deposizione di complessi insolubili di fosfato di calcio nei tessuti sottocutanei, nei visceri, nei muscoli e nei vasi.

La terapia consiste essenzialmente nella soppressione dell'apporto esogeno e nella correzione dell'insufficienza renale.

## Alterazioni del magnesio

---

Il patrimonio organico di magnesio ammonta a circa 20 g, di cui 14 g sono fissati al tessuto osseo e 6 g si trovano nel liquido e nelle strutture intracellulari. La concentrazione plasmatica di magnesio è di 1,9-2 mg/dL, di cui il 30-40% legato alle proteine. Per la valutazione del tasso ematico è da preferirsi il siero al plasma, in quanto l'anticoagulante utilizzato può contenere chelanti del magnesio.

Il 50-80% del magnesio assunto con gli alimenti (300-600 mg/die) viene eliminato con le feci, mentre la restante quota attraverso il rene. Le variazioni della magnesemia sono strettamente legate a quelle della potassiemia.

## Ipomagnesiemie

Il deficit di magnesio è comune nei pazienti ospedalizzati.

■ **Eziologia:** l'ipomagnesiemia è dovuta o a un *deficit di apporto* (malnutrizione, nutrizione parenterale prolungata) o a un *aumento delle perdite per via intestinale* (fistole, diarrea, cirrosi epatica, resezioni intestinali estese). Vi sono, inoltre, molte condizioni predisponenti iatrogene (terapia diuretica, antibiotica, digitalica, cisplatino ecc.).

■ **Quadro clinico:** è simile a quello delle ipocalcemie, con *tetania*, *segno di Trousseau positivo*, *fascicolazioni*. A volte sono associate alterazioni neuropsichiche che mimano un *delirium tremens*. Raramente possono instaurarsi tachiaritmie. All'ipomagnesiemia è spesso correlata la deplezione di altri elettroliti (potassio, calcio, fosfato).

La terapia prevede l'infusione di *magnesio solfato* in soluzione glucosata alla dose di 1 g (8 mEq). In caso di ipomagnesiemie gravi si infondono 2 g di magnesio solfato in bolo continuando l'infusione nelle ore successive. Tale dose deve essere ridotta in caso di insufficienza renale. Nel neonato la somministrazione di sali di

magnesio può indurre ipotonia muscolare e precipitare un'insufficienza respiratoria.

## Ipermagnesemie

■ **Eziologia:** l'insufficienza renale, sia acuta sia cronica, è la causa dell'ipermagnesemia, che ha effetti depressivi sul sistema nervoso centrale, sulla trasmissione neuromuscolare (iporiflessia) e sul cuore (blocco atrioventricolare).

■ **Quadro clinico:** all'elettrocardiogramma si registrano *bradicardia*, *aumento del QT* e *slargamento del QRS*. Nelle forme gravi si può giungere fino alla *paralisi respiratoria*, al *coma* e all'*arresto cardiaco*.

La terapia si basa sulla somministrazione di sali di calcio (infusione lenta di calcio cloruro 100-200 mg) nelle forme lievi. Nelle forme gravi, invece, è indicata l'*epurazione extrarenale*.

## Fisiopatologia dell'equilibrio acido-base

Il pH intracellulare può variare molto, da 4,5 a 7,6, a seconda dei vari distretti o organuli citoplasmatici. Il range di variazione del pH dei liquidi extracellulari è minore, da 6,8 a 7,6, mentre a livello plasmatico il range è ancora minore (7-7,5).

La regolazione del pH intracellulare è prioritaria rispetto a quella del pH extracellulare. Variazioni minime del pH possono portare ad alterazioni permanenti di tutto l'organismo. I sistemi che presiedono al loro controllo (sistemi tampone, rene, polmone) sono molto efficienti e in grado di regolare la concentrazione di  $H^+$  con una precisione che è 100.000 volte più elevata rispetto agli altri ioni. Per questi motivi il rischio di squilibri così gravi da condizionare le funzioni cellulari è, in realtà, basso nella stragrande maggioranza dei casi.

È comunque importante ricordare che:

- l'organismo è più attrezzato a reagire a diminuzioni del pH (molto più pericolose e frequenti) che ad aumenti;
- è indispensabile mantenere un pH sempre maggiore di 7,0. Sotto tale valore si compromettono tutte le funzioni cellulari e le amine endogene ed esogene hanno un'attività molto diminuita.

## Regolazione del pH

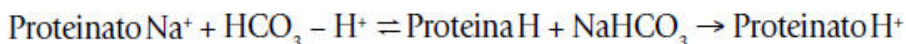
### Sistemi tampone

L'organismo umano possiede numerosi sistemi tampone che operano a

diversi livelli.

### ■ Nel sangue:

- il sistema *bicarbonato/acido carbonico*  $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$  ( $\text{pK} = 6,10$ ) è responsabile di poco meno del 65% dell'attività tampone del sangue *in toto*; in condizioni normali la sua concentrazione è di 24 mMol/L;
- il sistema *fosfati bivalenti/fosfati monovalenti*  $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$  ( $\text{pK} = 6,82$ ) rappresenta meno dell'1% dell'attività tampone del sangue, in quanto è presente in concentrazioni minime;
- le *proteine* (tra le quali sono comprese sia le *proteine del plasma* sia l'*emoglobina* dei globuli rossi) sono responsabili di poco meno del 35% dell'attività tampone del sangue *in toto*. Sono presenti in quantità abbondanti (20 g/dL) e, pur essendo degli anfotiti, a pH ematico si comportano come acidi deboli, poiché sono sotto forma di sali di sodio. Il pK dei vari sistemi proteina/proteina H (proteina ridotta) varia da 6,5 a 8,0; in particolare, il pK dell'emoglobina ridotta è prossimo a quello ematico, essendo pari a 7,7. Tali sistemi sono in grado di tamponare sia gli acidi fissi sia quelli volatili come l'acido carbonico:



Questa reazione appare molto importante, in quanto ha come risultato la rigenerazione di bicarbonati. Il maggior contributo a tale reazione è fornito dall'emoglobina.

■ **Nel liquido interstiziale:** l'attività tampone dipende dai bicarbonati, in quanto il liquido interstiziale è virtualmente privo di proteine, mentre i fosfati sono presenti in concentrazione trascurabile. D'altra parte, tenuto conto del volume del liquido interstiziale, esso costituisce i tre quarti della capacità tampone del liquido extracellulare.

■ **Nelle cellule:** l'azione tampone è svolta dai fosfati, che sono in grado di operare a tale livello in modo assai efficiente, essendo il loro pK prossimo al pH intracellulare, e dai proteinati. Il potere tampone delle cellule è notevole sul piano quantitativo, in quanto il 50% del carico acido viene tamponato all'interno della cellula.

### Regolazione polmonare

Il polmone svolge, tramite l'eliminazione della  $\text{CO}_2$ , un ruolo fondamentale nell'eliminazione degli ioni  $\text{H}^+$  legati all' $\text{H}_2\text{CO}_3$ . Questa attività amplifica in modo straordinario il potere tampone del sistema  $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ .

In condizioni normali i polmoni eliminano circa 300 L di  $\text{CO}_2$ /die, che equivalgono al tamponamento di 13 miliardi di  $\mu\text{Mol}$  di  $\text{H}^+$ /die.

Il sistema tampone polmonare ha una latenza di azione bassissima, grazie all'elevata sensibilità dei chemocettori periferici e centrali.

## Regolazione renale

*I meccanismi di compenso renale*, benché molto più lenti, *sono in grado di ristabilire completamente il corretto pH fisiologico* in caso di alterazioni. Il rene svolge un ruolo capitale nell'eliminazione degli ioni  $\text{H}^+$  legati agli acidi fissi e nella rigenerazione degli ioni  $\text{HCO}_3^-$ . In condizioni normali il rene riesce a eliminare circa 50-80 m $\text{Mol}$ /die di acidi, pari alla quota giornaliera di acido introdotta con la dieta. Il pH urinario può variare da 4,8 a 8, il che equivale a variazioni della concentrazione degli ioni  $\text{H}^+$  da 40.000  $\mu\text{Mol/L}$  a 10  $\mu\text{Mol/L}$ . In condizioni metaboliche normali, allorché l'apporto di acidi è superiore a quello delle basi, il riassorbimento dei bicarbonati è completo sino a un determinato livello soglia di bicarbonati plasmatici (28 m $\text{Mol/L}$ ). Ogni ione  $\text{HCO}_3^-$  riassorbito viene scambiato con uno ione  $\text{H}^+$ , mentre un'altra quota di  $\text{H}^+$  viene eliminata sotto forma di acidi deboli (soprattutto acido fosforico). Tale quota, misurata cimentando le urine con una base forte (acidità titolabile), ammonta a 20-40 m $\text{Mol}$ /die. Inoltre, circa due terzi degli ioni  $\text{H}^+$  (30-50 m $\text{Mol}$ /die) possono essere escreti come  $\text{NH}_4^+$ , visto che, in condizioni normali, quasi tutta l'ammoniaca delle urine è sotto forma di ione ammonio quaternario.

## Valutazione dell'equilibrio acido-base

L'analisi dell'equilibrio acido-base si fonda sull'analisi di tre variabili: il pH, la  $\text{PaCO}_2$  e l' $\text{HCO}_3^-$ . Il pH è direttamente correlato alla concentrazione di  $\text{HCO}_3^-$  e inversamente correlato alla  $\text{PaCO}_2$ .

Si ha un disordine metabolico primario quando il pH varia consensualmente alle variazioni della  $\text{PaCO}_2$ . Si ha, invece, un disordine respiratorio primario quando le variazioni della  $\text{PaCO}_2$  sono inverse a quelle del pH.

Nella valutazione dell'equilibrio acido-base in caso di acidosi deve essere anche valutato il *gap anionico* in modo da determinare se il problema sia dovuto a un accumulo di  $\text{H}^+$  piuttosto che a una perdita di bicarbonato. Il gap anionico (solitamente compreso tra 14 e 18 m $\text{Mol}$ ) è composto dagli anioni non dosati e corrisponde alla differenza che esiste tra la somma dei cationi prevalenti ( $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ ) e

gli anioni prevalenti ( $\text{Cl}^-$  e  $\text{HCO}_3^-$ ). Quando l'acidosi è metabolica è dovuta a un accumulo di  $\text{H}^+$  e a una diminuzione dell' $\text{HCO}_3^-$ , che tampona l' $\text{H}^+$ , con un conseguente aumento del gap anionico. Pertanto, un'acidosi metabolica con gap anionico elevato è probabilmente dovuta a un accumulo di acidi inorganici o a insufficienza renale (diminuzione dell'escrezione di  $\text{H}^+$ ). Quando, invece, l'acidosi è causata dalla perdita di  $\text{HCO}_3^-$  vi è una concomitante ipercloremia e il gap anionico risulta invariato o leggermente aumentato.

Negli ultimi anni si è affermata una modalità di interpretazione dell'equilibrio acido-base (*approccio di Stewart*) che evidenzia l'eziologia (respiratoria o metabolica) della modificazione del pH attraverso lo studio della concentrazione della Strong Ion Difference (SID), degli acidi deboli e della  $\text{PaCO}_2$ .

## Alterazioni del pH

### Acidosi respiratoria

Per acidosi respiratoria si intende una diminuzione del pH conseguente ad accumulo di acido carbonico nel sangue, secondario a un aumento di  $\text{CO}_2$  (ipercapnia) (Tab. 7.2).

**Tab. 7.2.** Eziologia dell'acidosi respiratoria.

#### **Eccessivo assorbimento di $\text{CO}_2$**

- Inalazione di miscela arricchita di  $\text{CO}_2$
- Atmosfera confinata
- Riassorbimento di  $\text{CO}_2$  durante pneumoperitoneo in chirurgia laparoscopica

#### **Ridotta eliminazione di $\text{CO}_2$**

##### *Alterazioni dei centri respiratori*

- Morte istantanea del neonato
- Sindrome di Ondina
- Sindrome di Pickwick
- Depressione farmacologica (oppiacei, barbiturici, benzodiazepine, anestetici generali)
- Malattie neurologiche
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

##### *Paralisi dei muscoli respiratori*

- Lesioni del midollo cervicale
- Poliomielite
- Sclerosi laterale amiotrofica (SLA)
- Poliradicolonevriti e polinevriti
- Miastenia
- Miopatia
- Curarizzazione
- Antibiotici (neomicina, kanamicina, colistina, polimixina B)

##### *Alterazioni della gabbia toracica*

- Trauma toracico



- Alterazioni scheletriche

#### *Lesioni parenchimali*

- Estesa distruzione del parenchima
- Sindromi restrittive
- Aumento dello spazio morto

#### *Alterazioni delle vie respiratorie*

- Ostacolo tracheale o laringeo
- Sindromi ostruttive
- Annegamento

#### **Aumentata produzione endogena di CO<sub>2</sub>**

- Ipertermia maligna
- Nutrizione parenterale (eccessivo apporto glucidico)

È una condizione caratterizzata da *pH inferiore a 7,38* e *PaCO<sub>2</sub> superiore a 42 mmHg*.

Data la scarsa solubilità della CO<sub>2</sub> nell'acqua e nel plasma (0,003 mol/mmHg a 37 °C), un suo aumento determina uno spostamento verso destra della reazione di equilibrio:



Il risultato di questo spostamento a destra porta a un accumulo di H<sup>+</sup>. La *causa prima* dell'acidosi respiratoria è quindi l'*ipercapnia*, che determina *acidemia senza diminuzione di basi tampone*.

Sul piano eziologico si identifica con tutte le situazioni di *ipoventilazione alveolare*, sia acute sia croniche, di origine centrale, neuromuscolari, broncopolmonari. In occasioni più rare può essere dovuta a un *eccessivo assorbimento di CO<sub>2</sub>* (per es. lunghi interventi in laparoscopia) o a *maggiore produzione endogena* per aumento del metabolismo.

- *Acidosi respiratoria acuta*: il tamponamento degli ioni H<sup>+</sup> provenienti dalla dissociazione dell'acido carbonico avviene prevalentemente a carico dell'emoglobina, soprattutto quella ridotta (effetto Haldane). L'aumento della concentrazione intraglobulare di ioni HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> provoca la diffusione per gradiente nel plasma. Per mantenere l'equilibrio (equilibrio di Donnan-Gibbs) entrano nell'eritrocita ioni Cl<sup>-</sup>. A *livello del liquido cefalorachidiano* (LCR), ove la CO<sub>2</sub> diffonde più velocemente, *il pH si abbassa più rapidamente rispetto al plasma* a causa della mancanza di proteine in grado di tamponare questo aumento di H<sup>+</sup>.

Nelle forme acute il pH è francamente acido, spesso inferiore a 7,20, mentre i bicarbonati e la CO<sub>2</sub> sono di poco aumentati.

L'acidosi così indotta provoca una *risposta ventilatoria* grazie

all'attivazione dei chemocettori periferici. In questa fase il meccanismo di compenso renale è poco attivo (latenza troppo lunga).

- *Acidosi respiratoria cronica*: la correzione in questo caso è principalmente dovuta ai meccanismi di compenso renale, che comportano un aumento del riassorbimento di  $\text{HCO}_3^-$ , con conseguente aumentata escrezione di  $\text{Cl}^-$  e ipocloremia, e un'aumentata escrezione di  $\text{H}^+$  con aumentato riassorbimento di  $\text{K}^+$  e iperpotassiemia.

Nell'acidosi respiratoria cronica il pH è di poco ridotto o nella norma (se ben compensato dal rene), mentre la  $\text{CO}_2$  totale e i bicarbonati plasmatici sono significativamente aumentati.

■ **Quadro clinico**: la sintomatologia dipende dagli *effetti* della  $\text{CO}_2$  sul *sistema neurovegetativo* (eccitanti) e *sulla muscolatura liscia* del miocardio e dei vasi (depressione). I segni e i sintomi principali sono l'*eritrosi*, la *sudorazione*, la *tachicardia*, spesso *aritmie*, *ipertensione arteriosa* sistemica e polmonare. Nei casi più gravi si possono instaurare anche alterazioni del tono muscolare, *asterixis*, agitazione, cefalea, turbe della vigilanza, convulsioni e coma. Questi ultimi sintomi sono dovuti all'aumento della pressione endocranica, dovuta alla vasodilatazione cerebrale e alla comparsa di edema cerebrale. Quando l'ipercapnia acuta è secondaria a eccessivo assorbimento o produzione endogena di  $\text{CO}_2$ , la ventilazione/minuto è aumentata, rendendo il respiro rapido e superficiale. Nell'ipercapnia cronica, l'aumento dei bicarbonati nel LCR e la normalizzazione del pH annullano la stimolazione del drive respiratorio.

In caso di ipoventilazione alveolare si deve ricorrere prontamente alla *ventilazione artificiale*.

Nelle forme di origine centrale l'impiego di *stimolanti* è in genere controindicato per il rischio di convulsioni inducibili da tali farmaci. In caso di depressione respiratoria da oppioidi è indicata la somministrazione di *naloxone* (antagonista oppioide), mentre in caso di depressione dovuta a benzodiazepine è indicata la somministrazione di flumazenil (per es., *Anexate*) (antagonista delle benzodiazepine). In questi casi bisogna porre attenzione al fatto che la durata dell'effetto di questi farmaci è generalmente minore rispetto a quella dei farmaci che si vogliono antagonizzare, per cui c'è il rischio di una *depressione respiratoria tardiva*. La somministrazione di *neostigmina* può, invece, risolvere un residuo di curarizzazione o ridurre il blocco miastenico.

Le forme di insufficienza respiratoria cronica con componente ostruttiva si giovano del *trattamento dell'ostruzione* mediante broncodilatatori e aspirazione tracheale, e del trattamento delle eventuali sovrainfezioni.

L'*ossigenoterapia* è indicata qualora si associ ipossiemia, ma deve essere utilizzata con cautela perché nei pazienti broncopneumatici può ridurre ulteriormente il drive respiratorio (in questi pazienti l'ipossia rimane l'unico stimolo dei centri respiratori). Può essere somministrato  $\text{O}_2$  a basso flusso (meno di 1 L di

O<sub>2</sub>/min), mantenendo una stretta sorveglianza della CO<sub>2</sub>. Qualora vi sia un ulteriore aumento della CO<sub>2</sub>, è indicato il ricorso alla ventilazione artificiale. Bisogna comunque tenere presente che la *normalizzazione dell'ipercapnia va sempre attuata in modo graduale*, per evitare una brusca cessazione dell'iperattività neuroadrenergica ("collasso da riventilazione"). Inoltre, qualora i bicarbonati rimangano elevati, è indicato l'impiego di inibitori dell'anidrasi carbonica, come l'acetazolamide, che aumenta l'escrezione renale dei bicarbonati.

## Alcalosi respiratoria

L'alcalosi respiratoria corrisponde a un aumento del pH ematico per una diminuzione della concentrazione di ioni H<sup>+</sup> secondaria alla riduzione della CO<sub>2</sub> plasmatica (ipocapnia).

È una condizione caratterizzata da *pH superiore a 7,42 e PaCO<sub>2</sub> inferiore a 36 mmHg; i bicarbonati plasmatici sono proporzionalmente ridotti*.

L'ipocapnia è sempre la conseguenza di un'*iperventilazione alveolare*.

- *Alcalosi respiratoria acuta*: le varie condizioni che possono portare ad alcalosi respiratoria sono riassunte nella [Tabella 7.3](#).

**Tab. 7.3.** Eziologia dell'alcalosi respiratoria.

### **Iperventilazione passiva**

*Ventilazione meccanica*

### **Iperventilazione attiva**

*Ipossiemia*

- Shunt av polmonare (polmonite, ARDS ecc.)
- Shunt av: cirrosi, psoriasi
- Turbe della diffusione alveolo-capillare (pneumoconiosi)
- Embolia polmonare
- Sindrome di Mendelson

*Ipossia tissutale*

- Intossicazione da CO
- Metaemoglobinemie
- Anemie
- Insufficienza cardiocircolatoria (shock a bassa portata)

*Acidosi metabolica*

*Alterazioni del SNC*

- Tumori del SNC
- Vasculopatie
- Infezioni, sepsi

Nell'ipocapnia acuta la PaCO<sub>2</sub> appare notevolmente ridotta, anche minore di 15 mmHg, il pH è francamente alcalino (superiore a 7,45), mentre la concentrazione di bicarbonati è ridotta in modo modesto, compreso tra 22 e 24 mMol/L.

A livello del LCR le variazioni del pH seguono quelle del plasma; tale aumento del pH del LCR causa *depressione respiratoria*. La *vasocostrizione cerebrale* indotta favorisce l'ischemia cerebrale, per cui si instaura un metabolismo prevalentemente anaerobio che produce lattati e  $H^+$ . Tra le modificazioni associate di un certo rilievo bisogna ricordare l'*ipocalcemia*.

- *Alcalosi respiratoria cronica*: l'ipocapnia cronica è associata a *ipercloremia* secondaria sia alla diffusione di ioni  $Cl^-$  dal compartimento intraeritrocitario a quello plasmatico sia alla ridotta eliminazione renale. L'aumento del  $Cl^-$  riequilibra il quantitativo anionico.

È pure presente un'ipopotassiemia dovuta all'aumentata perdita renale per lo scambio  $K^+/H^+$ , in quanto gli ioni  $H^+$  vengono ritenuti per il compenso del pH.

■ **Quadro clinico**: la sintomatologia clinica è dominata dai sintomi dovuti alla vasocostrizione cerebrale e all'ischemia neuronale: *ipereccitabilità, convulsioni, tetania muscolare* (anche per l'ipocalcemia associata), *cefalea, disorientamento* spazio-temporale. L'alcalosi, inoltre, esplica un effetto depressore sul sistema cardiovascolare con conseguente *riduzione della gittata cardiaca* (soprattutto nelle forme da iperventilazione passiva come in corso di ventilazione meccanica). Tale situazione, associata alla vasocostrizione generalizzata, costituisce un elevato rischio per i pazienti cardiopatici ischemici e vasculopatici, potendo evolvere addirittura in un infarto miocardico acuto. Nelle forme da iperventilazione attiva, invece, la portata cardiaca può risultare aumentata (per attivazione del sistema neuroendocrino).

Il trattamento si basa sulla rimozione delle cause o sull'adattamento del pattern ventilatorio in caso di ventilazione passiva.

## Acidosi metabolica

L'acidosi metabolica corrisponde quasi sempre a un *eccesso di acidi fissi nel sangue*, che determina una riduzione delle basi tampone; talora è imputabile a una *perdita di basi tampone di origine renale o digestiva* (Tab. 7.4).

**Tab. 7.4.** Eziologia dell'acidosi metabolica.

### Eccesso di ioni $H^+$

#### *Acidosi lattica*

- Anomalie del metabolismo glucidico (glicogenosi, deficit di piruvato deidrogenasi, deficit di piruvato carbossilasi, etilismo, fenformina)

- Anossia (shock, ipotermia, crush syndrome, intossicazione da cianuro o nitroprussiato di sodio)
- Epatica (cirrosi, clampaggio epatico)
- Sindrome da intestino corto (per aumento della flora anaerobica Gram+)

#### *Cetoacidosi*

- Diabetica
- Alcolica

#### *Intossicazione esogena*

- Isopropanololo, etilenglicole, metanolo, ASA, isoniazide, nutrizione parenterale aminoacidica

#### **Difetto di eliminazione di ioni $H^+$**

##### *Malattie renali*

- Insufficienza renale (acuta, cronica)
- Acidosi tubulare distale (tossica, sindrome di Albright, nefropatia interstiziale)
- Acidosi tubulare prossimale (tossica, malattia di Fanconi)

##### *Turbe digestive*

- Diarrea, fistola, ileo, anastomosi urodigestive

#### **Acidosi da diluizione**

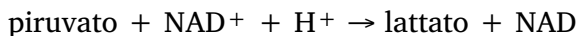
In caso di abbondanti infusioni di soluzioni saline o colloidi, che diluiscano le basi tampone del plasma

L'acidosi metabolica con acidemia è definita da un *pH inferiore a 7,35* e da una *concentrazione di  $HCO_3^-$  plasmatica inferiore a 24 mMol/L*. La  $PaCO_2$  è *normalmente ridotta ed è funzione della capacità del polmone di agire come tampone*.

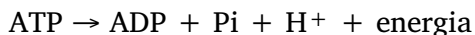
Si definisce *acidosi lattica* un'acidosi associata a una *concentrazione di lattato nel sangue maggiore di 5 mMol/L* e una *riduzione del pH inferiore a 7,25*. In base alle condizioni cliniche di apparizione viene classificata in:

- tipo A: associata a segni di ipossia tissutale;
- tipo B: altre condizioni (per es. da deficit enzimatici, etilismo, fenformina, cirrosi ecc.).

Diversamente da quanto si pensa, un aumento della produzione di lattato non comporta di per sé l'aumento della concentrazione di  $H^+$  intracellulare. Il lattato viene prodotto a livello del citosol a partire dal piruvato:

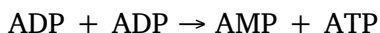


In realtà è l'idrolisi anaerobia dell'ATP associata al mancato riciclaggio di ADP,  $P_i$  e  $H^+$  nei mitocondri che aumenta la concentrazione di  $H^+$ :



La proporzione diretta tra concentrazione di lattato e  $H^+$  è vera solo nei casi di ipossia severa (arresto cardiocircolatorio, shock

ipovolemico acuto grave). In corso di sepsi o shock settico tale relazione non è vera a causa della marcata eterogeneità della perfusione, che fa sì che l'ipossia cellulare sia solo a carattere regionale o anche distrettuale di un singolo organo. In questa condizione, definita come disossia, la richiesta energetica della cellula supera le sue capacità di produzione aerobica, con un accumulo di AMP:



Tale accumulo ha due conseguenze maggiori:

- conversione dell'AMP in adenosina, che rappresenta la risposta metabolica a feedback della cellula all'ipossia, in quanto l'adenosina vasodilata il microcircolo aumentando il flusso tissutale;
- conversione dell'AMP a IMP che, se da un lato aiuta la cellula a conservare i nucleotidi adeninici, dall'altro ha il possibile svantaggio della successiva metabolizzazione dell'IMP a xantina e acido urico in condizioni di ischemia-riperfusion.

Queste due conseguenze comportano la formazione di radicali liberi a partire dall'ossigeno.

■ **Quadro umorale:** risulta costante la riduzione più o meno importante dei bicarbonati plasmatici, che possono abbassarsi anche sotto 10 mMol/L. Anche il pH risulta sempre diminuito, variando da valori prossimi a 7,0 nelle forme acute e gravi a valori vicini a quelli fisiologici nelle forme croniche ben compensate.

È costante anche la riduzione della  $\text{PaCO}_2$ , a causa dell'iperventilazione alveolare di origine centrale mediata dai chemocettori periferici e centrali. Le concomitanti modificazioni degli altri elettroliti sono causate dalla ripartizione di tali elettroliti tra i compartimenti intra- ed extracellulare dovuta all'acidosi e alla sua eziologia.

Schematicamente, *nella maggior parte delle acidosi metaboliche si osservano un'ipocloremia e un'iperpotassiemia con conseguente aumento del gap anionico. Quando l'acidosi è dovuta a perdita di basi tampone si nota invece ipercloromia senza aumento del gap anionico.*

■ **Quadro clinico:** gran parte della sintomatologia nei pazienti in acidosi metabolica è secondaria alla causa dell'acidosi stessa. Direttamente correlata all'acidosi grave è, invece, l'iperventilazione (respiro di Kussmaul), osservabile soprattutto nella chetoacidosi diabetica.

Nel coma diabetico la polipnea permette di eliminare non solo la  $\text{CO}_2$ , ma anche importanti quantità di acetone (alito acetonemico).

L'iperventilazione è molto spesso causa di disidratazione. Il *collasso*

*cardiovascolare* è frequentemente la causa piuttosto che la conseguenza di un'acidosi metabolica.

Le *alterazioni della coscienza* raramente sono riconducibili all'acidemia, ma possono dipendere dall'acidosi stessa.

Solo la terapia eziologica è in grado di correggere l'acidosi in modo definitivo, soprattutto nelle forme da iperproduzione di  $H^+$ . La terapia alcalinizzante ha valore solo in caso di gravi acidemie e le ultime linee guida dell'American Heart Association (2000) consigliano addirittura di evitare l'utilizzo di bicarbonato nella gestione dell'arresto cardiaco.

Nelle forme contrassegnate da insufficienza renale acuta con anuria è assolutamente indicata l'*epurazione extrarenale*, in quanto corregge sia l'acidosi sia le alterazioni elettrolitiche. Il trattamento sintomatico si avvale dell'utilizzo di basi tampone (bicarbonato di sodio) per neutralizzare l'eccesso di  $H^+$ . L'infusione di bicarbonato è regolata dalla seguente formula:

Deficit di  $HCO_3^-$  (mEq) =  $0,6 \times \text{peso (kg)} \times (HCO_3^- \text{ desiderata} - HCO_3^- \text{ misurata})$

Ove per  $HCO_3^-$  desiderata si può assumere un valore di 15-18 mEq/L. Metà del bicarbonato viene infusa nella prima ora e la parte restante nelle 6 ore successive. La correzione deve comunque essere lenta e deve evitare di ipercorreggere l'acidosi creando danni cellulari importanti e/o un aumento della  $CO_2$  plasmatica che il sistema tampone polmonare potrebbe non riuscire a smaltire. Sono raccomandabili due principi di comportamento:

- correzione del pH solo se minore di 7,20;
- somministrazione refratta nel tempo di quantità modeste di bicarbonato di sodio.

Il trattamento sintomatico appare controindicato in caso di acidosi lattica per il rischio di grave danno delle funzioni della cellula come conseguenza della riduzione del pH cellulare secondaria alla diffusione intracellulare di  $CO_2$  liberata dall'azione del bicarbonato. Inoltre esistono evidenze del fatto che l'acidosi eserciterebbe una funzione di protezione in corso di ischemia-riperfusion, riducendo l'entità della formazione di radicali liberi.

## Alcalosi metabolica

L'alcalosi metabolica corrisponde a un *eccesso di basi tampone* nel sangue dovuto a un *eccessivo apporto di alcalinizzanti* o, più spesso, a *perdita di ioni  $H^+$*  e di altri elettroliti *per via digestiva e/o renale* (Tab. 7.5).

**Tab. 7.5.** Eziologia dell'alcalosi metabolica.

### Perdita di ioni $H^+$

#### Digestiva

- Vomito
- Stenosi del piloro
- Occlusione intestinale alta
- Aspirazione gastrica

#### Renale

- Iperaldosteronismo primario (sindrome di Conn, sindrome di Bartter)

- Iperaldosteronismo secondario (sindrome di Cushing)
- Terapia cortisonica
- Ipopotassiemia (diuretici tiazidici, sindrome da lassativi, tumori villosi)

### **Sovraccarico di basi tampone**

- Bicarbonato
- Ipercorrezione di acidosi lattica (metabolizzazione da lattato a bicarbonato)
- Citrato: trasfusioni di sangue
- Ipercalcemia
- Sindrome di Burnett (negli ulcerosi bevitori di latte e bicarbonato)

### **Antibioticoterapia a elevate dosi**

- Carbenicillina
- Penicillina

### **Contrazione del VEC (volume extracellulare)**

- Ipovolemia
- Accumulo di liquido nel III spazio (ascite, versamento pleurico ecc.)

### **Alcalosi da riventilazione**

*È definita da un pH superiore a 7,42 e da una concentrazione plasmatica di  $\text{HCO}_3^-$  maggiore di 27 mMol/L. La  $\text{PaCO}_2$  è in genere lievemente aumentata per depressione dei centri respiratori.*

Le forme secondarie a perdite digestive sono dovute alla perdita di  $\text{Cl}^-$ , per cui è costante l'*ipocloremia*. In questo caso l'associarsi di uno stato di disidratazione aggrava l'alcalosi, in quanto l'aumentato riassorbimento di sodio a livello del tubulo distale, indotto dalla contrazione del VEC, determina un aumento dell'escrezione di ioni  $\text{H}^+$  e  $\text{K}^+$ , con *aciduria paradossa* e peggioramento dell'alcalosi.

Il *deficit di potassio* rappresenta un fattore favorente l'alcalosi, in quanto l'ipopotassiemia aumenta la soglia di riassorbimento dei bicarbonati a livello renale. Allo stesso modo, il calcio determina, a livello del tubulo distale, un aumento degli scambi  $\text{Na/K}$ , aumentando la disponibilità del sodio a tale livello.

La carbenicillina e la penicillina sono sali di sodio i cui anioni sono poco diffusibili, lentamente mobilizzati e poco riassorbibili a livello renale. Di conseguenza, per neutralizzare le cariche negative dovute all'anione, aumenta l'escrezione attiva di  $\text{H}^+$  e  $\text{K}^+$ , che provoca un'alcalosi ipopotassiemica.

■ **Quadro clinico:** possono comparire *alterazioni cardiovascolari* (turbe del ritmo, depressione del tratto ST) e *neuromuscolari* (tetania e convulsioni).

La *terapia eziologica*, ove possibile, è indispensabile anche in questo caso: soppressione degli apporti alcalini, arresto del diuretico, riduzione dell'aspirazione gastrica, trattamento chirurgico della stenosi pilorica e delle occlusioni alte, trattamento dell'iperaldosteronismo. Talora è necessario somministrare 500-750 mMol di *cloruro di potassio* in 2-3 giorni. Il cloruro di potassio va scelto anche in



caso di ipopotassiemie gravi, in quanto gli altri sali di potassio non sono in grado di correggere l'alcalosi ipocloremica associata. Il deficit di cloruri è calcolato mediante la seguente formula:

$$\text{deficit di cloruri (mEq)} = 0,3 \times \text{peso (kg)} \times (100 - \text{concentrazione plasmatica di cloro})$$

È di pari importanza anche la correzione dello stato di disidratazione mediante soluzioni saline, ma bisogna porre attenzione al rischio di edema a causa della ritenzione di sodio associata. Nelle alcalosi metaboliche è talora utile la somministrazione di sali di calcio, tranne nei casi di ipopotassiemia, ove la somministrazione di calcio è proscritta fino alla correzione del deficit di potassio. La somministrazione di acidificanti non trova attualmente un razionale validato.

## Reazione neuroendocrina allo stress

Per stress, in medicina, si definisce una qualsiasi aggressione che perturba l'omeostasi di un organismo vivente e l'insieme di reazioni biologiche che l'organismo mette in atto.

Benché i tipi di stress siano molti e molto diversi tra loro (traumatico, chirurgico, infettivo ecc.), la risposta dell'organismo è, nei suoi tratti essenziali, univoca, stereotipata e aspecifica. Tale reazione coinvolge, in vario grado, i sistemi nervoso, endocrino, metabolico e immunologico. L'entità di questa reazione non è proporzionale alla gravità dell'aggressione, quanto piuttosto alla sede della lesione, alle caratteristiche biologiche del malato e al periodo di tempo in cui lo stress viene protratto.

## Fasi della risposta neuroimmunoendocrina

Sistema microendocrino. Il *primum movens* sembra essere l'attivazione dell'*infiammazione* tramite il cosiddetto "sistema microendocrino" costituito da interleuchine e prostaglandine, sostanze ormono-simili che sono i principali mediatori della risposta infiammatoria.

L'attivazione del sistema microendocrino ha inizialmente carattere locale, a livello della lesione; successivamente può coinvolgere regioni più ampie dell'organismo attraverso meccanismi di amplificazione e reclutamento. Le interleuchine e le prostaglandine si liberano a livello della sede lesionata, e sono prodotte dai macrofagi e dai neutrofili attivati e dagli stessi tessuti lesionati.

Il sistema microendocrino, a sua volta, è in grado di attivare il sistema macroendocrino per via centripeta e di indurre a livello epatico la cosiddetta "risposta di fase acuta". *La sensazione del dolore contribuisce*

*in vario grado e in via riflessa all'attivazione del sistema macroendocrino.*

Sistema macroendocrino. L'attivazione del sistema macroendocrino comporta:

- ipertono simpatico, con liberazione di catecolamine;
- ipertono neuroendocrinale, con iperсекреzione di ACTH, aldosterone, ADH e GH.

L'iperinsecrezione di catecolamine è a sua volta responsabile dell'aumento del glucagone e ha effetti inibitori sulla secrezione di insulina. Successivamente, però, l'ipoinsecrezione tende a riaumentare per azione diretta dell'interleuchina-1 e per l'iperglicemia che si è instaurata per un difetto di utilizzo da parte dei tessuti periferici. L'insulino-resistenza deriva dall'iperinsecrezione di GH e dall'aumento della cortisolemia. Inoltre, *l'impulso nocicettivo sensibilizza il midollo spinale determinando, già dopo pochi minuti, alterazioni delle connessioni nervose a tale livello* (attivazione di interneuroni e nuove connessioni tra fibre afferenti e neuroni di secondo grado).

■ **Fenomeni metabolici.** Sul piano metabolico, la reazione ormonale si traduce in quattro effetti principali:

- ridotto utilizzo periferico del glucosio e iperglicemia;
- aumento della neoglucogenesi epatica;
- aumento del catabolismo proteico a livello periferico (muscoli, intestino), con aumento della liberazione di aminoacidi dal tessuto muscolare da 3 a 5 volte oltre la norma (*autocannibalismo*);
- aumento della captazione degli aminoacidi e incremento della proteino-sintesi epatica.

■ **Risposta di fase acuta:** gli ultimi due effetti sono in gran parte ascrivibili all'azione dell'interleuchina-1, che induce la proteolisi muscolare stimolando la produzione di prostaglandine muscolari e attivando le proteasi lisosomiali, mentre a livello epatico stimola la sintesi delle proteine di fase acuta (proteina C-reattiva, fibrinogeno, ceruloplasmina e antiproteasi). Nel complesso, *la risposta ormonale modifica l'assetto metabolico allo scopo di aumentare i substrati disponibili sia per le cellule che costituiscono il "tessuto di riparazione", che utilizzano come unico substrato il glucosio, sia per il fegato, che nella fase di stress è l'organo centrale della risposta della fase acuta (principale reazione di difesa dell'ospite contro l'infezione o l'aggressione in senso lato).*

■ **Fenomeni immunologici:** il cortisolo e le catecolamine sembrano avere effetti inibitori sull'immunità cellulo-mediata e, soprattutto, su alcune popolazioni linfocitarie, quali i linfociti T-helper, provocando una linfopenia con inversione dei rapporti T-helper/T-suppressor. Inoltre,

sembra che *alcune proteine di fase acuta possano avere funzioni immunodepressive o di immunoregolazione*.

Nell'insieme la *risposta neuroendocrina allo stress* ha lo scopo di fornire all'organismo aggredito i mezzi per far fronte all'aggressione. Tuttavia essa *risulta utile quando è limitata nel tempo*. La persistenza dei fenomeni neuroendocrini, metabolici e immunologici conduce l'organismo, soprattutto se defedato, a un rapido esaurimento delle risorse e delle difese. D'altra parte, un'abnorme amplificazione dell'attività e degli effetti del microsistema endocrino è in grado di determinare essa stessa un danno strutturale irreparabile a vari organi e sistemi, con conseguente esaurimento delle funzioni vitali dell'organismo.

■ **Quadro clinico:** la reazione a uno stress rappresenta una “reazione di allarme”. I sintomi caratteristici sono prevalentemente quelli ricollegabili all'attivazione ortosimpatica: *tachicardia, ipertensione, aumento della contrattilità cardiaca, vasocostrizione periferica, pelle sudata e fredda* ecc. Bisogna notare come tali sintomi possano rappresentare, per un paziente con cardiopatia ischemica, un pericolo piuttosto che un vantaggio.

## **Stress da dolore chirurgico**

---

Il dolore intra- e postoperatorio rappresenta uno dei principali stress per l'organismo sottoposto a intervento chirurgico. La lesione tissutale, conseguente all'intervento effettuato, determina l'attivazione di tutta la risposta neuroimmunoendocrina precedentemente descritta. Un dolore non ben controllato può, quindi, portare a un rapido esaurimento delle capacità di difesa e di reazione dell'organismo del paziente, peggiorando la prognosi postoperatoria (outcome) in maniera importante. Inoltre, molti studi recenti evidenziano come l'immunodepressione dovuta alla reazione allo stress algico possa permettere una più facile progressione e metastatizzazione dell'eventuale patologia tumorale del paziente. Infine, bisogna sottolineare che la sensibilizzazione midollare, attiva già dopo pochi minuti dall'evento lesionale, può favorire l'insorgere di sindromi dolorose croniche. Per tutti questi motivi viene posta sempre maggiore attenzione al controllo del dolore intra- e postoperatorio. Negli ultimi dieci anni si è posta l'attenzione al *controllo del dolore* non solo con l'utilizzo di analgesici sistemici, ma anche con *tecniche di infusione di farmaci per via neuroassiale (analgesia peridurale)*, le quali *permettono di bloccare il segnale doloroso già a livello midollare inibendo così la sensibilizzazione midollare e la risposta macroendocrina* (non attivazione del sistema ortosimpatico e adrenergico).

Un miglior controllo del dolore intra- e postoperatorio riduce l'attivazione della risposta neuroimmunoendocrina allo stress e riesce a migliorare l'outcome del paziente (minor tempo di ospedalizzazione, minori complicanze polmonari, minor tempo di recupero delle funzioni biologiche, minor tempo di immobilizzazione).

Per tali motivi, già dal 1990 la maggior parte degli ospedali ha cominciato a dotarsi di servizi di gestione del dolore acuto (Acute Pain Service, APS). Nel 2001 la Joint Commission on Accreditation of HealthCare Organization (JCAHO) ha promosso regole standard per il trattamento del dolore in base alle quali un ospedale, per poter essere accreditato, deve dimostrare di avere protocolli di valutazione, monitoraggio e trattamento del dolore postoperatorio. L'APS è formalmente una struttura dedicata alla gestione del dolore di tutti quei pazienti che presentano un dolore acuto (dolore postoperatorio). Alla base di tale organizzazione sono previsti schemi analgesici fissi modulati a seconda del dolore postoperatorio previsto e una precisa gestione infermieristica del paziente appena operato.

### **Letture suggerite**

Arieff AI, De Franzo RA. Fluid, electrolyte and acid-base disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1985.

Cogan MG, Rector FC Jr. Acid-base disorders. In: The kidney. 3<sup>rd</sup> ed. Brenner BM, Rector FC Jr (Eds.). Philadelphia: WB Saunders Co; 1986.

Gutierrez G, Wulf ME. Lactic acidosis in sepsis: a commentary. Int Care Med 1996;22:6-16.

Marino PL. The ICU Book. 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998.

Miller RD. Anesthesia. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000.

Savoia G, SIAARTI Study Group. Postoperative pain treatment. SIAARTI Recommendations 2010. Minerva Anesthesiol 2010;76:657.

Warillow SJ, Weinberg L, Parker F et al. Perioperative fluid prescription, complications and outcomes in major elective open gastrointestinal surgery. Anaesth Intensive Care 2010;38:259.

Weisberg LS. Pseudohyponatremia: a reappraisal. Am J Med 1989;86:315.

[www.asahq.org](http://www.asahq.org).

[www.americanheart.org/cpr](http://www.americanheart.org/cpr).

[www.siaarti.it](http://www.siaarti.it) (linee guida dolore postoperatorio).

# Complicanze postoperatorie

F. Basile, A. Biondi, M. Donati

Le complicanze postoperatorie costituiscono sin dalle origini della pratica dell'arte chirurgica un corollario e un rischio inevitabile di ogni intervento. L'esecuzione di un atto chirurgico più o meno invasivo porta con sé un rischio ineliminabile che una o più complicanze si presentino durante il decorso postoperatorio. L'attenzione dei chirurghi è stata quindi sempre focalizzata sull'identificazione dei fattori di rischio insiti nel paziente o nella procedura chirurgica, o persino sulle condizioni logistiche, ambientali e temporali nelle quali essa viene eseguita, così come sulla selezione delle indicazioni più appropriate per ogni singolo intervento chirurgico. Questo sforzo di ricerca, costantemente presente nella storia della chirurgia, è stato teso a ridurre al massimo il rischio di insorgenza di complicanze postoperatorie, o addirittura a elaborare formule predittive o score di quantificazione del rischio di insorgenza di complicanze. Per il chirurgo è infatti imperativo il tentativo di incidere preoperatoriamente riducendo il più possibile il rischio chirurgico, ove possibile, abbattendo il tasso di complicanze postoperatorie. Naturalmente ciò segna il solco della profonda differenza tra la chirurgia eseguita in condizioni di elezione e la chirurgia eseguita in condizioni di emergenza/urgenza. Se infatti in elezione il chirurgo può preparare al meglio il paziente, riducendo gli scompensi di organi e apparati, migliorando quello che gli anglosassoni definiscono il *performance status* e, in definitiva, abbattendo il rischio di complicanze, lo stesso non può dirsi per gli interventi eseguiti in emergenza/urgenza nei quali non si ha il tempo di preparare adeguatamente il paziente per il tavolo operatorio. Queste considerazioni rendono contezza di come il tasso di complicanze di qualunque intervento eseguito in urgenza sia sempre

superiore al medesimo intervento eseguito in elezione e rendono comprensibile lo sforzo dei chirurghi di dilazionare spesso l'atto operatorio, magari attraverso delle metodiche "ponte" mininvasive e/o di radiologia interventistica complementari e ausiliarie alla chirurgia. Per esempio come nei casi di occlusione intestinale nei pazienti anziani in cui si è diffusa la pratica dello stenting del colon, al fine di ripristinare transitoriamente la canalizzazione ostacolata meccanicamente e quindi di dominare gli scompensi degli equilibri idroelettrolitico, acido-base e lo stato di alterazione nutrizionale e disproteidemia, che accompagnano questo quadro clinico spesso responsabili di complicanze postoperatorie soprattutto nei pazienti anziani. Da queste brevi considerazioni si può facilmente comprendere quale sia l'attenzione, da parte dei chirurghi, tributata alla quantificazione del rischio in fase preoperatoria, alla preparazione del paziente per l'intervento e all'attenta sorveglianza del postoperatorio. Appare poi indispensabile sottolineare come la sempre maggiore attenzione rivolta a questo importante aspetto della scienza chirurgica sia stata ulteriormente stimolata dai riflessi medico-legali sempre più rilevanti nella professione chirurgica da un punto di vista dei costi sia sociali sia assicurativi. Tali tendenze, iniziate qualche decennio fa nei Paesi anglosassoni, sono ormai divenute ubiquitarie in tutti i Paesi in cui si pratica una medicina moderna. Una trattazione dettagliata, completa ed esaustiva di ogni possibile complicanza che si può presentare nel postoperatorio sarebbe pressoché impossibile; purtuttavia qui ci si limiterà a fornire uno schema di carattere generale, trattando le complicanze di più frequente osservazione e accennando a grandi linee al trattamento delle stesse. Come ogni aspetto dotato di notevole complessità nella scienza medica, le complicanze postoperatorie sono state nel tempo variamente classificate. Qui si farà riferimento alle classificazioni più diffuse e più utili per il discente, facilmente utilizzabili nella pratica clinica e maggiormente utilizzate dalla comunità scientifica.

## **Rischio chirurgico**

Prima di accennare alle singole complicanze e alla classificazione generale, è opportuno parlare del rischio chirurgico. Il rischio chirurgico è da quantificare preliminarmente come elemento predittivo delle complicanze postoperatorie. È intuitivo che tale valutazione sia necessaria per mettere in atto metodologie di prevenzione della complicanza indispensabili nella preparazione preoperatoria del paziente. Sono stati elaborati negli anni alcuni indici probabilistici che quantificano il rischio preoperatorio sulla base di

score. Il *Charlson index* (Tab. 8.1) è uno dei più noti, anche se datato, così come, da un punto di vista prettamente anestesilogico, l'ASA score, che è universalmente utilizzato e largamente validato da numerosi studi, elaborato dall'American Society of Anesthesiologists (Tab. 8.2). Soffermarsi su vantaggi e svantaggi dei singoli indici va oltre le finalità del presente capitolo, basti qui considerare che numerosi sono gli score proposti ma che nessuno ha la pretesa capacità onnicomprensiva di quantificare in maniera esatta il rischio chirurgico. Il Charlson index assegna un punteggio sulla base delle comorbidità del paziente, classificandole per qualità e aggiungendo un punto per ogni decade oltre i 40 anni.

**Tab. 8.1.** Score di riferimento dell'indice di Charlson.

#### **Patologia**

- 1 ■ Infarto del miocardio (all'anamnesi, non soltanto segni ECG)
  - Insufficienza cardiaca congestizia
  - Vasculopatia periferica (incluso l'aneurisma aortico  $\geq 6$  cm)
  - Malattia cerebrovascolare
  - Demenza
  - Pneumopatia cronica
  - Malattie del connettivo
  - Ulcera peptica
  - Epatopatia di grado lieve (senza ipertensione portale, incluse le epatiti)
  - Diabete senza danno terminale d'organo (escluso quello controllato dalla dieta)
- 2 ■ Emiplegia
  - Nefropatia severa o moderata
  - Diabete con danno terminale d'organo (nefropatia, neuropatia, retinopatia)
  - Tumore con metastasi (escluso se  $> 5$  anni dalla diagnosi)
  - Leucemia (acuta o cronica)
  - Linfoma
- 3 ■ Epatopatia moderata o severa
- 6 ■ Tumore solido metastatico
- AIDS conclamato (non solo sieropositività)

Nota: al punteggio sovrastante si aggiunge 1 punto per ogni decade oltre i 40 anni.

**Tab. 8.2.** Classificazione ASA (American Society of Anesthesiologists) per l'inquadramento preoperatorio del rischio anestesilogico.

Normale, in buona salute, nessun disturbo organico, fisiologico, biochimico o psichiatrico. La malattia per la quale viene effettuato l'intervento è localizzata e

non può ingenerare disturbi sistemici

Paziente con malattia sistemica da lieve a moderata, causata sia dalla condizione morbosa per la quale viene effettuato l'intervento sia da altre patologie.

Ipertensione arteriosa ben controllata, storia di asma, anemia, uso di sigarette, diabete ben controllato, obesità lieve, età < 1 anno o > 70 anni, gravidanza

Paziente con disturbo sistemico severo o malattia di qualunque natura, anche se non è possibile definirne con certezza la gravità.

Angina, stato postinfartuale, ipertensione arteriosa non controllata, malattia respiratoria sintomatica (asma, BPCO)

Paziente con disturbo sistemico severo che lo pone in pericolo di vita, non sempre correggibile dall'intervento quando la causa è la malattia per la quale viene operato.

Angina instabile, insufficienza cardiaca congestizia, malattia respiratoria debilitante, insufficienza epatica e/o renale

Paziente moribondo che ha poche chance di sopravvivenza, ma viene comunque sottoposto a intervento per un estremo tentativo

(E): intervento in condizioni di emergenza.

Questa tendenza ad assegnare un rischio chirurgico in base all'età è stata in parte superata negli anni, poiché gli studi condotti dalle società scientifiche di chirurgia geriatrica hanno mostrato come l'età di per sé non rappresenti un rischio per lo sviluppo di complicanze, ma lo sarebbero le comorbidità che l'età porta con sé. Fatte salve queste considerazioni, non si può non osservare che l'età diventa un fattore di una certa influenza al presentarsi della complicanza, poiché nel paziente anziano risultano diminuite le capacità di compenso di organi e apparati.

## Classificazione delle complicanze

Le complicanze postoperatorie possono essere grossolanamente classificate in locali e sistemiche in relazione alla sede di presentazione clinica. Le complicanze locali sono più strettamente legate all'esecuzione dell'atto chirurgico, alle modalità tecniche e alle tecnologie utilizzate, nonché ai materiali impiegati (suture, protesi, collanti ecc.), ma possono essere condizionate nella loro insorgenza dallo stato generale del paziente, dall'eventuale presenza di comorbidità, nonché dalla somministrazione di sostanze farmacologiche durante l'anestesia e dopo l'intervento. Pertanto, è sempre utile considerare le complicanze locali anche in considerazione dello stato generale del paziente. Al contrario, una complicanza locale può fare precipitare lo stato generale del paziente; per esempio, una deiscenza anastomotica del colon può determinare in seguito alla peritonite consensuale uno stato settico generalizzato e condurre all'exitus il paziente. Quindi è presente un doppio filo di collegamento tra complicanze postoperatorie locali e generali che deve essere tenuto



in considerazione data la visione olistica del paziente chirurgico che il chirurgo, pur in epoca “superspecialistica”, deve sempre mantenere. In relazione poi alle modalità di presentazione temporale di una complicanza, possiamo classificarle in precoci e tardive. Quanto si debba estendere il periodo di osservazione postoperatoria al fine di considerare una complicanza come conseguente all’atto chirurgico o semplicemente come nuovo evento clinico sganciato dal precedente atto terapeutico, è oggetto di dibattito ed è cosa difficile da definire. Viene generalmente condivisa l’opinione che ogni evento clinico che si verifica entro 30 giorni dall’atto chirurgico può essere considerato una complicanza postoperatoria. Tuttavia, si definirebbero così le complicanze postoperatorie precoci, mentre quelle apparse dopo i 30 giorni si definirebbero complicanze postoperatorie tardive. Infatti in alcuni ambiti particolari, come per esempio nella chirurgia epato-bilio-pancreatica, il decorso postoperatorio viene considerato fino a 90 giorni, data la possibilità di insorgenza di complicanze entro tale periodo (fino a 3 mesi dall’intervento) in questo tipo di chirurgia. Inoltre è nata nel tempo l’esigenza di classificare le complicanze in relazione al grado di gravità con cui esse si presentano. L’assenza di una classificazione semplice e condivisa è stata causa per molti anni di controversie nella letteratura chirurgica per l’impossibilità di parlare una lingua comune e, quindi, di poter paragonare in maniera scientificamente corretta trattamenti chirurgici diversi. I chirurghi si limitavano infatti a classificare le complicanze individualmente come di gravità lieve, moderata ed elevata sulla base di un’interpretazione personale senza riscontri classificativi-obiettivi. A tale proposito, l’introduzione della classificazione di Dindo-Clavien nel 2004 ha costituito un punto di svolta semplice, pratico e di immediato utilizzo. La **classificazione di Dindo-Clavien** propone di classificare le complicanze postoperatorie in cinque gradi di gravità (Tab. 8.3). Tale classificazione ha il grande merito di semplificare il problema, di essere universalmente utilizzabile indipendentemente dalla specialità chirurgica e dall’ambito specialistico d’organo sul quale si esegue l’atto chirurgico, di non essere influenzata dall’evoluzione temporale inevitabile delle terapie per le patologie chirurgiche e di essere di utilizzo semplice, immediato e intuitivo. Per tale motivo, la si propone qui come classificazione principale delle complicanze. Tali caratteristiche sono confermate dall’immediata diffusione che questa classificazione ha conosciuto dopo la sua introduzione in numerosi ambiti chirurgici. Una sinossi delle complicanze locali e sintetiche è rappresentata nella **Tabella 8.4**.

**Tab. 8.3.** Classificazione di Dindo-Clavien delle complicanze postoperatorie.

## Definizione

Grado di deviazione dal normale decorso postoperatorio senza la necessità di trattamento farmacologico o chirurgico, endoscopico e di radiologia interventistica. Terapie permesse: antiemetici, antipiretici, analgesici, diuretici ed elettroliti; fisioterapia. Questo grado include anche le infezioni di ferita aperte al letto del malato

**Grado II:** necessità di trattamenti farmacologici esclusi nel grado I.

Sono incluse anche trasfusioni di sangue e nutrizione parenterale

**Grado III:** necessità di trattamenti chirurgici, endoscopici o di radiologia interventistica

**Grado IV:** non in narcosi

**Grado V:** in narcosi

**Grado VI:** complicanza che minaccia la vita del paziente (incluso stroke ischemico, emorragia cerebrale e subaracnoidea, ma escludendo i TIA) richiedente ricovero in terapia intensiva

**Grado VII:** disfunzione di singolo organo (inclusa la dialisi)

**Grado VIII:** IV-b

**Grado IX:** morte del paziente

**Grado X:** se il paziente soffre di una complicanza che comporta disabilità al momento della dimissione, si aggiunge il suffisso "d". Questa sigla indica la necessità di un follow-up per valutare completamente la complicanza

MOF: disfunzione multiorgano; TIA: attacco ischemico transitorio.

**Tab. 8.4.** Tavola sinottica delle principali complicanze postoperatorie

### Sistemiche

- **Febbre** postoperatoria
- **Pneumoniti** (atelettasia, polmoniti, pneumotrache ecc.)
- **Defezioni circolatorie** (infarto, aritmie, embolia polmonare, shock cardiogeno)
- **Fistolizzazione**
- **Gastropatie** (ulcera da stress, ileo postoperatorio)
- **Deiscenza, occlusione intestinale ecc.)**
- **Deiscenza del rene** (insufficienza renale acuta, ritenzione d'urina, cistiti ecc.)
- **Da ricovero prolungato** (trombosi venosa, flebiti, infezioni da catetere vescicale, infezioni da catetere venoso centrale, piaghe da decubito)
- **Altre** (pancreatite acuta postoperatoria, MOF, parotite postoperatoria, complicanze neuropsichiche)

MOF: disfunzione multiorgano.

## Complicanze locali

Tra le complicanze locali si devono necessariamente elencare: sieroma, ematoma, infezione, deiscenza, necrosi, fistolizzazione e eviscerazione.

In relazione esclusivamente all'incisione chirurgica cutanea, devono

essere distinti dalle complicanze postoperatorie immediate gli esiti a lungo termine, che sono le cicatrici ipertrofiche e i cheloidi, e i laparoceli, che costituiscono entità nosografiche ben definite e per la cui trattazione estesa si rimanda ai relativi capitoli della presente opera.

## **Sieroma**

Complicanza frequente degli interventi chirurgici, spesso il sieroma è reattivo al posizionamento di protesi di materiale alloplastico che incrementano la reazione da corpo estraneo e quindi il versamento di liquido. L'incisione cutanea con sezione dei vasi linfatici rappresenta spesso una concausa. Frequente è l'accumulo di liquido di tipo sieroso in presenza di spazi morti residui. Il liquido sieroso è solitamente sterile in fase iniziale, di colorito giallastro e inodore. È costituito da siero, linfa, trasudato e/o prodotti della liponecrosi. Il suo accumulo determina un rischio di infezione e va quindi distinto dal pus (aspetto opaco, giallo-verdastro, puzzolente). L'antibioticoterapia postoperatoria è pertanto mirata a prevenire la sovrainfezione del sieroma. Il buon affrontamento dei margini della ferita e del tessuto sottocutaneo e la minimizzazione del trauma dei vasi linfatici possono ridurre l'incidenza di questa complicanza. Il sieroma si forma infatti più frequentemente nei soggetti con tessuto adiposo ben rappresentato, o dopo estese dissezioni di linfonodi e di vasi linfatici. Molti chirurghi preferiscono posizionare dei drenaggi al fine di ridurre l'accumulo di liquido che potrebbe andare incontro a infezione. Non esiste un atteggiamento univoco e condiviso riguardo l'uso dei drenaggi sia in sede sottocutanea sia in cavità addominale. Anche le evidenze scientifiche sono poche e quindi l'uso del drenaggio al fine di prevenire la formazione dei sieromi rimane un orientamento individuale o di scuola chirurgica. Il sieroma inoltre può disturbare la cicatrizzazione della ferita ritardandola; un bendaggio compressivo della ferita, assieme all'ormai caduta in disuso borsa del ghiaccio, è un altro presidio terapeutico che dovrebbe ridurre il rischio di insorgenza di sieromi.

## **Ematoma**

La formazione di ematomi nella sede del trauma chirurgico è una delle complicanze più frequenti in chirurgia. La formazione di ematomi è favorita da alcuni fattori inerenti al paziente, quali coagulopatie note e/o misconosciute, assunzione di farmaci anticoagulanti e/o antiaggreganti, o patologie intercorrenti che allunghino notevolmente l'INR (per es. una colestasi di lunga durata con alterazione del circolo enteroepatico della vitamina K). Si aggiungano poi i fattori legati all'intervento, quali un accesso difficile alla superficie chirurgica

cruentata, un'emostasi imperfetta, le legature dei vasi insufficienti o difettose per una tecnica chirurgica scorretta o per un difetto dei materiali di sutura; non ultimi, i fattori legati agli organi sui quali si opera, alcuni dei quali presentano di per sé un rischio emorragico, quali il fegato, la milza, la tiroide, il rene e il surrene, poiché costituiti da parenchimi riccamente vascolarizzati; ovverossia patologie degli stessi che determinino una particolare fragilità dei parenchimi o alterino la bilancia coagulativa e quindi favoriscano l'emorragia, quali per esempio la cirrosi, le splenomegalie, l'insufficienza renale cronica ecc.

Se ben delimitati, gli ematomi possono autotamponarsi; al contrario, se non autolimitantisi, determinando instabilità emodinamica (soprattutto in cavità addominale) e caduta significativa dei valori di emoglobina plasmatica, necessitano di un pronto intervento emostatico ed evacuativo, con il reintegro della volemia attraverso plasma expander e/o trasfusioni di sangue. L'evacuazione di voluminosi ematomi è necessaria al fine di prevenire le sovrainfezioni batteriche con la formazione di ascessi (dato che il sangue è un terreno di coltura batterico); inoltre la presenza di ematomi ostacola e ritarda la guarigione delle ferite. Talora, in alcune sedi, il drenaggio di raccolte ematiche può essere eseguito con metodiche di radiologia interventistica, come il posizionamento di drenaggi in maniera eco- o TC-guidata.

## **Necrosi**

Ogni ferita chirurgica, se soggetta a eccessiva tensione, compressione e/o deficit di perfusione, può andare incontro a necrosi ([Fig. 8.1](#)). Un altro fattore di rischio per questa complicanza è rappresentato dalle terapie radianti postoperatorie.



**Fig. 8.1.** Necrosi di stomia.

Le aree di necrosi si possono infettare e, per tale motivo, devono essere asportate attraverso toilette chirurgica. Le aree di necrosi costituiscono infatti non solo un rischio infettivo, ma anche un ostacolo al completamento del processo riparativo.

## **Infezione**

In conseguenza di quanto esposto, le ferite chirurgiche che presentano una delle complicanze sin qui elencate presentano un maggiore rischio di sovrainfezione batterica, con evoluzione del quadro locale, verso la formazione di un flemmone, un ascesso, una linfangite e/o con drenaggio spontaneo verso l'esterno con fistolizzazione. I pazienti maggiormente esposti all'insorgenza di questa complicanza sono i soggetti diabetici, defedati, in stato di malnutrizione, affetti da insufficienza epatica o renale o malattie immunodepressive, così come i pazienti che sono stati sottoposti per lungo tempo a terapie farmacologiche immunosoppressive. I batteri aerobi Gram+ cutanei sono i principali responsabili di infezioni cutanee, negli interventi di resezione intestinale o, in generale, negli interventi coinvolgenti i visceri addominali, il rischio è legato alla presenza massiccia di germi Gram- che abitano il tubo digerente e che diventano francamente patogeni, se riscontrati su striscio di ferite cutanee.

## **Deiscenza di ferita**

La deiscenza di una ferita chirurgica può avvenire precocemente in

acuto per un brusco aumento della pressione addominale in presenza di una tecnica di sutura imperfetta (cfr. paragrafo “[Eviscerazione](#)”), oppure in seguito a un processo di cicatrizzazione incompleto o disturbato da fattori intercorrenti (stati anemici o deficit di perfusione per problemi cardiocircolatori, stati disprotidemici o di malnutrizione, dismetabolismi, tensione eccessiva sulla linea di sutura), che possono determinare un cedimento della linea di sutura e deiscenza della ferita chirurgica ([Fig. 8.2](#)). Spesso tale complicanza è sostenuta anche da ematomi localizzati e/o sieromi che turbano il processo cicatrizziale. La deiscenza espone inoltre il tessuto sottocutaneo al rischio di infezioni e impone una detersione della ferita con lavaggi frequenti.

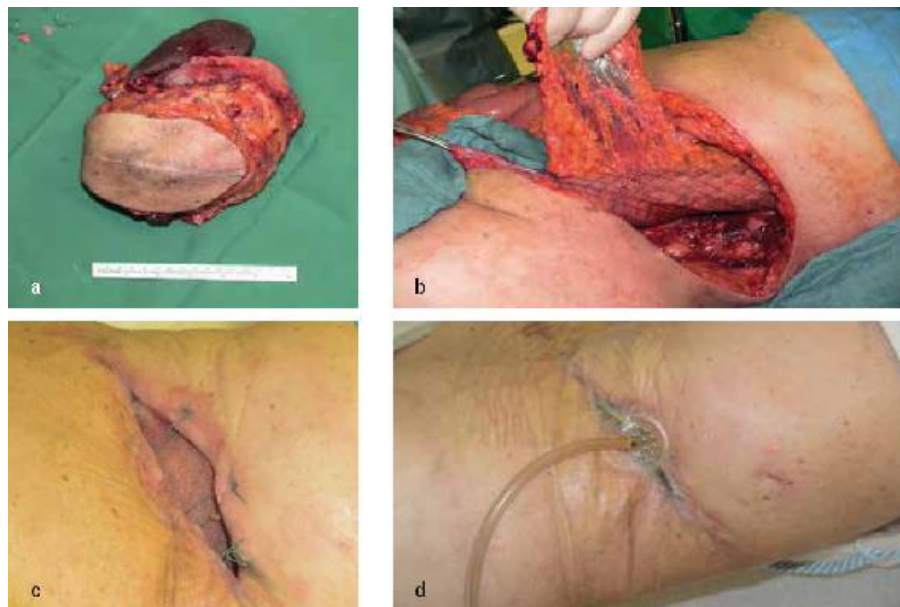


**Fig. 8.2.** Deiscenza di ferita. (a) Asportazione di tumore desmoide della parete *en bloc* con pancreas distale, milza e flessura colica sinistra; (b) la notevole perdita di sostanza viene ricostruita con *mesh* di materiale alloplastico; (c) deiscenza di ferita (si evidenzia sul fondo della breccia chirurgica la *mesh*); (d) guarigione per seconda intenzione favorita da pompa per il vuoto (*vacuum pump*).

Negli ultimi anni si è fatto strada l'uso di medicazioni avanzate che dovrebbero accelerare il processo di guarigione per seconda intenzione, oppure l'uso della pompa per il vuoto che incrementa la crescita del tessuto di granulazione e accelera la cicatrizzazione di ferite con perdita di sostanza.

## Fistolizzazione

È spesso conseguente a una cicatrizzazione imperfetta e/o incompleta, o all'evoluzione di un ematoma/ascesso nella sede del trauma chirurgico, o a una sutura accidentale di un viscere cavo contiguo

anche a una protesi posizionata nella parete. Può anche costituire la conseguenza di una patologia infiammatoria cronica misconosciuta preoperatoriamente, come la malattia di Crohn. Si determina la formazione di un'ulcera canalicolare con scarsa tendenza alla guarigione e fuoriuscita di materiale purulento, maleodorante e talora proveniente da un viscere cavo (colon-intestino, vescica, vagina, colecisti, vie biliari ecc.).

Nella diagnosi, oltre all'esame clinico con la determinazione della qualità del materiale e della quantità giornaliera per stabilire se la fistola sia o meno ad alta portata, sono fondamentali la dimostrazione e lo studio del decorso del tragitto fistoloso anche attraverso fistolografia e/o esame TC (Fig. 8.3).

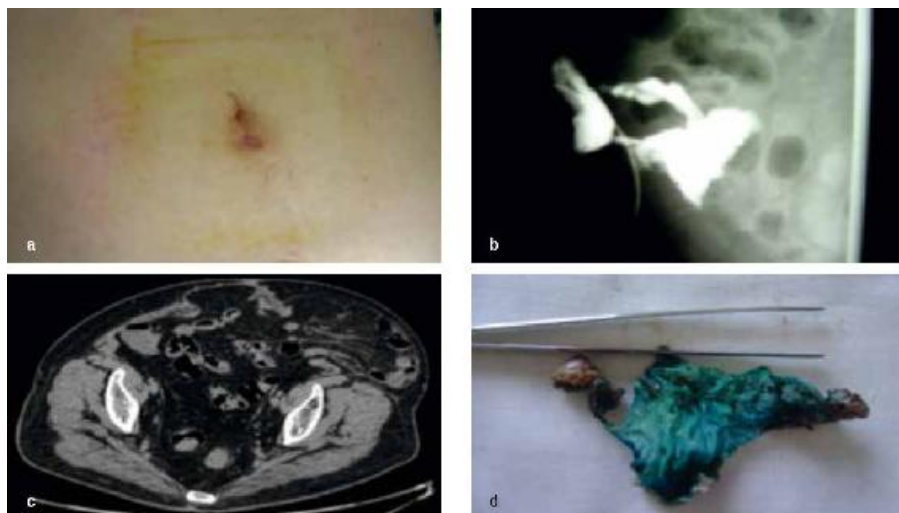


**Fig. 8.3.** Fistola post-ernioplastica. (a) In regione ombelicale si evidenzia un orifizio fistoloso con fuoriuscita di materiale; la diagnosi è confermata dalla fistolografia con contrasto (b) e dall'esame TC (c) che evidenzia anche il coinvolgimento della *mesh*; (d) reperto operatorio in cui si dimostra la *mesh* che è stata rimossa *en bloc* con il tragitto fistoloso.

Il trattamento delle fistole non ha un indirizzo univoco e dipende dal tipo di fistola, dalla natura del materiale che ne fuoriesce e dalla sua portata (quantitativo giornaliero di liquido). In linea generale, per indurre la guarigione i trattamenti sono mirati o all'esclusione dell'organo che ne alimenta la fuoriuscita o al miglioramento delle condizioni locali di cicatrizzazione, mirando a ottenere un tessuto di granulazione in attiva rigenerazione e una condizione di miglioramento nutrizionale generale, anche attraverso l'uso dell'alimentazione parenterale.

## Eviscerazione

Si tratta di un'evenienza postoperatoria eccezionale, causata da un'eccessiva pressione addominale causatasi dopo la sutura diretta di

una laparotomia. Si determina una rottura completa della sutura parietale con eviscerazione improvvisa del contenuto della cavità addominale in sede sottocutanea, durante l'immediato periodo postoperatorio.

Tale condizione necessita purtroppo di un reintervento con confezionamento di nuova sutura parietale.

Sono maggiormente soggetti a tale complicanza i soggetti obesi, con notevole pressione addominale, nei quali si è avuta intraoperatoriamente una perdita di sostanza della parete, o che dopo alcuni reinterventi hanno subito una progressiva retrazione dei lembi parietali con rigidità della cavità peritoneale, edema dei visceri con relativo aumento di volume e conseguentemente difficoltà di riposizionamento dei visceri in cavità addominale e sutura della breccia parietale. In questi soggetti, le manovre di ventilazione positiva o stati bronchitici latenti determinati dalle manovre di estubazione possono determinare violenti aumenti della pressione addominale, con sforzi prolungati, spasmi e colpi di tosse o conati di vomito ripetuti che possono determinare improvvisamente la rottura della sutura parietale e di conseguenza l'eviscerazione improvvisa.

## **Complicanze sistemiche**

Le complicanze sistemiche o generali possono essere qui nosograficamente raggruppate per organo o apparato, come di seguito descritto.

### **Febbre postoperatoria**

Il monitoraggio della temperatura corporea rappresenta uno dei cardini dell'osservazione del paziente nel periodo postoperatorio in ogni tipo di intervento chirurgico. L'andamento della febbre rappresenta una preziosa informazione da integrare con i dati laboratoristici e i segni clinici locali e generali al fine di diagnosticare in anticipo l'eventuale insorgenza di una complicanza. La febbre postoperatoria – 37,2-37,5 °C fino a 38 °C con andamento continuo-remittente nei primi giorni postoperatori – è un segno aspecifico di flogosi e di reazione organica allo stress chirurgico e solitamente non ha significato clinico, in quanto appartiene alla normale “fisiologia” del periodo postoperatorio. Da tenere invece in considerazione particolare sono le puntate febbrili oltre 38-38,5 °C, che insorgono con brivido e sono poi seguite da sfebbramento con sudorazione profusa.



Tale febbre di tipo intermittente è una delle prime spie dell'insorgenza di una complicanza settica ed è accompagnata sovente da un aumento della PCR e degli indici di fase acuta con leucocitosi e spostamento della formula leucocitaria verso destra (neutrofilia relativa). Cause maggiormente frequenti di febbre intermittente postoperatoria possono essere le infezioni urinarie (spesso da catetere), le polmoniti o le faringiti e le febbri da catetere venoso centrale. Inoltre, ogni raccolta ascessuale endoaddominale può determinare l'insorgenza di una febbre di tipo intermittente con tipiche puntate febbrili di tipo serotino. Il riconoscimento di sintomi d'organo d'accompagnamento (tosse, disuria, meteorismo intestinale e turbe della canalizzazione ecc.) deve fare eseguire al clinico una diagnostica strumentale ragionata e una terapia antibiotica mirata.

La terapia antibiotica inizialmente empirica andrebbe successivamente orientata sui risultati dell'emocoltura e dell'antibiogramma; a tal proposito il momento migliore per l'esecuzione del prelievo ematico è in concomitanza delle puntate febbrili.

## **Apparato respiratorio**

---

### **Versamento pleurico**

È un'evenienza non infrequente dopo interventi sull'addome superiore, soprattutto dopo epatectomie maggiori e splenectomie. Si determina spesso per una transitoria ipomobilità reattiva del diaframma. Negli interventi toracotomici e/o toracoscopici la formazione di un versamento pleurico postoperatorio rappresenta pressoché la regola ed è necessario, pertanto, al termine di ogni intervento toracotomico, posizionare uno o più drenaggi toracici in aspirazione tipo Bulau o *similia*, al fine di evitare problemi disventilatori dovuti alla compressione parenchimale polmonare. Allorquando i versamenti pleurici sono di lieve entità (circa 100-300 mL) evidenziabili come piccole faldine liquide ai radiogrammi del torace, in assenza di sintomatologia clinica, possono essere trattati conservativamente e tutt'al più può essere instaurata una profilassi antibiotica soprattutto in pazienti anziani, cardiopatici e defedati. Ovviamente gli stati di malnutrizione con disprotidemia preoperatoria, e/o cardiopatie da stasi possono favorire l'insorgenza di versamenti pleurici postoperatori.

Laddove il versamento dovesse complicarsi con una sovrainfezione (con l'insorgenza di febbre intermittente, dolore toracico puntorio, leucocitosi con neutrofilia, aumento della PCR e altri indici di fase acuta ecc.), ovvero se il paziente dovesse diventare dispnoico con i relativi riflessi cardiocircolatori dovuti all'aumento del versamento pleurico, si rende necessario eseguire l'evacuazione del versamento attraverso il posizionamento ecoguidato di drenaggi toracici, nel

primo caso, anche l'instaurazione di una terapia antibiotica adeguata.

## **Pneumotorace**

Lo pneumotorace rappresenta una complicanza temibile nel postoperatorio; è più spesso causata da sfortunate manovre anestesiológicas perioperatorie quali per esempio: un'intubazione difficile in pazienti affetti da tracheomalacia, una ventilazione polmonare positiva tipo PEEP in pazienti con bolle pleuriche o enfisemi bollosi, oppure il posizionamento di un catetere venoso centrale nel perioperatorio che si complica con un'accidentale puntura pleurica e conseguente pneumotorace. Talvolta anche manovre chirurgiche per interventi addominali sul diaframma, sul giunto esofago-gastrico, sul fegato, oppure durante interventi per gozzi immersi, timectomie o paratiroidectomie si possono verificare delle lesioni accidentali della pleura parietale e/o mediastinica.

Se lo pneumotorace è di lieve entità (la diagnosi è facilmente eseguita con una radiografia del torace), si riassorbe spontaneamente senza necessità di trattamenti; viceversa, pneumotoraci massivi o che si riforniscono causando collasso del polmone si manifestano con dispnea, cianosi e ipossia e necessitano di un pronto drenaggio in aspirazione della cavità pleurica fino all'ottenimento del "polmone a parete".

## **Atelettasia**

L'atelettasia polmonare rappresenta una delle complicanze più frequenti in chirurgia, anche se in molti casi può avere un decorso subclinico. Frequentemente è effetto delle abbondanti secrezioni postoperatorie che tendono a ostruire in maniera distrettuale i bronchi, i bronchioli e gli alveoli polmonari. In aggiunta, il dolore postoperatorio e alcuni farmaci possono deprimere l'efficienza del *drive* ventilatorio, non consentendo un'adeguata distensione polmonare. È una complicanza di precoce insorgenza (prima-seconda giornata postoperatoria). Può essere semplicemente un quadro radiologico di stria atelettasica con decorso subclinico o manifestarsi con atelettasia di aree più estese con dispnea, febbre, tachicardia e tachipnea e colorazione rosa dei pomelli (zigomi). All'auscultazione si rilevano fini rantoli crepitanti alle basi polmonari.

In questi casi, è necessario instaurare una terapia con fluidificanti e broncodilatatori, associando una fisioterapia respiratoria. L'aspirazione tracheo-bronchiale eseguita al letto del paziente, spesso in terapia intensiva, è talora indispensabile nelle prime fasi. Tutti gli interventi di chirurgia addominale maggiore e toracica dovrebbero essere seguiti da una precoce fisioterapia respiratoria al fine di ridurre l'incidenza di questa complicanza.

## Polmonite

Le polmoniti postoperatorie sono una complicanza relativamente frequente, soprattutto dopo interventi eseguiti sull'addome superiore, dopo prolungate intubazioni, oppure in pazienti predisposti perché affetti da broncopneumopatie croniche ostruttive (BPCO), bronchiectasie, enfisema polmonare o in pazienti defedati e/o diabetici. Queste condizioni patologiche determinano ristagno di secrezioni bronchiali, ipoventilazione alveolare e diminuzione dei meccanismi di difesa contro le infezioni. Particolarmente insidiose sono le polmoniti nosocomiali contratte soprattutto nei reparti di terapia intensiva, cui sono soggetti pazienti dalle intubazioni prolungate o lungodegenti nei reparti di rianimazione poiché sostenute da bacilli multiresistenti selezionati in ambienti con elevata somministrazione di antibiotici. Alcune polmoniti nell'immediato postoperatorio sono *ab ingestis*, possono cioè essere causate da manovre di intubazione difficile, o in pazienti con contenuto gastrico poiché operati in urgenza/emergenza o che non si è potuto preparare adeguatamente con il canonico digiuno preoperatorio; oppure in pazienti con rigurgiti importanti in fase di induzione della narcosi.

Dal punto di vista eziologico, le polmoniti postoperatorie sono sostenute principalmente da batteri Gram+, come lo stafilococco, e Gram-, come *Pseudomonas*, *Klebsiella* e *Proteus*. Le polmoniti micotiche da *Candida* e *Aspergillus*, così come da citomegalovirus, sono più frequenti nei pazienti immunocompromessi.

Il quadro clinico è dominato da dispnea e polipnea, con febbre e, nei casi più gravi, ipossia e cianosi. Il paziente decombe caratteristicamente in posizione semiseduta e si associano quadri febbrili variabili, sudorazione, malessere generale e caratteristici quadri radiografici del torace.

Il quadro radiologico mostra un diffuso opacamento dei lobi polmonari interessati spesso con tenue velatura degli sfondati pleurici come da versamento pleurico consensuale.

Le terapie antibiotiche ad ampio spettro inizialmente e successivamente mirate sull'analisi dell'escreato sono sovente efficaci per eradicare i bacilli responsabili. A esse va sempre associata la broncoaspirazione, soprattutto nei pazienti allettati e nelle terapie intensive.

È doveroso nel postoperatorio mettere in atto le manovre di prevenzione di siffatte complicanze polmonari attraverso mobilitazione precoce e ginnastica respiratoria.

## Mediastinite

La mediastinite è una complicanza postoperatoria fortunatamente rara, più frequente dopo interventi sulla cavità toracica, per contaminazione esterna o più spesso dopo deiscenza anastomotica di

anastomosi intratoraciche (per es. dopo esofagectomia). Altre cause possono essere manovre di posizionamento di catetere venoso centrale prive di successo che determinano la formazione di ematomi soggetti successivamente a infezione e/o successivi al posizionamento di port per chemioterapia. È una complicanza temibile perché gravata da elevata mortalità e caratterizzata da febbre elevata a 39-40 °C e da leucocitosi spiccata con rapida evoluzione verso lo shock settico.

## **ARDS**

L'ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome), o polmone da shock, si riferisce a un particolare quadro polmonare, in cui si forma un'infiltrazione emorragica degli alveoli, a carico di uno o di entrambi i polmoni, con ostacolo agli scambi gassosi; l'edema interstiziale con migrazione di monociti associato a questo quadro alveolare è responsabile della comparsa di febbre, dispnea, tachicardia, tosse; se l'emogasanalisi conferma l'ipossia, possono rendersi necessarie l'intubazione e la respirazione con pressione positiva. Il meccanismo patogenetico fondamentale alla base di questa complicanza è stato riconosciuto nell'iperattivazione intravascolare dei meccanismi coagulativi e della flogosi. Dopo la lesione dell'endotelio vascolare e la formazione di microemboli, si determina una lesione della membrana basale con migrazione endoalveolare di cellule del sangue. Contemporaneamente, per attivazione lisosomiale si verificherebbero un danno interstiziale e la digestione del surfattante con collasso alveolare conseguente ed edema interstiziale. L'ARDS può complicare un quadro di pancreatite acuta anche postoperatoria e si genera frequentemente nelle fasi finali di una disfunzione multiorgano (MultiOrgan Failure, MOF). Questa sindrome, determinata da un notevole trauma polmonare, può insorgere anche in seguito a intervento chirurgico, poiché esso è già una condizione di per sé di stress dell'apparato respiratorio; è gravata ancora oggi da elevata mortalità. L'ARDS determina in tempi rapidissimi un'insufficienza respiratoria acuta con acidosi respiratoria, ipercapnia, ipossia e cianosi che non rispondono alla somministrazione di ossigeno.

L'ARDS è gravata da una mortalità dell'80-90% in assenza di terapia. Viceversa, in presenza di un supporto ventilatorio adeguato e di terapia aggressiva e precoce, la mortalità scende al 30-40%. I pazienti che superano la fase acuta tendono a sviluppare una sindrome respiratoria di tipo restrittivo.

## **Apparato cardiocircolatorio**

---

Nell'immediato periodo postoperatorio possono insorgere le più varie

complicanze o quadri di scompenso cardiocircolatorio, naturalmente favoriti da patologie cardiache preesistenti, come aritmie quali tachicardia e fibrillazione. È possibile anche l'insorgenza di ischemia o infarto fino allo shock cardiogeno per la cui trattazione si rimanda a testi specifici; qui si menzioneranno le complicazioni più subdole e spesso sottovalutate: la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare.

### **TVP (trombosi venosa profonda)**

La trombosi venosa profonda (TVP) è una tipologia di trombosi che si verifica in una vena profonda; a essa sono conseguenti l'embolia polmonare e la sindrome post-tromboflebitica. Le sedi più frequenti sono rappresentate dalle vene del polpaccio (surali e gemellari) e della giunzione femoro-poplitea a livello del canale di Hunter. La vena femorale profonda è una sede tipica di TVP. L'obesità, l'età avanzata con difficoltà deambulatorie, il prolungato allettamento, gli stati di ipercoagulabilità, gli stati settici e gli interventi di chirurgia maggiore sull'addome, così come l'uso della laparoscopia, sono condizioni predisponenti per l'insorgenza di una TVP degli arti inferiori. I suoi sintomi sono: dolore o crampo al polpaccio che, dopo 1-2 giorni, può gonfiare dolorosamente, con un lieve stato febbrile con brividi e sudorazione.

Il pericolo maggiore di questa complicanza è che il coagulo si stacchi e causi un embolo. Un embolo è un corpo estraneo (coagulo di sangue, adipe, aria) che si stacca dal suo sito originario e viene trasportato dal flusso ematico. Esiti a lungo termine delle TVP sono le sindromi post-tromboflebitiche (la cui descrizione dettagliata esula dagli scopi di questo capitolo) e le ulcere post-tromboflebitiche. La diagnosi di TVP viene posta, oltre che sulla base dell'esame clinico, soprattutto attraverso l'esecuzione di un esame eco-color-Doppler ([Fig. 8.4](#)).

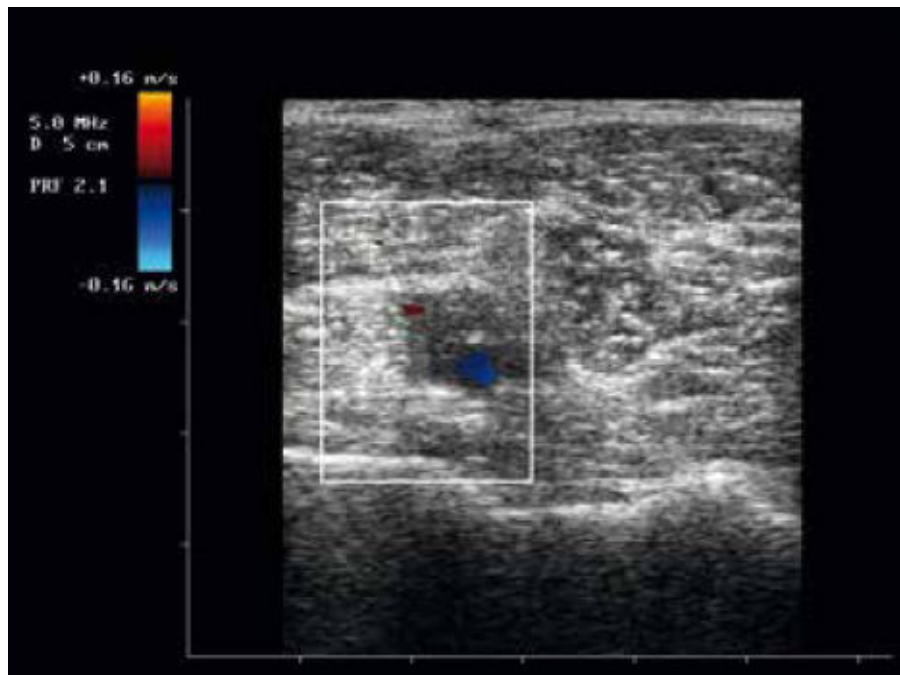


**Fig. 8.4.** Trombosi venosa profonda. L'esame eco-color-Doppler evidenzia la presenza di materiale iperecogeno (trombo) all'interno del tratto femoro-popliteo (canale di Hunter) della vena femorale superficiale. Si evidenzia anche un difetto di riempimento del segnale colore al centro del vaso.

La terapia da instaurarsi tempestivamente consiste nell'utilizzo, anche fino a 6 mesi, di anticoagulanti e fibrinolitici nel tentativo di ricanalizzare il vaso trombizzato. È sempre consigliabile eseguire anche una radiografia del torace al fine di monitorare un'eventuale embolia polmonare.

## Embolia polmonare

Quando l'embolo raggiunge il lato destro del cuore e occlude l'arteria polmonare, determinando un'embolia polmonare massiva, si manifestano: dolore acuto e penetrante al torace, dispnea, diaforesi, agitazione e cianosi, pupille dilatate, polso frequente, irregolare; inoltre può sopraggiungere la morte improvvisamente.

Nei casi più fortunati, laddove la complicità sia prontamente riconosciuta e la struttura ospedaliera sia adeguatamente attrezzata, l'unico atto terapeutico radicale è l'embolectomia polmonare, intervento di chirurgia toracovascolare maggiore gravato da una mortalità non indifferente.

Quando l'embolia polmonare non è completa, il che si verifica fortunatamente nella maggioranza dei casi, il paziente ha una sintomatologia più lieve caratterizzata da dispnea, aritmia o dolore

toracico.

Bisogna in tal caso procedere a terapia fibrinolitica e trombolitica con infusione in pompa di calciparina e successiva sostituzione con anticoagulanti orali per lungo tempo (fino anche a 6 mesi). Fondamentale è il follow-up seriato con esami eco-color-Doppler degli arti inferiori (sede delle trombosi) ravvicinati per valutare l'evoluzione dei trombi e con radiogrammi del torace per monitorare l'evoluzione del quadro polmonare.

## **Apparato escretore**

---

### **Insufficienza renale acuta**

L'insufficienza renale acuta rappresenta una complicanza non rara nel periodo postoperatorio, soprattutto dopo chirurgia maggiore. Sono maggiormente predisposti i soggetti monorene con ridotta funzione renale già in fase preoperatoria, con ridotta clearance della creatinina o portatori di patologie come il diabete, l'ipertensione o glomerulopatie di varia eziologia che possono slatentizzarsi nel postoperatorio o scompensarsi anche in seguito a crisi transitorie del tono cardiocircolatorio o alla somministrazione di farmaci intra- e postoperatori che sovraccaricano la funzione renale. Il monitoraggio dei livelli di creatininemia e azotemia postoperatoria è quindi un cardine fondamentale nell'osservazione postoperatoria del paziente. Altri segni clinici indiretti sono la comparsa di edemi (soprattutto agli arti inferiori) e di rumori umidi alle basi polmonari. Gli stati disprotidemici (anche antecedenti all'intervento come nella cirrosi epatica) o la malnutrizione (per es. nei casi di ileo meccanico) possono peggiorare il decorso di questa complicanza e renderne più difficile il trattamento. In aggiunta, in questi frangenti anche la diagnostica postoperatoria risulta limitata dall'impossibilità di utilizzare mezzi di contrasto che sovraccaricherebbero ulteriormente l'emuntorio renale.

Talora una corretta reidratazione del paziente e una moderata stimolazione con farmaci diuretici può risolvere la complicanza; nei casi con notevole innalzamento dei valori di creatininemia e ridotta clearance renale, è necessario procedere a trattamento dialitico.

L'insufficienza renale acuta è poi invariabilmente presente in tutte le fasi avanzate delle gravi peritoniti e in generale negli stati settici e nello shock settico, così come nello shock cardiogeno e ipovolemico e complica sempre i quadri di MOF.

### **Ritenzione acuta d'urina**

Si verifica più frequentemente in pazienti che hanno subito interventi chirurgici al retto, all'ano, alla vagina, al basso addome o per ernioplastica soprattutto in anestesia spinale.

Sono maggiormente esposti a questa complicanza i pazienti maschi, di età avanzata, affetti da ipertrofia prostatica o che hanno subito traumi spinali o affetti da patologie neurologiche antecedenti l'atto chirurgico.

La causa sembra sia uno spasmo dello sfintere vescicale con mancato recupero del coordinamento collo vescicale-detrusore. L'iperdistensione della vescica (globo vescicale) determina senso di peso sovrapubico e dolore. La vescica è palpabile in sede sovrapubica e delimitabile alla percussione talora fino all'ombelicale trasversa (globo vescicale). L'iperdistensione determina emissione di urina in piccole quantità per rigurgito (iscuria paradossa), con stranguria e pollachiuria con persistenza di notevole ristagno di urina in vescica. Può esservi anche pollachiuria (30-60 mL di urina ogni volta, cioè ogni 15-30 minuti circa), oppure vi può essere anche un continuo sgocciolamento di urina. Nelle fasi avanzate il dolore e l'iperdistensione vescicale possono attivare riflessi spinali con contrattura riflessa e dolorosa degli arti inferiori. Naturalmente la stasi urinaria predispone al rischio di infezioni vescicali e al rigurgito vescico-ureterale, con il rischio di pielonefriti ascendenti.

È necessario posizionare un catetere vescicale e svuotare lentamente la vescica per evitare che lo svuotamento improvviso e violento determini un'emorragia per rexi all'interno della vescica. È buona norma eseguire anche lavaggi con disinfettanti vescicali e antibiotici.

## **Sistema nervoso**

---

In fase precoce, nella prima-seconda giornata, è possibile osservare una forma di delirio neuropsichico dovuto talvolta a un risveglio incompleto o a una particolare sensibilità a farmaci utilizzati durante l'anestesia o, più frequentemente negli anziani, a stati di obnubilamento del sensorio legati a deficit di ossigenazione cerebrale anche transitoria. Quest'ultima può essere determinata da una ventilazione imperfetta, o da un'incompleta ripresa dell'efficienza dell'escursione ventilatoria, o a riflessi cardiocircolatori per bassa pressione, o da deficit di pompa cardiaca in soggetti cardiopatici.

Non raramente, soprattutto nei pazienti anziani, si possono osservare nel postoperatorio, alterazioni del tono dell'umore fino a vere e proprie sindromi depressive.

Talvolta in terapia intensiva al risveglio i pazienti possono manifestare sindromi dispercettive uditive, o visive fino a vere e proprie allucinazioni e stato confusionale. Un riposo adeguato con isolamento sono di solito sufficienti alla ripresa spontanea del paziente.

Nel postoperatorio gli alcolisti, per astinenza transitoria da alcol,



possono presentare una forma di delirio con agitazione psicomotoria nota come *delirium tremens*.

## Apparato gastroenterico

---

Una complicanza possibile con una certa frequenza dopo ogni tipo di intervento chirurgico è l'ulcera da stress. Si tratta di una vera e propria ulcerazione gastrica o, prevalentemente, duodenale che, oltre al dolore, comporta rischi di sanguinamento e di perforazione; la prevenzione con farmaci antiulcera (specie con inibitori dei recettori  $H_2$ , cimetidina, ranitidina o derivati, o con gli inibitori della pompa protonica, quali l'omeprazolo o derivati) è la misura più efficace.

Tutti gli interventi chirurgici sull'addome con apertura della cavità peritoneale, manipolazione dei visceri, confezionamento di anastomosi, sezione di mesi con relativa innervazione associati alla somministrazione di farmaci anestetici, soprattutto di morfinici che paralizzano la peristalsi intestinale, predispongono il paziente all'insorgenza di complicanze dell'apparato gastroenterico. Un ileo prolungato postoperatorio spesso è dovuto a una lunga manipolazione delle anse, alla presenza di versamento liquido, all'età avanzata del paziente, alla durata della narcosi e all'infusione di farmaci oppiacei, a ipopotassiemia, all'uso di antiblastici o anticolinergici. Anche traumi della colonna vertebrale, se antecedenti all'intervento, possono favorire la comparsa di ileo. La ripresa della peristalsi postoperatoria avviene normalmente tra la seconda e la quarta giornata se il paziente ha subito una laparotomia, circa 24 ore in anticipo se l'intervento è avvenuto per via laparoscopica. La paralisi gastrica dura circa 2 giorni, quindi il posizionamento del sondino nasogastrico è necessario fino alla terza giornata nelle grandi laparotomie; una prolungata paralisi gastrica o un ileo postoperatorio prolungato devono fare sospettare l'insorgenza di complicanze endoaddominali (infezioni addominali, occlusione intestinale, deiscenza anastomotica ecc.).

È necessario pertanto eseguire in questi casi un accurato esame obiettivo addominale, monitorare l'andamento della febbre e controllare gli esami di laboratorio. È sempre opportuno anche controllare la ferita, i drenaggi addominali e il ristagno gastrico. Può essere opportuno eseguire una diagnostica per immagini attraverso TC addominale o ecografia, o radiogrammi diretti dell'addome. Alcuni pazienti possono poi presentare un arresto della peristalsi anche qualche giorno dopo l'avvenuta canalizzazione (ileo postoperatorio tardivo). Le cause più frequenti di ileo tardivo sono: ascessi addominali, deiscenze anastomotiche, perforazione di ulcere peptiche, invaginazione intestinale e/o ernie interne, formazione di aderenze e

angolature dei visceri. È importante monitorare anche il carattere delle feci, che alla ripresa della canalizzazione dopo interventi di resezione intestinale possono essere di consistenza diminuita e colorito alterato. Dopo resezione colica non infrequentemente la ripresa avviene con scariche simil-diarroiche brunastre o talora con coaguli dovuti alla presenza dell'anastomosi. Il perdurare del sanguinamento e la sua significatività emodinamica devono orientare su un'eventuale risoluzione operativa. Una melena postoperatoria deve anche fare considerare una slatentizzazione postoperatoria di un'eventuale ulcera da stress o da farmaci. La comparsa di diarrea postoperatoria può essere addebitabile anche all'uso prolungato di antibiotici che depauperano la flora batterica intestinale. Diarrea muco-sanguinolenta dopo resezioni retto-coliche può anche essere una spia di una deiscenza anastomotica e quindi va monitorata con attenzione. Una stipsi prolungata postoperatoria può essere dovuta all'abuso di oppiacei, all'allettamento prolungato in pazienti anziani, nei quali non infrequentemente si formano dei fecalomi, o a dolicomegacolon.

È consigliabile un uso moderato dei catartici in queste fasi del postoperatorio, puntando più sulla precoce mobilitazione dei pazienti, sul riequilibrio delle alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico, sull'idratazione abbondante e su un'alimentazione ricca di fibre.

Una menzione speciale merita poi la colite pseudomembranosa che può essere considerata come una vera e propria complicanza iatrogena. Essa consiste in una grave forma dissenterica (diarrea muco-sanguinolenta), legata solitamente a prolungate terapie antibiotiche, che sembrerebbe essere favorita forse da una non perfetta vascolarizzazione del grosso intestino. L'agente eziologico è il batterio anaerobio *Clostridium difficile*.

Il trattamento di questa temibile complicanza sono la sospensione dell'antibiotico e la terapia reidratante (liquidi e sali); nei casi gravi può essere indicato l'impiego della vancomicina.

## **Sindrome del compartimento addominale**

La sindrome del compartimento addominale è una complicanza dovuta all'innalzamento della pressione endoaddominale al di sopra di 8 mmHg. Essa è caratterizzata dall'induzione di una serie di scompensi che investono vari organi e apparati e, se non è prontamente riconosciuta e trattata, è quasi invariabilmente letale. L'aumento della pressione endoaddominale, dopo un'iniziale induzione dell'aumento della gittata cardiaca prespremitura del circolo splancnico, determina

riduzione del ritorno venoso per compressione cavale e portale, inducendo un'insufficienza cardiocircolatoria. A essa si associano sofferenza ischemica della mucosa intestinale e compressione diaframmatica con riduzione dell'escursione respiratoria con ipossia e ipercapnia. All'esame obiettivo, il paziente presenta una notevole tensione addominale con i segni dello scompenso circolatorio e respiratorio. La diagnosi di certezza si pone con la misurazione della pressione endocavitaria attraverso catetere vescicale.

L'unico trattamento efficace noto è la decompressione chirurgica della cavità addominale tramite laparostomia, che è assolutamente indicata allorquando la pressione endoaddominale superi 25 mmHg. Se il trattamento decompressivo è tempestivo, la mortalità può ridursi a circa il 50%.

### **Complicanze da ricovero prolungato**

Impossibile non menzionare una categoria di complicanze di grande importanza in ogni specialità chirurgica: le complicanze da prolungato allettamento. Tra di esse la più nota e frequente è la formazione di piaghe da decubito. Tali lesioni si localizzano tipicamente in regione sacrococcigea soprattutto in pazienti di terapia intensiva o con disturbi neuromotori. Esse si generano per una concomitanza di fattori: il prolungato allettamento con immobilità e compressione diretta dei tegumenti da parte della regione sacrococcigea, l'assenza di cambio di posizione o decubito dei pazienti, l'umidità locale dovuta talvolta a incontinenza coesistente. Le erosioni che si formano rapidamente per difetto di perfusione si ulcerano e si infettano rapidamente generando aree di necrosi (Fig. 8.5), che necessitano talora diversi mesi di trattamento giornaliero e intensivo per la *restitutio ad integrum*.



**Fig. 8.5.** Piaga da decubito. Si evidenzia la caverna esito del processo necrotico con esposizione dell'osso sacro.

La toilette chirurgica dell'ulcera, l'uso di materassi antidecubito, la detersione e la disinfezione giornaliera della ferita e il cambio frequente di decubito del paziente sono i cardini di una terapia efficace per queste lesioni talvolta di guarigione lunga e difficile.

Caratteristica anche dei lunghi periodi di ricovero con infusioni su vena periferica sono le flebiti, che si manifestano con dolore locale, arrossamento, gonfiore e la palpabilità di un cordone duro lungo il decorso delle cannule da infusione. Si determinano in seguito a lunghi periodi di infusione di farmaci, soprattutto se soluzioni ipertoniche o irritanti, o di medicinali predisponenti come per esempio il ferro in fusione negli stati anemici.

La terapia consiste nel cambio di posizione della cannula e nell'applicazione di farmaci antinfiammatori e cortisonici per via topica.

Tale complicanza può anche manifestarsi, come già accennato, nel cateterismo venoso centrale, con sintomi più importanti di tipo generalizzato.

Anche la TVP menzionata in precedenza può essere considerata una complicanza dovuta ad allettamento prolungato. Si comprende quindi come al giorno d'oggi si dia sempre maggiore rilievo ai programmi di mobilitazione precoce dei pazienti con riabilitazione immediata e ripresa rapida delle funzioni deambulatorie, digestive e respiratorie.

Tali esigenze sono testimoniate dalla diffusione dei programmi di day surgery e dalla sempre maggiore attenzione ai programmi di riabilitazione postoperatoria, cioè in ultima analisi a una sempre maggiore gestione multidisciplinare del paziente in cooperazione con fisiatri e fisioterapisti.

## Conclusioni

Si può facilmente comprendere, da questa disamina sintetica delle principali complicanze postoperatorie e dalle problematiche a esse connesse, come l'attenta osservazione del paziente nel periodo postoperatorio rappresenti un complemento indispensabile nella formazione del chirurgo, poiché la pronta diagnosi e il tempestivo trattamento delle complicanze sono parimenti importanti quanto la preparazione preoperatoria e l'atto chirurgico. Il monitoraggio postoperatorio del paziente attraverso le moderne metodiche diagnostiche deve però sempre seguire il prudente adagio dei clinici dell'antichità, sintetizzabile nel motto *observatio et ratio*. Ciò significa che, a fronte dei notevoli progressi della tecnologia, insostituibili rimangono il rigore dell'osservazione del malato e il ragionamento sulla base dei dati clinici strumentali e di laboratorio.

## Lettere suggerite

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.

D'Amico DF. *Chirurgia Generale. Fisiopatologia, clinica e terapia*. Padova: Piccin; 2006.

Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205-13.

Gallone L, Galliera M. *Chirurgia*. 7<sup>a</sup> ed. Milano: Casa Editrice Ambrosiana; 2005.

Townsend C. *Sabiston Textbook of Surgery. The biological basis of modern surgical practice*. 19<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2012.

Viale J-P, Duperret S, Branche P et al. Complicanze respiratorie postoperatorie. *EMC – Anestesia-Rianimazione* 2008;1-18 [Article 36-422-A-10].

# Infezioni chirurgiche

F. Rovera, R. Dionigi

### Infezioni nosocomiali

Le infezioni chirurgiche, ovvero le infezioni che complicano il decorso postoperatorio, rientrano nel contesto delle infezioni nosocomiali. Si definiscono così le infezioni insorte durante il ricovero in ospedale, o dopo le dimissioni del paziente, che al momento dell'ingresso non erano manifeste clinicamente, né erano in incubazione. Sono l'effetto della progressiva introduzione di nuove tecnologie sanitarie, che se da una parte garantiscono la sopravvivenza a pazienti ad alto rischio di infezioni, dall'altra consentono l'ingresso dei microrganismi anche in sedi corporee normalmente sterili. Un altro elemento cruciale da considerare è l'emergenza di ceppi batterici resistenti agli antibiotici, visto il largo uso di questi farmaci a scopo profilattico o terapeutico.

Negli ultimi anni, l'assistenza sanitaria ha subito profondi cambiamenti. Mentre prima gli ospedali erano il luogo in cui si svolgeva la maggior parte degli interventi assistenziali, a partire dagli anni Novanta sono aumentati sia i pazienti ricoverati in ospedale in gravi condizioni (quindi a elevato rischio di infezioni ospedaliere), sia i luoghi di cura extraospedalieri (residenze sanitarie assistite per anziani, assistenza domiciliare, assistenza ambulatoriale). Da qui la necessità di ampliare il concetto di infezioni ospedaliere a quello di infezioni correlate all'assistenza sanitaria e sociosanitaria.

Le persone a rischio di contrarre un'infezione nosocomiale sono innanzitutto i pazienti e, molto più raramente, il personale ospedaliero, gli assistenti, gli studenti e i tirocinanti.

La suscettibilità alle infezioni aumenta in alcune condizioni:

- età (neonati, anziani);
- presenza di altre infezioni o di gravi comorbidità (tumori,

- immunodeficienza, diabete, anemia, cardiopatie, insufficienza renale);
- malnutrizione;
  - traumi, ustioni;
  - alterazioni dello stato di coscienza;
  - trapianti d'organo.

I principali meccanismi di trasmissione sono:

- contatto diretto tra una persona sana e una infetta, soprattutto tramite le mani;
- contatto tramite le goccioline emesse nell'atto del tossire o starnutire da una persona infetta a una suscettibile che si trovi a meno di 50 cm di distanza;
- contatto indiretto attraverso un veicolo contaminato (per es. endoscopi o strumenti chirurgici);
- trasmissione dell'infezione a più persone contemporaneamente, attraverso un veicolo comune contaminato (cibo, sangue, liquidi di infusione, disinfettanti ecc.);
- via aerea, attraverso microrganismi che sopravvivono nell'aria e sono trasmessi a distanza.

Circa l'80% di tutte le infezioni ospedaliere riguarda quattro sedi principali: il tratto urinario, le ferite chirurgiche, l'apparato respiratorio, le infezioni sistemiche (sepsi, batteriemie). Le più frequenti sono le infezioni urinarie, che da sole rappresentano il 35-40% di tutte le infezioni ospedaliere. Tuttavia, negli ultimi anni si sta assistendo a un calo di questo tipo di infezioni e a un aumento delle batteriemie e delle polmoniti (Fig. 9.1).

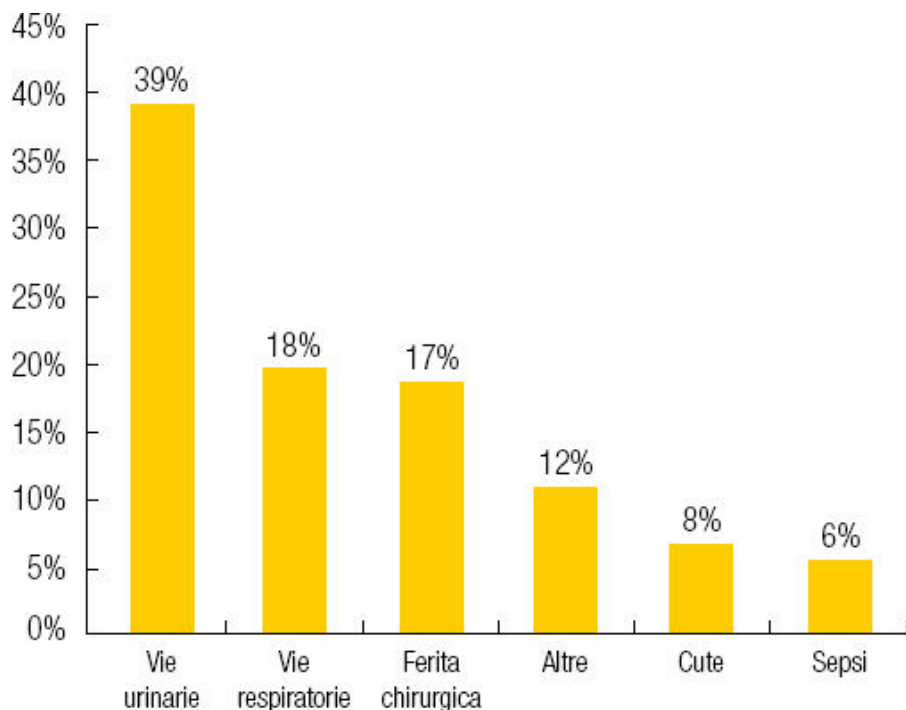


**Fig. 9.1.** Tipologia delle infezioni nosocomiali.

### Infezione del sito chirurgico (infezione di ferita)

Tra le infezioni nosocomiali, le infezioni della ferita rappresentano una delle complicanze più frequenti; queste infezioni si associano a un aumento significativo della durata di degenza, dei costi e della mortalità attribuibile. Vi sono numerosi studi che dimostrano come sia possibile ridurre il rischio di infezioni di ferita, attraverso l'adozione di programmi di intervento: la sorveglianza continuativa e gli *audit* periodici dei dati contribuiscono a ridurre i tassi di questo tipo di infezione.

Alcune comorbilità e particolari situazioni cliniche sono considerate elementi aggravanti che aumentano il rischio di infezioni del sito chirurgico.

Esse sono:

- diabete;
- obesità;
- tabagismo;
- uso di steroidi;
- malnutrizione;
- prolungata degenza ospedaliera preoperatoria;
- trasfusioni perioperatorie (la trasfusione perioperatoria di



emoderivati allogenici contenenti leucociti rappresenta un apparente fattore di rischio per lo sviluppo di infezioni batteriche);

- colonizzazione nasale da *Staphylococcus aureus* nel preoperatorio (fattore di rischio indipendente più significativo per infezione di ferita nel contesto della chirurgia cardiotoracica);
- farmaco-resistenza;
- età avanzata;
- alterazione della risposta immune;
- interventi di chirurgia protesica e trapiantologia.

L'infezione del sito chirurgico può essere limitata alla superficie di incisione (superficiale), può interessare i tessuti profondi, può interessare altri organi e spazi.

*L'infezione di ferita limitata alla superficie dell'incisione* (superficiale) si manifesta entro 30 giorni dalla data dell'intervento e interessa solo la cute e/o il tessuto sottocutaneo dell'incisione.

Il paziente ha almeno uno dei seguenti segni:

- secrezione purulenta dall'incisione superficiale;
- isolamento di un microrganismo da colture di fluidi o tessuti dell'area di incisione;
- almeno uno dei seguenti segni e sintomi di infezione: dolore o sensazione di tensione, tumefazione, arrossamento, calore e riapertura intenzionale della ferita a opera del chirurgo.

*L'infezione del sito chirurgico che interessa i tessuti profondi* si manifesta entro 30 giorni dalla data dell'intervento in assenza di impianto protesico o entro 1 anno in presenza di impianto protesico e l'infezione sembra essere correlata all'intervento. Coinvolge i tessuti molli profondi (per es. fascia e muscoli adiacenti) limitrofi all'incisione.

Il paziente ha almeno uno dei seguenti segni o sintomi:

- secrezione purulenta a partenza dai tessuti profondi non coinvolgente organi e spazi limitrofi all'incisione;
- incisione profonda spontaneamente deiscende o intenzionalmente aperta dal chirurgo; quando il paziente presenta almeno uno dei seguenti segni o sintomi: febbre ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ), dolore e/o tensione localizzata, a meno che la coltura del sito sia negativa;
- presenza di ascesso o di altre evidenze di infezione osservate all'esame diretto, durante reintervento o attraverso esami radiologici o istopatologici.

*L'infezione del sito chirurgico che interessa organi e spazi* si manifesta entro 30 giorni dalla data dell'intervento in assenza di impianto protesico o entro 1 anno in presenza di impianto protesico. L'infezione

è correlata all'intervento e coinvolge un qualsiasi distretto anatomico (organo o spazio), che sia stato inciso o manipolato durante l'intervento.

Il paziente presenta almeno uno dei seguenti segni o sintomi:

- secrezione purulenta da un tubo di drenaggio posizionato all'interno di un organo o spazio;
- isolamento di microrganismi da colture ottenute in modo asettico da fluidi o tessuti provenienti o appartenenti a organi o spazi;
- presenza di ascesso o di altre evidenze di infezione osservate all'esame diretto, durante il reintervento o attraverso esami radiologici o istopatologici.

## Classe di intervento

L'intervento può essere classificato rispetto alla probabilità e al grado di contaminazione della ferita al termine dell'intervento chirurgico. Di seguito la classificazione adottata dalla comunità chirurgica internazionale.

- *Interventi puliti*: interventi chirurgici che non prevedono brecce nel tratto respiratorio, gastrointestinale, genitourinario. Interventi chiusi in prima istanza e, quando necessario, drenati con drenaggi chiusi. Gli interventi consecutivi a traumi non penetranti devono essere inclusi in questa categoria, se soddisfano i criteri precedenti.
- *Interventi puliti-contaminati*: interventi che interessano il tratto respiratorio, gastrointestinale o urinario, in condizioni controllate e senza contaminazione significativa della ferita. Vengono, in particolare, inclusi in questa categoria gli interventi sul tratto biliare, appendice, vagina e orofaringe, a condizione che non vi sia alcuna evidenza di infezione e non vi sia stata alcuna interruzione delle tecniche asettiche.
- *Interventi contaminati*: interventi consecutivi a un trauma recente, aperto. Interventi che comportano il non rispetto dell'asepsi (per es. massaggio a cuore aperto) o uno spandimento significativo del contenuto gastrointestinale o interventi che interessano un processo infiammatorio acuto, non purulento.
- *Interventi sporchi*: interventi su traumi di vecchia data con ritenzione di tessuti e interventi che interessano processi infettivi acuti purulenti o in presenza di perforazione di visceri. In questi interventi i microrganismi causa dell'infezione postoperatoria sono presenti sul campo operatorio prima dell'intervento.

Nella [Tabella 9.1](#) è riportata l'incidenza delle infezioni di ferita in relazione alla tipologia di intervento. Nella [Figura 9.2](#) sono indicate le modalità di gestione e di trattamento della ferita chirurgica infetta.

**Tab. 9.1.** Incidenza delle infezioni di ferita in relazione alla tipologia di intervento.

### Classi di interventi (%)

Pulito  
6,1  
Contaminato  
12,0  
Pulito-contaminato  
3,4  
Sporcato  
10,0

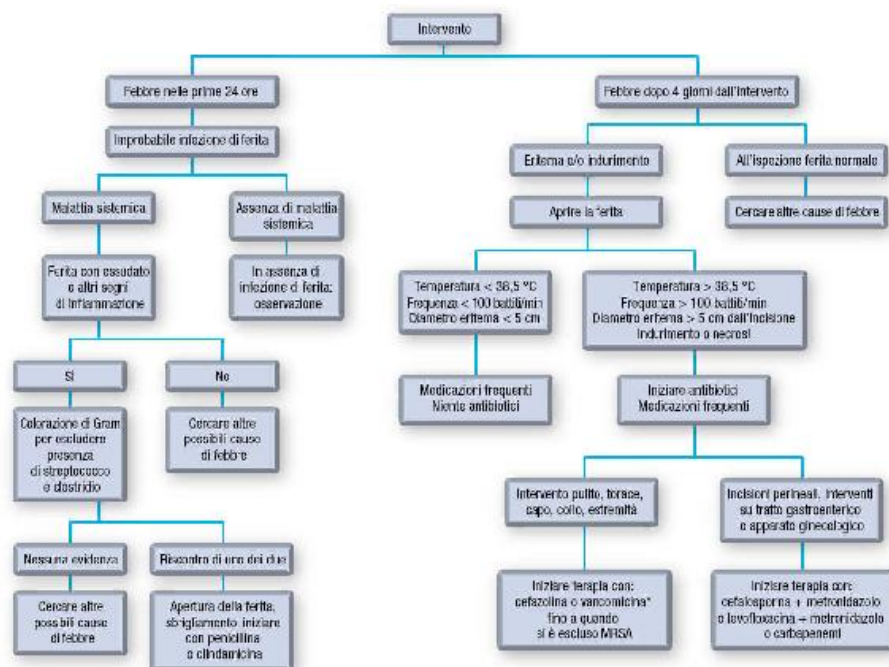


**Fig. 9.2.** Algoritmo per la gestione e il trattamento di ferita chirurgica infetta. (Da: Stevens DL et al. Clin Infect Dis 2014 Jul 15;59(2):e10-52; modificata.)

\*Per pazienti con allergia tipo 1 ad antibiotici  $\beta$ -lattamici. MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.

## Infezioni endoaddominali

Per infezioni endoaddominali si intendono le seguenti condizioni patologiche:

- infezioni limitate al singolo viscere (colecistite, appendicite, diverticolite, colangite, pancreatite, salpingite ecc.); esse possono complicarsi con peritonite anche in assenza di perforazione;
- peritoniti, a loro volte classificate in primarie, secondarie e terziarie;
- ascessi endoaddominali classificati in base alla loro sede e alla configurazione anatomica.

Il termine infezioni endoaddominali complicate (c-IAI) è utilizzato per indicare quelle infezioni che, originando da un viscere cavo, si estendono nello spazio peritoneale e danno origine o a un ascesso o a una peritonite; la loro risoluzione richiede contemporaneamente il trattamento chirurgico o il drenaggio percutaneo e una terapia antibiotica sistemica.

Se ne distinguono due tipi:

- c-IAI comunitarie: forme medio-moderate e forme gravi;
- c-IAI nosocomiali: corrispondono generalmente alle infezioni postoperatorie.

Il trattamento chirurgico si impone quando si realizzano le seguenti condizioni:

- ascessi endoaddominali (inclusi quelli a carico del fegato e della milza) che si sviluppino in pazienti operati e trattati con terapia antibiotica per non meno di 2 e non più di 5 giorni;
- appendicite perforata o ascesso appendicolare;
- diverticolite perforata complicata da ascesso;
- contaminazione fecale;
- colecistite complicata con evidenza di perforazione, empiema o gangrena;
- ulcera gastrica o duodenale perforata con sintomi insorti da oltre 24 ore;
- peritonite purulenta o peritonite con contaminazione fecale;
- perforazione del tenue con ascesso o contaminazione fecale.

La gravità e la frequenza di questa patologia, correlata a una mortalità particolarmente elevata, hanno indotto, nel 2012, 68 istituzioni mediche europee a realizzare uno studio multicentrico di tipo osservazionale della durata di sei mesi, con lo scopo di adottare, ove possibile, delle linee guida per un adeguato trattamento delle infezioni endoaddominali complicate.

Si ritiene utile riportare alcune osservazioni tratte da questo studio che è stato realizzato su 2.152 pazienti, 787 dei quali (36,5%) erano affetti da peritonite generalizzata mentre 1.365 (63,5%) presentavano peritonite circoscritta o ascessi. I vari tipi di infezione sono elencati nella [Tabella 9.2](#), ove si nota che l'origine più frequente della grave infezione è stata l'appendicite acuta: 798 casi (37%).

**Tab. 9.2.** Origine delle infezioni endoaddominali complicate.

**Origine dell'infezione**

**N = 2.152 (%)**

Appendicite

798 (37%)

| Localizzazione                     | Percentuale  |
|------------------------------------|--------------|
| Intestino tenue                    | 42,1 (15,0%) |
| Colica non diverticolare           | 38,7 (7,2%)  |
| Gastroduodenale                    | 37,3 (7,3%)  |
| Intestino crasso                   | 17,5 (7,1%)  |
| Intestino tenue                    | 4,2 (1,4%)   |
| Altro                              | 5,1 (1,1%)   |
| Malattia infiammatoria della pelvi | 10,8 (3,9%)  |
| Post-traumatica                    | 10,6 (2,3%)  |

Il quadro clinico, che si è presentato con modalità differenti, è definito nella **Tabella 9.3** e da esso si evince che nella maggior parte dei casi (20,7%) i pazienti lamentano dolori addominali diffusi, vi è contrazione di difesa della parete e aumento o riduzione della conta leucocitaria.

**Tab. 9.3.** Quadro clinico di pazienti con infezioni endoaddominali complicate.

**Razionalità clinica**

**N = 2.119 (%)**

Dolori (12,6%)

Dolori (18,9%)

Dolori (17,3%)

4.000

Dolori (3,2%)

Dolori (2,7%)

Dolori (3,2%)

Dolori (10,8%)

Dolori (15,4%)

T5 (38%)

T5 (28%)

Difesa della parete

Difesa della parete

Difesa della parete

T > 38 °C o < 36 °C

WBC > 12.000 o < 4.000

T: temperatura; WBC (White Blood Cell): leucociti.

Le indagini microbiologiche eseguite nel liquido peritoneale di questi pazienti affetti da infezioni endoaddominali complicate indicano la presenza in maggiore quantità di batteri aerobi sia Gram – sia Gram + e, in misura minore, anche di anaerobi. *Escherichia coli* è il Gram – più rappresentato (41,4%), mentre tra i Gram + prevale *Enterococcus faecalis* (11%). I *Bacteroides* sono invece gli anaerobi più rappresentati: il 64% di 197 casi in cui sono stati isolati batteri anaerobi (Tabb. 9.4 e 9.5).

**Tab. 9.4.** Batteri aerobi identificati nel liquido peritoneale in corso di infezioni endoaddominali complicate (N = 1.525).

**Aerobici Gram-****E. coli** (68,3%)**E. coli** (4,2%)**E. coli** resistente a cefalosporin**Klebsiella pneumoniae****Klebsiella pneumoniae** resistente a cefal**Enterobacter spp.****Proteus spp.****Pseudomonas aeruginosa****Altri** (8,1%)**Aerobici Gram+****Enterococcus faecalis****Enterococcus faecium****Staphylococcus aureus****Staphylococcus spp.****Altri** (5,7%)

**Tab. 9.5.** Batteri anaerobi identificati nel liquido peritoneale in corso di infezioni endoaddominali complicate.

**Razieriubi****N = 197 (%)****Bacteroides spp.****Bacteroides spp.** resistenti al metronidaz**Clostridium spp.****Clostridium spp.** resistenti al metronidaz**Altri** (27,9%)**Deficit immunitari e infezioni**

La tipologia di un'infezione è prevalentemente in relazione a singoli aspetti della risposta immunitaria che in un determinato paziente risultano inefficienti o depressi. Una deficienza dell'immunità umorale può comportare un'aumentata suscettibilità a infezioni causate dai tre gruppi maggiori di batteri incapsulati (pneumococco, emofilo e meningococco) e ad alcuni virus, mentre deficit dell'immunità cellulo-mediata facilitano infezioni da virus e da altri patogeni endocellulari. L'immunodeficienza o la depressione sia dell'immunità umorale sia di quella cellulo-mediata rendono i pazienti maggiormente esposti a infezioni dovute a ogni classe di microrganismi (Tab. 9.6). Pazienti immunodepressi, soprattutto per deficit dell'immunità cellulare, si presentano spesso con infezioni dovute a microrganismi che si incontrano frequentemente nell'ambiente perché eliminati da persone sane; queste infezioni sono definite opportunistiche.

**Tab. 9.6.** Caratteristiche cliniche delle immunodeficienze dell'immunità umorale (deficit di linfociti B) e dell'immunità cellulo-mediata (deficit di linfociti T).

## Deficit funzionali dei linfociti B

Batteripneumonia (infezioni polmonari), di meningite, colite batterica, tipici, miceti alcuni parassiti

## Diagnosi

Diminuzione dei linfociti

Diminuzione della produzione di anticorpi

Asiologia degli organi linfatici, possibile riduzione delle cellule gree para follicolari e corticali (tipicamente dipendenti)

Le cause di immunodeficienza o di immunosoppressione che possono causare infezioni opportunistiche sono:

- malnutrizione;
- infezioni ricorrenti;
- terapie immunosoppressive per riceventi di organi;
- chemioterapia;
- infezione da HIV;
- predisposizione genetica;
- danni ai tessuti tegumentari;
- trattamenti antibiotici;
- gravidanza;
- esposizione a radiazioni.

I deficit dell'immunità innata possono causare differenti tipi di infezioni microbiche, che dipendono dal tipo di cellule immunocompetenti coinvolte. Le deficienze del sistema complementare provocano infezioni che dal punto di vista clinico sono molto simili a quelle che si osservano nelle deficienze anticorpali, mentre l'inefficienza delle cellule natural killer (NK) inducono infezioni virali ricorrenti.

Si ritiene inoltre che gli adulti con gravi infezioni che si ripetono con frequenza siano portatori di alcune mutazioni genetiche che regolano le funzioni immunologiche.

## Particolari infezioni di interesse chirurgico

### Ascesso e flemmone

Un ascesso, o apostema, è una raccolta di pus in una cavità delimitata da una parete costituita da tessuto di granulazione.

L'ascesso si differenzia dall'empiema perché l'empiema è una raccolta purulenta che si crea all'interno di una cavità già presente. È caratterizzato da una regione centrale necrotica ricca di leucociti neutrofili e cellule necrotiche del tessuto, intorno alla quale vi è una zona di neutrofili vitali. La suppurazione è causata da un'infezione a opera di microrganismi detti piogeni (streptococchi o stafilococchi). All'esterno, la proliferazione di fibroblasti e di cellule parenchimali,

unitamente a una vasodilatazione periferica, indica l'inizio dei processi riparativi. I fibroblasti, infatti, creano con il tempo una parete di tessuto connettivo che limiterà la diffusione del processo infettivo. Si tratta della membrana piogenica, costituita da fibre di collagene prodotte dai fibroblasti.

I sintomi generali sono rappresentati da febbre e leucocitosi neutrofila; i sintomi locali, in caso di ascessi superficiali, da dolore, arrossamento e tumefazione della parte, con aumento della temperatura locale. Per gli ascessi profondi la sintomatologia varia con gli organi interessati.

La terapia è prevalentemente l'incisione chirurgica.

La progressiva necrosi del tessuto determina l'aumento di volume dell'ascesso, che così facendo preme sui tessuti circostanti.

Gli esiti possono essere:

- *maturazione*: ovvero lo svuotamento dell'ascesso verso l'esterno o verso una cavità;
- *flemmone*: il pus si diffonde nei tessuti circostanti seguendo le linee di minor forza, per esempio in cavità preformate o guaine;
- *fistola*: soluzione di continuo a forma di canale che mette in comunicazione l'ascesso con l'esterno o altra cavità;
- *piemia*: pus che penetra nel torrente sanguigno portando con sé residui di materiale necrotico e particelle di microrganismi patogeni.

Nel caso di mancato svuotamento dell'ascesso questo può, se di modesta entità, essere riassorbito con formazione di una cicatrice; se di entità maggiore non si può avere riassorbimento e si avrà la formazione di una cisti.

Il flemmone, invece, è un processo infiammatorio dei tessuti molli, causato da batteri piogeni e caratterizzato da tendenza diffusiva.

Il flemmone propriamente detto consiste nell'infezione, per lo più da streptococco, del connettivo cellulare che circonda i muscoli, i vasi sanguigni, gli organi profondi ecc. Inizialmente localizzata al punto di ingresso dei microrganismi, l'infezione stessa si estende rapidamente lungo le vie linfatiche.

Quando il carattere necrotico è prevalente, si parla di flemmone necrotico; quando in esso prevalgono i germi dell'infezione putrida, si parla di flemmone gangrenoso e gassoso.

I sintomi locali consistono nel dolore, nella tumefazione, nell'indurimento dei tessuti profondi, accompagnati dall'arrossamento dei tegumenti nelle forme suppurative, o dal colorito violaceo in quelle gangrenose. I sintomi generali consistono in febbre alta, stato generale piuttosto grave, talora ittero ecc.



La cura è essenzialmente chirurgica e consiste nell'incisione e nel drenaggio del flemmone.

## Echinococcosi

L'echinococcosi (o idatidiosi) cistica è un'antropo-zoonosi parassitaria causata dalla forma larvale di *Echinococcus granulosus*.

L'echinococcosi cistica è una parassitosi cosmopolita, ma è endemica nelle zone dove è più diffuso l'allevamento di ovini. Le regioni a maggiore prevalenza sono il bacino del Mediterraneo, i Balcani, il Medio Oriente e il Nord Africa, le regioni più meridionali del Sud America, l'Asia centrale, la Mongolia, lo Xinjiang e il Tibet in Cina, l'Africa orientale (Turkana-Kenya). In Italia è presente nelle regioni meridionali e nelle isole: in Italia si ha un'incidenza di 4 casi/100.000/anno, ma in Sardegna l'incidenza è di 20 casi/100.000/anno. Una regione è endemica se l'incidenza è maggiore di 10 casi/100.000/anno.

L'echinococco adulto vive nell'intestino tenue degli ospiti definitivi, canidi (cani, lupi, sciacalli, volpi, coyote), animali che si infestano cibandosi di visceri contaminati da cisti idatidee. Gli scolici (forme larvali) si fissano nei villi dell'intestino tenue e in 1-3 mesi diventano adulti. L'uomo si comporta come un ospite intermedio per accidentale ingestione di uova. La larva metacestode (esacanta) presente nell'intestino, entra in circolo e, per via venosa portale o per via linfatica, raggiunge il fegato, dove viene trattenuta dal filtro epatico e sviluppa una cisti idatidea epatica, oppure supera il filtro epatico e raggiunge il circolo polmonare, localizzandosi al polmone, oppure ancora salta il filtro polmonare e raggiunge il circolo sistemico, potendosi stabilire in qualsiasi organo.

La cisti idatidea è formata da:

- un pericistio fibroso, formato da tessuto infiammatorio e da tessuti circostanti dell'ospite;
- una membrana esterna, cuticolare, polisaccaridica, detta membrana chitinoso;
- una membrana interna (proligerica), sinciziale, vitale, che produce per gemmazione capsule proligeriche le quali contengono ciascuna una dozzina di protoscolici, che rimangono attaccati alla membrana.

La cisti contiene liquido idatideo (acqua ed elettroliti, proteine), sterile dal punto di vista batteriologico, e la cosiddetta "sabbia idatidea", costituita da protoscolici distaccati dalle vescicole proligeriche, da capsule proligeriche libere e da uncini distaccati da scolici morti.

Le cisti si localizzano nel fegato (50-80% dei casi), nel polmone (10-40%), nella milza (1-10%), nei muscoli (5%), nelle ossa (3%) (epifisi delle ossa lunghe, vertebre, bacino e cranio, cioè le ossa più

vascolarizzate), nei reni (2%), nell'encefalo (1%) e nel cuore (< 1%). La sintomatologia dell'echinococcosi si manifesta quando la cisti ha raggiunto un certo volume o quando, per la sua speciale sede, provoca disturbi funzionali più o meno gravi e vari secondo la sede. L'echinococcosi può provocare orticaria per il riassorbimento del liquido idatideo. Un'echinococcosi del fegato è caratterizzata da dolenzia e pesantezza all'ipocondrio destro con irradiazione alla spalla destra e occasionali disturbi gastroenterici. Le localizzazioni cerebrali provocano sintomi focali e generali, analoghi a quelli delle neoplasie cerebrali. Se queste non sono multiple e se la sede lo consente, l'ablazione neurochirurgica ne costituisce la terapia radicale. Nelle localizzazioni polmonari si hanno sintomi respiratori vari e, fra l'altro, occasionalmente emottisi.

La presenza di una cisti d'echinococco è confermata dall'esame radiologico, da ecografia e TC, e da particolari esami di laboratorio (eosinofilia del sangue, intradermoreazione di Casoni, deviazione del complemento di Ghedini-Weinberg).

Il decorso dell'echinococcosi è molto lento, anche di anni. Gli esiti sono o l'involuzione spontanea della cisti o la sua rottura. La prima avviene per morte del parassita; la rottura, invece, per progressivo aumento di volume della cisti e conseguente distensione della sua membrana, o per trauma, e può effettuarsi nelle vie biliari, nel peritoneo, nella cavità pleurica, nei bronchi; può essere associata a shock anafilattico.

La terapia chirurgica è stata per anni l'unico trattamento praticabile per l'idatidosi cistica ed è ancora considerato il trattamento di prima scelta, ma è associato a rilevanti tassi di morbidità, di mortalità (fino al 2%) e di recidiva (dal 2 al 25%).

Per le cisti epatiche:

- chirurgia radicale: cisto-pericistectomia o epatectomia parziale;
- chirurgia conservativa: endocistectomia aperta con o senza omentoplastica;
- chirurgia palliativa: drenaggio semplice di cisti infette o comunicanti.

Più radicale è l'intervento, maggiori sono i rischi intraoperatori e minori le recidive. Spesso l'uso pre- e postoperatorio del trattamento antiparassitario permette approcci meno aggressivi. Il trattamento associato, preoperatorio, con benzimidazolici riduce la pressione intracistica. Ancora non sono state stabilite la durata ideale del trattamento e l'efficacia: di solito si impiega l'albendazolo da 4 giorni prima a un mese dopo.

Per le cisti polmonari:

- chirurgia radicale: estrusione della cisti con tecnica di Barrett (endocistectomia senza aspirazione preliminare), pericistectomia e lobectomia;
- chirurgia laparoscopica: può essere impiegata per cisti periferiche o unilobari; parziale cisto-pericistectomia con drenaggio.

Ha molti vantaggi: non si deve aprire la cisti e si evita la contaminazione endoaddominale dei detriti parassitari; minore dolore postoperatorio, scarso ileo paralitico, breve degenza ospedaliera. La tecnica è complessa e necessita di un

## Amebiasi

Malattia infettiva, endemica soprattutto in alcuni Paesi tropicali (con focolai anche nel Sud Italia), dovuta a un protozoo, *Entamoeba histolytica*, che si localizza più comunemente nell'intestino, provocando ulcerazioni, emorragie e disturbi funzionali anche gravi.

Studi recenti hanno stimato una popolazione infetta di circa 500 milioni di persone nel mondo, ma di esse solo il 10% mostra segni clinicamente evidenti. La malattia risulta più diffusa in determinate popolazioni del Nord Africa, del Medio Oriente e del Centro-Sud America; inoltre, si sono registrati numerosi casi anche in paesi industrializzati come Stati Uniti e Giappone. In Italia i casi sono sporadici e la malattia colpisce prevalentemente persone con passato di turismo nelle zone endemiche.

L'infezione avviene quando il parassita penetra nell'organismo tramite ingestione di cibi o acqua infetti. L'amebiasi è trasmissibile con le feci in cui il parassita si ritrova, sia nella forma vegetativa sia in quella cistica. Esiste una forma acuta, che dura 12 settimane con dolori addominali, profusa enterorragia e astenia, e che può successivamente cronicizzarsi. Talora essa decorre senza diarrea, anzi con stitichezza. Le complicazioni più frequenti sono l'ascesso epatico e polmonare, meno frequente l'ascesso cerebrale, per trasmigrazione delle amebe per via sanguigna o linfatica. La cura si avvale di numerosi preparati: il cloridrato di emetina, lo ioduro di emetina-bismuto, alcuni composti arsenicali (stovarsolo) e iodossichinolinici (acido iodossichinolinsulfonico, attivo anche contro le forme cistiche dell'ameba), la cloroquina, la conessina, la tetramicina ecc.

Di interesse chirurgico è soprattutto l'ascesso epatico amebico.

L'insorgenza dell'ascesso amebico è più frequente nella terza-quinta decade di vita ed è più frequente nel sesso maschile, con un rapporto maschi:femmine di 10:1. L'infezione amebica avviene tramite l'ingestione di cisti amebiche. I trofozoiti, che rappresentano la forma attiva del parassita e che sono i responsabili delle lesioni tissutali, sono liberati dalle cisti in corrispondenza del tenue distale e dell'intestino crasso dove sopravvivono nutrendosi di batteri commensali e di metaboliti.

I trofozoiti raggiungono il fegato attraverso il circolo venoso portale e solitamente vanno incontro a distruzione, non appena raggiunto il circolo capillare epatico. L'occlusione trombotica indotta dalla presenza dei parassiti a livello delle più fini diramazioni portali porta a necrosi della parete vascolare e disseminazione intraepatica dei trofozoiti. Gli enzimi litici e la probabile attività citolitica del parassita causano la colliquazione di piccole aree epatiche e una successiva

confluenza nel vero e proprio ascesso epatico.

L'ascesso amebico può esordire drammaticamente oppure subdolamente, con considerevoli differenze nell'intensità e nella durata della sintomatologia.

I sintomi possono insorgere acutamente ed essere presenti da pochi giorni al momento della diagnosi, oppure persistere in maniera sfumata anche per mesi. La diagnosi è difficile e complessa poiché la ricerca di cisti amebiche e trofozoiti nelle feci può risultare positiva solo nel 15% dei soggetti con localizzazioni epatiche del parassita.

Il dolore in ipocondrio o epigastrio, la perdita di peso, la febbre e la compromissione delle condizioni generali sono le manifestazioni cliniche più frequenti. Il dolore, che può essere molto intenso ed è in genere esacerbato dalla palpazione dell'addome, è l'elemento più comune ed è presente in oltre il 90% dei pazienti.

Negli ascessi del lobo destro localizzati in prossimità della cupola epatica è frequente l'irradiazione all'arcata costale, alla spalla di destra e alla regione laterale destra del collo.

All'esame obiettivo dell'addome il fegato risulta incrementato di volume in oltre la metà dei casi. L'ittero, poco frequente, compare praticamente solo in caso di compressione delle vie biliari da parte di una grossa massa ascessuale localizzata sulla superficie inferiore del fegato in corrispondenza dell'ilo epatico.

Una spiccata leucocitosi è presente nel 75% dei casi. Anemia e ipoalbuminemia compaiono nel 50% dei casi. L'iperbilirubinemia compare nel 10% dei pazienti con ascesso amebico, ma gli indici di funzionalità epatica appaiono alterati, seppure di poco, almeno nel 25% dei casi. Raramente si assiste a un aumento significativo delle transaminasi.

L'esame ecografico e l'esame TC del fegato permettono in genere di rilevare accuratamente la presenza dell'ascesso che però spesso presenta caratteristiche indistinguibili da quelle di un ascesso da piogeni o di una metastasi colliquata; la positività di test sierologici e la rapida risposta alla terapia medica con metronidazolo confermeranno il sospetto diagnostico.

La terapia dell'ascesso amebico verte sostanzialmente su tre principi:

- utilizzo di farmaci amebicidi in ogni caso di sospetto ascesso amebico;
- in caso si renda necessaria l'evacuazione dell'ascesso, il drenaggio percutaneo eco-guidato;
- il drenaggio chirurgico va riservato ai casi di superinfezione batterica dell'ascesso.

## **Lectures suggerite**

Fischer JE, Weintraub R. Two senior surgeons' view: prevention of surgical site infection associated with colorectal operations. Am J Surg 2015

- Jun;209(6):1107-10.
- Fry DE, Surgical infections. New Delhi: JP Medical Publishers; 2013.
- Hechenbleikne E, Hobson D, Bennett J et al. Implementation of surgical quality improvement: auditing tool for surgical site infection prevention practices. *Dis Colon Rectum* 2015 Jan;58(1):83-90.
- Leaper D, Ousey K. Evidence update on prevention of surgical site infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2015 Apr;28(2):158-63.
- Menichetti F, Sganga G. Infezioni intraddominali: ambiti e definizioni – Intra-abdominal infections: definitions and classification. *Le infezioni in medicina* 2008 febbraio;S1:4-7.
- Sartelli M, Catena F, Ansaloni L et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study. *World J Emerg Surg* 2012 Nov 29;7(1):36.
- Sørensen LT. Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review. *Ann Surg* 2012 Jun;255(6):1069-79.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014 Jul 15;59(2):e10-52.

# Nutrizione del paziente chirurgico

R. Caccialanza, P. Dionigi, E. Cereda, C. Bonardi, V. Jemos

### Cenni storici

La storia della nutrizione artificiale (NA) è antica. Si ha notizia dell'impiego di sonde per la somministrazione di sostanze nutritive in esofago già in epoca rinascimentale. La prima gastrostomia a scopo nutrizionale venne descritta nel 1837; a partire dalla fine del secolo scorso, si iniziò la somministrazione di miscele nutritive composte da zucchero, latte, uova, attraverso cateteri di caucciù posizionati per via nasogastrica. Nel 1918 venne descritta la prima nutrizione enterale (NE) per via digiunostomica, dopo intervento di gastroentero-anastomosi; contemporaneamente si sottolineò la maggiore incidenza di complicanze nei pazienti malnutriti.

Da allora sono state perfezionate le tecniche per la somministrazione di diete speciali per via enterale, con l'impiego di cateteri di calibro sottile, morbidi, ben tollerati e con l'utilizzo di pompe infusionali.

Negli ultimi 30 anni sono state messe a punto miscele speciali per la NE in diverse condizioni patologiche (ipercatabolismo, sepsi, insufficienza respiratoria). Nel 1972 H.M. Delaney descrisse la *digiunostomia minima nutrizionale*, confezionata impiegando un sondino sottile, adatto a rimanere in sede per periodi prolungati. Tale metodica è attualmente largamente impiegata per il supporto nutrizionale dopo interventi maggiori di chirurgia gastrointestinale (per es. duodeno-cefalo-pancreasectomia, esofagectomia ecc.).

La nutrizione parenterale (NP) totale (NPT), ossia la somministrazione esclusivamente endovenosa di tutti i nutrienti, venne proposta per l'impiego clinico nel 1968, allorché S.J. Dudrick dimostrò che è

possibile nutrire artificialmente pazienti per periodi prolungati, somministrando un'elevata quantità di calorie glucidiche, mediante infusione di soluzioni ipertoniche di glucosio assieme ad altri principi nutritivi in una vena centrale di grosso calibro (vena cava superiore). La NPT venne inizialmente impiegata in chirurgia e in terapia intensiva, dove maggiore è il numero di pazienti che necessitano di supporto nutrizionale, in ragione di un grave e protratto catabolismo, e nei quali l'utilizzo del tratto gastroenterico a scopo nutrizionale può essere precluso. Negli anni successivi l'applicazione della NPT è andata rapidamente estendendosi e attualmente tale metodica è praticata comunemente anche nei reparti di medicina interna (affezioni gastroenterologiche, epatopatie, nefropatie ecc.), pediatria, neonatologia, neurologia e altri ancora. Oggi assistiamo a un progressivo aumento delle applicazioni cliniche della NA, specialmente della NE rispetto alla NP, in ragione dei riconosciuti vantaggi e del miglior rapporto rischio/benefici.

È ben noto il ruolo negativo che la compromissione dello stato di nutrizione esercita sulla prognosi del paziente ospedalizzato. I primi studi risalgono alla seconda metà degli anni Trenta. H. Studley e collaboratori (1936) dimostrarono, infatti, che nei pazienti sottoposti a resezione gastrica per ulcera peptica complicata, un calo ponderale superiore al 20% nel periodo antecedente al ricovero si associava a una mortalità dieci volte superiore a quella degli altri pazienti (30% vs. 3%). Ma la mortalità non è che una delle possibili complicanze. La presenza di uno stato nutrizionale compromesso nel paziente chirurgico si associa anche all'aumento della durata della degenza e a infezioni postchirurgiche, prolungati tempi di guarigione della ferita, possibile deiscenza delle anastomosi, comparsa di ulcere da decubito.

Numerosi studi degli anni Settanta e Ottanta hanno dimostrato che la malnutrizione si riscontra frequentemente nei reparti chirurgici (20-50%) e che rappresenta un fattore di rischio rilevante.

È importante sopperire alle richieste di substrati energetici e degli altri principi nutritivi dei pazienti candidati agli interventi chirurgici maggiori; ciò vale anche per i pazienti politraumatizzati, per gli ustionati gravi, per quelli affetti da complicanze settiche e, più in generale, per tutti quei pazienti che non sono in grado di alimentarsi regolarmente per periodi prolungati. In questi pazienti la nutrizione artificiale rappresenta una fondamentale terapia di supporto che impedisce la deplezione delle riserve nutritive e della massa magra corporea e che consente di preservare la funzionalità del sistema immunitario e dei meccanismi di difesa dalle infezioni.

Essa permette, soprattutto nei pazienti ipercatabolici, di mantenere l'omeostasi dell'organismo, il trofismo delle masse muscolari e il patrimonio delle proteine viscerali. Contribuisce anche a migliorare

l'effetto di altre forme di terapia e di supporto funzionale, facilitando il superamento delle complicanze postoperatorie e il completarsi del processo di guarigione delle ferite o dei traumi.

## Tipi di malnutrizione

La malnutrizione viene attualmente definita come un'alterazione funzionale, strutturale e di sviluppo dell'organismo, conseguente alla discrepanza tra fabbisogni nutrizionali specifici e introito/utilizzo di nutrienti essenziali e/o di energia (Council on Food and Nutrition – American Medical Association).

Nel paziente chirurgico si può presentare con caratteristiche diverse: la *denutrizione* e l'*obesità patologica*. Ai fini prognostici e delle implicazioni cliniche la prima sarà oggetto della presente trattazione. Più raramente la malnutrizione si riferisce a uno stato di obesità patologica, che pure rappresenta un importante fattore di rischio per la comparsa di complicanze postoperatorie.

Lo stato di denutrizione si riscontra soprattutto nei reparti di chirurgia gastroenterologica e oncologica dove, già al momento del ricovero, un'elevata percentuale di pazienti (20-50%) presenta deficit nutrizionali importanti. Dal punto di vista fisiopatologico vi sono diversi tipi di denutrizione.

■ **Marasma:** è frequente nei pazienti affetti da malattie croniche, clinicamente misconosciuto negli stadi intermedi. È dovuto a una prolungata introduzione di una quantità insufficiente sia di proteine sia di carboidrati o grassi. Si manifesta con una grave deplezione delle riserve adipose e delle proteine muscolari fino alla cachessia. Il quadro clinico è sovrapponibile a quello che si osserva nei Paesi sottosviluppati, in cui la malnutrizione è endemica, caratterizzato da magrezza estrema associata a un addome globoso.

■ **Kwashiorkor:** è frequente in pazienti che subiscono uno stress altamente catabolico, di solito settico, mentre si trovano in buono stato nutrizionale o in taluni casi anche in eccesso di peso. I pazienti mantengono relativamente stabili i parametri nutrizionali antropometrici, mentre presentano una severa deplezione di proteine viscerali e una depressione della risposta immunitaria cellulare. Questa condizione si associa a un marcato grado di edema, legato all'ipoalbuminemia e agli squilibri elettrolitici, che possono conferire al soggetto un aspetto ingannevolmente “florido”.

■ **Forme miste (marasma-kwashiorkor):** sono frequenti nei pazienti ipercatabolici con un apporto calorico-proteico inadeguato. Si



manifesta con caratteristiche comuni ai due tipi di malnutrizione precedentemente descritti; sono possibili situazioni intermedie. Sebbene i quadri di malnutrizione di frequente riscontro abbiano connotazioni più simili al primo tipo, nel paziente chirurgico la forma caratteristica è quella mista, causata da un deficit di apporti nutritivi (proteico-energetico) e da uno stato infiammatorio patologia-correlato. Può essere conseguenza di diversi eventi quali un'alimentazione insufficiente per un periodo prolungato oppure il digiuno legato a trauma, sepsi, ustione, interventi chirurgici demolitivi, insufficienza renale, epatica, cardiaca, intestinale. Lo stato di denutrizione preoperatoria spesso peggiora significativamente in conseguenza del digiuno pre- e postoperatorio e per effetto delle modificazioni cataboliche indotte dall'intervento chirurgico. In questi malati il supporto nutrizionale artificiale è di fondamentale importanza per impedire la deplezione completa delle riserve nutritive e della massa magra corporea.

Vi sono inoltre numerose altre forme di denutrizione più settoriali, caratterizzate da deficit relativi di calorie o di proteine, di vitamine o di oligoelementi; esse sfuggono spesso al semplice esame obiettivo, ma possono essere evidenziate da metodiche più approfondite di valutazione dello stato nutrizionale.

## Fisiopatologia della malnutrizione

Dal punto di vista fisiopatologico esistono sostanziali differenze tra le alterazioni metaboliche indotte dal digiuno e quelle provocate da eventi acuti ipercatabolizzanti (Tab. 10.1). Nel *digiuno* si verificano una diminuzione del livello di *insulinemia* e l'incremento delle attività metaboliche correlate all'attivazione del sistema ormonale *contro-insulare*, con conseguente lipolisi e mobilizzazione delle riserve lipidiche di acidi grassi liberi, glicogenolisi e liberazione di aminoacidi muscolari.

**Tab. 10.1.** Confronto tra le modificazioni metaboliche e neuroendocrine indotte dal digiuno e dal trauma.

### Digiuno, sepsi, traumi

Spesa energetica a riposo  
Attivazione dei mediatori  
Cambiamenti delle preferenze  
Proteolisi  
Ossidazione di BCCA  
Sintesi proteica epatica  
Sintesi dell'urea  
Perdite azotate urinarie

Gluconeogenesi

Velocità di comparsa di m:

Diminuzione in insulina, glucagone, cortisolo; ↑ GH, ↑ GHG, ↓ insulina (insulino-resistenza)

Successivamente: lenta ↓ degli stessi ormoni

Regolazione, ritenzione tardiva

A eccezione delle fasi iniziali del digiuno, in cui l'alanina proveniente dal catabolismo muscolare rappresenta il substrato principale per la neoglucogenesi epatica, si assiste rapidamente all'attivazione dei meccanismi di risparmio del pool proteico (*protein sparing*) che rendono gli acidi grassi (e i corpi chetonici derivati) il principale substrato energetico.

Nel digiuno si assiste alla graduale perdita di tessuto adiposo, mentre il muscolo è relativamente risparmiato.

Nel caso invece di trauma, sepsi o ustione, l'insorgenza di uno stato di denutrizione è dovuto a un notevole incremento delle richieste di energia e alla mobilitazione di substrati proteici, lipidici, glucidici, con accelerazione del catabolismo proteico e della neoglucogenesi. Nella fase iniziale della risposta al trauma prevalgono le reazioni *cataboliche* (mediate da catecolamine, cortisolo, glucagone) su quelle *anaboliche* (legate alla secrezione di insulina e di GH) con conseguente negativizzazione del bilancio azotato. Come già detto, il catabolismo delle proteine viscerali e muscolari rende disponibili gli aminoacidi endogeni per la sintesi di nuove proteine o per la loro utilizzazione a scopo energetico attraverso la neoglucogenesi.

La massa muscolare diminuisce in caso di trauma, ustione o sepsi.

Il meccanismo scatenante l'aumento del catabolismo proteico e della neoglucogenesi, che si verifica nella risposta neuroendocrina al trauma, è ancora oggi poco conosciuto. È stata recentemente confermata l'importanza di mediatori quali l'*interleuchina-1 peptide*, prodotta dai macrofagi e dai leucociti neutrofili attivati, che agirebbe a livello ipotalamico determinando iperpiressia e a livello epatico stimolando la sintesi di proteine di fase acuta e attivando la proliferazione di linfociti, nonché direttamente sul muscolo scheletrico inducendone la proteolisi. L'effetto dell'*interleuchina-1* è mediato dalle *prostaglandine*. Sembrerebbe comunque che la risposta metabolica al trauma abbia un'origine multifattoriale, in quanto dal plasma di pazienti settici sono state isolate altre sostanze (piccoli peptidi) in grado di indurre la degradazione proteica.

La corretta valutazione dello stato di nutrizione del paziente chirurgico costituisce una fase importante dell'esame iniziale. Infatti, il soggetto denutrito presenta un aumento del rischio di morte e di complicanze postoperatorie (infezioni, ritardo di guarigione delle ferite, deiscenze di suture, comparsa di fistole, insufficienza respiratoria, embolia polmonare).

Questa valutazione ha molteplici finalità:

- dimostrare il grado di malnutrizione in rapporto al tipo e alla gravità della malattia;
- identificare i pazienti ad alto rischio, cioè i soggetti che sono maggiormente predisposti a complicanze a causa della denutrizione;
- identificare il soggetto che può beneficiare di un supporto nutrizionale;
- programmare gli schemi terapeutici di reintegro nutrizionale più adatti ai pazienti in esame e valutare la loro efficacia.

Con lo sviluppo delle metodiche di valutazione dello stato nutrizionale, si è ampliata la possibilità di prevedere la comparsa di complicanze legate allo stato di denutrizione; nei pazienti gravemente denutriti è importante effettuare un supporto nutrizionale preoperatorio, con NPT o con NE, allo scopo di correggere le alterazioni nutrizionali e di diminuire, se possibile, il rischio di complicanze postoperatorie. Purtroppo, una valutazione approfondita dello stato di nutrizione richiede tempo, talvolta l'impiego di metodiche sofisticate, così come l'intervento di personale qualificato. Al fine di superare tali limitazioni, alcuni strumenti sono stati identificati e validati come indicatori diagnostici e prognostici di semplice applicabilità: essi permettono di gestire il “problema malnutrizione” anche da parte di coloro che non hanno competenze specifiche.

I parametri necessari per un'adeguata e sensibile valutazione dello stato di nutrizione si raggruppano in cinque categorie:

- parametri clinici;
- parametri antropometrici;
- parametri biochimici;
- indici multidimensionali di screening nutrizionale;
- studio della composizione corporea.

### Parametri clinici

Il metodo più comunemente usato per la valutazione dello stato

nutrizionale è l'esame clinico del paziente che consiste nella raccolta anamnestica delle abitudini alimentari e nell'esame obiettivo. La raccolta dell'anamnesi prossima permette di ottenere informazioni circa la comparsa di edemi, anoressia, vomito o diarrea, sui cambiamenti delle abitudini alimentari, sulla presenza di malattie croniche, di comorbidità e sulla terapia farmacologica. Nell'effettuare l'esame obiettivo si deve prestare attenzione all'eventuale presenza di ittero, di alterazioni della mucosa orofaringea e di edemi e alla riduzione del grasso sottocutaneo e delle masse muscolari (in particolare dei muscoli interossei della mano).

## Parametri antropometrici

I parametri antropometrici più comunemente usati sono: il peso, l'altezza, il calo ponderale (correlato con il tempo di dimagrimento), lo spessore della plica adiposa cutanea tricipitale, la circonferenza del braccio nel suo punto medio, la circonferenza muscolare del braccio e il BMI (Body Mass Index, o indice di massa corporea), espresso come rapporto tra il peso in kg e il quadrato della statura in metri (Tab. 10.2). Nel valutare i parametri antropometrici è necessario fare riferimento a procedure standardizzate e a livelli di normalità recenti e omogenei rispetto alle popolazioni in esame, distinte per sesso ed età. Il calo ponderale percentuale è un parametro molto rilevante: infatti, una riduzione ponderale involontaria, maggiore del 10% rispetto al peso abituale, verificatasi in 6 mesi, o del 5%, avvenuta in un mese, rappresenta un indice di malnutrizione (Tab. 10.3).

Tab. 10.2. Valutazione dello stato nutrizionale mediante BMI.

| BMI – Obesità                  |           |
|--------------------------------|-----------|
| Malnutrizione grave            | M<16,0    |
| Malnutrizione moderata         | 16,0-18,4 |
| Malnutrizione lieve            | 18,5-24,9 |
| Normopeso                      | 25,0-29,9 |
| Soprapeso-Obesità di I grado   | 30,0-34,9 |
| Soprapeso-Obesità di II grado  | 35,0-39,9 |
| Soprapeso-Obesità di III grado | ≥40       |

Tab. 10.3. Rapporto tra calo ponderale involontario e stato di nutrizione.

| Stato di malnutrizione |       |
|------------------------|-------|
| Malnutrizione grave    | D<100 |
| ≥ 5% in 1 mese         |       |
| Malnutrizione moderata | D<50  |
| 5-10% in 6 mesi        |       |
| Malnutrizione lieve    | D<25  |
| < 5% in 1 mese         |       |

Il compartimento delle proteine viscerali costituisce circa il 10% della massa corporea di un soggetto sano. Può essere studiato per mezzo della valutazione della concentrazione delle proteine plasmatiche. La carenza di substrati aminoacidici in corso di malnutrizione compromette le capacità biosintetiche del fegato, condizionando la sintesi delle proteine plasmatiche e viscerali. La concentrazione di alcune di queste, in relazione al loro turnover e alla loro emivita, può essere utilizzata come marker diagnostico e/o prognostico dello stato di nutrizione. Saranno le proteine a ridotta emivita a mostrarsi inizialmente alterate, mentre a distanza tutto il pool proteico viscerale manifesterà i segni di uno stato carenziale. L'albumina, con importanti funzioni di trasporto, è la principale determinante della pressione colloidale ed è anche la proteina circolante più abbondante (50-60% del totale). Essa è prodotta esclusivamente a livello epatico, ha una vita media di circa 20 giorni ed è un indice sensibile nella malnutrizione cronica. Al contrario, è poco sensibile alle rapide variazioni dello stato nutrizionale (Tab. 10.4), anche in relazione alla sua facile migrazione dal distretto intra- a quello extravascolare in fase acuta, cioè dopo un trauma o in presenza di infezione.

**Tab. 10.4.** Rapporto tra albuminemia e stato di nutrizione.

**Stato nutrizionale**

Normale

Denutrizione moderata

Denutrizione grave

Alcune proteine a emivita breve (transferrina, Retinol-Binding Protein – RBP – e prealbumina) possono invece riflettere più precocemente lo stato di denutrizione. La transferrina, con emivita di 7-8 giorni, sembra essere più vantaggiosa nell'identificazione degli stati carenziali di recente insorgenza. Tuttavia la sua elevata sensibilità alle variazioni della funzionalità epatica e soprattutto del bilancio marziale (in condizioni di ferro-privazione, come in corso di malnutrizione, aumenta la sua sintesi) ne fanno spesso un indicatore poco sensibile. Sono state identificate altre proteine con emivita breve: la prealbumina (o *transtiretina*, proteina legante la tiroxina e carrier della proteina legante il retinolo) resta nel torrente circolatorio mediamente per 2 giorni mentre la RBP circa 12 ore. Esse sono degli indicatori ideali non solo dal punto di vista diagnostico, ma anche e soprattutto per il monitoraggio a breve termine dell'efficacia dell'intervento nutrizionale, pur tenendo conto che anch'esse sono influenzate dagli stati infiammatori.

Un parametro fondamentale per lo studio del metabolismo dei pazienti è il bilancio azotato, cioè la differenza tra l'azoto introdotto (dieta, NA) e quello perso (feci, urine, capelli, desquamazione).

Il bilancio azotato in un soggetto normale dipende, in condizioni di adeguato apporto proteico, dall'azoto totale eliminato e dalla quantità di proteine introdotte. Nella pratica comune il bilancio viene generalmente estrapolato dalla concentrazione dell'azoto ureico urinario, cui viene sommato un fattore costante (2-4 g), che costituisce approssimativamente la somma delle perdite non ureiche e non urinarie.

$$N \text{ urinario totale} = N \text{ ureico urinario (80\%)} + \text{altri composti azotati (20\%)*}$$

Con buona approssimazione si può calcolare l'azoto ureico moltiplicando l'urea delle urine delle 24 ore  $\times 0,46$ .

I fattori che possono condizionare l'accuratezza del bilancio azotato sono la difficoltà di misurare con precisione le perdite di azoto non urinarie e la possibile inaccuratezza nella raccolta del campione di urine delle 24 ore. Il bilancio azotato fornisce informazioni sull'entità del catabolismo proteico del paziente. Considerando che il soggetto normale perde con le urine meno di 5 g di N/die, si possono riconoscere queste diverse situazioni:

- catabolismo lieve (perdita di 5-10 g di N/die);
- catabolismo aumentato (perdita di 10-15 g di N/die);
- catabolismo grave (perdita di  $> 15$  g di N/die).

L'entità del catabolismo dopo trauma o intervento chirurgico è un ottimo riferimento per stabilire ogni giorno l'appropriato apporto azotato per ogni singolo paziente.

## **Indici multidimensionali di screening nutrizionale**

---

I singoli parametri nutrizionali fin qui indicati non sono sempre sufficientemente sensibili e specifici. Negli ultimi anni sono stati proposti alcuni *indici integrati multidimensionali* costituiti da più indicatori biochimici, antropometrici, funzionali o specifici dell'introito alimentare. A oggi, circa una ventina hanno dimostrato un certo valore scientifico: pur presentando dei limiti, molti uniscono alla relativa semplicità, la rapidità di esecuzione e l'immediatezza del risultato. L'utilizzo di alcuni è preferibile a quello di altri in specifici setting (ospedale, clinica riabilitativa, RSA, comunità). Un difetto diffuso è la scarsa sensibilità di risposta al trattamento. Alla luce delle evidenze e delle linee guida attuali, all'ingresso del paziente in

ospedale sono consigliati il Malnutrition Universal Screening Tool (MUST; Fig. 10.1), il Nutritional Risk Screening 2002, il Nutritional Risk Index e il Subjective Global Assessment, mentre il Mini Nutritional Assessment (MNA; Fig. 10.2) è indicato nel paziente anziano (età > 65 anni).

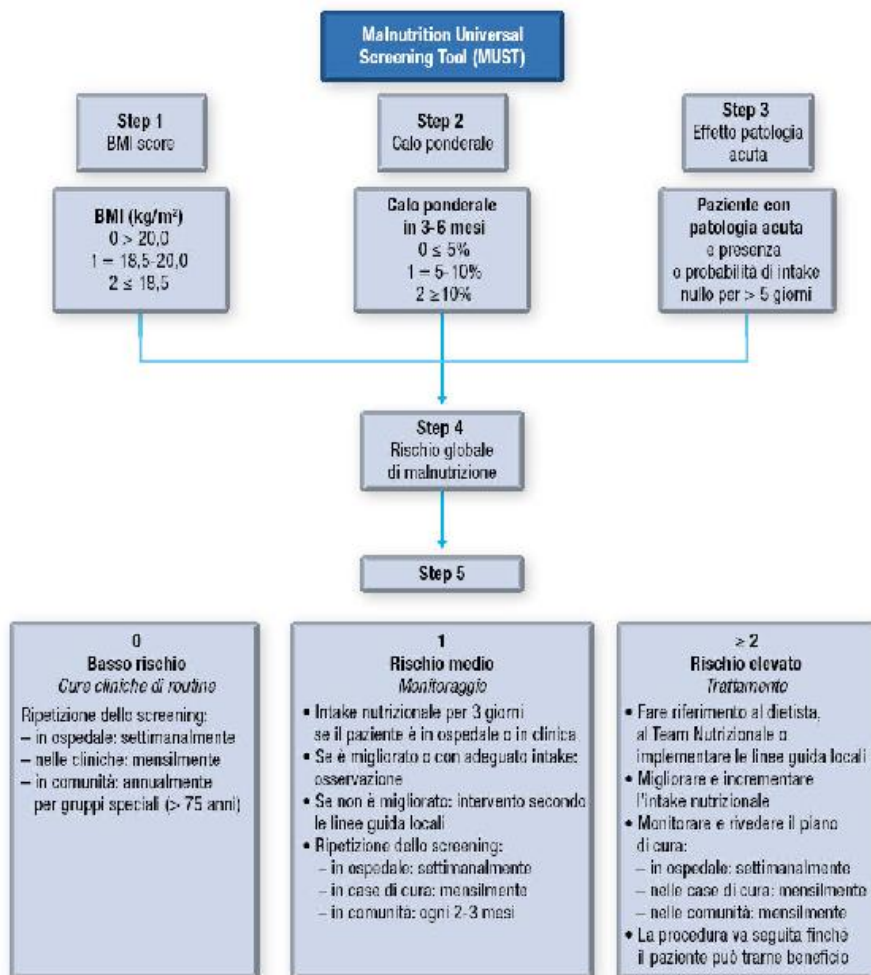


**Fig. 10.1.** Malnutrition Universal Screening Tool (MUST).

|          |      |           |              |       |
|----------|------|-----------|--------------|-------|
| Cognome: |      |           | Nome:        |       |
| Sexo:    | Età: | Peso, kg: | Altezza, cm: | Dati: |

Completare lo schema riempiendo le caselle con gli appropriati numeri. Somma i punti per ottenere l'esito finale della valutazione.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Screening</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                   |
| <b>A Presenta una perdita dell'appetito? Ha mangiato meno negli ultimi 3 mesi? (perdita d'appetito, problemi digestivi, difficoltà di masticazione o deglutizione)</b><br>0 = Grave riduzione dell'assunzione di cibo<br>1 = Moderata riduzione dell'assunzione di cibo<br>2 = Nessuna riduzione dell'assunzione di cibo | <input type="checkbox"/>                          |
| <b>B Perdita di peso recente (&lt; 3 mesi)</b><br>0 = perdita di peso > 3 kg<br>1 = non sa<br>2 = perdita di peso tra 1 e 3 kg<br>3 = nessuna perdita di peso                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/>                          |
| <b>C Motricità</b><br>0 = dal letto alla poltrona<br>1 = autonomo a domicilio<br>2 = esce di casa                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/>                          |
| <b>D Nell'arco degli ultimi 3 mesi: malattie acute o stress psicologici?</b><br>0 = sì    2 = no                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/>                          |
| <b>E Problemi neuropsicologici</b><br>0 = demenza o depressione grave<br>1 = demenza moderata<br>2 = nessun problema psicologico                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/>                          |
| <b>F1 Indice di massa corporea (IMC) = peso in kg / (altezza in m)<sup>2</sup></b><br>0 = IMC < 19<br>1 = 19 ≤ IMC < 21<br>2 = 21 ≤ IMC < 23<br>3 = IMC ≥ 23                                                                                                                                                             | <input type="checkbox"/>                          |
| SE L'IMC NON È DISPONIBILE, SOSTITUIRE LA DOMANDA F1 CON LA DOMANDA F2<br>NON RISPONDERE ALLA DOMANDA F2 SE LA DOMANDA F1 È GIÀ STATA COMPLETATA                                                                                                                                                                         |                                                   |
| <b>F2 Circonferenza del polsaccio (CP in cm)</b><br>0 = CP inferiore a 31<br>3 = CP 31 o superiore                                                                                                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/>                          |
| <b>Valutazione di screening (max. 14 punti)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 12-14 punti:                      stato nutrizionale normale<br>8-11 punti:                      a rischio di malnutrizione<br>0-7 punti:                        malnutrito                                                                                                                                              |                                                   |

Ref.: Velazquez B, Velazquez H, Abelen G, et al. Overview of the MNA<sup>®</sup> - Its History and Challenges. *J Nutr Health Aging* 2006;10:456-465.  
 Rubenstein LZ, Miller JU, Sava A, Gulmez Y, Velazquez B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). *J Geront* 2001;56A:M365-377.  
 Gulmez Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA<sup>®</sup>): Review of the Literature - What does it tell us? *J Nutr Health Aging* 2006; 10:466-492.  
 Koller M, Bauer JM, Ransohoff C, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA-SF): A practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging* 2008; 13:762-768.  
 © Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners  
 © Nestlé, 1994, Revision 2009, M57200 12/09 10M  
 Per maggiori informazioni: [www.mna-elderly.com](http://www.mna-elderly.com)

**Fig. 10.2.** Mini Nutritional Assessment (MNA) (per gentile concessione di Nestlé).

Ai fini pratici, una valutazione rapida dello stato di nutrizione preoperatorio può avvalersi di quanto illustrato sinteticamente nella **Tabella 10.5**.



**Stadizio clinica** significativa riduzione dell'assunzione di alimenti, rilevamento di un'apprezzabile diminuzione del trofismo delle masse muscolari e adipose  
**Capo ponderale**  $16,5 \text{ kg/m}^2$  attuale, nel corso degli ultimi 6 mesi  
**Albuminemia**  
**BUN**  $5 \text{ kg/m}^2$

## Studio della composizione corporea

Tutti i metodi di analisi della composizione corporea mirano a quantificare i compartimenti in condizioni fisiologiche e patologiche. La quantificazione dei compartimenti in unità di massa (kg) o di volume (L) può risultare accurata soltanto in condizioni fisiologiche di stato stazionario e, pertanto, è poco utile al clinico. Esclusi i metodi multicompartimentali basati sull'attivazione neutronica, improponibili nella pratica clinica quotidiana per i costi elevati e la durata dell'esecuzione, tutti i metodi attuali di analisi della composizione corporea, inclusi i comuni metodi di riferimento, come la diluizione isotopica, l'idrodensitometria e la densitometria (DXA, Dual energy X-ray Absorptiometry) sono accurati solo se l'idratazione è normale, uniforme e costante.

Nella valutazione della composizione corporea vengono presi in considerazione i seguenti parametri:

- FM (Fat Mass o massa grassa): rappresenta la quantità totale di lipidi nel corpo umano estraibili con l'etere;
- FFM (Fat Free Mass o massa magra priva di grasso): tutto ciò che rimane del corpo (ossa, muscoli, acqua e organi) dopo aver tolto la massa grassa;
- LBM (Lean Body Mass o massa magra): rappresenta la somma della massa magra priva di grasso (FFM) + grasso primario o lipidi essenziali;
- TBW (Total Body Water o acqua totale corporea): rappresenta la componente principale della FFM e può oscillare dal 67,4% al 77,5% in funzione dello stato fisiologico, del grado di sovrappeso o dell'età;
- ICW (IntraCellular Water o acqua intracellulare): rappresenta la componente principale della cellula e viene impiegata nel lavoro e negli scambi all'interno della stessa; è un indice indiretto della massa metabolicamente attiva dell'organismo e interviene nella regolazione del metabolismo e delle funzioni cellulari;
- ECW (ExtraCellular Water o acqua extracellulare): rappresenta meno del 40% della TBW e comprende l'acqua interstiziale (14% del peso corporeo – 23% della TBW), quella plasmatica (7% del peso corporeo – 10-11% della TBW), quella linfatica (1% del peso corporeo – 3% della TBW) e quella transcellulare (1% del peso corporeo).

corporeo – 2% della TBW, corrispondente ai fluidi sinoviali, biliari, urinari, intraoculari, pericardici, intrapleurici e gastrointestinali);

- BCM (Body Cell Mass o massa cellulare corporea): rappresenta la parte metabolicamente attiva dell'organismo che contiene il tessuto ricco di potassio, scambia ossigeno e ossida glucosio (concentrazione di potassio intracellulare pari al 97% del potassio totale);
- BMC (Bone Mineral Content o contenuto minerale osseo): rappresenta la quantità di minerali contenuti nello scheletro.

I metodi che possono essere utilizzati nella pratica clinica quotidiana per la loro maneggevolezza, rapidità di esecuzione, affidabilità ed economicità, e che sono di seguito trattati, sono la bioimpedenziometria e la bioimpedenziometria vettoriale.

## **Bioimpedenziometria (BIA)**

---

La BIA è basata sul principio che i tessuti biologici si comportano come conduttori, semiconduttori o dielettrici (isolanti). Le soluzioni elettrolitiche intra- ed extracellulari dei tessuti magri sono ottimi conduttori, mentre osso e grasso sono sostanze dielettriche e non vengono attraversati dalle correnti utilizzate nei pletismografi di impiego clinico.

La BIA convenzionale consente di ottenere stime accurate di TBW, FFM e FM nell'adulto sano, con coefficienti di correlazione sempre prossimi a 1 ( $r > 0,95$ ) e un errore di stima dell'ordine di 3-4 kg. La quantificazione della TBW in L o kg viene ottenuta a partire dal rapporto fra statura (H) al quadrato e R (indice di impedenza:  $H^2/Z$ ; o di resistenza:  $H^2/R$ ) al quale vengono aggiunte altre variabili per aumentare l'accuratezza della regressione.

Il limite principale della BIA è la necessità di utilizzare delle equazioni di regressione per stimare nell'adulto la TBW, la FFM e la FM per differenza della FFM dal peso corporeo. Purtroppo, qualsiasi condizione associata a idratazione della FFM differente dal 73% ( $TBW = 0,73 \times FFM$ ) introduce una distorsione nelle stime di questi compartimenti, con imprevedibile propagazione dell'errore anche nei metodi di riferimento.

## **Bioimpedenziometria vettoriale (BIVA)**

---

Le limitazioni insite nelle assunzioni della BIA convenzionale possono essere superate seguendo un approccio fenomenologico basato sull'analisi vettoriale delle misure dirette R e  $X_c$  fornite dal pletismografo, in assenza di vincoli a modelli compartimentali o

assunzioni sull'idratazione.

Il metodo denominato Biavector confronta il vettore misurato in un individuo con l'intervallo di riferimento della popolazione normale, di forma ellissoidale, espresso in percentili della distribuzione normale (gaussiana) bivariata (Fig. 10.3). Un grafo è una rappresentazione grafica quantitativa di relazioni complesse fra variabili, non riducibili a rappresentazioni grafiche semplici, come una distribuzione di frequenza (istogramma), una correlazione fra due variabili (diagramma di dispersione) o un sistema dinamico di regolazione (diagramma a blocchi).

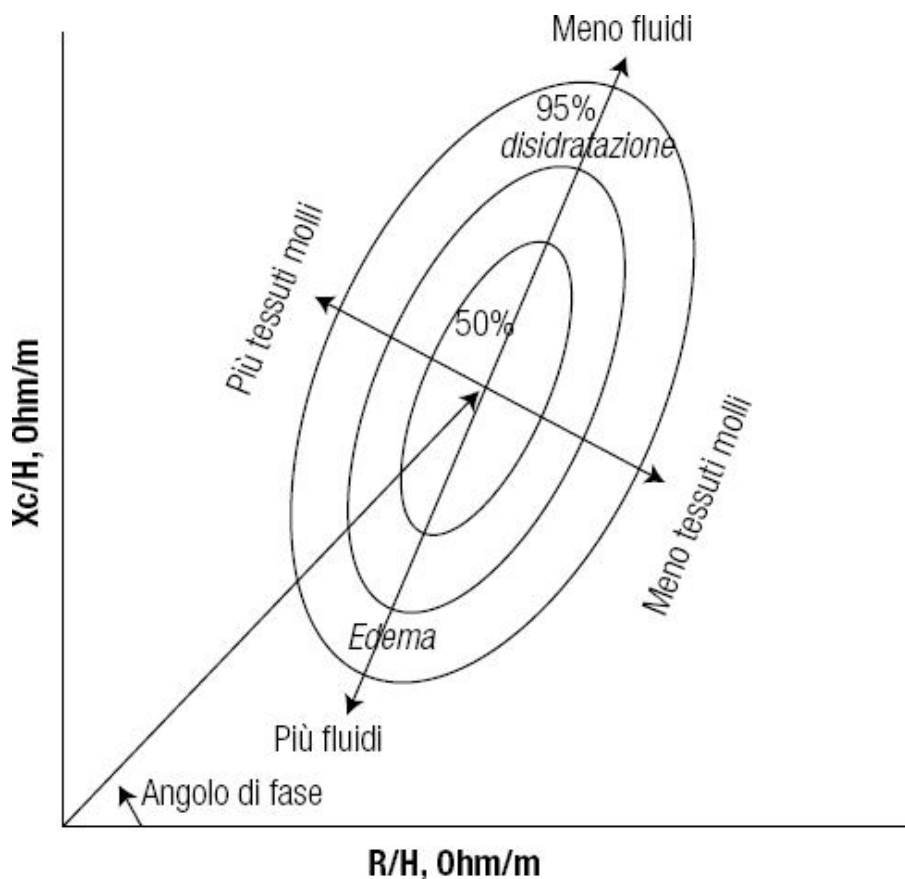


**Fig. 10.3.** Il metodo denominato grafo resistenza-reattanza (Grafo R-Xc) confronta il vettore di impedenza misurato in un individuo con l'intervallo di riferimento della popolazione normale, di forma ellissoidale, espresso in percentili della distribuzione normale (gaussiana) bivariata. (Da: Piccoli A et al. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney international* 1994;46(2): 534-9; modificata.)

Nell'adulto le due componenti R e Xc del vettore impedenza Z sono correlate significativamente sia nel soggetto normale sia in quello

patologico, perfino nelle misure segmentarie di impedenza, con coefficiente di correlazione simile nei maschi e nelle femmine. Pertanto, ogni variazione, fisiologica o patologica, di  $R$  o di  $X_c$  è tendenzialmente associata a una variazione proporzionale dell'altra componente. La correlazione fra  $R$  e  $X_c$ , la stessa fra  $R/H$  e  $X_c/H$ , determina la forma ellissoidale delle distribuzioni di probabilità bivariate (intervalli di confidenza e tolleranza).

Una proprietà importante del metodo è quella di operare indipendentemente dalla conoscenza del peso corporeo, misura che in situazioni cliniche particolari (per es. pazienti a postura obbligata o in Unità di Terapia Intensiva) può risultare particolarmente complessa.

La BIVA è per quanto sopra descritto un approccio alternativo potenzialmente più accurato della BIA tradizionale. Non utilizza modelli di regressione, ma è basata sull'analisi diretta della resistenza e della reattanza normalizzate per l'altezza. Attraverso il confronto con valori di riferimento standard per la popolazione campionata, consente l'analisi semiquantitativa della massa corporea cellulare ed è validata dal 2010 come metodo sensibile e specifico per valutare lo stato nutrizionale.

## Esigenze nutrizionali e substrati disponibili

Per mantenere i normali processi metabolici e la temperatura del corpo e per permettere lo svolgimento dell'attività fisica, il nostro organismo richiede un apporto equilibrato di alimenti contenenti substrati energetici e azotati, acqua, elettroliti, oligoelementi e vitamine (Tab. 10.6).

**Tab. 10.6.** Costo energetico in rapporto all'attività fisica di un adulto sano.

### BES (kcal/min)

|     |         |
|-----|---------|
| 1.3 | Letto   |
| 3.5 | Seduto  |
| 17  | Piedi   |
| 5.5 | Cammino |

Il fabbisogno energetico giornaliero di un individuo è pari al suo metabolismo basale, cui devono essere aggiunte le calorie necessarie per l'attività fisica e una piccola quota calorica per l'azione dinamico-specifica degli alimenti (ADS), di cui si dirà in seguito.

Il consumo energetico di un soggetto a riposo al mattino, a digiuno e in condizioni ambientali di neutralità termica, viene definito metabolismo basale (BMR, Basal Metabolic Rate); esso varia nel

normale prevalentemente con l'età, il sesso e la superficie corporea, ma è influenzato dall'ipertermia, dallo stato di malattia e dai farmaci assunti.

Nel soggetto normale, in mancanza di apparecchiature appropriate per la misura diretta del BMR (*calorimetria diretta* – basata sulla misura della perdita totale di calore dell'organismo) o indiretta (*calorimetria indiretta* – basata sul calcolo del consumo di O<sub>2</sub> e sulla produzione di CO<sub>2</sub>), si possono adottare formule ricavate sperimentalmente, come quella proposta da Harris-Benedict:

- BMR (maschio) =  $66,47 + (13,75 \times P) + (5,0 \times A) + (6,76 \times E)$
- BMR (femmina) =  $655,1 + (9,56 \times P) + (1,85 \times A) + (4,68 \times E)$

Dove P: peso attuale espresso in chilogrammi; A: altezza espressa in centimetri; E: età in anni.

Il consumo energetico a riposo (REE, Resting Energy Expenditure) di un soggetto normale si ottiene dal BMR, introducendo fattori di correzione diversi a seconda dello stato metabolico del soggetto (ipo- e ipercatabolico). Normalmente corrisponde al BMR aumentato circa del 10%. Al contrario, in condizioni di malnutrizione, il REE può abbassarsi di una quota variabile dal 10 al 40%, per la perdita della massa proteica che è quella metabolicamente più attiva.

Nei pazienti ipercatabolici (dopo intervento chirurgico, trauma, sepsi, ustione) il REE è superiore al normale (120-150%) (Fig. 10.4). A questo valore di REE si deve comunque aggiungere l'ADS, cioè quella spesa energetica legata ai processi di assorbimento, di trasformazione e di immagazzinamento dei nutrienti introdotti per os (pari a circa il 10% dell'energia somministrata). L'ADS è trascurabile se i nutrienti sono infusi per via parenterale.

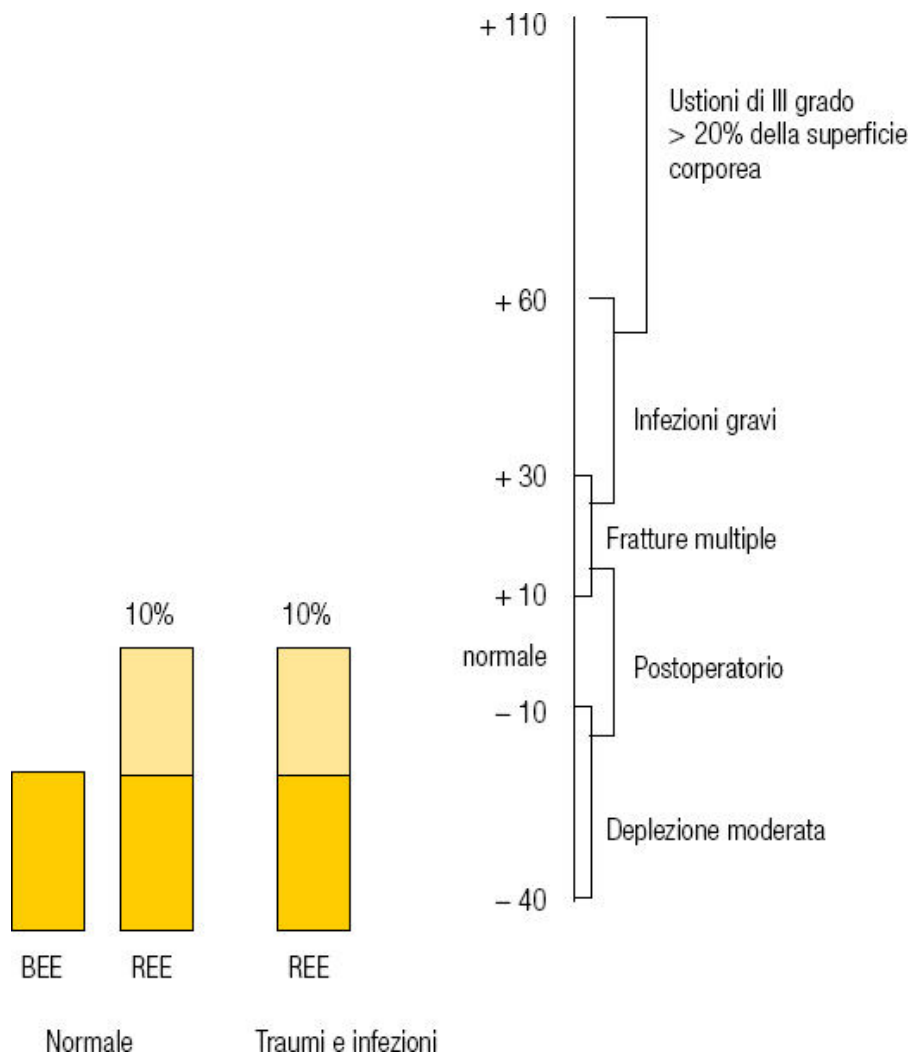


**Fig. 10.4.** Variazione del Resting Energy Expenditure (REE) in rapporto alle diverse condizioni cliniche. (Da: Kinney JM et al. Nutrition and metabolism in patient care. Philadelphia: WB Saunders Co; 1988; modificata.)

Il fattore principale che influenza il fabbisogno energetico giornaliero di un individuo è l'entità variabile della sua attività fisica.

Il *fabbisogno proteico giornaliero* varia in rapporto all'entità della sintesi e del catabolismo azotato che, a loro volta, sono influenzati dalla fase di accrescimento del soggetto (Tab. 10.7) e dalla sua condizione metabolica. È stato dimostrato che nel paziente operato la quantità di azoto eliminata con le urine è direttamente proporzionale alla gravità del trauma chirurgico (Tab. 10.8). Così, mentre in un soggetto adulto sano il fabbisogno di proteine è normalmente di 1 g/kg/die, questo aumenta in condizioni di stress moderato (dopo interventi chirurgici

**Tab. 10.7.** Fabbisogno proteico in rapporto all'età.

| Età        | Proteine g/kg/die |
|------------|-------------------|
| Neonato    | 2,5-3,5           |
| Lattante   | 2,0-2,5           |
| 1-3 anni   | 1,5-2,5           |
| 4-6 anni   | 1,5-2             |
| 7-10 anni  | 1,5               |
| 11-14 anni | 1,5               |
| Adulto     | 1,0-1,5           |

**Tab. 10.8.** Perdite di azoto, proteine e tessuto muscolare in pazienti chirurgici (peso 70 kg) in rapporto all'entità del trauma chirurgico.

**Tab. 10.9.** Fabbisogno di azoto e calorie in rapporto al catabolismo.

| Gabbriellini/Chelie) |                          |
|----------------------|--------------------------|
| P227                 | enti normocatabolici s   |
| P230                 | enti operati senza con   |
| P235                 | enti ipercatabolici (ust |

Per valutare il fabbisogno proteico e l'efficacia della terapia nutrizionale si ricorre al calcolo del *bilancio di azoto* giornaliero. Anche il rapporto kcal/g di N deve essere adattato alle condizioni

metaboliche. Infatti, il soggetto malnutrito manifesta una grande avidità di azoto, per cui è sufficiente una modesta somministrazione di aminoacidi o proteine per rendere il bilancio positivo, mentre nei pazienti ipercatabolici è indispensabile somministrarne una quantità superiore, unitamente a una più elevata quota calorica (Fig. 10.5). Nella Tabella 10.8 è riportata la perdita giornaliera di proteine e di calorie in pazienti a digiuno e il corrispondente fabbisogno.

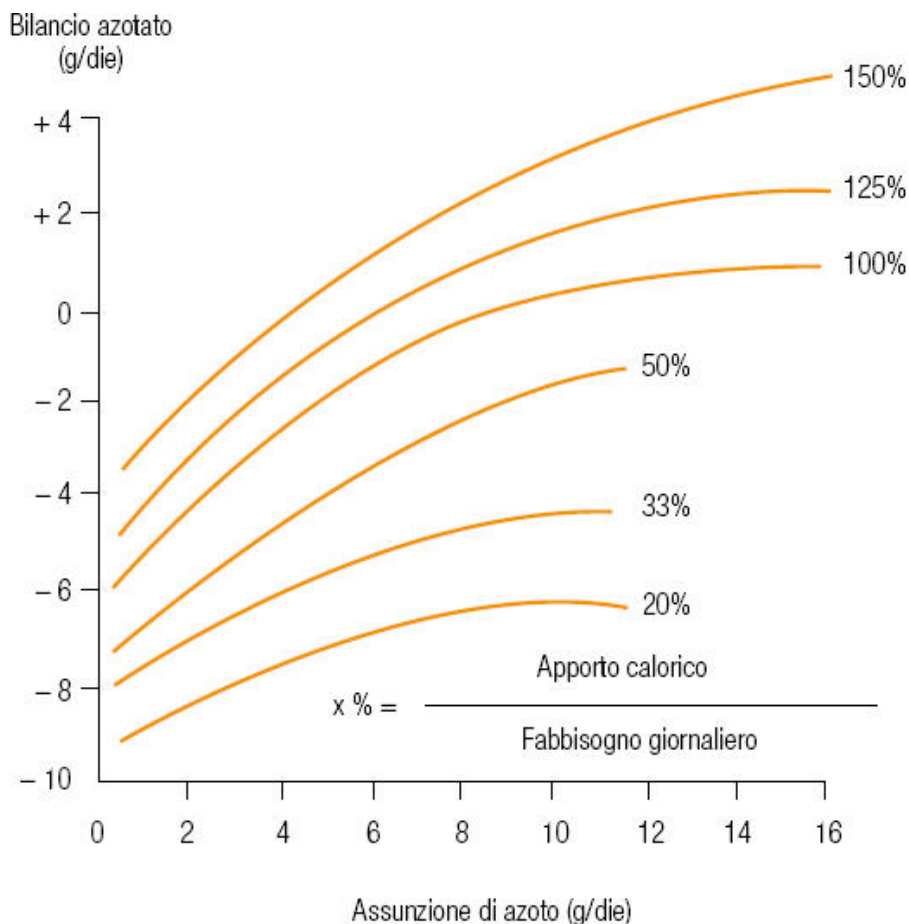


**Fig. 10.5.** Relazione tra bilancio azotato e assunzione di azoto. (Da: Johnston JDA, Lee HA. Developments in clinical nutrition, Tumbridge Wells, Kent: MCS Consultant; modificata.)

I substrati nutrizionali disponibili (per es. per via enterale, per via parenterale centrale e periferica) sono essenzialmente *glucidi*, *lipidi* e *protidi*.

## Glucidi



Il glucosio è l'unico tra i nutrienti principali a essere somministrato per via endovenosa nella stessa forma chimica con la quale è assorbito dall'intestino.

Sebbene la via di entrata nell'organismo sia differente nei due casi (direttamente nel circolo sistemico rispetto al circolo portale), non è stata finora dimostrata alcuna differenza nella sua efficacia dal punto di vista nutrizionale.

Il glucosio, una volta introdotto, può subire tre trasformazioni principali: essere immagazzinato come glicogeno, ossidato a  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$  (fornendo 4 kcal/g circa), oppure convertito in grasso.

Nel soggetto normale, quando l'apporto di glucosio attraverso la dieta o per via infusiva supera il fabbisogno energetico, il surplus si deposita nel fegato come glicogeno.

Con l'aumentare delle riserve aumenta anche l'ossidazione del glucosio a spese dell'ossidazione dei grassi (quoziente respiratorio – RQ – più elevato). Infine, quando la somma dell'apporto energetico di carboidrati e dell'energia derivante dall'ossidazione proteica supera il consumo energetico del soggetto, si verifica un aumento della termogenesi (fino al 33% dell'apporto calorico di glucosio) e contemporaneamente si accumula grasso nel fegato e nel tessuto adiposo. In alternativa al glucosio sono stati proposti altri carboidrati quali *levulosio*, *sorbitolo*, *xilitolo*, *fruttosio*. Questi substrati sono rapidamente metabolizzati dal fegato indipendentemente dall'insulina, pertanto potrebbero essere indicati nei pazienti diabetici ed epatopatici. Tuttavia, se somministrati in grande quantità, possono essere responsabili di un'acidosi metabolica, per accumulo di acido lattico.

## Lipidi

I *trigliceridi* sono trasportati nel plasma in complessi macromolecolari (lipoproteine) congiuntamente a proteine, mentre una quota di acidi grassi liberi circola legata all'albumina. L'idrolisi dei trigliceridi tissutali, a opera delle lipasi, avviene negli adipociti, nei miociti periferici e a livello endoteliale e porta alla formazione di glicerolo e acidi grassi liberi. Le particelle che costituiscono le emulsioni lipidiche somministrabili per via parenterale sono state concepite in modo da assomigliare ai chilomicroni (le lipoproteine postprandiali). Pur essendo composte da trigliceridi all'interno e fosfolipidi all'esterno, presentano notevoli differenze qualitative (assenza di apolipoproteine) e quantitative (elevato contenuto in fosfolipidi, elevata percentuale di

acidi grassi quali gli acidi linoleico e linolenico). Tuttavia, la clearance plasmatica dei trigliceridi esogeni dopo somministrazione in bolo segue una cinetica molto simile a quella dei trigliceridi contenuti nei chilomicroni. L'emivita dei trigliceridi esogeni è breve, variando da 8 a 20 minuti, ed è ulteriormente ridotta dopo intervento chirurgico o in corso di complicanze settiche ([Tab. 10.10](#)).

**Tab. 10.10.** Vantaggi derivanti dall'impiego dei lipidi come fonte energetica.

- Elevato contenuto energetico (9 kcal/g)
- Apporto di acidi grassi essenziali (acido linoleico e linolenico)
- Bassa osmolarità dell'emulsione (280 mOsm/L) che ne consente l'infusione periferica
- A parità di apporto energetico rispetto al glucosio, consentono una minore produzione di CO<sub>2</sub> (più vantaggiosa nell'insufficienza respiratoria)

Recentemente sono state proposte per la somministrazione parenterale miscele di LCT (Long Chain Triglycerides) e MCT (Medium Chain Triglycerides). Questi ultimi vengono idrolizzati e ossidati molto più rapidamente e non possiedono gli effetti immunodeprimenti degli LCT, anche se non sono privi di altri potenziali effetti collaterali indesiderati (acidosi metabolica). Per ovviare a questi problemi, ancora più recentemente, sono state prodotte emulsioni lipidiche, in cui la stessa molecola di glicerolo veicola sia acidi grassi a catena lunga sia acidi grassi a catena corta (trigliceridi strutturati), i cui benefici effetti sembrano essere maggiori rispetto alle miscele di LCT e MCT.

## Protidi

Sono indispensabili per la crescita dell'organismo, la riparazione delle ferite, la conservazione delle strutture cellulari e del patrimonio enzimatico. Dalla digestione delle proteine introdotte con gli alimenti derivano gli *aminoacidi*. Gli aminoacidi sono divisi in:

- *essenziali* (isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano, valina);
- *non essenziali* (tirosina, alanina, arginina, istidina, prolina, serina, glicina, cistina, acido aspartico, acido glutammico).

I primi devono essere introdotti necessariamente con la dieta e sono indispensabili per lo sviluppo, i secondi possono essere sintetizzati dall'organismo o derivano dalla trasformazione degli aminoacidi essenziali o da altri precursori.

In nutrizione parenterale la componente azotata viene somministrata per via endovenosa come soluzione di aminoacidi sintetici levogiri, che sono immediatamente utilizzabili dai tessuti periferici, in quanto vengono a mancare la tappa metabolica enterica e gran parte di quella epatica.

Attualmente sono a disposizione soluzioni arricchite in particolari aminoacidi, differenziate per alcune situazioni patologiche: epatopatie (*aminoacidi ramificati*); nefropatie (*aminoacidi essenziali*); stati settici; politraumi (*aminoacidi ramificati*); enteropatie (*glutamina*).

È stato recentemente dimostrato che molti aminoacidi, oltre alle proprietà plastiche indispensabili per metabolismo azotato, sono dotati anche di specifici effetti farmacologici (*farmaconutrizione*). Così, per esempio, la *glutamina* possiede un effetto trofico sulla mucosa intestinale e la somministrazione di una miscela di aminoacidi arricchita in glutamina può permettere di ridurre il fenomeno negativo della traslocazione batterica, cioè la migrazione di batteri attraverso la parete intestinale nel circolo sistemico.

## Nutrizione artificiale

Per nutrizione artificiale si intendono tutte quelle metodiche che consentono la somministrazione di substrati calorici, proteici, vitaminici e minerali per via parenterale (NP) o per via enterale (NE) in pazienti nei quali, per varie ragioni, non sia possibile la normale alimentazione.

## Principi di terapia nutrizionale nella malnutrizione

La malnutrizione è spesso una “malattia nella malattia”. Comporta fabbisogni aumentati che devono essere coperti gradualmente al fine di evitare complicanze gravi come la sindrome da rialimentazione (*refeeding syndrome*). Prima del trattamento è indispensabile diagnosticare correttamente i fabbisogni nutrizionali e definire gli obiettivi terapeutici. Il trattamento della malnutrizione richiede un percorso specifico, personalizzato, che può prevedere l'implementazione della normale alimentazione per bocca, l'uso di integratori orali, fino all'utilizzo della nutrizione artificiale per garantire un corretto apporto di energia e proteine.

Gli apporti devono mantenersi entro un range ben definito, per evitare errori per eccesso o per difetto. Inoltre, all'interno del range, ci si muove per gradi di incremento o decremento, fino a che si raggiunge

l'obiettivo terapeutico.

Nel malnutrito grave (per es. nell'anoressia mentale) è indispensabile che la rialimentazione sia gestita da personale specializzato ("nutrizionisti clinici"), in grado di attuare un adeguato monitoraggio clinico, ematochimico ed eventualmente strumentale del paziente. Nelle forme lievi o moderate, di più frequente riscontro nella pratica clinica, il supporto nutrizionale prevede la somministrazione di 25-35 kcal/kg/die associati a 0,8-1,5 g/kg di proteine, a 30-35 mL/kg di liquidi e a un apporto adeguato di elettroliti, minerali, micronutrienti e fibre.

## **Scelta della via di somministrazione**

---

La scelta della via di somministrazione dei nutrienti è uno degli aspetti più importanti non solo in termini di efficacia del supporto, ma anche di complicanze e rischi per il paziente (Fig. 10.6). Il primo passo è quello di analizzare se il paziente ha la possibilità di assumere normalmente gli alimenti per bocca. A tal proposito, è possibile ricorrere alla prescrizione di diete "speciali", cioè differenti in termini di proporzioni di macronutrienti o di densità secondo le esigenze. Se la semplice dieta non è in grado di coprire i fabbisogni stimati si deve prendere in considerazione la nutrizione artificiale. Il termine artificiale si riferisce al fatto che i nutrienti vengono forniti al paziente con modalità differenti rispetto al normale. Anche per la NA, la via orale, proprio perché più fisiologica, rappresenta la prima scelta. Esistono degli integratori nutrizionali da somministrare per os che forniscono indubbi vantaggi, quali la completezza della formula e il ridotto volume da somministrare per apportare una buona quantità di energie. A queste caratteristiche si aggiunge anche la forma, nella maggior parte dei casi liquida, quindi di rapida e facile assunzione, oppure semisolida, qualora si presentino problematiche di deglutizione (disfagia per i liquidi). Si prevede solitamente che il paziente assuma nell'arco di una giornata almeno 400-500 mL di formula (due integratori).

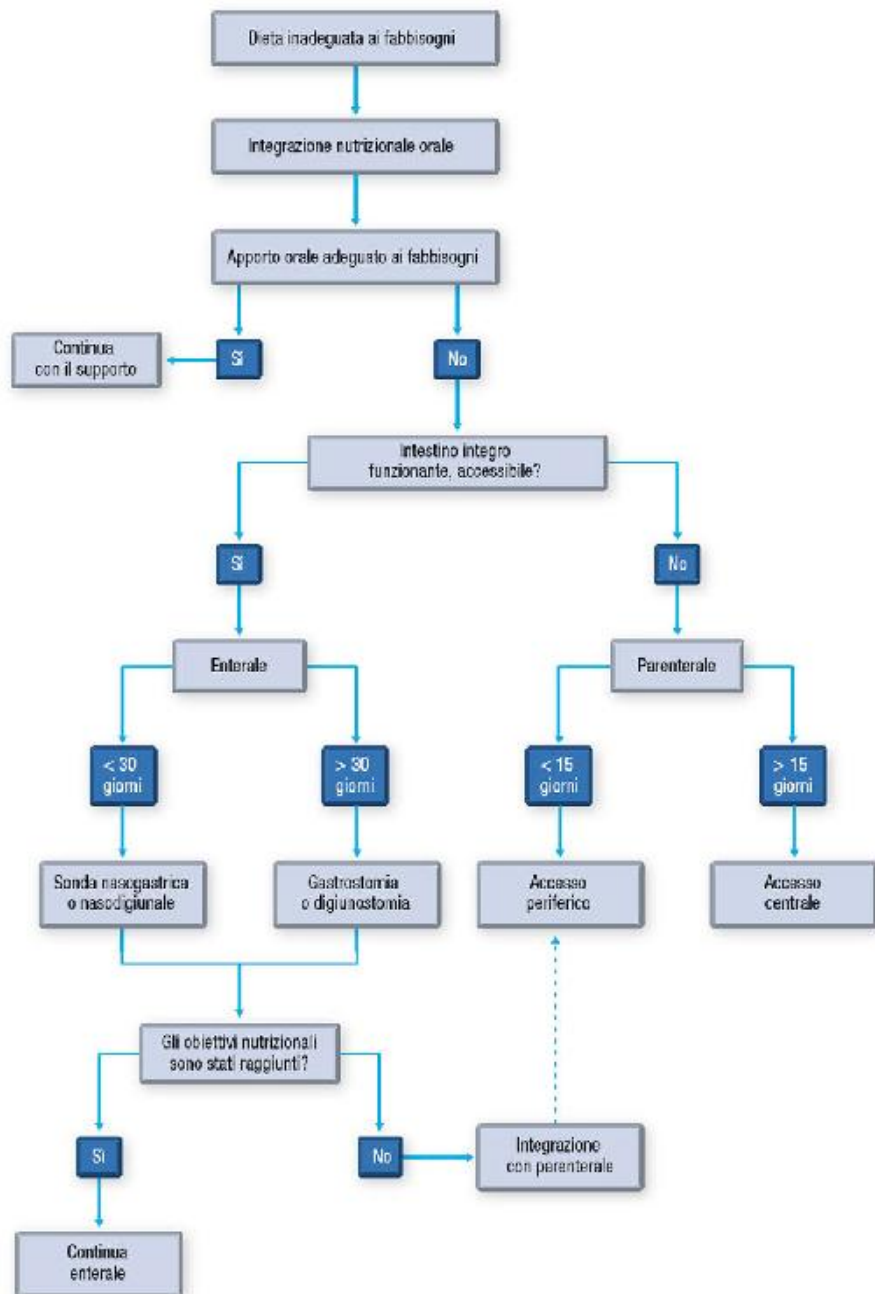


**Fig. 10.6.** Algoritmo decisionale per la scelta della via di somministrazione del supporto nutrizionale.

Una volta posta l'indicazione al supporto nutrizionale e dimostrata l'inefficacia o l'impossibilità di avvalersi della semplice integrazione per bocca, è possibile ricorrere ad altre vie di somministrazione dei

nutrienti, di tipo enterale o parenterale.

La NE consiste nella somministrazione di miscele nutrizionali speciali direttamente nel tratto gastrointestinale attraverso una sonda nasoenterica (gastrica o digiunale), oppure gastro- o digiunostomica. L'infusione continua e controllata delle miscele, un tempo realizzata "a caduta" (per gravità) o con l'ausilio di siringhe di grosse dimensioni, viene oggi effettuata mediante l'utilizzo di "nutripompe", che hanno permesso di ridurre notevolmente le complicanze e di aumentare l'efficacia del supporto.

La NE consente di nutrire artificialmente in modo semplice e a lungo i pazienti, sia in preparazione all'intervento chirurgico sia nel periodo postoperatorio. È particolarmente utile in terapia intensiva, nei pazienti con complicanze settiche, nei comatosi, nei traumatizzati e negli ustionati gravi.

Nel pianificare la scelta del tipo di supporto nutrizionale, si deve ricordare che la NE è la tecnica di prima scelta allorché il tratto gastroenterico è utilizzabile (Tabb. 10.11 e 10.12). Infatti la NE è:

**Tab. 10.11.** Confronto funzionale tra nutrizione parenterale ed enterale.

- Nutrizione parenterale:**
- Utilizzo di substrati energetici
  - Traslocazione batterica
  - Stimolazione attività enterica
  - Permeabilità intestinale
  - Trofismo della mucosa
  - Effetti sull'apparato immunitario
  - Produzione di IgA
  - Funzioni antibatteriche
  - Risposta immunitaria aspecifica

**Tab. 10.12.** Confronto clinico tra nutrizione parenterale ed enterale.

|                                 | Frequenza di utilizzo | Sicurezza della procedura | Rischio di complicanze | Necessità di competenze specifiche |
|---------------------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------|------------------------------------|
| Integrazione nutrizionale orale | ++++                  | ++++                      | -/+                    | +                                  |
| Nutrizione enterale             | ++                    | ++                        | ++                     | ++                                 |
| Nutrizione parenterale          | +                     | +                         | +++                    | ++++                               |

- più fisiologica (utilizza il normale apparato gastroenterico e ne previene l'atrofia);
- più sicura (gravata da un minor numero di complicanze e di più lieve entità);
- più efficace (meglio studiata proprio in relazione alla sua minore invasività);
- meno costosa.

La nutrizione enterale non ha l'unico vantaggio di fornire al paziente le calorie necessarie al mantenimento o al miglioramento dello stato di nutrizione, ma anche quello di garantire il normale trofismo del tratto gastroenterico, di stimolare la funzionalità del sistema immunitario e di poter somministrare farmaconutrienti a possibile azione sistemica.

La NP prevede la somministrazione dei principi nutritivi (calorie, aminoacidi, vitamine, elettroliti, oligoelementi) direttamente nel circolo venoso. Si può effettuare attraverso un catetere venoso centrale, cioè posizionato con l'estremità in vena cava o atrio destro, oppure periferico, cioè un catetere di piccolo calibro posizionato in una vena superficiale. L'accesso centrale è comunemente effettuato attraverso la vena giugulare interna o la vena succlavia (vedi oltre [Fig. 10.9](#)), mentre quello periferico tramite un vaso di piccolo calibro delle estremità (PICC, Peripherically Inserted Central Catheter). La NP periferica è indicata di solito nel periodo perioperatorio per la grande facilità e la sicurezza di impiego. Consente di coprire parzialmente il fabbisogno calorico, anche per 1-2 settimane. Per la NP di più lunga durata è necessario utilizzare un catetere venoso centrale. In casi di NP a lungo termine (oltre 2-3 mesi), è opportuno posizionare un catetere venoso centrale a permanenza, adottando particolari precauzioni per diminuire il rischio di infezione del catetere; si utilizza un catetere tipo Broviac o tipo Groshöng, tunnellizzato nel sottocutaneo, oppure un sistema infusivo totalmente impiantato nel sottocute (port-a-cath).

## Indicazioni alla nutrizione artificiale

A prescindere dalla via di somministrazione, i pazienti con indicazione al supporto di nutrizione artificiale vengono classicamente distinti in pazienti che non possono, non devono o che non vogliono alimentarsi, e pazienti che non si alimentano a sufficienza.

### Pazienti che non possono alimentarsi

Rientrano in questo gruppo le *ostruzioni del tubo gastroenterico* che impediscono il transito alimentare (neoplastiche, traumatiche, flogistiche, funzionali), le gravi *malformazioni congenite del tubo*

*gastrointestinale* (pancreas anulare, atresia intestinale, alterato transito ileale, malrotazioni) e le *alterazioni del sensorio* (per es. coma traumatico, epatico, uremico e diabetico).

### **Pazienti che non devono alimentarsi**

Appartengono a questo gruppo pazienti con quadri di *disfagia* che espongono il paziente a un elevato rischio di *polmonite ab ingestis* o tutti coloro che hanno un quadro acuto o cronico di deficit funzionale del tratto gastroenterico che comprometta la normale digestione e/o l'assorbimento dei nutrienti. Tra questi ricordiamo le malattie infiammatorie dell'intestino, le pancreatiti acute, le peritoniti diffuse e circoscritte, le occlusioni intestinali, le fistole enterocutanee o biliari o pancreatiche, le diarree intrattabili e le gastroenteriti acute, quando si preveda un prolungato periodo di digiuno.

### **Pazienti che non vogliono alimentarsi**

In questo terzo gruppo sono compresi alcuni stati morbosi primitivi o secondari, che inducono il paziente a rifiutare volontariamente il cibo. L'anoressia mentale ne è il prototipo. In questi casi il supporto nutrizionale deve essere considerato una terapia complementare, che integra il trattamento psicologico e/o farmacologico diretto a rimuovere, per quanto possibile, i fattori scatenati della malattia di base.

Altre indicazioni sono rappresentate da quadri di importante *decadimento cognitivo* o dalla spiccata *iporessia/anoressia* secondaria a stati infiammatori di varia natura oppure a trattamenti terapeutici (chemioterapia o radioterapia).

### **Pazienti che non si alimentano a sufficienza**

Rientrano in questo gruppo quei pazienti che presentano uno squilibrio grave e prolungato tra il fabbisogno energetico-azotato (che può essere normale o aumentato) e il massimo apporto di nutrienti possibili per via orale ed enterale. Esempio tipico è la *disfagia*. Tale squilibrio si riscontra frequentemente anche in corso di *marcato catabolismo* (trauma, sepsi, ustioni, neoplasie). In tal caso, sono indicazioni al supporto nutrizionale le seguenti condizioni:

- catabolismo severo;
- catabolismo moderato in un soggetto in cui si prevede un *intake* alimentare insufficiente per più di 5 giorni;
- catabolismo lieve in un soggetto in cui si prevede un *intake* alimentare insufficiente per più di 7-10 giorni.

È molto importante sottolineare che tutte le strutture sanitarie presentano spesso un elevato numero di pazienti che per cause diverse



(età, difficoltà di masticazione, non gradimento del cibo presentato) non si alimentano a sufficienza e vanno incontro a malnutrizione. Purtroppo, molte volte, queste forme non vengono riconosciute dai medici curanti oppure sono sottovalutate. Ne deriva un aumento non giustificabile di complicanze e di mortalità che potrebbe essere evitato se ogni medico fosse consapevole della presenza e della diffusione della malnutrizione.

Un sottogruppo particolare è rappresentato dai pazienti malnutriti che non riescono o non riusciranno a soddisfare i fabbisogni.

Secondo le linee guida della Società italiana di nutrizione artificiale e metabolismo (SINPE) le seguenti condizioni rappresentano un'indicazione al supporto di NA:

- malnutrizione severa associata a un *intake* alimentare insufficiente;
- malnutrizione moderata associata a un *intake* alimentare che si prevede insufficiente per più di 5 giorni;
- malnutrizione lieve associata a un *intake* alimentare che si prevede insufficiente per più di 7-10 giorni.

## Nutrizione enterale

---

Come detto, la NE rappresenta sempre la prima scelta quando il tratto gastroenterico è utilizzabile.

Presupposto fondamentale per l'impiego della NE è che l'intestino sia funzionalmente integro a valle dell'estremità del sondino impiegato per la somministrazione della dieta.

## Indicazioni

La NE trova indicazione nel supporto nutrizionale dei pazienti affetti da patologia ostruttiva o infiammatoria del primo tratto digerente (orofaringe, esofago, stomaco) che sia chiaro ostacolo all'alimentazione, ma superabile dal sondino nutrizionale. La NE viene largamente impiegata per il supporto nutrizionale preoperatorio del paziente chirurgico denutrito e per la terapia nutrizionale nel periodo postoperatorio. Dopo intervento chirurgico, la NE può assumere un ruolo di primaria importanza nella prevenzione e nel trattamento delle complicanze chirurgiche.

## Controindicazioni

Pur essendo la via enterale la modalità preferibile di supporto nutrizionale, esistono delle controindicazioni assolute al suo utilizzo. Il più delle volte le controindicazioni alla NE rientrano nelle indicazioni alla NP: rifiuto del paziente, intolleranza alla NE,

mancanza di un accesso affidabile, ostruzione intestinale meccanica, fistola enterica ad alta portata (> 500 mL/die), vomito e diarrea intrattabili, ischemia mesenterica, shock severo limitante la perfusione splancica, sepsi fulminante.

## Tecniche della NE

Per effettuare la NE in modo corretto è necessario:

- posizionare il sondino nutrizionale;
- disporre di un sistema di infusione (“nutripompe”) della dieta enterale;
- disporre di più diete enterali, tra le quali scegliere quella più idonea al paziente;
- pianificare e somministrare la NE nella quantità adeguata;
- riconoscere e trattare le eventuali complicanze;
- monitorare il decorso della NE.

La scelta della sede del sondino nutrizionale è condizionata in prevalenza dal tipo di patologia.

■ **Sondino nasogastrico:** viene utilizzato quando il tubo digerente a valle dell'esofago è integro dal punto di vista anatomico e funzionale. Nella [Tabella 10.13](#) sono elencati i casi che possono beneficiare della NE attraverso questa via.

**Tab. 10.13.** Indicazioni alla NE mediante sondino nasogastrico.

### Malattie chirurgiche

- Neoplasie stenosanti del capo, del collo, della laringe, del cavo orofaringeo e dell'esofago, che consentano il passaggio del sondino
- Stenosi cicatriziali faringo-esofagee
- Disturbi gravi della masticazione e della deglutizione, pre- e postoperatori
- Traumi del capo e del collo

### Malattie d'interesse internistico

- Stati di malnutrizione correlati a patologia neoplastica, a malattie infiammatorie intestinali ed extraintestinali, a patologia cardiovascolare, neurologica, psichiatrica o dismetabolica

### Pazienti in terapia intensiva

- Pazienti in coma
- Ustionati gravi
- Politraumatizzati
- Pazienti in ventilazione meccanica

■ **Gastrostomia.** Si utilizza nei pazienti che:

- sono candidati alla NE per lunghi periodi (oltre 2-3 mesi);
- sono portatori di stenosi serrata nelle porzioni più prossimali del canale alimentare, che non consente il passaggio del sondino

nasogastrico (stenosi faringee ed esofagee);

- rifiutano o non tollerano la presenza del sondino nasogastrico.

La gastrostomia perendoscopica (PEG) consente di evitare l'intervento chirurgico ed è la tecnica mininvasiva attualmente impiegata di routine. Quando la PEG non può essere eseguita si procede alla confezione di una gastrostomia chirurgica ([Fig. 10.7](#)).

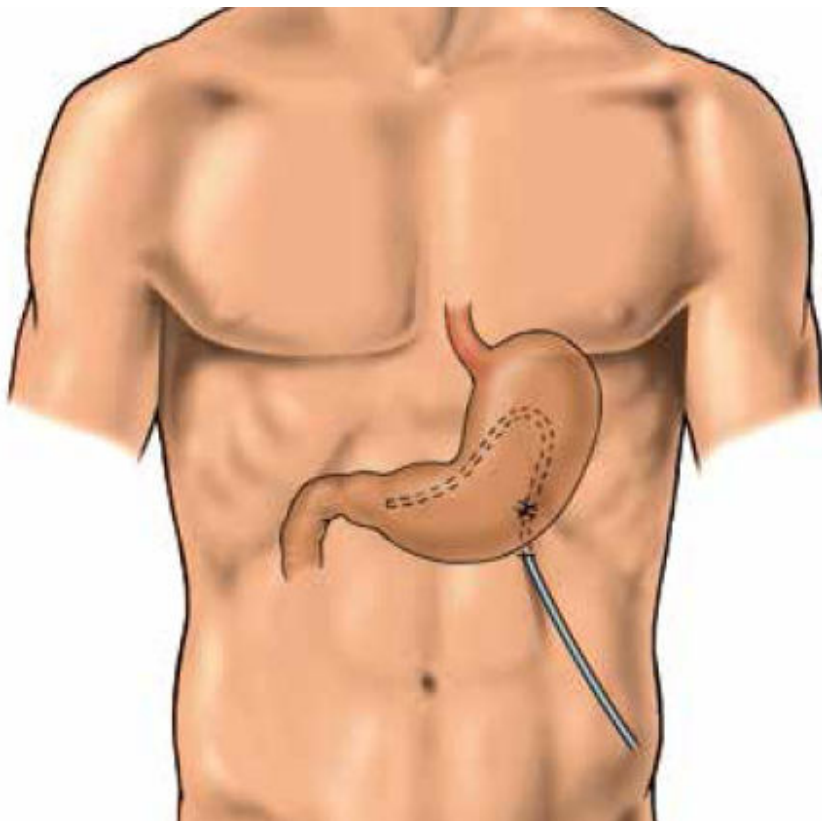


**Fig. 10.7.** Gastrostomia chirurgica. La sonda nutrizionale è introdotta nello stomaco previa tunnellizzazione per 5-6 cm nella parete del viscere. La parete gastrica viene solidarizzata al peritoneo parietale attorno al punto di penetrazione del catetere nutrizionale. Questo viene fissato sulla cute con un punto di sutura o con adesivo.

■ **Digiunostomia ([Fig. 10.8](#)):** si impiega nei pazienti affetti da malattie che interessano lo stomaco, il duodeno o che, comunque, comportano l'impossibilità temporanea di utilizzare tali visceri per l'infusione della dieta (per es. dopo interventi sull'esofago, dopo gastrectomia totale o duodeno-cefalo-pancreasectomia).

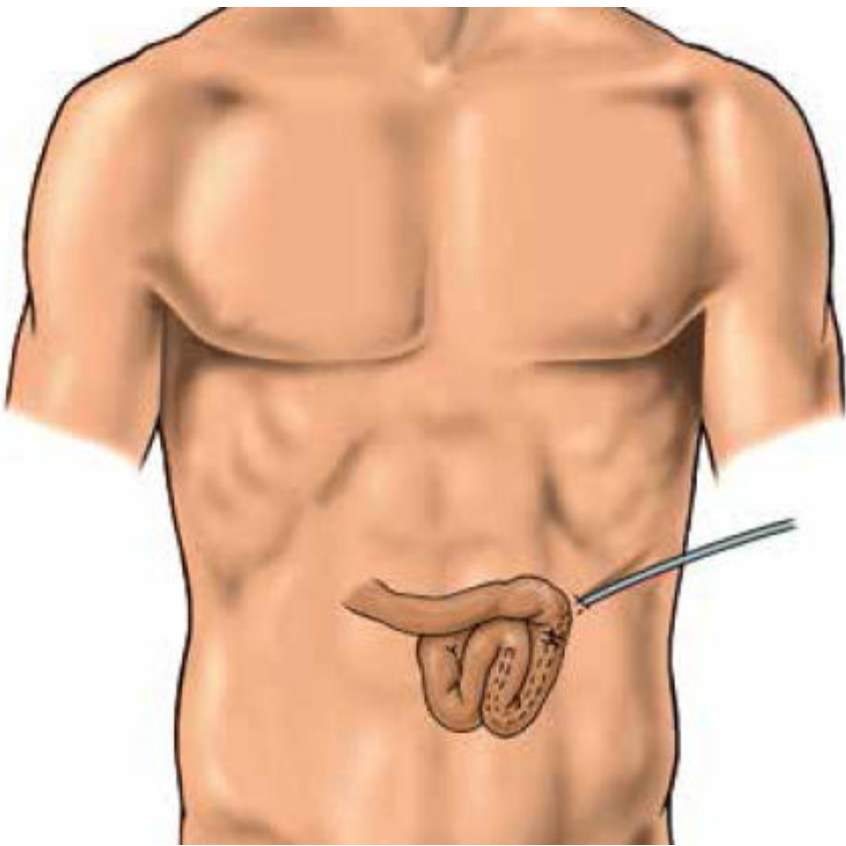


**Fig. 10.8.** Digiunostomia chirurgica. La sonda nutrizionale di piccolo calibro viene introdotta nella seconda ansa digiunale previa confezione di borsa di tabacco. L'ansa digiunale viene solidarizzata al peritoneo parietale attorno al punto di penetrazione della sonda che viene fissata alla cute con un punto di sutura o adesivo.

■ **Sondino nasodigiunale:** si impiega, per esempio, nei pazienti in cui vi è il rischio di inalazione della dieta enterale proveniente dallo stomaco (per es. nei pazienti in coma). La sonda viene posizionata per via endoscopica oppure si utilizza un sondino con la punta appesantita o provvista di un palloncino che, inserito per via nasogastrica, viene fatto avanzare dai movimenti peristaltici sino oltre l'angolo di Treitz.

■ **Faringostomia:** permette di introdurre il sondino nutrizionale nel faringe, attraverso una piccola incisione cutanea latero-cervicale, facendo poi avanzare la punta del sondino fino allo stomaco. La faringostomia nutrizionale è utilizzata piuttosto raramente e solo in alcuni centri in alternativa all'impiego del sondino nasogastrico, quando si effettua la NE a lungo termine. Ha il vantaggio di evitare al paziente il fastidio legato alla visibilità del sondino a livello nasale, potendo essere facilmente nascosto dagli indumenti.

Nella scelta della sede di posizionamento del sondino nutrizionale si deve optare per quella che permette di utilizzare il maggior tratto possibile di tubo digerente. Idealmente il sondino andrebbe posizionato nello stomaco che, per la sua funzione di *réservoir*, tollera flussi elevati di dieta enterale (fino a 60-100 mL/h), senza determinare la comparsa di sintomatologia dolorosa addominale, dispeptica o diarroica.

Il sondino nasogastrico rappresenta la via di infusione più semplice ed economica, spesso ben tollerata. Ancora oggi è quella più largamente utilizzata per l'esecuzione della NE.

Come già detto, l'estremità del sondino per la NE può essere posizionata nel tubo digerente, oltre che nello stomaco, anche nel duodeno, nel digiuno o nell'ileo. La scelta può variare in rapporto alla sede della lesione (tumore, fistola, pancreatite), allo stato e alle condizioni del paziente (coma) e alla capacità di assorbimento a valle. La modalità di esecuzione della NE è in grado di condizionare l'efficacia del trattamento.

Le industrie del settore forniscono oggi un'ampia scelta di sondini e cannule di piccolo calibro, biocompatibili e ben tollerabili per lunghi periodi, oltre a molteplici miscele nutrizionali e pompe infusionali di elevata qualità.

Le diete sono preconfezionate in contenitori sterili, il cui volume di solito è inferiore a 1.000 mL, per ridurre i tempi di utilizzo e prevenire la crescita batterica derivante da un accidentale inquinamento. Le pompe infusionali sono robuste e fornite di allarme per segnalare l'eventuale ostruzione della via di infusione o l'esaurimento della miscela.

Nel paziente chirurgico, quotidianamente e per tutta la durata della NE, vengono abitualmente registrati i seguenti parametri:

- tipo di dieta impiegata;
- volume della dieta, velocità di somministrazione e calorie effettivamente somministrate;
- peso corporeo;
- eventuale comparsa di complicanze e loro gestione.

Per il buon funzionamento dell'infusione della miscela si deve eseguire un'accurata manutenzione del sondino effettuando uno scrupoloso lavaggio con acqua (20-30 mL) negli intervalli tra le somministrazioni della dieta e non meno di due volte al giorno.

## **Diete enterali**

Attualmente è disponibile una grande varietà di diete enterali per NE. Nell'esaminare la composizione di una dieta enterale si devono prendere in considerazione: le sue caratteristiche chimico-fisiche

(grado di polimerizzazione dei principi nutritivi, osmolarità, fluidità, solubilità), la concentrazione dei vari principi nutritivi, il rapporto tra le calorie non proteiche e i grammi di azoto, la densità calorica (kcal/mL di dieta).

Dal punto di vista del grado di *polimerizzazione dei principi nutritivi*, le diete si distinguono in polimeriche (miscele preparate in sospensione a elevata fluidità, contenenti molecole polimeriche integre allo stato naturale), semielementari (miscele contenenti molecole glucidiche e proteiche parzialmente idrolisate e discrete percentuali di acidi grassi a media catena) ed elementari, contenenti i principi nutritivi nella forma molecolare più semplice, utilizzabile per l'assorbimento intestinale (aminoacidi, oligopeptidi, monodisaccaridi).

L'azoto contenuto nelle diete per NE può derivare da proteine intatte (diete enterali naturali) oppure da idrolisati proteici (oligopeptidi, dipeptidi). In generale, sono da preferire le diete naturali contenenti proteine intatte (caseina, lattalbumina, soia). Talora, il contenuto proteico della dieta viene espresso come percentuale di calorie fornite sotto forma di proteine.

Una dieta normale equilibrata, che consente il mantenimento dell'equilibrio proteico e della massa cellulare dell'organismo, contiene dal 12 al 15% delle calorie totali come proteine.

Un altro aspetto importante della composizione di una dieta per NE è il *rapporto tra le calorie non proteiche* (cioè fornite sotto forma di glucidi e lipidi) e i *grammi di azoto* presenti nella dieta. Per cercare di mantenere l'equilibrio del bilancio azotato è importante che negli individui normometabolici questo rapporto sia pari a 180 kcal non proteiche/g di azoto. Nei pazienti moderatamente ipercatabolici con perdite di azoto lievemente aumentate, come i pazienti chirurgici, mediamente il rapporto consigliato è di 120-130 kcal non proteiche/g di azoto. Nei pazienti gravemente ipercatabolici, negli ustionati e nei traumatizzati gravi, questo rapporto scende ulteriormente a circa 100 kcal non proteiche/g di azoto.

Le diete normoproteiche sono quelle che contengono dal 15 al 17% delle calorie totali come proteine, mentre le diete iperproteiche apportano oltre il 17% delle calorie totali come proteine.

I carboidrati (CHO), che entrano nella composizione delle numerose diete enterali presenti in commercio, appartengono a tutta la gamma dei glucidi: polisaccaridi, oligosaccaridi, disaccaridi e monosaccaridi. In pratica, si utilizzano comunemente le maltodestrine, che consentono di mantenere sufficientemente liquida la dieta enterale e presentano attività osmotica non elevata (non contengono lattosio).

Per quel che concerne la frazione lipidica, si utilizzano invece miscele

di trigliceridi costituiti da acidi grassi a catena carboniosa di differente lunghezza (LCT; MCT) in ragione della loro semplicità di assorbimento o ruolo funzionale.

Gli LCT contengono acidi grassi essenziali (linoleico e arachidonico) ad azione antinfiammatoria e sono indispensabili per il trasporto delle vitamine liposolubili A, D, E; essi entrano quasi sempre nella composizione delle diete enterali.

Gli MCT (da sei a dodici atomi di carbonio) hanno la possibilità di essere assorbiti a livello degli enterociti direttamente per via portale, anche in assenza di lipasi pancreatiche; essi possono essere utilizzati in caso di grave deficit di assorbimento dei lipidi.

Le vitamine e gli oligoelementi sono presenti, in quantità idonea a sopperire ai fabbisogni, in tutte le diete enterali disponibili in commercio.

Un parametro critico delle miscele di NE è l'*osmolarità*. Le diete enterali a elevata osmolarità richiamano acqua nel tubo digerente e possono quindi causare diarrea. Tale problema può insorgere soprattutto con le diete elementari.

Le diete a osmolarità simile a quella del plasma (circa 300 mOsm/L) sono quelle meglio tollerate anche per somministrazione attraverso digiunostomia.

Dal punto di vista della *densità calorica*, le miscele si differenziano in normocaloriche, se forniscono una quota di energia pari a 1 kcal/mL, e ipercaloriche, quando la quota di energia è superiore a 1 kcal/mL (più comunemente 1,25-1,5 kcal/mL).

L'acqua deve essere fornita con la dieta in quantità adeguata: nell'adulto circa 35 mL/kg, cioè circa 1.500-2.000 mL di acqua al giorno. Il fabbisogno di acqua aumenta con febbre, vomito, diarrea, sudorazione e in presenza di fistole enteriche. Per i pazienti che non possono bere, e che quindi non possono autoregolare l'assunzione di acqua, bisogna mantenere il bilancio idrico con un apporto di acqua adeguato, soprattutto nella fase di induzione della dieta. Le diete che favoriscono la disidratazione e la sindrome iperosmolare sono quelle con elevato contenuto calorico. Normalmente, le diete in commercio hanno un equivalente calorico di 1 kcal/mL di dieta preparata; quando si passa a diete > 1,5 kcal/mL aumenta con l'osmolarità il rischio di diarrea e disidratazione. Dal punto di vista pratico, la *scelta della dieta enterale* viene orientata nel modo seguente:

- le diete polimeriche, con densità calorica di circa 1 kcal/mL, sono indicate per la NE di quasi tutti i pazienti normometabolici;
- le diete elementari o semielementari sono indicate raramente; esse vengono impiegate nei pazienti che presentano deficit dell'assorbimento intestinale o della capacità idrolitica degli

enterociti o quando si vuole ridurre al minimo la produzione di scorie intestinali (per es. malattia di Crohn, enteriti);

- nei pazienti ipermetabolici, per i quali può essere necessaria la somministrazione di elevate quantità di calorie e di azoto, è indicato l'impiego di diete polimeriche ad alta densità energetica (1,5-2 kcal/mL), contenenti anche elevate quantità di azoto (8-10 g di N/L).

Le diete con elevato contenuto proteico possono provocare sindromi iperosmolari e disidratazione: le proteine vengono scisse con formazione di una grande quantità di urea con un aumento del carico osmolare renale.

Un importante aspetto della modalità di somministrazione della dieta è la *fase di induzione* della NE. Infatti, per evitare o ridurre al minimo le complicanze gastrointestinali, si deve procedere in modo progressivo, iniziando a somministrare a basso flusso il primo giorno circa il 25% del fabbisogno giornaliero stimato e aumentando poi progressivamente la velocità di infusione, sino a raggiungere nel volgere di 4-5 giorni il regime calorico stimato.

## Complicanze

Pur essendo la NE sicura ed efficace, è importante che la somministrazione di nutrienti avvenga in modo conforme alle regole (linee guida SINPE), che siano rispettate le indicazioni e che il personale infermieristico sia adeguatamente preparato.

Malgrado ciò, esistono diverse complicanze che possono presentarsi in corso di NE (Tab. 10.14).

**Tab. 10.14.** Complicanze della nutrizione enterale.

### Complicanze gastrointestinali

- Diarrea
- Dolore addominale
- Sovradistensione intestinale
- Nausea, vomito
- Rigurgito

### Complicanze polmonari

- Polmonite *ab ingestis*

### Complicanze meccaniche

- Flogosi o emorragia nasale, faringea o esofagea, da decubito del sondino
- Errato posizionamento del sondino
- Perforazione nasofaringea, esofagea o gastrica
- Ostruzione della via di infusione
- Arresto della pompa infusoria
- Sfilamento e fuoriuscita del sondino

### Complicanze metaboliche

- Iperglicemia
- Alterazioni elettrolitiche



Tra le complicanze gastrointestinali la *diarrea* è quella più frequente; si verifica in circa il 10-25% dei pazienti, con intensità variabile. I fattori più frequentemente responsabili della comparsa di diarrea sono, in ordine decrescente:

- eccessiva velocità di somministrazione della dieta e intolleranza al carico osmolare;
- ipotrofia della mucosa intestinale derivante da un prolungato non uso del tubo digerente o da cachessia estrema;
- contemporanea o pregressa abbondante somministrazione di antibiotici;
- intolleranza al lattosio;
- contaminazione della dieta.

La *nausea*, la *sovradistensione intestinale* e il *dolore addominale*, di tipo crampiforme o continuo, si possono manifestare nella fase di induzione della NE; questi disturbi sono solitamente transitori e rendono necessaria la riduzione del flusso e solo di rado la sospensione della NE.

Il *rigurgito* e il *vomito* di dieta enterale rappresentano complicanze rare ma potenzialmente gravi, che impongono una sorveglianza particolare, soprattutto nella fase di induzione della NE, al fine di evitare l'aspirazione endotracheale della miscela e la *polmonite ab ingestis*. Condizioni predisponenti sono la ventilazione meccanica assistita e il reflusso gastroesofageo. A scopo profilattico è bene mantenere il paziente in posizione semiseduta (angolo tronco-bacino 30-45°). Altre situazioni associate alla possibile aspirazione sono: l'età avanzata, la neuropatia diabetica, gli interventi neurochirurgici e di chirurgia addominale maggiore. In tutti i casi bisogna considerare la possibilità di ricorrere a un'infusione della dieta in sede postpilorica o, meglio, nel digiuno.

Le complicanze meccaniche più frequenti della NE sono rappresentate dall'*occlusione della via infusionale* da parte della dieta che si solidifica, solitamente per mancato lavaggio del sondino, e dalla *fuoriuscita del sondino* per mancata o non adeguata fissazione alla cute o per rimozione accidentale. Per prevenire l'ostruzione è sufficiente verificare più volte al giorno la pervietà del sondino infusionale irrigandolo con acqua per allontanare i residui di dieta enterale.

In caso di sfilamento accidentale del sondino dalla digiunostomia o dalla gastrostomia è possibile riposizionarlo attraverso il tramite fistoloso creatosi con la cute; tale manovra va effettuata entro pochi minuti, prima che il tragitto si chiuda, e non è priva di rischi

(creazione di falsa strada). Richiede un controllo radiografico con iniezione di contrasto (solubile) attraverso il sondino riposizionato. Le complicanze legate al decubito del sondino a livello nasale, faringeo o esofageo (infiammazione, emorragia) sono poco frequenti se si impiegano sondini infusionali di calibro sottile, in materiale soffice, quale il poliuretano o il silicone; il trattamento del decubito consiste nella rimozione del sondino e nel riposizionamento attraverso la narice controlaterale. Le complicanze legate al malposizionamento del sondino nasogastrico possono essere evitate controllandone la sede prima di iniziare la NE.

Le complicanze di tipo metabolico sono solitamente di minore entità: l'iperglicemia, l'ipernatriemia, l'iperazotemia e la disidratazione sono le più frequenti; si manifestano quando vengono somministrate diete ad alta densità calorica ( $> 1,5$  kcal/mL) e proteica ( $> 20\%$  di calorie da proteine). Clinicamente possono determinare la comparsa di febbre, tachicardia e stato confusionale. Il monitoraggio dei parametri metabolici permette di evidenziare tempestivamente tali complicanze. Di regola, si può effettuare la NE anche per lunghi periodi di tempo senza che si manifestino complicanze di rilievo, se si impiega una dieta idonea, eseguendo un accurato monitoraggio clinico e strumentale del paziente.

Il monitoraggio permette di:

- ridurre i rischi di complicanze e correggerle in tempo utile;
- modificare la composizione delle miscele nutritive in funzione delle esigenze metaboliche;
- verificare l'evoluzione dello stato nutrizionale del paziente.

Il monitoraggio del paziente sottoposto a NE si presenta meno impegnativo rispetto a quello in NPT. Ciò è dovuto al minor rischio di indurre alterazioni acute metaboliche e volemiche perché l'ingresso in circolo di principi nutritivi avviene attraverso il graduale assorbimento intestinale.

## Nutrizione parenterale

---

Da quando S.J. Dudrick nel 1968 presentò al congresso dell'American College of Surgeons un lavoro sperimentale sul cane, che dimostrava per la prima volta la possibilità di mantenere a digiuno completo per alcuni mesi un essere vivente somministrando tutti i nutrienti in quantità sufficienti attraverso un vaso centrale, la NP non solo è entrata nella pratica clinica apportando immensi benefici in termini di riduzione di morbidità e mortalità, ma ha stimolato molteplici ricerche scientifiche. La NP, che può essere *totale* o *parziale* (ossia embricata o meno a una NE), si può effettuare attraverso tre vie di infusione (Fig.

10.9):

- catetere venoso centrale;
- catetere venoso centrale con accesso periferico (PICC);
- catetere venoso periferico.

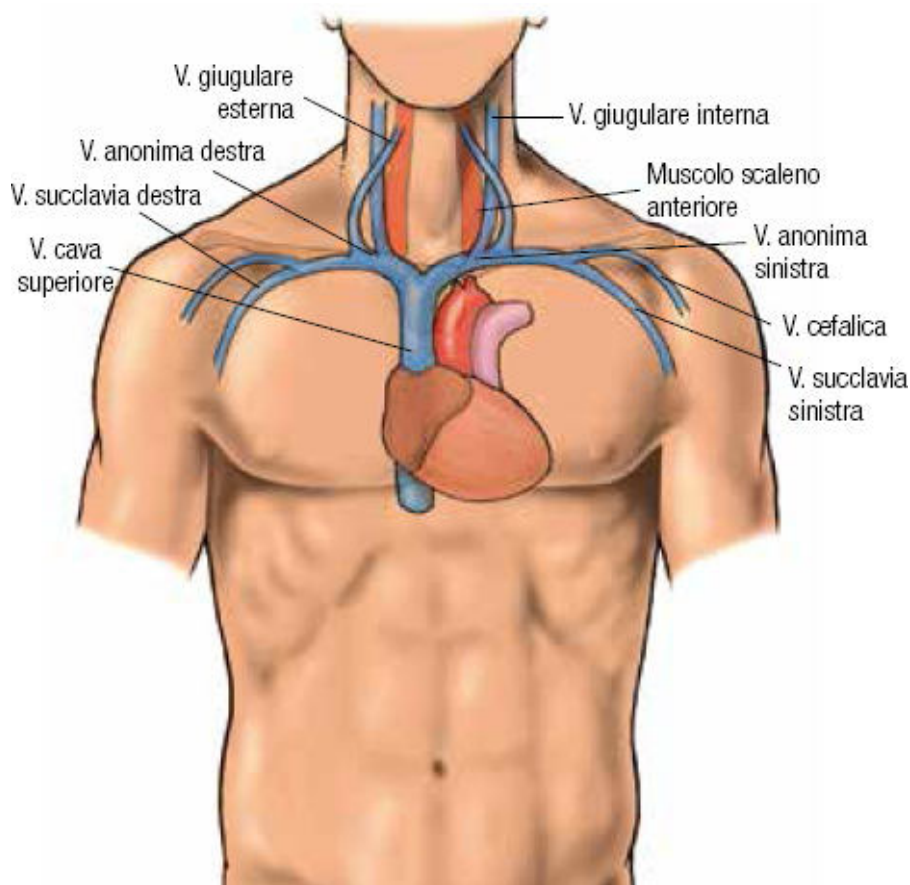


**Fig. 10.9.** Accessi venosi centrali per NPT (vena succlavia, vena giugulare interna).

L'infusione venosa centrale permette di somministrare soluzioni nutritive iperosmolari a elevato contenuto calorico ( $> 850 \text{ mOsm/L}$ ) attraverso una vena centrale ad alto flusso, in modo da consentire la rapida diluizione del liquido, evitando la lesione dell'endotelio vasale e la trombosi del vaso stesso. Con l'impiego delle soluzioni iperosmolari (Tab. 10.15) è possibile fornire un apporto calorico elevato in un volume di liquidi relativamente modesto.

**Tab. 10.15.** Osmolarità del plasma e delle soluzioni per NP.

290 mOsm/L

865 fisiologica  
 878 glicosata 5%  
 528 glicosata 10%  
 525 glicosata 20%  
 500 glicosata 50%  
 850 aminoacidi 8,5%  
 900 aminoacidi selettivi 8%  
 320 aminoacidi ramificati 4%  
 558 aminoacidi essenziali 5,4%  
 280 lipidi lipidica 10%  
 280 lipidi lipidica 20%

A differenza di quella centrale, la nutrizione parenterale periferica non permette l'impiego di soluzioni fortemente ipertoniche, quindi consente solo limitati apporti calorici, fino a circa 1.200 kcal/die. In questi casi, è necessario comunque ridurre l'ipertonicità dei liquidi infusi somministrando soluzioni moderatamente ipertoniche, contemporaneamente a emulsioni lipidiche isotoniche.

### **Tecnica del cateterismo venoso centrale**

Come detto in precedenza, è merito di S.J. Dudrick l'aver dimostrato per primo che è possibile somministrare a tempo indeterminato tutti i nutrienti (acqua, fonte calorica e azotata, elettroliti, vitamine, oligoelementi) per via endovenosa centrale in quantità sufficiente a coprire il fabbisogno energetico e azotato del soggetto. La tecnica di incannulamento della vena succlavia per via percutanea sottoclaveare è stata descritta da Aubaniac nel 1952. Il paziente è supino con un piccolo cuscino posto longitudinalmente dietro la colonna cervico-dorsale per abduire le spalle sul tronco. Il capo è ruotato verso il lato opposto alla sede dell'incannulamento. Previa anestesia locale cutanea del punto prescelto (a destra subito sotto il punto di metà della clavicola, a sinistra al limite tra un terzo mediale e due terzi laterali) si introduce un ago passando inferiormente e posteriormente alla clavicola, in direzione della fossetta del giugulo, finché non si entra nel lume della vena succlavia. Attraverso l'ago viene introdotta una cannula radiopaca oppure un filo metallico flessibile e morbido, che funge poi da guida alla cannula (tecnica di Seldinger). Il catetere è fissato alla cute e connesso con il sistema di infusione. La soluzione nutritiva viene somministrata solo dopo aver dimostrato radiograficamente la corretta posizione del catetere venoso centrale (la cui estremità distale deve corrispondere alla vena cava o all'imbocco dell'atrio destro) e aver constatato l'assenza di complicanze (pneumotorace, idrotorace o altro).

È preferibile che i cateteri a lunga permanenza siano di silicone e vengano tunnellizzati per 10-15 cm nel tessuto sottocutaneo. Alcuni sistemi di infusione sono forniti di camere totalmente impiantabili in

tasche artificialmente create al di sotto della cute, che consentono di ridurre il rischio di contaminazione batterica dall'esterno o di migrazione dei germi lungo il catetere. Questi *réservoir* metallici presentano un tappo di gomma di silicone perforabile dall'esterno attraverso la cute e consentono al paziente una vita di relazione migliore.

## Indicazioni

La NP trova generalmente indicazione nei pazienti che presentano un assorbimento di nutrienti gravemente insufficiente perché il tratto gastrointestinale è funzionalmente incapace di utilizzare l'apporto di nutrienti per os o con NE. Le indicazioni alla NP sono pertanto rappresentate da:

- rifiuto della NE da parte del paziente;
- intolleranza alla NE;
- vomito e diarrea intrattabili;
- mancanza di un accesso per la NE (per es. mucosite e/o esofagite grave come dopo trapianto di midollo, chemioterapia ecc.);
- ileo paralitico o meccanico;
- ischemia mesenterica;
- fistole enteriche ad alta portata ( $> 500$  mL/die);
- nutrizione preoperatoria di pazienti chirurgici gravemente malnutriti in caso di NE non praticabile;
- complicanze postoperatorie in caso di NE non praticabile.

È necessario sottolineare che esistono alcune situazioni cliniche in cui la NP di routine potrebbe apparire la tecnica di scelta, mentre, al contrario, la NE deve essere considerata la procedura da preferire in caso di:

- gastroparesi: è possibile ricorrere all'infusione postpilorica;
- ileo paralitico del postoperatorio: la funzione assorbente dell'enterocita resta conservata e l'infusione postpilorica può stimolare la ripresa della peristalsi;
- fistole enteriche a bassa portata ( $< 500$  mL/die e distali): la NE può favorirne la chiusura;
- anoressia: l'intestino è normalmente funzionante;
- malattia di Crohn non responsiva alla terapia medica convenzionale: la NE in alcuni casi può permettere di superare una fase critica;
- resezioni intestinali estese ma con tratti di intestino residuo capaci di "adattarsi" progressivamente aumentando la capacità di assorbimento.

In tutti questi casi si può porre l'indicazione alla NP dopo il fallimento

di ripetuti tentativi con la NE.

## **Controindicazioni**

Rappresentano controindicazioni alla NP:

- condizioni di grave instabilità emodinamica o di shock (ipovolemico, cardiogeno o settico);
- grave edema polmonare;
- importante edema (ritenzioni di acqua e sodio) e stati anasarcati;
- gravi alterazioni metaboliche o dell'equilibrio idroelettrolitico;
- tutte quelle situazioni in cui vi è indicazione alla NE.

## **Complicanze**

L'impiego della NPT può essere gravato da complicanze relative all'accesso vascolare oppure metaboliche, legate all'infusione dei nutrienti.

### ***Complicanze relative all'accesso vascolare periferico***

- Esaurimento delle vene.
- Ecchimosi o ematoma.
- Flebite batterica.
- Flebite chimica (dovuta all'infusione prolungata o di soluzione iperosmolari).
- Flebotrombosi.

### ***Complicanze relative all'accesso vascolare centrale***

- Precoci (legate all'inserzione o “tecniche”):
  - puntura arteriosa accidentale (solitamente dell'arteria succlavia o giugulare): è facilmente riconosciuta dalla comparsa di sangue rutilante a getto e intermittente. Di solito, la breccia è di piccole dimensioni e può essere dominata dalla compressione esterna. Solo eccezionalmente è necessaria una riparazione chirurgica d'urgenza;
  - pneumotorace: dovuto alla puntura accidentale della cupola pleurica in stretto contatto con la vena succlavia. Può essere di lieve entità e allora si risolve spontaneamente, altrimenti è necessario il drenaggio in aspirazione della raccolta gassosa;
  - aritmia;
  - malposizionamento: può accadere che il catetere non giunga nella sua sede corretta, ma imbocchi la vena giugulare interna (edema faringeo o del collo), la vena ascellare omolaterale o la vena succlavia controlaterale. La terapia consiste nel riposizionamento del catetere mediante tecnica di Seldinger sotto controllo radioscopico.
- Rare:

- emotorace: per una lesione vascolare comunicante con la pleura. La terapia è conservativa: toracentesi nei casi più lievi, intervento chirurgico in quelli più gravi;
- embolia gassosa: può avvenire durante la fase di incannulamento del vaso venoso centrale oppure per deconnessione dei raccordi lungo la linea infusionale. È facilitata da una PVC bassa o negativa, dalla posizione del paziente (seduto o in piedi) o da grave negligenza (presenza di aria nella via di infusione). Se massiva può causare la morte del paziente;
- trombosi venosa: è legata alla stasi venosa, all'ipercoagulabilità del sangue, alle lesioni della parete venosa per tentativi ripetuti di incannulamento, alla sepsi del catetere e alla trombogenicità dello stesso. Può essere misconosciuta, perché asintomatica, nei casi di trombosi murale. Il trattamento si avvale di anticoagulanti per via sistemica. Se la trombosi è massiva si presenta con tumefazione e circoli collaterali dell'arto omolaterale, della spalla e/o del volto: in questi casi la rimozione del catetere è necessaria;
- complicanze molto rare sono il chilotorace, l'emopericardio e le lesioni nervose (plesso brachiale o nervo frenico).
- Tardive (legate alla permanenza): esitano comunemente nell'impossibilità di utilizzare il presidio infusionale. Possono essere:
  - meccaniche (compressione da “pinza costo-claveare”, migrazione del tratto intravascolare oppure ostruzione del lume del catetere);
  - trombotiche;
  - infettive (dei punti di fissaggio della cute nel punto d'emergenza, del tramite cutaneo, della tasca del *réservoir*, del tratto intravascolare) con possibile sviluppo di sepsi: talvolta l'infezione può essere dovuta a contaminazione delle soluzioni nutritive o dei contenitori. Si deve sospettare l'infezione del catetere quando compare febbre intermittente, dopo aver escluso altri possibili focolai di infezione. Il più delle volte è necessario rimuovere il catetere ed entro 24-48 ore si assiste alla remissione spontanea dei sintomi. Nel caso di un'infezione cutanea si procede inizialmente con la disinfezione locale e con una terapia antibiotica sistemica mirata; se l'infezione non si risolve diventa necessaria la rimozione del sistema di infusione.

### **Complicanze relative all'infusione (metaboliche)**

- Metaboliche short-term:
  - sindrome da *refeeding* (si veda più avanti);
  - sindrome da *overfeeding*: si verifica generalmente quando si eccede la normale capacità di metabolizzazione dei substrati infusi (solitamente per i glucidi pari 5 g/kg/die e per i lipidi 1,2-1,5 g/

kg/die). I primi segni sono l'iperglicemia, l'ipertrigliceridemia e le alterazioni della funzionalità epatica (steatosi);

– alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico e degli oligoelementi: sodio, potassio, cloro, calcio, fosforo e magnesio devono essere somministrati in quantità adeguate al fabbisogno giornaliero del soggetto. Un attento monitoraggio permette di evitare deficit o eccessi che devono essere prontamente individuati e corretti. I deficit possono essere il risultato di una troppo rapida sospensione della NP, specie se questa si è protratta per un lungo periodo. Nella NPT prolungata, specie se associata a condizioni di grave dispersione dei liquidi enterici (fistole, diarrea), si possono verificare alterazioni da carenza specifica di oligoelementi: anemia (Fe, Cu), dermatiti periorificali (Zn), leucopenia e alterazioni ossee (Cu), dolori muscolari e miocardiopatia (Se), alterazioni neurologiche (Mo), sindrome da intolleranza glucidica (Cr). La supplementazione di oligoelementi deve sempre essere considerata sin dall'inizio della NPT;

– alterazioni dell'equilibrio acido-base;

– iperglicemia: l'eccessivo carico di glucosio provoca iperglicemia ed eventualmente glicosuria, con conseguente diuresi osmotica, disidratazione, acidosi metabolica non chetotica, fino al coma iperosmolare. Nei casi gravi la terapia prevede la sospensione della NPT, la somministrazione di elevate quantità di liquidi ed elettroliti, bicarbonato di sodio, insulina e un controllo accurato del pH, dell'equilibrio acido-base e della glicosuria. La somministrazione prolungata di una quantità di glucosio che superi il fabbisogno energetico del soggetto potrebbe dapprima determinare un accumulo di glicogeno nel fegato, quindi steatosi epatica e ittero;

– ipoglicemia: è una complicanza più rara che può dipendere dalla somministrazione di dosi incongrue di insulina, oppure dall'interruzione improvvisa di un'infusione protratta di glucosio o di aminoacidi (responsabili di uno stato di iperinsulinismo), specie in pazienti con insufficienza epatica. La terapia prevede la correzione dell'ipoglicemia con soluzioni glucosate (al 33% o al 50%). In un'ottica preventiva, è utile realizzare una sospensione graduale del carico di soluti (*svezzamento*);

– ipertrigliceridemia: un eccessivo carico di lipidi per un periodo prolungato, specie in pazienti epatopatici, diabetici o con insufficienza renale, può provocare ipertrigliceridemia con possibile alterazione dei parametri di funzionalità epatica e ittero, reversibili dopo sospensione. In rari casi sono state descritte reazioni di ipersensibilità (ipertermia, brivido e vomito).

- Metaboliche long-term:



- malattia metabolica dell'osso;
- carenza di minerali;
- accumulo di minerali;
- complicanze epatiche (steatosi epatica, colangite, colestasi, “fango biliare”, cirrosi).

## Nutrizione perioperatoria

---

### Nutrizione preoperatoria

Tutti i pazienti gravemente malnutriti in attesa di intervento chirurgico dovrebbero essere candidati a un supporto nutrizionale preoperatorio. Bisogna ricordare che la malnutrizione si manifesta di frequente in presenza di patologia oncologica o di insufficienza d'organo (epatica, renale, cardiaca, polmonare).

Quando effettuabile, il supporto nutrizionale dovrebbe avere una durata di almeno 10-14 giorni. La NE (per os, con integratori proteico-energetici o mediante sonda) resta sempre la prima scelta. Essa è più economica rispetto alla NP e può essere effettuata anche a domicilio. Recentemente è stato dimostrato il miglioramento degli *outcome* clinici in seguito all'assunzione di supplementazioni orali arricchite di fattori immunomodulanti nel periodo preoperatorio in pazienti con traumi severi o sottoposti a chirurgia oncologica addominale maggiore o del distretto cervico-facciale.

Nei pazienti gravemente malnutriti che non possono essere sottoposti a NE o non possono mantenere adeguati apporti alimentari per os, i nutrienti dovrebbero essere somministrati per via parenterale. È stato dimostrato che la NP preoperatoria fornita a pazienti ben nutriti o con solo un lieve grado di malnutrizione, non solo non apporta benefici, ma aumenta la mortalità postoperatoria.

La NP preoperatoria è in genere somministrata in regime ospedaliero e può comportare l'aumento dei tempi di degenza.

### Clear fluids

Da alcuni anni viene consigliata l'assunzione fino a 2 ore prima dell'intervento dei cosiddetti *clear fluids*, ossia liquidi contenenti solo glucidi ed elettroliti. Il tradizionale digiuno preoperatorio a partire dalla mezzanotte della sera prima non è quasi mai necessario. L'assunzione di carboidrati per via orale ha dimostrato una riduzione dell'insulino-resistenza, dell'iperglicemia postoperatoria, della perdita di proteine, una conservazione della massa adiposa e della funzionalità muscolare, una riduzione dell'ansia, della nausea e del vomito e, infine, un'azione cardioprotettiva. Le bevande utilizzate sono costituite da carboidrati complessi (maltodestrine) in una concentrazione approssimativa del 12,5%. Per i pazienti che non

possono assumere liquidi per os nel preoperatorio, l'infusione endovenosa di 5 mg/kg/min di glucosio potrebbe avere effetti simili. Quando il carico di carboidrati è somministrato per via endovenosa, le soluzioni di glucosio utilizzate sono di solito ad alta concentrazione (20%), in modo da ottenere in poco volume una quantità sufficiente ad assicurare una risposta insulinica adeguata.

## **Nutrizione postoperatoria**

Il supporto nutrizionale postoperatorio è raccomandato:

- nei pazienti già malnutriti prima dell'intervento;
- nei pazienti dopo trauma severo;
- nei pazienti in cui si prevede una ripresa dell'introito calorico non prima di 7 giorni o un *intake* < 60% dei fabbisogni stimati per un periodo > 10 giorni;
- nei pazienti affetti da tumore testa-collo (bocca, faringe, laringe) e nei pazienti affetti da cancro addominale che subiscono una chirurgia maggiore (esofagectomia, gastrectomia, duodenopancreasectomia).

La prima scelta deve essere la NE oppure una combinazione tra NE e NP integrativa (quando l'apporto mediante la NE sia < 60% dei fabbisogni) oppure parenterale totale (in caso di NE non tollerata o non praticabile). L'utilizzo di NP nel postoperatorio non è indicata in pazienti senza rischio di malnutrizione né in pazienti che presentino un'assunzione orale adeguata entro una settimana dall'intervento.

In generale, la ripresa dell'alimentazione per os dovrebbe iniziare il prima possibile. Per interventi sul colon e di chirurgia ginecologica (oncologica e non) l'assunzione di *clear fluids* per os dovrebbe essere permessa già 6 ore dopo l'intervento. In tutti quei casi in cui è facilmente prevedibile che la ripresa dell'alimentazione nel periodo postoperatorio possa essere ritardata per un lungo periodo di tempo (per es. dopo interventi di chirurgia maggiore) si deve considerare l'indicazione al posizionamento di una digiunostomia al momento dell'intervento. L'infusione della miscela può iniziare subito (entro 24 ore) e a basso flusso (10-20 mL/ora) e il flusso può essere gradualmente aumentato fino a raggiungere il pieno regime in 4-5 giorni.

## **Fabbisogni calorico-proteici nel perioperatorio**

Normalmente, dopo interventi chirurgici, si consiglia la somministrazione di 25-30 kcal/kg di peso corporeo/die. La somministrazione quotidiana di aminoacidi pari a 1,5 g/kg di peso corporeo/die è generalmente efficace nel limitare le perdite di azoto. Nelle patologie acute e croniche la richiesta energetica aumenta

rispetto ai valori proposti dalle equazioni di Harris-Benedict. Essa, però, non supera in media il 120-130% del valore predittivo.

L'indicazione di 25 kcal/kg di peso corporeo/die può sovrastimare il dispendio energetico dei pazienti obesi o sottostimarli in quelli ipercatabolici. Nei soggetti obesi è perciò necessario considerare il peso corporeo corretto (ottenuto dalla somma del peso attuale moltiplicato per 0,25 con l'altezza in m<sup>2</sup> moltiplicata per 22) nella stima della richiesta energetica oppure, quando possibile, utilizzare la calorimetria indiretta.

È di fondamentale importanza evitare di ipernutrire il paziente. L'ipernutrizione, infatti, ha come conseguenza l'incremento della spesa energetica, del consumo di ossigeno e della produzione di anidride carbonica. In particolare, nei pazienti gravemente malnutriti, con alterata funzionalità cardiaca, ventilatoria e respiratoria, gli effetti di un'ipernutrizione possono essere deleteri. Oltre alla sindrome da *refeeding*, essa può causare la degenerazione grassa del fegato, colestasi e ipertrigliceridemia. In questi casi, la somministrazione di lipidi può contribuire ad aggravare l'ipertrigliceridemia e la steatosi epatica.

### **Fast track chirurgico e nutrizione artificiale**

Recentemente, nella pratica clinica, è stato introdotto il concetto che il problema nutrizionale del paziente chirurgico non può e non deve essere considerato indipendentemente da altri fattori che, in misura variabile, condizionano l'esito dell'intervento. Oltre alla conservazione di un buono stato nutrizionale, all'assunzione dei *clear fluids* nel periodo preoperatorio, alla rialimentazione precoce dopo l'intervento, sia essa naturale o artificiale, è dimostrato che l'assunzione di farmaci stimolanti la peristalsi, la mobilitazione precoce e la limitazione dell'utilizzo di farmaci morfiniti per l'analgesia e l'anestesia sono fattori capaci di influenzare positivamente le condizioni cliniche, la rapidità del recupero dell'autonomia alimentare e la durata della degenza postoperatoria.

La revisione critica delle pratiche consolidate dalla tradizione ha permesso di dimostrare l'inutilità della sonda nasogastrica nel postoperatorio, della preparazione intestinale precedente gli interventi in elezione sul colon, nonché la pericolosità dei drenaggi endoperitoneali. È stato dimostrato anche che il sovraccarico idrico ed elettrolitico, che tradizionalmente era praticato durante e dopo l'intervento per sostenere il circolo e correggere iniziali squilibri degli ioni circolanti, è seguito dall'aumento della mortalità postoperatoria (fino al 30% per un aumento ponderale del 10% e fino al 100% nel caso di aumento del 20%) e dell'eccitabilità cellulare (cellule cardiache, muscolari e neuroni). Inoltre, l'eccesso di liquidi infusi è

responsabile della riduzione degli scambi polmonari e della motilità intestinale dovuta all'insorgenza di edema delle anse, che può comportare il ritardo della ripresa della canalizzazione e, di conseguenza, l'aumento del rischio di traslocazione batterica. L'avvento della chirurgia laparoscopica e robotica ha permesso di ridurre ulteriormente i processi catabolici postoperatori, grazie al contenimento del trauma chirurgico e a una più rapida ripresa dell'alimentazione.

## Sindrome da refeeding

---

La cosiddetta sindrome da *refeeding* fa riferimento a un'ampia serie di alterazioni metaboliche riscontrabili in soggetti che, dopo un prolungato periodo di malnutrizione/digiuno, sono rapidamente sottoposti a un eccessivo regime calorico, sia esso per via enterale o parenterale. L'osservazione delle vittime dei campi di prigionia di Leningrado e dei prigionieri di guerra giapponesi nel corso della Seconda guerra mondiale ha permesso di porre attenzione a molte delle possibili complicanze concorrenti il ripristino di una normale assunzione di cibo e liquidi.

Nel corso del digiuno, l'organismo mette in atto diversi meccanismi di compenso metabolico precipuamente finalizzati alla mobilitazione di substrati dai tessuti di deposito. Lo stato ipercatabolico instauratosi dipende da un esasperato gioco di ormoni (glucagone, adrenalina e cortisolo).

L'effetto più evidente è il calo ponderale. Il corrispettivo molecolare è rappresentato dalla perdita di acqua (intra- ed extracellulare), glicogeno, minerali e deplezione del pool vitaminico totale. Mentre la concentrazione degli oligoelementi si può ridurre drasticamente, quella dei minerali tende a rimanere normale, soprattutto grazie alla regolazione dei tassi di escrezione renale. Con la rialimentazione si va incontro a un rapido *shift* ormonale: la somministrazione dei carboidrati determina infatti un'istantanea conversione dello stato ipercatabolico in uno spiccato anabolismo insulino-indotto. Si passa da un tipico metabolismo lipidico/lipolitico a uno prevalentemente glucidico. L'insulina determina l'*uptake* di glucosio, minerali, acqua e aminoacidi da parte delle cellule, stimolando al tempo stesso la sintesi proteica.

La combinazione tra la deplezione corporea della quantità totale di certi nutrienti (soprattutto di glucosio, fosforo, potassio, magnesio, tiamina) e il contemporaneo ingresso nel compartimento intracellulare degli stessi si associano a una severa riduzione della vascolarizzazione degli organi, da cui derivano alterazioni cardiovascolari (alterata

funzione sistolica, espansione del volume circolante – ritenzione di sodio e acqua – con ipertensione, possibile scompenso cardiaco, infarto del miocardio, arresto cardiaco), neurologiche (alterazioni del sensorio fino al coma, parestesie, convulsioni), renali (insufficienza renale acuta, necrosi tubulare acuta o acuto-cronica, acidosi metabolica), muscolari (rabbdomiolisi, ipostenia o astenia fino all'insufficienza respiratoria), respiratorie (acidosi con insufficienza respiratoria), gastrointestinali, ematologiche (emolisi, disfunzione dell'immunità cellulare).

Le manifestazioni cliniche che si possono rilevare sono variegatae, non esistono degli elementi costanti o patognomonicic e gli organi coinvolti non sono sempre gli stessi, così come la loro compromissione è variabile.

La prevenzione della sindrome è il primo obiettivo, ma solo personale specializzato, quale il team nutrizionale che dovrebbe operare in ogni struttura sanitaria, è in grado di garantirla. Dopo aver valutato lo stato nutrizionale del paziente è consigliabile iniziare con la somministrazione di tiamina in bolo (300 mg/die). In associazione alle calorie si deve sempre considerare la supplementazione di potassio e magnesio, oltre che di analoghi glucidici fosforilati (fruttosio 1,6 difosfato), non solo per correggere eventuali stati carenziali rilevati, ma anche a scopo preventivo.

Per quanto concerne la quota calorica iniziale da somministrare, non esistendo un metodo assoluto, si consiglia di iniziare nei primi giorni con un apporto di 10 kcal/kg/die e di arrivare a coprire il fabbisogno stimato (circa 30 kcal/kg/die) nell'arco di 7-10 giorni. Successivamente, si potrà iniziare un regime ipercalorico (fino a 35 kcal/kg/die).

Nella prima settimana il monitoraggio di sodio, potassio, magnesio, fosfato, calcio, azotemia e creatininemia dovrà essere giornaliero.

La sindrome da *refeeding* è un problema clinico relativamente poco conosciuto, cui si associa un'elevata morbilità e mortalità.

## **Lettere suggerite**

ESPEN. Guidelines on enteral nutrition. Clin Nutr 2006;25(2):175-360.

ESPEN. Guidelines on parenteral nutrition. Clin Nutr 2009;28:359-480.

Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera. Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale 2002 Suppl;5:S1-171.

Löser C, Aschl G, Hébuterne X et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). Clin Nutr 2005;24:848-61.

National Collaborating Centre for Acute Care: Nutrition support in adults. Oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. London: National Collaborating Centre for Acute Care; 2006 ([www.nice.org.uk/Guidance/CG32](http://www.nice.org.uk/Guidance/CG32)).

Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis – Clinical relevance and applicability of impedance parameters. Clin Nutr 2012;31(6):854-61.

- Powell-Tuck J, Gosling P, Lobo DN et al: British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients ([www.bapen.org.uk](http://www.bapen.org.uk)).
- Robin Bankhead R, Boullata J, Brantley S et al: A.S.P.E.N. Board of Directors and Enteral Nutrition Practice Recommendations Task Force. A.S.P.E.N. Enteral Nutrition Practice Recommendations. J Parenter Enteral Nutr 2009;33:122-67.
- Situlin R, Toigo G, Guarnieri G. Valutazione dello stato nutrizionale, In: Bozzetti F, Guarnieri G (Eds.): Manuale di nutrizione artificiale. Milano: Masson; 1992; pp. 111-61.
- Società Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale. Manuale di Nutrizione Artificiale. 2<sup>th</sup> ed. Napoli: Alfredo Guida Editore; 2007.
- Shils ME, Olson JA, Shike M et al. Modern Nutrition in Health and Disease. 9<sup>th</sup> ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
- 

\* Acido urico, aminoacidi, ammoniaca/ammonio, creatinina.

# Immunobiologia chirurgica

R. Dionigi

L'immunità, innata o acquisita, costituisce un sistema in base al quale un organismo è in grado di neutralizzare ed eliminare tutto ciò che gli è estraneo.

Tale sistema è un complesso organizzato di cellule e molecole deputate alla risposta dell'organismo nei confronti dell'introduzione di sostanze a esso estranee (antigene), tra cui microbi (batteri, virus, micobatteri) e macromolecole di tipo proteico o polisaccaridico.

Esiste un'*immunità innata* (o naturale) e un'*immunità specifica*.

Protagonisti dell'immunità innata sono le barriere fisiche (cute e mucose), enzimi presenti nelle secrezioni, cellule quali i fagociti (in grado di ingerire e distruggere i microrganismi) e cellule che rilasciano mediatori della flogosi. Accanto a queste prime popolazioni richiamate nei tessuti interessati dal contatto con l'antigene si trovano le componenti molecolari della risposta immune: il complemento, le proteine di fase acuta e le citochine. Questi meccanismi non sono in grado di discriminare tra le diverse molecole con cui vengono in contatto, sono preesistenti nell'organismo e non vengono potenziati dall'esposizione all'antigene.

Più complessa è l'immunità specifica, che si basa sull'attivazione dei linfociti (B e T: cellule immunocompetenti) da parte delle APC (Antigen Presenting Cells) le quali presentano gli antigeni entro strutture linfoidi complesse. L'immunità specifica risponde a uno stimolo antigenico principalmente selezionando cellule (in particolar modo linfociti B) in grado di secernere molecole (anticorpi) in maniera selettiva nei confronti dell'agente esterno, realizzando quindi una risposta immune di tipo umorale.

Il trasferimento degli anticorpi da un individuo che ha formato una risposta efficace nei confronti di un dato antigene (immunizzato) a un

individuo non immunizzato conferisce a quest'ultimo immunità nei confronti del dato antigene.

Nell'immunità di tipo cellulo-mediata, invece, gli elementi effettori sono rappresentati da cellule T e natural killer (NK) che, a contatto con l'antigene o con cellule infettate dall'antigene, rilasciano molecole tossiche per la cellula o la danneggiano fisicamente creando pori nella sua parete cellulare.

La risposta immune presenta una serie di caratteristiche fondamentali che ne delineano complessità ed efficacia: la specificità di risposta a un determinato antigene; la capacità di mantenere nel tempo la memoria dell'antigene stesso al fine di reclutare a un secondo contatto cellule preselezionate; la diversità che giustifica l'enorme numero di antigeni cui il sistema immunitario può rispondere e, infine, l'autolimitazione che determina lo spegnimento della risposta immune nel momento in cui lo stimolo viene a mancare.

### **Barriere anatomiche e sistema immunitario locoregionale**

Il sistema immunitario è evoluto a tal punto da essere presente in diverse parti dell'organismo, soprattutto nelle strutture epiteliali dei tessuti, le quali rappresentano vere e proprie barriere fisiche che si oppongono all'aggressione microbica.

Le cellule immunocompetenti e le molecole che intervengono nella risposta immunitaria localizzate in queste strutture epiteliali periferiche costituiscono il *sistema immunitario locoregionale*. Questo sistema è localizzato nelle barriere mucose del tratto gastroenterico, broncopolmonare, genitourinario e nell'epitelio cutaneo.

Il sistema immunitario del tratto gastroenterico è certamente il più esteso e complesso. Per rendersi conto della sua estensione basti pensare che il numero di linfociti localizzati in questa barriera anatomica e la quantità di anticorpi qui prodotti sovrastano di gran lunga tutte le altre componenti del sistema immunitario. Si stima che la mucosa intestinale dell'uomo contenga approssimativamente  $50 \times 10^9$  linfociti. La barriera cutanea con la sua vasta estensione superficiale ha la funzione di protezione dai microrganismi dell'ambiente e contiene approssimativamente  $20 \times 10^9$  linfociti, quasi il doppio del numero di linfociti circolanti.

Il sistema immunitario presente nelle barriere epiteliali ha un'architettura anatomica organizzata in tre distretti:

- strato epiteliale esterno e superficiale con il compito di prevenire l'invasione microbica;
- tessuto connettivale sottostante contenente cellule di vario tipo che mediano la risposta immunitaria verso i microrganismi commensali



o patogeni che attraversano la barriera epiteliale;

- a maggior profondità linfonodi drenanti ove l'effettiva risposta immunitaria ai microrganismi invadenti viene iniziata e amplificata.

Questa barriera fisica può essere costituita da diversi strati e avere un consistente spessore, per esempio la cute, oppure essere composta da un unico strato epiteliale che giace su una membrana basale, come nell'intestino. Il tessuto connettivale sottostante, ovvero il derma nella cute o la lamina propria nell'intestino, contiene sparsi ovunque nel tessuto un gran numero di linfociti, cellule dendritiche, macrofagi e mastociti che mediano la risposta immunitaria innata e il braccio efferente della risposta immunitaria acquisita. A livello delle mucose, inferiormente alla barriera epiteliale, esistono delle aggregazioni di tessuto linfoide che costituiscono il *tessuto linfoide associato alle mucose* (MALT, Mucosa-Associated Lymphoid Tissue). Questo tessuto contiene diverse popolazioni di cellule del sistema immunitario adattativo quali i linfociti T e B e APC, nonché componenti dell'immunità innata quali i macrofagi. Nell'ambito dell'apparato gastrointestinale si possono trovare particolari cellule dette cellule M (*membraneous* o *microfold*) che sembrano ingerire gli antigeni provenienti dalla digestione degli alimenti per portarli in contatto con le cellule immunitarie.

## **Barriera mucosa gastroenterica**

Sebbene le formazioni linfatiche presenti nella mucosa e sottomucosa gastroenterica e respiratoria siano note da tempo, la fisiologia dell'immunità mucosale è stata prevalentemente studiata a livello del tratto gastroenterico, mentre minori sono le conoscenze sulla risposta immunitaria che si svolge a livello broncopolmonare.

Con l'espressione tessuto linfoide associato all'intestino, noto anche come GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue) si intende la parte del sistema immunitario presente a livello del tratto digerente. Il GALT è un esempio di tessuto linfoide associato alla mucosa responsabile della protezione delle mucose dagli attacchi degli agenti patogeni, sia nella risposta primaria sia in quella secondaria.

L'apparato gastrointestinale, infatti, rappresenta una via di comunicazione con l'ambiente esterno ed è per gran parte popolato da microrganismi potenzialmente patogeni (in particolar modo l'intestino), ed è perciò necessaria una presenza forte del sistema immunitario a livello delle mucose affinché garantisca il controllo su tali popolazioni.

Il GALT è formato da diversi tipi di tessuti linfatici che si trovano lungo le pareti intestinali a formare raggruppamenti o follicoli isolati:

- tonsille (anello di Waldeyer);
- adenoidi (tonsille faringee);

- placche di Peyer;
- aggregati linfoidi a livello dell'appendice e dell'intestino crasso;
- tessuto linfoide che normalmente tende ad accumularsi con l'età a livello dello stomaco;
- tessuto linfoide a livello dell'esofago;
- cellule linfatiche distribuite a livello della lamina propria dell'apparato digerente.

Nell'ambito del GALT le placche di Peyer hanno un ruolo fondamentale nell'induzione della risposta immunitaria dell'intestino tenue. Sono grandi aggregati linfoidi sparsi nella tonaca mucosa dell'intestino tenue, per lo più nell'ileo, costituite da 10 a 200 noduli linfoidi, che a loro volta contengono diversi follicoli secondari, ciascuno costituito da un centro germinativo di linfociti B circondato da linfociti T. L'epitelio sovrastante le placche presenta delle cellule di tipo epiteliale ma altamente specializzate, le cellule M, che sono dotate di un orletto a spazzola e caratterizzate da una profonda invaginazione della membrana plasmatica basolaterale che crea uno spazio nel quale accogliere linfociti e cellule fagocitiche. Le cellule M hanno la capacità di ingerire antigeni interi e di riesprimerli sul versante opposto, dove sono captati e processati da cellule presentanti l'antigene come le cellule dendritiche; secondo recenti ricerche, le stesse cellule M avrebbero la capacità di processare l'antigene e presentarlo a cellule T nel contesto del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC, Major Histocompatibility Complex) di classe II. Una ricca rete di capillari linfatici permea i noduli solitari e le placche di Peyer, raccogliendo la linfa prima in seni linfatici perfollicolari e da qui ai collettori linfatici della sottomucosa. Lo sviluppo dei centri germinativi del GALT, principali tessuti linfopoietici produttori di cellule B mucosali che producono preferenzialmente immunoglobuline di classe A (IgA), dipende dalla presenza di stimoli antigenici a livello della mucosa intestinale (Fig. 11.1).

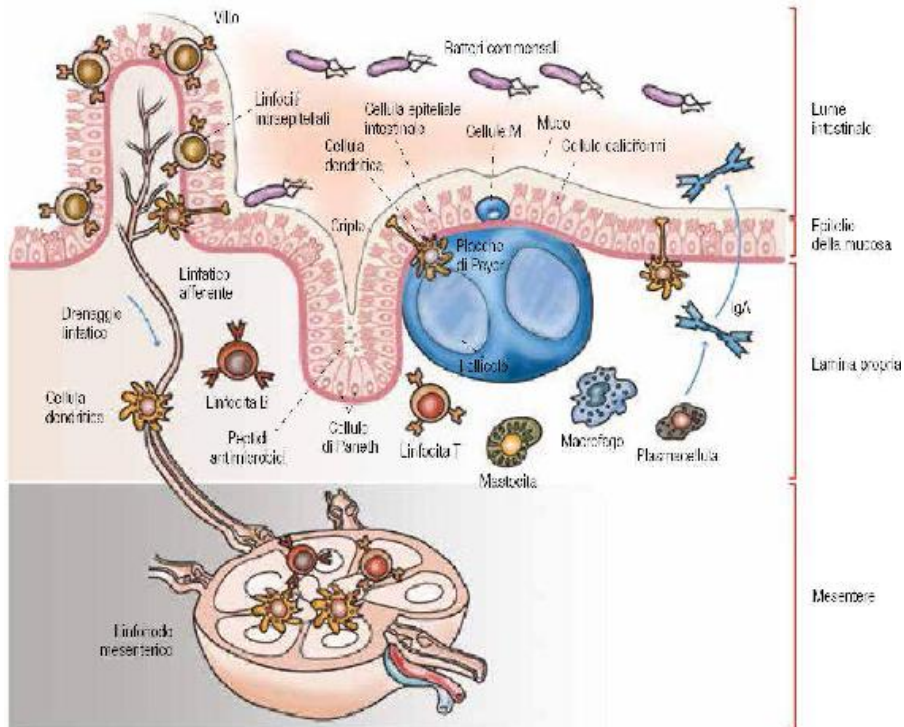


**Fig. 11.1.** Rappresentazione schematica delle componenti cellulari nel sistema immunitario intestinale. (Da: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic immunology functions and disorders of the immune system. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2012, modificata.)

## Barriera mucosa dell'apparato respiratorio

L'apparato respiratorio, oltre a svolgere la funzione degli scambi gassosi, è dotato di un sistema immunitario di difesa per contrastare l'esposizione ai fattori ambientali e la costante aggressione da parte di agenti esterni. Esso è costituito dal sistema di depurazione mucociliare e da meccanismi immunitari di tipo acquisito (linfociti T intraepiteliari, anticorpi IgA) e di tipo innato (macrofagi alveolari).

La depurazione mucociliare consente la protezione dei polmoni intrappolando e rimuovendo dalle vie aeree di conduzione ogni microrganismo e particelle di materiale. Il trasporto mucociliare utilizza tre componenti: due strati fluidi, *fasi gel* e *fasi sol*, e le ciglia, strutture piliformi localizzate sulla superficie delle cellule epiteliali dei bronchi. La *fase sol*, o liquido periciliare, è costituita da fluido sieroso non vischioso posto a contatto con le cellule epiteliali bronchiali; la *fase gel*, o strato di muco, è una miscela complessa di macromolecole, dotata di viscosità ed elasticità, posta sopra il liquido periciliare come rivestimento discontinuo, come isole di muco.

Le ciglia battono sempre in direzione craniale, verso il faringe, in tal

modo il muco e le particelle intrappolate potranno essere deglutiti o espettorati. Il liquido periciliare svolge un ruolo molto rilevante, perché impedisce che il muco schiacci le ciglia, ed è prodotto dalle cellule epiteliali per riassorbimento di sodio, secrezione di cloro e movimento osmotico di acqua. Il muco è invece prodotto da *globet cells* intercalate alle cellule con ciglia vibratili e dalle ghiandole sottomucose. Il muco è costituito da glicoproteine, IgA, lattoferrina, lattoperossidasi, lisozima (molecole con funzione antimicrobica).

I distretti polmonari MALT sono definiti tessuto linfoide associato ai bronchi (BALT, Bronchus-Associated Lymphoid Tissue) e sono l'equivalente del GALT intestinale. Il tessuto linfoide polmonare è meno organizzato procedendo dalle regioni superiori delle vie aeree (dall'ilo) verso la periferia (alveoli). I linfonodi maturi organizzati con centri germinativi prevalgono nella regione dell'ilo attorno ai bronchi principali. Per la precisione, questi noduli linfatici che costituiscono il BALT non sono veri e propri linfonodi, ma sono strutture in cui si svolge la fondamentale funzione di processazione degli antigeni. Il BALT è composto da un insieme di cellule epiteliali e di linfociti ed è pertanto chiamato *linfoepitelio*.

Oltre agli aggregati di cellule, il BALT contiene un consistente numero di linfociti B e T solitari, distribuiti in modo sparso ma regolare nel tessuto connettivo. Le cellule B sono caratterizzate dalla capacità di differenziarsi in plasmacellule secernenti IgA quando vengono stimulate da un antigene, generando un complesso immune IgA-antigene molto efficace nel fissare particelle e microrganismi tramite la creazione di aggregati, che vengono facilmente rimossi dal sistema di depurazione mucociliare prima di invadere le cellule epiteliali.

## **Barriera cutanea**

La cute integra costituisce, per la sua struttura pluristratificata e la sua ricchezza in cheratina, una barriera fisico-chimica che si oppone all'aggressione da parte dei diversi agenti; se un patogeno dovesse riuscire a superare l'epidermide, troverebbe a livello di derma un ambiente inadatto alla sua sopravvivenza per la presenza di un pH basso, mantenuto tale dagli acidi grassi presenti nelle secrezioni sebacee.

Per anni la cute è stata considerata semplice "barriera" tra l'organismo e l'ambiente, ma successivamente, negli anni Ottanta, è stato descritto un tessuto linfoide intimamente associato alla cute che, analogamente ai tessuti linfoide associati alle mucose, è stato chiamato SALT (Skin-Associated Lymphoid Tissue); pochi anni più tardi è stato identificato un vero e proprio sistema immunitario autonomo localizzato a livello cutaneo, chiamato SIS (Skin Immune System), che non funziona solo a livello di epidermide, ma anche di derma: il *sistema immunitario*

*dermico* (DIS, Dermal Immune System).

Le cellule che intervengono nei meccanismi di difesa cutanei sono: APC, mastociti e linfociti T (Fig. 11.2 – SALT).

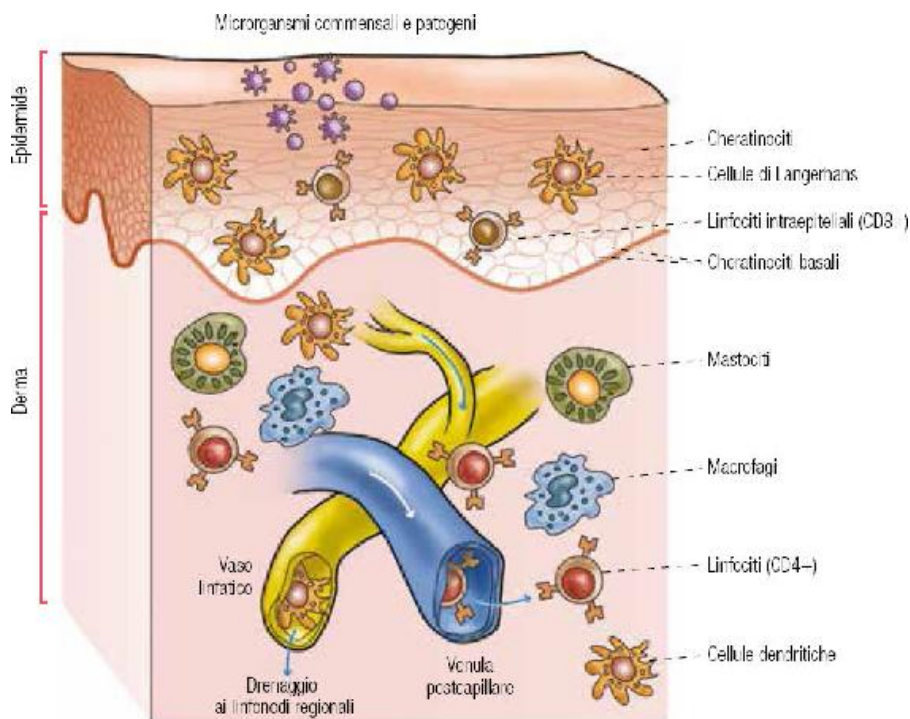


**Fig. 11.2.** Rappresentazione schematica della presenza nei due strati cutanei (epidermide e derma) delle cellule con funzioni immunitarie. (Da: Abbas AK, *op. cit.*, modificata.)

Le *cellule dendritiche* (DC, Dendritic Cells) che si ritrovano a livello cutaneo sono distinte in base alla loro localizzazione: nell'epidermide si trovano le *cellule di Langerhans*, che risiedono negli strati soprabasali e si alternano ai cheratinociti; a livello dermico, invece, immediatamente al di sotto della giunzione dermo-epidermica, si ritrovano le *cellule dendritiche dermiche* che si ritrovano sparse in tutto il derma. Alcune di queste sono specializzate a secernere mediatori proinfiammatori (*DC infiammatorie*), altre a produrre interferone di tipo 1 (*DC plasmocitoidi*).

Le *cellule di Langerhans* hanno un ruolo sentinella, infatti sono tra le prime cellule dendritiche a venire a contatto con gli agenti microbici, che vengono catturati e processati: le cellule migrano quindi ai linfonodi regionali dove presentano l'antigene ai linfociti T effettori. Il ruolo di tali cellule consiste nella cattura e nella rielaborazione degli antigeni, che vengono catturati, parzialmente degradati ed esposti

sulla membrana, legati a CD1a, al fine di presentarli ai linfociti T CD4+ ristretti per MHC di classe II. Queste cellule sono in grado di captare gli antigeni che attraversano la barriera dell'epidermide e di migrare nei linfonodi drenanti, loro regione d'origine, dove inizia la risposta immune. Molte delle cellule dendritiche presenti negli organi e nei tessuti linfoidi derivano probabilmente da cellule di Langerhans migrate dopo la captazione dell'antigene.

Oltre a queste cellule ne esistono delle altre chiamate *cellule dendritiche infiammatorie epidermiche* (IDEC, Inflammatory Dendritic Epidermal Cells), che si ritrovano nella cute infiammata di pazienti con dermatite atopica.

Le *cellule dendritiche dermiche* migrano rapidamente ai linfonodi dove attivano la proliferazione dei linfociti T; partecipano al processo infiammatorio secernendo citochine e chemochine; in alcuni casi la rete di citochine contribuisce all'eradicazione di un patogeno, ma in altri è responsabile di un'inflammazione persistente.

I *macrofagi* sono in genere cellule stabili a livello dermico, ma possono migrare ai linfonodi in seguito a stimoli infiammatori.

La cute normale contiene in media  $2 \times 10^{10}$  *linfociti T* residenti, quindi circa il doppio rispetto alla quantità presente nel sangue. I linfociti T epidermici si trovano soprattutto nello strato basale e in quello soprabasale, spesso vicino alle cellule di Langerhans, mentre a livello dermico si raggruppano in genere intorno alle venule postcapillari spesso al di sotto della giunzione dermo-epidermica. Sono in ugual numero linfociti T CD4+ e CD8+ e la maggior parte è cellule della memoria che esprimono un particolare antigene chiamato *antigene associato ai linfociti cutanei* (CLA, Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen) e che sono dotati di proprietà di *homing* (*ritorno a casa*) dopo aver svolto le loro funzioni anche in siti lontani dalla cute.

I linfociti T della memoria residenti a livello cutaneo sono situati in una posizione strategica, come prima linea di difesa nei confronti degli antigeni che cercano di penetrare per la seconda volta. Questi linfociti, insieme ai linfociti T helper, sono attivati dalle cellule dendritiche cutanee con conseguente proliferazione locale.

## Componenti cellulari del sistema immunitario

### Cellule dendritiche

Le *cellule dendritiche* sono cellule accessorie che appartengono al sistema delle cellule APC e hanno un ruolo importante nell'induzione della risposta dei linfociti T agli antigeni proteici, processo che viene definito di *sensibilizzazione* (*priming*). Queste cellule si presentano con lunghi prolungamenti citoplasmatici, hanno capacità fagocitaria e sono distribuite nelle strutture linfatiche secondarie, negli epiteli

cutanei e delle mucose gastroenteriche e nel tessuto interstiziale degli organi parenchimatosi. Analogamente ai macrofagi, le cellule dendritiche esprimono dei recettori che riconoscono molecole tipicamente elaborate dai microbi e non dalle cellule di mammiferi e pertanto rispondono all'invasione microbica con la liberazione di citochine. La loro funzione principale è quella di captare e di trasportare gli antigeni proteici microbici ai linfonodi drenanti. Pertanto queste cellule svolgono la propria funzione sia nella risposta immunitaria innata sia in quella acquisita, costituendo così una sorta di legame tra i due tipi di risposta.

La risposta dei linfociti T CD4+ si svolge nelle aree T dipendenti delle strutture linfatiche secondarie, ove gli antigeni sono trasportati dopo la loro captazione da parte delle cellule dendritiche a livello del luogo di ingresso nell'organismo, ovvero solitamente a livello della cute e degli epiteli del sistema gastroenterico e respiratorio. Cute, epiteli mucosi e organi parenchimatosi posseggono una fitta rete di capillari linfatici, i quali drenano la linfa da questi siti ai linfonodi distrettuali e alla milza.

## **Fagociti**

I fagociti sono elementi cellulari la cui funzione principale è quella di identificare, ingerire nel loro citoplasma e infine distruggere i microrganismi esogeni. La loro funzione si esplica seguendo una sequenza ben precisa: arrivo delle cellule nel sito dell'infezione, riconoscimento e attivazione da parte del microrganismo esogeno, ingestione del microbo con il processo della fagocitosi e infine sua distruzione. Inoltre, tramite il contatto diretto con il microbo e la secrezione di alcune proteine, i fagociti comunicano con altre cellule promuovendo e modulando la risposta immunitaria. Sono infatti capaci di rilasciare citochine che richiamano e attivano altre cellule infiammatorie. Secernono enzimi e fattori di crescita, per esempio il fattore di crescita piastrinico, che stimolano la crescita e l'attività dei fibroblasti e delle cellule endoteliali, contribuendo così alla riparazione dei tessuti lesi dall'infezione. Essi, quindi, svolgono una funzione essenziale nella risposta immunitaria innata, ma partecipano anche nell'arco efferente della risposta immunitaria acquisita.

■ **Leucociti neutrofili:** i leucociti o granulociti neutrofili sono globuli bianchi che presentano un aspetto sferico, hanno un diametro di circa 12-15  $\mu\text{m}$  e il loro citoplasma contiene granulazioni caratteristiche. Il nucleo è segmentato in tre-cinque lobuli (per cui questi leucociti vengono anche chiamati *polimorfonucleati*) e svolgono funzioni di difesa dell'organismo contro infezioni batteriche e fungine. Sono chiamati *neutrofili* perché non incorporano coloranti istologici, né



acidi né basici (neutrofilo). Rappresentano il 50-70% dei leucociti, essendo comunque la maggior parte dei leucociti circolanti. Ogni giorno circa 100 miliardi di cellule staminali del midollo osseo (*bone marrow*) si differenziano in granulociti neutrofili, i quali hanno però una vita abbastanza breve: dalle 7 alle 10 ore in circolo e circa 3 giorni nei tessuti. Il citoplasma contiene granuli di due tipi. La maggior parte sono granuli definiti specifici e contengono enzimi quali il lisozima, la collagenasi e l'elastasi. Questi granuli non captano né i coloranti basici né acidi, ovvero l'ematossilina e l'eosina, il che consente di distinguere i granuli dei neutrofili da quelli degli altri due tipi di granulociti circolanti, ovvero i basofili e gli eosinofili. Gli altri granuli dei neutrofili, i granuli azzurrofilici, sono lisosomi che contengono *defensine* e *cateelicidine*.

I neutrofili prendono origine nel midollo osseo da una cellula progenitrice comune anche per i fagociti mononucleati. La produzione dei neutrofili è stimolata dal *fattore stimolante le colonie granulocitarie* (G-CSF, Granulocyte Colony-Stimulating Factor) o CSF-3. Un adulto produce più di  $1 \times 10^{11}$  neutrofili al giorno, ciascuno dei quali circola nel sangue per sole sei ore circa. I neutrofili si possono recare nel sito dell'infezione entro poche ore dall'invasione batterica.

■ **Monociti:** il sistema monocitario è costituito da cellule la cui funzione primaria è la fagocitosi, processo che svolge un ruolo rilevante nella risposta immunitaria innata e acquisita. Anche queste cellule originano da un precursore comune nel midollo osseo. Si riconosce solamente uno stadio immaturo, rappresentato dal *promonocito*. Il *promonocito* è una cellula di dimensioni relativamente grandi (10-15  $\mu\text{m}$ ) con citoplasma basofilo, un nucleo voluminoso, pochi lisosomi, scarsa attività fagocitaria, un complesso di Golgi, attività perossidasi e pochi recettori per la porzione Fc delle IgG. Successivamente il monocita aumenta il numero dei lisosomi e si differenzia acquisendo la motilità. Il monocita, in seguito a stimolazione chemiotattica, si immette nel circolo sanguigno. Qui permane per un tempo massimo di 12 ore per poi passare nei tessuti e maturare in macrofago. I monociti possono essere dunque considerati *cellule in transito*. I monociti sono una popolazione eterogenea e consistono di almeno due sottogruppi, che si distinguono dalle proteine di membrana e dalla cinetica della loro migrazione nei tessuti.

Dal sangue i monociti migrano nei tessuti e maturando si trasformano in macrofagi. Nella sede di migrazione i macrofagi assumono nomi e caratteristiche cito-morfologiche diversi a seconda del tessuto nel quale si sono localizzati. Nel fegato rivestono i sinusoidi vascolari e prendono il nome di cellule di Kupffer; nel sistema nervoso centrale



sono denominati cellule della microglia; nel polmone prendono il nome di macrofagi alveolari; nell'osso invece di osteoclasti.

I macrofagi svolgono importanti funzioni sia nella risposta immunitaria innata sia in quella acquisita. Nell'immunità innata svolgono le seguenti funzioni:

- fagocitosi dei microbi e distruzione degli stessi;
- produzione di citochine, di enzimi e di fattori di crescita;
- produzione di interferone- $\alpha$ .

Nell'immunità specifica sono invece responsabili della presentazione dell'antigene ai linfociti T. Una volta che il batterio si è legato ai recettori di membrana del macrofago, la membrana cellulare in corrispondenza dei suoi recettori dapprima lo accoglie tra due espansioni che assumono la conformazione di una coppa, poi queste due evaginazioni circondano superiormente e completamente il patogeno unendosi e formando una vescicola detta fagosoma, il quale viene incluso all'interno della cellula staccandosi definitivamente dalla membrana plasmatica. All'interno della cellula avviene la fusione del fagosoma con il lisosoma e si costituisce il fagolisosoma. Il materiale fagocitato viene così a contatto con vari enzimi contenuti nei lisosomi e quindi digerito. I macrofagi possono, così come altri elementi cellulari coinvolti nella risposta immunitaria, essere produttori di interferoni. Gli interferoni sono proteine antivirali liberate in risposta alle infezioni virali, chiamate interferone- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) e interferone- $\beta$  (IFN- $\beta$ ). Essi inibiscono la replicazione di virus all'interno delle cellule infette, impediscono la diffusione virale ad altre cellule, rafforzano l'attività di altre cellule immunocompetenti, come per esempio i linfociti T e possono inibire la crescita di alcune cellule tumorali.

## Cellule NK

Le *cellule natural killer* (o *cellule NK* o *linfociti NK*) sono cellule del sistema immunitario, particolarmente importanti nel riconoscimento e nella distruzione di cellule tumorali e di cellule infette da virus. Esse rappresentano una terza popolazione linfocitaria, i cui recettori sono diversi da quelli dei linfociti T e B, popolazione che svolge le sue principali funzioni nell'ambito dell'immunità innata. La definizione *natural killer* deriva dal fatto che tali cellule, appena isolate dal sangue o dalla milza di un animale e senza bisogno di alcuna attivazione, uccidono numerosi tipi di cellule bersaglio. Queste cellule sono in grado di produrre citochine, come l'interferone- $\gamma$  (che attiva i macrofagi) e sono denominate anche *linfociti grandi granulari* a causa delle dimensioni maggiori rispetto ai linfociti T e B e per la presenza di granuli preformati nel citoplasma, contenenti i mediatori della loro citotossicità. Diversamente dai linfociti citotossici le NK non

necessitano di attivazione, sono infatti indipendenti dal sistema immunitario specifico ed esplicano un'importante azione come prima difesa, tipica dell'immunità innata. Le cellule NK hanno la capacità di riconoscere tre tipi di strutture: (1) cellule rivestite da anticorpi; (2) cellule infettate da virus o da alcuni batteri intracellulari; (3) cellule prive dell'espressione di molecole di classe I. L'attivazione delle cellule NK si traduce nell'innescò di funzioni effettrici specifiche (quali la lisi della cellula bersaglio e la produzione di citochine), ma a differenza di quello che si verifica per l'attivazione T, non si accompagnano a espansione clonale o differenziazione della cellula. Queste cellule sono le meno specializzate del sistema immunitario e distruggono ogni elemento cellulare riconosciuto come "non-self". Il riconoscimento avviene grazie a interazioni con il complesso maggiore di istocompatibilità. Per questo motivo, sono causa di rigetto nei trapianti di organi riconosciuti come *non-self*. Dal momento che le cellule NK possono uccidere alcune cellule tumorali, è stato ipotizzato che la loro funzione *in vivo* sia quella di eliminare i cloni neoplastici prima che il tumore si sviluppi. Tuttavia, l'infiltrato infiammatorio che spesso accompagna i tumori non contiene di solito un numero significativo di cellule NK. L'unica situazione in cui cellule NK predominano a livello della lesione è la cosiddetta reazione del trapianto verso l'ospite (GVHD, Graft-Versus-Host Disease), che si osserva in riceventi di trapianto di midollo osseo.

## Linfociti T

I linfociti T appartengono al gruppo delle cellule bianche del sangue e svolgono un ruolo fondamentale nella risposta immunitaria cellulo-mediata. Sono cellule di piccole dimensioni, senza particolari caratteristiche morfologiche, con pochi organelli citoplasmatici e molta cromatina nucleare inattiva.

Essi si distinguono da altri tipi di linfociti, come i linfociti B e le cellule NK, per la presenza sulla loro superficie di un recettore specifico: il recettore dell'antigene delle cellule T, o TCR (T Cell Receptor).

I linfociti T originano da precursori staminali emopoietici derivanti dal fegato durante la vita fetale, dal midollo osseo durante la vita adulta e successivamente migrano per via ematica nel timo.

Con il progredire della maturazione, i timociti  $\text{TCR}\alpha\beta^+$  migrano dalla regione corticale verso la zona midollare, ivi acquisiscono il fenotipo definitivo ( $\text{CD4}^+$  o  $\text{CD8}^+$ ) e si differenziano in due sottopopolazioni: le cellule effettrici *helper* (linfociti T *helper*) e i linfociti T citotossici (o CTL). Giunti a maturazione, fino a quando non incontrano nelle strutture linfatiche periferiche una struttura antigenica, essi sono definiti linfociti T *naïve* (letteralmente: ingenuo) o cellule Th0. Sono

cellule in fase di quiescenza, cellule a riposo. Le cellule T *naïve* possono vivere per molti anni senza dividersi, sono piccole cellule quiescenti con cromatina condensata, ridotto citoplasma e che sintetizzano poco RNA o proteine.

Giunti a maturità, i linfociti T migrano nelle strutture linfatiche secondarie, ovvero nei tessuti linfoidei periferici: linfonodi, milza, tessuti linfoidei associati all'intestino (GALT), tessuto linfoide associato ai bronchi (BALT) e il tessuto linfoide associato alle mucose (MALT). Sebbene morfologicamente differenti, queste strutture linfatiche secondarie o periferiche presentano tutte un'architettura linfatica molto simile. Infatti queste strutture operano seguendo lo stesso principio: catturano l'antigene infettivo e ne rendono possibile la presentazione ai linfociti maturi circolanti attivando una risposta immunitaria acquisita.

I due gruppi di cellule Th e i linfociti T citotossici, una volta riconosciuto il bersaglio, sono indotti a rilasciare tipi differenti di molecole effettrici, che includono molte citochine. Sono molecole che possono direttamente colpire il bersaglio o cooperare con altre cellule effettrici richiamandole a svolgere azioni d'altro tipo.

■ **Linfociti T helper:** i linfociti T *helper* svolgono la loro risposta all'introduzione di un antigene nell'organismo nel seguente modo: fagocitato l'antigene da un macrofago, avviene il complesso fenomeno della processazione dell'antigene (APM, Antigen Processing Machinery), che permette l'espressione dei peptidi antigenici sulle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC). Questo processo, pur differendo a seconda della provenienza della molecola da processare, si sviluppa comunque in tre fasi: (1) frammentazione; (2) associazione alla proteina MHC; (3) trasporto ed espressione sulla superficie cellulare.

■ **Linfociti T citotossici (CTL):** i linfociti T citotossici (noti anche come TC, CTL, cellule T killer, linfociti T CD8+) appartengono a un sottogruppo di linfociti T capaci di indurre la morte di elementi cellulari somatici o tumorali; essi distruggono per lisi le cellule infettate da virus o da altri agenti patogeni, o che hanno subito alterazioni morfologiche o funzionali.

Le CTL agiscono tramite la liberazione di proteine contenute nei suoi granuli in corrispondenza della membrana della cellula bersaglio.

■ **Linfociti T regolatori o soppressivi:** per anni si è creduto che alcuni linfociti potessero controllare la risposta di altri linfociti e, in effetti, alcuni studi sperimentali riuscirono a dimostrare che una popolazione linfocitaria di linfociti T poteva sopprimere alcuni aspetti della risposta immunitaria.

I linfociti T regolatori sono un sottogruppo dei linfociti T CD4+ la cui funzione è la soppressione di alcune risposte immunitarie e sembrerebbero contribuire alla tolleranza per gli antigeni *self*.

I linfociti T regolatori si generano nel timo tramite il riconoscimento degli antigeni *self* e di quelli *non-self* nelle strutture linfatiche periferiche.

■ **Linfociti T natural killer:** i *linfociti T natural killer* (o *NKT cells*) costituiscono un eterogeneo gruppo di linfociti T esprimenti proteine di membrana che si riscontrano anche sulle cellule NK. Essi rappresentano solo lo 0,2% della popolazione dei linfociti T periferici e il loro ruolo nella risposta immunitaria non è ben chiaro, ma si suppone che, una volta attivate le cellule NKT, siano in grado di produrre una consistente quantità di IFN- $\gamma$ , di IL-4 e di fattore stimolante la colonia (CSF, Colony-Stimulating Factor) per granulociti e macrofagi, oltre che di altre citochine e chemiotassine. Le NKT possono riconoscere ed eliminare alcuni stipiti cellulari tumorali e cellule infettate da virus herpes. Disfunzioni o deficienze di NKT sono associate allo sviluppo di alcune malattie autoimmuni (diabete-aterosclerosi).

■ **Migrazione, circolazione e ricircolazione dei linfociti T:** tutti i linfociti, ma in particolare i linfociti T, si muovono in continuazione – circolano e ricircolano – nel sangue periferico, nei linfatici, nelle strutture linfatiche secondarie e nei tessuti periferici anche non linfatici, al fine di aumentare le probabilità di incontrare un antigene specifico. Popolazioni linfocitarie funzionalmente diverse presentano modalità di ricircolazione differenti. Quando un linfocita T *naïve* ha raggiunto la sua maturazione nel timo, si immette nella circolazione ematica per posizionarsi nelle aree timo-dipendenti delle strutture linfatiche secondarie. Giunto in queste aree, se non incontra e riconosce alcun antigene, rimane allo stato *naïve*, abbandona le strutture linfatiche – milza, linfonodi, tessuto linfoide delle mucose – e attraverso il sistema linfatico rientra nella circolazione ematica. I linfociti T che si sono allocati nella milza entrano direttamente nei vasi sanguigni. Questa circolazione dei linfociti T *naïve*, grazie a interazioni adesive specializzate con le cellule endoteliali dei vasi che circondano questi tessuti, si ripete più volte realizzando un vero e proprio andirivieni che prende appunto il nome di ricircolazione linfocitaria e che ha lo scopo di aumentare le probabilità di incontro con antigeni esogeni in una qualunque parte dell'organismo. Quando i linfociti hanno riconosciuto l'antigene e si attivano, entrano in fase di proliferazione e si differenziano per produrre nelle strutture linfatiche secondarie migliaia di cellule effettrici e cellule memoria.

## Linfociti B

I linfociti B svolgono un ruolo primario nell'immunità umorale e nell'immunità acquisita, essendo responsabili della produzione di anticorpi contro uno specifico antigene. Essi sono così definiti poiché negli uccelli maturano in una struttura chiamata borsa di Fabrizio, ove vennero individuati per la prima volta. Il termine *linfociti B* si riferisce quindi a cellule che maturano nella borsa di Fabrizio o nel midollo osseo.

I linfociti B, in seguito a stimolazione, vanno incontro a un processo di proliferazione e si trasformano in *plasmacellule*, ovvero in cellule effettrici capaci di sintetizzare e secernere anticorpi.

I linfociti "vergini", dopo aver raggiunto un certo grado di differenziazione sono identificabili per la presenza di IgM di membrana (linfocita B immaturo). A questo punto, abbandonano le strutture linfatiche primarie e si dirigono verso le strutture linfatiche secondarie ove continuano la propria maturazione esprimendo anche IgD di membrana e acquisendo così la propria competenza funzionale. I linfociti B vergini e attivati risiedono per lunghi periodi all'interno delle strutture linfatiche secondarie, come la milza, i linfonodi, i tessuti linfoide associati alle mucose, nonché nel midollo osseo. Per il fatto che i linfociti B secernono anticorpi capaci di agire a distanza dal luogo della loro produzione, essi non hanno bisogno di migrare e localizzarsi nei focolai infiammatori per mediare la difesa dell'ospite.

La cellula B matura rimane all'interno della struttura linfatica in attesa della presentazione di un antigene specifico, dopo di che va incontro a proliferazione differenziandosi in plasmacellula.

Le *plasmacellule* hanno un nucleo dall'aspetto caratteristico, ovvero eccentrico con eterocromatina disposta in una caratteristica forma a ruota di carro, e un abbondante citoplasma basofilo contenente un fitto reticolo endoplasmatico, struttura ove avviene la sintesi anticorpale e di altre proteine di membrana. Inoltre, l'apparato di Golgi perinucleare è particolarmente evidente e in esso gli anticorpi prodotti assumono la loro struttura finale e vengono assemblati per la secrezione.

I linfociti B maturi IgD<sup>+</sup> e IgM<sup>+</sup> si trovano prevalentemente nei tessuti linfoide periferici, per esempio nei follicoli della polpa bianca della milza, nei linfonodi e nel MALT. La loro attivazione inizia con la cattura di uno specifico antigene da parte dei recettori IgD e IgM di un clone di linfociti B. Se l'antigene si trova nel circolo sanguigno è più probabile che sia catturato dai linfociti B della milza, se invece è penetrato attraverso la cute saranno i linfociti B di un linfonodo ad aggredirlo, oppure quelli del MALT se è stato ingerito. La risposta anticorpale può essere primaria o secondaria. La risposta primaria consiste nell'attivazione di linfociti B *naïve* da parte di un antigene con

il quale non erano mai venuti a contatto, mentre la risposta secondaria consiste nell'attivazione delle cellule B di memoria le quali hanno in precedenza già riconosciuto lo stesso antigene. Da ciò deriva il fatto che la risposta secondaria è più rapida di quella primaria, è più intensa, costituita per una frazione maggiore da IgG rispetto alle IgM, ha una maggiore affinità verso l'antigene e per questo è capace di intervenire anche in caso di limitate quantità di quell'antigene.

## **Mastcellule**

Le mastcellule, o mastociti, sono cellule di forma tondeggianti, ovoidali o fusate, dotate di attività ameboidi e hanno un diametro di 20-30  $\mu\text{m}$ . Derivano da progenitori midollari i quali migrano dal midollo osseo alla periferia come cellule immature e completano la loro differenziazione una volta raggiunti i tessuti periferici. Mastociti maturi sono presenti nei tessuti di tutto l'organismo, prevalentemente attorno ai vasi sanguigni, alle terminazioni nervose e immediatamente al di sotto degli epiteli; mastociti sono presenti anche all'interno degli organi linfoidi. Normalmente le mastcellule non si trovano nel sangue circolante, ma sono localizzate in vari tessuti adiacenti ai vasi e ai nervi. La membrana plasmatica si evagina in numerose e sottili espansioni, e contiene i recettori per la porzione Fc delle IgE, le quali dopo una prima esposizione all'antigene rimangono sulla superficie dei mastociti. I granuli, del diametro di 0,3-0,8  $\mu\text{m}$ , appaiono al microscopio elettronico a trasmissione come vescicole delimitate da membrana, dal contenuto eterogeneo – spesso sono visibili inclusioni paracrystalline, o strutture lamellari di forma curiosa. Inoltre contengono materiale destinato alla secrezione, in particolare istamina ed eparina. Le funzioni effettrici dei mastociti sono mediate da molecole solubili liberate dalle cellule a seguito della loro attivazione. Tra queste vi sono alcune amine vasoattive conservate all'interno dei granuli citoplasmatici. Nei mastociti umani la sola sostanza di questa categoria presente in quantità significative è l'istamina. Recenti ricerche hanno dimostrato che le mastcellule hanno un ruolo fondamentale nella risposta immunitaria alle gravi sepsi. Le loro funzioni, prevalentemente regolate dal TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  e dall'interleuchina-6 (IL-6), prevedono il loro coinvolgimento nel processo di guarigione delle ferite, nell'elettrosensibilità e nelle lesioni da riperfusione dopo ischemia cerebrale.

## **Basofili**

I basofili sono granulociti infiammatori piuttosto rari nel circolo ematico (meno dell'1% della popolazione leucocitaria), dotati di caratteristiche strutturali e funzionali comuni ai mastociti, ma derivati da uno stipite cellulare differente. Questi elementi cellulari si

distinguono con facilità per i grossi granuli citoplasmatici, che si colorano di blu scuro reagendo con coloranti basici. I basofili rilasciano istamina, eparina, citochine e altre sostanze chimiche coinvolte nella risposta allergica e immunitaria. In risposta all'interazione antigene-immunoglobuline, i basofili rilasciano il contenuto dei loro granuli (degranulazione); la liberazione massiva delle sostanze ivi contenute è responsabile dei sintomi dell'ipersensibilità immediata che accompagna la maggior parte dei disordini allergici (asma bronchiale, punture di insetti ecc.). I basofili, inoltre, sono collegati anche con le reazioni allergiche ritardate.

## **Eosinofili**

I granulociti eosinofili sono cellule che presentano all'interno del citoplasma delle granulazioni che si colorano con l'eosina, la quale li fa apparire di un colore rosato. Vengono prodotti dal midollo osseo e sono importanti nella risposta immunitaria soprattutto nei confronti dei parassiti (non procarioti). Nella loro membrana hanno un recettore verso le IgE, coinvolte nelle reazioni allergiche, in quanto i granuli specifici del citoplasma eosinofilo contengono l'istaminasi (enzima che idrolizza l'istamina, quindi ha un'azione antinfiammatoria). Gli eosinofili sono gli unici in grado di contrastare gli elminti grazie alla proteina basica principale, che si trova all'interno dei loro granuli. Gli eosinofili sono presenti in gran numero negli infiltrati infiammatori delle fasi tardive delle reazioni di ipersensibilità immediata e contribuiscono a molti dei processi patologici che caratterizzano le malattie allergiche.

## **Organi linfoidi**

Le popolazioni linfocitarie descritte sono generate in organi detti organi linfoidi primari, si spostano nei diversi distretti corporei mediante la circolazione sanguifera e linfatica (e quindi nel contesto dei tessuti connettivi sangue e linfa); possono sostare in altri organi linfoidi detti secondari e infine possono uscire dal letto vascolare e migrare attraverso il tessuto connettivo lasso. Si evince pertanto che le cellule che compongono il tessuto linfoide possono trovarsi nel contesto di svariati tipi di tessuto connettivo. Questo perché la loro funzione non è quella tipica del tessuto connettivo (cioè trofica e di sostegno), bensì quella di difendere l'organismo dall'attacco dei più disparati agenti patogeni. Questa funzione rende necessaria la capacità di ricircolare in tutti i distretti corporei e di raggiungere le zone dove è presente il patogeno da contrastare. Per svolgere adeguatamente la propria funzione i linfociti hanno la caratteristica di essere

particolarmente mobili. Si possono ritrovare queste cellule isolate o, il più delle volte, aggregate in formazioni più o meno organizzate. Gli organi linfoidi si dividono in organi linfoidi primari e organi linfoidi secondari (Fig. 11.3).

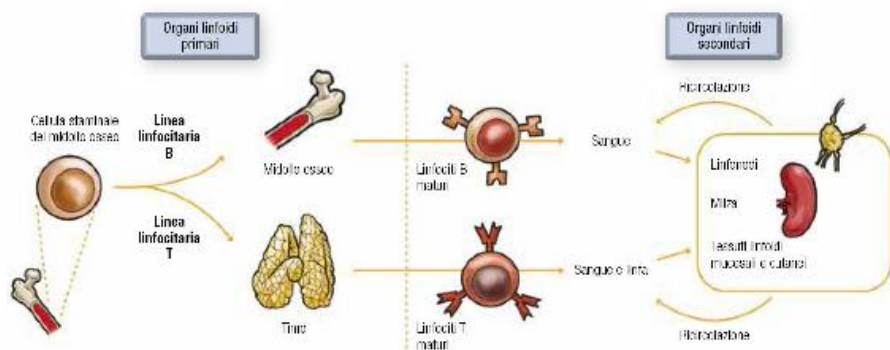


**Fig. 11.3.** Organi linfoidi e maturazione dei linfociti. (Da: Abbas AK, *op. cit.*, modificata.)

Gli organi linfoidi primari sono, nell'uomo, il midollo osseo e il timo, nella vita fetale, il fegato e la milza. Negli uccelli è presente un organo linfoide primario particolare, localizzato nell'intestino, chiamato borsa di Fabrizio. Gli organi linfoidi secondari sono la milza, i linfonodi, il tessuto linfoide associato alle mucose (MALT: tonsille, placche di Peyer, appendice cecale e altri raggruppamenti linfocitari sparsi nelle mucose).

Negli organi linfoidi primari ha luogo la differenziazione che, a partire dalle cellule staminali già orientate verso la linea linfoide, porta alla produzione di linfociti vergini maturi (B nel midollo osseo; T nel timo): è la fase antigene indipendente.

Gli organi linfoidi secondari sono la sede in cui i linfociti svolgono le loro funzioni dopo attivazione in seguito a incontro con l'antigene: è la fase antigene dipendente.

## Immunoglobuline

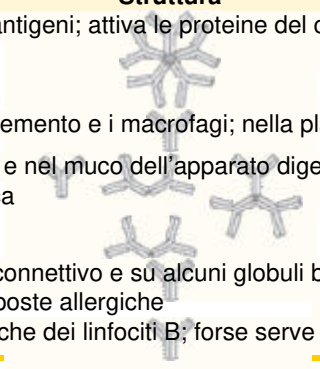
Le immunoglobuline sono molecole glicoproteiche ad attività anticorpale prodotte dai linfociti B in risposta a una stimolazione antigenica: l'elemento cellulare finale della serie di trasformazioni a cui va incontro il linfocita B è la plasmacellula in grado di secernere gli anticorpi, che rappresentano le molecole effettrici dell'immunità umorale.



## Tipi di immunoglobuline

Esistono 5 classi di immunoglobuline: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, ciascuna delle quali ha una differente struttura molecolare ed è identificabile in base al diverso peso molecolare tramite l'elettroforesi. Le classi IgG e IgA vengono a loro volta suddivise in sottoclassi (IgG1, IgG2 e IgA1, IgA2) (Tab. 11.1).

**Tab. 11.1.** Struttura e funzioni delle immunoglobuline.

| Immunoglobulina | Struttura                                                                                                                         |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>IgM</b>      |                                                  |
| <b>IgG</b>      |                                                                                                                                   |
| <b>IgA</b>      |                                                                                                                                   |
| <b>IgD</b>      |                                                                                                                                   |
| <b>IgE</b>      |                                                                                                                                   |
| <b>IgM</b>      | Nel sangue agglutina gli antigeni; attiva le proteine del complemento; stimola la fagocitosi dei macrofagi                        |
| <b>IgG</b>      | Nel sangue attiva il complemento e i macrofagi; nella placenta protegge il feto                                                   |
| <b>IgA</b>      | Nella saliva, nelle lacrime e nel muco dell'apparato digerente e respiratorio; si lega ai microrganismi e li blocca               |
| <b>IgD</b>      | Sulle mastociti del tessuto connettivo e su alcuni globuli bianchi; protegge contro i parassiti; determina le risposte allergiche |
| <b>IgE</b>      | Sulle membrane plasmatiche dei linfociti B; forse serve da recettore                                                              |

La molecola delle immunoglobuline è composta da due catene leggere (L) identiche di 214 aminoacidi (peso molecolare 22 kDa) e da due catene pesanti (H) di 450 aminoacidi (peso molecolare 55 kDa). I due tipi di catene sono tra loro legati da ponti disolfuro. Il trattamento con l'enzima papaina scinde la molecola in due frammenti chiamati FAB (Fragment Antigen-Binding), o frammento che lega l'antigene, deputato al legame con l'antigene, e in un frammento cristallizzabile, Fc (Fragment Crystallizable).

Le immunoglobuline appartenenti a una stessa classe presentano frammenti Fc che conferiscono a una stessa classe identiche caratteristiche fisico-chimiche e medesime funzioni effettrici, come la capacità di legarsi a cellule dell'immunità (opsonizzazione) o di attivare il complemento.

Le IgG, che costituiscono l'85% delle immunoglobuline presenti nel sangue, attivano il complemento e favoriscono l'opsonizzazione. Le IgM, che costituiscono il 5-10% delle immunoglobuline, si presentano prevalentemente come pentameri e si possono combinare con 5 molecole antigeniche contemporaneamente. Le IgA, che costituiscono il 10-20% delle immunoglobuline del sangue, sono presenti in varie forme di polimerizzazione (monomeri, dimeri, trimeri) e rappresentano la più alta quota di immunoglobuline presenti nelle secrezioni esocrine (latte, saliva), costituendo la prima barriera di difesa dell'organismo contro l'ingresso di germi patogeni. Le IgD costituiscono meno dell'1% delle immunoglobuline e non si conosce

del tutto la loro funzione biologica. Le IgE, fisiologicamente presenti in quote minime nel sangue, sono responsabili delle reazioni allergiche, si legano ai leucociti basofili e ai mastociti e ne determinano la degranulazione.

### **Uso terapeutico**

Le immunoglobuline sono impiegate in terapia per la profilassi e la cura di fenomeni morbosi a carattere infettivo o immunitario.

A lungo si è utilizzata la via intramuscolare con preparati convenzionali, derivati da frazionamento etanolico del sangue e aventi una concentrazione al 16%, con prevalenza di IgG. L'introduzione in terapia di immunoglobuline somministrabili per via endovenosa ha rappresentato un sostanziale progresso, poiché consente di disporre di prodotti iniettabili in grandi dosi in tempi brevi, permettendo di raggiungere un'elevata quantità di anticorpi nel sangue di pazienti con gravi infezioni. Uno degli ostacoli principali all'uso delle immunoglobuline per via endovenosa consisteva nella formazione di aggregati molecolari e nel rischio di attivazione del sistema complementare, con l'insorgere di reazioni collaterali assai gravi. Il progresso delle procedure tecniche e delle varie tecnologie dell'industria nel trattamento dei derivati ematici ha permesso di ottenere prodotti più sicuri. Tra i problemi relativi all'uso delle immunoglobuline vi è quello di riuscire a garantire l'ampio spettro di azione verso gli antigeni, conservando nello stesso tempo le loro specifiche proprietà biologiche. In particolare, le immunoglobuline integre derivate dalle preparazioni impiegate in commercio sono le IgG, la cui funzione può essere conservata solo se l'intero corpo molecolare mantiene le caratteristiche del prodotto originario.

Poiché le immunoglobuline sono preparati di derivazione ematica, si pone il problema della trasmissibilità di agenti patogeni virali. Il trattamento con estrazione alcolica fornisce una buona sicurezza per i virus dell'epatite B e HIV e l'adozione di opportune procedure ha reso ancora più sicuro l'uso dei prodotti anche per altri virus, tra cui quello responsabile dell'epatite C.

La somministrazione delle immunoglobuline per via endovenosa ha influito notevolmente anche sull'evoluzione dell'immunoterapia in origine proposta quale supporto sostitutivo in pazienti con deficit della produzione di anticorpi. È stato osservato che alcune patologie autoimmuni (per es. porpora da anticorpi antiplastrine), talune malattie del sistema nervoso (per es. sindrome di Guillain-Barré) o certe patologie da immunocomplessi possono essere utilmente trattate ricorrendo all'infusione di alte concentrazioni di immunoglobuline.

## Complemento

Il sistema del complemento, insieme agli anticorpi, è un elemento essenziale del sistema immunitario nei meccanismi di difesa umorale contro gli agenti infettivi. Esso è costituito da una ventina di proteine circolanti e di membrana capaci di interagire reciprocamente e con le membrane cellulari. L'attivazione a cascata delle sue proteine solubili, che convenzionalmente vengono chiamate componenti, è alla base di attività biologiche varie: reazioni allergiche e infiammatorie, attività battericida, distruzione di cellule neoplastiche. Dotato di proprietà chemiotattiche e citolitiche, il complemento promuove leucitosi e fagocitosi e provoca emolisi. Durante l'attivazione del complemento si ha inoltre il reclutamento di varie cellule immunocompetenti, quali cellule fagocitarie (monociti, macrofagi, polinucleati), linfociti B e linfociti T.

L'attivazione del complemento avviene con un meccanismo detto *a cascata* per attivazione sequenziale dei vari componenti complementari che circolano in forma inattiva. Esistono tre vie distinte di attivazione del complemento, la via classica, la via alternativa e la via lectinica, che partendo da momenti differenti conducono entrambe alla proteolisi del C3 con conseguente formazione di C5 convertasi. Da questo evento centrale, l'attivazione delle altre componenti procede attraverso una via comune che porta alla formazione del complesso di attacco della membrana (MAC), il quale, legandosi alle membrane cellulari dei microrganismi, ne determina la lisi osmotica (Fig. 11.4).

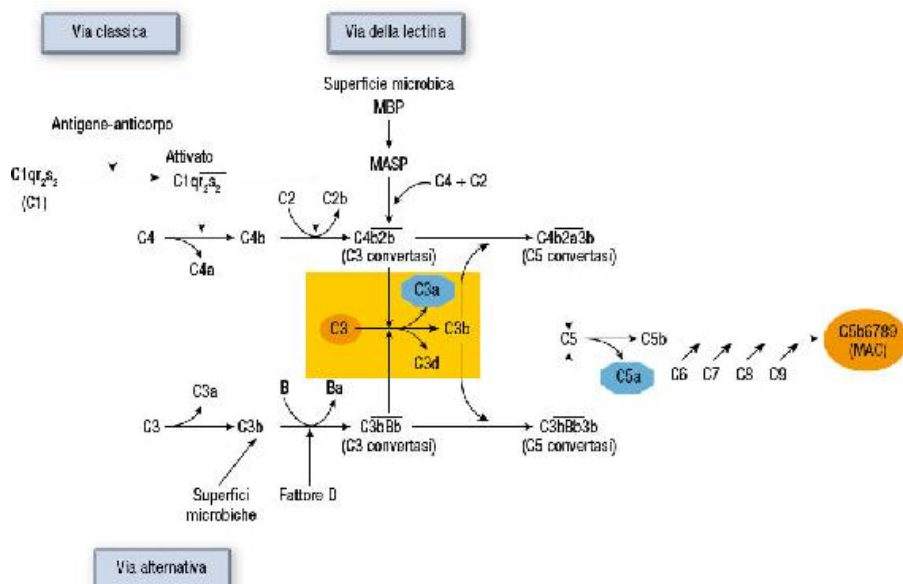


**Fig. 11.4.** Vie di attivazione del complemento.

La via classica è attivata dal legame di alcune classi di anticorpi con il relativo antigene e quindi rappresenta un meccanismo dell'immunità umorale specifica. La via alternativa viene attivata direttamente da alcune proteine delle membrane cellulari dei microbi e quindi fa parte dei meccanismi dell'immunità innata. La via della lectina legante il mannosio utilizza il mannosio come sito di attacco alle membrane dei patogeni.

Le componenti del complemento si trovano nel plasma come proteine inattive: in seguito all'unione dell'antigene con l'anticorpo, sulla molecola di quest'ultimo viene a essere esposto un particolare sito che determina l'attivazione del primo componente, cioè la sua trasformazione in una molecola dotata di attività enzimatica, che trasforma il secondo componente, e così in successione. La complessa reazione così avviata provoca la lisi delle cellule che recano sulla superficie anticorpi contro la membrana cellulare e dà origine a sostanze dotate di attività chemiotattica; è stato dimostrato che alcuni componenti del complemento determinano aumento della permeabilità vasale e contrazione della muscolatura liscia. Con tali meccanismi il sistema complementare attivato interviene nelle reazioni flogistiche, immunitarie e autoimmunitarie.

**Citochine**

Le citochine sono mediatori polipeptidici, non antigene-specifici, prodotte da vari tipi di cellule e secrete nel mezzo circostante in risposta a uno stimolo in grado di modificare il comportamento di altre cellule inducendo nuove attività come crescita, differenziazione e morte (Tabb. 11.2 e 11.3).

**Tab. 11.2.** Classificazione funzionale delle citochine.

|                                               |     |
|-----------------------------------------------|-----|
| Mediatori dell'immunità innata                | IFN |
| Mediatori dell'immunità specifica             |     |
| Attori della crescita del sistema emopoietico |     |

**Tab. 11.3.** Le prevalenti funzioni di gruppi di citochine.

|                                         |  |
|-----------------------------------------|--|
| Attività delle cellule infiammatorie    |  |
| Attività delle cellule                  |  |
| Attività battericida                    |  |
| Funzione delle cellule NK e dendritiche |  |
| Chemoattrazione dei leucociti           |  |

Attivazione dei leucociti

Attivazione di IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- $\gamma$

Attivazione dei leucociti

Attivazione

Attivazione

Shock

Citotossicità

Induzione di citochine

Attivazione di cellule endoteliali e tissutali

Sono quindi proteine regolatorie, coinvolte nei circuiti di comunicazione extracellulare, che presentano tra loro similitudini e caratteristiche specifiche. La loro azione di solito è locale, ma talvolta può manifestarsi in ogni distretto dell'organismo. Le citochine possono quindi avere un effetto *autocrino* (modificando il comportamento della stessa cellula che l'ha secreta), o *paracrino* (modificando il comportamento di cellule adiacenti). Alcune citochine possono invece agire in modo *endocrino*, modificando cioè il comportamento di cellule molto distanti da loro. Hanno una vita media di pochi minuti.

Nella fase di attivazione delle risposte immunitarie esse favoriscono la crescita e la differenziazione dei linfociti, mentre nella fase effettrice attivano cellule diverse, promovendo così l'eliminazione dei microbi e degli altri antigeni. Alcune citochine fungono anche da stimolatori dello sviluppo di cellule emopoietiche. Nella pratica clinica le citochine rappresentano un importante strumento terapeutico e possono costituire un possibile bersaglio da antagonizzare al fine di curare molte malattie immunitarie e infiammatorie.

Le citochine prodotte da cellule del sistema immunitario sono dette *linfocine* o *interleuchine*. La prima linfocina (MIF, Migration Inhibitory Factor) venne identificata negli anni Sessanta da John David e Barry Bloom.

Una classificazione funzionale delle citochine comprende:

- citochine emopoietiche (per es. i fattori di crescita dell'emopoiesi, o CSF);
- citochine infiammatorie primarie (per es. IL-1 e TNF);
- citochine antinfiammatorie o immunosoppressive (IL-10 e TGF- $\beta$ );
- citochine infiammatorie secondarie (le chemochine);
- citochine dell'immunità specifica (per es. IL-2).

Queste piccole proteine agiscono legandosi a specifici recettori localizzati sulle membrane cellulari delle cellule bersaglio e ognuno traduce uno specifico segnale che alla fine porterà a modifiche in quelle stesse cellule. I recettori che interagiscono con le citochine sono definiti recettori per le citochine o recettori accoppiati a chinasi perché il meccanismo di trasduzione del segnale prevede la mediazione di chinasi quali la JAK (*janus chinasi*).

In sintesi le proprietà di queste proteine possono essere così definite:

- *pleiotropia*: una determinata citochina può agire su differenti tipi di cellule inducendo effetti diversi;
- *ridondanza*: due o più citochine possono agire su una stessa cellula amplificando il loro effetto;
- *sinergia*: l'effetto combinato di due diverse citochine è maggiore della somma dei singoli effetti;
- *antagonismo*: l'effetto di una citochina può inibire o controbilanciare l'effetto di un'altra citochina.

## Citochine infiammatorie primarie

Le citochine infiammatorie si distinguono in primarie e secondarie. Le citochine infiammatorie primarie sono costituite da molecole che rappresentano il prototipo di intere famiglie: *IL-1*, *TNF* e *IL-6*. La loro azione si svolge in una grande varietà di cellule e di tessuti. Infatti molecole come *IL-1* e *TNF* agiscono praticamente su tutte le cellule e su tutti i tessuti dell'organismo. Inoltre, nonostante queste tre molecole interagiscano con recettori strutturalmente diversi, le loro attività si sovrappongono in modo importante. *IL-1* e *TNF* sono tipicamente citochine infiammatorie primarie, poiché sono in grado di mettere in movimento l'intera cascata di mediatori caratteristici di una risposta infiammatoria. *IL-6* tende invece a essere un mediatore secondario, poiché rappresenta la molecola responsabile per risposte quali la produzione di proteine di fase acuta.

Le citochine infiammatorie primarie *IL-1* e *TNF*, a livello locale, inducono la produzione di molecole adesive, chemochine, fattori di crescita e mediatori lipidici quali le prostaglandine. Questi mediatori essenzialmente locali amplificano il reclutamento leucocitario e la sopravvivenza dei leucociti reclutati nel tessuto. L'aumento di leucociti a livello locale amplifica in situ i meccanismi dell'immunità innata e questo attiva l'immunità specifica, in particolare per l'intervento di molecole quali *IL-12*.

A livello sistemico, *IL-1* e *TNF* agiscono attraverso *IL-6* sul fegato. La risposta a *IL-6* del fegato è caratterizzata dalla produzione delle proteine di fase acuta. Il significato generale della produzione di proteine di fase acuta è quello di amplificare a livello sistemico i meccanismi dell'immunità innata e del rimodellamento tissutale.

## Interleuchina-1

L'*IL-1* costituisce il prototipo di una citochina infiammatoria. L'*IL-1* è in realtà costituita da due molecole distinte, codificate da geni distinti, dette *IL-1 $\alpha$*  e *IL-1 $\beta$* , che hanno attività simili e interagiscono con gli stessi recettori.

I principali produttori di *IL-1* sono i monociti-macrofagi, ma una

varietà di altri tipi cellulari interviene nella sua produzione.

IL-1 agisce praticamente su tutte le cellule e i tessuti dell'organismo ed è sufficiente un impegno di un numero molto limitato di recettori, forse uno per cellula, per attivare la risposta cellulare. Molti degli effetti di IL-1 sono indiretti, nel senso che l'effetto finale dipende dall'induzione di mediatori secondari. Fra i mediatori secondari, particolarmente importanti sono IL-6 e i fattori di crescita emopoietici (GM-CSF e M-CSF). L'IL-1 agisce innanzitutto sulle cellule emopoietiche (precursori emopoietici, linfociti T e B). Gli effetti sono in genere di stimolazione della proliferazione e della differenziazione e sono in generale mediati dalla produzione di fattori di crescita e da IL-6.

Un secondo bersaglio importante dell'azione di IL-1 è costituito dal sistema nervoso centrale. L'IL-1 infatti è stata identificata anche come un potente pirogeno endogeno. L'effetto pirogenico di IL-1 è indiretto, nel senso che l'IL-1 induce a livello dei centri ipotalamici la produzione di IL-6 e la produzione di prostaglandine, che costituiscono i mediatori ultimi dell'effetto pirogenico.

Un altro bersaglio principale dell'attività di IL-1 è costituito anche dalle cellule dell'albero vascolare. L'IL-1 induce infatti a livello dell'endotelio vascolare la produzione di chemochine e di molecole di adesione, amplificando il reclutamento di cellule infiammatorie a livello locale.

Le cellule del tessuto osseo, cartilagineo, della sinovia e dei tessuti connettivi in generale costituiscono un bersaglio importante della sua azione. In queste cellule, l'IL-1 è in grado di indurre la produzione di proteasi e di prostaglandine, di molecole cioè che causano dissoluzione e danno del tessuto e fenomeni quali il riassorbimento osseo osservato in molte condizioni patologiche. A livello epatico, IL-1 induce la produzione di proteine di fase acuta. L'induzione di proteine di fase acuta è in larga misura indiretta, nel senso che il mediatore ultimo responsabile di questo effetto è IL-6. Infine, a livello cardiaco, IL-1 e TNF in particolar modo inibiscono direttamente la contrattilità cardiaca e, a livello del muscolo scheletrico, favoriscono il catabolismo proteico.

### **Fattore di necrosi tumorale**

Il TNF deve il suo nome all'attività necrotizzante esplicita nei confronti di alcuni tumori sperimentali. Si tratta però di un termine fuorviante, nel senso che l'effetto antitumorale non costituisce la principale o un'importante attività biologica di TNF che, similmente a IL-1, è una citochina primaria fondamentale nelle risposte infiammatorie. Come per IL-1, anche per il TNF esistono due isoforme, il TNF- $\alpha$  e il TNF- $\beta$  o linfotossina. Il TNF- $\alpha$ , per brevità TNF, è un

mediatore centrale delle risposte infiammatorie che condivide buona parte dei suoi effetti biologici con IL-1.

Il programma proinfiammatorio attivato dal TNF è in larga misura sovrapponibile a quello dell'IL-1. Fanno eccezione gli effetti sui precursori emopoietici, dove il TNF ha funzione inibitoria. L'inibizione dei precursori emopoietici è probabilmente responsabile degli effetti sulle cellule circolanti associati a patologie croniche con iperproduzione di TNF, quali per esempio l'anemia associata a patologie croniche.

## Chemochine

Gli stimoli chemiotattici svolgono un ruolo cruciale nel processo di reclutamento leucocitario. Questi stimoli non sono solo importanti per indicare il percorso della migrazione dei leucociti attraverso la barriera endoteliale verso il sito infiammatorio, ma svolgono anche un ruolo cruciale nell'accrescere la loro adesività alla parete vascolare. Il termine *chemochina* (dall'inglese *chemokine*, forma contratta di *chemotactic cytokine*) identifica una superfamiglia di proteine dotate di attività chemiotattica. Le chemochine costituiscono nell'uomo una famiglia che comprende 47 molecole con alcune particolari caratteristiche strutturali. Le chemochine sono proteine basiche di dimensioni relativamente piccole (60-80 aminoacidi) con massa molecolare compresa tra 8 e 10 kDa e caratterizzate dalla presenza di quattro cisteine che danno origine a due ponti disolfuro, precisamente tra la prima e la terza, e tra la seconda e la quarta. Questo motivo strutturale determina una struttura tridimensionale cruciale per l'interazione con i recettori. La posizione relativa delle prime due cisteine consente di identificare quattro sottofamiglie. Nella prima di esse, il tandem cisteinico è interrotto da un terzo aminoacido, diverso da caso a caso, per cui si parla di Cys-X-Cys (o CXC) o di chemochine  $\alpha$ . La seconda famiglia è invece caratterizzata da una coppia di residui cisteinici contigui e viene identificata con il nome di Cys-Cys (o CC) o chemochine  $\beta$ . Due chemochine identificano due ipotetiche ulteriori famiglie: la prima, linfotattina, è una proteina che possiede solo due delle quattro cisteine (la seconda e la terza) e viene identificata come famiglia delle C chemochine o  $\gamma$ , mentre la fractalchina è caratterizzata da tre aminoacidi che separano le due cisteine (CX3C, o chemochine  $\delta$ ). I geni delle chemochine  $\alpha$  sono in massima parte localizzati sul cromosoma 2 dell'uomo, mentre le chemochine  $\beta$  sono localizzate sul cromosoma 17.

Le proteine appartenenti alla famiglia delle chemochine sono attualmente identificate tramite la nuova nomenclatura che utilizza il prefisso CXCL, CCL, CL o CX3CL e un numero progressivo. Le chemochine  $\alpha$  sono attive sui polimorfonucleati neutrofili e sui



linfociti T e B. Le chemochine  $\beta$  (CCL) sono attive sui leucociti mononucleati (monociti, linfociti, cellule NK) e sugli eosinofili e basofili. La linfotattina e la fractalchina sono attive sui linfociti T e sulle cellule NK. CXCL8 (IL-8) rappresenta un segnale chemiotattico importante per i neutrofili. CCL2 (MCP-1) svolge un ruolo rilevante nel reclutamento dei monociti, mentre CCL11 (eotassina) è attiva sui granulociti eosinofili.

Attualmente sono noti dieci recettori per le chemochine  $\alpha$  identificati come CCR-1-CCR-10, e cinque per quelle  $\beta$  (CXCR-1-CXCR-5). I recettori per le chemochine generalmente legano più di una chemochina, purché esse appartengano alla stessa famiglia, e spesso una chemochina può legare più di un recettore. Le chemochine sono dotate essenzialmente di azione chemiotattica, tuttavia in presenza di agenti primari dell'infiammazione, quali TNF- $\alpha$  o IL-1, le chemochine sono anche in grado di indurre l'attivazione di altre risposte biologiche, quali la degranolazione e la produzione di intermedi reattivi dell'ossigeno. Inoltre, le chemochine sono anche in grado di attivare la trascrizione di geni funzionalmente coinvolti nel processo di migrazione, quali recettori per chemochine, proteasi utilizzate dal leucocita per degradare la matrice extracellulare e chemochine stesse. Queste funzioni svolgono un ruolo rilevante nell'amplificare la risposta infiammatoria.

## **Interferoni**

L'interferone è una sostanza proteica, identificata nel 1957 da A. Isaacs e J. Lindemann, capace di interferire con lo sviluppo dei virus, inibendone la moltiplicazione nell'interno della cellula. È prodotta dalle cellule stesse dopo la penetrazione del virus, ma può essere ottenuta anche in laboratorio.

Gli interferoni formano una famiglia di proteine che possono essere tra loro distinte in base a diversi caratteri. La prima distinzione si fonda sull'origine: interferone- $\alpha$  (di provenienza leucocitaria), interferone- $\beta$  (da fibroblasti e leucociti), interferone- $\gamma$  (da linfociti T). Le singole subunità costitutive hanno peso molecolare oscillante fra 16 e 22 kDa, tendono naturalmente a formare dimeri e si rinvencono quindi a più alto peso molecolare. Tutti sono specie-specifici e necessitano di recettori che hanno varia distribuzione cellulare. Dopo il legame con lo specifico recettore si ha la formazione del complesso IFN-recettore, che viene introdotto all'interno della cellula e quindi trasportato sulla membrana nucleare. L'intensificazione delle ricerche ha consentito di individuare i diversi tipi di interferone umano e di identificare la regione cromosomica che ne controlla la sintesi, evidenziandone il ruolo regolatore delle funzioni cellulari.

Gli interferoni contribuiscono alle difese dell'organismo verso

infezioni da virus o altri microrganismi. Essi in sostanza proteggono le cellule da vari agenti tossici a carattere citopatico e posseggono numerose proprietà. Gli approcci terapeutici dell'interferone hanno dato incoraggianti prospettive nel trattamento del sarcoma di Kaposi, nell'epatite virale cronica e nella sclerosi a placche.

■ **Interferoni- $\alpha$  e - $\beta$ :** l'espressione dei geni nei quali è contenuta l'informazione necessaria per la sintesi degli RNA messaggeri per gli interferoni- $\alpha$  e - $\beta$  viene attivata, nella maggior parte delle cellule degli organismi animali, da induttori di natura diversa (non esclusivamente virus) ed è generalmente considerata come una risposta degli organismi a tali agenti.

La loro attività è interpretata come un sistema difensivo dell'organismo nel corso delle infezioni virali che, grazie alla precocità della sua attivazione, rappresenta la prima risposta all'infezione precedendo anche la produzione di anticorpi.

■ **Interferone- $\gamma$ :** l'interferone- $\gamma$  si differenzia da quelli  $\alpha$  e  $\beta$  poiché viene sintetizzato specificatamente dalle cellule del sistema immunitario, in particolare dai linfociti T, tanto da essere stato denominato in passato "interferone immune". La produzione di interferone- $\gamma$  è indotta soltanto da quelle sostanze capaci di provocare la stimolazione della proliferazione dei linfociti T. Tra queste, bisogna ricordare i cosiddetti mitogeni, quali la fitoemoagglutinina e la concanavalina A, e numerosi antigeni. È stato stabilito che i macrofagi attivati dagli induttori sono coinvolti direttamente nel meccanismo di produzione dell'interferone- $\gamma$  poiché sintetizzano un mediatore chimico solubile denominato IL-1. Gli eventi descritti generano una serie di complesse interazioni tra i macrofagi e i linfociti T che prevede, tra l'altro, la produzione di IL-2 da parte dei linfociti T attivati che stimola l'espansione clonale dei linfociti T stessi. L'evento finale di questa cascata di reazioni è l'interazione dei macrofagi attivati con quei linfociti T sulla cui membrana cellulare siano presenti gli stessi antigeni di istocompatibilità e che iniziano, a questo punto, la sintesi di interferone- $\gamma$ . Oltre a svolgere un'azione antivirale su alcune popolazioni cellulari, l'interferone- $\gamma$  è in grado di modulare l'attività di cellule del sistema immunitario. Infatti, l'interferone- $\gamma$  stimola l'espressione degli antigeni di istocompatibilità, la funzione "killer" dei macrofagi sulle cellule tumorali, e modula la risposta anticorpale dei linfociti B. Alcuni di questi effetti sembra siano provocati anche dagli interferoni- $\alpha$  e - $\beta$  anche se lo specifico e raffinato meccanismo di induzione fa supporre che l'interferone- $\gamma$  abbia un ruolo primario nella modulazione del sistema immunitario.

■ **Azione antivirale degli interferoni:** l'azione antivirale degli

interferoni non è ugualmente efficace su tutti i virus. In generale, i fattori che determinano la sensibilità di un determinato virus agli interferoni, oltre a caratteristiche intrinseche di ciascun virus, sono il tipo di ciclo virale e il patrimonio genetico della cellula infettata. Le variazioni di quest'ultimo fattore, in particolare, determinano la produzione di interferoni più o meno efficaci nell'espletare la loro azione antivirale. Questa si manifesta sul ciclo replicativo del virus e, a seconda del tipo di virus, coinvolge l'interruzione della trascrizione del genoma virale o l'inibizione della sintesi di proteine virali.

■ **Effetti cellulari degli interferoni diversi dall'attività antivirale:** alcuni studi indicano la capacità degli interferoni di inibire la proliferazione, in vitro e in vivo, di cellule sia normali sia trasformate. Inoltre, è stato osservato che gli interferoni inibiscono la mobilità cellulare di fibroblasti o cellule endoteliali, stimolano l'eccitabilità di cellule nervose in coltura, inibiscono o stimolano (a seconda delle dosi e dei sistemi cellulari) l'espressione di antigeni o recettori di membrana e il differenziamento cellulare.

## Proteine di fase acuta

Le proteine di fase acuta (APP, Acute-Phase Protein) sono prodotte durante la risposta di fase acuta, intesa come un complesso di alterazioni dei componenti del sangue associate a situazioni di stress indotto da agenti infiammatori o lesioni traumatiche dei tessuti. Le alterazioni ematiche comprendono sia cambiamenti delle proteine del sangue sia di oligoelementi. Le proteine di fase acuta sono presenti nel plasma sanguigno e la loro concentrazione aumenta (*proteine positive di fase acuta*) o diminuisce (*proteine negative di fase acuta*) in presenza di infiammazione. Insieme alla febbre, alla leucocitosi e ad altre manifestazioni quali tachicardia, ipertensione, brividi, anoressia e malessere costituiscono la cosiddetta reazione di fase acuta.

La loro sintesi avviene soprattutto a livello del fegato in risposta a particolari citochine quali l'IL-1, l'IL-6 e il TNF. Nella sepsi, in cui la produzione in particolare di IL-1 e INF è sensibilmente aumentata, possono essere corresponsabili di coagulazione intravascolare disseminata.

Il picco delle concentrazioni sieriche delle APP è tipicamente raggiunto dopo 24-48 ore dall'inizio dello stimolo infiammatorio. Molte proteine della fase acuta sono in grado di esprimere la presenza di una flogosi più precocemente rispetto alla comparsa di sintomi quali per esempio la febbre o la leucocitosi.

## Proteine positive di fase acuta

Il ruolo di queste proteine, parte integrante dell'immunità innata, è variabile. Alcune eliminano i microrganismi o ne inibiscono la crescita; tra questi la PCR, la proteina legante il mannosio, i fattori del complemento, la ferritina, la ceruloplasmina, l'aptoglobina e l'amiloide sierica A. Altre, tra cui la serpina, forniscono un feedback negativo alla risposta infiammatoria; i fattori della coagulazione e l' $\alpha 2$ -macroglobulina stimolano la coagulazione, in modo da intrappolare i patogeni e limitare l'infezione. Infine, altri prodotti del sistema della coagulazione possono aumentare la permeabilità vascolare agendo da agenti chemiotattici per i fagociti (Tab. 11.4).

**Tab. 11.4.** Proteine positive di fase acuta.

### Proteine immunitarie

Proteina C reattiva

Amiloide sierica P

Amiloide sierica A

Induzione della degradazione enzimatica della matrice extracellulare

Sistemizzazione e migrazione delle cellule bersaglio

Chemiotassi

Attivazione delle cellule immunitarie mediante la via lectinica

Fattori della coagulazione, fattori V e VIII  
alcuni sono coinvolti nella chemiotassi

Plasminogeno

Trasferrina e quindi della coagulazione

Inibizione della plasmina e quindi della fibrinolisi

Fattori dell'*uptake* di ferro da parte dei patogeni

Spedizione dell'internalizzazione della ferroportina con inibizione del rilascio di ferro da parte della ferritina contenuta negli enterociti e nei macrofagi

Ossidazione del ferro con inibizione dell'*uptake* di ferro da parte dei patogeni e facilitazione del legame dello stesso ione con la ferritina

Aptoglobina inibendo l'*uptake* di ferro da parte dei patogeni

Chaperone proteica

Serpina inibisce l'infiammazione

Serpina che inibisce l'infiammazione

## Proteine negative di fase acuta

Tra queste sono comprese albumina, transferrina, transtiretina, la proteina legante il retinolo, l'antitrombina e la transcortina. La riduzione della loro concentrazione plasmatica suggerisce la presenza di infiammazione; il motivo che sta alla base della loro riduzione è soprattutto il risparmio di aminoacidi con la precisa funzione di favorire la sintesi delle proteine positive di fase acuta. Nel caso della transferrina, la riduzione è dovuta anche a una sovraregolazione del suo recettore solubile, ma quest'ultimo non sembra tuttavia cambiare in relazione all'infiammazione.

L'insufficienza multiorgano (MOF, Multiple Organ Failure) rappresenta la causa principale di morte nei pazienti chirurgici. Si tratta solitamente dell'evoluzione di una sepsi instauratasi durante il periodo postoperatorio. Diversi studi sembrerebbero dimostrare che tale letale evoluzione sia correlata a un'eccessiva risposta infiammatoria e, contemporaneamente, a una drammatica paralisi della risposta immunitaria cellulo-mediata che frequentemente si osserva dopo interventi chirurgici maggiori. Si verifica in tali casi una riduzione delle capacità del paziente nell'opporvi all'istaurarsi di complicanze settiche.

Dopo intervento chirurgico si osserva una vera e propria areattività dei monociti circolanti nei confronti della stimolazione batterica. Questa paralisi è transitoria, ma può durare da tre a cinque giorni dopo l'intervento chirurgico e, ovviamente, può essere una delle concause delle complicanze settiche postoperatorie.

Altri studi dimostrano un'aumentata secrezione di IL-1 $\beta$  e di IL-10 da parte dei monociti circolanti nel sangue periferico se stimolati da un'endotossina.

Si può pertanto ritenere che la depressione dell'immunità cellulo-mediata postoperatoria, che spesso si associa a un aumento della mortalità per sepsi, sia almeno in parte dovuta a una ridotta capacità dei macrofagi alla presentazione dell'antigene. Sono diversi i fattori che possono ridurre la capacità di presentazione dell'antigene da parte del macrofago, tra questi: la ridotta attività metabolica, la presenza di citochine antinfiammatorie e di prostaglandine ecc. Queste modificazioni della funzionalità macrofagica sembrerebbero essere irreversibili.

La complessità dell'intervento chirurgico si correla inoltre a diversi gradi di depressione linfocitaria. La risposta linfocitaria alla stimolazione mitogena, per esempio con concanavalina A, è ridotta e tale riduzione si correla alla complessità dell'intervento: interventi chirurgici maggiori, gravi traumi addominali, gravi ustioni, gravi emorragie. In queste circostanze, si nota anche, da parte dei linfociti T, una ridotta secrezione di IL-2, IFN- $\gamma$  e di TNF- $\alpha$ , soprattutto nelle prime giornate postoperatorie. Alla comparsa della complicanza settica si associa una selettiva riduzione di cellule CD4+.

Anche la popolazione linfocitaria B è coinvolta nella risposta fisiologica al trauma chirurgico. Infatti, la capacità dei linfociti B splenici di produrre anticorpi è significativamente ridotta dopo trauma e durante shock ipovolemico emorragico. In questi casi, una riduzione dei livelli sierici di tutte le immunoglobuline è stata osservata per i primi tre giorni postoperatori. La ridotta produzione di IL-2 da parte

dei linfociti T si suppone sia responsabile della sregolazione dell'anticorpopoiesi da parte dei linfociti B, per il fatto che le linfochine prodotte dai linfociti T sono un prerequisito all'adeguata proliferazione e secrezione immunoglobulinica da parte dei linfociti B. Nel periodo postoperatorio un ruolo di rilievo è svolto dalle cellule di Kupffer, che contribuiscono notevolmente ad aumentare i livelli sierici di citochine proinfiammatorie dopo trauma chirurgico ed emorragia, condizionando la depressione della funzione macrofagica. Se il trauma chirurgico si complica con infezione e sepsi, le citochine IL-6 e TNF- $\alpha$  raggiungono livelli particolarmente elevati. I livelli sierici di citochine proinfiammatorie rimangono elevati per periodi variabili solitamente correlati alla severità del trauma chirurgico: per esempio, cinque giorni dopo gastrectomia, tre giorni dopo mastectomia. Si ritiene che gli interventi chirurgici eseguiti in laparoscopia inducano minori alterazioni delle varie funzioni della risposta immunitaria, probabilmente per un ridotto trauma tissutale.

### **Risposta immunitaria e controllo della crescita neoplastica**

La teoria della **sorveglianza immunologica** nel controllo della crescita neoplastica ha rappresentato in un recente passato un importante modello di studio, che si è basato sulla potenziale capacità difensiva da parte del sistema immunitario nei confronti della cellula tumorale.

Il carattere peculiare della cellula tumorale maligna è la proliferazione incontrollata, con la capacità di colonizzare a distanza dalla sede di origine. Il ritmo di divisione di una cellula neoplastica non è molto diverso da quello di una cellula normale, tuttavia nel tessuto neoplastico si osserva un'incapacità di differenziamento insieme alla presenza di numerose unità in ciclo mitotico (cioè attivamente proliferanti). Le cellule maligne perdono l'inibizione da contatto e alcune di loro sono in grado di migrare e proliferare in distretti corporei diversi da quello di origine (metastatizzazione). I tumori hanno pertanto origine dalla trasformazione di una sola cellula che, proliferando, dà luogo all'espansione di una popolazione clonale e con il tempo tante popolazioni di cellule maligne finiscono con il costituire una massa neoplastica *in situ* o "colonizzante".

A livello della membrana di una cellula neoplastica si trovano varie strutture antigeniche: antigeni di differenziazione, embrionali, "specifici" della stessa cellula tumorale e altri. È bene distinguere gli antigeni tumorali specifici (non presenti sulle cellule normali del tessuto di origine della neoplasia) dagli antigeni tumore-associati (non strettamente peculiari di un particolare tumore noto).

La teoria della sorveglianza immunologica parte dal presupposto che durante la divisione cellulare si originino doni mutanti e che una parte della risposta immunitaria si sia evoluta per eliminare le cellule potenzialmente neoplastiche. Esistono dati sperimentali e osservazioni cliniche favorevoli alla teoria della sorveglianza immunologica, ma esistono anche dati non coerenti con l'impostazione generale del problema. Per esempio, è noto che quando l'immunocompetenza è relativamente diminuita (età, trattamenti immunodepressivi) si ha una maggiore suscettibilità alla carcinogenesi negli animali da esperimento, ed è noto che la terapia adottata per contenere il rigetto di trapianti induce un maggior rischio di crescita neoplastica in alcuni distretti (labbra, pelle). Non solo, ma è esperienza clinica l'osservazione che il controllo delle metastasi (e quindi la loro regressione) è talvolta secondario all'asportazione chirurgica del tumore principale.

Come descritto precedentemente, esiste un tipo cellulare che presenta alcune funzioni caratteristiche: la cellula NK, che svolge un ruolo primario nei confronti delle cellule tumorali, senza una precedente immunizzazione specifica nei loro confronti.

Dal momento che gran parte dei pazienti colpiti da una neoplasia non presenta gravi danni a carico del sistema immunitario e dal momento che una risposta immunologica verso gli antigeni neoplastici non sempre significa risposta efficace contro la cellula neoplastica, l'intera teoria della sorveglianza immunologica è stata sottoposta a revisione critica.

Si è ritenuto che la risposta anticorpale può indurre la formazione di complessi immuni e le macromolecole in tal modo costituite finirebbero con esercitare una funzione di blocco sul sistema efferente-citotossico cellulo-mediato. Altre situazioni "di fuga" potrebbero associarsi alla sede topografica e alla vascularizzazione: infatti, se il processo di espansione neoplastica non consente un rapido utilizzo di vasi neoformati, la risposta cellulare attraverso il circolo risulta altamente compromessa e le modalità di sensibilizzazione indurrebbero (grazie anche alla frequente bassa immunogenicità) un fenomeno di tolleranza.

## Markers tumorali

In oncologia in genere con il termine *markers tumorali* (o marcatori tumorali) sono indicate delle sostanze riscontrabili nel sangue, o meno spesso nel liquido ascitico, che presentano un aumento significativo della loro concentrazione in alcuni tipi di neoplasia. Un livello elevato di un marcatore tumorale può indicare la presenza di un cancro,

anche se possono esistere altre cause di innalzamento dei loro valori. Infatti, queste sostanze sono talora associate a patologie non neoplastiche o sono presenti in particolari condizioni fisiologiche, ovvero possono essere stimulate anche da abitudini di vita o manovre diagnostiche.

Alcuni marcatori sono specifici per determinati tumori (per esempio il PSA, o il Ca125), mentre altri aumentano in molte neoplasie (per esempio il CEA o l' $\alpha$ -fetoproteina). Sicuramente positivo e insostituibile è l'uso del marcatore tumorale nel follow-up post-terapia chirurgica o chemio-radioterapica.

I marker tumorali possono essere prodotti direttamente dalle cellule tumorali oppure da cellule normali (tipicamente dagli epatociti) in risposta alla presenza di un tumore: è il caso dello LDH, o della ferritina, o delle globuline  $\alpha$ -2.

I marcatori tumorali non sono utili per lo screening delle neoplasie. Per molti anni si è usato a questo scopo il dosaggio del PSA per la diagnosi del carcinoma della prostata, ma questo metodo è oggi sconsigliato in quanto non riduce la mortalità mentre può causare inutili complicanze da trattamento.

I marker tumorali sono invece più utili quando vengono usati per monitorare un'eventuale recidiva del cancro dopo il trattamento (chirurgico o medico) del tumore primitivo oncologico.

## **CEA**

Il CEA (antigene carcino-embrionario) è una glicoproteina o meglio una famiglia di glicoproteine dal peso molecolare di circa 200.000 Da. Poiché la componente glicoproteina si combina in più modi con quella proteica si possono avere differenti siti antigenici e, pertanto, risposte analitiche in parte variabili con la metodologia applicata. Il CEA è prodotto nel fegato e nell'apparato digerente dell'embrione con abbassamento dei valori alla nascita. Può risultare aumentato in molti tumori tra cui i carcinomi del fegato, del pancreas, dello stomaco, del polmone, del colon e della mammella. Il suo incremento talora non è correlato a neoplasie, ma a epatiti croniche, cirrosi e in molte patologie infiammatorie croniche dell'intestino.

Come molti marker ha notevole utilità nel follow-up postoperatorio per la determinazione di eventuali recidive o metastasi. Non dovrebbe essere usato come screening in soggetti apparentemente sani asintomatici.

È da ricordare che i fumatori hanno livelli di CEA più alti dei non fumatori.

## **PSA**

Il PSA (antigene prostatico specifico) è il principale indice



laboratoristico delle condizioni e delle dimensioni della prostata. Si tratta di una glicoproteina che la prostata produce nel liquido seminale e che in piccolissima parte passa nel circolo ematico sia coniugata all' $\alpha$ -1-antichimotripsina sia in forma libera (PSA-Free).

Il PSA aumenta in molte condizioni di patologia prostatica come la prostatite, l'ipertrofia prostatica e il carcinoma della prostata; chiaramente non è possibile porre diagnosi differenziale con il solo dosaggio del PSA, ma certamente esso costituisce un valido screening di base. Ovviamente oltre la clinica avrà un ruolo importantissimo anche l'ecografia prostatica transrettale e l'eventuale biopsia.

Si è molto discusso se il dosaggio del PSA fosse utilizzabile come screening in soggetti maschi in ragione dell'età e prescindendo da eventuali disturbi e sintomi. Sinora non si ha una ragione prevalente, ma certo è che il suo dosaggio è ormai routinariamente utilizzato nella medicina di base.

I dubbi che si hanno a scopo di screening non si hanno di certo invece per il follow-up dopo trattamento del carcinoma prostatico. In questo caso, l'importanza del PSA è indiscutibile.

Si deve inoltre ricordare il ruolo del PSA-Free in tutte quelle condizioni in cui i valori del PSA si collocano tra i 4 e i 10 ng/mL.

In questi casi il rapporto tra PSA-Free e PSA totale può fornire ulteriori informazioni. Si considera francamente patologico (quindi più indicativo di eventi neoplastici) un rapporto inferiore al 15%, dubbio sino a 20% e nella norma (quindi indicativo di una flogosi o di un'iperplasia prostatica) oltre il 20%.

Quindi una percentuale di PSA libero superiore al 20% dovrebbe essere indicativa di un basso rischio di presenza di carcinoma prostatico, mentre una percentuale bassa suggerisce un'alta probabilità neoplastica. Alcuni recenti lavori indicano che una percentuale di PSA-Free molto basso sia suggestivo di una forma più aggressiva di neoplasia.

### **$\alpha$ -fetoproteina (AFP)**

L' $\alpha$ -fetoproteina è una glicoproteina prodotta dal fegato, dal sacco vitellino e dall'epitelio intestinale dell'embrione durante il periodo di sviluppo fetale. Oltre che come marker tumorale può essere utilizzato in gravidanza per la valutazione di eventuali patologie del tubo neurale.

Per il suo peso molecolare, la sua costituzione in aminoacidi e alcuni comuni siti antigenici presenti, appare molto simile all'albumina.

La neoplasia in cui si ha un più chiaro aumento è l'epatocarcinoma, può essere comunque indice di carcinomi pancreatici, delle vie biliari, dello stomaco, del colon, del testicolo, dell'ovaio e della mammella.

Incrementi in condizioni non neoplastiche si verificano in corso di

cirrosi epatica e nelle epatiti croniche.

### **Ca 19-9 (Gica)**

Il Ca 19-9 (antigene carcino embrionario 19-9) o Gica (Gastrointestinal antigen) è una glicoproteina di tipo mucinico dall'altissimo peso molecolare ( $> 1.000.000$  Da).

È il marker tumorale maggiormente indicato nei tumori del pancreas, del fegato, delle vie biliari, dello stomaco e del colon.

Può essere aumentato anche in corso di malattie croniche come la cirrosi, l'epatite cronica, la pancreatite acuta o cronica, l'insufficienza renale e la stasi biliare; bisogna inoltre tener presente che quasi l'1% della popolazione ha livelli di Ca 19-9 costituzionalmente più alti.

I livelli di Ca 19-9 sono abbastanza proporzionati alla dimensione della neoplasia e vengono utilizzati per il follow-up post-terapia, spesso in associazione con il CEA.

### **Ca 15-3**

Il Ca 15-3 è una mucina glicoproteica ad alto peso molecolare presente nei dotti della ghiandola mammaria che si associa alle neoplasie mammarie; anche se presenta un'ottima sensibilità, il suo uso è quasi esclusivamente limitato al follow-up postoperatorio e nel controllo della chemioterapia.

Aumenti del Ca 15-3 sono riscontrabili anche in neoplasie del pancreas, dell'ovaio, del colon e del polmone. Leggeri aumenti possono essere presenti anche in corso di patologie benigne della mammella, del fegato, patologie autoimmuni e reumatiche, nonché patologie infiammatorie pelviche ed endometriosi.

Fisiologicamente presenta incremento in gravidanza e in allattamento.

### **Ca 125**

Il Ca 125 è anch'esso un marcatore mucinico: si tratta di una glicoproteina ad alto peso molecolare (oltre  $200.000$  Da) utilizzato come marker per il carcinoma ovario ed è un utile marcatore per il follow-up postoperatorio.

Aumentati livelli di Ca 125 sono stati riscontrati anche negli adenocarcinomi della cervice uterina e nel carcinoma endometriale; può inoltre essere aumentato in tumori pancreatici, polmonari, mammari e nelle neoplasie del colon retto.

Il Ca 125 è presente nell'endometrio normale e nei fluidi uterini, ma il suo passaggio ematico è molto limitato: ciò giustifica che la concentrazione ematica possa aumentare durante il flusso mestruale e nel primo trimestre di gravidanza.

Una delle condizioni più interessanti di incremento del Ca 125 è

l'endometriosi con possibile utilizzo del marker per il follow-up postoperatorio o post-terapia.

Aumenta inoltre in tutte le condizioni di irritazione peritoneale con o senza versamento ascitico, in presenza di cisti o formazioni benigne ovariche e anche per grossi fibromi uterini.

### **Ca 50**

Il Ca 50 è un antigene glicoproteico ad alto peso molecolare dal significato clinico simile al Ca 19-9; si eleva per i tumori del tratto digerente, del pancreas, del fegato, delle vie biliari, del rene, della vescica, dell'utero e della prostata.

In condizioni non neoplastiche può essere incrementato nelle cirrosi epatiche e nelle pancreatiti. I fumatori hanno livelli lievemente superiori della norma.

### **Ca 72-4**

Il Ca 72-4 è anch'esso una glicoproteina ad alto peso molecolare della famiglia delle mucine. La sua elevazione può essere indice di adenocarcinomi dell'ovaio, del polmone, del colon, della mammella, dello stomaco e del pancreas.

In condizioni non neoplastiche può aumentare nella malattia di Crohn e in alcune patologie mammarie.

### **TPA**

Il TPA (*antigene polipeptidico tissutale*) è una proteina dal peso molecolare di 43.000 Da appartenente alle citocheratine, un gruppo di proteine che formano il citoscheletro cellulare.

Il TPA può presentare un incremento in quasi tutti i tumori solidi e, in particolare, nel cancro della mammella, del capo-collo, dell'ovaio, del polmone, nei tumori dell'apparato digerente e delle vie urinarie. Il TPA è alquanto aspecifico e più che rappresentare un marcatore di una patologia tumorale è da considerare un indice di proliferazione cellulare. Il suo aumento infatti è correlato alla velocità di accrescimento tumorale e non alla dimensione della massa tumorale.

Il TPA è utile nel follow-up di pazienti con tumori già accertati più che nella fase diagnostica. Un aumento del TPA può essere presente anche in malattie non neoplastiche quali la cirrosi epatica, le infezioni del tratto biliare, epatiti in genere, infezioni del tratto respiratorio.

### **Cyfra 21-1**

Il Cyfra 21-1 appartiene alla stessa famiglia del TPA ed è un frammento della citocheratina 19.

Il Cyfra 21-1 ha una discreta specificità per i tumori polmonari del

tipo NSCLC (Non Small Cell Lung Carcinoma) in quanto la citocheratina 19 è presente nelle cellule di tumori epiteliali e dell'albero bronchiale. Non presenta elevazioni in caso di microcitoma polmonare.

Il suo livello ematico è proporzionale alla massa del tumore e alla sua aggressività.

È utile nel monitoraggio della malattia e della risposta alla terapia. Valori oltre la norma possono essere dovuti a cause non neoplastiche, come alcune patologie benigne polmonari associate a infezione acuta.

## **MCA**

L'MCA (*antigene carboidratico mucinoso*) è una glicoproteina la cui produzione si ha a livello dell'epitelio dei dotti ghiandolari della mammella.

La molecola è stata identificata attraverso la produzione di anticorpi specificatamente sviluppati contro strutture del tessuto mammario neoplastico.

Il suo utilizzo è soprattutto quello di monitorare i pazienti dopo la terapia medica e/o chirurgica: una sua elevazione può infatti far supporre una recidiva o una metastasi.

Lievi incrementi dell'MCA si verificano nel terzo trimestre della gravidanza e durante l'allattamento, raramente può presentare aumento in quadri flogistici cronici di discreta entità.

## **NSE**

L'NSE (Neuron Specific Enolase) è un enzima glicolitico citoplasmatico e un marker tumorale utilizzato nella stadiazione, l'individuazione di recidive e monitoraggio della terapia dei pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule. Può essere presente anche nei tumori midollari della tiroide, nel neuroblastoma e in tumori neuroendocrini. Piccoli aumenti non stabili nel tempo possono essere presenti anche in malattie polmonari non neoplastiche.

## **Lettere suggerite**

Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Basic immunology functions and disorders of the immune system. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2012; p. 40.

Angele MK, Faist E, Clinical review: Immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection, Critical Care 2002;6:298-305.

Duffy MJ1, Tumor markers in clinical practice: a review focusing on common solid cancers, Med Princ Pract 2013;22(1):4-11.

Gordon S. Alternative activation of macrophages. Nature reviews. Immunology 2003;3:23.

Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for Sepsis. Biomed Res Int 2014;2014:547818. Epub 2014 Mar 30.

Jain S, Gautam V, Naseem S. Acute-phase proteins: as diagnostic tool. J Pharm

Bioallied Sci 2011 Jan-Mar;3(1):118-27.

Mantovani A. The chemokine system: redundancy for robust outputs. *Immunology today* 1999;20:254-7.

Mantovani A, Locati M, Vecchi A et al. Decoy receptors: a strategy to regulate inflammatory cytokines and chemokines. *Trends in immunology* 2001;22:328-36.

Rovera F, Dionigi G, Boni L et al. Postoperative infections after oesophageal resections: the role of blood transfusions, *World J Surg Oncol* 2006 Nov 21;4:80.

Roitt IM, Delves PJ. *Innate Immunity: acute phase proteins increase in response to infection*. 10th ed. Oxford: Blackwell Publishing; 1998; p. 16-7.

## SEZIONE II

# Chirurgia generale

a cura di Gianlorenzo Dionigi

Capitolo 12 Tiroide

Capitolo 13 Paratiroidi

Capitolo 14 Surreni

Capitolo 15 Sindromi poliendocrine

Capitolo 16 Mammella

Capitolo 17 Chirurgia bariatrica

Capitolo 18 Esofago e diaframma

Capitolo 19 Stomaco e duodeno

Capitolo 20 Parete addominale ed ernie

Capitolo 21 Cavità peritoneale

Capitolo 22 Fegato

Capitolo 23 Vie biliari

Capitolo 24 Ipertensione portale

Capitolo 25 Pancreas

Capitolo 26 Milza e linfonodi

Capitolo 27 Intestino tenue mesenteriale e appendice

Capitolo 28 Malattie infiammatorie croniche intestinali

Capitolo 29 Colon-retto

Capitolo 30 Retto e canale anale

# Tiroide

G. Dionigi, L. Bartalena, G. Carcano, R. Dionigi

### Embriologia e anatomia

La tiroide origina da un'estroflessione mediana dell'endoderma tra il corpo e la radice della lingua. Da qui, dopo la terza settimana di gestazione, migra in basso verso la cavità toracica. In questa fase si riconoscono due parti nella ghiandola: una superiore, allungata e cava, il *dotto tireoglosso*, e una inferiore a forma di H, la *tiroide* propriamente detta. Con quest'ultima si fondono due abbozzi laterali, derivati dalla quarta tasca branchiale, che formano le *cellule parafollicolari* o cellule C, le quali secernono la calcitonina. Il dotto tireoglosso va incontro a completa atrofizzazione entro il quarto mese di gravidanza, anche se talora possono rimanerne residui che danno origine ad aree di tessuto ectopico (*tiroide linguale*). Le cellule embrionali si organizzano in follicoli verso la decima settimana; tra la decima e la dodicesima settimana di gravidanza le cellule tiroidee acquistano la capacità di concentrare e organificare lo iodio e di secernere ormoni tiroidei, la tiroxina (T<sub>4</sub>) e la triiodotironina (T<sub>3</sub>).

La tiroide alla nascita pesa circa 1 g e raggiunge il peso definitivo (15-20 g) verso i 15-20 anni d'età. È un organo impari mediano, adagiato sui primi anelli tracheali e sul laringe, con una tipica forma a farfalla (due lobi laterali collegati dall'istmo). Da quest'ultimo può originare il *lobo piramidale*, che si spinge in alto davanti al laringe e rappresenta il residuo del dotto tireoglosso.

La tiroide è riccamente vascolarizzata dalle arterie tiroidee superiori (rami della carotide esterna) e inferiori (rami della succlavia); nel 10% dei casi è presente l'arteria tiroidea ima (di solito derivante dall'arco aortico) (Fig. 12.1). La vena tiroidea superiore drena il sangue refluo nella giugulare interna, la vena tiroidea inferiore nella succlavia.

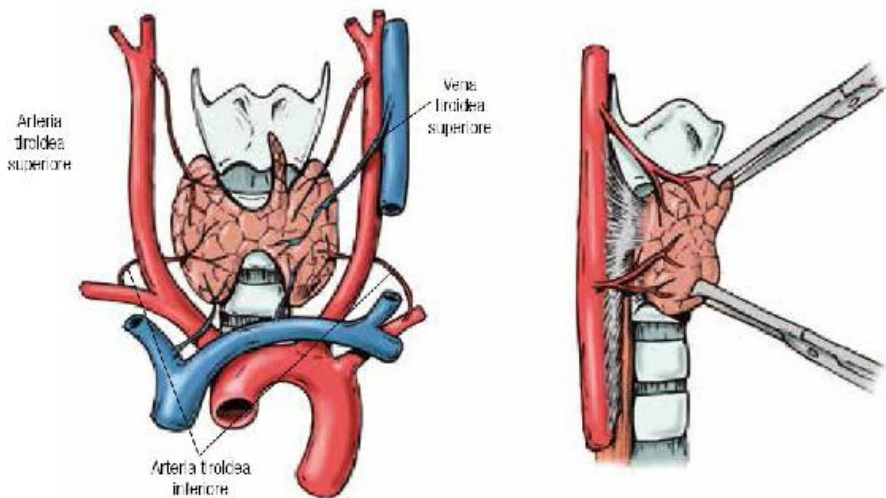


**Fig. 12.1.** Vascolarizzazione della tiroide.

Il drenaggio linfatico è molto ricco: una prima zona di drenaggio è rappresentata dai linfonodi situati lungo la linea mediana al di sopra dell'istmo e dai linfonodi mediastinici superiori; una zona di drenaggio successiva è costituita dai linfonodi laterali del collo situati lungo le vene giugulari interne.

L'unità strutturale tiroidea è il *follicolo* (Fig. 12.2), rivestito dai *tireociti*, epitelio cubico monostratificato. All'interno della cavità follicolare si trova la *colloide*, quasi interamente costituita da una proteina, la *tireoglobulina*, che contiene gli ormoni tiroidei.



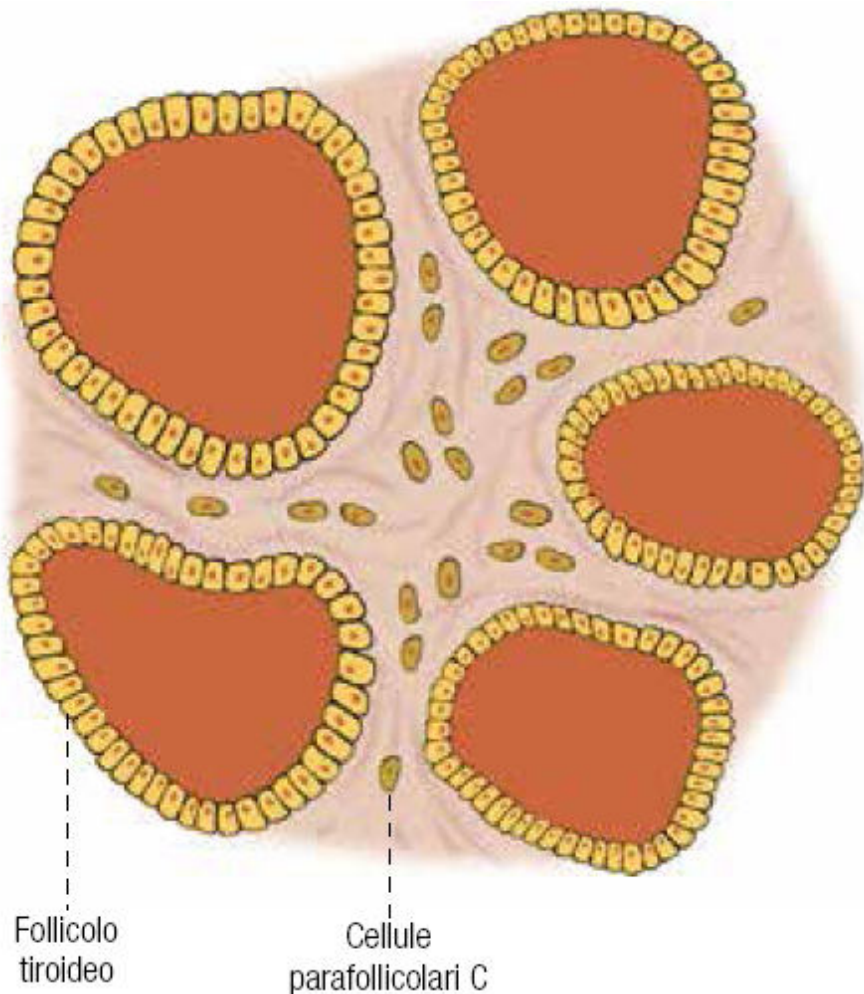


**Fig. 12.2.** Rapporti tra follicoli tiroidei e cellule parafollicolari o cellule C riunite negli spazi interfollicolari.

I follicoli, circondati da una fitta rete capillare, sono riuniti in gruppi di 20-40 a formare i lobuli, separati da setti fibrosi derivanti dalla capsula esterna. I follicoli hanno un diametro medio di  $300\ \mu\text{m}$ , mentre l'altezza delle cellule follicolari è intorno a  $15\ \mu\text{m}$ , ma può variare a seconda dello stato funzionale della ghiandola.

Al *microscopio elettronico* la membrana plasmatica apicale del tireocita è ricoperta da microvilli e pseudopodi che aumentano di numero e di dimensioni quando la tiroide è stimolata, circondano la colloide e la inglobano (pinocitosi) (Fig. 12.3). Hanno così origine strutture intracitoplasmatiche (goccioline di colloide) nelle quali si ha l'idrolisi della tireoglobulina, requisito necessario per la successiva secrezione della  $T_3$  e della  $T_4$  (Fig. 12.4). Il nucleo è situato nella porzione basale

del tireocita ed è delimitato da una membrana costituita da tre strati con pori del diametro di circa  $40\text{ }\mu\text{m}$  (Fig. 12.3).

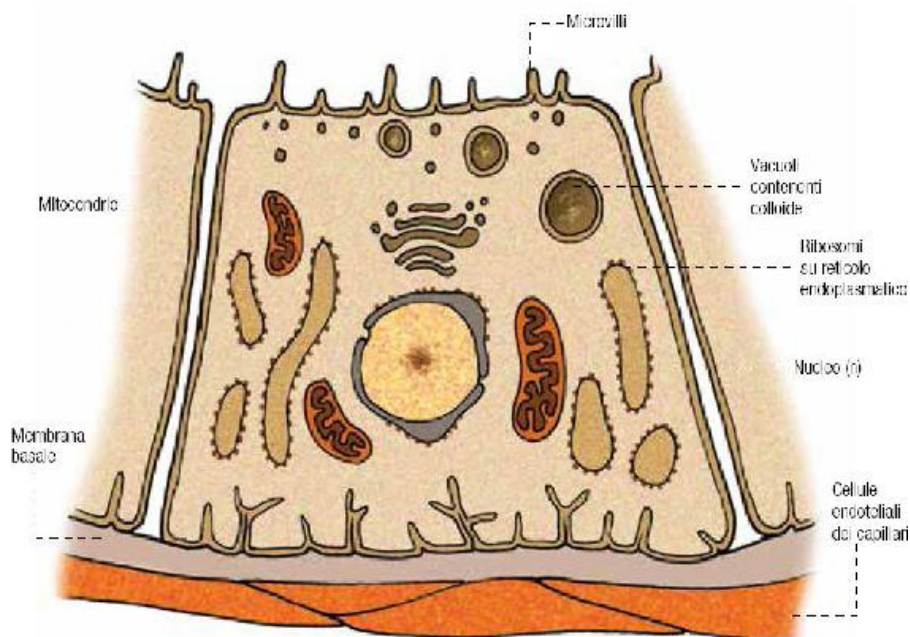


**Fig. 12.3.** Rappresentazione schematica della cellula follicolare.

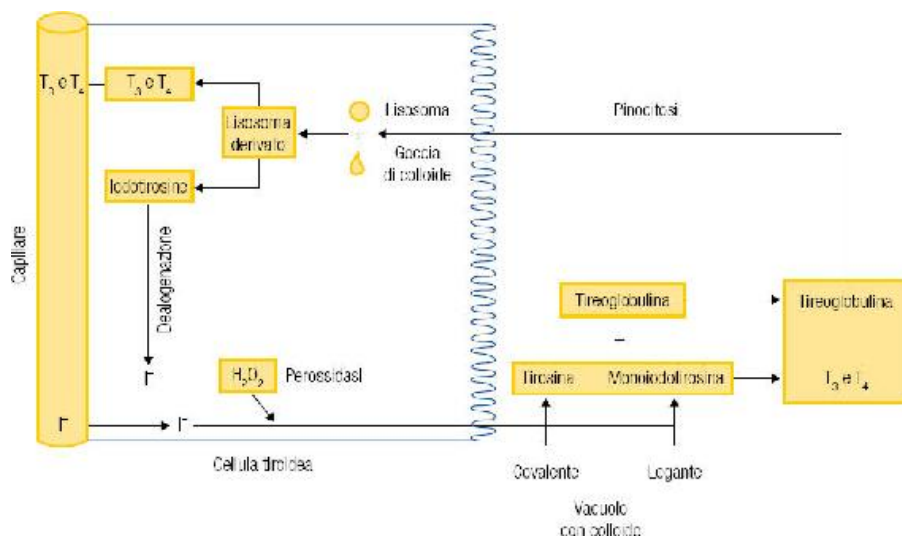


**Fig. 12.4.** Schema della secrezione di ormoni tiroidei. I vacuoli si formerebbero per endocitosi della colloide. I lisosomi stimolati da TSH si muovono verso l'apice e si fondono con i vacuoli a formare un fagosoma. La tireoglobulina (TG) è digerita all'interno del fagosoma così formato, liberando  $T_4$  e  $T_3$  nel sangue.

La tiroide è circondata da una fascia connettivale, la *fascia pretracheale*, che si dissocia facilmente dalla ghiandola e ha la funzione di fissarla alle strutture circostanti, soprattutto a quelle posteriori (cartilagine tiroidea, cartilagine cricoidea e primi anelli tracheali), permettendole di muoversi longitudinalmente con gli atti della deglutizione. La tiroide contrae posteriormente intimi rapporti con il *nervo laringeo ricorrente*, situato nel solco tracheo-esofageo. Il nervo laringeo ricorrente sinistro, dovendo formare un'ansa intorno all'arco aortico, si trova più in profondità rispetto a quello destro. Il nervo laringeo ricorrente è responsabile dell'innervazione dei muscoli intrinseci del laringe, per cui la sua lesione determina paralisi della corda vocale omolaterale. Se la lesione ricorrentiale è bilaterale, si hanno marcata disfonia, ostruzione laringea da mancata abduzione delle corde vocali e chiusura della rima glottica. Il nervo laringeo ricorrente incrocia l'arteria tiroidea inferiore: può passare medialmente, lateralmente o addirittura in mezzo alle branche di divisione di detta arteria. Il nervo laringeo ricorrente continua il suo decorso verso l'alto fino a entrare nel laringe, passando dietro il muscolo crico-tiroideo: prima di entrare nel laringe solitamente si divide in due branche (ventrale e dorsale) (Fig. 12.5). Sono descritte numerose varianti della posizione del nervo. Durante l'intervento di tiroidectomia, i punti più a rischio di lesione sono: l'incrocio con l'arteria tiroidea inferiore, vicino al legamento di Berry e al polo inferiore della tiroide. Il nervo laringeo ricorrente va sempre ricercato durante l'intervento di tiroidectomia, in particolare dove incrocia l'arteria tiroidea inferiore al suo ingresso in laringe. Il tubercolo di Zuckerkandl è un punto importante per la ricerca del nervo: costituisce una propaggine laterale e posteriore della ghiandola tiroidea, che crea un tunnel in cui passa il nervo, subito prima di entrare nel laringe. Il *nervo laringeo superiore* decorre in corrispondenza del polo tiroideo superiore, più o meno in prossimità dell'arteria tiroidea superiore.

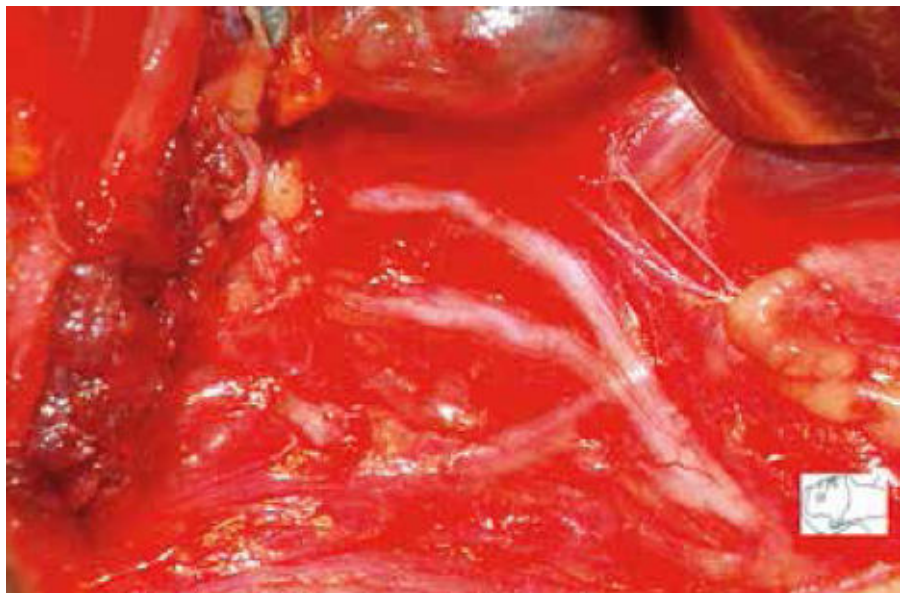


**Fig. 12.5.** Immagine intraoperatoria del nervo laringeo ricorrente: il nervo ricorrente si divide all'incrocio con l'arteria tiroidea inferiore in due rami, anteriore o ventrale (ramo motorio) e posteriore (ramo sensitivo).

## Fisiologia

La sintesi di una normale quantità di ormoni dipende da un adeguato apporto iodico, in quanto questo elemento costituisce il componente principale degli ormoni tiroidei (65% della molecola di  $T_4$ ). La tiroide dispone di efficienti meccanismi atti a concentrare e conservare lo iodio, che è poco presente nella crosta terrestre.

### Metabolismo extratiroideo dello iodio

Lo iodio introdotto con la dieta (l'apporto ottimale per una normale sintesi ormonale tiroidea è intorno a 150 mg/die) è rapidamente trasformato in ioduro ( $I^-$ ), assorbito nel tratto gastrointestinale e successivamente concentrato in misura preponderante dalla tiroide grazie a un cotrasportatore di sodio/ioduro (NIS). La clearance plasmatica dello  $I^-$  dipende totalmente dalla captazione tiroidea e dall'escrezione renale. Questi due meccanismi agiscono in maniera reciprocamente competitiva. La clearance tiroidea dello ioduro è compresa tra 10 e 40 mL/min. Poiché la perdita fecale di iodio è modesta, la quantità di ioduro escreto con le urine nelle 24 ore riflette in maniera accurata la quantità introdotta con gli alimenti. Il rene, infatti, elimina lo  $I^-$  non captato dalla tiroide e quello derivante dalla desiodazione periferica degli ormoni tiroidei, che è a sua volta uguale

alla quantità che entra nella ghiandola nello stesso lasso di tempo.

### **Sintesi e secrezione degli ormoni tiroidei**

Dopo l'ingresso nel tireocita, lo ioduro penetra nella colloide dove viene ossidato e incorporato nei residui tirosinici della tireoglobulina a opera di una perossidasi che utilizza come substrato l' $\text{H}_2\text{O}_2$  generata dal metabolismo ossidativo tiroideo (*organificazione*) (Fig. 12.4). Nel contesto della tireoglobulina si formano precursori ormonali inattivi (MIT, monoiodotirosina, e DIT, diiodotirosina), che mediante una reazione di condensazione ossidativa (*reazione di accoppiamento*), anch'essa mediata dalla perossidasi, producono le iodotironine,  $\text{T}_3$  e  $\text{T}_4$  (Fig. 12.4). Durante queste reazioni, che hanno luogo a livello della membrana plasmatica apicale del tireocita, la tireoglobulina è trasferita mediante esocitosi nella colloide, dove va a costituire un deposito di ormoni tiroidei preformati.

La sequenza di eventi che porta alla secrezione ormonale è complessa (Fig. 12.4): la colloide rientra nel tireocita attraverso un processo di *pinocitosi* sotto forma di gocce, che migrano all'interno del citoplasma e si fondono con i lisosomi in strutture dette *faagolisosomi*; all'interno di questi si verifica la *proteolisi della tireoglobulina*, con successiva secrezione degli ormoni tiroidei in circolo a livello della membrana plasmatica basale. La MIT e la DIT prodotte durante la proteolisi della tireoglobulina vengono desiodate da un enzima microsomiale (*iodotirosina deiodogenasi* o *desiodasi*) (Fig. 12.4). Lo  $\text{I}^-$  così prodotto è riutilizzato per la sintesi ormonale o, in minor misura, entra a far parte del pool di ioduro circolante. Nel corso del processo di secrezione ormonale entrano in circolo anche piccole quantità di tireoglobulina. L'organificazione dello ioduro e, di conseguenza, la sintesi ormonale sono inibiti dalle tionamidi, farmaci impiegati nella terapia medica dell'ipertiroidismo. La secrezione ormonale è stimolata dal TSH e inibita dallo iodio a dosi farmacologiche.

### **Trasporto e metabolismo periferico degli ormoni tiroidei**

La produzione ormonale giornaliera è di 80  $\mu\text{g}$  per la  $\text{T}_4$  e 33  $\mu\text{g}$  per la  $\text{T}_3$ . La  $\text{T}_4$  proviene interamente dalla sintesi tiroidea, mentre la  $\text{T}_3$  circolante deriva per l'80% dalla desiodazione periferica della  $\text{T}_4$ . Gli ormoni tiroidei circolano quasi interamente legati a proteine di trasporto e solo in minima parte (0,03% della  $\text{T}_4$  e 0,3% della  $\text{T}_3$ ) in forma libera. Gli ormoni tiroidei liberi, tuttavia, costituiscono la quota metabolicamente attiva, disponibile a livello tissutale. Le principali proteine leganti sono la TBG (Thyroxine-Binding Globulin), la transtiretina e l'albumina. Di queste, la più importante è la TBG, che da sola lega circa il 70-75% della  $\text{T}_3$  e della  $\text{T}_4$ . La quota legata è in equilibrio con la quota libera, per cui variazioni anche marcate della



concentrazione delle proteine di trasporto non determinano modificazioni rilevanti degli ormoni tiroidei liberi e non hanno quindi effetto sullo stato metabolico. Per questo motivo, ai fini di una precisa valutazione funzionale, il dosaggio degli ormoni tiroidei liberi è da preferire a quello degli ormoni tiroidei totali, che risente delle variazioni delle proteine di trasporto (cfr. paragrafo “[Semeiotica funzionale](#)” in questo capitolo).

A livello dei tessuti periferici, gli ormoni tiroidei subiscono una serie di trasformazioni. La principale è la rimozione degli atomi di iodio dagli anelli fenolici delle iodotironine (*desiodazione*). Oltre il 30-40% della tiroxina viene desiodato a livello dell’anello fenolico esterno in posizione 5' con formazione di T<sub>3</sub>, l'ormone metabolicamente attivo. La desiodazione della T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub> ha luogo per oltre il 60% nel fegato e nel rene per opera dell'enzima 5'-iodotironina desiodasi (5'-*desiodasi*) di tipo I. Sono state identificate almeno tre forme distinte di 5'-desiodasi: il tipo I si ritrova principalmente nel fegato, nel rene e nel muscolo scheletrico; il tipo II nel SNC e nell'ipofisi anteriore; il tipo III nella placenta. La T<sub>4</sub> prodotta dalla tiroide viene anche, in misura del 40%, desiodata in posizione 5 nell'anello fenolico interno, dando origine alla 3,3',5'-triiodotironina o T<sub>3</sub> inversa (rT<sub>3</sub>), che è metabolicamente inattiva. La T<sub>3</sub> e la rT<sub>3</sub> sono a loro volta sottoposte a successivi processi di desiodazione con la formazione di tutte le possibili di- e monoiodotironine, prive di attività metabolica. La conversione della T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub> e la desiodazione della rT<sub>3</sub> sono catalizzate dallo stesso enzima, per cui l'inibizione dell'attività 5'-desiodasica causa la riduzione dei livelli circolanti di T<sub>3</sub> e l'aumento di quelli della rT<sub>3</sub>. Gli ormoni tiroidei sono anche in parte metabolizzati nei corrispondenti derivati acetici (acido tetraiodotiroacetico e acido triiodotiroacetico) o escreti nella bile sotto forma di glucurono- o sulfocongiugati.

### **Azione degli ormoni tiroidei**

Gli ormoni tiroidei incrementano il consumo di ossigeno e la produzione di calore, con un aumento del metabolismo glucidico, lipidico e proteico a livello della maggior parte dei tessuti. Gli ormoni tiroidei sono essenziali per il normale sviluppo del SNC: la loro carenza in età fetale e neonatale causa un ritardo mentale irreversibile che è alla base del *cretinismo*. Gli ormoni tiroidei sono inoltre necessari per un'adeguata crescita e maturazione del sistema scheletrico e per un normale sviluppo sessuale.

Gli ormoni tiroidei agiscono principalmente a livello nucleare, mentre minore importanza sembra rivestire l'azione a livello della membrana cellulare e dei mitocondri. A livello nucleare, gli ormoni tiroidei interagiscono con recettori  $\beta$  e  $\alpha$  (rispettivamente codificati da un

gene sul cromosoma 3 e da uno sul cromosoma 17), la cui affinità è maggiore per la  $T_3$  che per la  $T_4$ . Questo rilievo rende ragione, almeno in parte, della maggiore attività biologica della  $T_3$ . I recettori per gli ormoni tiroidei sono stati identificati in tutti i tessuti responsivi. La formazione del complesso ormone-recettore è seguita da una serie di eventi a carico dei geni responsivi agli ormoni tiroidei, che per lo più si traduce nell'aumentata trascrizione del gene e nell'aumentata sintesi della proteina corrispondente (per es. l'ormone della crescita, l'enzima malico ecc.). Talora (per es. nel caso del TSH) gli ormoni tiroidei inibiscono l'espressione genica.

## **Regolazione della funzione tiroidea**

La tiroide è sotto il controllo ipotalamo-ipofisario mediante un meccanismo di feedback *negativo*. La ghiandola ha anche uno specifico sistema di *autoregolazione*.

■ **Controllo ipotalamo-ipofisario:** il controllo della funzione tiroidea è affidato essenzialmente al TSH ipofisario, a sua volta regolato dall'ormone ipotalamico TRH (Thyrotropin-Releasing Hormone) (Fig. 12.6). La secrezione del TSH risulta dal bilancio tra l'azione inibitoria degli ormoni tiroidei e l'azione stimolante del TRH. La secrezione di TRH e TSH è inoltre modulata da complessi meccanismi neuroendocrini affidati a vari peptidi e amine biogene, come la dopamina, la somatostatina e la colecistochinina che hanno un effetto inibitorio, mentre un'azione stimolante è esercitata dalle prostaglandine e dagli agonisti  $\alpha$ -adrenergici. Gli ormoni tiroidei rappresentano i principali inibitori della sintesi e della secrezione del TSH. Un aumento dei livelli circolanti degli ormoni tiroidei è seguito dall'inibizione del TSH, la loro diminuzione è data invece dall'incremento dell'ormone tireotropo.

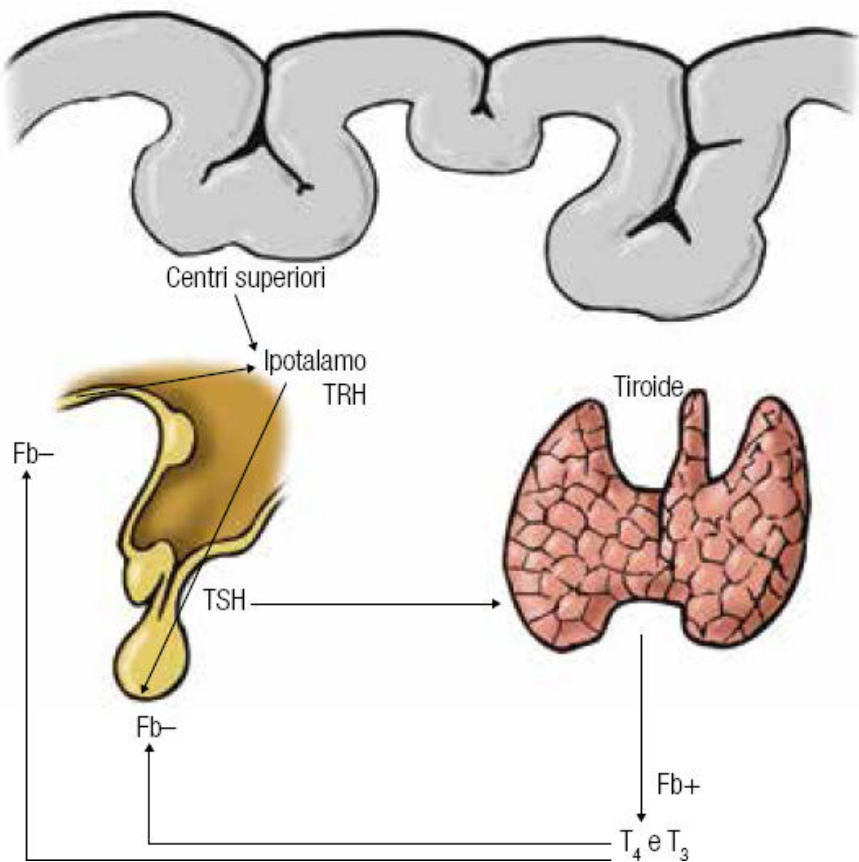


**Fig. 12.6.** Rappresentazione schematica della regolazione dell'incremento degli ormoni tiroidei (Fb: feedback).

Il livello di TSH circolante è il più importante stimolo della secrezione e del trofismo tiroidei. Lo stimolo tireotropinico causa l'incremento del volume e della vascolarizzazione ghiandolari, dell'altezza dei tireociti, del numero delle goccioline di colloidale e del riassorbimento della colloidale. Il TSH stimola la captazione dello iodio, la sintesi della tireoglobulina, la sintesi della T<sub>3</sub> e della T<sub>4</sub>, la proteolisi della tireoglobulina e la secrezione ormonale. Gli effetti del TSH vengono espletati dopo il legame a uno specifico recettore della membrana plasmatica del tireocita, cui segue una cascata di eventi, dall'attivazione del sistema adenilato ciclici/AMP ciclico e del fosfatidilinositolo. Il TSH circolante mostra significative variazioni circadiane, con valori massimi al mattino e minimi intorno alla mezzanotte.

■ **Autoregolazione:** la tiroide possiede anche meccanismi autonomi di adattamento e conserva una modesta attività di iodofissazione e



ormonosintesi anche in assenza del TSH. Il principale fattore di regolazione dell'attività tiroidea TSH-indipendente è lo *ioduro*; se questo viene assunto acutamente in grandi quantità, si ha una rapida diminuzione della secrezione ormonale per il blocco totale dell'organificazione dello ioduro e della sintesi delle iodotironine (*effetto Wolff-Chaikoff*). Quando un'eccessiva quantità di iodio viene assunta cronicamente, si determina una progressiva diminuzione di questo blocco (*fenomeno dell'escape*) al fine di evitare la comparsa di ipotiroidismo nelle ghiandole lungamente esposte a un eccesso di iodio. Altri importanti effetti farmacologici dello ioduro sono costituiti dalla rapida inibizione del rilascio degli ormoni tiroidei (distinto dal blocco della sintesi ormonale dell'effetto Wolff-Chaikoff) e dalla capacità di indurre una parziale regressione dell'iperplasia e dell'ipervascolarizzazione quale si verifica nel gozzo diffuso tossico. Quest'ultima azione è di particolare rilevanza e viene sfruttata nella preparazione dei gozzi tossici all'intervento di tiroidectomia.

## Semeiotica funzionale

Le indagini strumentali e le prove di laboratorio impiegate nella diagnosi delle tireopatie includono: le prove che esplorano direttamente (*in vivo*) la funzione tiroidea; i dosaggi *in vitro* che misurano la concentrazione degli ormoni tiroidei circolanti e del TSH; la ricerca degli anticorpi antitiroidei; il dosaggio della tireoglobulina e della calcitonina; l'ecografia tiroidea; l'agobiopsia tiroidea; le indagini radiologiche.

### **Prove che esplorano direttamente la funzione tiroidea**

Rimangono di uso comune la captazione tiroidea dello iodio radioattivo, la scintigrafia tiroidea e, in misura minore, la prova del perclorato.

■ **Captazione tiroidea dello iodio radioattivo:** questo esame si basa sulla capacità della tiroide di captare e concentrare lo ioduro. Dopo somministrazione della dose tracciante per via orale, la radioattività tiroidea aumenta progressivamente fino a raggiungere un plateau dopo 24 ore. La captazione tiroidea si esprime in percentuale della dose tracciante. La misurazione precoce (3<sup>a</sup>-6<sup>a</sup> ora) esprime la capacità della tiroide di captare lo ioduro, mentre la valutazione tardiva (24<sup>a</sup> ora) riflette l'equilibrio tra i processi di sintesi e di dismissione degli ormoni. In Italia, in cui sono ancora presenti aree di carenza iodica, i valori normali della captazione tiroidea del radioiodio alla 24<sup>a</sup> ora variano tra il 20 e il 40%. Numerose sostanze

impiegate in terapia o nella diagnostica radiologica possono ridurre la captazione per un periodo di tempo variabile. La valutazione della captazione tiroidea del radioiodio è utile soprattutto per differenziare le sindromi ipertiroidiche ad alta captazione (gozzo diffuso tossico, gozzo multinodulare tossico, adenoma tossico) dalle tireotossicosi a bassa captazione (fase tireotossica della tiroidite subacuta e di quella silente, tireotossicosi fattizia e ipertiroidismo indotto da iodio o da amiodarone). Un'elevata captazione del radioiodio talora si osserva nel gozzo non tossico endemico in rapporto al basso contenuto intratiroideo di iodio. La captazione è di solito diminuita o assente nell'ipotiroidismo primitivo, mentre nell'ipotiroidismo centrale essa può essere ridotta o normale.

■ **Scintigrafia tiroidea:** la scintigrafia tiroidea può essere eseguita con isotopi radioattivi dello iodio ( $^{131}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ) o con tecnezio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). Quest'ultimo viene captato dalla tiroide, ma non è organificato. Il  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ha un'emivita molto breve (6 ore) e provoca un'irradiazione tiroidea e corporea nettamente inferiore a quella del  $^{131}\text{I}$ . L'immagine scintigrafica della tiroide normale è simile a quella anatomica, con la tipica forma a farfalla (Fig. 12.7). Nel gozzo diffuso (tossico o non tossico) l'immagine scintigrafica è di dimensioni maggiori, ma la distribuzione del radioisotopo è omogenea. Nel gozzo multinodulare, l'aumento di dimensioni della ghiandola è caratterizzato da una distribuzione disomogenea del tracciante con zone ipocaptanti e ipercaptanti spesso corrispondenti a noduli palpabili. I noduli tiroidei possono essere suddivisi dal punto di vista scintigrafico in base alla loro capacità di fissare l'isotopo radioattivo in misura maggiore (noduli "caldi"), minore (noduli "freddi") o intermedia (noduli "tiepidi") rispetto al parenchima extranodulare. Negli adenomi tossici e pretossici il nodulo caldo si associa alla mancata visualizzazione del tessuto extranodulare. Il rilievo di un nodulo caldo allontana nella quasi totalità dei casi il sospetto di un carcinoma tiroideo che, dal punto di vista scintigrafico, è quasi sempre freddo. È necessario tuttavia sottolineare che la maggior parte dei noduli freddi non è di natura maligna e che la scintigrafia tiroidea non consente quindi di distinguere i noduli freddi benigni da quelli maligni.

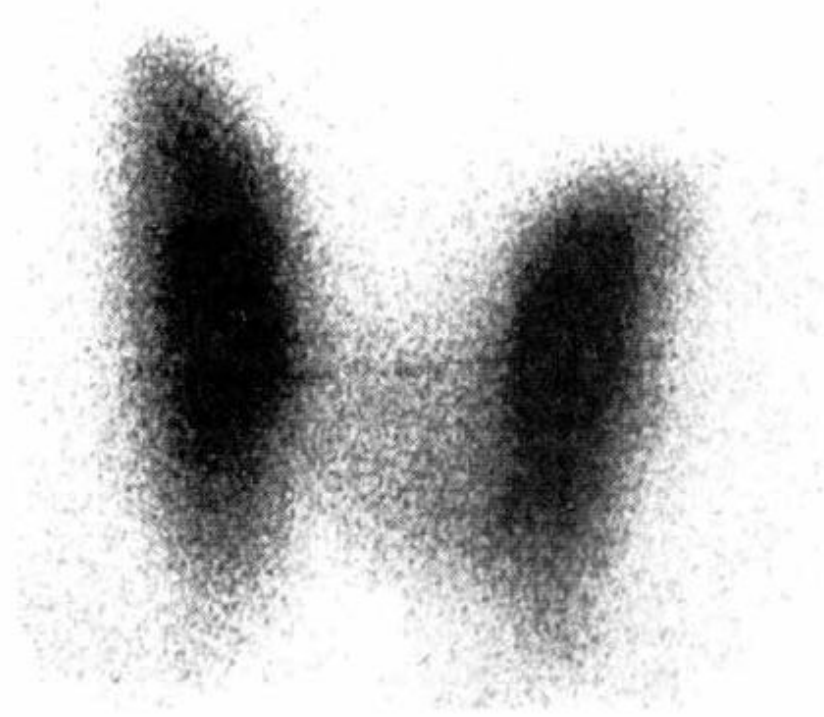


**Fig. 12.7.** Scintigrafia di una tiroide normale. Si noti il classico aspetto a farfalla, con due lobi collegati dall'istmo.

La scintigrafia tiroidea è scarsamente utile in molte tireopatie e comporta un'esposizione, seppure modesta, a radiazioni ionizzanti. Questo esame è quindi assolutamente controindicato in gravidanza e deve essere impiegato solo in casi di assoluta necessità nell'infanzia, preferendo l'impiego del  $^{99m}\text{Tc}$  o del  $^{123}\text{I}$ , che comportano una minore esposizione a radiazioni ionizzanti. Nella pratica la scintigrafia tiroidea è indicata nei seguenti casi:

- *ricerca di tessuto tiroideo ectopico*; nella disgenesia ghiandolare, la scintigrafia può dimostrare il tessuto tiroideo ectopico lungo la linea di migrazione ontogenetica della tiroide, più comunemente alla base della lingua;
- *ricerca di un gozzo retrosternale*; la fissazione del tracciante al di sotto del giugulo in associazione con l'evidenza radiografica di una massa mediastinica depone per un gozzo retrosternale;
- *distinzione dei noduli tiroidei in caldi, freddi o tiepidi*; il rilievo di un nodulo tiroideo, soprattutto se associato a ipertiroidismo, è un'indicazione all'esecuzione della scintigrafia tiroidea;
- *ricerca di metastasi funzionanti di carcinoma differenziato della tiroide dopo tiroidectomia totale*; l'esame scintigrafico in questi casi viene

esteso a tutto il corpo e viene effettuato 48-72 ore dopo la somministrazione di  $^{131}\text{I}$ . Se esistono metastasi funzionanti locoregionali (linfonodali) o a distanza (polmone, ossa o altri tessuti), la scintigrafia corporea totale riesce a metterle in evidenza molto precocemente.

La valutazione delle dimensioni e della morfologia della ghiandola, che ha rappresentato per molti anni un'indicazione della scintigrafia tiroidea, è oggi affidata all'ecografia tiroidea. L'esame scintigrafico rimane tuttavia importante per valutare la quantità di tessuto tiroideo "captante" ai fini del calcolo della dose di  $^{131}\text{I}$  da utilizzare nella terapia dell'ipertiroidismo.

■ **Prova del perclorato:** è usata per svelare i difetti dell'organificazione dello ioduro presenti in alcuni gozzi da disormonogenesi (difetto di perossidasi) e, più raramente, nella tiroidite di Hashimoto e in alcuni gozzi da eccesso di iodio. L'anione  $\text{ClO}_4^-$  si sostituisce infatti allo ioduro non organificato presente nella tiroide, favorendone la fuoriuscita dalla ghiandola. La prova è positiva se la captazione tiroidea del radioiodio, misurata immediatamente prima e un'ora dopo la somministrazione di un grammo di perclorato per os, si riduce di almeno il 10%.

## **Dosaggio degli ormoni tiroidei circolanti**

Come si è già accennato, la determinazione dello stato tiroideo è oggi affidata al dosaggio delle concentrazioni circolanti degli ormoni tiroidei liberi ( $\text{FT}_4$  e  $\text{FT}_3$ ), i quali costituiscono la quota metabolicamente attiva e che, a differenza degli ormoni tiroidei totali, non sono influenzati dalle variazioni delle proteine di trasporto. Anche il dosaggio delle proteine di trasporto non è praticamente più usato nella pratica clinica.

Tra i vari metodi che sono stati proposti per il dosaggio della  $\text{FT}_4$  e della  $\text{FT}_3$ , quello basato sulla dialisi all'equilibrio è considerato di riferimento, ma per la sua complessità è difficilmente utilizzabile nell'ambito di una routine clinica di laboratorio. Altri metodi impiegano analoghi della tiroxina per il dosaggio della  $\text{FT}_4$ , ma i risultati ottenuti con questo tipo di dosaggio non forniscono sempre informazioni attendibili, giacché possono essere influenzati dalle proteine di trasporto o dalla presenza in circolo di autoanticorpi antiormoni tiroidei. I metodi più attendibili sono quelli *two-step*, basati sulla separazione della quota libera da quella legata e dal suo successivo dosaggio. I valori normali di  $\text{FT}_4$  e  $\text{FT}_3$  variano rispettivamente tra 6,5-16,5 pg/mL e 2,5-5,5 pg/mL.

Nella maggior parte delle tireopatie, le variazioni della  $\text{FT}_3$  sono

consensuali a quelle della FT<sub>4</sub>. L'ipertiroidismo si associa con un aumento e l'ipotiroidismo con una riduzione dei livelli di FT<sub>4</sub> e FT<sub>3</sub>, anche se in entrambe le condizioni il rapporto FT<sub>4</sub>/FT<sub>3</sub> è inferiore rispetto a quello dei soggetti eutiroidei, per un più rilevante aumento della FT<sub>3</sub> rispetto alla FT<sub>4</sub> nell'ipertiroidismo e per una relativa minore riduzione della FT<sub>3</sub> nell'ipotiroidismo. In alcune situazioni i livelli di FT<sub>4</sub> e FT<sub>3</sub> possono essere discordanti. Caratteristico è il quadro di ipertiroidismo sostenuto da un aumento isolato della FT<sub>3</sub> con valori di FT<sub>4</sub> spesso ancora compresi nella norma (*T<sub>3</sub> tossicosi*), che si osserva talora nel gozzo uni- o multinodulare tossico. Un'altra condizione che sottolinea l'importanza diagnostica della FT<sub>3</sub> è l'ipertiroidismo iodio-indotto da amiodarone. Questo farmaco blocca la conversione periferica della T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub>, e la sua prolungata somministrazione si associa a valori elevati di FT<sub>4</sub> anche in assenza di ipertiroidismo. In questi pazienti, la diagnosi di ipertiroidismo può essere quindi formulata solo in base al rilievo di un aumento della FT<sub>3</sub>. Esistono numerose condizioni cliniche in cui uno stato di eutiroidismo con FT<sub>4</sub> normale si associa a valori di FT<sub>3</sub> ridotti (*sindrome con bassa T<sub>3</sub>*). In queste condizioni morbose, rappresentate prevalentemente da gravi malattie non tiroidee o dal digiuno, la desiodazione periferica della T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub> è ridotta.

## **Dosaggio del TSH**

Lo studio dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide si basa essenzialmente sul dosaggio del TSH con metodi molto sensibili, che hanno reso obsoleta la prova di stimolazione del TSH con TRH, necessaria quando i metodi di dosaggio del TSH erano poco sensibili sui valori bassi e non consentivano di distinguere i soggetti eutiroidei dai pazienti ipertiroidei, nei quali il TSH è completamente inibito. Anche la prova di soppressione del TSH con T<sub>3</sub>, utilizzata essenzialmente per svelare un'eventuale autonomia funzionale tiroidea, è oggi usata solo in casi particolari.

Il dosaggio del TSH è attuato con tecniche immunoradiometriche, immunoenzimatiche o di immunofluorescenza estremamente sensibili, basate sull'impiego di anticorpi monoclonali diretti contro il TSH. Il valore del TSH in condizioni basali fornisce, come già detto, informazioni sufficienti a distinguere i soggetti normali da quelli con ipertiroidismo o ipotiroidismo primitivo. La misura del TSH è di particolare utilità nei casi di ipotiroidismo subclinico, nei quali gli ormoni tiroidei liberi possono essere ancora normali, mentre il TSH è aumentato. Il dosaggio del TSH permette inoltre la distinzione tra ipotiroidismo primitivo e centrale: in quest'ultimo, infatti, il TSH è normale, ridotto o indosabile, comunque non correlato ai diminuiti livelli degli ormoni tiroidei circolanti. Nell'ipertiroidismo di origine

tiroidea il TSH è sempre indosabile, mentre nei rari casi di ipertiroidismo di origine centrale sostenuto da un adenoma ipofisario TSH-secernente, il TSH è elevato o comunque inappropriatamente dosabile in rapporto all'aumento dei livelli degli ormoni tiroidei. Con i metodi ultrasensibili i valori normali del TSH sierico variano tra 0,4 e 3,5  $\mu\text{U/mL}$ . Le variazioni del TSH rimangono, per sensibilità e specificità, il miglior indice di effetto periferico degli ormoni tiroidei.

### **Ricerca degli autoanticorpi antitiroide**

La ricerca nel siero degli autoanticorpi diretti contro antigeni tiroidei è essenziale per la diagnosi delle tireopatie autoimmuni (tiroidite cronica autoimmune e malattia di Basedow). I principali antigeni tiroidei sono la tireoglobulina (Tg), la tireoperossidasi (TPO) e il recettore del TSH (TSH-R). Nella pratica clinica, il primo approccio per identificare l'origine autoimmune di una tireopatia è la ricerca nel siero degli anticorpi anti-Tg e anti-TPO. Gli anticorpi anti-Tg sono presenti nel siero del 70% circa dei pazienti con tiroidite cronica autoimmune al momento della diagnosi e nel 30% di quelli con malattia di Basedow non trattata. Gli anticorpi anti-Tg sono rilevabili, di solito a basso titolo, in meno del 5% dei pazienti affetti da altre tireopatie non autoimmuni e nei soggetti normali. Gli anticorpi anti-TPO si rilevano nel 90-100% dei pazienti con tiroidite cronica autoimmune e nel 70-80% dei pazienti basedowiani. Titoli generalmente più bassi di anticorpi anti-TPO sono presenti nel 10-20% dei pazienti con tireopatie non autoimmuni e in alcuni soggetti normali. Gli anticorpi anti-TPO sono più frequentemente riscontrabili degli anticorpi anti-Tg, per cui la positività per gli anticorpi anti-TPO è un indice diagnostico più sensibile di tireopatia autoimmune.

Gli anticorpi diretti contro il TSH-R, i TRAb (TSH-Receptor Antibody), sono una famiglia funzionalmente eterogenea di autoanticorpi dotati di attività stimolante o inibente la tiroide. I TRAb stimolanti sono responsabili dell'ipertiroidismo dovuto a malattia di Basedow e (raramente) a tiroidite di Hashimoto con tireotossicosi di breve durata (la cosiddetta *Hashitoxicosis*). Il loro passaggio transplacentare può inoltre provocare un ipertiroidismo transitorio nei neonati di madri basedowiane. I più rari TRAb inibenti la funzione e il trofismo tiroideo TSH-dipendenti contribuiscono alla patogenesi dell'ipotiroidismo nella tiroidite cronica autoimmune e sono responsabili dell'insufficienza tiroidea transitoria di alcuni neonati di madri affette da tiroidite cronica autoimmune. I TRAb sono riscontrabili nel siero della maggior parte (75-100%) dei pazienti con ipertiroidismo basedowiano non trattato. I TRAb ad azione inibente sono presenti nel 20% circa dei pazienti ipotiroidei con tiroidite cronica autoimmune. L'utilità diagnostica del dosaggio dei TRAb nella pratica clinica è ancora

oggetto di discussione. Esistono tuttavia alcune situazioni cliniche particolari in cui il dosaggio dei TRAb è utile o indispensabile, quali:

- la valutazione diagnostica dei pazienti con oftalmopatia basedowiana eutiroidea;
- la diagnosi differenziale tra gozzo nodulare tossico e gozzo nodulare su cui si sia sovrapposta una malattia di Basedow;
- la valutazione del rischio di ipertiroidismo o di ipotiroidismo neonatale transitorio nei bambini nati da madri affette da malattia di Basedow o tiroidite cronica autoimmune;
- la predizione delle recidive dell'ipertiroidismo nei pazienti basedowiani trattati con farmaci antitiroidei. Quest'ultima indicazione è la più controversa poiché in una consistente percentuale di pazienti basedowiani nei quali l'ipertiroidismo recidiverà, il dosaggio dei TRAb risulta negativo al termine della terapia.

Gli anticorpi anti-T<sub>3</sub> o anti-T<sub>4</sub>, che sono di raro riscontro, non hanno importanza per la diagnosi di tireopatia autoimmune, ma la loro presenza nel siero può determinare risultati falsamente elevati o bassi, in funzione del metodo utilizzato, nei dosaggi della FT<sub>4</sub> e della FT<sub>3</sub>. I metodi per svelare questi anticorpi antiormoni (immunoprecipitazione, immunoelettroforesi, cromatografia) richiedono un laboratorio specializzato.

### **Dosaggio della Tg circolante**

La Tg può essere dosata nel siero con metodi radioimmunologici e immunoradiometrici. I livelli di Tg (normalmente 1-30 ng/mL) aumentano nelle sindromi ipertiroidiche, ma anche nel gozzo diffuso o nodulare normofunzionante. Il rilievo di elevati livelli di Tg non consente di differenziare le tireopatie benigne da quelle maligne *prima* dell'intervento chirurgico. Il dosaggio della Tg ha pertanto tre indicazioni fondamentali:

- *monitoraggio del carcinoma tiroideo differenziato* (papillare o follicolare) *dopo* la tiroidectomia totale, per il riconoscimento di tessuto tiroideo residuo o di metastasi;
- *diagnosi di tireotossicosi fattizia* (da ingestione surrettizia di ormoni tiroidei); in questa condizione la Tg nel siero è indosabile perché la tiroide del paziente è funzionalmente soppressa;
- *diagnosi differenziale*, nei bambini con *ipotiroidismo congenito*, tra agenesia ghiandolare (Tg sierica indosabile) ed ectopia o ipoplasia tiroidea o disturbi da disormonogenesi (Tg circolante normale o elevata).

Occorre ricordare che il dosaggio della Tg è influenzato dalla presenza

di autoanticorpi anti-Tg circolanti e che in questa situazione i valori della Tg possono risultare falsamente bassi o indosabili.

### **Dosaggio della calcitonina circolante**

Nei soggetti normali le concentrazioni sieriche di calcitonina (CT) sono inferiori a 14 pg/mL. Un aumento dei livelli sierici della CT è rilevabile nei pazienti affetti da carcinoma midollare della tiroide (che origina dalle cellule parafollicolari o cellule C). Pertanto il dosaggio di questo ormone, sia in condizioni basali sia dopo stimolo con pentagastrina o infusione di calcio, permette la diagnosi della neoplasia midollare anche *prima* dell'intervento chirurgico. Dopo la tiroidectomia totale, le modificazioni della calcitonina circolante sono utili per valutare l'andamento clinico della malattia, poiché livelli elevati di CT circolante sono indicativi di recidive locali o metastasi a distanza.

### **Ecografia tiroidea**

L'ecografia tiroidea, per la facilità di esecuzione e l'assenza di rischi radiologici, è divenuta l'esame morfologico di prima scelta in tutte le tireopatie diffuse o nodulari. L'ecografia permette di valutare con grande precisione le dimensioni della tiroide e la sua struttura (Fig. 12.8). Il potere di risoluzione dei moderni ecografi è superiore a quello della scintigrafia tiroidea, per cui è possibile mettere in evidenza noduli di dimensioni < 1 cm di diametro. L'ecografia tiroidea permette di distinguere se i noduli siano cistici, solidi o misti. I noduli interamente cistici (anecogeni) sono quasi sempre benigni, mentre la maggior parte dei carcinomi della tiroide si presenta come noduli solidi o, più raramente, misti. Occorre sottolineare che la maggior parte dei noduli solidi o misti non è maligna (Fig. 12.9). Non esiste un sicuro criterio ecografico capace di distinguere tra lesione benigna e maligna: l'ipoecogenicità, la presenza di calcificazioni intranodulari, la presenza di margini irregolari e la vascolarizzazione intranodulare sono, tuttavia, elementi di sospetto. Il pattern ecografico del parenchima ghiandolare, in particolare la sua minore ecogenicità, e il diffuso aumento della vascolarizzazione ghiandolare all'eco-color-Doppler sono utili criteri diagnostici per le tireopatie autoimmuni. L'indagine ecografica permette di calcolare il volume tiroideo stimato (VTS) della ghiandola: la lunghezza dell'incisione chirurgica in corso di tiroidectomia dipende dal volume della ghiandola tiroidea da asportare, oltre ovviamente che dalle dimensioni del collo e dalla possibilità di iperestendere il collo stesso. Infine, l'ecografia del collo è importante per monitorare un paziente operato di tumore, per valutare un'eventuale recidiva e i linfonodi delle aree vicine.



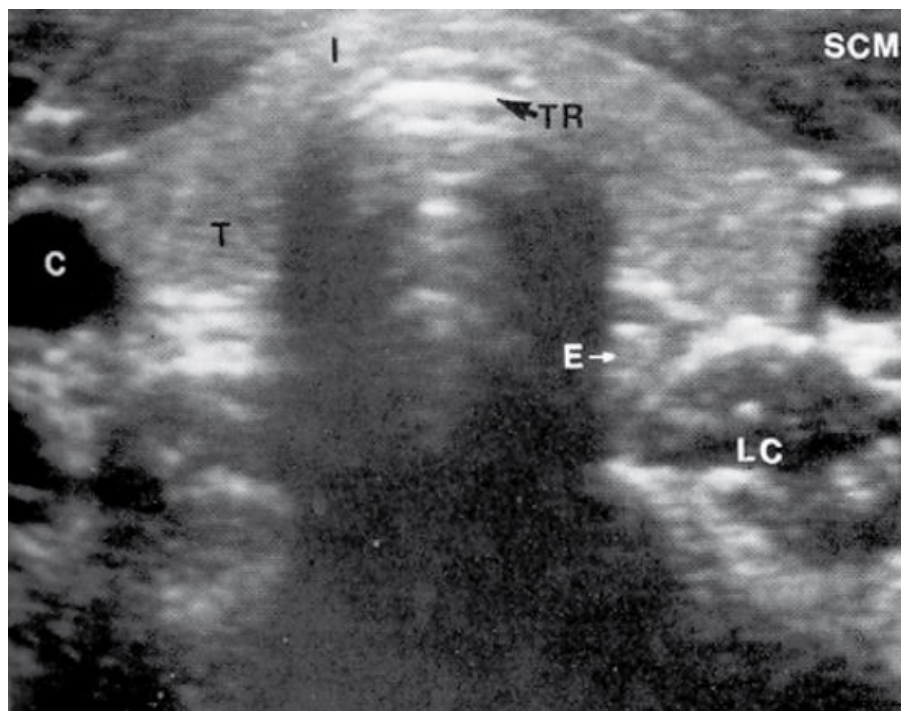


**Fig. 12.8.** Ecografia di una tiroide normale. C: carotide; E: esofago; I: istmo; LC: cartilagine laringea; T: tiroide; TR: trachea; SCM: muscolo sternocleidomastoideo.



## **Agobiopsia tiroidea**

L'agobiopsia tiroidea viene comunemente eseguita nelle tireopatie nodulari mediante ago sottile (FNAB, Fine Needle Aspiration Biopsy). L'*esame citologico* delle cellule prelevate con questa metodica è l'esame più utile nella diagnostica differenziale dei noduli tiroidei, poiché consente di distinguere le lesioni benigne da quelle maligne con un grado di certezza molto elevato. Il metodo è semplice, ben tollerato dal paziente ed esente da rilevanti complicanze. Nella maggior parte dei noduli, quando si tratta di gozzo nodulare colloide, cistico o colloidio-cistico, adenoma macrofollicolare, può essere posta una diagnosi certa o quasi certa di benignità. Abbastanza agevole è anche la diagnosi citologica di tiroidite subacuta e di tiroidite di Hashimoto. Nel carcinoma papillare la diagnosi può essere posta praticamente nel 100% dei casi. Al contrario, nel caso del carcinoma follicolare è estremamente difficile differenziare sul piano citologico questa neoplasia maligna dall'adenoma microfollicolare. Pertanto, un nodulo con citologia microfollicolare o trabecolare deve essere sempre considerato "sospetto" ed essere sottoposto a exeresi chirurgica. Un comportamento analogo è consigliabile per i noduli costituiti esclusivamente da cellule di Hürthle, che di regola rappresentano una variante dell'adenoma o del carcinoma follicolare. Il carcinoma anaplastico viene facilmente riconosciuto perché presenta caratteri di malignità molto evidenti. Nel carcinoma midollare, il sospetto citologico di questa neoplasia può essere confermato dalla dimostrazione di sostanza amiloide all'esame microscopico a luce polarizzata dopo colorazione con il Rosso Congo. Il riconoscimento dei rari linfomi primitivi della tiroide non è sempre agevole. Queste forme insorgono quasi sempre nell'ambito di tiroiditi croniche linfocitarie e forniscono quadri citologici nei quali cellule neoplastiche e cellule infiammatorie si mescolano e si confondono. Recentemente nuovi marcatori si sono dimostrati utili nella valutazione degli adenomi follicolari: mediante nuove metodiche immunocitochimiche applicate alla citologia di noduli tiroidei indeterminati ottenuti da agoaspirato, la ricerca dell'espressione delle proteine *galectina-3* e *CD44v6* sulla superficie cellulare consente di distinguere le lesioni da inviare alla chirurgia (positive per CD44v6 e galectina-3). La galectina-3 è dimostrabile infatti nel 90% circa di tutti i preparati citologici positivi per carcinoma follicolare, mentre non è presente nei casi di lesioni benigne o di affezioni infiammatorie. Anche il CD44v6 è stato dimostrato in oltre l'85% dei tumori maligni.

## **Indagini radiografiche**

L'esame radiografico del collo, associato allo studio dell'esofago cervicale mediante pasto baritato, consente di valutare se un gozzo diffuso o nodulare provochi deviazioni e/o compressioni della trachea e dell'esofago. La proiezione latero-laterale con associato esofagogramma consente di valutare la presenza di un gozzo "a cravatta", nel qual caso vi sarà una distanza eccessiva tra la colonna e l'esofago (o tra trachea ed esofago, secondo il punto di passaggio del gozzo), magari in assenza di ogni dislocazione tracheale nella proiezione antero-posteriore. L'eventuale riduzione del lume tracheale può essere definita con maggiore precisione mediante la tomografia computerizzata (TC) o la risonanza magnetica (RM). L'esame radiografico in bianco del collo permette inoltre di mettere in evidenza calcificazioni in sede tiroidea. Il tipo di calcificazioni tiroidee ha un'importanza diagnostica: sono tipiche dei noduli cistici le calcificazioni a "guscio d'uovo" e le calcificazioni grossolane da stravasamento emorragico, mentre sono sospette per carcinoma le calcificazioni minute e multiple ("a spruzzo"), che si associano sul piano istologico ai corpi psammomatosi.

La TC e la RM trovano indicazione soprattutto nei gozzi retrosternali per valutare l'estensione intratoracica del gozzo e i suoi rapporti con la trachea, i grandi vasi epiaortici e le altre strutture mediastiniche e toraciche (Fig. 12.10). In caso di tumori avanzati della tiroide si può prescrivere una TC o una RM per studiare lo stato dei linfonodi del collo e del mediastino. La TC e la RM sono utili anche per seguire un paziente operato di tumore, per valutare un'eventuale recidiva e i linfonodi. Infine la TC delle orbite è utile per analizzare il grado di esoftalmo monolaterale o bilaterale nei pazienti affetti da grave ipertiroidismo con associata oftalmopatia.

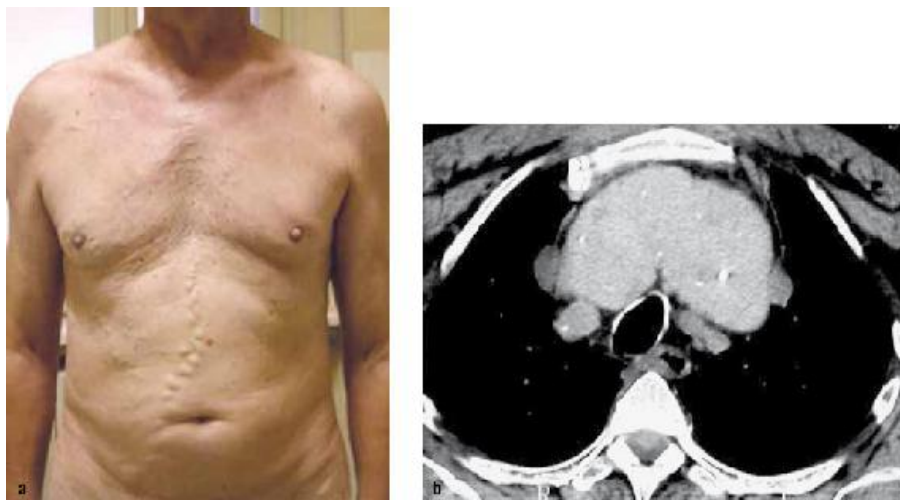


**Fig. 12.10.** Sindrome della vena cava superiore da voluminoso gozzo tiroideo

immerso nel mediastino antero-superiore: (a) presenza di ectasie venose distribuite al torace e all'addome; (b) immagine TC del mediastino riferita allo stesso caso clinico.

## Malattie della tiroide

Le malattie della tiroide sono molto diffuse e costituiscono le affezioni endocrino-metaboliche con il maggior sviluppo dopo il diabete mellito. In questo paragrafo verrà dato particolare rilievo alle tireopatie di interesse chirurgico, anche se saranno brevemente trattate anche le malattie tiroidee per le quali non vi è un'indicazione chirurgica.

### Tireotossicosi e ipertiroidismo

Il termine *tireotossicosi* definisce lo stato ipermetabolico dovuto all'eccesso di ormoni tiroidei a livello tissutale. Nella maggior parte dei casi ciò è dovuto a un'eccessiva sintesi e secrezione ormonale tiroidea (*ipertiroidismo*). Tuttavia, i due termini non sono sinonimi, in quanto la tireotossicosi può essere dovuta non solo a iperfunzione tiroidea, ma anche a disturbi distruttivi tiroidei o all'assunzione di ormoni tiroidei esogeni. Mentre l'ipertiroidismo si associa sempre a elevati valori di captazione tiroidea del radioiodio, la tireotossicosi non dovuta a ipertiroidismo è caratterizzata da bassi/soppressi livelli di captazione.

Le manifestazioni cliniche della tireotossicosi sono elencate nella [Tabella 12.1](#). Lo spettro del quadro clinico varia da sintomi e segni lievi e scarsi a manifestazioni conclamate e gravi. Ciò non è legato soltanto ai livelli degli ormoni tiroidei circolanti, ma anche ad altre variabili. Per esempio, nell'anziano la tireotossicosi può manifestarsi semplicemente con sintomi cardiaci (aritmie, scompenso cardiocircolatorio) o con un inspiegabile dimagrimento, mentre altri tipici segni e sintomi possono essere assenti.

**Tab. 12.1.** Sintomi e segni di tireotossicosi.

| Intolleranza (%) |                          |
|------------------|--------------------------|
| 99               | ■ Nervosismo             |
| 90               | ■ Palpitazioni           |
| 90               | ■ Intolleranza al caldo  |
| 90               | ■ Aumentata sudorazione  |
| 85               | ■ Dimagrimento           |
| 85               | ■ Astenia e faticabilità |

- 70 ■ Polifagia
- 50 ■ Sintomi oculari (oftalmopatia)
- 40 ■ Fragilità di unghie e capelli
- 30 ■ Aumentata frequenza dell'alve
- 20 ■ Irregolarità mestruali

#### **Prevalenza (%)**

- 100 ■ Tachicardia
- 97 ■ Gozzo\*\*
- 97 ■ Tremori
- 97 ■ Cute calda, liscia, sudata
- 80 ■ Ipercinesia
- 50 ■ Manifestazioni oculari (oftalm
- 10 ■ Fibrillazione atriale
- 10 ■ Onicolisi
- 5 ■ Mixedema pretibiale\*
- < 1 ■ Acropachia tireotossica

\* Limitatamente alla malattia di Basedow.

\*\* Gozzo diffuso nella malattia di Basedow, nodulare nel gozzo nodulare tossico e nell'adenoma tossico, assente in forme di tireotossicosi come tireotossicosi iodio-indotta e tireotossicosi fattizia.

Le cause di tireotossicosi sono elencate nella [Tabella 12.2](#). La forma più frequente è sicuramente rappresentata dalla malattia di Basedow, che è responsabile del 60-90% dei casi nelle aree iodo-sufficienti.

**Tab. 12.2.** Cause di tireotossicosi e ipertiroidismo.

#### **Con elevata captazione tiroidea del radioiodio**

- Forme comuni
  - Malattia di Basedow
  - Gozzo multinodulare tossico
  - Adenoma tossico
  - Tireotossicosi indotta da iodio\*
- Forme rare
  - Ipertiroidismo congenito (transitorio)
  - “Hashitoxicosis” (transitoria)
  - Ipertiroidismo centrale (adenoma ipofisario TSH-secernente)
  - Tumori del trofoblasto

#### **Con ridotta/assente captazione tiroidea del radioiodio**

- Forme comuni
  - Tiroidite subacuta di De Quervain
  - Tiroidite silente
  - Tiroidite post partum
  - Tireotossicosi indotta da iodio\*
- Forme rare
  - Tireotossicosi fattizia

- Metastasi funzionanti di carcinoma tiroideo differenziato
- Struma ovario

\* Può essere associata a elevata captazione (reale ipertiroidismo) o a bassa/soppressa captazione (tiroidite distruttiva).

## Malattia di Basedow

La malattia di Basedow è di origine autoimmune, caratterizzata, nella sua forma classica, da gozzo, ipertiroidismo, oftalmopatia e, molto più raramente, dermatopatia (*mixedema pretibiale*) e acropachia (con dita a bacchetta di tamburo e unghie a vetrino d'orologio). Nelle zone di endemia gozzigena, la malattia di Basedow si può sviluppare nel contesto di un preesistente gozzo multinodulare (*sindrome di Marine-Lenhart*). La sua incidenza annuale è di 0,3 casi/1.000 abitanti, colpisce prevalentemente le donne (rapporto donna/uomo di 6-7:1), con un picco di incidenza nella terza-quarta decade di vita (anche se può insorgere a qualsiasi età). Circa il 50-60% dei pazienti presenta segni di un coinvolgimento oculare (*oftalmopatia basedowiana*), grave solo nel 3-5% dei casi ([Fig. 12.11](#)). La causa ultima dell'ipertiroidismo basedowiano, in cui sono documentati fenomeni autoimmuni umorali e cellulo-mediati, è costituita dai TRAB: questi autoanticorpi, dopo il legame al recettore del TSH, stimolano la crescita e soprattutto l'incontrollata sintesi e secrezione ormonale della tiroide. Esiste una suscettibilità genetica per la malattia di Basedow (come per l'altra principale tireopatia autoimmune, la tiroidite cronica autoimmune di Hashimoto), anche se manca ancora una precisa definizione dei geni candidati. Processi infettivi o, forse, lo stress potrebbero costituire fattori di rischio per lo sviluppo della malattia in soggetti predisposti. La patogenesi dell'oftalmopatia basedowiana è meno chiara, ma si ritiene che possa essere dovuta, almeno come momento iniziale, a reazioni autoimmuni rivolte verso antigeni condivisi dalla tiroide e dall'orbita.



**Fig. 12.11.** Esoftalmo bilaterale da malattia di Basedow.

Dal punto di vista anatomo-patologico, la ghiandola è di solito ipertrofica e iperplastica, con un'evidente infiltrazione linfoplasmocitaria. La vascolarizzazione tiroidea è aumentata, con una vasta rete di capillari intorno ai follicoli tiroidei. A livello oculare si rileva, nei casi in cui vi è oftalmopatia, un incremento del tessuto fibroadiposo retrobulbare, oltre a un aumento del volume dei muscoli extraoculari dovuto all'infiltrazione linfoplasmocitaria e all'edema. Analoghe modificazioni si ritrovano nel mixedema pretibiale.

Dal punto di vista clinico, nella malattia di Basedow sono riscontrabili, in misura più o meno marcata, i sintomi e i segni associati con tutte le forme di tireotossicosi (cfr. [Tab. 12.1](#)). Il gozzo è assente nel 3-5% dei casi, ma di solito la ghiandola è diffusamente aumentata di volume e di consistenza parenchimatosa; possono essere presenti noduli; l'incremento della vascolarizzazione è segnalato dalla presenza di soffio e fremito sulla tiroide. L'oftalmopatia basedowiana, che è specifica della malattia di Basedow e non si osserva nelle altre forme di ipertiroidismo, è caratterizzata da protrusione dei bulbi oculari (*esoftalmo* o *proptosi*), infiammazione dei tessuti molli periorbitali, interessamento dei muscoli extraoculari (*diplopia*), incapacità di chiudere completamente gli occhi (*lagofalmo*) e, nei casi più gravi, *neurite ottica*.

La diagnosi di laboratorio si fonda sul rilievo di un aumento delle concentrazioni sieriche di FT<sub>4</sub> e FT<sub>3</sub>, in associazione con livelli indosabili di TSH. La positività degli anticorpi anti-TPO (90% dei casi) e anti-Tg (50% dei casi) chiarisce l'origine autoimmune della tireotossicosi. I TRAb sono rilevabili nella maggior parte dei pazienti basedowiani non trattati. La captazione tiroidea del radioiodio è aumentata e la tireoscintigrafia tipicamente mostra una ghiandola aumentata di dimensioni con omogenea distribuzione del tracciante ([Fig. 12.12](#)).



**Fig. 12.12.** Scintigrafia tiroidea nella malattia di Basedow. Si noti l'aumento diffuso delle dimensioni della ghiandola, che mantiene un'omogenea fissazione del tracciante radioattivo.

All'esame ecografico la tiroide si presenta caratteristicamente e diffusamente ipoecogena, con aumento della vascolarizzazione all'eco-color-Doppler. La TC (o la RM) delle orbite è importante dal punto di vista diagnostico soprattutto quando l'oftalmopatia è monolaterale o sono assenti segni e sintomi di ipertiroidismo: i rilievi tipici, oltre all'esoftalmo, sono l'aumento del tessuto fibroadiposo retrobulbare, l'incremento di volume dei muscoli extraoculari, l'eventuale compressione del nervo ottico nei rari casi di neuropatia ottica.

I trattamenti utilizzati per la malattia di Basedow sono tre:

- antitiroidei di sintesi;
- radioiodio;
- tiroidectomia ([Tab. 12.3](#)).

**Tab. 12.3.** Forme di terapia dell'ipertiroidismo da malattia di Basedow.

#### Antitiroidei di sintesi (tionamidi)

**Meccanismo d'azione** Inibizione ormonale

**Obiettivo** Arresto della malattia (eutiroidismo)

**Indicazioni** Età, gravidanza e allattamento, gozzo piccolo, periodo neonatale, preparazione a terapia chirurgica o radiometabolica

**Limitazioni** Lungo periodo di terapia (12-18 mesi), alta percentuale di recidive (50-60%)

#### Radioiodio

**Meccanismo d'azione** Distruzione tireociti (radiazioni)

**Obiettivo** Ipertiroidismo (ipotiroidismo)

**Indicazioni** Età > 20 anni, gozzo piccolo/moderato, rifiuto o controindicazioni alla



tiroidectomia, recidiva, intolleranza alle tionamidi, età avanzata

**Controindicazioni** allattamento

**Necessità** della terapia sostitutiva con L-tiroxina

**Possibilità** di peggioramento dell'oftalmopatia (prevenibile con steroidi)

## **Tiroidectomia**

**Meccanismo del tessuto** responsabile dell'iperfunzione

**Obiettivo** tiroidea (ipotiroidismo)

**Indicazioni**, gozzo di grosse dimensioni con/senza fenomeni compressivi locali, sospetto di associata malignità, recidiva o intolleranza alle tionamidi

**Controindicazioni** generali all'intervento chirurgico

**Necessità** della terapia sostitutiva con L-tiroxina

**Complicanze** nervo ricorrente, ipoparatiroidismo

La scelta dipende da diversi fattori, quali:

- l'età;
- le dimensioni della ghiandola;
- il fatto che l'ipertiroidismo sia recidivato dopo un ciclo di terapia medica;
- la presenza o assenza di oftalmopatia;
- il sospetto di un'associata neoplasia maligna.

## **Terapia medica**

La terapia medica si basa sull'impiego di farmaci (tionamidi: carbimazolo, metimazolo, propiltiouracile) che, attraverso l'inibizione della perossidasi tiroidea, inibiscono l'organificazione dello ioduro e la successiva sintesi degli ormoni tiroidei.

La terapia deve essere proseguita per un periodo di 12-18 mesi, con controlli periodici della funzione tiroidea, che deve essere mantenuta nei limiti della norma. Gli effetti collaterali dei farmaci antitiroidei sono limitati (<5% dei casi, solitamente lievi e spesso transitori): il più grave è rappresentato dall'agranulocitosi, che si verifica nello 0,1-0,2% dei pazienti trattati con alte dosi del farmaco e richiede l'immediata interruzione della terapia. Le recidive dell'ipertiroidismo dopo l'interruzione della terapia antitiroidea sono frequenti (50-60% dei casi) e, nel 70-80%, si verificano nel primo anno dopo la sospensione del farmaco. Fattori prognostici negativi sono:

- le grosse dimensioni del gozzo;
- la giovane età;
- la presenza di TRAb a titoli elevati;
- la necessità di dosi elevate di tionamidi per mantenere l'eutiroidismo durante il ciclo di terapia.

La terapia medica è indicata soprattutto in alcune condizioni, quali l'età infantile/giovanile, la gravidanza e l'allattamento, il primo episodio di ipertiroidismo (soprattutto se la ghiandola è di piccole dimensioni).

## **Terapia con radioiodio**

Il radioiodio costituisce un'efficace forma di terapia, indicata in soggetti adulti o anziani, in presenza di un gozzo di piccole dimensioni o di complicanze cardiovascolari, in caso di recidiva dell'ipertiroidismo dopo un ciclo di terapia antitiroidea. È controindicato in gravidanza e durante l'allattamento, ma la gravidanza è consentita dopo 6-12 mesi dalla terapia con radioiodio, giacché non vi sono rischi di un aumento delle malformazioni congenite o di altre alterazioni nel prodotto del concepimento. Il radioiodio non comporta rischi carcinogenetici.

L'ipotiroidismo che si sviluppa nella maggior parte dei pazienti basedowiani trattati con radioiodio è oggi considerato non una complicazione della terapia, ma un risultato voluto. Nei rari casi in cui la prima dose di radioiodio risulti inefficace, si procederà, dopo 6-12 mesi, alla somministrazione di una seconda dose.

L'ipotiroidismo deve naturalmente essere corretto dalla terapia sostitutiva con L-tiroxina. Nel 15% dei casi la somministrazione di radioiodio può causare un peggioramento dell'oftalmopatia basedowiana, soprattutto nei fumatori o quando manifestazioni oculari siano già presenti prima della terapia. Il radioiodio non è controindicato in questi casi, ma deve essere associato a una terapia steroidea a medie dosi (prednisone 25-30 mg/die, a scalare in 6-8 settimane) in grado di prevenire questa possibile evoluzione del quadro oculare.

### ***Terapia chirurgica***

Le indicazioni alla tiroidectomia sono:

- la giovane età;
- il gozzo di grosse dimensioni;
- il gozzo tossico voluminoso con/senza fenomeni compressivi locali o l'estensione retrosternale;
- il sospetto di associata malignità;
- la recidiva o l'intolleranza alle tionamidi.

I vantaggi della tiroidectomia totale nella terapia dell'ipertiroidismo sono rappresentati soprattutto da un rapido controllo della malattia e da una minore incidenza di ipotiroidismo causato dalla radioterapia. Le controindicazioni sono legate alle condizioni generali del paziente (patologie associate). Le limitazioni sono rappresentate dalla necessità di una terapia sostitutiva con L-tiroxina.

Il rischio operatorio e le complicità dell'immediato periodo postoperatorio si sono ridotti notevolmente dopo l'introduzione della terapia preparatoria con iodio e farmaci antitiroidei. Le tionamidi vengono somministrate sino al conseguimento di uno stato di eutiroidismo e continuate sino al giorno dell'intervento. Contemporaneamente alle tionamidi e per 10-15 giorni prima dell'intervento, si somministrano 2-5 gocce di soluzione di ioduro di potassio o soluzione di Lugol. Questa preparazione farmacologica all'intervento lo rende tecnicamente meno impegnativo, poiché consente una riduzione della vascolarizzazione della ghiandola e una maggior compattezza della stessa, facilitandone la dissezione. Talora un paziente ipertiroideo non in terapia, o quantomeno non adeguatamente trattato, può necessitare di un intervento chirurgico d'urgenza per malattie non correlate, come per esempio un'appendicite acuta. In tali casi si impone l'esigenza di controllare immediatamente l'ipertiroidismo e il paziente deve essere trattato come se fosse in un'improvvisa fase di "crisi tireotossica" (tempesta tiroidea o *thyroid storm* degli autori anglosassoni), poiché il trauma chirurgico e ogni situazione di stress possono indurre questa grave e temibile complicanza dell'ipertiroidismo.

La terapia dei pazienti ipertiroidei che necessitano di un intervento chirurgico d'urgenza o di quelli in fase di crisi tireotossica è il seguente:

- prevenire la liberazione di ormoni tiroidei preformati tramite la somministrazione di soluzione di Lugol;
- somministrare propranololo, agente  $\beta$ -bloccante, per antagonizzare le manifestazioni periferiche della tireotossicosi;
- ridurre la produzione tiroidea dell'ormone e la conversione extratiroidea di  $T_4$  in  $T_3$ , somministrando tionamidi.

L'uso in combinazione del propranololo e dello iodio si è dimostrato efficace nel ridurre i livelli sierici dell'ormone tiroideo. In queste circostanze è inoltre opportuno adottare ogni terapia di supporto delle funzioni vitali ricorrendo alla somministrazione di ossigeno, sedativi, fluidi per via endovenosa, corticosteroidi e antipiretici.

Per l'oftalmopatia basedowiana trattamenti aggressivi sono necessari solo nel 3-5% dei casi (forme gravi). La terapia è per lo più medica, a base di glucocorticoidi ad alte dosi somministrati per via endovenosa a intervalli settimanali o bisettimanali fino ad arrivare a una dose cumulativa di 4-6 g di metilprednisolone. L'associazione degli steroidi con la radioterapia orbitaria attuata mediante acceleratore lineare si associa a risultati migliori di quelli ottenuti con i singoli trattamenti. Nei casi particolarmente gravi, soprattutto quando ci sia neurite ottica e manchi una pronta risposta alla terapia medica e/o radiante, è indicata la terapia chirurgica (orbitotomia decompressiva). Spesso, quando l'oftalmopatia è ormai inattiva, sono necessari interventi di chirurgia muscolare per correggere l'eventuale diplopia residua e/o di chirurgia palpebrale per correggere la retrazione palpebrale. Per il raro mixedema pretibiale di solito non è necessario alcuna terapia. In casi di particolare gravità dell'interessamento cutaneo è indicato una terapia locale con creme o pomate a base di glucocorticoidi applicate con bendaggio occlusivo durante le ore notturne.

## **Adenoma tossico**

Si tratta di un tumore benigno iperfunzionante, la cui patogenesi sembra attribuibile, nella maggior parte dei casi, a una mutazione somatica del gene che codifica per il recettore del TSH, con conseguente attivazione costitutiva di questa proteina recettoriale in assenza del suo ligando naturale. Il nodulo è in genere ben capsulato e circoscritto dal parenchima circostante, può presentare zone emorragiche, fibrosi e calcificazioni. Il quadro clinico è in genere più lieve rispetto a quello osservato nella malattia di Basedow, sono assenti l'oftalmopatia e il mixedema pretibiale. Oltre ai comuni esami di laboratorio (FT<sub>4</sub>, FT<sub>3</sub>, TSH), la diagnosi si fonda essenzialmente sulla tireoscintigrafia, che dimostra l'elettiva fissazione da parte dell'adenoma (nodulo "caldo") con soppressione funzionale del parenchima extranodulare (Fig. 12.13). Gli autoanticorpi antitiroide sono di solito assenti. L'ecografia, oltre a dimostrare la presenza del parenchima extranodulare, evidenzia l'esistenza di questo nodulo singolo, circondato da un alone ipoecogeno e con vascolarizzazione periferica.

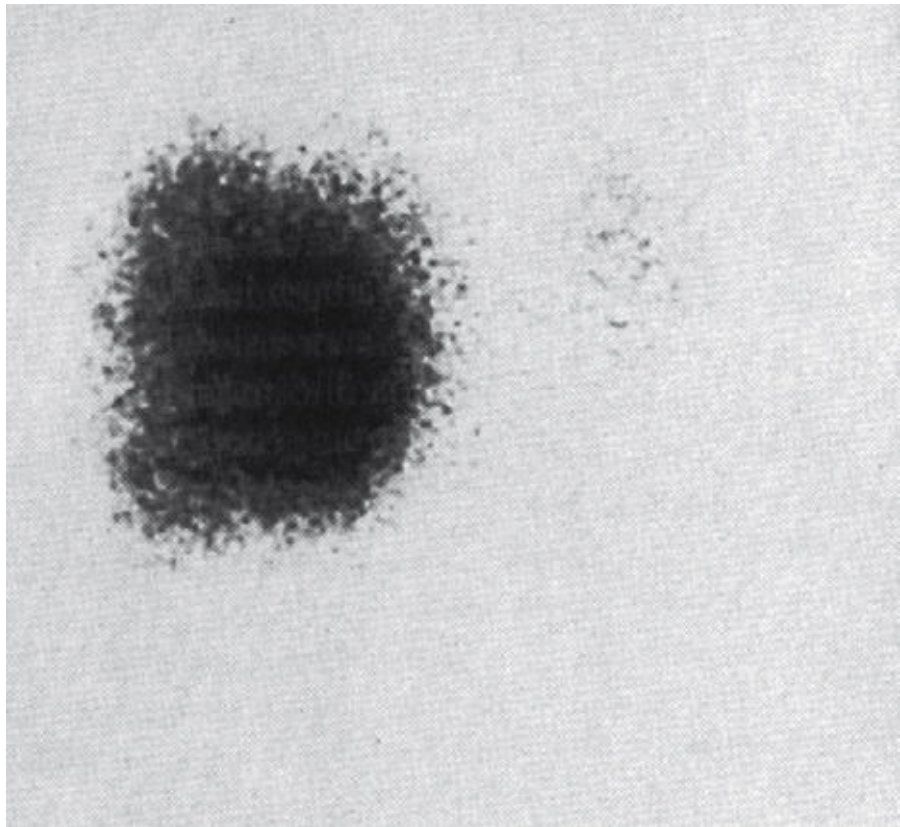


**Fig. 12.13.** Immagine scintigrafica di un adenoma tossico (nodulo “caldo”) a carico del lobo destro della tiroide. Si noti la pressoché completa soppressione funzionale del parenchima extranodulare.

### ***Terapia medica***

La terapia medica con tionamidi serve solo da preparazione al trattamento definitivo radiometabolico o chirurgico, perché è inevitabilmente seguita dalla recidiva dell'ipertiroidismo alla sospensione del farmaco. Un adenoma singolo (< 3 cm) può essere trattato con iniezioni intranodulari di etanolo al 95%: questo trattamento, che determina dolore transitorio e sensazione di bruciore, si associa a persistenza dell'ipertiroidismo in circa un terzo dei casi e viene effettuato non frequentemente, soprattutto nei casi in cui il/la paziente rifiuta sia il radioiodio sia l'intervento chirurgico.

### ***Terapia con radioiodio***

È indicata negli adenomi di piccole dimensioni (< 3,5 cm) o in caso di rifiuto dell'intervento chirurgico. Il pretrattamento con tionamidi deve essere sospeso 3 settimane prima, al fine di ottenere la completa soppressione funzionale del parenchima extranodulare.

### ***Terapia chirurgica***

La terapia dell'adenoma tossico è prevalentemente chirurgica e consegue ottimi risultati. L'emitiroidectomia rappresenta la terapia più efficace per i noduli caldi solitari della tiroide: è un intervento a bassa morbidità e consente, dopo un'accurata indagine istologica, di escludere il rischio, solitamente remoto, di carcinoma. Se l'adenoma è associato a segni clinici di ipertiroidismo, è opportuno preparare il paziente all'intervento con farmaci antitiroidei. Ulteriori indicazioni sono gli adenomi tossici insorti su grossi gozzi, le recidive oppure l'età giovane della paziente. Solo in pazienti a rischio operatorio elevato ci si deve affidare alla cura radioisotopica.

### **Gozzo multinodulare tossico**

Questa forma di ipertiroidismo è dovuta alla presenza, nel contesto di un gozzo multinodulare, di multipli noduli iperfunzionanti o aree di autonomia funzionale. L'ipertiroidismo si sviluppa lentamente e in maniera insidiosa, più frequentemente in soggetti anziani, spesso residenti in aree geografiche con carente apporto iodico. Spesso il quadro clinico, proprio per l'età più avanzata del paziente, è dominato dalle manifestazioni cardiovascolari (aritmie, scompenso cardiocircolatorio). Mancano l'oftalmopatia e il mixedema pretibiale, che, come già menzionato, sono tipici della malattia di Basedow. L'esame scintigrafico mostra un aumento delle dimensioni della ghiandola, con disomogenea fissazione del tracciante per la coesistenza di zone iperfunzionanti ("calde") e zone ipofunzionanti ("fredde") (Fig. 12.14).

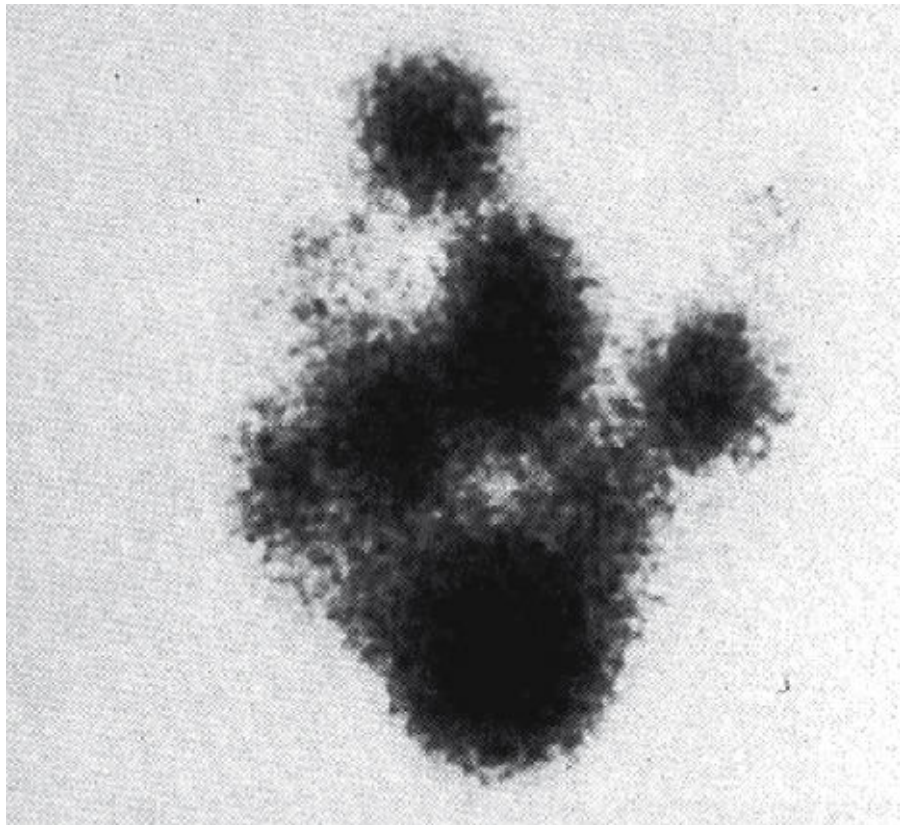


**Fig. 12.14.** Immagine scintigrafica di un gozzo multinodulare tossico. Si noti la disomogenea distribuzione del tracciante, per l'alternarsi di zone relativamente ipercaptanti ("calde") e ipocaptanti ("fredde").

Come nel caso dell'adenoma tossico, la *terapia medica* con antitiroidei di sintesi serve solo di preparazione al trattamento definitivo con radioiodio o *tiroidectomia*. Il radioiodio è indicato quando le condizioni generali del paziente costituiscano una controindicazione all'intervento chirurgico, le dimensioni della tiroide non siano troppo grandi, non vi siano segni o sintomi di compressione delle strutture del collo, non vi siano sospetti di associato tumore maligno tiroideo.

## Tiroiditi

Il termine *tiroidite* definisce un eterogeneo gruppo di processi infiammatori della tiroide di varia eziologia ([Tab. 12.4](#)).

**Tab. 12.4.** Classificazione delle tiroiditi.

### Tiroiditi autoimmuni

- Tiroidite cronica autoimmune

- Tiroidite di Hashimoto
- Tiroidite atrofica
- Tiroidite focale
- Tiroidite giovanile
- Tiroidite silente
- Tiroidite post partum

### **Tiroiditi distruttive**

- Tiroidite subacuta di De Quervain
- Tiroidite da farmaci
  - Amiodarone
  - Litio
  - Interferone- $\alpha$
  - Interleuchina-2

### **Tiroidite suppurativa acuta**

### **Tiroidite di Riedel**

## **Tiroiditi autoimmuni**

La *tiroidite cronica autoimmune* o tiroidite linfocitaria si presenta con due forme cliniche principali: la forma con gozzo (nota anche come tiroidite di Hashimoto) e la forma atrofica (un tempo definita come mixedema primitivo). La tiroidite giovanile (del bambino o dell'adolescente) e la tiroidite focale o minima costituiscono varianti delle forme più comuni. La *tiroidite silente* (definita anche *painless*, cioè non dolorosa) e la *tiroidite post partum* sono anch'esse di origine autoimmune, ma hanno di solito un decorso transitorio.

■ **Tiroidite cronica autoimmune:** è dovuta ad autoimmunità organo-specifica, con la partecipazione sia dell'immunità umorale sia dell'immunità cellulo-mediata, che concorrono a causare il danno tiroideo. La tiroide è infiltrata da linfociti e plasmacellule, in circolo sono presenti anticorpi rivolti contro antigeni tiroidei (Tg, TPO), ed è frequente l'associazione con altre malattie autoimmuni. È spesso presente familiarità per tiroidite, a indicare una predisposizione genetica. Geni di suscettibilità includono i geni del sistema HLA di classe I, classe II e classe III, del recettore delle cellule T (TCR), delle immunoglobuline e i geni regolatori delle citochine. Nella popolazione caucasica è stata dimostrata una debole associazione con HLA-DR5 per la tiroidite di Hashimoto e HLA-DR3 per la variante atrofica. Fattori endogeni di suscettibilità includono gli ormoni sessuali femminili e i glucocorticoidi; fattori esogeni (ambientali) quali gli agenti infettivi, la terapia con interferone, l'eccesso di iodio, lo stress fisico ed emotivo possono svolgere un ruolo in soggetti geneticamente predisposti.

La tiroidite cronica autoimmune rappresenta la causa più frequente di ipotiroidismo spontaneo dell'adulto. Studi autoptici hanno dimostrato la presenza della tiroidite nel 5-15% delle donne e nell'1-5% degli uomini: la malattia è più frequentemente diagnosticata tra i 50 e i 60

anni di età ed è 5-7 volte più frequente nelle donne. La prevalenza degli anticorpi antitiroide circolanti, che riflettono la presenza della tiroidite, tende progressivamente ad aumentare con il passare degli anni, così come tende ad aumentare la prevalenza dell'ipotiroidismo subclinico o clinico, che della tiroidite costituisce la frequente evoluzione.

I pazienti affetti da tiroidite cronica autoimmune si possono presentare con gozzo, ipotiroidismo o entrambi. Nella maggior parte dei pazienti con tiroidite di Hashimoto la tiroide è aumentata di volume, anche se spesso in maniera non simmetrica. La tiroide appare caratteristicamente aumentata (spesso molto aumentata) di consistenza, con una superficie bozzoluta. Anche se può essere presente una sensazione di costrizione al collo, una vera compressione tracheale è rara. Una rapida crescita del gozzo e la comparsa di rilevanti disturbi compressivi devono essere attentamente considerati, perché potrebbero essere espressione della comparsa di un linfoma della tiroide. Possono essere presenti sintomi e segni di ipotiroidismo conclamato, ma ancora più frequente è il rilievo di un ipotiroidismo subclinico, nel quale i sintomi sono molto sfumati o del tutto assenti. Nella tiroidite atrofica, in cui manca il gozzo e che rappresenta il 10% circa di tutte le forme di tiroidite cronica autoimmune, il quadro di presentazione è quello dell'ipotiroidismo. Raramente, nelle fasi iniziali della tiroidite cronica autoimmune, può essere presente un ipertiroidismo dovuto all'azione di anticorpi antirecettore del TSH (TRAb) come si ritrovano nella malattia di Basedow, o a fenomeni distruttivi tiroidei. Ogni anno, circa il 5-10% dei pazienti con ipotiroidismo subclinico evolve verso una forma conclamata di insufficienza tiroidea.

Dal punto di vista diagnostico, il rilievo della positività degli anticorpi circolanti (più frequentemente gli anticorpi anti-TPO, presenti in circa il 90% dei casi, che gli anticorpi anti-Tg, presenti nel 20-50% dei casi), unitamente al rilievo ecografico di una spiccata ipoecogenicità della tiroide, costituiscono gli elementi fondamentali per la diagnosi di tiroidite cronica autoimmune. Il dosaggio degli ormoni tiroidei liberi (FT<sub>4</sub> e FT<sub>3</sub>) e del TSH è indispensabile per la precisazione dello stato tiroideo e per evidenziare un eventuale ipotiroidismo, anche subclinico (ormoni tiroidei liberi normali, TSH aumentato). La scintigrafia tiroidea non è di alcuna utilità. L'agobiopsia con ago sottile è indicata solo in quei casi in cui vi sia, nel contesto della tiroidite, un nodulo sospetto.

I pazienti con tiroidite cronica autoimmune sono più suscettibili a presentarsi con altre malattie autoimmuni associate, come suggerito dal riscontro in circolo di anticorpi anti-surrene (1-2%), anti-isola pancreatica (1-3%), anti-cellule parietali gastriche (10-30%), anti-



fattore intrinseco (1-3%). La tiroidite cronica autoimmune è una componente frequente della sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 2, caratterizzata dalla coesistenza di due o più tra i seguenti disordini:

- malattia di Addison;
- tiroidite cronica autoimmune;
- diabete mellito di tipo 1;
- gastrite atrofica con o senza anemia perniciosa;
- vitiligine;
- alopecia;
- miastenia grave;
- ipofisite.

La tiroidite cronica autoimmune si può anche associare con la menopausa precoce (espressione di un'ovarite autoimmune), l'artrite reumatoide, la celiachia, il LES, la sindrome di Sjögren, la polimialgia reumatica, l'epatite cronica attiva, la cirrosi biliare primitiva.

Nonostante l'origine autoimmune della malattia, la terapia steroidea non è indicata, in quanto non influenza l'andamento della malattia stessa. Se è presente ipotiroidismo conclamato, è ovviamente necessario la terapia sostitutiva con L-tiroxina, allo scopo di ripristinare il normale quadro metabolico. L'obiettivo della terapia è quello di normalizzare i valori di TSH (tra 1 e 2  $\mu\text{U/mL}$ ), mantenendo normali la  $\text{FT}_4$  e la  $\text{FT}_3$ .

Più discusso è se questa terapia debba essere istituita anche nei pazienti con ipotiroidismo subclinico, ma studi recenti sembrano dimostrare che, anche in questo caso, la terapia abbia effetti favorevoli, soprattutto sul metabolismo lipidico, la funzione cardiaca e il tono dell'umore. La terapia con L-tiroxina nei pazienti con tiroidite cronica autoimmune e ipotiroidismo deve essere protratta per tutta la vita. Opinioni discordanti sono state riferite sulla terapia con L-tiroxina, in questo caso a dosi TSH-soppressive, nei pazienti con gozzo ed eutiroidismo, anche se alcuni studi hanno riportato un lieve decremento delle dimensioni del gozzo nei pazienti così trattati. La terapia chirurgica non è indicata, con l'eccezione dei rari casi di gozzo di grosse dimensioni con segni e sintomi compressivi o quando vi sia il sospetto di un'associata neoplasia maligna della tiroide.

■ **Tiroidite silente (*painless thyroiditis*):** è caratterizzata da una transitoria tireotossicosi con bassa captazione tiroidea del radioiodio e da un piccolo gozzo non dolente e non dolorabile. Rappresenta l'1-4% delle cause di tireotossicosi ed è più frequente nel sesso femminile (F:M = 2:1). Questa forma di tireotossicosi potrebbe anche essere inclusa tra le forme di tiroidite distruttiva (vedi oltre), giacché è legata al danno delle cellule follicolari dovuto al processo infiammatorio con conseguente liberazione di ormoni preformati. Ciò è confermato dal rilievo di una bassa captazione tiroidea del radioiodio durante la fase di tireotossicosi. Tuttavia, nella maggior parte dei casi sono presenti evidenti fenomeni di autoimmunità

tiroidea, con positività degli anticorpi antitiroide circolanti, anche se in genere a titoli più bassi rispetto alla classica tiroidite di Hashimoto. Dopo la fase della tireotossicosi (durata: 2-8 settimane) si osserva una fase di ipotiroidismo (4-8 settimane) dovuto alla precedente soppressione del TSH da parte dell'eccesso di ormoni tiroidei. Si ha successivamente il ripristino dell'eutiroidismo, mentre l'ipotiroidismo permanente è raro (< 5%). Queste diverse fasi cliniche sono del tutto sovrapponibili a quelle che si osservano nella più frequente forma di tiroidite distruttiva, la tiroidite subacuta di De Quervain (vedi oltre). La diagnosi differenziale include le altre forme di tireotossicosi a bassa captazione, come la tiroidite di De Quervain, la tireotossicosi iodio-indotta e la tireotossicosi fattizia (Tab. 12.2).

Come nella tiroidite di De Quervain, non è indicata una terapia antitiroidea, giacché non si tratta di una vera iperfunzione tiroidea. I farmaci  $\beta$ -bloccanti sono utili per ridurre la tachicardia, gli steroidi accelerano il decorso della tiroidite verso la guarigione diminuendo il fenomeno distruttivo attraverso la stabilizzazione delle membrane.

■ **Tiroidite post partum:** si può definire come una forma di tiroidite silente con un rapporto cronologico preciso con il parto. La gravidanza rappresenta una condizione di fisiologica immunosoppressione, cui fa seguito, nel periodo post partum, un rimbalzo (*rebound*) immunologico con esacerbazione dei fenomeni autoimmunitari, come indicato da un aumento del titolo degli anticorpi antitiroide circolanti. Dal punto di vista clinico, la tiroidite post partum, che si sviluppa di solito entro 1-6 mesi dal parto, si può presentare come tireotossicosi transitoria (da distruzione) seguita da un ripristino dell'eutiroidismo, come ipotiroidismo transitorio seguito da una normalizzazione del quadro clinico e bioumorale, come ipertiroidismo permanente (malattia di Basedow) o come ipotiroidismo permanente (tiroidite di Hashimoto). L'incidenza della tiroidite post partum varia, a seconda delle diverse casistiche, dall'1 al 17%. Fattori di rischio sono: la positività degli anticorpi anti-TPO nel I trimestre di gravidanza, il diabete mellito di tipo 1, un'anamnesi positiva per malattia di Basedow o tiroidite di Hashimoto, un episodio di tiroidite post partum in una precedente gravidanza.

Nelle forme con tireotossicosi, se i sintomi sono marcati (e se non si tratta di una vera malattia di Basedow), possono essere somministrati farmaci  $\beta$ -bloccanti. Nelle forme con ipotiroidismo, se i sintomi sono molto rilevanti, può essere istituita una terapia con L-tiroxina, salvo verificare dopo qualche mese, previa sospensione della cura, se si tratti di una forma transitoria o permanente di insufficienza tiroidea.

## Tiroiditi distruttive

■ **Tiroidite subacuta di De Quervain:** è un processo infiammatorio *acuto* (nonostante la denominazione) della tiroide ed è la causa più frequente di dolore nella regione tiroidea. Essa fa frequentemente seguito a un processo infettivo delle prime vie aeree. Ciò ha suggerito un'origine virale della tiroidite ma, anche se ciò appare possibile, non esiste una dimostrazione sicura di questa eziopatogenesi.

Il quadro clinico della tiroidite subacuta di De Quervain è caratterizzato, dopo una fase prodromica con sintomi di tipo "influenzale", dalla comparsa di febbre, spesso elevata, e da un violento dolore nella regione anteriore del collo; è quasi sempre presente una spiccatissima dolorabilità che rende impossibile la palpazione della tiroide. Il dolore può interessare la tiroide *in toto* o uno solo dei due lobi, salvo poi migrare o estendersi al lobo controlaterale. Il dolore può anche irradiarsi, tipicamente alla mandibola o all'orecchio. Data la liberazione di ormoni tiroidei preformati conseguente al fenomeno infiammatorio distruttivo, è presente spesso un quadro clinico e bioumorale di lieve tireotossicosi. La malattia tende spontaneamente ad autolimitarsi, ma nei casi non trattati non è infrequente la recidiva del quadro clinico e bioumorale della malattia. Dopo la fase di tireotossicosi si osserva, come in tutte le forme di tiroidite distruttiva, una fase di transitorio ipotiroidismo, seguito da una piena normalizzazione dello stato tiroideo. L'ipotiroidismo permanente costituisce una rara sequela della tiroidite subacuta di De Quervain.

La terapia è volta a ottenere un controllo del quadro sintomatologico, soprattutto del dolore. Per questo possono essere sufficienti farmaci antinfiammatori non steroidei, ma nella maggior parte dei casi è necessaria una terapia steroidea (per es. prednisone 25-30 mg/die), con una progressiva riduzione del dosaggio e sospensione del farmaco dopo 4-6 settimane. Se i sintomi della tireotossicosi sono marcati, si possono associare, per un breve periodo, farmaci  $\beta$ -bloccanti. Data la patogenesi della malattia, non sono ovviamente indicati gli antitiroidei di sintesi. In questa affezione tiroidea non vi sono indicazioni chirurgiche.

Anche se molti farmaci possono indurre alterazioni delle prove di funzione tiroidea, solo alcuni possono provocare una tiroidite distruttiva (o una tireopatia autoimmune). I farmaci capaci di causare questa reale disfunzione tiroidea includono l'amiodarone, il litio, l'interferone- $\beta$  e l'interleuchina-2. Nel caso di una tiroidite autoimmune indotta (o slatentizzata) dai farmaci suddetti, la terapia ricalca quella della tiroidite di Hashimoto (vedi sopra). Se, invece, vi è un processo distruttivo tiroideo con tireotossicosi, la terapia da attuare è quella già descritta per la tiroidite subacuta di De Quervain (vedi sopra). In nessuna di queste tiroiditi distruttive vi è un'indicazione chirurgica. Fanno eccezione le forme di tireotossicosi indotta da amiodarone che siano particolarmente resistenti alla terapia medica. In questi rari casi, poiché si tratta di pazienti cardiopatici nei quali la tireotossicosi può ulteriormente peggiorare la situazione cardiaca, l'intervento chirurgico di tiroidectomia totale (seguito dalla terapia sostitutiva con L-tiroxina) può

rappresentare l'unica possibile alternativa. Per avere un rapido controllo preoperatorio della tireotossicosi e ridurre così il rischio dell'intervento, il paziente viene preparato mediante una breve terapia (10-15 giorni) con acido iopanoico o ipodato di sodio (1 g/die per os).

## **Tiroidite suppurativa acuta**

La *tiroidite suppurativa acuta* è una grave, anche se molto rara, malattia della tiroide di origine batterica. Gli agenti eziologici includono *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* ed enterobatteri quali *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Salmonella typhi*. L'infezione può raggiungere la tiroide per via ematogena, per contiguità da strutture adiacenti, per un trauma o per la presenza di una fistola del seno piriforme.

Il paziente si presenta con forte dolore nella regione anteriore del collo, con disfagia, spesso disфонia e febbre. La palpazione evidenzia una tumefazione tiroidea, più spesso monolaterale, talora fluttuante, ricoperta da cute arrossata e calda; sono in genere presenti linfonodi latero-cervicali. La VES è elevata ed è presente leucocitosi neutrofila. La funzione tiroidea è di solito normale, la scintigrafia tiroidea rivela una zona "fredda" in corrispondenza della tumefazione palpabile, ma la captazione è complessivamente normale. L'agoaspirazione tiroidea, oltre a evidenziare la presenza di materiale purulento, consente di effettuare una coltura per l'identificazione del germe responsabile.

Il trattamento consiste nell'antibioticoterapia mirata sulla base dell'esame colturale e nel drenaggio o escissione delle zone ascessuali.

## **Tiroidite di Riedel**

La *tiroidite di Riedel* (conosciuta anche come tiroidite fibrosa o tiroidite sclerosante) è una rara forma di tiroidite cronica a eziologia sconosciuta, caratterizzata da una marcata fibrosi della tiroide e delle strutture adiacenti. Viene ritenuta parte di una malattia sistemica sclerosante, giacché in oltre un terzo dei pazienti è presente una fibrosclerosi extratiroidea, con fibrosi retroperitoneale, mediastinite fibrosa, fibrosi retrorbitaria, colangite sclerosante o pancreatite. Tipicamente vi è una lunga storia di un progressivo e indolente aumento di volume di una massa nella regione antero-cervicale, che alla palpazione si rivela di consistenza lignea o addirittura lapidea. Sono presenti, spesso molto marcati, i sintomi da compressione delle strutture cervicali (dispnea, disфонia, disfagia). La funzione tiroidea è di solito normale, possono essere presenti, di solito a titoli bassi, anticorpi antitiroide circolanti. Una biopsia, più che un esame citologico, è in genere necessaria per differenziare questa condizione da un carcinoma anaplastico o da un linfoma della tiroide.

La terapia è chirurgica e di solito consiste nella resezione a cuneo della massa, per alleviare i sintomi compressivi, poiché un'exeresi radicale è pressoché impossibile. Gli steroidi sono del tutto inefficaci; recentemente è stato suggerito che il tamoxifene possa avere qualche effetto benefico.

## Sindromi ipotiroidiche

---

L'*ipotiroidismo* viene definito come una sindrome dovuta all'insufficiente secrezione o azione degli ormoni tiroidei. Le sindromi ipotiroidiche verranno in questo contesto trattate molto brevemente, in quanto non di interesse chirurgico, se non in casi eccezionali.

L'ipotiroidismo può essere *primitivo* o *centrale* (ipofisario o ipotalamico). Le forme primitive sono molto più frequenti delle forme centrali; queste ultime sono spesso inserite in un più complesso deficit della funzione ipofisaria (*panipopituitarismo*). Tra le forme primitive la causa più diffusa è rappresentata dalla **tiroidite cronica autoimmune (di Hashimoto)**, malattia infiammatoria cronica a forte impronta familiare di cui si è già parlato diffusamente (vedi sopra). Anche numerosi farmaci, tra i quali soprattutto si ricordano il litio, l'amiodarone e l'interferone- $\beta$ , possono determinare un'insufficienza tiroidea. L'**ipotiroidismo congenito** è nella maggior parte dei casi causato da una disgenesia tiroidea (più raramente da disordini dell'ormonogenesi tiroidea su base familiare) e può essere oggi, grazie allo screening neonatale, diagnosticato subito e quindi tempestivamente trattato, evitando i gravi deficit mentali (*cretinismo*) e staturali (*nanismo*) osservati in passato. La terapia sostitutiva con L-tiroxina deve essere istituito entro le prime 3 settimane di vita.

Il quadro clinico dell'ipotiroidismo dell'adulto è caratterizzato da astenia, intolleranza al freddo, aumento di peso, sonnolenza, rallentamento dell'eloquio, della memoria e dell'ideazione, stipsi, caduta dei capelli, fragilità ungueale, cute secca e fredda, depressione. Questi segni e sintomi sono spesso sfumati, rendendo difficile la diagnosi clinica. Le alterazioni ormonali sono dominate dalla riduzione dei livelli degli ormoni tiroidei circolanti e dall'aumento del TSH (che nelle forme centrali è, invece, normale o ridotto). Nelle frequenti forme autoimmuni si ritrovano in circolo, spesso a titoli molto elevati, gli anticorpi anti-Tg e, soprattutto, gli anticorpi anti-TPO. La tireoscintigrafia non è di nessuna utilità diagnostica, mentre l'ecografia tiroidea, oltre a fornire informazioni sulle dimensioni della ghiandola, mostra, nella tiroidite di Hashimoto, una peculiare ipoecogenicità diffusa.

La terapia dell'ipotiroidismo si fonda sulla somministrazione di L-tiroxina, a dosi sostitutive, tali cioè da normalizzare sia i valori degli ormoni tiroidei circolanti sia

quelli del TSH. Ovviamente nelle forme centrali, in cui il TSH è già ridotto, il monitoraggio della terapia si basa solo sul dosaggio degli ormoni tiroidei liberi. Come già sottolineato parlando delle tiroidi, vi è molto di rado un'indicazione chirurgica, limitatamente a quei casi nei quali vi sia il fondato sospetto di un'associata neoplasia maligna.

In rari casi l'ipotiroidismo non è dovuto all'insufficiente secrezione ormonale tiroidea, ma a un deficit d'azione degli ormoni tiroidei (*sindromi da resistenza agli ormoni tiroidei*). In queste forme geneticamente determinate, gli ormoni tiroidei hanno una ridotta efficacia periferica dovuta a mutazioni dei recettori nucleari con i quali gli ormoni tiroidei devono interagire per esplicare la loro azione. Il quadro biochimico è caratterizzato da livelli aumentati di TSH (come nell'ipotiroidismo primitivo) associati a un incremento compensatorio degli ormoni tiroidei (come nell'ipertiroidismo). Nonostante l'aumento di FT<sub>4</sub> e FT<sub>3</sub>, il quadro clinico è in genere di eutiroidismo (proprio per la resistenza a livello periferico).

## Patologia nodulare tiroidea e tumori della tiroide

---

La **patologia nodulare** tiroidea è molto frequente: noduli rilevabili all'ispezione o alla palpazione del collo si ritrovano nel 5-10% della popolazione generale, ma l'uso sempre più diffuso dell'ecografia ha permesso di evidenziare, in oltre il 30% della popolazione (fino al 50% nelle donne di età superiore a 60 anni), noduli non palpabili, la cui esistenza non era sospettabile all'esame clinico. I noduli tiroidei possono essere singoli, nel contesto di una tiroide normale, o multipli, nel contesto di una tiroide globalmente aumentata di volume (*gozzo nodulare*). La prevalenza della patologia nodulare tiroidea cresce con l'aumentare dell'età ed è maggiore nelle zone iodocarenti rispetto a quelle in cui l'apporto iodico è adeguato. Fortunatamente nella maggior parte dei casi i noduli tiroidei sono benigni: i tumori maligni della tiroide costituiscono non più del 5-10% di tutti i noduli.

Come illustrato nella [Tabella 12.5](#), i noduli tiroidei possono essere distinti in neoplastici e non neoplastici. Questi ultimi includono i noduli iperplastici, che si possono sviluppare spontaneamente o dopo interventi di tiroidectomia parziale, e i noduli infiammatori (o pseudonoduli), costituiti da cellule infiammatorie, che sono un reperto frequente nelle tiroiditi (acute, subacute, croniche autoimmuni). I noduli neoplastici possono essere di natura benigna (adenomi, cisti) o maligna. I noduli benigni possono essere funzionanti (scintigraficamente "tiepidi" o "caldi") e associarsi a iperfunzione tiroidea clinica o subclinica, oppure non funzionanti (scintigraficamente "freddi") e non accompagnati da modificazioni

della funzione tiroidea. I noduli neoplastici maligni includono carcinomi primitivi, che traggono origine dalle cellule follicolari (carcinomi differenziati e indifferenziati) o dalle cellule parafollicolari o cellule C (carcinoma midollare), linfomi e localizzazioni metastatiche di tumori di altri organi (Tab. 12.5).

**Tab. 12.5.** Classificazione dei noduli tiroidei.

**Non tumorali**

- Iperplastici
- Infiammatori
  - Tiroidite acuta
  - Tiroidite subacuta di De Quervain
  - Tiroidite cronica autoimmune

**Tumorali**

- Benigni
  - Adenomi (funzionanti e non funzionanti)
  - Cisti
- Maligni
  - Carcinomi
  - Linfomi
  - Sarcomi
  - Metastasi di tumori extratiroidei

L'elevata prevalenza della patologia nodulare e quella relativamente bassa dei tumori maligni tiroidei rendono necessario una diagnosi il più possibile precisa circa la natura dei noduli, al fine di evitare interventi chirurgici inutili. Ci sono *elementi anamnestici e obiettivi* che possono far sospettare la natura maligna di un nodulo tiroideo (Tab. 12.6). Essi includono:

- una pregressa irradiazione esterna nella regione del collo;
- l'età giovanile (< 20 anni) o avanzata (> 60 anni);
- una storia familiare di carcinoma midollare della tiroide;
- la rapida crescita (soprattutto se il paziente è già in terapia soppressiva con L-tiroxina);
- la consistenza dura e la superficie irregolare;
- l'adesione ai tessuti superficiali e profondi (scarsa motilità con la deglutizione);
- la presenza di linfadenomegalia latero-cervicale, sede di possibili metastasi;
- la presenza di disfagia o di disfonia, che potrebbero essere espressione, rispettivamente, di un'infiltrazione dell'esofago o del nervo laringeo inferiore (ricorrente).

**Tab. 12.6.** Elementi che fanno sospettare la natura maligna di un

### Clinici

- Pregressa irradiazione nella regione del collo
- Et  < 20 anni o > 60 anni
- Sesso maschile
- Storia familiare di carcinoma papillare o midollare della tiroide
- Rapida crescita
- Consistenza dura e superficie irregolare
- Adesione ai tessuti superficiali e profondi
- Linfadenomegalia latero-cervicale
- Disfagia e/o disfonia

### Ecografici

- Ipoeccogenicit 
- Assenza di alone ipoecogeno periferico
- Microcalcificazioni
- Margini irregolari o mal definiti
- Vascolarizzazione intranodulare
- Linfadenomegalia locoregionale

L'**ecografia tiroidea** fornisce informazioni molto utili dal punto di vista diagnostico. Elementi ecografici di sospetto sono:

- l'ipoeccogenicit  del nodulo;
- l'assenza di alone ipoecogeno perinodulare espressione della presenza di una capsula;
- la presenza di microcalcificazioni intranodulari;
- i margini irregolari o mal definiti del nodulo;
- la vascolarizzazione intranodulare, possibile espressione della neoangiogenesi (Tab. 12.6).

Purtroppo nessuno di questi elementi, preso singolarmente, ha una specificit  assoluta che consenta di discriminare con sicurezza una neoplasia benigna da un tumore maligno.

I noduli tiroidei non determinano alterazioni della funzione tiroidea, con l'eccezione degli adenomi tossici (cfr. paragrafo "[Tireotossicosi e ipertiroidismo](#)"). Dal punto di vista diagnostico, al di l  della clinica e dell'ecografia, cui si   gi  fatto cenno, un ruolo fondamentale   svolto dall'*agobiopsia con ago sottile* e dal successivo *esame citologico* sulle cellule cos  prelevate. Questo semplice esame ha molto spesso un carattere dirimente, consentendo cos  di ridurre il numero di interventi di tiroidectomia non necessari. Occorre rilevare, tuttavia, che in circa il 15% dei casi l'esame citologico fornisce, anche indipendentemente dall'esperienza di chi esegue l'agobiopsia, risposte inadeguate per una diagnosi di certezza (Tab. 12.7). Nei casi in cui la risposta sia inadeguata, l'esame deve essere ripetuto. Per una maggiore attendibilit  dell'esame, l'agobiopsia viene oggi quasi sempre eseguita sotto guida ecografica. La *tireoscintigrafia* non   utile



(con l'eccezione degli adenomi tossici): la maggior parte dei noduli sono non funzionanti ("freddi" alla scintigrafia) (Fig. 12.15), ma essi sono in larga maggioranza (circa il 90%) benigni. Nodulo "freddo" non è, dunque, sinonimo di tumore maligno, ma certamente questo tipo di nodulo deve essere sottoposto ad agobiopsia se di dimensioni superiori a 1 cm e/o sono presenti altri elementi di sospetto. Al contrario, i noduli "caldi" sono, salvo rarissime eccezioni, benigni, per cui in questi casi non è necessario eseguire l'agobiopsia e l'esame citologico. La Figura 12.16 propone un algoritmo diagnostico-terapeutico dei noduli tiroidei, basato, come accertamenti iniziali, sull'ecografia tiroidea e sul dosaggio del TSH (e degli ormoni tiroidei liberi). Se il nodulo è completamente cistico e la funzione tiroidea normale, si può procedere all'evacuazione. Molto spesso le cisti, però, recidivano, per cui in questi casi si può procedere a una nuova evacuazione immediatamente seguita dall'iniezione intracistica di etanolo (alcolizzazione) o, come preferito dalla maggior parte degli autori, all'exeresi chirurgica della cisti. Se il nodulo è ecograficamente misto o solido e la funzione tiroidea normale, è necessario procedere all'agobiopsia: il risultato dell'esame citologico, unitamente a considerazioni relative alle dimensioni del nodulo, guideranno la successiva condotta terapeutica (Fig. 12.16). Se il nodulo, solido o misto, si accompagna a ipertiroidismo (clinico o subclinico), verrà eseguita la scintigrafia tiroidea, che confermerà la diagnosi di adenoma tossico, la cui terapia, chirurgica o radiometabolica, sarà decisa sulla base dei criteri illustrati in un precedente paragrafo.

**Tab. 12.7.** Risultati dell'esame citologico su agobiopsia con ago sottile dei noduli tiroidei.

| Risultato citologico | Probabilità di malignità (%) |
|----------------------|------------------------------|
| Benigno              | 0                            |
| Sospetto             | 50-90                        |
| Maligno              | 95-100                       |
| Indeclinabile        | 10-20                        |

(Da: Schlumberger M, Pacini F (Eds.): Thyroid tumors. 2nd ed. Paris: Editions Nucleon; 2003; modificata.)

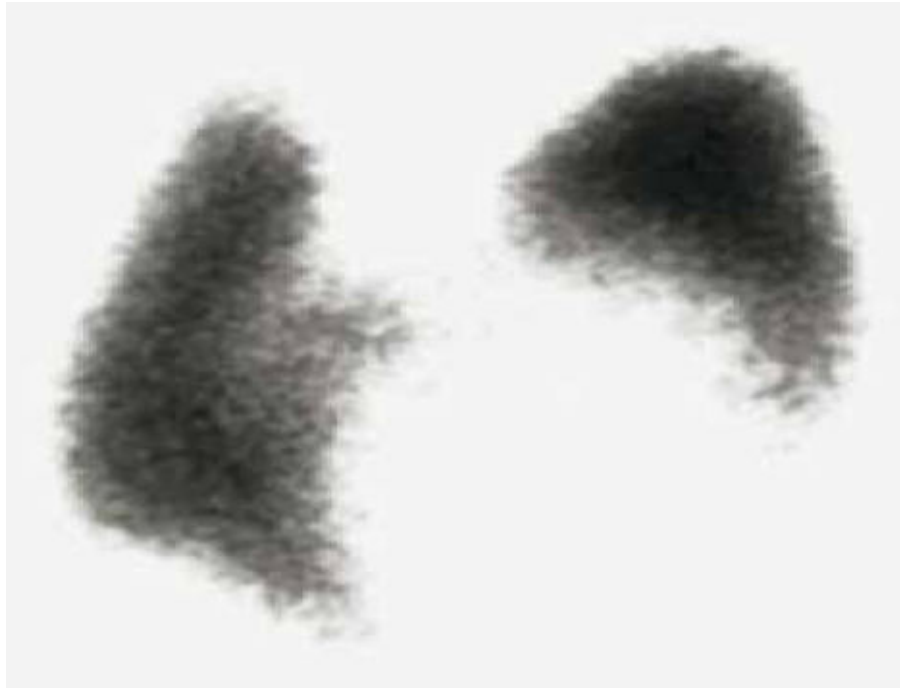


**Fig. 12.15.** Immagine scintigrafica di un nodulo “freddo” che occupa gran parte del lobo sinistro della tiroide e si estende all’istmo.

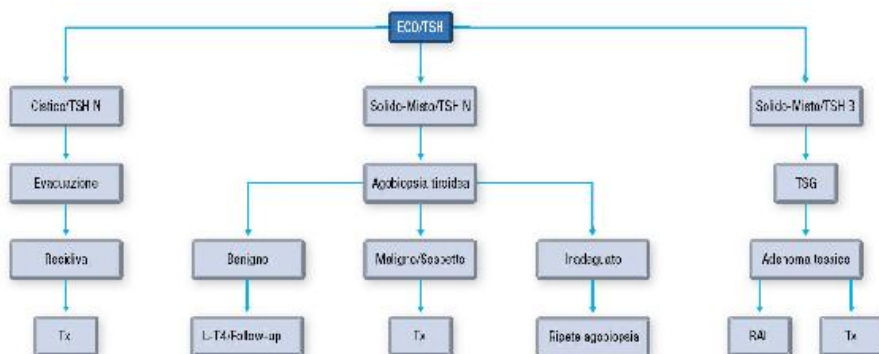


**Fig. 12.16.** Algoritmo diagnostico-terapeutico del nodulo tiroideo. Eco: ecografia tiroidea; L-T4: L-tiroxina; RAI: radioiodio; TSG: scintigrafia tiroidea; TSH B: TSH basso o soppresso; TSH N: TSH normale; Tx: tiroidectomia.

La *terapia* del nodulo tiroideo è *chirurgica* se vi sono sospetti di malignità o se il gozzo e/o i noduli sono, comunque, di dimensioni tali da causare fenomeni di compressione locale a carico della trachea, dell’esofago o dei vasi venosi del collo/mediastino. L’esplorazione chirurgica deve sempre prevedere l’indagine istologica estemporanea al congelatore; nel caso di adenoma si eseguirà un’emitiroidectomia; se invece sarà identificata una lesione carcinomatosa, allora

bisognerà procedere all'intervento più esteso di tiroidectomia totale.

Una possibile alternativa all'intervento chirurgico è rappresentata, nei casi non sospetti, dalla terapia soppressiva con L-tiroxina, che, più che determinare la regressione di noduli ben consolidati e di lunga data, può arrestarne l'ulteriore crescita o l'incremento di numero. La terapia con L-tiroxina viene, in questi casi, attuata con dosi tali da mantenere FT<sub>4</sub> e FT<sub>3</sub> nei limiti della norma e il TSH a concentrazioni subnormali (< 0,3-0,4 µU/mL) o indosabili. Poiché si utilizzano dosi lievemente soprafisiologiche di ormone tiroideo, non è indicato proseguire questa terapia oltre i 60 anni di età. È in ogni caso necessario monitorare, nelle donne in menopausa, eventuali modificazioni della massa ossea.

I **tumori maligni della tiroide** (Tab. 12.8) prendono prevalentemente origine dalle cellule follicolari della tiroide e spesso mantengono caratteristiche biologiche simili a quelle delle cellule normali, inclusa la capacità di captare lo iodio. Le forme differenziate (*carcinoma papillare* e *follicolare*) sono le più frequenti. Molto più rare sono le forme indifferenziate (*carcinoma anaplastico*), le forme di origine non epiteliale (*sarcomi* e *linfomi*), i tumori metastatici. Un'origine diversa ha il *carcinoma midollare della tiroide*, che origina non dalle cellule follicolari, ma dalle cellule parafollicolari (o cellule C) che producono la calcitonina (Tab. 12.8).

**Tab. 12.8.** Classificazione dei tumori maligni della tiroide.

### **Carcinomi dell'epitelio follicolare**

#### *Carcinoma papillare*

- Forma classica (70%)
- Incapsulato (10%)
- Variante follicolare (10%)
- A cellule alte (4%)
- Sclerosante diffuso (3%)
- A cellule chiare (2%)
- Altri istotipi (1%)

#### *Carcinoma follicolare*

#### *Carcinoma a cellule di Hürthle*

#### *Carcinoma indifferenziato (dedifferenziato e anaplastico)*

### **Carcinomi delle cellule parafollicolari (cellule C)**

#### *Carcinoma midollare*

- Sporadico (80%)
- Familiare (20%)
  - Carcinoma midollare familiare isolato
  - MEN 2a
    - Carcinoma midollare della tiroide (100%)
    - Feocromocitoma (50%)
    - Adenoma(i) paratiroideo(i) (30%)
  - MEN 2b
    - Carcinoma midollare della tiroide (100%)
    - Feocromocitoma (45%)
    - Neurinomi mucosi (100%)
    - *Habitus marfanoide*

## **Altri tumori maligni primitivi (rari)**

*Linfomi*

*Fibrosarcomi*

*Angiosarcomi*

*Teratomi*

## **Metastasi tiroidee di altri tumori**

*Carcinoma renale*

*Carcinoma mammario*

*Carcinoma polmonare*

*Carcinoma del colon*

*Carcinoma uterino*

*Melanoma*

---

MEN: Multiple Endocrine Neoplasia.

## **Carcinomi dell'epitelio follicolare**

I tumori differenziati della tiroide sono da 2 a 4 volte più frequenti nelle donne, anche se questa maggiore prevalenza diminuisce nel periodo prepuberale e dopo la menopausa, suggerendo un ruolo degli ormoni sessuali femminili nella patogenesi di queste neoplasie. Dal punto di vista eziopatogenetico, un ruolo fondamentale è svolto dal *riarrangiamento genico* che coinvolge proto-oncogeni come RET e TRK, mentre mutazioni della famiglia del gene *ras* sembrano svolgere un ruolo nella tumorigenesi iniziale e non sono limitate alle neoplasie maligne. Mutazioni inattivanti di oncosoppressori come p53 sono comuni nei carcinomi indifferenziati. Le *radiazioni ionizzanti esterne* aumentano il rischio di carcinoma papillare della tiroide, così come gli isotopi radioattivi dello iodio (si noti l'incremento dei tumori differenziati della tiroide, soprattutto nei giovani, dopo l'incidente al reattore nucleare di Chernobyl). L'*apporto iodico* ha anch'esso un ruolo, quanto meno nel determinare l'istotipo prevalente. Mentre, infatti, nelle zone iodo-sufficienti il carcinoma papillare rappresenta il 70-80% di tutti i tumori tiroidei differenziati, nelle zone iodocarenti vi è un aumento degli istotipi follicolari e anaplastici.

■ **Carcinoma papillare:** questo carcinoma differenziato si presenta nella sua forma classica come un tumore non incapsulato, con strutture papillari e follicolari: le papille hanno una struttura centrale fibrovascolare ricoperta da un singolo strato di cellule neoplastiche, che hanno un grande nucleo chiaro con invaginazioni citoplasmatiche (pseudoinclusi); nel 40-50% dei casi sono presenti calcificazioni (*corpi psammomatosi*). Il carcinoma papillare, del quale sono state descritte diverse varianti istopatologiche (Tab. 12.8), tende a metastatizzare soprattutto ai linfonodi locoregionali.

■ **Carcinoma follicolare:** questo istotipo è caratterizzato dalla proliferazione delle cellule follicolari, senza le strutture papillari sopra

descritte. Esso ha in genere un alto grado di differenziazione, per cui la diagnosi differenziale tra il carcinoma e il tumore follicolare benigno (adenoma follicolare) può spesso essere fatta solo sulla dimostrazione delle invasioni capsulare e vascolare, spesso molto limitate. A differenza del carcinoma papillare, il carcinoma follicolare tende a metastatizzare più frequentemente per via ematogena.

■ **Carcinoma a cellule di Hürthle:** costituisce la variante ossifila del carcinoma follicolare, di cui rappresenta il 15-20%. Le cellule di Hürthle che lo compongono sono grandi cellule poligonali con citoplasma eosinofilo. Il tumore a cellule di Hürthle è ben capsulato. Occorre ricordare che queste cellule si ritrovano, senza formare tumori, anche in altre malattie benigne della tiroide, come la tiroidite di Hashimoto e la malattia di Basedow. Rispetto ai carcinomi follicolare e papillare, il carcinoma a cellule di Hürthle tende a essere più aggressivo e a captare meno bene il radioiodio.

■ **Carcinoma indifferenziato (anaplastico):** questa forma molto aggressiva di tumore si sviluppa soprattutto negli anziani, spesso su un preesistente gozzo nodulare di vecchia data. Si presenta come una massa dura, adesa ai piani superficiali e profondi. Tende rapidamente a infiltrare le strutture viciniori (tessuti molli, trachea, esofago) rendendo impossibile una chirurgia radicale. Frequenti sono anche le metastasi a distanza, soprattutto ai polmoni. La morte sopravviene di solito in pochi mesi. Per la diagnosi preoperatoria si rimanda al paragrafo sulla patologia nodulare, giacché i tumori tiroidei si presentano come noduli tiroidei, anche se talora le localizzazioni metastatiche (soprattutto linfonodali) possono costituire la prima manifestazione del tumore.

La terapia dei carcinomi differenziati della tiroide è in prima istanza costituita dall'intervento chirurgico, che deve essere seguito dalla terapia radiometabolica con radioiodio.

### ***Terapia chirurgica***

La terapia delle neoplasie differenziate della tiroide consiste nella rimozione chirurgica. La tiroidectomia totale è considerata l'intervento chirurgico elettivo. Questo intervento è efficace e consente una sopravvivenza, oltre i 10 anni, dell'80% dei casi. L'intervento deve essere eseguito con massima meticolosità, conservando le paratiroidi e rispettando i nervi ricorrenti. La tiroidectomia totale è giustificata dalla frequenza di tumori multifocali e dall'incidenza del 7% di recidive nel lobo controlaterale quando esso viene risparmiato. La tiroidectomia totale consente, inoltre, una più precisa valutazione della scintigrafia corporea totale con radioiodio nel successivo monitoraggio dei pazienti operati.

Quando i linfonodi della catena latero-cervicale sono macroscopicamente coinvolti o presentano la caratteristica colorazione (blu nera) del linfonodo metastatico, si procede anche allo svuotamento delle stazioni linfatiche. La frequente adesione

dei linfonodi alla vena giugulare e la loro fissità ad altre strutture adiacenti possono talora imporre la necessità di interventi demolitivi più radicali, con ablazione bilaterale del muscolo sternocleidomastoideo. Se nei casi di carcinoma papillifero lo svuotamento delle stazioni linfonodali cervicali può essere occasionale, esso deve sempre essere eseguito nei pazienti con carcinoma midollare, poiché in essi il coinvolgimento linfonodale è assai frequente. Lo svuotamento linfonodale preventivo non viene quasi mai effettuato nei pazienti con carcinoma follicolare, poiché la metastatizzazione ai linfonodi locoregionali è particolarmente rara.

### ***Terapia con radioiodio***

L'intervento chirurgico deve essere completato dalla terapia radiometabolica con radioiodio. Questa terapia sfrutta il fatto che le cellule neoplastiche mantengono la capacità propria delle cellule tiroidee normali di captare lo iodio.

La somministrazione di una dose ablativa di radioiodio (30-100 mCi) dopo l'intervento chirurgico ha lo scopo di distruggere i residui tiroidei, facilitando il successivo follow-up del paziente, in quanto anche le eventuali metastasi linfonodali o a distanza conservano la capacità iodofissante. La terapia radiometabolica ablativa viene eseguita 30-45 giorni dopo l'intervento chirurgico, in condizioni di ipotiroidismo: 7-15 giorni dopo la somministrazione della dose di radioiodio viene eseguita la scintigrafia corporea totale (WBS, Whole Body Scan), che, oltre al residuo tiroideo, può già mettere in evidenza eventuali metastasi locali o a distanza. Poiché il tumore differenziato della tiroide è TSH-dipendente, il paziente, subito dopo la terapia radiometabolica, viene messo in terapia TSH-soppressiva con L-tiroxina, la cui dose varia da individuo a individuo (di solito tra 2,0-2,5 µg/kg di peso corporeo/die) e deve essere mantenuta a livelli tali da ottenere valori normali di FT<sub>4</sub> e FT<sub>3</sub> e indosabili (< 0,01 µU/mL) di TSH. La terapia con L-tiroxina potrà essere fatta con dosi sostitutive, mantenendo il TSH nei limiti della norma (tra 1 e 2 µU/mL) quando il paziente ha una ben documentata e stabile remissione della malattia. Il dosaggio della Tg non è utile come marker tumorale prima dell'intervento di tiroidectomia, mentre è fondamentale nel follow-up del paziente.

Ritrovare livelli dosabili/elevati di Tg non solo in sospensione di terapia, cioè in ipotiroidismo, ma, a maggior ragione, anche nel corso della terapia TSH-soppressiva con L-tiroxina, è un sicuro indice di attività di malattia persistente (residuo tiroideo e/o metastasi). Occorre ricordare che la presenza di anticorpi anti-Tg circolanti può causare valori falsamente bassi/indosabili di Tg. Il follow-up successivo richiede un controllo ecografico, dei livelli di Tg e dell'adequatezza della terapia con L-tiroxina dopo 6 mesi e la ripetizione del WBS dopo 12 mesi (18 mesi in caso di tumori a basso rischio). Il WBS viene eseguito in sospensione di terapia, sfruttando l'aumento del TSH endogeno legato all'ipotiroidismo. Una recente, valida alternativa è rappresentata dalla stimolazione con TSH umano ricombinante (rhTSH) in condizioni di eutiroidismo, mentre cioè il paziente prosegue la terapia con L-tiroxina. Dopo stimolazione (2 iniezioni im di 0,9 mg di rhTSH per 2 giorni consecutivi) si somministra la dose tracciante di radioiodio e si esegue il WBS senza che il paziente debba sopportare i fastidiosi disturbi legati all'ipotiroidismo da sospensione. Il rhTSH può anche essere impiegato a scopo diagnostico nel follow-up del paziente: in questo caso, dopo le due iniezioni di rhTSH, si dosa la Tg circolante: se essa rimane indosabile (in assenza di anticorpi anti-Tg interferenti), si considera il paziente libero da malattia; se invece la Tg aumenta dopo stimolazione, si procede al WBS e a eventuale nuova dose terapeutica di radioiodio. Dopo un WBS di controllo negativo (o il rilievo di Tg indosabile dopo stimolazione con rhTSH), si continua con controlli annuali di

ecografia del collo, dosaggio della Tg e valutazione dell'adeguatezza della terapia (FT4, FT3 e TSH). Se, invece, c'è evidenza di persistenza della malattia, viene reiterata la terapia con radioiodio. In un paziente sottoposto a terapia chirurgica per il tumore e a successivo trattamento radiometabolico, la chirurgia ha ancora un ruolo nel caso di recidive locali o metastasi linfonodali che non fissano il radioiodio (usualmente per un processo di dedifferenziazione), macrometastasi polmonari operabili (le micrometastasi sono di solito responsive al radioiodio), metastasi ossee aggredibili chirurgicamente (anche perché di solito poco sensibili alla terapia radiometabolica).

Complessivamente la prognosi dei carcinomi differenziati della tiroide è molto buona, con una sopravvivenza a 10 anni dell'80-95%. Dal 5 al 20% dei pazienti ha recidive locali o metastasi locoregionali, il 10-15% presenta metastasi a distanza. Tra i fattori che influenzano la prognosi a distanza vi sono l'età del paziente, l'istotipo del tumore, l'estensione della malattia al momento della diagnosi.

Nei carcinomi tiroidei indifferenziati (dedifferenziati o anaplastici) la terapia chirurgica ha un'efficacia limitata, perché per le caratteristiche del tumore (rapida crescita e infiltrazione delle strutture del collo) l'exeresi radicale è quasi sempre impossibile. La radioterapia esterna, spesso impiegata dopo l'atto chirurgico, fornisce risultati in genere insoddisfacenti. Anche la chemioterapia con diverse combinazioni di farmaci si è rivelata del tutto inefficace. Qualunque sia la terapia tentata, la sopravvivenza media di questi pazienti è di 3-6 mesi.

## Carcinoma midollare

Il carcinoma midollare prende origine dalle cellule parafollicolari o cellule C, produttrici di calcitonina, e costituisce il 10% circa dei tumori tiroidei. Si può presentare in forma *sporadica* (80% dei casi), di solito nella quarta-quinta decade di vita, o *familiare* (20% dei casi), di solito a esordio più precoce, nell'ambito, per lo più, delle *sindromi MEN* (Multiple Endocrine Neoplasia, neoplasie endocrine multiple) o, meno frequentemente, come patologia tiroidea isolata (*carcinoma midollare familiare*). Nell'ambito delle MEN, il carcinoma midollare viene ritrovato in tutti i casi di MEN 2a – insieme al feocromocitoma (50% dei casi) e ad adenomi paratiroidei (30% dei casi) responsabili di iperparatiroidismo – e MEN 2b – insieme a feocromocitoma (45% dei casi), neurinomi mucosi multipli (100% dei casi) e *habitus marfanoide* –, trasmessi come carattere autosomico dominante. Il carcinoma midollare riscontrato nella MEN 2b è molto più aggressivo di quello ritrovato nell'ambito di una MEN 2a. Mutazioni germinali puntiformi del proto-oncogene RET, localizzato sul cromosoma 10, sono responsabili della MEN 2 nel 95% dei casi e del carcinoma midollare familiare nell'85% dei casi. Mutazioni somatiche (presenti, cioè, solo nel tessuto tumorale) si riscontrano in circa un terzo dei pazienti con carcinoma midollare sporadico. L'analisi genetica ha profondamente cambiato l'approccio terapeutico, in quanto la dimostrazione della mutazione di RET nei parenti di pazienti affetti da carcinoma midollare familiare costituisce di per sé l'indicazione alla tiroidectomia profilattica, anche in assenza di evidenza di tumore o di

modificazioni dei livelli circolanti di calcitonina.

Il carcinoma midollare si presenta come una lesione bianca o rossastra, dura, istologicamente caratterizzata da strati di cellule fusate, rotonde o poligonali separate da stroma fibroso, con depositi di amiloide tra le cellule neoplastiche. L'immunoistochimica con anticorpi anticalcitonina è di estremo ausilio nei casi in cui gli aspetti istopatologici non siano immediatamente distinguibili da un carcinoma a cellule di Hürthle o da un carcinoma anaplastico. Mentre le forme familiari sono bilaterali e multicentriche, quelle sporadiche sono in genere tumori singoli, e in queste forme manca di solito l'iperplasia delle cellule C che si riscontra nelle forme familiari. Il carcinoma midollare della tiroide metastatizza precocemente nei linfonodi paratracheali e latero-cervicali, ma dà frequentemente metastasi a distanza, soprattutto ai polmoni, al fegato e alle ossa. Dal punto di vista diagnostico, di estrema importanza è la determinazione dei livelli circolanti di calcitonina. Mentre la Tg è un marker importante dei tumori differenziati della tiroide solo dopo l'intervento chirurgico, il rilievo di elevati valori di calcitonina circolante prima della tiroidectomia consente di confermare il diagnostico di carcinoma midollare e, dopo l'intervento, dà indicazioni attendibili sulla presenza/assenza di malattia residua. Nei casi dubbi in cui i valori di calcitonina non siano molto elevati, l'aumentata e patologica produzione dell'ormone può essere messa in evidenza dall'iperrisposta al test di stimolazione con pentagastrina o con carico di calcio.

La terapia con radioiodio non ha un ruolo nel carcinoma midollare, giacché le cellule parafollicolari, proprio per la diversa origine, non hanno la capacità di captare lo iodio. Pertanto la prognosi del carcinoma midollare dipende in larga misura dalla precocità della diagnosi e, soprattutto, dalla radicalità dell'exeresi chirurgica. L'intervento minimo è costituito dalla tiroidectomia totale e dallo svuotamento dei linfonodi del compartimento centrale; l'eventuale dissezione di altre catene linfonodali dipende dalla presentazione clinica e dalla stadiazione preoperatoria verificata all'atto dell'intervento chirurgico. Se, dopo l'intervento, la calcitonina è indosabile basalmente e dopo stimolo con pentagastrina, ci sono buone possibilità che si sia ottenuta una cura definitiva del tumore. Se invece la calcitonina è ancora dosabile/elevata, un reintervento sul collo è indicato se è possibile documentare la presenza di recidive o metastasi locali, così come può essere proposta l'exeresi di metastasi aggredibili chirurgicamente al fegato o ai polmoni. La radioterapia esterna, la chemioterapia e la terapia con analoghi della somatostatina hanno fornito risultati del tutto insoddisfacenti. Prendendo in considerazione tutti gli stadi della malattia, la sopravvivenza a 10 anni è di circa il 50-60%. Sorprendentemente la sopravvivenza può essere in molti casi prolungata e la qualità della vita accettabile anche in presenza di un quadro di diffusa metastatizzazione.

## **Altri tumori tiroidei**

La tiroide è raramente sede di altri tumori maligni (Tab. 12.8). Tra



questi si ricordano soprattutto i *linfomi*, che costituiscono circa l'1% di tutti i tumori maligni tiroidei. Più frequentemente essi si sviluppano in pazienti con tiroidite cronica autoimmune di Hashimoto e si presentano come una massa nella regione anteriore o antero-laterale del collo, a rapida crescita (in questo simile al carcinoma anaplastico), non dolente, con segni e sintomi da compressione/infiltrazione delle strutture del collo. Anche se il rischio di sviluppare un linfoma aumenta di 60-70 volte nei pazienti con tiroidite cronica autoimmune di Hashimoto, solo lo 0,3-0,5% di questi pazienti sviluppa questa neoplasia. Si tratta in gran parte di linfomi a grandi cellule B, frequentemente considerati come linfomi MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue).

La terapia deve essere guidata dall'estensione del linfoma (localizzato al collo? disseminato?). La chirurgia ha un ruolo limitato (biopsia per caratterizzazione, *debulking*), essendo il trattamento costituito essenzialmente dalla chemioterapia e/o dalla radioterapia esterna.

Altri tumori maligni della tiroide, come *fibrosarcomi*, *angiosarcomi*, *teratomi*, sono eccezionalmente rari. La terapia delle *metastasi tiroidee* deve essere inquadrata nel più ampio quadro della terapia della neoplasia primitiva.

## Tecnica chirurgica

La storia della chirurgia della tiroide è rappresentativa dell'evoluzione di acquisizioni progressive in medicina, in particolare in anatomia, fisiologia, fisiopatologia, diagnostica e nelle tecniche chirurgiche. Queste hanno permesso un continuo miglioramento dell'approccio diagnostico e terapeutico delle patologie tiroidee. Per esempio, l'introduzione in medicina dell'ecografia e della scintigrafia tiroidea ha sicuramente migliorato l'approccio diagnostico alla ghiandola. In generale, gli aspetti fondamentali da attuare durante una tiroidectomia sono:

- conservare le ghiandole paratiroidi;
- evitare lesioni del nervo laringeo ricorrente bilateralmente;
- effettuare un'accurata emostasi e ottenere un eccellente risultato estetico.

Il paziente è posizionato supino sul letto operatorio con il collo iperesteso. I tempi dell'intervento chirurgico sono i seguenti:

- incisione cutanea a collare secondo Kocher (Fig. 12.17);
- mobilizzazione dei lembi cutanei;
- apertura del rafe mediano cervicale;
- divaricazione e/o sezione dei muscoli pretiroidei;
- legatura del peduncolo vascolare superiore;
- identificazione delle ghiandole paratiroidi;
- identificazione del nervo laringeo ricorrente;
- asportazione del lobo tiroideo;
- isolamento e asportazione del lobo piramidale;
- apposizione di drenaggi nelle logge di dissezione;

- chiusura anatomica della ferita.



**Fig. 12.17.** Incisione chirurgica secondo Kocher.

Anche nella chirurgia della tiroide, in questi ultimi 10 anni, sono state proposte e applicate nuove e interessanti tecnologie.

### ***Chirurgia mininvasiva***

La storia della chirurgia della tiroide inizia con i contributi di Billroth, Kocher e Halsted. Da allora, notevoli progressi sono stati fatti: per esempio, la chirurgia mininvasiva videoassistita (MIVAT, Mini-Invasive Video-Assisted Thyroidectomy), proposta e sviluppata dal professor Paolo Miccoli, la tiroidectomia sopraclavicolare introdotta da Gagner, l'approccio anteriore toraco-ascellare descritto da Ikeda. Tutte queste procedure possono essere svolte anche in anestesia locale, con blocco cervicale. La tecnica mininvasiva più adottata in Italia e all'estero al momento è quella proposta da Miccoli.

Attraverso un'incisione centrale unica di 15-20 mm alla base del collo, circa 4 volte inferiore rispetto a quella dell'intervento tradizionale, e una retrazione esterna con divaricatori senza insufflazione, si introducono strumenti operatori dedicati e una telecamera a fibre ottiche di 5 mm di diametro. Ciò consente di condurre l'operazione attraverso un'incisione estremamente ridotta e di visualizzare al meglio le strutture anatomiche come i nervi ricorrenti e le paratiroidi, rendendo quindi sicuro l'intervento.

L'accesso centrale che caratterizza la tiroidectomia videoassistita consente infatti un buon dominio su tutti e due i lobi tiroidei, rendendo agevole sia la tiroidectomia totale sia l'esplorazione delle ghiandole paratiroidi, senza cicatrici aggiuntive e in un tempo ragionevole. Rispetto all'intervento tradizionale, offre un miglior risultato estetico e una riduzione del dolore nel postoperatorio. Le indicazioni a questo tipo di intervento sono un nodulo dominante tiroideo non superiore ai 35 mm di diametro maggiore, un volume tiroideo stimato ecograficamente non eccedente i 20 mL; all'esame citologico su agoaspirato si devono riscontrare una patologia

follicolare, nodulare benigna o un carcinoma papillare a basso rischio.

Le controindicazioni all'intervento sono:

- la presenza di una linfadenopatia cervicale sospetta;
- una patologia neoplastica avanzata;
- la tiroidite;
- la malattia di Basedow;
- un elevato volume tiroideo stimato (gozzo immerso);
- la chirurgia reiterativa.

### ***Monitoraggio intraoperatorio del nervo laringeo ricorrente***

Lahey (1938), Jatzko (1994) e Hermann (2002) hanno dimostrato che la dissezione estensiva dei nervi laringei ricorrenti facilita il controllo visivo dell'integrità del nervo durante la resezione tiroidea ed è pertanto più sicura della chirurgia eseguita senza l'identificazione del nervo laringeo ricorrente. L'identificazione critica dei nervi ricorrenti è stata accettata come metodo sicuro per ridurre la morbidità delle corde vocali prima di dissezionare la ghiandola tiroidea. Tuttavia, una lesione dei nervi laringei ricorrenti si può verificare perfino nei casi in cui non è presente un'anatomia aberrante del nervo laringeo o nei casi di identificazione e dissezione del nervo. Inoltre, nei casi di rimozione dei linfonodi centrali, tireotossicosi, gozzo retrosternale o gigante, o tiroiditi è spesso difficile ottenere una sicura identificazione del nervo. Per tale motivo, il neuromonitoraggio intraoperatorio (IONM, IntraOperative Nerve Monitoring) è stato proposto e applicato in aggiunta alla pratica standard dell'identificazione visiva e alla dissezione dei nervi ricorrenti durante la chirurgia tiroidea, per prevenire la paralisi del nervo laringeo. Recenti lavori evidenziano che il monitoraggio tramite sistema IONM dei nervi laringei migliora l'esito della chirurgia tiroidea, facilitando l'identificazione precoce dei nervi, la loro dissezione e riducendo la morbidità ricorrentiale.

Questo tipo di monitoraggio si avvale di un sistema non invasivo per potenziali evocati, capace di erogare una corrente di stimolazione monopolare o bipolare di intensità variabile tra 0,01 e 3 mA. Il sistema di rilevazione della risposta consiste in tubi endotracheali dedicati dotati di elettrodi di superficie, posizionabili a livello delle corde vocali: nel momento in cui la corda vocale si contrae, un allarme sonoro rileva il fenomeno.

### ***Emostasi e dissezione***

La tiroide è una ghiandola molto vascularizzata: per tale motivo ogni procedura deve essere accurata, al fine di ottenere la maggiore sicurezza. L'emostasi può essere raggiunta tramite la classica tecnica di legatura singola, doppia selettiva o con punto transfixio e sezione dei vasi, oppure attraverso la diatermocoagulazione, le clip emostatiche, e recentemente l'uso di dispositivi ad alta energia come il dissettore a ultrasuoni. Più raramente l'emostasi può essere ottenuta con l'utilizzo di differenti agenti emostatici riassorbibili.

### ***Nuovi test genetici***

La neoplasia endocrina multipla di tipo 2a è una malattia ereditaria autosomica caratterizzata da una mutazione sul gene *RET*, facilmente identificabile grazie a nuovi screening genetici. È noto che quasi tutte le persone colpite da MEN sviluppano il cancro midollare della tiroide in giovane età ed è proprio questa la loro causa di morte più frequente. Il cancro midollare tiroideo è un tumore aggressivo e pochi sono i risultati positivi ottenuti con il trattamento dei soggetti

sintomatici: non esistono, infatti, terapie sistemiche e tanto la radio- quanto la chemioterapia sono poco efficaci. La tiroidectomia potrebbe quindi rappresentare l'unico modo efficace per aumentare la sopravvivenza dei soggetti affetti da neoplasia endocrina multipla. Numerosi autori consigliano pertanto di sottoporre a tiroidectomia profilattica precoce giovani asintomatici affetti da MEN.

## Complicanze dopo tiroidectomia

Le complicanze nella chirurgia della tiroide possono essere suddivise in *general*i e *specific*he; le ultime sono direttamente correlate alla tecnica chirurgica. Esempi di complicanze generali sono quelle cardiovascolari (infarto del miocardio), respiratorie (polmoniti) e urinarie (infezioni). Complicanze specifiche includono la disfonia, che risulta da una lesione del nervo ricorrente laringeo, l'ipoparatiroidismo e il sanguinamento postoperatorio. I nervi a rischio durante l'intervento di tiroidectomia sono il nervo laringeo ricorrente e la branca esterna del nervo laringeo superiore. Altre complicanze, come le lesioni iatrogene all'esofago, al dotto toracico, alla giugulare e alla carotide, sono estremamente rare e in genere si possono verificare nei casi di gozzi di notevoli dimensioni e di tumori invasivi.

■ **Paralisi del nervo laringeo ricorrente:** nei centri di riferimento, l'incidenza delle lesioni ricorrentiali è inferiore all'1%. Un'accurata dissezione e identificazione del nervo laringeo ricorrente durante l'intervento chirurgico determina una significativa riduzione della lesione del nervo stesso. Di fondamentale importanza è la conoscenza dell'anatomia e delle possibili varianti del decorso del nervo laringeo ricorrente. Fattori associati a una maggiore incidenza di lesioni ricorrentiali sono:

- l'esperienza del chirurgo;
- i reinterventi;
- i tumori maligni della tiroide;
- i gozzi di notevoli dimensioni;
- le tiroiditi.

C'è differenza di opinioni tra gli autori su quanto tempo debba trascorrere prima che, da una paralisi transitoria, si passi a una paralisi permanente. Alcuni autori attendono la completa remissione dei sintomi fino a 6 mesi; altri, invece, per considerare questa paralisi come permanente, giungono fino a 15 mesi. La paralisi transitoria delle corde vocali è dovuta presumibilmente a edema del nervo. La paralisi unilaterale del ricorrente è più frequente della bilaterale. La corda vocale lesa rimane fissa in posizione mediana o paramediana e

rende difficile la chiusura della glottide durante la deglutizione, la tosse e la fonazione. La paralisi bilaterale del nervo ricorrente è una delle più gravi tra le complicanze immediate degli interventi sulla tiroide. La lesione interessa contemporaneamente entrambi i ricorrenti, potendo determinare un'ostruzione delle vie aeree superiori. È presente un laringospasmo e, se l'ostruzione è grave, si esegue una tracheotomia.

■ **Emorragia postoperatoria:** in generale, il sanguinamento dopo l'intervento può richiedere l'ausilio di trasfusioni di sangue o il reintervento per un controllo più accurato della fonte emorragica; quest'ultima possibilità è più frequente nella chirurgia della tiroide, per gli effetti compressivi degli ematomi sulla trachea e le successive dispnea ingravescente e asfissia. Il reintervento per il controllo dell'emorragia può determinare inoltre altre sequele chirurgiche, quali la lesione del nervo laringeo ricorrente. L'incidenza riportata in letteratura di ematomi sintomatici dopo tiroidectomia varia dallo 0,1 al 2%. Le cause principali che favoriscono la comparsa dell'ematoma sono da ricercare in un cedimento di qualche legatura vascolare, un difettoso controllo dell'emostasi sul campo operatorio, un incremento della pressione venosa che favorisce, in particolare, la riapertura delle vene di più piccole dimensioni cauterizzate durante l'intervento, un incremento della pressione intratoracica secondario, per esempio, a vomito o tosse durante l'estubazione o nell'immediato periodo postoperatorio. Il sanguinamento si manifesta con una tumefazione della base del collo accompagnata da stillicidio ematico dalla ferita, dal drenaggio, dolore e dispnea. L'emorragia deve essere subito arrestata e l'eventuale ematoma evacuato mediante la riapertura della ferita, da effettuare in camera operatoria. Il rischio di sanguinamento è maggiore, rispetto ad altri interventi sulla tiroide, nelle tiroidectomie per malattia di Basedow, a causa dell'aumentata vascolarizzazione della ghiandola.

■ **Ipoparatiroidismo:** secondario a interventi sulla ghiandola tiroide, è una seria complicanza. L'incidenza è molto variabile, solitamente compresa tra lo 0 e il 15% circa, e dipende sia dalla patologia sottostante sia dal tipo di intervento. L'incidenza aumenta con l'estensione della resezione, anche se vi sono altri fattori, come per esempio i reinterventi, il carcinoma, la malattia di Basedow, il gozzo a localizzazione mediastinica. L'ipoparatiroidismo temporaneo è definito come una transitoria richiesta di calcio per la terapia dell'ipocalcemia sintomatica postoperatoria. Per ipocalcemia sintomatica transitoria si intende un livello di calcio sierico al di sotto di 9 mg/dL, con una sintomatologia che recede entro 180 giorni con terapia sostitutiva. Il tempo che intercorre tra l'intervento e l'esordio

della sintomatologia può variare da un giorno a una settimana. I primi disturbi a comparire sono le parestesie. Nel 70% dei casi si osserva l'insorgere di crisi tetaniche con crampi agli arti e spasmi. Lo spasmo "carpale" è una flessione involontaria di gomito, polso e articolazioni metacarpo-falangee a cui si associa l'estensione delle interfalangee e l'adduzione del pollice (la cosiddetta "mano da ostetrico"). È dimostrabile la presenza di un'ipocalcemia latente mediante la manovra di Chvostek (irritabilità del nervo faciale a stimoli meccanici) e la manovra di Trousseau (spasmo carpale dato dall'arresto della vascolarizzazione del braccio). Le cause dell'insufficienza paratiroidea sono la rimozione accidentale di una o più paratiroidi, oppure la devascolarizzazione causata o dalla lesione diretta del peduncolo vascolare o come risultato di un'emorragia. L'apporto vascolare delle ghiandole paratiroidi superiori e inferiori, nella maggior parte dei casi, deriva dall'arteria tiroidea inferiore. Occasionalmente l'apporto vascolare di quelle superiori può derivare dall'arteria tiroidea superiore o da anastomosi tra l'arteria tiroidea superiore e quella inferiore. È importante, quindi, che durante l'intervento chirurgico l'arteria tiroidea inferiore sia legata più prossimalmente possibile alla capsula tiroidea, al fine di evitare la devascolarizzazione delle paratiroidi. Inoltre, l'arteria tiroidea superiore e i rapporti della sua branca posteriore per le paratiroidi devono essere identificati prima della loro legatura. Durante l'intervento chirurgico, secondariamente sia all'asportazione accidentale sia all'interruzione dell'apporto vascolare, la ghiandola paratiroidea può essere trapiantata in un'apposita "tasca" nel muscolo sternocleidomastoideo: questa è la migliore opzione per mantenere la vitalità e quindi il funzionamento della ghiandola paratiroide.

Diverso è il meccanismo fisiopatologico dell'insufficienza paratiroidea transitoria nel paziente ipertiroidico. La dimostrazione che la tireotossicosi si accompagna a una depressione più o meno profonda del metabolismo del calcio, con relativa osteodistrofia, ha portato all'ipotesi che dopo l'intervento possa intervenire un aumento del riassorbimento del calcio da parte dello scheletro distrofico, con conseguente ipocalcemia, sindrome definita *hungry bone*. Il principale approccio terapeutico all'ipoparatiroidismo è rappresentato dalla somministrazione di calcio (ev o per os), e, soprattutto se sintomatico, di preparati vitaminici che ne favoriscono l'assorbimento.

■ **Complicanze della ferita:** sono rappresentate dai sieromi e dalle infezioni della ferita. Possono rendere non ideale il decorso postoperatorio, determinando problemi di natura estetica della ferita e prolungamento della degenza, con rialzi febbrili accompagnati da edema, arrossamento della ferita e raccolte infette. La letteratura

medica è scarsa di documentazione della reale incidenza delle complicanze della ferita dopo chirurgia della tiroide. Negli interventi puliti, come quelli tiroidei, l'incidenza delle infezioni della ferita è dell'1-4%.

■ **Crisi tireotossica:** è una grave e temibile ma rara complicanza dell'ipertiroidismo, caratterizzata da un improvviso aggravamento dell'iperfunzione tiroidea con comparsa di sintomi eventualmente assenti. Tale crisi insorge solitamente in occasione di interventi chirurgici in pazienti non adeguatamente preparati, in concomitanza di malattie infettive, durante il parto, in fase di diabete scompensato o durante infarto del miocardio. Le manifestazioni cliniche più rilevanti sono rappresentate da:

- *ipertermia*, che può raggiungere e superare i 40 °C ed è associata a vampate di calore e a profusa sudorazione;
- *tachicardia* o tachiaritmia da fibrillazione atriale;
- *tremore*, con imponente agitazione psicomotoria e talora delirio;
- *sintomi gastrointestinali*, quali nausea, vomito e diarrea.

La crisi tireotossica può portare a morte il paziente per collasso cardiocircolatorio. Un'antica ipotesi supponeva come condizione determinante della crisi tireotossica un'improvvisa immissione in circolo di ormoni tiroidei (involontarie manovre di spremitura della tiroide durante l'intervento; brusca e massiva citolisi dopo terapia con radioiodio). Tuttavia la determinazione dei livelli di T<sub>3</sub> e di T<sub>4</sub> circolanti dimostra che questi ormoni, nella fase di crisi, non sono particolarmente elevati. Attualmente si ritiene che la crisi tireotossica sia scatenata dall'aumentata responsività alle catecolamine.

### **Lettere suggerite**

Alsanea O, Clark OH. Surgical therapy of Graves' disease. In: Rapoport B, McLachlan SM (Eds.): Graves' disease – pathogenesis and treatment. Boston: Kluwer Academic Publ; 2000; pp. 169-83.

American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM et al.: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.

Bartalena L, Vitti P. Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. In: Pinchera A (Ed.): Endocrinology and metabolism. London: McGraw-Hill; 2001; pp. 161-72.

Bartalena L, Tanda ML, Bogazzi F et al. An update on pharmacological management of hyperthyroidism due to Graves' disease. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:851.

Beazley RM. Carcinoma of follicular epithelium: surgical therapy. In: Braverman LE, Utiger RD, (Eds.): *Werner's and Ingbar's The Thyroid – A fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005; pp. 927-34.

Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2007;246(3):375-81.

Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland:

- surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg* 2000;24:891.
- Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Color flow Doppler sonography of the thyroid. In: Baskin HJ, (Ed.): *Thyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA biopsy*. Kluwer Academic Publ; 2000; pp. 215-38.
- Chiovato L, Martino E. Thyroiditis. In: Pinchera A, (Ed.): *Endocrinology and metabolism*. London: McGraw-Hill; 2001; pp. 189-98.
- Dionigi G, Chiang FY, Hui S et al. Continuous Intraoperative Neuromonitoring (C-IONM) Technique with the Automatic Periodic Stimulating (APS) Accessory for Conventional and Endoscopic Thyroid Surgery. *Surg Technol Int* 2015 May;26:101-14.
- Dionigi G, Bacuzzi A, Boni L et al. Influence of new technologies on thyroid surgery: state of the art. *Expert Rev Med Devices* 2005;2:547.
- Dionigi G, Lombardi D, Lombardi CP et al; Working Group for Neural Monitoring in Thyroid and Parathyroid Surgery in Italy. Intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery: a point prevalence survey on utilization, management, and documentation in Italy. *Updates Surg* 2014 Dec;66(4):269-76. doi: 10.1007/s13304-014-0275-y. Epub 2014 Dec 3.
- Dralle H, Sekulla C, Lorenz K et al. German IONM Study Group. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *World J Surg* 2008;32(7):1358-66.
- Fontenot TE, Randolph GW, Setton TE et al. Does intraoperative nerve monitoring reliably aid in staging of total thyroidectomies? *Laryngoscope* 2015 Jan 19. doi: 10.1002/lary.25133. [Epub ahead of print]
- Gagel RF, Hoff AO, Cote GJ. Medullary thyroid carcinoma. In: Braverman LE, Utiger RD, (Eds.): *Werner's and Ingbar's The Thyroid – A fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005; pp. 967-88.
- Hermann M, Alk G, Roka R et al. Laryngeal recurrent nerve injury in surgery for benign thyroid disease: effect of nerve dissection and impact of individual surgeon in more than 27,000 nerve at risk. *Ann Surg* 2002;235:261.
- Kandil E, Mohamed SE, Deniwar A et al. Electrophysiologic identification and monitoring of the external branch of superior laryngeal nerve during thyroidectomy. *Laryngoscope*. 2015 Jan 13. doi: 10.1002/lary.25139. [Epub ahead of print]
- Kartush JM, Naumann I. Laryngeal nerve monitoring. *Neurodiagn J* 2014 Sep;54 (3):227-59. Review.
- Kim HY, Tufano RP, Randolph G et al; Korean Intraoperative Neural Monitoring Society (KINMoS). Impact of Positional Changes in Neural Monitoring Endotracheal Tube on Amplitude and Latency of Electromyographic Response in Monitored Thyroid Surgery - Results from the Porcine Experiment. *Head Neck* 2015 Jun 3. doi: 10.1002/hed.24145. [Epub ahead of print]
- Miccoli P, Minuto MN, Ugolini C et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy for benign thyroid disease: an evidence-based review. *World J Surg* 2008;32(7):1333-40.
- Pardal-Refoyo JL, Ochoa-Sangrador C. Bilateral recurrent laryngeal nerve injury in total thyroidectomy with or without intraoperativeneuromonitoring. Systematic review and meta-analysis. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2015 May 26. pii: S0001-6519(15)00053-9. doi: 10.1016/j.otorri.2015.02.001. [Epub ahead of print].
- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646.
- Sarkis LM, Zaidi N, Norlén O et al. Bilateral recurrent laryngeal nerve injury in a specialized thyroid surgery unit: would routineintraoperative neuromonitoring alter outcomes? *ANZ J Surg* 2015 Feb 3. doi: 10.1111/ans.12980. [Epub ahead of print]



- Schlumberger M, Pacini F. Thyroid tumors. 2nd ed. Paris: Editions Nucleon; 2003.
- Thyroid Cancer Study Group: Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet* 2001;26:1644.
- Weiss RE, Wu SY, Refetoff S. In: DeGroot LJ, Jameson JL (Eds.): *Endocrinology, Diagnostic tests of the thyroid*. vol.2. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006; pp. 1899-1961.

# Paratiroidi

G. Dionigi, R. Dionigi, G. Carcano

### Embriologia e anatomia

Gli studi filogenetici indicano che le paratiroidi compaiono tardivamente e la loro presenza è dimostrata per la prima volta negli anfibi. La conoscenza dell'embriologia delle paratiroidi è di fondamentale importanza per comprendere l'anatomia chirurgica, le localizzazioni tipiche e quelle atipiche, e la variabilità di numero delle ghiandole. Le ghiandole paratiroidi superiori originano dalla parte dorsale della quarta tasca branchiale. Le ghiandole inferiori invece originano dalla parte dorsale dell'endoderma della terza tasca branchiale. Nel 90% della popolazione sono presenti quattro elementi ghiandolari. In condizioni normali le paratiroidi, pur contraendo intimi rapporti con la ghiandola tiroidea, restano extracapsulari ([Fig. 13.1](#)). Il territorio di localizzazione delle paratiroidi superiori è nella faccia posteriore del lobo tiroideo e sono contigue alla parte superiore del tubercolo di Zuckerkandl, in un'area di circa 2 cm, al di sopra dell'incrocio tra l'arteria tiroidea inferiore e il nervo laringeo ricorrente. Le paratiroidi inferiori sono localizzate in un territorio più esteso, essendo comprese fra il lobo tiroideo e il corno timico, più superficialmente e medialmente rispetto al nervo laringeo ricorrente. Le ghiandole paratiroidi inferiori sono situate sulla faccia posteriore, laterale o anteriore del polo tiroideo inferiore nel 60% dei casi; nel 25% si trovano nei legamenti tireotimici o nella porzione superiore, cervicale, del timo; nel 10% sono più alte e si posizionano a livello del terzo medio della faccia posteriore del lobo tiroideo, infero-medialmente al punto di ingresso dei rami dell'arteria tiroidea inferiore nella tiroide.

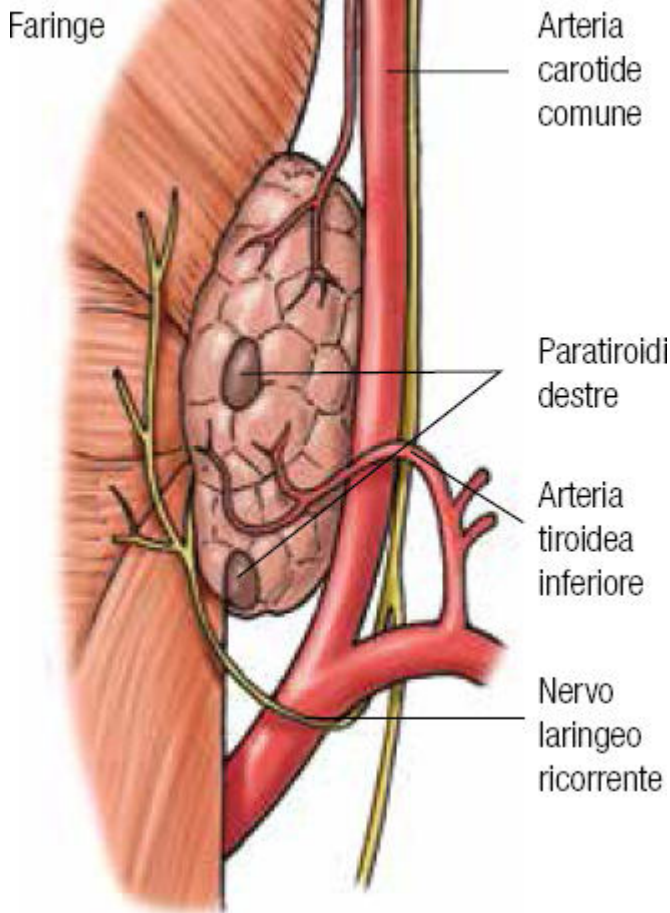


**Fig. 13.1.** Localizzazione delle ghiandole paratiroidi, viste posteriormente.

Talvolta le paratiroidi si localizzano in sedi atipiche (ectopie). Le ectopie delle ghiandole paratiroidi inferiori sono più frequenti a causa del tragitto più lungo compiuto dalla loro migrazione. Tali localizzazioni si possono estendere dall'angolo della mandibola fino al pericardio. Sono state descritte localizzazioni nel mediastino anteriore, in quello medio, a livello della finestra aortopolmonare, a livello della biforcazione carotidea o all'interno del fascio vascolonervoso latero-cervicale. Le ghiandole superiori possono migrare in basso, in posizione paraesofagea, posteriormente all'arteria tiroidea inferiore, lungo il piano prevertebrale, sino a giungere nel mediastino posteriore. L'anomala sede intratiroidica è riscontrabile molto

raramente (meno dell'1% dei casi).

In corso di chirurgia paratiroidea è importante visualizzare il nervo laringeo ricorrente, prima di tutto per evitare una sua lesione, ma soprattutto perché rappresenta un utile repere anatomico per la ricerca delle ghiandole: nel 90% dei casi le paratiroidi superiori si trovano posteriormente al nervo, mentre quelle inferiori giacciono davanti a esso.

La vascolarizzazione delle ghiandole paratiroidi inferiori dipende dall'arteria tiroidea inferiore, mentre le superiori sono vascolarizzate nell'80% dei casi dall'arteria tiroidea inferiore e nel restante 20% da un'arcata anastomotica tra rami dell'arteria tiroidea inferiore e dell'arteria tiroidea superiore. Per tali motivi, in corso di tiroidectomia, è preferibile evitare la legatura dell'arteria tiroidea inferiore sul tronco principale.

Ciascuna ghiandola è di forma ovoidale o ellittica, è avvolta da una capsula fibrosa propria e ha dimensioni di circa  $2 \times 3 \times 7$  mm. La consistenza è lievemente superiore a quella della ghiandola tiroidea e il colore è più chiaro (giallo-bruno). Il peso complessivo medio di quattro paratiroidi normali è di circa 150 mg. L'istologia della ghiandola è caratterizzata da raggruppamenti cellulari cordoniformi ad attività secernente, circondati da tessuto connettivo reticolare nel cui contesto si osservano vasi capillari sanguiferi.

Si distinguono due categorie cellulari: le *cellule principali* con citoplasma chiaro, che secernono l'ormone ipercalcemizzante paratiroideo e le *cellule ossifile*, meno numerose e più grandi, ricche di mitocondri e di corpuscoli contenenti enzimi ad attività ossidativa (granuli ossifili), la cui funzione è sconosciuta.

## Fisiologia

L'ormone paratiroideo (PTH, paratormone) ha un'azione ipercalcemizzante ed è essenziale per la vita. La diminuzione della sua concentrazione a livello sierico è responsabile di gravi sintomi (ipereccitabilità neuromuscolare, tetania) provocati dall'abbassamento dei livelli del calcio ematico circolante. Il PTH è un polipeptide lineare contenente 84 residui aminoacidici (PM 9.500). Esso deriva da un precursore, il *preproparatormone* (115 aminoacidi), sintetizzato nel reticolo endoplasmatico delle cellule principali paratiroidi, il quale viene rapidamente trasformato in *proparatormone* (94 aminoacidi) e infine in paratormone, con la quale struttura si trova all'interno dei granuli intracellulari.

Nel plasma, oltre al paratormone integro (5-25% del totale), si trovano suoi derivati sotto forma di altri polipeptidi di peso

molecolare inferiore. L'estremità aminoterminale (N terminale) della molecola è quella biologicamente attiva (PM 2.500), al contrario l'estremità carbossiterminale (C terminale) è metabolicamente inerte. Il dosaggio della porzione C terminale o della catena aminoacidica centrale veniva effettuato per lo screening dell'iperparatiroidismo, poiché questi frammenti possiedono un'emivita lenta.

Tuttavia, è stato recentemente dimostrato che la determinazione quantitativa della molecola integra è maggiormente indicativa nelle situazioni di iperparatiroidismo. Il dosaggio del frammento aminoterminale, che viene eliminato rapidamente dal circolo, può essere utilizzato tramite la cateterizzazione venosa selettiva, qualora si vogliano localizzare fonti di produzione ectopica del PTH.

Nel plasma il calcio si trova in varie forme (Fig. 13.2):

- ionizzato (diffusibile): 48%;
- legato alle proteine (non diffusibile e non ionizzato): 46%;
- combinato con l'acido citrico e altri acidi organici e non (diffusibile ma non ionizzato): 6%.

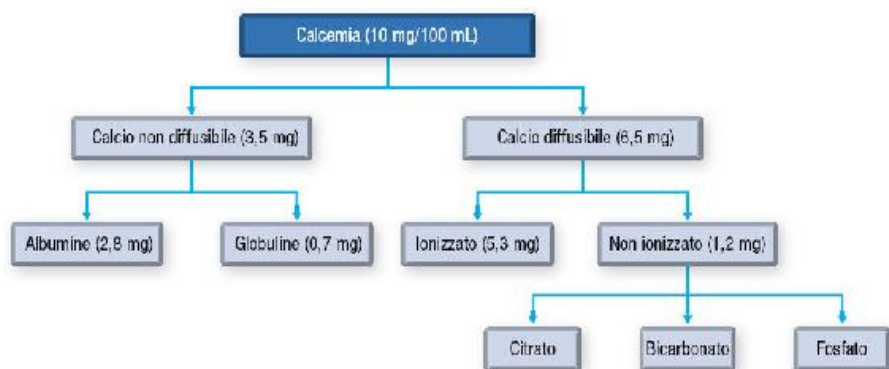


**Fig. 13.2.** Presenza del calcio nel plasma.

Il PTH, la vitamina D e la calcitonina interagiscono nei meccanismi di controllo del metabolismo del calcio e del fosforo a livello osseo, renale e intestinale (Fig. 13.3). Il calcio ionizzato ( $\text{Ca}^{++}$ ) è la forma fisiologicamente di maggiore rilevanza e responsabile delle varie attività biologiche. La calcemia totale (10 mg/100 mL) varia proporzionalmente alla concentrazione delle proteine plasmatiche, ma quest'ultima non influenza la concentrazione plasmatica dello ione calcio. La frazione legata alle proteine costituisce una riserva da cui può venire liberato lo ione in relazione alle variazioni del pH plasmatico:

- un'elevazione del pH induce lo ione a legarsi con le proteine;
- una diminuzione del pH tende a far liberare lo ione.

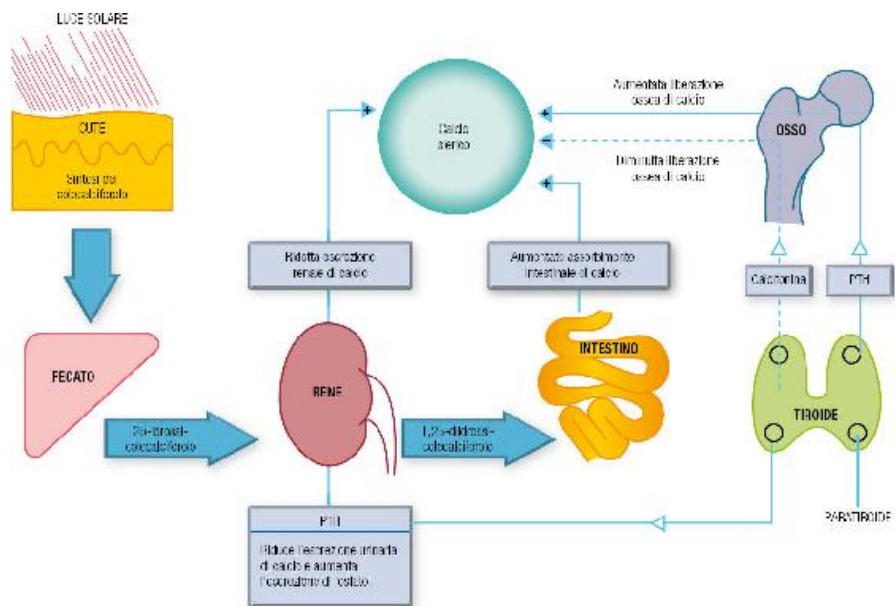


**Fig. 13.3.** Interazione di PTH, vitamina D e calcitonina nel controllo del metabolismo del calcio.

La proteina plasmatica che ha più alta affinità per il calcio è l'albumina (1 g di albumina lega 0,7 mg circa di calcio). Lo 0,5% del calcio totale forma il cosiddetto “pool del calcio scambiabile”, costituito dal pool del calcio plasmatico, dal pool del calcio presente nel liquido extracellulare e da quello dei tessuti molli, inclusa la quota depositata sulla superficie ossea e facilmente mobilizzabile.

Quando il livello di calcio ionizzato si abbassa, le paratiroidi secernono PTH in maggior quantità e le cellule parafollicolari della tiroide riducono la liberazione di calcitonina. Queste variazioni in sincronia nella secrezione dei due ormoni hanno come effetto un incremento del riassorbimento osseo e renale di calcio. Come conseguenza diretta, una maggior quantità di calcio entra in circolo e i livelli di calcio ionizzato si riaccostano alla normalità.

I meccanismi con cui il PTH è in grado di intervenire nella regolazione dell'omeostasi calcica agiscono direttamente e contemporaneamente sull'osso, sul rene e sull'intestino tenue.

■ **Azione sull'osso:** le cellule bersaglio del paratiroidiormone a livello osseo sono gli osteociti dell'osso compatto, gli osteoblasti delle superfici ossee e gli osteoclasti.

L'azione si svolge sia in senso catabolico, a insorgenza rapida o lenta, sia in senso anabolico, di modesta entità, derivante dalla risposta diretta delle cellule ossee all'ormone. La componente rapida

dell'effetto catabolico comporta l'attivazione del complesso osteocita-osteoblasto e l'inibizione degli osteoclasti. Ne consegue la liberazione della quota di calcio facilmente mobilizzabile dalla superficie ossea, che si trova quindi in equilibrio con il plasma. La componente con maggior periodo di latenza comporta la neosintesi di enzimi, con stimolazione alla proliferazione degli osteoclasti, cui consegue la demolizione dei costituenti ossei minerali e proteici e la liberazione di calcio dalla matrice ossea.

■ **Azione sul rene:** il PTH esercita un'azione rapida sul rene con:

- aumento dell'escrezione di fosfati, potassio, acido carbonico (effetto fosfaturico);
- diminuzione dell'escrezione di ioni idrogeno, ioni ammonio, calcio e magnesio (effetto ipocalciurico).

L'effetto fosfaturico è immediato, ma di scarsa durata, dovuto a una ridotta capacità di riassorbimento dei fosfati inorganici a opera delle cellule epiteliali del tubulo renale prossimale e distale. La ritenzione di calcio è ottenuta per l'azione del PTH sul tubulo renale, nel quale aumenta il riassorbimento del calcio.

■ **Azione sull'intestino:** il PTH promuove l'assorbimento del calcio presente nella dieta per mezzo di un meccanismo attivo a livello dell'intestino tenue, con la partecipazione della vitamina D che viene trasformata in 1, 25-diidrossicolecalciferolo, il metabolita fisiologicamente attivo della vitamina D. Il processo viene promosso tramite la sintesi di una proteina calciofissatrice, essenziale per il trasporto intestinale del calcio.

In condizioni normali solo un terzo del calcio introdotto giornalmente con la dieta (1,2 g/die) viene assorbito.

La regolazione nella produzione del PTH è direttamente influenzata dal livello di calcio ionizzato, che esercita un feedback negativo sulle ghiandole produttrici: a un abbassamento della concentrazione calcica corrisponde un aumento della secrezione di paratormone e viceversa. La magnesiemia può influire sulla secrezione di paratormone con un meccanismo di feedback negativo, ma a concentrazioni fisiologiche la sua importanza è irrilevante. Infine esiste un'altra sostanza in grado di stimolare la secrezione di PTH: l'adrenalina, il cui effetto è mediato dai recettori  $\beta$ .

L'attività biologica del calcio è varia e complessa. È costituente di sali inorganici che fanno parte della struttura ossea e dentale. È essenziale nelle reazioni di attivazione a cascata della coagulazione del sangue, nel meccanismo di contrazione delle muscolature scheletrica, cardiaca e liscia; è implicato nei processi secretivi di varie ghiandole endocrine ed esocrine e soprattutto interviene nella regolazione dell'eccitabilità nervosa muscolare, modulando la conduzione e la trasmissione dell'impulso nervoso.

Il sistema scheletrico esercita due importanti funzioni: sostenere e proteggere l'organismo, e regolarne il metabolismo minerale. L'omeostasi minerale significa principalmente un'omeostasi del calcio e dei fosfati.

La malattia metabolica ossea (Tab. 13.1) è un'affezione generalizzata che si manifesta in conseguenza di un'alterazione del metabolismo minerale dell'organismo.

**Tab. 13.1. Malattie metaboliche ossee.**

**Normale quantità di osso calcificato con aumentato o diminuito rimaneggiamento osseo**

- Aumentata distruzione bilanciata da un'aumentata formazione ossea
  - Ipertiroidismo
  - Iperparatiroidismo lieve
  - Malattia di Paget
- Diminuita formazione bilanciata da una diminuita distruzione ossea
  - Ipotiroidismo
  - Ipoparatiroidismo
  - Ipercorticosurrenalismo

**Aumento di osso calcificato a causa di uno squilibrio tra riassorbimento e formazione**

- Aumentata formazione con normale funzionalità
  - Tumori metastatici
  - Tumori del surrene virilizzanti
  - Acromegalia
- Normale formazione con diminuito riassorbimento
  - Ipoparatiroidismo
  - Osteopetrosi
  - Intossicazione da fluoruro
  - Avvelenamento da piombo o da fosforo

**Ridotta quota di osso calcificato a causa di uno squilibrio metabolico**

- Formazione normale con aumentato riassorbimento
  - Osteoporosi idiopatica
  - Iperparatiroidismo
  - Osteogenesi imperfetta
  - Deficit di calcio
  - Iperitiroidismo
  - Ipogonadismo
  - Neoplasie senza metastasi ossee



– Deficit di vitamina D

■ Diminuita formazione con riassorbimento normale o aumentato

– Eccesso di corticosteroidi

– Immobilizzazione

### Disordini dell'apposizione minerale

■ Alterazioni in presenza di calcemia e fosfatemia normali

– Scorbuto in fase di guarigione

– Condizioni in cui si ha un rapido tasso di formazione ossea

– Ipofosfatemia

■ Alterazioni con diminuiti livelli di calcemia e/o fosfatemia

– Deficit di vitamina D

– Osteomalacia familiare e rachitismo

Le alterazioni del metabolismo del calcio possono essere suddivise, per semplicità, in due grandi gruppi: le *ipercalcemie* (Tab. 13.2) e le *ipocalcemie* (Tab. 13.3).

**Tab. 13.2.** Classificazione delle ipercalcemie.

#### ~~Aumentato apporto~~

~~Endocrino~~ Ipertiroidismo primario

Iperparatiroidismo terziario

Iptiroidismo

Acromegalia

Insufficienza surrenalica

~~Paraneoplastici~~ Farmaci tiazidici

Litio

~~Metastasi~~ Metastasi ossee

~~Terapia dei tumori con metastasi~~

Mieloma multiplo

Immobilizzazione

Sarcoidosi

**Tab. 13.3.** Classificazione delle ipocalcemie.

#### ~~Diminuito apporto~~

~~Endocrino~~ Ipoparatiroidismo

Ipoparatiroidismo secondario

Deficit di vitamina D (rachitismo, osteomalacia)

#### ~~Alterazioni elettrolitiche~~

Ipoposfatemia

~~Farmacologici~~ Farmaci

Eparina

~~Varie~~ Iperalbuminemia

~~Pancreatite~~

Acidosi nefrotubulare distale

## Ipercalcemie

Nei pazienti con ipercalcemia i sintomi e i segni possono ricordare da vicino quelli dell'iperparatiroidismo.

In tutte queste affezioni l'ipercalcemia può associarsi a ipofosfatemia. L'ipercalcemia è la regola in tutti i pazienti con ipercalcemia, eccetto quelli con *milk-alkali syndrome*.

La valutazione delle proteine totali e del rapporto albumina/globuline (A/G) è di utilità perché l'iperglobulinemia fa sospettare il plasmocitoma o la sarcoidosi. La scintigrafia ossea e l'esame radiologico possono essere di aiuto nell'identificare pazienti con neoplasie con metastasi ossee.

■ **Intossicazione da vitamina D:** se vengono somministrate quantità eccessive di vitamina D si può manifestare una sindrome da intossicazione. La sindrome presenta ipercalcemia e iperfosfatemia o, in alcuni casi, ipofosfatemia, deficit di funzionalità renale, ipostenuria, albuminuria, poliuria e polidipsia, anoressia, obnubilamento del sensorio e stipsi.

I sintomi dipendono da un aumentato riassorbimento osseo e da un incremento dell'assorbimento del calcio e del fosforo nell'intestino. Se l'intossicazione è grave si possono presentare ulteriori sintomi quali: *inspissatio* a causa dell'ipercalcemia, insufficienza renale acuta con rapido aumento della fosfatemia e dell'azotemia, fino alla morte per squilibrio elettrolitico.

Quando l'affezione è stata diagnosticata sono indispensabili una pronta sospensione del farmaco, l'adeguata idratazione, la restrizione dell'introduzione alimentare di calcio e fosforo e una terapia con corticosteroidi per inibire l'ipercalcemia.

L'ipercalcemia si può manifestare nei seguenti casi:

- ipervitaminosi D (intossicazione da vitamina D);
- forma idiopatica dell'infanzia;
- ipofosfatemia;
- insufficienza surrenalica acuta (malattia di Addison);
- ipertiroidismo;
- sarcoidosi;
- *milk-alkali syndrome*;
- neoplasie (polmone, rene o vescica) senza metastasi ossee;
- osteoporosi acuta da inattività (dopo immobilizzazione in pazienti con fratture, poliomielite, malattia di Paget);
- mieloma multiplo e neoplasie con metastasi ossee.

■ **Ipercalcemia idiopatica:** patologia che è stata descritta nell'infanzia e che sotto molti aspetti è simile all'ipervitaminosi D. La sua eziologia sembra legata a un'eccessiva introduzione di vitamina D

o a un difetto della sua scissione enzimatica.

■ **Insufficienza surrenale:** i pazienti di solito presentano i sintomi caratteristici dell'insufficienza corticosurrenalica. L'ipercalcemia dei pazienti con ipofunzione surrenalica risponde in maniera estremamente rapida alla somministrazione di piccole dosi di corticosteroidi.

■ **Ipertiroidismo:** soggetti con ipertiroidismo hanno frequentemente ipercalciuria e iperfosfaturia con calcemia normale, tuttavia nei casi acuti e più gravi vi può essere un iperparatiroidismo.

La sequenza degli eventi che, in corso di ipertiroidismo, comporta alterazioni dell'omeostasi calcica può essere così schematizzata:

- aumentato riassorbimento osseo da quantità eccessive di ormoni tiroidei;
- ipercalcemia da accelerato riassorbimento osseo;
- diminuita produzione di PTH in conseguenza dell'ipercalcemia;
- diminuzione compensatoria del riassorbimento osseo a causa della minore produzione di PTH;
- decremento compensatorio del riassorbimento tubulare del calcio a causa delle quantità ridotte di PTH;
- ipercalciuria da minore riassorbimento tubulare del calcio.

Tutte le alterazioni compensatorie hanno lo scopo di mantenere la calcemia nei limiti fisiologici; tuttavia, nell'ipertiroidismo grave, l'eccessivo riassorbimento osseo può causare ipercalcemia, malgrado la ridotta secrezione compensatoria del PTH.

■ **Sarcoidosi:** nella sarcoidosi si possono instaurare alterazioni ossee, ipercalcemia, ipercalciuria, elevati valori sierici di fosfatasi alcalina e calcolosi renale; la fosfatemia può essere normale o bassa. La presenza di iperproteinemia e iperglobulinemia può facilitare la diagnosi. Le lesioni ossee della sarcoidosi si riscontrano principalmente nelle mani e nei piedi e in genere non vi è decalcificazione generalizzata.

■ **Milk-alkali syndrome:** questa sindrome si manifesta dopo l'uso prolungato ed eccessivo di sostanze alcaline con la dieta. I pazienti presentano i seguenti sintomi: ipercalcemia senza ipercalciuria, un livello di fosforemia normale o elevato, deficit della funzione renale con iperazotemia, depositi di calcio congiuntivali e cheratite a banda, lieve alcalosi. Quando il paziente viene sottoposto a una dieta povera di calcio, si ha diminuzione della calcemia con rapido miglioramento del quadro clinico.

■ **Neoplasie senza metastasi ossee:** vi sono pazienti affetti da tumori

maligni di vari organi, in particolare del rene, della vescica e del polmone, che presentano alterazioni biochimiche caratterizzate da ipercalcemia, in assenza di evidenti metastasi ossee. Il quadro è in genere sostenuto dalla produzione e dalla liberazione da parte della neoplasia di fattori umorali a struttura peptidica con attività simile al PTH. Casi di questo tipo possono essere estremamente difficili da differenziare dall'iperparatiroidismo primario, a meno che non vi siano segni e sintomi locali della neoplasia oppure sia evidente, all'esame radiologico, una neoplasia bronchiale o renale.

■ **Osteoporosi acuta da inattività:** quando l'osteoporosi è indotta da inattività, essa è rapida ed è caratterizzata da ipercalcemia. Quando è in atto una rapida formazione ossea e il paziente è improvvisamente costretto all'immobilizzazione, la calcemia si può elevare. Questo è riscontrabile nei bambini a crescita rapida e nell'adulto attivo colpito da improvvisa paralisi, o in soggetti con una rapida ricostruzione ossea compensatoria a un'aumentata distruzione dovuta a un'affezione localizzata come la malattia di Paget. L'inattività, pertanto, può aggravare la condizione di pazienti con ipercalcemia o con malattie ossee sistemiche. Nei pazienti inattivi, l'introduzione di calcio deve essere ridotta e la calcemia e la calciuria devono essere determinate a intervalli frequenti per riscontrare un'eventuale tendenza verso l'ipercalcemia e prevenirla.

■ **Mieloma multiplo:** benché in circa il 40% dei casi di mieloma multiplo siano presenti ipercalcemia e ipercalciuria, in genere la fosfatemia è normale o elevata; nel 10% dei pazienti vi è nefrolitiasi. Nel mieloma multiplo la fosfatasi alcalina è raramente aumentata, il che è un importante elemento differenziale tra questo e l'iperparatiroidismo. In molti casi la lesione ossea è di tipo osteolitico a limiti netti, raramente può avere l'aspetto di un'infiltrazione diffusa. La presenza di aumentate quantità di proteine in circolo (in particolare globuline), il riscontro nelle urine della proteina di Bence-Jones e il rilievo di plasmacellule nel sangue periferico e nel midollo osseo sono gli indicatori più significativi nella diagnosi di mieloma multiplo.

■ **Neoplasie con metastasi ossee:** gli elementi bioumorali caratteristici dei pazienti con metastasi ossee da neoplasie primitive della mammella, della prostata, del rene, dei bronchi o della tiroide sono l'ipercalciuria, una fosfatemia normale, a volte elevata e molto raramente diminuita, i livelli di fosfatasi alcalina che possono essere elevati, una calcemia frequentemente normale. In alcuni di questi pazienti si può instaurare, in breve tempo, ipercalcemia. In pazienti con neoplasie della mammella e della prostata si ha ipercalcemia

come complicanza di una terapia con ormoni gonadici durante le prime settimane di cura. La presenza di ipercalcemia, quindi, in pazienti con neoplasie primitive di questo tipo deve far ritenere che il tumore abbia metastatizzato a livello osseo.

L'ipercalcemia va sospettata quando il paziente accusa improvvisamente anoressia, nausea, vomito, secchezza delle fauci e delle cavità nasali.

Negli stadi successivi si manifestano danno renale da prolungata ipercalcemia e ipercalciuria, che può portare a un ulteriore aggravamento dell'ipercalcemia.

Altre cause di ipercalcemia possono essere indotte da *farmaci* e in particolare va posta attenzione alla somministrazione dei diuretici tiazidici, dei sali di litio e della vitamina A.

## Ipocalcemie

---

■ **Rachitismo e osteomalacia:** sono rispettivamente malattie dell'infanzia e dell'età adulta, in cui si instaurano un deficit della normale mineralizzazione ossea e alterazioni del metabolismo del calcio, del magnesio, del fosforo, unitamente ad anomalie della crescita e della funzione neuromuscolare. Queste malattie sono causate da una scarsa esposizione alla luce solare o, più spesso, da una carenza dietetica di vitamina D, la quale può essere o assoluta o indotta dall'incapacità di assorbirne quantità adeguate a livello intestinale. Quest'ultimo difetto è presente nelle sindromi da malassorbimento, da deficit pancreatico esocrino, da affezioni biliari, da morbo celiaco, da sprue tropicale e da gastrectomia.

La mancanza di vitamina D comporta un minore assorbimento sia del calcio sia del fosforo alimentare e altera la sensibilità delle cellule ossee all'azione osteolitica del paratormone, provocando una diminuzione della calcemia e della fosfatemia.

La diminuzione della calcemia determina a sua volta un aumento del PTH, il quale reinstaura la normale concentrazione del calcio attraverso un'aumentata mobilizzazione ossea, con ulteriore caduta della fosfatemia e aumento della fosfaturia. Quando il deficit di vitamina D diviene grave, diminuisce il riassorbimento osseo, malgrado gli aumentati livelli di PTH, instaurandosi in tal modo ipocalcemia e tetania.

■ **Iperfosfatemia acuta grave:** si osserva in situazioni patologiche che si associano a danno tissutale o cellulare esteso. La concomitanza di un aumentato rilascio di fosfati dal tessuto muscolare con una ridotta

capacità di eliminazione del fosforo, secondaria a insufficienza renale, determina iperfosfatemia. Altre cause di iperfosfatemia che conducono a ipocalcemia sono l'ipotermia, la grave insufficienza epatica e i tumori del sangue, sia per aumentato turnover cellulare dovuto alla malattia, sia per i fenomeni di distruzione cellulare che si instaurano durante la chemioterapia.

■ **Ipomagnesiemia di grado severo:** si associa a ipocalcemia e il ripristino del deficit di magnesio conduce a una normalizzazione della calcemia. L'ipomagnesiemia viene classificata in primaria o secondaria; la primaria è sostenuta da difetti ereditari nell'assorbimento intestinale o nel riassorbimento renale di magnesio. La secondaria è più frequente e si instaura su errori dietetici o disordini acquisiti renali o intestinali (malassorbimento, alcolismo cronico con denutrizione, nutrizione parenterale totale e protratta). Altre situazioni in cui si osserva una diminuzione della concentrazione plasmatica del calcio sono rappresentate dagli *pseudoipoparatiroidismi*. In pazienti critici si può osservare una transitoria ipocalcemia in associazione a gravi lesioni quali la *sepsi*, le *ustioni*, l'*insufficienza renale acuta*, dopo numerose trasfusioni di sangue a elevato contenuto di citrati. Spesso ne è responsabile l'*ipoalbuminemia*. Farmaci come la protamina, l'eparina e il glucagone possono provocare ipocalcemia transitoria.

Uno stato ipocalcemico subacuto si può manifestare in pazienti con *pancreatite acuta*; la gravità dell'alterazione varia in rapporto a quella della pancreatite e la sua durata si protrae per tutta la fase acuta della malattia.

## Iperparatiroidismo primario

L'iperparatiroidismo è una condizione caratterizzata da una ipercreazione di paratormone e conseguente innalzamento dei livelli calcemici. Tale affezione si presenta con maggiore frequenza rispetto all'ipoparatiroidismo. La sua incidenza è andata aumentando negli ultimi anni. Questo dato è verosimilmente da mettere in relazione alla difficoltà, incontrata in precedenza, di giungere a una diagnosi corretta in assenza delle manifestazioni cliniche a carico dell'apparato osteoarticolare e delle complicanze renali. È stato stimato che ne sono affetti 1 su 500 pazienti che vengono ricoverati in ospedale.

La causa più comune di iperparatiroidismo primario è l'*adenoma* (80-85%).

L'iperparatiroidismo viene classificato sulla base dei meccanismi patogenetici (Tab. 13.4) in tre tipi:

- iperparatiroidismo primario;
- iperparatiroidismo secondario;
- iperparatiroidismo terziario.

**Tab. 13.4.** Classificazione eziopatogenetica dell'iperparatiroidismo.

#### **Primario**

Adenoma delle paratiroidi  
Iperplasia diffusa delle paratiroidi  
Carcinoma delle paratiroidi

#### **Secondario**

Insufficienza renale cronica  
Malassorbimento intestinale  
Ipovitaminosi D

#### **Terziario**

Autonomia dell'iperparatiroidismo secondario (iperplasia)  
Produzione ectopica di PTH e PTH-simili

In genere una delle quattro ghiandole paratiroidee aumenta di volume e le sue cellule vengono sostituite da cellule neoplastiche con caratteristiche benigne, che secernono PTH in modo quasi totalmente autonomo e conseguentemente non controllabile dai meccanismi fisiologici di feedback. La secrezione da parte degli altri elementi ghiandolari viene invece soppressa.

Una seconda causa, decisamente più rara, di iperincrezione paratiroidea è rappresentata dall'*iperplasia ghiandolare diffusa*.

Le cellule secretorie a livello di tutte le paratiroidi vanno incontro a un fenomeno di iperplasia su base idiopatica. Estremamente rara è l'evenienza di un *carcinoma paratiroideo* (1%) che coinvolge un solo corpo ghiandolare. Il carcinoma paratiroideo si diffonde per contiguità e dà metastasi per via linfatica.

## **Quadro clinico**

### **Valutazione clinica**

I segni clinici dell'iperparatiroidismo sono principalmente dovuti alla condizione di squilibrio calcemico. Una fase iniziale di iperparatiroidismo è spesso asintomatica e viene diagnosticata sulla base di esami di routine (40%). Altre volte la diagnosi viene sospettata in presenza di calcolosi renale o dolore o deformità ossee (osteite fibrocistica).

Possono frequentemente associarsi all'iperparatiroidismo altre condizioni patologiche: ulcera peptica, pancreatite, ipertensione arteriosa, cheratopatia, artralgie, artrite, gotta, disturbi mentali e coliche renali.

L'*ipercalcemia* di per sé è in grado di provocare numerose manifestazioni cliniche:

- nausea, vomito, costipazione;
- poliuria e polidipsia;
- affaticamento, debolezza, stupore;
- depressione, psicosi;
- calcificazioni metastatiche.

### ***Esami di laboratorio***

I parametri più importanti per porre diagnosi di iperparatiroidismo primario sono il simultaneo incremento della calcemia e dei livelli sierici di PTH.

Il PTH circolante viene misurato tramite dosaggio radioimmunologico. Elettivamente viene dosato il peptide integro, che nell'iperparatiroidismo primario è superiore al frammento peptidico centrale (sequenza 48-68). Ciò consente di discriminare con maggiore accuratezza i pazienti affetti da iperparatiroidismo primario latente rispetto ai soggetti sani. In altre situazioni in cui si osserva ipercalcemia (per es., sarcoidosi, metastasi ossee ecc.), la concentrazione plasmatica di PTH è ridotta a livelli quasi indosabili.

L'iperparatiroidismo dovuto a produzione ectopica dell'ormone si può manifestare con livelli di PTH moderatamente in elevazione. Se permane il sospetto della presenza di tumori secernenti peptidi simili al PTH, per porre diagnosi di localizzazione, potrà essere dirimente l'esecuzione di una radiografia del torace e/o una pielografia e/o un'ecografia epatica e splenica. È possibile osservare pazienti affetti da iperparatiroidismo con valori calcemici nella norma; questa situazione è indotta dalla concomitanza di diverse condizioni patologiche. L'insufficienza renale, l'ipoalbuminemia, la pancreatite, l'ipovitaminosi D, l'ipomagnesiemia e un eccessivo apporto di fosfati possono sottendere questa evenienza. La correzione di questi disordini può ristabilire un'ipercalcemia e smascherare l'iperparatiroidismo.

Un'ipofosfaturia è presente nell'80% dei pazienti, associata a iperfosfaturia, legata a un diminuito riassorbimento tubulare di fosfati (RTF). L'escrezione urinaria di calcio può essere invece aumentata, normale o ridotta.

I più importanti parametri bioumorali per valutare una condizione di iperparatiroidismo, in ordine di importanza, sono:

- calcemia;
- dosaggio del PTH;
- fosfatemia;
- cloremia (aumentata);
- profilo proteico elettroforetico;
- fosfatasi alcalina (aumentata solo in presenza di un'alterazione



- ossea importante);
- creatininemia;
- uricemia;
- azotemia;
- calcio urinario;
- ematocrito;
- pH arterioso;
- magnesiemia;
- VES.

Quando i suddetti parametri hanno fornito esiti equivoci sarà utile misurare il cAMP nefrogeno (aumentato), l'1,25-diidrossicalciferolo e il RTF. Un innalzamento della calcemia e un'ipofosfatemia sono suggestivi di iperparatiroidismo, ma in circa il 50% dei pazienti la concentrazione plasmatica dei fosfati è normale. D'altro canto pazienti con ipervitaminosi D, sarcoidosi, tumori maligni primitivi e ipertiroidismo possono essere ipofosfatemici. Questa situazione non si verifica nelle pazienti affette da carcinoma mammario con ipercalcemia, nelle quali può essere presente un iperparatiroidismo secondario. In questo caso risulta di grande valore il dosaggio del PTH, dal momento che il livello di quest'ultimo è basso o quasi indosabile nei pazienti con ipercalcemia dovuta a cause diverse dall'iperparatiroidismo primario o ectopico.

I livelli di PTH dovrebbero essere dosati in tutti i pazienti con ipercalcemia persistente o in tutti i pazienti normocalcemici a carico dei quali si sospetta un iperparatiroidismo.

I pazienti con iperparatiroidismo e funzionalità renale nei limiti della normalità presentano iperfosfaturia dovuta al basso RTF:

$$\text{RTF (\%)} = 100 \times \left( 1 - \frac{P_{\text{urinario}} \times \text{creatinina sierica}}{\text{creatinina urinaria} \times P_{\text{sierico}}} \right)$$

Questa formula si dimostra valida solo in pazienti con buona funzionalità renale. Un innalzamento della cloremia, riscontrato nel 40% dei casi, è spiegabile con la diminuzione del riassorbimento dei bicarbonati a livello del tubulo renale prossimale per azione diretta del PTH, che conduce a un aumentato riassorbimento di cloro e a una modesta alcalosi tubulare renale ipercloremica. Altre condizioni di ipercalcemia, non dovute a iperincrezione di PTH, non si accompagnano a ipercloremia. Il rapporto cloro/fosforo accentua la discrepanza esistente tra un lieve incremento del cloro e un lieve decremento del fosforo: un rapporto  $\geq 33$  è suggestivo per presenza di iperparatiroidismo.

L'elettroforesi delle proteine plasmatiche deve essere eseguita per escludere il mieloma multiplo e la sarcoidosi, in cui è presente un'ipergammaglobulinemia. La fosfatasi alcalina è aumentata nel 15% dei pazienti con iperparatiroidismo primario, ma può anche innalzarsi in pazienti con malattia di Paget o portatori di malattie neoplastiche o epatopatie. Per poter discriminare tra queste condizioni patologiche è utile dosare la 5-nucleotidasi, che si innalza parallelamente alla fosfatasi alcalina nelle epatopatie.

## **Diagnosi strumentale**

Nei pazienti con iperparatiroidismo primario possono essere descritti *vari reperti radiologici*, peraltro individuabili solo quando sia presente un'importante compromissione ossea. L'iperparatiroidismo primario e quello secondario causano un riassorbimento osseo subperiostale e cisti ossee (osteite fibrocistica: malattia di von Recklinghausen) a livello delle falangi ([Fig. 13.4a](#)). Quando presenti, questi reperti sono patognomonicamente di iperparatiroidismo. Altre anomalie ossee sono presenti al terzo esterno della clavicola, dove si osserva una demineralizzazione degli strati ossei più esterni; a livello della teca cranica, dove diminuisce la definizione del tavolato osseo compatto ([Fig. 13.4b](#)); a carico degli alveoli dentali dove si verifica la scomparsa della lamina dura ([Fig. 13.4c](#)).

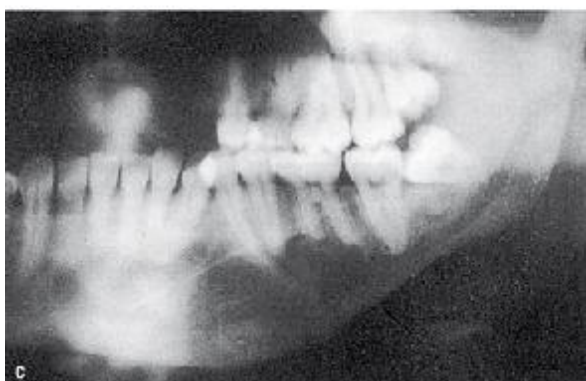
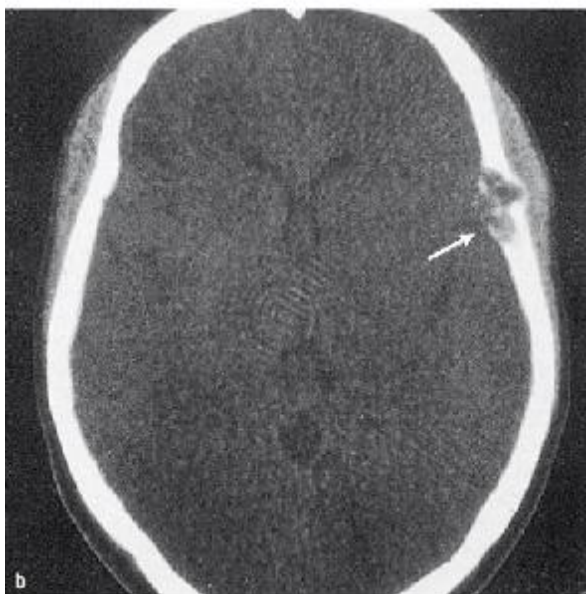


**Fig. 13.4.** Quadri radiologici patognomnici per iperparatiroidismo. (a)

Riassorbimento subperiostale e cisti ossee a livello delle falangi; (b) tumore bruno a carico del tavolo osseo compatto della teca cranica; (c) tumore bruno in corrispondenza dell'osso mandibolare, con scomparsa della lamina dura a carico degli alveoli dentali.

La diagnosi di sede è un momento importante nell'identificazione dell'iperparatiroidismo primitivo. Attualmente, l'indagine di localizzazione di scelta è rappresentata dalla *scintigrafia*; l'*ecografia* è utile nel fornire informazioni accessorie in caso di localizzazioni cervicali, mentre la TC e la RM sono più utili nelle localizzazioni ectopiche. Tecniche più invasive, quali l'*arteriografia* e il *cateterismo venoso selettivo* con dosaggio del PTH sono, a oggi, utilizzate molto raramente, in caso di iperparatiroidismo primario persistente o recidivo con ipercalcemia grave e negatività delle metodiche di imaging non invasive.

■ **Scintigrafia paratiroidea:** è la metodica di scelta per la localizzazione degli adenomi paratiroidi, anche se non esistono radiofarmaci specifici per il tessuto paratiroideo ed è necessario impiegare alcuni artifici tecnici quali la somministrazione del doppio tracciante con successiva sottrazione di immagine. L'accuratezza diagnostica è stata recentemente molto migliorata in seguito all'impiego di un nuovo radiotracciante di cellularità, il  $^{99m}\text{Tc}$ -2-methoxyisobutyl-isonitrile (sestaMIBI), che presenta una maggiore affinità per il tessuto paratiroideo patologico e migliori caratteristiche farmacocinetiche. Il tracciante non è specifico per il tessuto paratiroideo; si accumula selettivamente nei mitocondri ed è captato anche a livello tiroideo, da cui però viene rilasciato molto rapidamente; nel tessuto paratiroideo patologico esso persiste invece per qualche ora. La scintigrafia con sestaMIBI permette la corretta localizzazione di un adenoma paratiroideo in caso di iperparatiroidismo primario con un'accuratezza compresa tra l'85 e il 95%. In caso di doppio adenoma o di iperplasia multighiandolare, la sensibilità della metodica può scendere anche al di sotto del 60%.

■ **Ecografia paratiroidea:** impiega sonde ad alta frequenza e permette di esaminare completamente il collo dall'angolo della mandibola sino allo stretto toracico superiore. La sensibilità di tale indagine varia tra il 30 e il 70%, a seconda dell'esperienza del radiologo, mentre la specificità è spesso molto bassa, in quanto l'ecografia è in grado di mostrare la presenza di masse nodulari le cui caratteristiche ultrasonografiche non sono specifiche delle paratiroidi patologiche; tali caratteristiche, infatti, possono essere comuni anche ad altre strutture, quali linfonodi patologici, muscoli, vasi ed esofago. Il vantaggio dell'ecografia è quello di non essere invasiva, di essere a

basso costo e ripetibile, di fornire dati sulle dimensioni della ghiandola, sulla sua topografia e sui rapporti rispetto alle strutture circostanti (tiroide, esofago, vasi), informazioni molto importanti nella programmazione di un intervento da condurre per via mininvasiva. Gli adenomi paratiroidi appaiono solitamente come masse ovoidali ipoecogene con fine vascolarizzazione intraparenchimale al color-Doppler. Non è possibile, però, porre una diagnosi differenziale ecografica tra adenoma e iperplasia. Nel caso di carcinoma paratiroidi, è possibile osservare immagini di invasione delle strutture circostanti. L'accuratezza diagnostica aumenta quando l'indagine ecografica è eseguita in associazione all'esame scintigrafico. Infine, l'ecografia può fornire dati sul volume della tiroide e sull'eventuale presenza di noduli che, per dimensioni e numero, possono controindicare l'esecuzione di un intervento per via mininvasiva o suggerire la necessità di ulteriori accertamenti, come per esempio l'agoaspirato tiroideo con esame citologico.

■ **TC e RM:** possono risultare utili dove si sospetti la presenza di una paratiroidi ectopica, soprattutto in sede mediastinica e pertanto non evidenziabile ecograficamente; oppure in caso di iperparatiroidismo ricorrente o persistente. In queste circostanze, tali indagini permettono di evidenziare i rapporti topografici con le strutture anatomiche circostanti e quindi di programmare l'intervento.

### ***Iperparatiroidismo e gravidanza***

L'iperparatiroidismo materno compare in piccola percentuale durante la gravidanza; può essere diagnosticato nella madre rilevando un'ipercalcemia del neonato. Il grado dell'ipercalcemia è da lieve a moderato; può comunque anche essere riscontrata, raramente, una compartecipazione ossea.

La concentrazione del calcio nel liquido amniotico e nel plasma fetale è maggiore della norma, ma quest'ultima diminuisce dopo la nascita con la possibile comparsa di tetania. Nel neonato la fosfatasi alcalina è elevata, ma non vi sono elementi per una compartecipazione ossea. L'aborto o la morte neonatale sono più frequenti.

Si ritiene che l'ormone materno non attraversi la barriera placentare ma che l'ipercalcemia e l'ipofosfatemia materna si traducano in un'ipoplasia delle paratiroidi fetali.

### **Diagnosi differenziale**

I quesiti diagnostici si pongono nel dover distinguere l'iperparatiroidismo dovuto a un'affezione intrinseca delle paratiroidi da quello dovuto a *produzione ectopica* da parte di un tumore non derivante da tessuto ghiandolare paratiroidi.

Le neoplasie che più frequentemente sono in grado di produrre peptidi con attività biologica simile al PTH sono il carcinoma a cellule squamose del polmone, l'ipernefroma e il cancro della vescica. Più raramente possono produrre un iperparatiroidismo ectopico l'epatoma, i tumori ovarici, gastrici, pancreatici, della ghiandola parotide o del colon.

L'improvviso instaurarsi dei sintomi, l'aumento della VES, l'anemia, la calcemia elevata (14 mg/dL) e l'aumento dell'attività fosfatasi alcalina in assenza di osteite fibrocistica depongono per la forma a produzione ectopica.

Nei pazienti che presentano una modesta ipercalcemia e un'anamnesi positiva per nefrolitiasi e ulcera peptica, la diagnosi è indirizzata verso l'iperparatiroidismo primario.

Un'altra patologia che deve essere esclusa nella diagnosi differenziale è la *milk-alkali syndrome*, dovuta a un'eccessiva introduzione di sostanze ad alto contenuto di calcio: prodotti derivati dal latte, antiacidi, soda. La calcemia in questa condizione si normalizza dopo la sospensione del loro apporto dietetico. I pazienti sono spesso portatori di insufficienza renale con basso contenuto di calcio nell'urina e tendenza all'alcalosi metabolica. Non va esclusa la possibilità di una coesistenza della *milk-alkali syndrome* e dell'iperparatiroidismo, per l'alta incidenza in quest'ultima affezione della patologia ulcerosa, che richiede l'uso protratto di antiacidi. Un'altra endocrinopatia che può causare ipercalcemia e ipercalciuria è l'*ipertiroidismo*. Piuttosto che le alterazioni prodotte dall'ipercalcemia, sono le manifestazioni della tireotossicosi che, essendo più eclatanti, conducono il paziente all'osservazione del medico.

Un modesto innalzamento transitorio della calcemia può essere provocato dalla somministrazione di *diuretici tiazidici*. Per accertarne l'eziologia, sarà sufficiente sospendere la terapia sostituendola con farmaci di altre classi.

L'*ipercalcemia ipocalciurica familiare* è una condizione che si associa a livelli di  $\text{Ca}^{++}$  nel sangue cronicamente elevati e può presentare alcune difficoltà nella diagnosi differenziale con l'iperparatiroidismo primario. La diagnosi di questa anomalia è posta sulla base dell'anamnesi familiare e della constatazione laboratoristica di bassi livelli calcici nelle urine.

Altre patologie che si associano a ipercalcemia e che entrano nella diagnosi differenziale con l'iperparatiroidismo primario sono la malattia di Paget, l'immobilizzazione, l'insufficienza surrenalica, il mixedema, le disprotidemie, l'ipercalcemia idiopatica dell'infanzia, l'intossicazione da vitamina A e quella da piombo.

## Terapia

La terapia di elezione dell'iperparatiroidismo primario è chirurgica (Fig. 13.5). L'intervento dovrebbe essere eseguito in tutti i pazienti, sia sintomatici sia asintomatici, i quali, se non trattati, svilupperanno manifestazioni cliniche entro 10 anni nel 25% dei casi.



**Fig. 13.5.** Adenoma della paratiroide inferiore destra (pezzo operatorio).

L'accesso chirurgico è lo stesso utilizzato negli interventi sulla tiroide. Sebbene un intervento chirurgico di esplorazione cervicale per l'identificazione delle paratiroidi possa sembrare relativamente semplice quando eseguito da un chirurgo esperto, ciò non deve indurre quei chirurghi che non hanno esperienza specifica in chirurgia tiroidea e paratiroidea a eseguire occasionalmente questo tipo di intervento. È opportuno sottolineare che, mentre alcuni casi si presentano relativamente semplici, altri possono essere particolarmente indaginosi: in particolare i reinterventi richiedono grande esperienza, sono spesso insidiosi e sono gravati da serie complicanze.

Lo scopo principale dell'intervento è quello di identificare tutte le paratiroidi, rimuovere l'adenoma (o gli adenomi), assicurarsi sempre con indagini al congelatore che il tessuto asportato sia quello paratiroideo. La tecnica chirurgica deve essere assai meticolosa e l'emostasi perfetta.

Nei casi in cui si mettano in evidenza quattro ghiandole dall'aspetto iperplastico, si procede all'exeresi di tre di esse, la quarta viene sezionata in modo tale da lasciare circa 100 mg di tessuto paratiroideo, accertandosi che sia ben vascolarizzato e demarcato, per possibili future riesplorazioni chirurgiche, con un filo inassorbibile o una clip metallica.

In rari casi l'esplorazione cervicale per la ricerca delle paratiroidi può dare esito negativo; tuttavia, se ciò si verifica, il chirurgo deve cercarle in ogni possibile sede anatomica. In altri casi, altrettanto rari, le quattro ghiandole sono di aspetto del tutto normale; in queste circostanze è opportuno astenersi dalla loro asportazione e riesaminare successivamente il caso. La situazione di più difficile gestione è forse quella in cui si identificano solo tre ghiandole; ciò impone una



ricerca accurata della quarta in ogni possibile sede, compreso il timo. Se la ricerca della quarta paratiroide è negativa, allora è giustificato procedere alla lobectomia tiroidea totale ipsilaterale, nella legittima presunzione che la ghiandola sia in posizione endoparenchimale tiroidea. Le complicanze della chirurgia delle paratiroidi sono analoghe a quelle per gli interventi sulla tiroide: emorragia, lesione del nervo ricorrente, coinvolgimento del nervo laringeo superiore, tempesta tiroidea e ipoparatiroidismo. Quest'ultimo complica più frequentemente gli interventi sulle paratiroidi, soprattutto nei pazienti con grave deplezione ossea di calcio (*hungry bones*).

La calcemia dovrà essere accuratamente monitorata sino dall'immediato postoperatorio. L'ipocalcemia, se non trattata, può determinare l'instaurarsi dello spasmo carpo-podalicco, di tetania, di convulsioni o addirittura di epilessia. La correzione con calcio e vitamina D dovrà essere mantenuta a permanenza, se dovesse residuare definitivamente l'ipoparatiroidismo.

### ***Nuove tecnologie***

■ **Chirurgia mininvasiva:** negli ultimi anni, grazie al miglioramento delle tecniche di localizzazione preoperatoria (ecografia cervicale, scintigrafia a doppio tracciante con sottrazione d'immagine computerizzata con tecnecio e sestaMIBI) e intraoperatoria (dosaggio del paratormone intatto PTH-i) si sono sviluppate le tecniche di paratiroidectomia mininvasiva, eseguibili anche in anestesia locoregionale, meno traumatizzanti, con incisioni cutanee minime, migliori risultati estetici, sintomatologia dolorosa pressoché assente e degenze più brevi (Fig. 13.6).

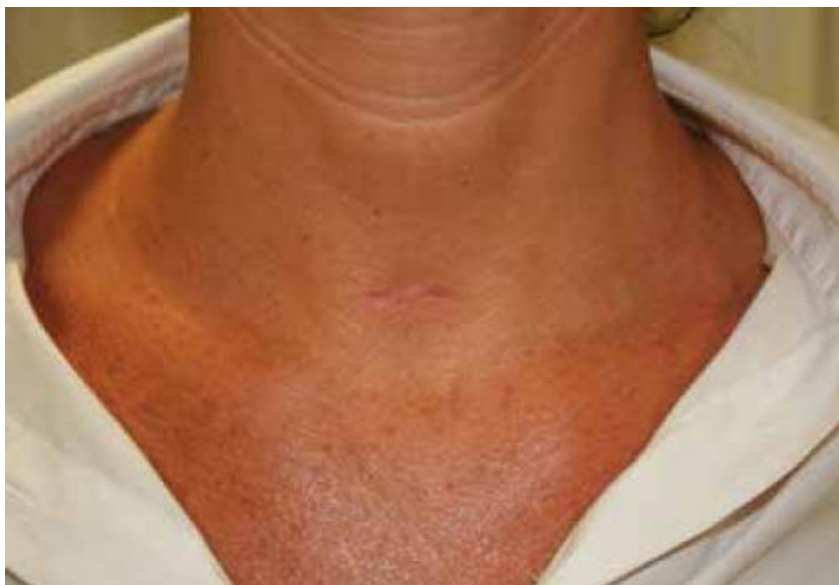


**Fig. 13.6.** Incisione chirurgica 3 mesi dopo paratiroidectomia mininvasiva. Si noti il buon risultato estetico.

La paratiroidectomia mininvasiva, e in particolare quella videoassistita proposta da Miccoli (MIVAP, Mini-Invasive Video-Assisted Parathyroidectomy), è una tecnica ormai ben sperimentata e ampiamente diffusa in Italia e all'estero. Attraverso



un'incisione centrale unica di 15 mm alla base del collo e una retrazione esterna con divaricatori senza insufflazione di CO<sub>2</sub>, si introducono strumenti operatori dedicati e una telecamera a fibre ottiche di 5 mm di diametro. Ciò consente di condurre l'operazione attraverso un'incisione estremamente ridotta e di visualizzare al meglio le strutture anatomiche come i nervi laringei ricorrenti, rendendo quindi sicuro l'intervento.

L'accesso centrale, che caratterizza la paratiroidectomia videoassistita, consente infatti un buon dominio su tutti e due i lobi tiroidei, rendendo agevole l'esplorazione delle ghiandole paratiroidi senza cicatrici aggiuntive e in un tempo ragionevole.

I criteri di inclusione sono: malattia sporadica, assenza di grosso gozzo tiroideo, non sospetto di malignità, noduli inferiori a 3 cm, localizzazione preoperatoria e collo "vergine" (Tab. 13.5).

**Tab. 13.5.** Criteri di inclusione MIVAP.

|                              |
|------------------------------|
| Malattia sporadica           |
| Assenza di grosso gozzo      |
| Non sospetto di malignità    |
| Localizzazione preoperatoria |
| Masse inferiori a 3 cm       |
| Collo vergine                |

■ **Dosaggio intraoperatorio del paratormone intatto (PTH-i):** il dosaggio rapido del paratormone intatto (PTH-i) durante gli interventi di paratiroidectomia permette di monitorare la secrezione dell'ormone; la correlazione della sua cinetica di scomparsa in circolo con la riduzione del tessuto patologico guida il chirurgo nella modulazione dell'intervento. I presupposti per l'utilizzo di tale dosaggio nella chirurgia degli iperparatiroidismi sono: il PTH-i ha un'emivita breve (3-4 min) e una rapida clearance indipendente dalla funzionalità renale, caratteristiche queste che lo rendono un marker sierico adatto a determinazioni rapide che misurino in modo attendibile le variazioni in circolo dello stesso; la secrezione del PTH da parte del tessuto paratiroideo normale è soppressa in presenza di tessuto patologico ed è stato dimostrato che rimane tale per alcune ore dopo la rimozione chirurgica; di fatto, nel periodo immediatamente postoperatorio si riscontrano bassi livelli sierici dell'ormone; l'intervallo di tempo compreso tra la riduzione dei livelli di PTH-i dopo la rimozione chirurgica e la ripresa funzionale delle ghiandole sopresse rappresenta una finestra di sicurezza entro la quale utilizzare il dosaggio intraoperatorio. I prelievi vengono eseguiti al momento dell'induzione dell'anestesia, all'identificazione del tessuto patologico e dopo 15 min dalla resezione chirurgica. I risultati delle determinazioni analitiche con il referto completo di tutte le determinazioni effettuate vengono visualizzati sul monitor in tempo reale. Il dosaggio intraoperatorio del PTH, che mostra una caduta del livello sierico di oltre il 50% rispetto al valore preoperatorio, fornisce la conferma della rimozione di tutto il tessuto paratiroideo iperfunzionante: ciò può rendere superflua la ricerca sistematica di tutte le ghiandole, con un'importante riduzione dei tempi operatori.

L'*iperparatiroidismo secondario* è la conseguenza di una risposta a una riduzione dell'assorbimento del calcio.

Le ghiandole paratiroidi, nel tentativo di mantenere l'omeostasi, rispondono alla diminuzione della calcemia con un'iperplasia diffusa delle cellule principali, cui consegue un'iperincretione di PTH.

L'*iperparatiroidismo* si verifica nelle patologie da malassorbimento e in pazienti affetti da insufficienza renale cronica (IRC), complicando quasi costantemente il trattamento emodialitico.

Il processo di assorbimento intestinale viene compromesso per l'incapacità da parte del parenchima renale danneggiato di trasformare il 25-idrossicalciferolo nel suo metabolita attivo, l'1,25-diidrossicalciferolo, indispensabile per l'assorbimento intestinale del calcio.

Questo meccanismo di compenso comporta una mobilitazione del calcio a livello osseo e a livello renale, dove ne viene ridotta l'escrezione urinaria. Il quadro clinico conclamato è espresso dall'*osteodistrofia renale* (Tab. 13.6). Quando l'*iperparatiroidismo* insorge su un'insufficienza renale, si osserva un aumento di fosfemia, osteomalacia e rachitismo. Le alterazioni scheletriche che ne derivano sono identiche a quelle riscontrate nell'*iperparatiroidismo* primario, ma sono spesso più gravi.

**Tab. 13.6.** Fattori patogenetici dell'*osteodistrofia renale*.

- Ritenzione di fosfati secondaria alla diminuzione del numero di nefroni funzionanti
- Incapacità da parte del rene a idrossilare il 25-idrossicalciferolo; diminuzione dell'assorbimento intestinale di calcio
- Sviluppo di resistenza da parte dell'osso all'azione del PTH
- Aumento dei livelli di calcitonina nel siero

Numerosi pazienti affetti da *iperparatiroidismo secondario* vengono trattati in prima istanza con la terapia medica. Mantenendo la concentrazione del calcio e dei fosfati nei limiti della norma e, se necessario, somministrando vitamina D durante l'emodialisi, è possibile ridurre notevolmente l'incidenza di complicanze a livello osseo.

L'iperplasia prolungata dell'*iperparatiroidismo secondario* può divenire autonoma, svincolandosi dai fisiologici meccanismi di feedback e sfociando in un quadro di *iperparatiroidismo terziario*.

Se la causa dell'*iperparatiroidismo secondario* viene corretta, in seguito a trapianto renale, e la calcemia si normalizza, l'increzione di PTH rimane abnormemente elevata. Le ghiandole paratiroidi rimangono definitivamente iperplastiche essendo divenute insensibili al feedback negativo esercitato dai livelli sierici del calcio in

elevazione. In molti pazienti, dopo l'esecuzione di un trapianto renale ben funzionante, la calcemia rientra entro valori normali, ma è necessario aspettare almeno 6 mesi prima di considerare la necessità di un intervento chirurgico di paratiroidectomia, se dovesse insorgere o permanere una modesta ipercalcemia.

In altri pazienti si realizza invece un'ipercalcemia persistente sostenuta dall'iperparatiroidismo terziario.

L'intervento chirurgico dovrà essere intrapreso solo dopo che altre terapie mediche non hanno risolto il quadro clinico.

## Ipoparatiroidismo

L'ipoparatiroidismo è un'endocrinopatia che si riscontra assai raramente, a eziologia iatrogena, idiopatica, autoimmunitaria o congenita (agenesia delle paratiroidi e del timo: *sindrome di Di George*).

Più spesso insorge come complicanza di interventi chirurgici di tiroidectomia eseguiti per carcinoma o gozzo recidivante. La forma immunitaria si associa a insufficienza surrenalica su base autoimmune. Forme più rare si possono osservare nei neonati di madri affette da iperparatiroidismo e dopo terapia con  $^{131}\text{I}$  per malattia di Graves. La tetania neonatale può essere associata a iperparatiroidismo materno.

### Quadro clinico

Le manifestazioni dell'ipoparatiroidismo acuto sono provocate dall'ipocalcemia. Bassi livelli sierici di calcio sono responsabili della precipitazione del quadro clinico.

Le manifestazioni inizialmente si presentano con parestesie, insensibilità periorale, crampi muscolari, irritabilità, malessere, spasmo carpo-podalico, convulsioni, opistotono, postura da decerebrazione, stridore laringeo, intenso stato ansioso, depressione, psicosi, letargia. Secchezza cutanea, fragilità e atrofia ungueali, alopecia areata, rarefazione delle sopracciglia e cataratta sono segni che possono accompagnare il corteo sintomatologico.

La manifestazione più importante dell'ipocalcemia acuta è la tetania, che si osserva quando il livello di calcio ematico scende a valori intorno a 7 mg/100 mL. La tetania è caratterizzata da contrazioni muscolari spontanee, che possono assumere l'aspetto di fibrillazioni e fascicolazioni.

Nell'ipocalcemia cronica le manifestazioni cliniche sono di tipo neurologico e neuromuscolare, analoghe a quelle della forma acuta. In alcuni casi si può osservare un aumento della pressione intracranica

con edema della papilla. Infine, alcuni pazienti manifestano crampi muscolari e segni di malassorbimento cronico.

Considerando che l'ipoparatiroidismo non iatrogeno è una patologia alquanto rara, l'anamnesi patologica remota è quasi sempre positiva per intervento chirurgico di paratiroidectomia, talora accidentale o di necessità dopo interventi sulla tiroide o sull'esofago cervicale.

Più sono precoci le manifestazioni del decorso postoperatorio, più la prognosi è severa.

Alcuni pazienti rispondono adattandosi ai nuovi livelli di calcemia ridotti e non manifestano più i disturbi della tetania.

Una tetania latente può essere svelata da modeste parestesie con segno di Chvostek e Trousseau positivi. Il segno di Chvostek consiste nella rapida contrazione dei muscoli facciali ipsilaterali, in seguito a stimolazione del nervo facciale all'angolo della mandibola; il segno di Trousseau è invece lo spasmo dei muscoli del braccio con flessione del polso, del pollice ed estensione delle altre dita ("mano da ostetrico") quando si impedisce per pochi minuti la circolazione ematica all'arto, stringendo un laccio (Fig. 13.7).

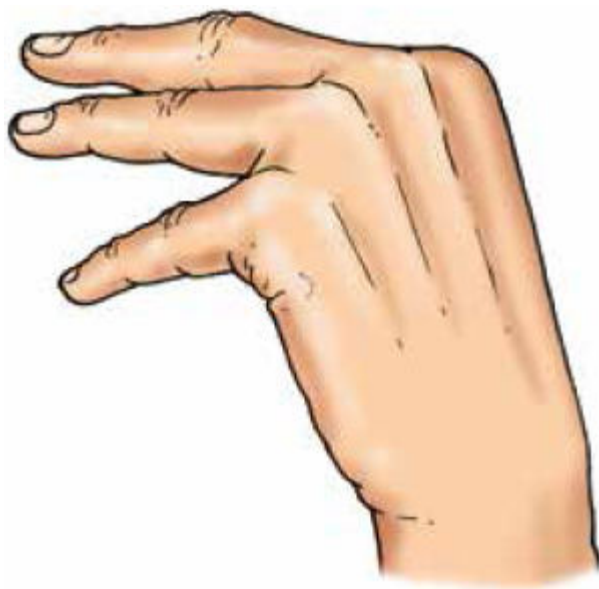


**Fig. 13.7.** Segno di Trousseau: spasmo dei muscoli del braccio con flessione del polso, del pollice ed estensione delle altre dita ("mano da ostetrico") quando si impedisce per pochi minuti la circolazione ematica dell'arto.

## Diagnosi

### *Esami di laboratorio*

La presunta diagnosi clinica di ipoparatiroidismo viene confermata dai dati di laboratorio. È infatti dimostrabile un abbassamento dei valori

di calcemia e magnesiemia e un'iperfosfatemia.

Il contenuto urinario di fosfati e calcio è ridotto o assente e il riassorbimento tubulare dei fosfati è elevato. Il PTH è basso o indosabile.

La diagnostica bioumorale è completata dal *test di Ellsworth-Howard*, che consiste nella somministrazione di PTH: nell'ipoparatiroidismo si verifica un'escrezione renale di fosfato 10 volte superiore al normale.

### ***Diagnosi strumentale***

Gli studi radiologici nei pazienti affetti da ipoparatiroidismo cronico possono evidenziare un'importante osteosclerosi e alterazioni organiche che coinvolgono i nuclei della base, le arterie di tutti i distretti e l'orecchio esterno.

Oltre ai già ricordati segni di ipertensione endocranica, sono osservabili segni elettrocardiografici di allungamento del tratto QT che, al contrario, è accorciato nell'ipercalcemia, e aritmie.

### ***Diagnosi differenziale***

La raccolta accurata dell'anamnesi è un momento fondamentale nella diagnosi differenziale dell'ipoparatiroidismo con le ipocalcemie di altra genesi e le tetanie normocalcemiche.

Occasionalmente, la tetania insorge in concomitanza di uno stato di alcalosi e iperventilazione. L'alcalosi respiratoria è la causa più frequente di tetania normocalcémica. Lo squilibrio elettrolitico che ne è responsabile è rappresentato dalla perdita degli ioni idrogeno e dall'aumento dell'acido carbonico.

La tendenza dell'organismo alla tetania non è solo funzione del livello plasmatico del calcio, ma anche di altri ioni, come espresso dalla seguente formula:

$$\text{Tetania} = \frac{[\text{K}^+] \times [\text{HCO}_3^-] \times [\text{HPO}_4^-]}{[\text{Ca}^{++}] \times [\text{Mg}^{++}] \times [\text{H}^+]}$$

L'aumento della potassiemia in corso di alcalosi porta a un incremento dell'eccitabilità neuromuscolare.

Le ipocalcemie di genesi diversa dall'ipoparatiroidismo di più comune riscontro sono quelle che si associano a: pancreatite acuta, sindrome da malassorbimento, peritonite, fase di guarigione del rachitismo, osteomalacia (ipovitaminosi D), insufficienza renale, infusione di EDTA (acido etilendiaminotetracetico) o di citrati.

Il malassorbimento intestinale e l'insufficienza renale possono essere sospettati sulla base di una storia di diarrea, pancreatite, steatorrea o alterazioni della funzionalità renale (aumento dell'azotemia e della creatinemia). In queste condizioni patologiche i livelli sierici di PTH

sono abnormemente elevati e la concentrazione di fosfatasi alcalina è normale o aumentata.

## Terapia

Lo scopo ultimo della terapia dell'ipoparatiroidismo è quello di innalzare la concentrazione di calcio sierico per risolvere il quadro tetanico e abbassare la fosfatemia in modo da prevenire le calcificazioni metastatiche. Nella maggior parte dei casi l'ipocalcemia che complica il decorso postoperatorio della tiroidectomia è transitoria; se dovesse persistere oltre le 2-3 settimane è molto probabile che necessiti di una terapia a lungo termine.

■ **Ipoparatiroidismo acuto (tetania):** l'ipoparatiroidismo acuto richiede una terapia d'urgenza. È indispensabile accertarsi che esista un'adeguata pervietà delle vie aeree. Si rivela utile tranquillizzare il paziente per ridurre l'iperventilazione e la conseguente alcalosi respiratoria. La terapia farmacologica si avvale della somministrazione lenta per via endovenosa di 10-20 mL di soluzione di calcio al 10%. È importante ricordare che il calcio e la digitale sono farmaci ad azione sinergica: non è pertanto indicato somministrare calcio a un paziente digitalizzato. La quota di calcio da somministrare va regolata sulla base dei controlli calcemici orari. Il calcitriolo (1,25-diidrossicolecalciferolo) è di grande aiuto nella terapia dell'ipocalcemia acuta in quanto di rapido effetto e breve durata d'azione.

In casi di tetania a eziologia non chiara, prima di somministrare il calcio è necessario controllare la calcemia, la fosfatemia e la magnesiemia.

Se l'ipomagnesiemia fosse responsabile di un quadro tetanico non rispondente alla terapia con calcio, dovrà essere somministrato magnesio al dosaggio di 4-8 g/die per via intramuscolare o 2-4 g/die per via endovenosa.

■ **Ipoparatiroidismo cronico, terapia a lungo termine:** una volta che il quadro tetanico è stato risolto con la somministrazione endovenosa di calcio, quest'ultimo può essere assunto per os (gluconato, lattato o carbonato) 3 volte al giorno, in associazione alla vitamina D<sub>3</sub> e D<sub>2</sub>.

La gestione del paziente ipoparatiroideo è molto delicata dal momento che i livelli terapeutici e di sovradosaggio della vitamina D sono molto ravvicinati. Per aggiustare l'adeguato dosaggio di vitamina D e prevenirne l'intossicazione sono necessari frequenti controlli della calcemia. La dose di vitamina D richiesta per correggere l'ipocalcemia può variare dalle 25.000 alle 200.000 UI/die. Un'altra misura terapeutica è la limitazione dell'introduzione alimentare di fosforo. In alcuni pazienti potrà essere necessaria la somministrazione aggiuntiva di idrossido di alluminio per legare il fosforo presente nell'intestino, favorendone l'escrezione con le feci.

Episodi di ipercalcemia nei pazienti in terapia sono spesso imprevedibili e possono decorrere in modo asintomatico.

L'intossicazione da vitamina D può svilupparsi dopo mesi o anni di un apparente buon controllo del regime terapeutico. Il sovradosaggio comporta il rischio di nefrolitiasi. Poiché i metaboliti attivi della vitamina D (1,25-diidrossicolecalciferolo) possiedono un tempo di dimezzamento molto breve, i pericoli di sovradosaggio risultano minori rispetto alla vitamina D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> e pertanto attualmente vengono preferiti questi nuovi preparati. Il didrotachisterolo è utile nel caso eccezionale in cui le misure terapeutiche convenzionali non abbiano ottenuto i risultati desiderati nel controllo dell'ipocalcemia.

Lo pseudoipoparatiroidismo (*osteodistrofia di Albright*) è una malattia familiare a trasmissione ereditaria legata al sesso, che comporta un difetto del sistema dell'adenilato-ciclastasi renale.

È caratterizzato dalle manifestazioni cliniche e dal quadro biochimico dell'ipoparatiroidismo, cui si associano corporatura tozza, viso rotondo, accorciamento delle ossa del metacarpo e del metatarso, ritardo mentale ed evidenza radiologica di calcificazioni diffuse. Si possono inoltre associare disfunzioni ovariche e della ghiandola tiroidea.

Questa condizione patologica si accompagna ad aumentato riassorbimento osseo con osteite fibrocistica, nonostante l'ipocalcemia. I livelli di PTH sono aumentati e il test di Ellsworth-Howard è negativo.

Le possibili forme di pseudoipoparatiroidismo comprendono quelle di seguito descritte.

■ **Pseudoipoparatiroidismo idiopatico:** produzione di paratormone inefficace (il PTH endogeno non funziona più, funziona tuttavia quello esogeno).

■ **Pseudoipoparatiroidismo tipo I:** resistenza periferica all'ormone (anche il PTH esogeno non agisce più, per alterazione dei recettori renali).

■ **Pseudoipoparatiroidismo tipo II:** nella cellula bersaglio si forma ancora il cAMP, manca però la risposta da parte delle cellule (alterazione dell'AMP renale).

Altre forme molto rare, incomplete, sono le seguenti.

■ **Pseudo-pseudoipoparatiroidismo:** patologia a trasmissione genetica, che presenta le stesse alterazioni somatiche dello pseudoipoparatiroidismo, ma con normocalcemia e normofosfatemia. I pazienti che ne sono affetti possono andare facilmente incontro a ipocalcemia, specialmente in seguito a eventi stressanti, come la gravidanza e la crescita: ciò suggerisce che esiste un substrato genetico comune con lo pseudoipoparatiroidismo.

■ **Pseudoipoiperparatiroidismo:** in questa condizione a un'iperincretazione di PTH si associa una resistenza dei recettori periferici renali all'ormone stesso.

- Acar T, Ozbek SS, Ertan Y et al. Variable sonographic spectrum of parathyroid adenoma with a novel ultrasound finding: dual concentric echo sign. *Med Ultrason* 2015 Jun;17(2):139-46. doi: 10.11152/mu.2013.2066.172.tka.
- Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Modulating Bone Resorption and Bone Formation in Opposite Directions in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs*. 2015 Jun 9. [Epub ahead of print]
- Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A et al. Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394(5):843-9.
- Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A et al. Utility of intraoperative bilateral internal jugular venous sampling with rapid parathyroid hormone testing in guiding patients with a negative sestamibi scan for minimally invasive parathyroidectomy – a randomized controlled trial. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394(5):827-35.
- Bergenfels AO, Jansson SK, Wallin GK et al. Impact of modern techniques on short-term outcome after surgery for primary hyperparathyroidism: a multicenter study comprising 2.708 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2009 Sep;394(5):851-60. doi: 10.1007/s00423-009-0540-6. Epub 2009 Jul 18.
- Chambers KJ, Raol N, Song PC et al. Laryngeal Reinnervation Using a Split-Hypoglossal Nerve Graft in a Canine Model. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015 Jun 4. doi: 10.1001/jamaoto.2015.0929. [Epub ahead of print]
- Chiu B, Sturgeon C, Angelos P. Which intraoperative parathyroid hormone assay criterion best predicts operative success? A study of 352 consecutive patients. *Arch Surg* 2006;141(5):483-7.
- Ebner Y, Garti-Gross Y, Margulis A et al. Parathyroid Surgery: Correlation between Preoperative Localization Studies and Surgical Outcomes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015 Jun 6. doi: 10.1111/cen.12835. [Epub ahead of print]
- Fakhran S, Branstetter BF 4<sup>th</sup>, Pryma DA. Parathyroid imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2008;18(3):537-49.
- Hermosillo-Sandoval JM, Leonher-Ruezga KL, Jiménez-Gómez JA et al. Allogeneic parathyroid: 2-year follow-up. *Cir Cir* 2015 Jun 5. pii: S0009-7411(15)00060-2. doi: 10.1016/j.circir.2015.05.002. Epub ahead of print] Spanish.
- Krysiak R, Kędzia A, Krupej-Kędzierska J et al. [Endocrine abnormalities in patients with chronic renal failure - part I. *Pol Merkur Lekarski* 2015 May 25;38(227):288-92. Review. Polish.
- Lorberboym M, Ezri T, Schachter PP. Preoperative technetium Tc 99m sestamibi SPECT imaging in the management of primary hyperparathyroidism in patients with concomitant multinodular goiter. *Arch Surg* 2005;140(7):656-60.
- Madsen AR, Rasmussen L, Godballe C. Risk factors for treatment failure in surgery for primary hyperparathyroidism: the impact of change in surgical strategy and training procedures. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015 Jun 5. [Epub ahead of print]
- Miccoli P, Berti P, Materazzi G et al. Results of video-assisted parathyroidectomy: single institution's six-year experience. *World J Surg* 2004;28(12):1216-8.
- Mihai R, Barczynski M, Iacobone M, Sitges-Serra A. Surgical strategy for sporadic primary hyperparathyroidism an evidence-based approach to surgical strategy, patient selection, surgical access, and reoperations. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394(5):785-9.
- Perrier ND, Balachandran D, Wefel JS et al. Prospective, randomized, controlled trial of parathyroidectomy versus observation in patients with "asymptomatic" primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2009;146(6):1116-22.
- Shilo V, Ben-Dov IZ, Nechama M et al. Parathyroid-specific deletion of dicer-dependent microRNAs abrogates the response of the parathyroid to acute and chronic hypocalcemia and uremia. *FASEB J* 2015 Jun 8. pii: fj.15-274191. [Epub



ahead of print]

- Simental A, Ferris RL. Reoperative parathyroidectomy. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41(6):1269-74.
- Solorzano CC, Lee TM, Ramirez MC et al. Surgeon-performed ultrasound improves localization of abnormal parathyroid glands. *Am Surg* 2005;71(7):557-62.
- Tuna MM, Çalışkan M, Ünal M et al. Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 2015 Jun 9. [Epub ahead of print]
- Van Ballegooijen AJ, Rhee EP, Elmariah S et al. Renal Clearance of Mineral Metabolism Biomarkers. *J Am Soc Nephrol* 2015 Jun 5. pii: ASN.2014121253. [Epub ahead of print]
- Zhang M, Li Y, Ma Q et al. Relevance of parathyroid hormone (PTH), vitamin 25(OH)D3, calcitonin (CT), bone metabolic markers, and bone mass density (BMD) in 860 female cases. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015;42(2):129-32.

## Capitolo 14

# Surreni

R. Bellantone, C.P. Lombardi, M. Raffaelli, G. D'Amato, C. De Crea

### Cenni di embriologia

La ghiandola surrenale origina da due abbozzi embrionali, uno di derivazione mesodermica che darà luogo alla zona corticale esterna, e uno di derivazione neuro-ectodermica che darà luogo alla zona midollare interna.

■ **Zona corticale:** dalla quinta settimana l'epitelio celomatico compreso tra la radice del mesentero dorsale e la cresta genitale è in attiva proliferazione. Esso dà origine, con la prima fase proliferativa, alla cosiddetta corteccia surrenale fetale (le cui cellule regrediranno alla nascita) e, in seguito, con la seconda fase proliferativa, alla corteccia surrenale definitiva che raggiunge la piena maturazione a circa 3 anni, epoca in cui si differenzia rispettivamente in *zona glomerulare, fascicolata e reticolare* (Fig. 14.1).

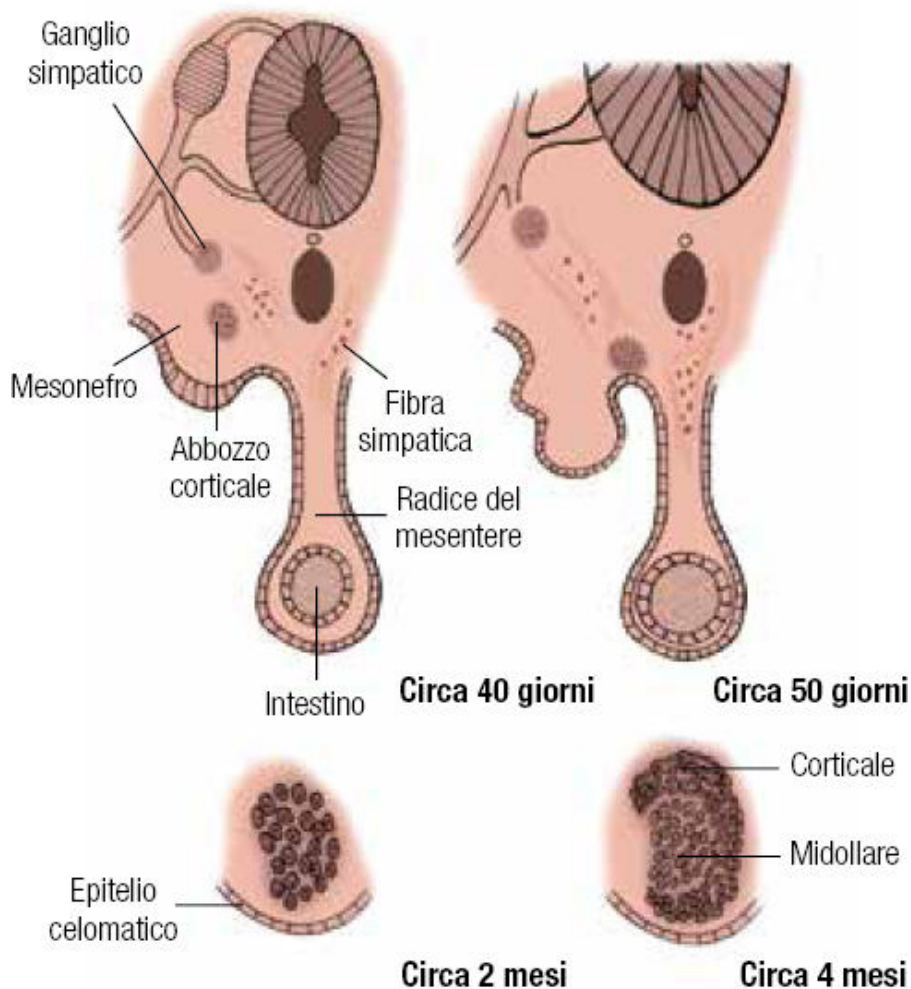


**Fig. 14.1.** Sviluppo embriologico della ghiandola surrenale nell'uomo.

■ **Zona midollare:** intorno alla sesta settimana di vita embrionale, alcuni simpatogoni (da cui si stanno organizzando i gangli paravertebrali e vertebrali del simpatico) penetrano nella corteccia surrenale a livello della parte centrale e danno origine alla zona midollare (Figg. 14.2, 14.3).

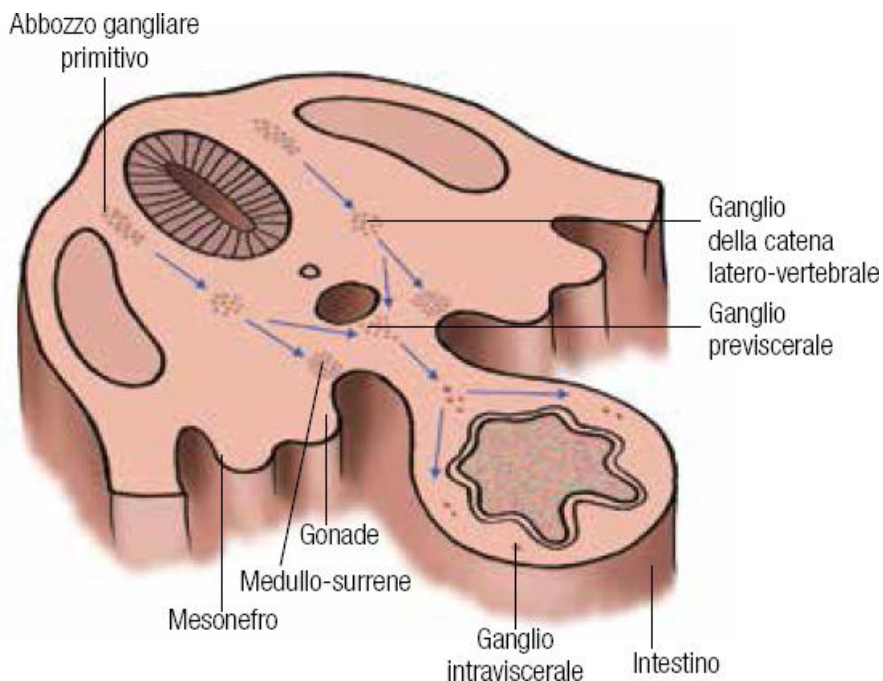


**Fig. 14.2.** Derivazione embriologica dei gangli simpatici e della midollare del surrene.

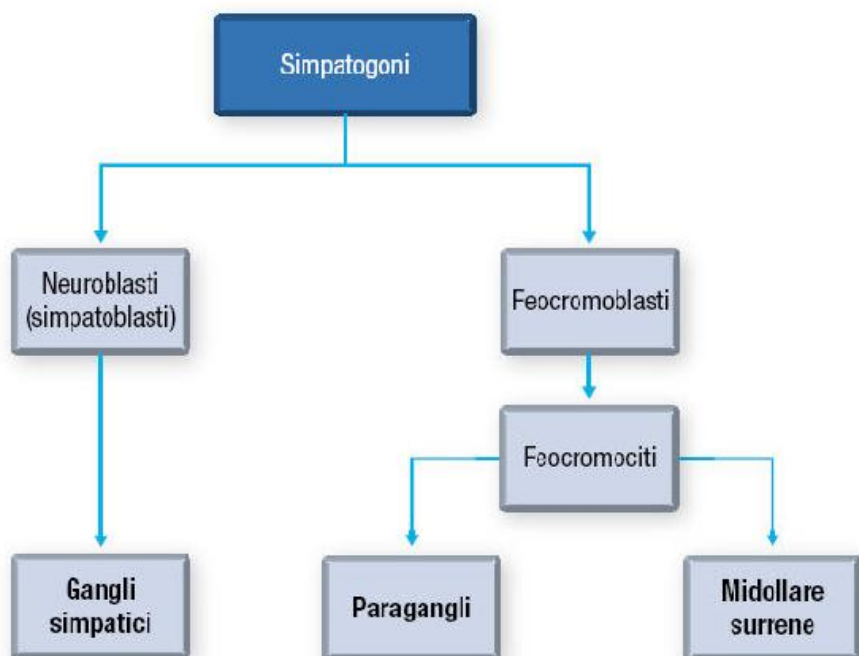


**Fig. 14.3.** Derivazione degli elementi del sistema simpatico-adrenergico.

L'agenesia delle ghiandole surrenali o il riscontro di ghiandole surrenali accessorie (complete di componente corticale e midollare) sono eccezionali. Tuttavia, non è infrequente il reperto di tessuto corticale o midollare isolati nel retroperitoneo, in sede para-aortica, para-renale o in rapporto con gli organi genitali.

## Cenni di istologia

La corticale surrenale, che rappresenta l'80-90% della ghiandola, risulta divisa in tre zone:

- *zona glomerulare* (regolata dal sistema renina-angiotensina), costituita da cellule cilindriche che si avvolgono a formare dei glomeruli; le cellule di questa zona secernono aldosterone, ormone che ha la funzione di regolare il bilancio idroelettrolitico, favorendo il riassorbimento del sodio e l'escrezione del potassio;
- *zona fascicolata* (regolata dall'ACTH), che occupa la maggior parte dello spessore della corticale (circa il 75%); essa è costituita da cellule poliedriche, disposte in cordoni paralleli gli uni agli altri, che secernono in gran parte cortisolo;
- *zona reticolata* (regolata dall'ACTH), che si trova nella parte più profonda della corticale; le sue cellule formano cordoni che si anastomizzano tra di loro (a rete) e secernono ormoni ad attività androgenica, di cui il più rappresentato è il deidroepiandrosterone (DHEA).

La midollare surrenale, che rappresenta circa il 10% della ghiandola, è considerata un paraganglio del sistema simpatico. Essa è costituita da cellule che si aggregano in cordoni e che sono circondate da sinusoidi e venule. Le cellule si colorano con bicromato di potassio e per tale motivo sono anche definite cromaffini. Secernono due tipi di ormoni: adrenalina (80%) e noradrenalina (20%).

I paragangli sono aggregati di cellule cromaffini, analoghe a quelle della midollare del surrene, distribuiti lungo la linea di migrazione embriologica delle cellule della cresta neurale. Essi si distinguono in:

- *paragangli di origine parasimpatica*, prevalentemente localizzati a livello della base cranica e della regione cervicale;
- *paragangli di origine simpatica*, distribuiti lungo i gangli paravertebrali e cioè lungo la base del cranio (5%), il mediastino in regione paraortica (10%), il retroperitoneo (75%, soprattutto a livello dell'organo di Zuckerkandl) e la pelvi (10% vescica urinaria e prostata).

## Cenni di anatomia

## **Retroperitoneo**

Il retroperitoneo o “spazio retroperitoneale” è una cavità virtuale caratterizzata da limiti anatomici più convenzionali che reali. Esso è delimitato superiormente dal diaframma che, attraverso i suoi iati, consente una comunicazione diretta con il mediastino posteriore. Ulteriori aree di continuità tra retroperitoneo e mediastino sono gli spazi esistenti fra i pilastri diaframmatici. Attraverso queste vie passano l'aorta e la vena cava inferiore, ma anche rami arteriosi e venosi di minor calibro i quali consentono una comunicazione tra i distretti circolatori sopra- e sotto-diaframmatici, che possono rivestire particolare rilevanza clinica in alcune condizioni patologiche. Attraverso gli interstizi diaframmatici passano, inoltre, vasi linfatici che mettono in comunicazione diretta i linfonodi lombo-aortici con quelli del mediastino posteriore, i nervi grande e piccolo splanchnico e le catene simpatiche.

*Inferiormente*, lo spazio retroperitoneale termina topograficamente alla linea innominata; tuttavia tale confine non ha un corrispettivo significato clinico in quanto lo spazio retroperitoneale si continua direttamente nello spazio presacrale (compreso fra la parete posteriore del retto e la superficie anteriore del sacro).

*Anteriormente*, il limite è rappresentato dalla faccia posteriore del peritoneo parietale posteriore, in alto rinforzata dalla fascia renale e dalla lamina del Toldt.

*Posteriormente*, i confini dello spazio retroperitoneale sono costituiti dalla colonna vertebrale rivestita dalla fascia lombare e dai muscoli posteriori del tronco, ileopsoas e quadrato dei lombi, rivestiti dalle rispettive fasce aponeurotiche.

*Lateralmente*, i confini sono rappresentati dalla sede in cui il peritoneo parietale posteriore aderisce più strettamente alla parete laterale muscolo- aponeurotica dell'addome che topograficamente corrisponde alla linea che unisce l'apice della XII costa al punto di mezzo della cresta iliaca.

Il tessuto celluloso-adiposo retroperitoneale, attraverso l'anello femorale, il grande e piccolo forame ischiatico e il forame otturatorio, comunica rispettivamente con il tessuto connettivo celluloso-adiposo della coscia, con la regione glutea e con quella otturatoria.

Nello spazio retroperitoneale oltre al tessuto molle già menzionato, sono contenuti organi e strutture vascolari, nervose e linfatiche. Appartengono a questo spazio parenchimi nobili, quali i reni, i surreni e gli ureteri, mentre più dibattuta è l'appartenenza del pancreas e del duodeno, che secondo alcuni autori vengono inclusi tra gli organi endoperitoneali sulla base di considerazioni di ordine embriogenetico. Tra le strutture vascolari di maggior rilievo spiccano oltre all'aorta, alla vena cava inferiore e alla vena porta all'origine, i vasi renali, il

tripode celiaco, le arterie mesenteriche all'origine, le vene mesenteriche confluenti con la splenica nel tronco portale e i vasi iliaci con le loro diramazioni.

Un'ultima considerazione di carattere anatomo-funzionale riguarda il tessuto cellulo-adiposo, che contiene gli organi retroperitoneali, il quale se da un lato consente una relativa reciproca mobilità degli organi stessi – che ne garantisce la normale funzione – dall'altro costituisce un elemento di fissità nelle loro sedi.

## **Surrene**

I surreni, ghiandole endocrine, sono organi bilaterali localizzati in sede retroperitoneale, in corrispondenza della porzione superomediale del polo superiore del rene. Ogni ghiandola ha un peso di 4-14 g e dimensioni di 20-30 mm in larghezza, 30-60 mm in altezza e 3-6 mm in spessore. Dimensioni e peso sono strettamente dipendenti da sesso, età e condizioni fisiopatologiche.

Ciascun surrene è localizzato nella loggia surrenale: quest'ultima è delimitata lateralmente dal margine mediale del rene, medialmente dalla colonna vertebrale e dai grossi vasi (vena cava a destra e aorta a sinistra) e caudalmente dal peduncolo vascolare del rene. A destra la ghiandola presenta una forma piramidale e un aspetto caratteristico di “cappello frigio”; di norma è localizzata più in alto rispetto al surrene controlaterale ed è in rapporto strettissimo con la vena cava inferiore, appoggiandosi al pilastro destro del diaframma e all'area “nuda” del fegato. Il surrene di sinistra presenta, invece, una forma appiattita ed estesa, a semiluna. Ha dimensioni leggermente superiori rispetto al controlaterale, è coperto dal peritoneo nella maggior parte della sua estensione e contrae rapporti con lo stomaco (attraverso l'interposizione della borsa omentale), con la coda del pancreas e con il margine posteriore della milza.

Ciascuna ghiandola surrenale è fissata debolmente al rene omolaterale, attraverso un sottile strato di connettivo lasso, adeso a sua volta, tramite fibre connettivali, alla loggia fibroadiposa del rene. La fissità della ghiandola è assicurata, inoltre, dalla presenza dei cosiddetti *legamenti surrenalici propri* che sono:

- il *legamento surreno-epatico*, sotteso tra surrene destro e faccia inferiore del fegato;
- il *legamento surreno-diaframmatico*, struttura molto resistente, più larga alle estremità, che va dall'angolo superiore del surrene al diaframma;
- il *legamento surreno-cavo*, struttura fibrosa che unisce la faccia antero-laterale del surrene destro al margine mediale della vena cava inferiore.

Ciascuna ghiandola è costituita da due parti distinte per origine e significato: la corticale esterna e la midollare interna. La prima, in condizioni normali, presenta un colore giallo ocra mentre la seconda un colore bruno.

I surreni sono ghiandole estremamente irrorate in relazione alle funzioni endocrine proprie delle ghiandole stesse. Ognuna delle due ghiandole surrenali in genere possiede tre rami arteriosi:

- arteria surrenale *superiore* (ramo dell'arteria diaframmatica inferiore);
- arteria surrenale *media* (ramo dell'aorta, quella di destra ha un decorso retrocavale prima di raggiungere il surrene destro);
- arteria surrenale *inferiore* (ramo dell'arteria renale o dell'arteria gonadica sinistra) (Fig. 14.4).

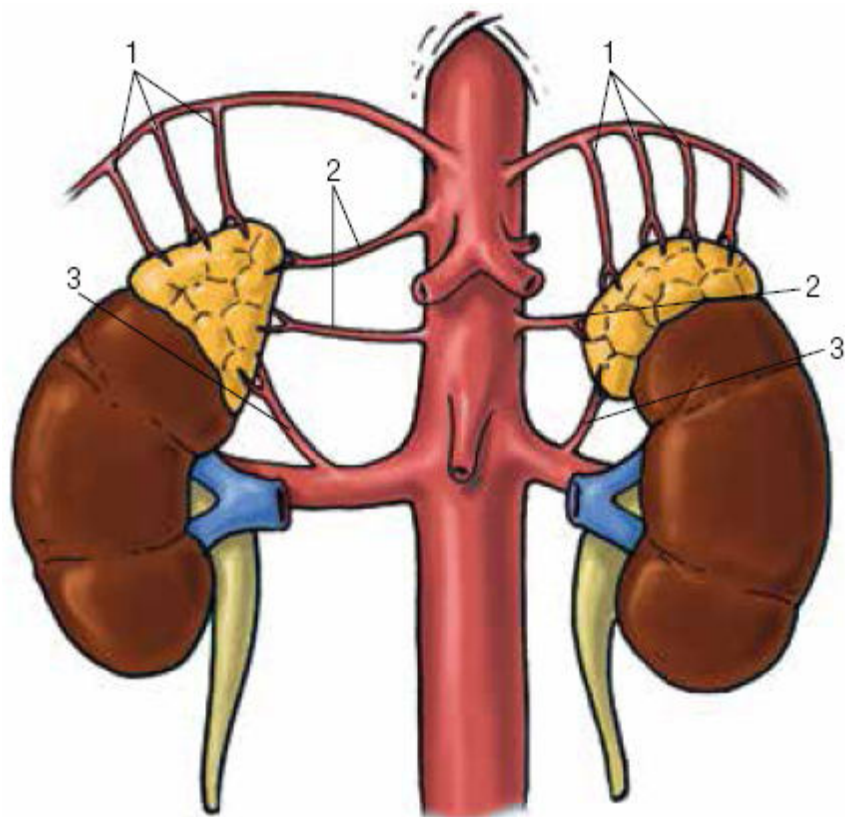


**Fig. 14.4.** Sistema arterioso dei surreni: (1) rami superiori; (2) rami medi; (3) rami inferiori.

Una volta penetrate all'interno della capsula, le tre arterie danno origine alle arterie brevi e alle arterie lunghe: le prime penetrano nella



zona corticale e formano una rete di sinusoidi che si anastomizzano con i sinusoidi della zona midollare; le seconde penetrano l'intera zona corticale, senza fornire terminazioni capillari ad essa, e si gettano nei sinusoidi della midollare. La midollare riceve sangue proveniente sia dalle arterie lunghe sia dalle arterie brevi, mentre la zona corticale riceve sangue proveniente solo dalle arterie brevi.

Il deflusso venoso viene garantito da una rete venosa superficiale e una profonda. La rete superficiale drena il sangue delle porzioni più superficiali della corticale e si immette nelle vene diaframmatiche e nelle vene renali. La rete profonda converge in una singola vena centrale che fuoriesce dalla parte anteriore e sbocca, a destra, nella vena cava inferiore, a sinistra, nella vena renale di sinistra (Fig. 14.5). La vena surrenale di destra, ampia e corta, connette la faccia anteriore del surrene con la faccia postero-laterale della vena cava. La vena surrenale di sinistra è più lunga e decorre inferiormente dal polo inferiore della ghiandola verso la vena renale di sinistra dopo aver ricevuto la vena diaframmatica.

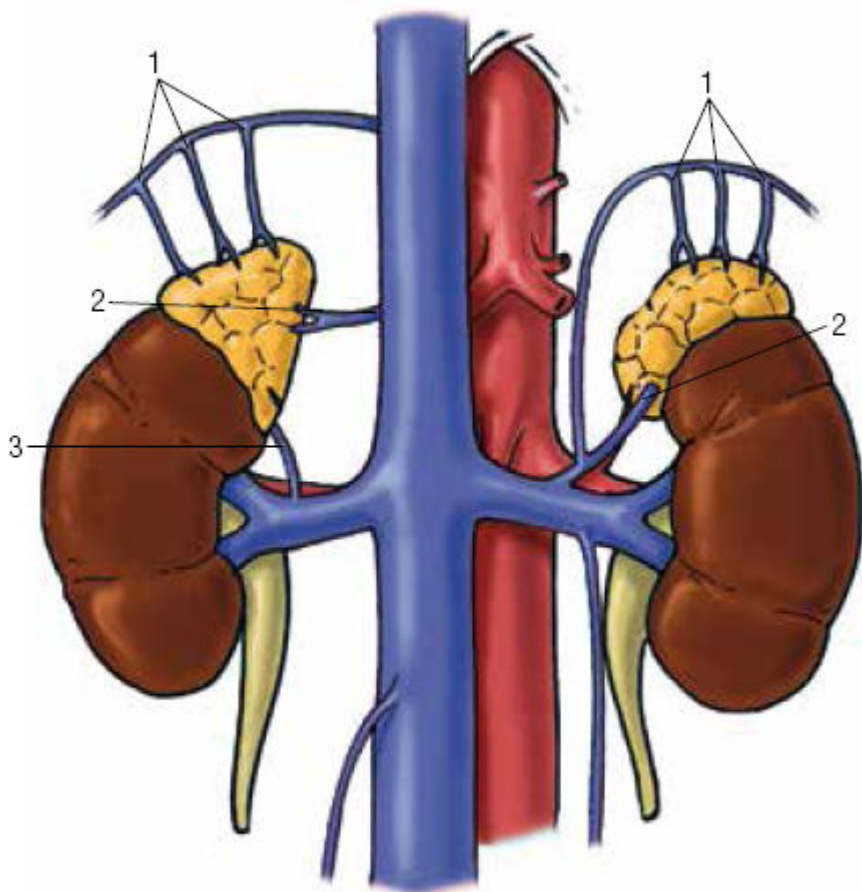


**Fig. 14.5.** Sistema venoso dei surreni: (1) rami capsulari minori; (2) vena principale; (3) rami inferiori.

Il sistema di arterie e vene surrenali integra la funzione tra la zona corticale e la zona midollare e consente il passaggio di sangue con alte concentrazioni di cortisolo secrete nella corticale, di stimolare la produzione e l'attivazione delle catecolammine nella midollare. Questa peculiarità manca al tessuto cromaffine extrasurrenale e rappresenta pertanto un meccanismo regolatorio peculiare del surrene.

## Malattie del surrene

Le manifestazioni cliniche delle patologie surrenali di pertinenza chirurgica possono essere varie ed eterogenee. Esse variano in rapporto alla porzione di ghiandola interessata dal processo patologico (glomerulare, fascicolata, reticolare, midollare) e in base al tipo di patologia (iperfunzione, ipofunzione, effetto massa) in questione. Il primo passo consiste nell'anamnesi mirata e nell'esame obiettivo, allo scopo di verificare la presenza di segni clinici dovuti a un'eventuale secrezione inappropriata o a sintomi derivanti dall'effetto massa. Tuttavia l'esame obiettivo è spesso non conclusivo, in considerazione della particolare situazione anatomica delle ghiandole surrenali, in quanto masse anche voluminose possono non essere apprezzate alla palpazione.

In presenza di una lesione surrenale, quindi, il procedimento diagnostico sarà volto da un lato a indagare le caratteristiche morfologiche della neoformazione al fine di porre, laddove possibile, una diagnosi di natura e dall'altro a valutare la presenza e il tipo di ipercreazione ormonale, laddove presente.

## Iperaldosteronismo primitivo

L'iperaldosteronismo primitivo è un'importante causa di ipertensione arteriosa determinata da un eccessivo rilascio di aldosterone, ormone mineralcorticoide prodotto dalla zona glomerulosa della corteccia surrenale. L'aldosterone agisce a livello del tubulo distale del rene, dove promuove il riassorbimento di sodio e acqua, determinando un'espansione isotonica del volume effettivo circolante. Ne deriva un aumento relativo della pressione arteriosa che, una volta avvertito dalle cellule dell'apparato iuxta-glomerulare, inibisce il rilascio di renina attraverso un meccanismo di feedback negativo, regolando così la secrezione di aldosterone. L'iperaldosteronismo primitivo è pertanto caratterizzato da elevati valori di aldosterone associati a reninemia

soppressa. Nell'iperaldosteronismo secondario, invece, gli elevati valori di aldosterone sono dovuti all'aumentata secrezione della renina plasmatica. Esempi di iperaldosteronismo secondario sono rappresentati da: stenosi dell'arteria renale, scompenso cardiaco, sindrome nefrosica, cirrosi epatica, tumori secernenti renina, ecc.

L'iperaldosteronismo primitivo comprende uno spettro di processi patologici, tra i quali solo alcuni sono suscettibili di trattamento chirurgico. Infatti, in gran parte dei casi esso è causato da un adenoma surrenalico secernente aldosterone. Si tratta della forma descritta da Conn e la definizione di sindrome di Conn dovrebbe essere riservata esclusivamente a questi casi. L'altra principale eziologia dell'iperaldosteronismo primitivo è invece sostenuta da una iperplasia della zona glomerulosa che interessa entrambi i surreni o *iperaldosteronismo idiopatico*. Il trattamento chirurgico dell'iperaldosteronismo idiopatico è stato abbandonato già negli anni Settanta, in considerazione della sua inefficacia. In questa forma, infatti, l'ipertensione persiste non solo dopo surrenectomia unilaterale, ma anche dopo surrenectomia bilaterale, cosicché il trattamento di scelta in questi casi è medico. L'*iperplasia surrenale primitiva*, o iperplasia surrenale unilaterale, è una forma piuttosto rara di iperaldosteronismo primitivo, che probabilmente rappresenta uno stadio intermedio tra le due forme nosografiche descritte. È suscettibile di trattamento chirurgico (surrenectomia unilaterale o surrenectomia subtotale). Sono state inoltre descritte due forme di *iperaldosteronismo familiare*, di tipo I e di tipo II (Tab. 14.1). La diagnosi differenziale tra i diversi sottotipi di iperaldosteronismo primitivo rappresenta una fase critica per un'appropriata scelta terapeutica. La surrenectomia unilaterale corregge l'ipokaliemia in tutti i casi e migliora o cura l'ipertensione nella maggior parte dei pazienti affetti da aldosteronoma e da iperplasia surrenale primitiva; viceversa la chirurgia non rappresenta un'opzione efficace nei casi di iperaldosteronismo idiopatico e di iperaldosteronismo glucocorticoide-irrimediabile.

**Tab. 14.1.** Classificazione dell'iperaldosteronismo primitivo.

- Adenoma secernente aldosterone
- Iperplasia bilaterale idiopatica
- Iperplasia surrenalica primitiva (unilaterale)
- Carcinoma corticosurrenalico secernente aldosterone
- Iperaldosteronismo familiare (FH)
  - Aldosteronismo glucocorticoide-mediato (FH tipo I)
  - FH tipo II

Fino a qualche anno fa, l'ipokaliemia spontanea era considerata uno

dei criteri imprescindibili di diagnosi di iperaldosteronismo primitivo, e il work-up diagnostico richiedeva l'interruzione di tutti i farmaci antipertensivi per almeno 2 settimane. Con l'approccio diagnostico "ipokaliemia spontanea/no farmaci antipertensivi", la prevalenza stimata dell'iperaldosteronismo primitivo era pari allo 0,05-2% della popolazione ipertesa. Tuttavia, grazie ai migliorati mezzi di screening e al riconoscimento che la maggior parte dei pazienti affetti da iperaldosteronismo primitivo sono normocaliemici, sembra oggi evidente che l'iperaldosteronismo primitivo rappresenti la forma più comune di ipertensione secondaria. L'attuale prevalenza dell'iperaldosteronismo primitivo è infatti stimata nel range compreso tra il 5 e il 13% della popolazione ipertesa.

### **Quadro clinico**

La diagnosi di iperaldosteronismo primitivo è generalmente posta in pazienti tra la terza e la sesta decade di vita. Pochi sintomi sono specifici di questa sindrome. Pazienti con ipokaliemia marcata possono lamentare debolezza muscolare, crampi, cefalea, palpitazioni, polidipsia, poliuria o nocturia. Non vi sono reperti obiettivi specifici di questa malattia. Lo stato ipertensivo è, generalmente moderato o grave e, nella maggior parte dei casi refrattario alla terapia farmacologica. L'ipokaliemia è spesso assente, e quindi la diagnosi di iperaldosteronismo primitivo deve essere esclusa virtualmente in tutti i pazienti ipertesi. Numerosi studi hanno inoltre dimostrato che i pazienti affetti da iperaldosteronismo primitivo possono essere a più alto rischio rispetto ai pazienti affetti da altre forme di ipertensione, di danni d'organo a livello di cuore e reni.

Schematicamente, l'eccesso di aldosterone determina:

- ipertensione arteriosa;
- ipernatriemia;
- ipokaliemia;
- iperkaliuria;
- alcalosi metabolica;
- poliuria con isostenuria (peso specifico delle urine ridotto a quello del plasma depurato dalle proteine).

### **Diagnosi di laboratorio**

I pazienti affetti da ipertensione e ipokaliemia e la maggior parte dei pazienti con stati ipertensivi refrattari al trattamento farmacologico dovrebbero essere sottoposti a uno screening adeguato per iperaldosteronismo primitivo (Tab. 14.2).

- Ipertensione e ipopotassiemia
- Ipertensione refrattaria al trattamento farmacologico
- Incidentaloma surrenalico e ipertensione
- Riscontro di ipertensione in giovane età
- Ipertensione severa
  - sistolica:  $\geq 180$  mmHg
  - diastolica:  $\geq 100$  mmHg
- Tutte le volte che si ipotizza ipertensione secondaria

Nei pazienti con sospetto di iperaldosteronismo primitivo, lo screening dovrebbe essere effettuato attraverso la determinazione dell'aldosterone sierico (AS) e della renina plasmatica (RP) mattutina (preferibilmente alle ore 8,00). Generalmente l'AS viene misurato in ng/dL e la RP in ng/mL/ora. Il razionale del rapporto AS/RP, proposto per la prima volta come test di screening dell'iperaldosteronismo primitivo nel 1981, si basa sul concetto di determinazioni ormonali "parallele". Per esempio, in un paziente iperteso con ipokaliemia, sarebbe possibile prendere in considerazione diverse ipotesi diagnostiche, sulla base della determinazione di AS e RP:

- in presenza di AS e RP aumentati con ratio  $< 10$  dovrebbe essere considerata la possibilità di un iperaldosteronismo secondario (per es. ipertensione nefrovascolare);
- in presenza di AS e RP soppressi dovrebbe essere considerata una sorgente alternativa di agonisti ai recettori mineralcorticoidi (per es. ipercortisolismo);
- in presenza di AS elevato e RP soppressa l'ipotesi diagnostica più probabile è quella dell'iperaldosteronismo primitivo.

Il cut off per la definizione di un "alto" rapporto AS/RP è laboratorio-dipendente e, più precisamente, dipende dal tipo di dosaggio usato per la determinazione della reninemia. Tuttavia, sono generalmente considerati diagnostici per iperaldosteronismo primitivo valori di ratio AS (in ng/dL)/PRA (in ng/mL/ora)  $\geq 20$ .

Una ratio AS/RP elevata non è di per sé diagnostica di iperaldosteronismo primitivo, in assenza della dimostrazione dell'inappropriata secrezione di aldosterone.

Numerosi sono i farmaci e gli ormoni che interferiscono con l'asse renina-angiotensina-aldosterone e, frequentemente, soprattutto in pazienti con ipertensione severa, è inevitabile che la valutazione risulti "farmaco-contaminata".

Nella maggior parte dei casi, i calcioantagonisti, gli  $\alpha 1$ -bloccanti e i  $\beta$ -bloccanti non alterano l'accuratezza diagnostica. Viceversa, nei pazienti in terapia con spironolattone l'interpretazione dei risultati della ratio è pressoché impossibile.

Pertanto, il trattamento con spironolattone non dovrebbe essere intrapreso fino al completamento della valutazione diagnostica e alla conseguente indicazione di trattamento. È quindi consigliabile una sospensione dello spironolattone almeno 6 settimane prima dell'inizio della valutazione biochimica.

### **Diagnosi strumentale**

Gli aldosteronomi sono generalmente singoli e di piccole dimensioni (0,5-2 cm). La valutazione dei sottotipi di iperaldosteronismo primitivo può richiedere uno o più test diagnostici.

Dopo aver posto diagnosi clinica e biochimica di iperaldosteronismo primitivo, la TC e la RM rappresentano le metodiche più largamente impiegate nella diagnosi differenziale tra adenoma secernente aldosterone o aldosteronoma e iperplasia surrenale bilaterale. Tradizionalmente, questa distinzione viene determinata sulla base del reperto TC di un adenoma surrenale; di conseguenza la diagnosi di iperplasia surrenale bilaterale è generalmente posta per esclusione.

La sensibilità e la specificità riportate in letteratura nella diagnosi di adenoma sono ampiamente variabili, oscillando dal 71 al 100% e dal 33 al 100% rispettivamente.

L'ampia variabilità dell'accuratezza diagnostica della TC nella diagnosi di aldosteronoma è stata attribuita a diverse ragioni, tra cui la possibilità di identificazione di un adenoma non funzionante, la presenza di un nodulo dominante nell'ambito di un'iperplasia macronodulare bilaterale e l'aumentata incidenza con l'età di incidentalomi surrenalici (il 2-5% della popolazione generale).

Anche le piccole dimensioni degli aldosteronomi, che generalmente sono di diametro < 2 cm, contribuiscono alla variabile specificità della TC.

La scintigrafia surrenale, con colesterolo marcato con  $^{131}\text{I}$  o con  $^{75}\text{Se}$ , ha un suo ruolo al fine di localizzare il surrene sede dell'aldosteronoma, consentendo di migliorare la specificità della TC (lateralizzazione non-invasiva dell'iperaldosteronismo). Considerato che la produzione di aldosterone non è controllata dall'ACTH, occorre inibire la produzione di quest'ultimo per ridurre o bloccare la captazione del radiofarmaco da parte delle cellule sensibili all'ACTH, in modo da poter valutare esclusivamente quelle producenti mineralcorticoidi. A tale scopo si utilizza il desametasone, somministrato alla dose di 4 mg/die, iniziando 7 giorni prima della somministrazione del radiocolesterolo e continuando per altri 7 giorni dopo. La soppressione con desametasone consente di aumentare il limite di risoluzione spaziale della metodica.

Nei casi in cui la diagnosi di lateralizzazione dell'aldosteronoma risultasse dubbia, vi è indicazione a procedere a manovre diagnostiche

più invasive come la cateterizzazione percutanea della vena surrenale. Si tratta di una manovra diagnostica invasiva e di difficile esecuzione, soprattutto a destra, in considerazione delle piccole dimensioni della vena surrenale destra. La percentuale di successo di questa metodica è strettamente dipendente dall'esperienza dell'operatore. La percentuale di successo sembra comunque aumentare con l'esperienza, avvicinandosi al 90-93%, in centri specializzati. Le vene surrenali sono cateterizzate con approccio percutaneo attraverso la vena femorale e la posizione della punta del catetere è verificata attraverso l'iniezione di un mezzo di contrasto non-ionico e successivamente documentata al controllo radiografico. I prelievi ematici per i dosaggi di aldosterone e cortisolo sono eseguiti a livello di entrambe le vene surrenali e a livello della vena cava inferiore sottorenale.

## **Terapia chirurgica**

L'obiettivo principale della terapia dell'iperaldosteronismo primitivo consiste nella prevenzione della morbidità e della mortalità associate all'ipertensione, all'ipokaliemia e al danno cardiovascolare. La causa eziologica dell'iperaldosteronismo primitivo è il maggiore determinante del tipo di terapia. In pazienti affetti da aldosteronoma e da iperplasia surrenale unilaterale, la surrenectomia unilaterale rappresenta la terapia di scelta per la cura o il controllo dell'ipertensione. In assenza di reperti preoperatori indicativi di tumori maligni localmente invasivi, la surrenectomia endoscopica (vedi oltre) rappresenta il gold standard nella terapia degli iperaldosteronismi di pertinenza chirurgica, in considerazione dei minori tempi di degenza e della diminuita morbidità a lungo termine a cui si associa.

## **Prognosi**

La cura a lungo termine dell'ipertensione arteriosa in pazienti sottoposti a intervento chirurgico per aldosteronoma è stata riportata ampiamente variabile dal 50 al 78%. I fattori associati con la persistenza postoperatoria dell'ipertensione, in interventi altrimenti "riusciti", risultano a tutt'oggi poco chiari. La presenza di una familiarità per ipertensione, la durata e la severità dello stato ipertensivo, l'età del paziente al momento dell'intervento chirurgico e un'ipertensione refrattaria al trattamento preoperatorio con spironolattone sono generalmente considerati fattori predittivi di ipertensione persistente.

## **Sindrome di Cushing**

---

La sindrome di Cushing è una sindrome clinica caratterizzata da segni e sintomi derivanti da un eccesso di ormoni glucocorticoidi di origine

esogena o prodotti da un'ipersecrezione surrenale primitiva o secondaria a una iperproduzione di CRH o ACTH ipotalamo-ipofisaria o ectopico (secrezione extraipofisaria). Solo i pazienti con adenoma primitivo ipofisario ACTH secernente vengono considerati affetti da malattia o morbo di Cushing.

L'incidenza è approssimativamente di 0,7-2,4 casi per milione di popolazione/anno. È più frequente nel sesso femminile (rapporto M:F = 1:5) con incidenza maggiore tra i 20 e i 40 anni.

La causa più comune è l'assunzione di corticosteroidi sintetici (iatrogena), mentre l'ipercortisolismo endogeno è dovuto a un incremento della produzione surrenale di cortisolo, distinta in ACTH-dipendente (80%) e ACTH-indipendente (20%) (Tab. 14.3). La prima comprende per l'80% i tumori ipofisari ACTH secernenti (malattia di Cushing) e per il 20% i tumori a secrezione ectopica di ACTH o di CRH (frequentemente tumori polmonari a piccole cellule, carcinoidi bronchiali, carcinoidi del timo, carcinomi pancreatici, adenomi bronchiali e feocromocitomi). La sindrome di Cushing ACTH-indipendente, invece, è causata da patologie primitive del surrene (adenomi in oltre il 50% dei casi, carcinomi in oltre il 40%, raramente iperplasia primitiva micronodulare e ancora più raramente iperplasia macronodulare). In caso di depressione severa, alcolismo, anoressia nervosa e malattia acuta è possibile riscontrare anomalie biochimico-ormonali caratteristiche della sindrome di Cushing, pur in assenza di iperincrezione surrenale corticosteroidea. Tali quadri vengono definiti *pseudo-sindromi di Cushing*, dal momento che i dati di laboratorio possono mimare quelli della sindrome di Cushing.

**Tab. 14.3.** Classificazione eziopatogenetica degli ipercortisolismi.

| ACTH-indipendente                                     |  |
|-------------------------------------------------------|--|
| Adenoma ipofisario ACTH secernente (morbo di Cushing) |  |
| Neoplasia ectopica ACTH secrezionante                 |  |
| Neoplasia ipofisaria ACTH secrezionante               |  |
| Neoplasia ectopica CRH secernente                     |  |
| Iatrogena                                             |  |

Nel 5-20% dei casi di incidentaloma surrenale (vedi oltre) è possibile rilevare, inoltre, una *sindrome di Cushing subclinica*. Tale sindrome è caratterizzata da una secrezione autonoma di cortisolo in assenza di manifestazioni cliniche di ipertensione, obesità e diabete con possibilità di evoluzione, in rari casi, in sindrome di Cushing conclamata.

**Cenni di fisiopatologia e quadro clinico**

La sindrome di Cushing è caratterizzata da un eccesso di ormoni glucocorticoidi, che sono prodotti dalla zona fascicolata (circa il 15%



della corticale surrenale), composta da gruppi di cellule chiare, con citoplasma vacuolato, ricco di gocce lipidiche, con abbondante quota di reticolo endoplasmico liscio e mitocondri sferici.

Il cortisolo regola il metabolismo di *carboidrati*, *proteine* e *lipidi*; stimola il rilascio di glucagone insieme al quale aumenta la concentrazione plasmatica di glucosio inibendo l'assorbimento di glucosio da parte di tessuti periferici insulino-sensibili e stimolando la gluconeogenesi epatica. Il cortisolo diminuisce inoltre la sintesi di proteine e l'assorbimento di aminoacidi e stimola la lipolisi periferica. Le funzioni del cortisolo sono, quindi, *anaboliche* per tessuti come fegato e tessuto cerebrale e *cataboliche* per cute, muscoli, tessuto linfatico e adipociti. La sua azione sulla pressione viene esercitata attraverso importanti effetti sui liquidi corporei, rallentando l'entrata dell'acqua all'interno delle cellule e promuovendo l'escrezione renale di acqua; quest'ultimo effetto è mediato dalla soppressione della secrezione di vasopressina, attraverso l'aumento della velocità di filtrazione glomerulare e attraverso un'azione indiretta sul tubulo renale. Possiede, inoltre, una minima attività mineralcorticoide. Stimola il rilascio di angiotensinogeno e inibisce la prostaglandina I<sup>2</sup> che presenta un'importante attività vasodilatatrice.

Una cronica ipercortisolemia determina, quindi, alla luce di tali attività, ipertensione, bilancio negativo di nitrati, debolezza muscolare e diabete mellito insulino-resistente oltre a redistribuzione del grasso corporeo.

Vi è, inoltre, un ritardo di cicatrizzazione per un'alterata produzione del collagene da parte dei fibroblasti, osteopenia e precoce saldatura delle cartilagini epifisarie nei bambini.

L'attività antinfiammatoria e immunosoppressiva per soppressione dell'IL-2 determina inibizione dell'attivazione dei linfociti e della migrazione di monociti e neutrofili. Il cortisolo inibisce il rilascio di istamina e dei lisosomi istamina-indotti da parte dei mastociti. Alte dosi inibiscono l'attivazione e la maturazione dei linfociti B.

I glucocorticoidi determinano anche ipercalciuria con conseguente nefrolitiasi (fin nel 50% dei casi). La presentazione clinica può essere varia (Tab. 14.4), dall'evidenza del quadro conclamato alla diagnosi esclusivamente laboratoristica della sindrome subclinica. Mentre l'ipertensione e l'obesità sono manifestazioni cliniche non specifiche di un quadro di ipercortisolismo, l'obesità centrale, la *facies lunaris*, l'accumulo di grasso nella regione interscapolare ("gibbo di bufalo"), le strie rubrae sull'addome, l'irsutismo associati ad astenia della muscolatura prossimale e a osteopenia sono patognomonic della sindrome di Cushing.

- Obesità (centripeta), facies lunaris, “gibbo di bufalo”
- Ipertensione
- Disturbi neuropsichici
- Impotenza, diminuzione della libido
- Osteopenia
- Irsutismo
- Ridotta tolleranza glucidica
- Habitus pletorico
- Disordini mestruali
- Iperlipidemia
- Miopatia prossimale
- Striae rubrae
- Acne e seborrea
- Ecchimosi
- Poliuria, polidipsia
- Diabete mellito
- Nefrolitiasi

Più del 70% dei pazienti con sindrome di Cushing possono presentare sintomi psichiatrici, variabili da disturbi d'ansia alla psicosi.

## Diagnosi di laboratorio

La secrezione giornaliera di *cortisolo* è compresa tra 40 e 80  $\mu\text{mol}$  (15-30 mg, 8-10 mg/m<sup>2</sup>) con un andamento circadiano che vede una maggiore increzione al mattino con riduzione nel corso della giornata. Il cortisolo si presenta a livello plasmatico libero e attivo solo in parte (tra il 10 e il 15%). L'emivita plasmatica è di circa 90 minuti. La metabolizzazione avviene a livello epatico con eliminazione renale dei metaboliti inattivi (17-idrossicorticosteroidi). Nel sospetto di ipercortisolismo il primo obiettivo è la determinazione laboratoristica di un'aumentata produzione di cortisolo. Vengono quindi eseguiti in prima istanza il dosaggio della cortisolemia plasmatica, la valutazione del ritmo circadiano della cortisolemia, il dosaggio del cortisolo libero urinario dopo raccolta delle urine delle 24 ore e il test di soppressione *over-night* con 1 mg alle ore 24. Più raramente si ricorre al dosaggio del cortisolo salivare a mezzanotte. Nei casi dubbi, per la diagnosi definitiva si ricorre al test di soppressione con desametasone a basse dosi, che prevede la somministrazione orale di 0,5 mg di desametasone ogni 6 ore per 2 giorni.

Per la diagnosi differenziale tra ipercortisolismi ACTH-dipendenti e ACTH-indipendenti si ricorre al dosaggio dell'ACTH plasmatico che evidenzia eventuali alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrenale.

Valori di ACTH > 15 pg/mL sono indicativi di un ipercortisolismo ACTH-dipendente per la cui diagnosi differenziale (patologia ipofisaria primitiva/iperproduzione ectopica di ACTH o CRH) è utile ricorrere al test di soppressione di desametasone ad alte dosi (2 mg di

desametasone ogni 6 ore per 2 giorni o più recentemente con 8 mg in singola somministrazione serale). Tale test si basa sul principio che solitamente l'ipercortisolismo dovuto a ipercortisolismo a eziopatogenesi ipofisaria (malattia di Cushing) è parzialmente sopprimibile (nell'80% dei casi) con alte dosi di glucocorticoidi esogeni al contrario della secrezione ectopica di ACTH. A tale metodica si può affiancare il test di stimolazione al CRH dotato di maggiore specificità rispetto al precedente, che trova le proprie basi nella stimolazione della produzione di ACTH a livello del tumore ipofisario (mediante recettore CRH-1) in seguito alla somministrazione di 1 µg/kg di CRH (Corticotropin Releasing Hormon, ormone di rilascio dell'ACTH) ovino. Aumenti del 35-50% sono altamente suggestivi di malattia di Cushing. Su un principio simile (espressione del recettore vasopressina-3) si basa la risposta ai test con vasopressina e desmopressina.

Valori basali di ACTH plasmatico  $< 5$  pg/mL (dovuti all'inibizione ipofisaria degli elevati livelli di glucocorticoidi circolanti) sono invece caratteristici di eziopatogenesi primitiva surrenale e pertanto ACTH-indipendente (adenoma, carcinoma corticosurrenale, iperplasia primitiva nodulare) (Fig. 14.6).

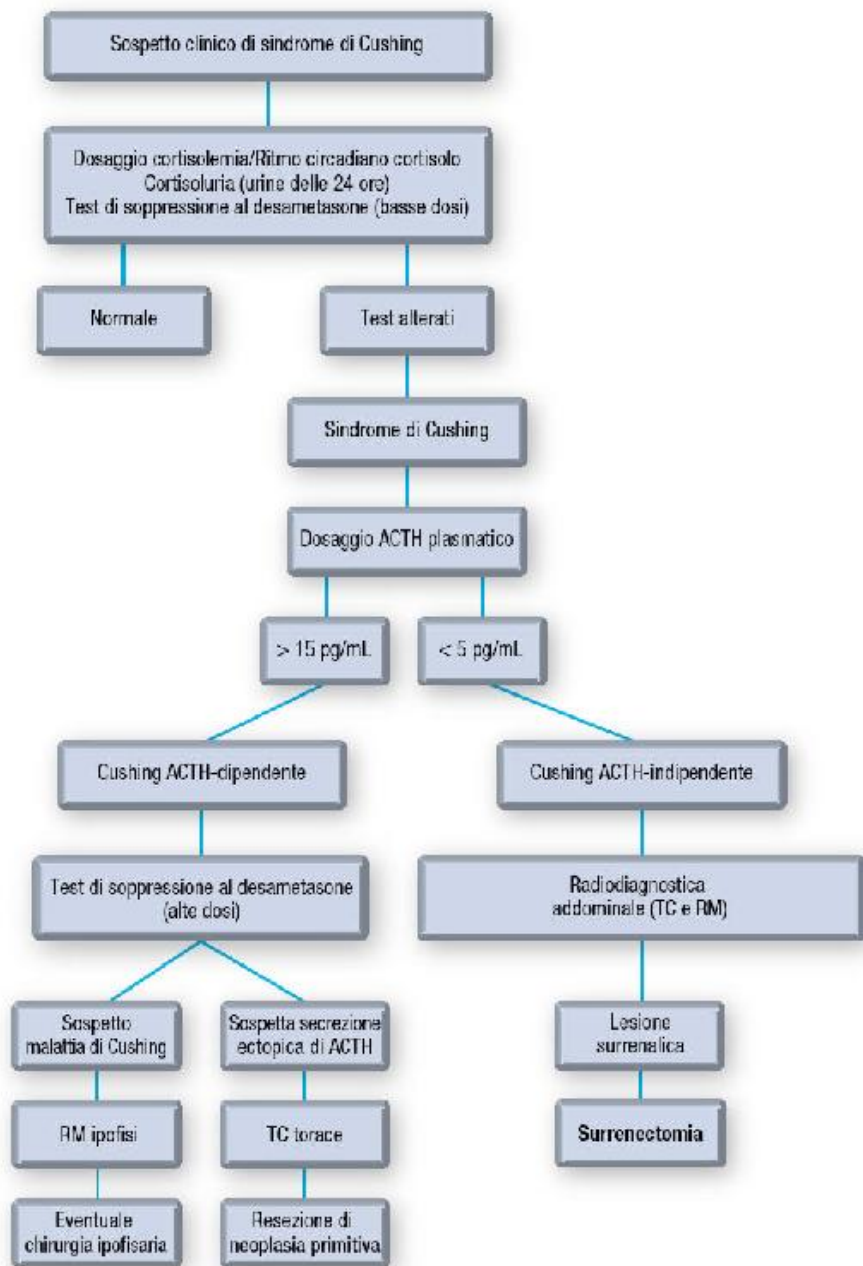


**Fig. 14.6.** Algoritmo diagnostico per la sindrome di Cushing.

### **Diagnosi strumentale**

La diagnostica per immagini completa lo studio circa le caratteristiche e la sede della lesione surrenale. In caso di ipercortisolismo ACTH-dipendente si ricorre alla RM dell'ipofisi, eventualmente associata al cateterismo dei seni petrosi inferiori con dosaggio dell'ACTH (dopo

stimolazione con CRH), in caso di mancata localizzazione. Nell'ipotesi di secrezione ectopica di ACTH, la TC e/o la RM di torace e addome sono in grado di localizzare il tumore secernente ACTH. Nel caso di ipercortisolismo ACTH-indipendente la TC o la RM dei surreni sono in grado di evidenziare virtualmente tutti i casi di adenoma singolo e/o iperplasia.

La *scintigrafia* con NP-59 (6-b-<sup>131</sup>I-iodometil-19-norcolesterolo) o con <sup>75</sup>Se-selenometil-19-norcolesterolo con soppressione al desametasone ha un ruolo fondamentale nell'evidenziare precocemente lesioni funzionalmente autonome della corticale del surrene in assenza di squilibri biochimico-ormonali apprezzabili. Essa permette, inoltre, di distinguere tra una patologia unilaterale di verosimile significato adenomatoso e una captazione bilaterale attribuibile a un quadro di iperplasia. L'unico limite è rappresentato dal diametro della lesione: infatti per lesioni inferiori a 1-1,5 cm la scintigrafia presenta una bassa sensibilità.

La scintigrafia corticosurrenale consente inoltre la valutazione funzionale del surrene controlaterale (inibizione completa o parziale). In caso di sindrome di Cushing da adenoma surrenale cortisolo-secernente viene evidenziata una concentrazione del radiofarmaco in corrispondenza del surrene sede dell'adenoma, mentre il surrene controlaterale non viene visualizzato (marcatamente ipocaptante o non captante) in quanto ipofunzionante per l'inibizione della produzione di ACTH. Nell'iperplasia bilaterale, invece, entrambi i surreni vengono chiaramente evidenziati in tempi precoci per la maggiore captazione del radiofarmaco.

## **Terapia chirurgica**

I pazienti affetti da ipercortisolismo primitivo severo hanno un elevato rischio di sviluppare complicanze postoperatorie come infezioni della ferita, emorragia, ulcera peptica, embolia polmonare. Tuttavia, la surrenectomia è in grado di risolvere la gran parte delle sequele derivanti dall'ipercortisolismo. La surrenectomia endoscopica è la terapia di scelta in considerazione della bassa morbidità postoperatoria da cui è caratterizzata. La surrenectomia unilaterale è indicata nel caso di lesioni unilaterali secernenti cortisolo.

La surrenectomia bilaterale è indicata in casi selezionati di malattia di Cushing o di secrezione ectopica di ACTH nei quali non sia stato localizzato il tumore primitivo. La surrenectomia bilaterale è indicata inoltre nei pazienti affetti da ipercortisolismo bilaterale ACTH-indipendente come l'iperplasia micronodulare pigmentata e l'iperplasia macronodulare bilaterale. La surrenectomia bilaterale può essere condotta con approccio endoscopico; in particolare l'approccio retroperitoneoscopico posteriore (vedi oltre) consente l'esecuzione di una surrenectomia bilaterale simultanea con dimezzamento dei tempi operatori.

## **Prognosi**

Nel caso di patologia benigna, la prognosi è generalmente buona, con risoluzione dei sintomi e dei segni dell'ipercortisolismo nell'arco di qualche mese. L'insufficienza surrenale generalmente presente nel postoperatorio viene ben controllata attraverso la somministrazione di corticosteroidi.

## Sindromi adrenogenitali

---

■ **Tumori surrenalici virilizzanti:** sono rari e sono generalmente dovuti alla secrezione di androgeni surrenalici, soprattutto deidroepiandrosterone (DHEA), deidroepiandrosterone solfato (DHEAS) e androstenedione, convertiti a livello periferico in testosterone e 5-diidrossitestosterone. Eccezionalmente i tumori virilizzanti surrenalici secernono solo testosterone.

In circa il 70% dei casi le sindromi virilizzanti sono dovute a tumori maligni. Tuttavia, nel caso di lesioni localizzate, la diagnosi di natura è difficoltosa e risulta dubbia anche alla valutazione istopatologica. In questi casi, la diagnosi certa di malignità viene posta sulla base dell'insorgenza di malattia metastatica. In alcuni casi, la secrezione di androgeni si associa a carcinomi corticosurrenalici di grandi dimensioni con estesa invasione locoregionale e metastasi a distanza alla diagnosi. In questi ultimi casi, la secrezione è generalmente "mista", più frequentemente cortisolo e androgeni, con conseguente sindrome di Cushing associata a sindromi virilizzanti.

La virilizzazione associata a ipercortisolismo rappresenta inoltre la manifestazione clinica più frequente del carcinoma corticosurrenale in età pediatrica. Tuttavia, i tumori virilizzanti sono più spesso maligni negli adulti rispetto ai bambini. Lesioni di grandi dimensioni (> 100 g) sono generalmente caratterizzate da una prognosi infausta.

Segni e sintomi di virilizzazione comprendono irsutismo, calvizie, acne, voce profonda, irregolarità mestruali e amenorrea, clitoridomegalia e aumento della libido.

La TC e la RM sono le metodiche di imaging di scelta. Il trattamento chirurgico rappresenta l'unica scelta terapeutica.

Le sindromi virilizzanti possono essere causate da un'iperplasia surrenale congenita, una malattia genetica trasmessa con meccanismo autosomico recessivo. Il gene mutato codifica enzimi essenziali per la sintesi di cortisolo e mineralcorticoidi. Il deficit più frequente (circa il 90% dei casi) è rappresentato dal deficit di 21-idrossilasi.

■ **Tumori surrenalici femminilizzanti:** sono estremamente rari e quasi sempre si tratta di carcinomi. Sono osservati generalmente in adulti di sesso maschile con sindromi femminilizzanti o in adolescenti

di sesso femminile con pubertà precoce. I carcinomi femminilizzanti surrenalici presentano frequentemente una secrezione “mista”. La diagnosi viene posta sulla base di aumentati livelli plasmatici di estrogeni. Il trattamento definitivo è chirurgico. La prognosi è incerta.

## Feocromocitoma

---

Si tratta di una neoplasia della midollare surrenale caratterizzata da ipersecrezione di catecolamine. L'incidenza del feocromocitoma nella popolazione ipertesa è  $< 0,1\%$ . I feocromocitomi rappresentano circa il 5% delle lesioni surrenali scoperte incidentalmente nel corso di esami diagnostici eseguiti per altri motivi. Sebbene la maggior parte dei feocromocitomi sia sporadica, essi possono associarsi ad alcune sindromi familiari come le neoplasie endocrine multiple (Multiple Endocrine Neoplasia, MEN). Tra queste ricordiamo la MEN 2A (carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma, iperparatiroidismo), la MEN 2B (carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma, neurinomi mucosi, habitus marfanoide, ganglioneuromatosi), malattia di von Recklinghausen (macchie “café au lait”, feocromocitoma, neurofibromatosi), malattia di von Hippel-Lindau (emangioma della retina, emangioblastoma del SNC, cisti e carcinoma del rene, feocromocitoma, cisti pancreatiche, cistoadenoma dell'epididimo).

L'associazione sindromica del feocromocitoma deve essere tenuta presente soprattutto nel caso di pazienti giovani con tumori multipli.

### Quadro clinico

I sintomi riscontrati con maggior frequenza sono: ipertensione arteriosa spesso associata a parossismi (90-100%), cefalea (80%), sudorazione (71%), palpitazioni (74%). Un quadro clinico caratterizzato dall'associazione dell'ipertensione alla triade sintomatologica di cefalea, sudorazione e palpitazioni è patognomonico di feocromocitoma, con una sensibilità dell'89% e una specificità del 67%.

Le manifestazioni cliniche del feocromocitoma si possono distinguere in relazione alla quantità e alla tipologia di secrezione, rispettivamente adrenergica e noradrenergica.

■ **Feocromocitoma a secrezione adrenergica:** si manifesta con crisi ipertensive parossistiche associate a stato ansioso, tremore, cefalea, palpitazioni, dolori crampiformi all'epigastrio, sudorazione, pallore e cianosi del volto. Le crisi, esacerbate da emozioni, sforzi, pasti abbondanti, ma anche da tutte le situazioni che possono determinare

una sollecitazione meccanica della massa (defecazione, manovre palpatorie sul tumore ecc.), si accompagnano a un aumento della pressione arteriosa sistolica con crisi ipertensive (fino a 250-300 mmHg) in assenza di significative alterazioni consensuali della pressione arteriosa diastolica. Tipicamente le crisi si risolvono in circa 1-2 ore. Le crisi ipertensive si associano generalmente a iperglicemia, glicosuria e iperkaliemia dovute alla glicogenolisi, e ad aumento del metabolismo basale, conseguenti all'aumentato tono adrenergico.

■ **Feocromocitoma a secrezione noradrenergica:** è caratterizzato da ipertensione arteriosa persistente, la cui diagnosi differenziale rispetto all'ipertensione arteriosa essenziale è spesso difficoltosa. Il persistere dello stato ipertensivo determina, analogamente ai quadri di ipertensione essenziale, l'instaurarsi di ipertrofia miocardica, alterazioni dei vasi retinici e, talvolta, sofferenza renale.

## **Diagnosi di laboratorio**

La diagnosi di laboratorio di feocromocitoma viene posta attraverso il riscontro di una eccessiva o alterata secrezione delle catecolamine e/o dei loro metaboliti. La letteratura è molto ricca di lavori finalizzati a stabilire quale sia il modo migliore per arrivare alla diagnosi.

I valori possono essere rilevati sia nel sangue sia nelle urine e i composti più comunemente misurati sono le catecolamine stesse (noradrenalina e adrenalina), le metanefrine (metanefrina e normetanefrina) e l'acido vanilmandelico (VMA).

Lavori recenti indicano nella misura delle metanefrine frazionate plasmatiche o urinarie il mezzo più sensibile per la diagnosi di feocromocitoma. La sensibilità della misura è da ritenersi di importanza fondamentale nel processo diagnostico, poiché, considerata la pericolosità del tumore, ciò che va evitato è il risultato falso negativo. La misura delle metanefrine comporta un certo numero di falsi positivi ma, a parità di specificità con gli altri metaboliti, resta comunque la misura più sensibile. La misura delle metanefrine offre un'alta specificità, specie se la metodica impiegata è quella con cromatografia liquida ad alta pressione (HPLC), sebbene quest'ultima sia anche la metodica che comporta il maggior numero di falsi negativi (bassa sensibilità).

La misura delle catecolamine, sia nel plasma sia nelle urine, offre caratteristiche di sensibilità e specificità intermedie rispetto alle metanefrine e al VMA. La misura acquista maggior valore diagnostico quando il risultato del dosaggio viene interpretato alla luce della condizione clinica del paziente al momento del prelievo o della raccolta urinaria. Infatti spesso il feocromocitoma secerne in modo discontinuo e pertanto il dato di laboratorio può risultare diverso a



seconda del momento secretorio. In questo senso è fondamentale valutare se nel periodo della raccolta urinaria o al momento del prelievo il paziente presentava normo- o ipertensione, era sintomatico o meno. Per esempio, il riscontro di normali valori di catecolamine plasmatiche in un campione prelevato in corso di crisi ipertensiva esclude virtualmente la presenza di feocromocitoma.

Il vantaggio della misura delle metanefrine risiede nel fatto che queste vengono secrete dal tumore in modo continuo con meccanismo diverso e autonomo rispetto a quello delle catecolamine, che invece è spesso di tipo intermittente. Pertanto, uno dei vantaggi offerti dal dosaggio delle metanefrine è che un riscontro di normali valori di metanefrina e normetanefrina nel plasma o nelle urine permette in pratica di escludere la presenza del feocromocitoma. Il riscontro di valori elevati di metanefrine è diagnostico per feocromocitoma solo se l'aumento delle metanefrine plasmatiche o urinarie è superiore a determinati valori soglia cui si correlano diverse sensibilità e specificità (Tab. 14.5). Aumenti delle concentrazioni al di sotto di questi limiti dovrebbero essere considerati dubbi e pertanto necessitare di ulteriori indagini di approfondimento, che vanno dalla ripetizione delle misure basali all'uso di test dinamici. Fra questi il test di stimolo con glucagone, secondo alcune esperienze della letteratura corrente, va considerato obsoleto per la sua scarsa sensibilità e specificità e soprattutto per la sua pericolosità.

**Tab. 14.5.** Valori soglia ottimali dei parametri biochimici per la diagnosi di feocromocitoma.

|        |              | Valori soglia | Sensibilità (%) | Specificità (%) |
|--------|--------------|---------------|-----------------|-----------------|
| Urine  | A (µg/die)   | 2,5           | 73,3            | 64,2            |
|        | NA (µg/die)  | 68,1          | 73,3            | 84,9            |
|        | MA (µg/die)  | 110,7         | 80,0            | 82,7            |
|        | NMA (µg/die) | 436,5         | 93,3            | 86,5            |
| Plasma | A (pg/mL)    | 24,5          | 40,0            | 88,7            |
|        | NA (pg/mL)   | 219,5         | 60,0            | 72,6            |
|        | MA (pg/mL)   | 38,0          | 70,8            | 79,4            |
|        | NMA (pg/mL)  | 125,5         | 91,7            | 95,6            |

A: adrenalina; NA: noradrenalina; MA: metadrenalina; NMA: normetadrenalina.

Da: Petersenn S, Unger N, Walz MK, Mann K. Diagnostic value of biochemical parameters in the differential diagnosis of an adrenal mass. Ann NY Acad Sci 2006;1073:348-57, modificata.

Al contrario il *test di soppressione con clonidina* è un test riproducibile,

che può risultare utile per meglio definire la diagnosi nei pazienti con aumenti borderline delle catecolamine o delle metanefrine. Il test si basa sul principio che un'attivazione cronica del sistema simpatico, che comporta un aumento del rilascio di catecolamine e un aumento delle metanefrine per loro metabolizzazione periferica, risente, a differenza della secrezione tumorale, dell'azione di inibizione esercitata dalla clonidina attraverso lo stimolo dei recettori  $\alpha$ -2 presinaptici. Ne deriva che aumentati livelli di catecolamine causati da attivazione simpato-adrenergica vengono riportati a valori normali dalla clonidina, che invece non esercita alcun effetto su livelli aumentati per secrezione tumorale. Il test, che prevede la misura delle catecolamine o delle metanefrine plasmatiche, è facilmente praticabile e ha poche controindicazioni: fra queste, la sua esecuzione in pazienti in trattamento con  $\beta$ -bloccanti nei quali la clonidina potrebbe indurre eccessiva bradicardia o brachiaritmie. Inoltre occorre ricordare che il test non può essere eseguito in pazienti in trattamento con antidepressivi triciclici, nei quali, fra l'altro, i valori delle catecolamine e delle metanefrine risultano spesso superiori alla norma. Infatti gli antidepressivi triciclici, attraverso l'inibizione del reuptake neuronale, aumentano i livelli intersinaptici di noradrenalina e causano una down regulation dei recettori  $\alpha$ -2 presinaptici, riducendo pertanto l'azione della clonidina. In tali pazienti il test è gravato da un alto numero di falsi positivi. Il periodo di sospensione degli antidepressivi necessario per ristabilire la sensibilità alla clonidina è piuttosto lungo e si aggira intorno alle 3-4 settimane.

In conclusione, per la diagnosi di feocromocitoma, il gold standard della diagnosi di laboratorio è rappresentato dal dosaggio delle metanefrine frazionate plasmatiche o urinarie. I test dinamici sono da riservare a casi molto selezionati e vanno limitati a quello di inibizione con clonidina.

Il dosaggio della cromogranina A, sebbene poco specifico (può essere elevata anche in altri tumori neuroendocrini) e poco sensibile (i suoi livelli si correlano alle dimensioni del tumore), può trovare a tutt'oggi indicazione nel follow-up postoperatorio per verificare il successo chirurgico o una ripresa di malattia.

## **Diagnosi strumentale**

Sia la TC sia la RM sono in grado di localizzare la maggior parte dei feocromocitomi. In particolare viene considerata diagnostica di feocromocitoma l'iperintensità nelle sequenze T2-pesate alla RM. La scintigrafia con meta-iodo-benzilguanidina (MIBG) marcata con  $^{123}\text{I}$  o  $^{131}\text{I}$  rappresenta un'utile conferma diagnostica di sede, soprattutto al fine di escludere lesioni multiple e/o a localizzazione extrasurrenale (vedi oltre).

# Terapia chirurgica

La terapia dei pazienti affetti da feocromocitoma deve offrire la cura potenziale dei sintomi associati all'iperincrezione catecolaminergica (controllo dell'instabilità emodinamica e prevenzione di eventuali crisi ipertensive parossistiche anche letali), alla possibile morbidità da effetto massa e alle implicazioni cliniche correlate a un potenziale fenotipo maligno.

La resezione chirurgica è risolutiva nella maggior parte dei casi.

Nel preoperatorio, è mandatoria una corretta preparazione del paziente onde evitare complicanze intra- e perioperatorie potenzialmente letali legate all'instabilità emodinamica. In caso di feocromocitomi secernenti, infatti, è opportuna una terapia  $\alpha$ -bloccante associata a un successivo eventuale utilizzo del  $\beta$ -blocco laddove indicato. Inoltre, nei casi secernenti, l'impiego di plasma expander 12 ore prima dell'intervento chirurgico contribuisce ulteriormente ad antagonizzare l'effetto acuto di vasodilatazione riflessa, determinata dalla caduta dei livelli di catecolamine all'asportazione della lesione.

Tuttavia, il successo dell'intervento chirurgico risulta condizionato da un adeguato approccio multidisciplinare che prevenga e/o tratti le potenziali complicanze derivanti da alcune problematiche peculiari: la localizzazione spesso multipla (tumori multicentrici nel 16-28% dei casi), l'instabilità emodinamica che può insorgere prima, durante e dopo la terapia chirurgica e infine la difficoltà di una diagnosi di natura.

Circa il 10% dei feocromocitomi è maligno. La diagnosi differenziale tra lesioni benigne e maligne può essere difficoltosa e controversa persino alla valutazione istopatologica. Gli unici criteri sicuri di malignità sono rappresentati dalla presenza di invasione locoregionale e/o metastasi a distanza. In assenza di indicatori preoperatori di malignità, la scelta dell'approccio chirurgico nel trattamento del feocromocitoma con malattia localizzata rimane controversa.

Alcuni autori correlano il rischio di malignità con il diametro della lesione, controindicando la surrenectomia laparoscopica nel caso di feocromocitomi di diametro  $\geq 6$  cm. Tuttavia è stato riportato che, sebbene il rischio di malignità aumenti all'aumentare delle dimensioni, il diametro della lesione non è un fattore predittivo di malignità statisticamente significativo nel caso di feocromocitoma localizzato. In assenza di sicuri criteri preoperatori di malignità, la scelta dell'approccio chirurgico per il feocromocitoma risulta determinata, a tutt'oggi, dall'assenza di invasione locale e/o a distanza e dall'esperienza del chirurgo. Il criterio dimensionale da solo è insufficiente per la diagnosi preoperatoria di malignità.

La maggior parte dei feocromocitomi può essere trattata in maniera adeguata con approccio endoscopico. Tuttavia, la conversione a chirurgia laparotomica deve essere considerata ogni qual volta la dissezione risulti difficoltosa, come per esempio in presenza di fenomeni aderenziali e/o infiltrativi che possano condurre al rischio di effrazioni capsulari e conseguente feocromocitomatosi.

Sono stati descritti diversi approcci chirurgici per il trattamento del feocromocitoma; tuttavia, è riconosciuta una strategia chirurgica comune che prevede di minimizzare la manipolazione del tumore al fine di ridurre l'instabilità emodinamica, possibile anche nel caso di pazienti adeguatamente preparati, e di garantire l'integrità della capsula tumorale per evitare il rischio di diffusione neoplastica e recidiva locale anche nel caso di lesioni altrimenti benigne.

## Prognosi

L'introduzione del trattamento con  $\alpha$ -litici ha determinato una significativa riduzione della mortalità operatoria. Uno stato ipertensivo di media entità può persistere dopo l'intervento chirurgico. Il feocromocitoma maligno può recidivare precocemente, sebbene in letteratura siano stati riportati casi con recidive insorte dopo 24 anni dal trattamento chirurgico apparentemente curativo. Il trattamento della malattia recidiva e/o metastatica è chirurgico, laddove possibile. Una relativamente buona efficacia è stata dimostrata solo dai trattamenti ablativi radio-metabolici con alte dosi di  $^{131}\text{I}$ -MIBG che sembrano determinare una risposta ormonale nel 45% dei casi, una riduzione della massa tumorale nel 30% dei casi e solo occasionalmente una completa remissione della patologia.

## **Paragangliomi addominali extrasurrenali**

---

I paragangliomi sono neoplasie derivanti dalle cellule della cresta neurale. Essi originano dai paragangli, simpatici o parasimpatici, distribuiti lungo la linea di migrazione embriologica delle cellule della cresta neurale. I paragangliomi originanti dai paragangli parasimpatici sono quasi sempre localizzati a livello della base cranica e della regione cervicale, mentre quelli derivanti dalla catena simpatica sono distribuiti lungo i gangli paravertebrali: base del cranio (5%), mediastino in regione paraortica (10%), retroperitoneo (75%, soprattutto dell'organo di Zuckerkandl), pelvi (10%, vescica urinaria e prostata). Ne consegue che i paragangliomi addominali extrasurrenali sono più frequentemente di origine simpatica.

Pur rappresentando circa il 10-18% di tutti i tumori cromaffini, i paragangliomi sono una patologia rara con una prevalenza negli adulti variabile tra 0,1 e 0,2 casi/100.000 abitanti con uguale frequenza nei due sessi. In genere le modalità di manifestazione clinica dei paragangliomi sono: riscontro incidentale, effetto massa o iperincrezione di catecolamine. I paragangliomi familiari, invece, sono più comunemente diagnosticati in corso di screening genetico. L'età della diagnosi varia tra la terza e la quinta decade di vita.

### **Quadro clinico**

La maggior parte dei paragangliomi a sede addominale può sintetizzare e secernere differenti tipi di catecolamine: noradrenalina, dopamina e meno frequentemente adrenalina. Tuttavia, poiché le catecolamine possono essere parzialmente o completamente convertite in metaboliti inattivi, la loro concentrazione plasmatica può essere modesta, assente o parossistica. Inoltre, fenomeni di desensibilizzazione dei recettori per le catecolamine sono alla base

della patologia “subclinica” descritta fino al 40% dei casi, in alcune esperienze.

Oltre alla triade sintomatologica parossistica tipica caratterizzata da cefalea, sudorazione e ipertensione severa, il paziente spesso può presentare un’ipertensione cronica persistente misclassificata come “essenziale”.

## **Diagnosi di laboratorio**

Il dosaggio delle metanefrine urinarie delle 24 ore rappresenta il test di screening di scelta per i paragangliomi secernenti per la buona sensibilità (87-90%) e l’elevata specificità (> 99%). I paragangliomi secernenti sono caratterizzati da un significativo aumento delle metanefrine plasmatiche o urinarie e, generalmente, livelli più che raddoppiati di questi metaboliti sono considerati diagnostici.

## **Diagnosi strumentale**

In considerazione della rarità della patologia in esame e in assenza di un chiaro consenso internazionale, è necessario fare riferimento a valutazioni effettuate su casistiche miste (feocromocitoma/paraganglioma). In tale ambito sia la TC sia la RM presentano sensibilità (rispettivamente 77-98% e 90-100%) e specificità (rispettivamente 29-92% e 50-100%) variabili a seconda delle diverse esperienze.

Sebbene, classicamente, la RM mostri un incremento dell’intensità di segnale nelle sequenze T2-pesate attribuibile alla componente vascolare dei paragangliomi, in caso di tumori di grandi dimensioni, invece, si può evidenziare una riduzione del segnale T2-pesato in relazione alla presenza di necrosi o emorragia intralesionale.

Sebbene la scintigrafia con  $^{123}\text{I}$ -MIBG (metaiodo-benzilguanidina) sembri essere superiore rispetto all’utilizzo del tracciante  $^{131}\text{I}$ -MIBG, in termini di qualità di immagine e di sensibilità (rispettivamente 83-100% contro 77-90%), la migliore gestibilità in termini radioprotezionistici del tracciante  $^{131}\text{I}$ -MIBG è alla base della maggiore diffusione di quest’ultimo nella pratica clinica. Tuttavia tale metodica è meno sensibile per i paragangliomi rispetto ai feocromocitomi, presentando percentuali di falsi negativi fino al 29%.

Il ruolo della PET con  $^{18}\text{F}$ -Fluorodesossiglucosio (FDG) è limitato alla diagnosi di lesioni metastatiche specialmente se non captanti alla scintigrafia con MIBG. La PET con 6- $^{18}\text{F}$ -fluorodopamina ( $^{18}\text{F}$ -DA) o 6- $^{18}\text{F}$ -fluoroDOPA ( $^{18}\text{F}$ -DOPA) mostra una maggiore sensibilità rispetto alla scintigrafia con MIBG, in caso di patologia metastatica ( $^{18}\text{F}$ -DA) e di patologia extrasurrenale o di paragangliomi a sede cervicale ( $^{18}\text{F}$ -DOPA).

In considerazione della rarità della patologia in esame, non esistono

dati univoci in letteratura circa la percentuale di malignità dei paragangliomi. Tuttavia, in caso di localizzazione addominale, le differenti esperienze riportano tassi di malignità variabili dal 15 al 35% e, generalmente, la letteratura internazionale attribuisce ai paragangliomi una malignità maggiore rispetto ai feocromocitomi.

Sebbene a tutt'oggi non esistano fattori preoperatori affidabili nella diagnosi di natura, la localizzazione addominale extrasurrenale, il diametro > 5 cm, la mutazione germinale SDHB e il fenotipo dopaminergico sono riconosciuti come indicativi di malignità. Infatti in oltre il 10% di questi casi la patologia metastatica è già presente al momento della diagnosi.

Tuttavia la diagnosi di natura rimane difficile e incerta anche alla valutazione anatomo-patologica. Infatti, solo la presenza di invasione locoregionale e/o di metastasi a distanza o il riscontro di recidiva consentono, attualmente, di porre diagnosi certa di malignità.

## **Terapia chirurgica**

Il gold standard della terapia dei paragangliomi addominali extrasurrenali è la completa asportazione chirurgica.

Nel preoperatorio, è mandatoria una corretta preparazione del paziente onde evitare complicanze intra- e perioperatorie potenzialmente letali legate all'instabilità emodinamica (vedi in precedenza).

A causa della loro localizzazione, i paragangliomi possono presentare differenti e specifiche difficoltà tecniche.

Nondimeno, la non trascurabile percentuale di malignità dei paragangliomi (fino al 40%) comporta la necessità di un'attenta programmazione preoperatoria dell'approccio chirurgico eventualmente aperto a resezioni multiorgano.

Quale sia, in tale contesto, l'approccio chirurgico più indicato nel trattamento dei paragangliomi addominali extrasurrenali è ancora argomento di discussione. L'assenza, infatti, di criteri preoperatori predittivi di malignità e il rischio di manipolazione intraoperatoria della lesione sono alla base dell'ancora attuale dibattito sul ruolo del trattamento endoscopico dei paragangliomi.

## **Prognosi**

In genere la prognosi a 5 anni dei pazienti affetti da paraganglioma maligno è infausta, con una sopravvivenza assoluta nei casi di patologia metastatica che varia, a seconda delle casistiche, tra il 35 e il 60%.

## **Carcinoma corticosurrenale**

---

Il carcinoma corticosurrenale (ACC) è un tumore raro e aggressivo, che costituisce meno dello 0,2% di tutte le neoplasie maligne. È classificato istologicamente come un tumore a partenza dalla corticale

del surrene e rappresenta una delle neoplasie maligne più aggressive nell'ambito dei tumori del sistema endocrino, seconda solo al carcinoma anaplastico della tiroide. Ha un'incidenza variabile tra 0,5 e 2 casi/milione di persone ed è caratterizzato da una prognosi infausta. La malattia presenta una distribuzione bimodale, con un primo picco durante l'adolescenza e un secondo picco, maggiore, nella quarta e quinta decade.

Fino ad alcuni anni fa, l'unica opzione terapeutica valida e validata per i pazienti affetti da ACC era quella chirurgica. Tuttavia nell'ultimo decennio l'affinamento delle indagini molecolari e l'introduzione di nuovi agenti citotossici stanno aprendo nuove possibilità basate su un approccio terapeutico integrato.

Sono state evidenziate correlazioni tra l'ACC e delezioni dei cromosomi 2, 11q e 17p, anormalità del locus 11p15 e mutazioni di *p53*, IGF e del suo recettore o del recettore per l'ACTH, mentre non sembrano essere implicate mutazioni del K-ras. È spesso associato a sindromi quali la Li-Fraumeni, MEN I, Beckwith-Wiedemann o il complesso di Carney.

I pazienti affetti da ACC presentano segni di iperincrezione ormonale corticosurrenale in circa il 60% dei casi. Una sindrome di Cushing rapidamente progressiva, con o senza segni di virilizzazione, costituisce la forma più comune di presentazione. Inoltre, in alcuni casi di ACC, l'ipercortisolismo può essere subclinico. Un ACC androgeno-secerne, invece, è quasi sempre clinicamente manifesto a causa dell'irsutismo e della virilizzazione, con cambiamento del tono della voce, alopecia di tipo maschile, e oligo-amenorrea indotta nelle donne. Le neoplasie surrenali estrogeno-secermenti, che inducono nei maschi ginecomastia e atrofia testicolare, sono quasi sempre maligne. Sebbene controverso il suo significato in letteratura, alcuni autori considerano l'aumento del deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S) un segno clinico suggestivo di ACC.

Gli ACC aldosterone-secermenti si presentano con ipertensione e una marcata ipokaliemia.

In molti pazienti con ACC apparentemente non secernenti è possibile dimostrare spesso elevate concentrazioni di precursori degli ormoni steroidei, come androstenedione o  $17\alpha$ -idrossiprogesterone, così da comprovare l'origine corticosurrenale della neoplasia.

Gli ACC non secernenti possono manifestarsi con sintomi compressivi (nausea, vomito, sensazione di pienezza addominale) o con dolore lombare correlato alle notevoli dimensioni del tumore. Una peculiare caratteristica degli ACC non cortisolo-secermenti, osservata anche in presenza di tumori di grosse dimensioni, è che solo occasionalmente i pazienti presentano sintomi cenestetici quali febbre, calo ponderale e anoressia al momento della diagnosi.

È inoltre importante sottolineare come negli ultimi anni i progressi e la maggiore diffusione delle tecniche di imaging ad alta risoluzione hanno condotto a un aumento degli ACC diagnosticati “incidentalmente” (nel 5% dei casi) e, pertanto, spesso in stadio iniziale e asintomatici.

Un’attenta valutazione dell’assetto ormonale in caso di ACC è obbligatoria prima dell’intervento chirurgico (Tab. 14.6) per le seguenti ragioni:

- la presenza di iperincrizione steroidea è utile per stabilire l’origine corticosurrenale della neoplasia;
- il profilo della secrezione ormonale può indirizzare verso una potenziale malignità della lesione (per es. l’ipersecrezione contemporanea di androgeni e cortisolo, l’ipersecrezione di precursori steroidei o di estradiolo nei maschi indirizza verso un AAC) e conseguentemente influenzare la scelta dell’approccio chirurgico;
- se non diagnosticata, la secrezione autonoma di cortisolo da parte del tumore è associata al rischio di insufficienza surrenale postoperatoria;
- il profilo di secrezione ormonale preoperatorio del tumore potrebbe essere utilizzato per monitorare eventuali persistenze e/o recidive.

**Tab. 14.6.** Diagnostica ormonale e per immagini in pazienti con sospetto o diagnosi certa di ACC.

|                                                                                           |                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Assetto ormonale</b>                                                                   | <b>Assetto per immagini</b>                                   |
| Escrezione del cortisolo libero urinario                                                  | Scintigrafia ossea (nel sospetto di metastasi allo scheletro) |
| Cortisolo (sierico) basale                                                                | FDG-PET                                                       |
| ACTH (plasmatico) basale                                                                  |                                                               |
| 17-OH-progesterone (sierico)                                                              |                                                               |
| Androstenedione (sierico)                                                                 |                                                               |
| Testosterone (sierico)                                                                    |                                                               |
| 17β-estradiolo (sierico) (solo in uomini e in donne in postmenopausa)                     |                                                               |
| Testosterone (sierico)                                                                    |                                                               |
| Rapporto renina/aldosterone (solo in pazienti con ipertensione arteriosa e/o ipokaliemia) |                                                               |
| Metanefrine (plasmatiche)                                                                 |                                                               |
| Cromogranina A                                                                            |                                                               |

Da: Raccomandazioni dell’ACC working group of European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT), maggio 2005, modificata.

Sia l’aspetto sia le dimensioni delle lesioni surrenali alla TC, alla RM e,



più recentemente, alla FDG-PET (tomografia ad emissione di positroni con 18F-fluorodesossiglucosio) sono stati utilizzati per distinguere tra lesioni benigne e maligne del corticosurrene. Le indagini radiologiche sono importanti non solo per la caratterizzazione delle lesioni surrenali, ma anche per la stadiazione.

Alla TC gli ACC si presentano disomogenei con margini irregolari ed enhancement irregolare della componente solida dopo iniezione endovena di mezzo di contrasto. Talvolta sono presenti calcificazioni. Invasione locoregionale o estensione del tumore all'interno della vena cava inferiore, interessamento linfonodale o metastasi a distanza (polmone e fegato) sono spesso rinvenuti in pazienti con malattia avanzata.

Anche la RM è utile, inoltre, nella fase di pianificazione dell'intervento chirurgico per la valutazione dell'infiltrazione degli organi adiacenti e della vena cava inferiore.

Per contro, recenti studi hanno dimostrato una buona performance della FDG-PET nel differenziare tumori maligni da quelli benigni in pazienti con lesioni di provata o sospetta malignità.

La diagnosi differenziale tra neoplasie surrenali benigne e maligne è basata sulle caratteristiche macro- e microscopiche (peso del tumore, emorragie, capsula infiltrata o non infiltrata) e la diagnostica istologica si basa sui criteri di Weiss ([Tab. 14.7](#)), che rappresenta la classificazione più largamente utilizzata.

**Tab. 14.7.** Criteri per la diagnosi istologica di ACC. La presenza di tre o più dei seguenti criteri è suggestiva di neoplasia maligna.

#### Criteri di Weiss

- Alto grado nucleare
- > 5 mitosi per campo (al microscopio elettronico)
- Mitosi atipiche
- > 75% cellule eosinofile
- > 33% architettura diffusa
- Necrosi microscopica
- Invasione venosa
- Invasione sinusoidale
- Invasione capsulare

Da: Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. Am J Surg Pathol 1984 Mar;8(3):163-9, modificata.

La classificazione di MacFarlane modificata da Sullivan ([Tab. 14.8](#)), è sicuramente quella più diffusa e utilizzata da gran parte degli autori, in termini di valutazione prognostica. Gli stadi I e II corrispondono a tumori localizzati, di dimensione rispettivamente inferiori o superiori

a 5 cm. Neoplasie localmente invasive con metastasi ai linfonodi locoregionali sono classificate come stadio III, mentre lo stadio IV è costituito da tumori che infiltrano gli organi circostanti o presentano metastasi a distanza. Recentemente è stata inoltre proposta una nuova classificazione in stadi dell'ACC (European Network for the study of Adrenal Tumors classification).

**Tab. 14.8.** Classificazione di MacFarlane-Sullivan.

|                   |                                                |
|-------------------|------------------------------------------------|
| <b>Stadio I</b>   | senza segni di infiltrazione locoregionale, N0 |
| <b>Stadio II</b>  | senza segni di infiltrazione locoregionale, N0 |
| <b>Stadio III</b> | senza segni di estensione locoregionale e/o N+ |
| <b>Stadio IV</b>  | a distanza                                     |

Da: Sullivan M, Boileau M, Hodges CV. Adrenal cortical carcinoma. J Urol 1978 Dec; 120(6):660-5, modificata.

Una completa resezione chirurgica sembra essere l'unico trattamento potenzialmente curativo per l'ACC, in particolar modo se diagnosticato allo stadio I e II con una sopravvivenza dopo chirurgia a 5 e a 10 anni dalla diagnosi iniziale rispettivamente del 60 e del 41%. L'intervallo di sopravvivenza media in caso di resezione incompleta varia, a seconda delle casistiche, dai 2 ai 16 mesi.

La chemioterapia viene riservata in caso di inoperabilità dell'ACC o di metastasi a distanza, sebbene gli effetti di tale terapia siano limitati anche come trattamento adiuvante dopo intervento chirurgico. Il chemioterapico di scelta è il mitotane (derivato dell'insetticida DDT), talvolta combinato con etoposide, doxorubicina e vincristina. La terapia radiante, d'altro canto, non sembra offrire benefici nel trattamento di tale patologia e viene utilizzata solo in caso di metastasi ossee come terapia palliativa antalgica.

## Incidentaloma surrenale

L'incidentaloma surrenale, entrato ormai nel lessico scientifico sin dal 1982, è una massa surrenale clinicamente silente, scoperta incidentalmente durante procedure radiodiagnostiche effettuate per patologie non correlate (litiasi renale, traumi, dolori addominali ecc.). L'incidenza degli incidentalomi surrenali è dello 0,64%, direttamente proporzionale all'età dei pazienti, passando dallo 0,2% in soggetti giovani al 6,9% negli ultrasessantenni (età media 55 anni). Aumenta significativamente in sindromi endocrine multiple a trasmissione ereditaria come la MEN1 (40%), la MEN2 (40-50%), la Von Hippel-Lindau (sindrome caratterizzata da tumori del SNC, carcinoma a cellule renali, feocromocitoma e neoplasia a cellule insulari causata da mutazione del gene oncosoppressore *VHL*) (10-20%), il complesso di

Il lato destro è maggiormente interessato (50-60%) rispetto al sinistro (30-40%), con una presentazione bilaterale nel 10-15%; questo dato sarebbe da correlare alla più facile identificazione ecografica di neoformazioni surrenali destre, grazie alla presenza della finestra acustica epatica.

In seguito al riscontro di una neoformazione surrenale clinicamente silente, il processo diagnostico deve essere volto a valutare l'eventuale ipersecrezione ormonale e il rischio di malignità.

L'incidenza dei differenti tipi di lesioni è riportata nella [Tabella 14.9](#).

**Presión (mmHg)**

- A5.1 Adenoma non funzionante
- Sin. Ad. di Cushing subclinica
- B2.1 Cromocitoma
- AJ5.3 Esteronoma
- C.25. Sinoma corticosurrenalico
- M.12. Mastasi
- M.14. Melanoma
- M.16. Melioma
- M.17. Melioma
- M.18. Melioma
- M.19. Melioma
- M.20. Melioma
- M.21. Melioma
- M.22. Melioma
- M.23. Melioma
- M.24. Melioma
- M.25. Melioma
- M.26. Melioma
- M.27. Melioma
- M.28. Melioma
- M.29. Melioma
- M.30. Melioma
- M.31. Melioma
- M.32. Melioma
- M.33. Melioma
- M.34. Melioma
- M.35. Melioma
- M.36. Melioma
- M.37. Melioma
- M.38. Melioma
- M.39. Melioma
- M.40. Melioma
- M.41. Melioma
- M.42. Melioma
- M.43. Melioma
- M.44. Melioma
- M.45. Melioma
- M.46. Melioma
- M.47. Melioma
- M.48. Melioma
- M.49. Melioma
- M.50. Melioma
- M.51. Melioma
- M.52. Melioma
- M.53. Melioma
- M.54. Melioma
- M.55. Melioma
- M.56. Melioma
- M.57. Melioma
- M.58. Melioma
- M.59. Melioma
- M.60. Melioma
- M.61. Melioma
- M.62. Melioma
- M.63. Melioma
- M.64. Melioma
- M.65. Melioma
- M.66. Melioma
- M.67. Melioma
- M.68. Melioma
- M.69. Melioma
- M.70. Melioma
- M.71. Melioma
- M.72. Melioma
- M.73. Melioma
- M.74. Melioma
- M.75. Melioma
- M.76. Melioma
- M.77. Melioma
- M.78. Melioma
- M.79. Melioma
- M.80. Melioma
- M.81. Melioma
- M.82. Melioma
- M.83. Melioma
- M.84. Melioma
- M.85. Melioma
- M.86. Melioma
- M.87. Melioma
- M.88. Melioma
- M.89. Melioma
- M.90. Melioma
- M.91. Melioma
- M.92. Melioma
- M.93. Melioma
- M.94. Melioma
- M.95. Melioma
- M.96. Melioma
- M.97. Melioma
- M.98. Melioma
- M.99. Melioma
- M.100. Melioma

■ **Tumori secernenti:** i tumori secernenti, ovviamente, al momento della diagnosi non devono avere determinato una sindrome clinica manifesta. Di questo gruppo fanno parte:

- neoformazioni secernente aldosterone, come aldosteronoma, iperplasia surrenale monolaterale o bilaterale;
- feocromocitoma, che nello 0-11% dei casi può non presentarsi con la classica sintomatologia con ipertensione episodica, palpitazioni, cefalea, sudorazione, tremore, pallore e ansia;
- sindrome di Cushing subclinica (preCushing) che solitamente non mostra il quadro caratteristico dell'ipercortisolismo, ma solo una anormale regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrenale (perdita del normale ritmo circadiano di increzione del cortisolo, autonoma secrezione o resistenza alla soppressione con desametasone), senza variazioni della quantità totale di cortisolo prodotto e della quota di cortisolo libero urinario delle 24 ore;

- tumori secernenti ormoni sessuali si presentano raramente come incidentalomi, in quanto i caratteristici quadri di virilizzazione o di femminilizzazione ne rendono precocemente evidente la diagnosi. Molto spesso tali neoplasie sono carcinomi corticosurrenali.

## ■ Tumori non secernenti:

- *adenomi non secernenti*, che rappresentano la stragrande maggioranza delle lesioni surrenali a riscontro incidentale in pazienti con anamnesi neoplastica negativa. L'incidenza varia dall'1,5 al 5,7% della popolazione, aumentando con l'età. Sono formazioni benigne, alcune delle quali potrebbero progredire verso forme funzionalmente autonome. Radiograficamente appaiono come lesioni piccole ( $< 3$  cm), solitarie, rotondeggianti od ovali, a margini regolari, omogenee, capsulate, con enhancement assente o limitato data la ridotta vascolarizzazione, e rapida dismissione del mezzo di contrasto alla RM;
- *metastasi di neoplasie maligne*, quali tumori del polmone, della mammella, dello stomaco, del rene, di linfomi, di melanomi o di carcinomi ovarici. A causa della importante vascolarizzazione, il surrene è spesso sede di localizzazioni secondarie. Il sospetto di lesioni metastatiche si pone in pazienti con storia oncologica pregressa, soprattutto per lesioni bilaterali;
- *mielolipomi*, lesioni benigne della corticale surrenale composte da grasso maturo ed elementi del midollo osseo a lenta crescita (non oltre 5 cm). I pazienti sono spesso asintomatici, sebbene lesioni di grandi dimensioni possano causare dolore o manifestarsi con emorragie retro peritoneali;
- *cisti surrenali*, molto rare ( $< 0,5\%$ ), variabili in dimensioni, la maggior parte diagnosticate in seguito a dolori addominali, massa palpabile o complicanze emorragiche senza alterazioni biochimico-ormonali. Si presentano come neoformazioni ovali o rotondeggianti, a margini netti, ecograficamente ipoecogene con rinforzo posteriore di parete, senza enhancement dopo mezzo di contrasto;
- *altre patologie incidentalmente riscontrate* a carico del surrene quali ganglioneuroma, ematomi e, ancor più raramente, gangliomiolipoma, carcinoma epiteliale maligno, angiosarcoma epiteliale, neurinoma, linfoma primitivo surrenale, tubercolosi, istoplasmosi;
- *pseudo-incidentalomi*: vengono indicate alcune patologie extrasurrenali (noduli epatici di rigenerazione o angiomiolipomi del rene) che possono mimare masse surrenali.

## Diagnosi di laboratorio

Di fronte a un incidentaloma surrenale è necessaria un'accurata

valutazione della secrezione ormonale sia cortico- che medullo-surrenale. Gli esami di laboratorio da eseguire sono riportati in [Tabella 14.10](#).

**Tab. 14.10.** Valutazione biochimico-ormonale di incidentalomi surrenalici.

|                                                 |  |
|-------------------------------------------------|--|
| Epinefrina urinaria e plasmatiche               |  |
| Metanefrine urinarie e plasmatiche              |  |
| Acido vanilmandelico                            |  |
| Cromogranina A                                  |  |
| Cortisolo plasmatico e urinario                 |  |
| Profilo cortisolemico circadiano                |  |
| Test di soppressione con desametasone (1 mg)    |  |
| Aldosterone plasmatico (PAC)                    |  |
| Potassiemia                                     |  |
| Attività reninica plasmatica (PRA)              |  |
| PAC/PRA                                         |  |
| Aldosterone urinario                            |  |
| Delezione                                       |  |
| Test di secrezione ormoni sessuali              |  |
| Iperandrogenismo (deficit della 21-idrossilasi) |  |
| 17-chetosteroidi                                |  |

## Diagnosi strumentale

L'esame ecografico, che nella stragrande maggioranza dei casi è il *primum movens* della diagnosi di incidentaloma, non è spesso in grado di fornire ulteriori definizioni diagnostiche, a causa della ridotta sensibilità, soprattutto su lesioni di piccole dimensioni.

Lo studio TC è la metodica maggiormente utilizzata nella definizione delle lesioni surrenali. Altamente specifica in caso di cisti, mielolipomi, emorragia surrenale, si presenta molto utile anche nella determinazione del rischio di malignità. Gli adenomi, infatti, si presentano solitamente di piccole dimensioni, omogenei, con bassi valori di attenuazione (< 10 unità Hounsfield), a margini regolari e capsulati. Gli ACC, di contro, sono spesso di grandi dimensioni, disomogenei con aree necrotico-emorragiche e calcifiche al loro interno, con elevati valori di attenuazione, margini sfumati, con eventuale invasione locoregionale e/o presenza di linfadenopatie associate.

L'indagine mediante RM può integrare in alcuni casi lo studio TC, evita l'esposizione a radiazioni ionizzanti ma è gravata da un costo maggiore. Con tale metodica nelle sequenze T2-pesate, gli adenomi si presentano con una bassa intensità di segnale, a differenza dei feocromocitomi che appaiono iperintensi. In più tale metodica consente, con la tecnica del chemical shift a contrasto di fase, analizzando la quota di lipidi, di differenziare ulteriormente i

mielolipomi e gli adenomi (solitamente ad alto contenuto di lipidi) da lesioni maligne o feocromocitomi (a minor contenuto lipidico).

Ricordiamo inoltre che l'esame scintigrafico con  $^{131}\text{I}$ -norcolecsterolo (NP59) o con  $^{75}\text{Se}$ -selenometil-19-norcolecsterolo ricopre un ruolo fondamentale nell'evidenziare precocemente lesioni funzionalmente autonome della corticale del surrene in assenza di alterazioni biochimico-ormonali apprezzabili.

La FDG-PET, inoltre, è stata proposta per la valutazione sia delle masse surrenali clinicamente silenti sia dei tumori maligni, quando TC e RM risultano non dirimenti.

L'agoaspirato TC-guidato non ha un ruolo nella diagnosi di natura (adenoma verso carcinoma) delle lesioni primitivamente surrenali, anche in considerazione dell'elevato rischio di disseminazione tumorale. Inoltre, prima della sua esecuzione, deve essere esclusa la diagnosi di feocromocitoma al fine di evitare possibili crisi ipertensive, potenzialmente letali, in corso di esame. La sua sola indicazione attualmente riconosciuta è nel sospetto di metastasi surrenali, al fine di confermare e tipizzare la lesione.

Per quanto riguarda la diagnosi di natura, il criterio dimensionale della lesione surrenale, valutato alla TC o alla RM, rimane a tutt'oggi uno dei parametri di malignità. I dati in letteratura suggeriscono che meno del 2% delle lesioni di diametro  $< 4$  cm è maligno, le lesioni tra 4-6 cm sono maligne in circa il 6% dei casi, mentre le lesioni  $> 6$  cm sono maligne nel 25% dei casi e perciò devono essere trattate chirurgicamente. Tuttavia, la malignità non può essere esclusa solo in base al criterio dimensionale. La diagnostica strumentale gioca infatti un ruolo cruciale per le lesioni comprese tra 3-6 cm, soprattutto se non secernenti, suggerendo un possibile monitoraggio della massa ove sussistano caratteristiche di benignità o indirizzando l'iter verso il trattamento chirurgico ove vi sia il ragionevole dubbio che la lesione possa essere maligna. In questi casi le raccomandazioni del National Institutes of Health (NIH) prevedono di prendere in considerazione anche altri fattori oltre al diametro tumorale, quale l'aspetto radiologico del tumore, l'età, le condizioni generali e la compliance del paziente. Nondimeno, il cut off dimensionale per l'intervento chirurgico è ancora ampiamente controverso e motivo di discussione in ambiente chirurgico ed endocrinologico. Un ampio studio multicentrico italiano ha proposto come cut off per l'intervento chirurgico il diametro di 4 cm, soprattutto in pazienti giovani, in considerazione dell'aumentato rischio di malignità per queste lesioni (12%).

## **Surrenectomia laparotomica**

L'approccio laparotomico viene indicato soprattutto nel caso di neoplasie surrenali maligne con evidenza preoperatoria di infiltrazione locoregionale.

L'approccio laparotomico alle lesioni surrenali può essere realizzato attraverso diverse vie di accesso:

- transaddominale (longitudinale mediana, sottocostale mono-bilaterale, trasversa);
- laterale;
- posteriore;
- toraco-frenolaparotomica.

## **Surrenectomia endoscopica**

Dal 1992, epoca della sua introduzione, la surrenectomia endoscopica è rapidamente diventata l'opzione terapeutica di scelta per la gran parte della patologia surrenale di pertinenza chirurgica.

L'approccio transperitoneale laterale rappresenta la via di accesso più diffusa. Tra i principali vantaggi di questo accesso ricordiamo l'ampio campo operatorio caratterizzato da "landmarks convenzionali", l'adeguata esposizione della regione surrenale resa agevole dalla retrazione degli organi addominali per gravità (il fegato a destra e il blocco splenopancreatico a sinistra) e la possibilità di effettuare una laparoscopia preliminare esplorativa laddove indicata. Tuttavia, la difficoltà di raggiungere il retroperitoneo ha determinato, anche in epoca endoscopica come già accaduto in epoca laparotomica, la descrizione di diversi approcci.

Alla descrizione dell'approccio laparoscopico transperitoneale laterale è infatti seguita, a distanza di un anno, quella dell'approccio endoscopico retroperitoneale, con accesso posteriore e laterale. La localizzazione retroperitoneale del surrene rende l'approccio posteriore ideale da un punto di vista anatomico, poiché rappresenta un accesso diretto al surrene, che non richiede la mobilitazione delle strutture adiacenti: la ghiandola surrenale è infatti una delle prime strutture che si incontra nel corso della dissezione ([Fig. 14.7](#)).

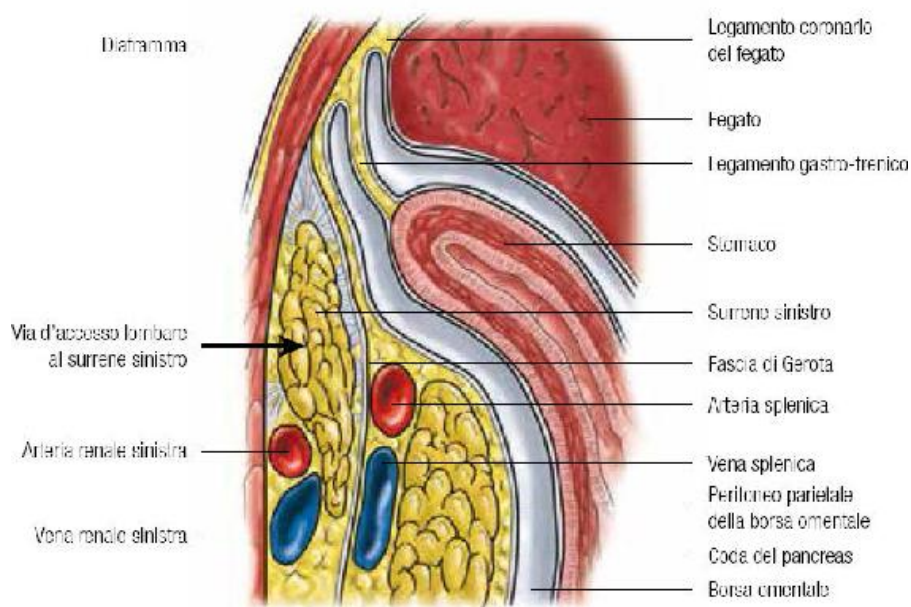


**Fig. 14.7.** Surrene: posizione nel retroperitoneo e rapporti con le strutture vicini.

### ***Surrenectomia laparoscopica transperitoneale laterale***

L'intervento è eseguito in corso di anestesia generale con rilassamento muscolare e ventilazione controllata. I pazienti sono monitorati accuratamente durante la procedura chirurgica con particolare attenzione alla saturazione di ossigeno e al flusso espiratorio di CO<sub>2</sub>. Vengono inseriti un sondino nasogastrico e un catetere vescicale di Foley e gli arti inferiori del paziente vengono fasciati.

La posizione operativa più frequentemente adottata attualmente è quella del paziente posizionato in decubito laterale, sul lato sinistro per la surrenectomia destra (Fig. 14.8) e sul lato destro per la sinistra (Fig. 14.9). Viene posto un cuscino sotto il fianco del paziente e il tavolo è inclinato per posizionare le gambe e la testa più in basso rispetto al piano del fianco, realizzando così una posizione "spezzata", in modo da aumentare la distanza tra il margine costale e la cresta iliaca. Il pneumoperitoneo viene indotto con una tecnica aperta attraverso il primo accesso. La pressione di insufflazione di CO<sub>2</sub> è mantenuta a 15 mmHg durante tutta la procedura. In genere vengono usati 3-4 trocar (Fig. 14.10):

- uno da 10 mm è inserito sotto il margine costale lungo la linea ascellare anteriore ed è usato per introdurre un laparoscopio di 10 mm e 30° che permette l'esplorazione intraddominale;
- il secondo e il terzo trocar sono inseriti a 5-7 cm sulla destra e sulla sinistra rispettivamente dal primo, vicino al margine costale;
- il quarto trocar, generalmente accessorio a destra, è posizionato "in linea" sempre sotto l'arcata costale a una distanza variabile tra i 4-5 cm in relazione alla morfologia del paziente.



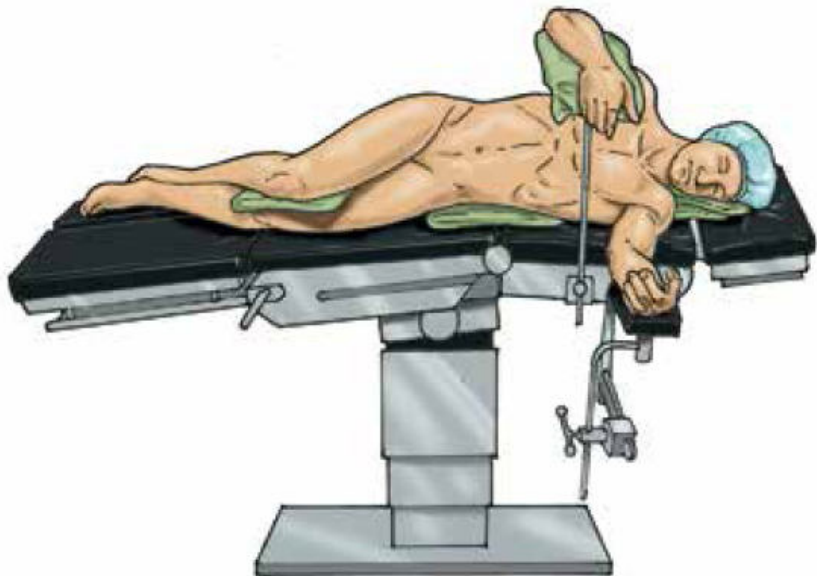


**Fig. 14.8.** Posizione del paziente per surrenectomia destra.

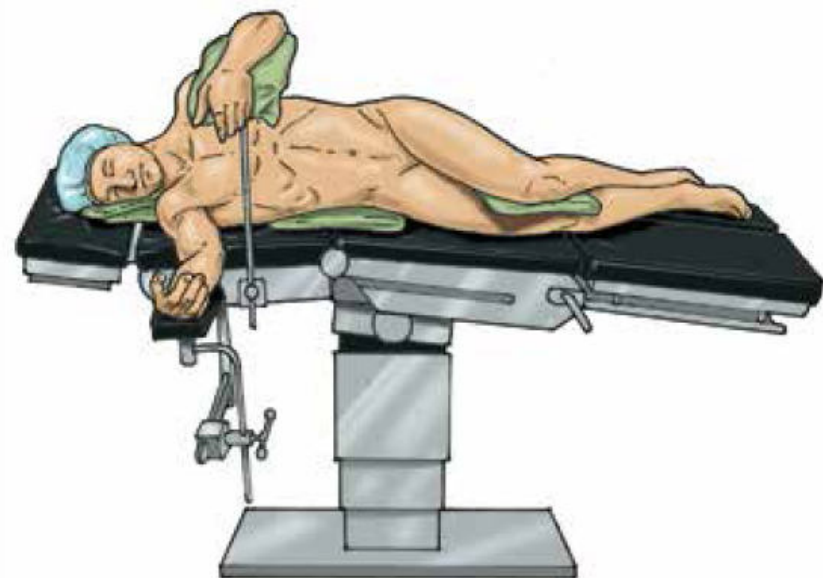


**Fig. 14.9.** Posizione del paziente per surrenectomia sinistra.

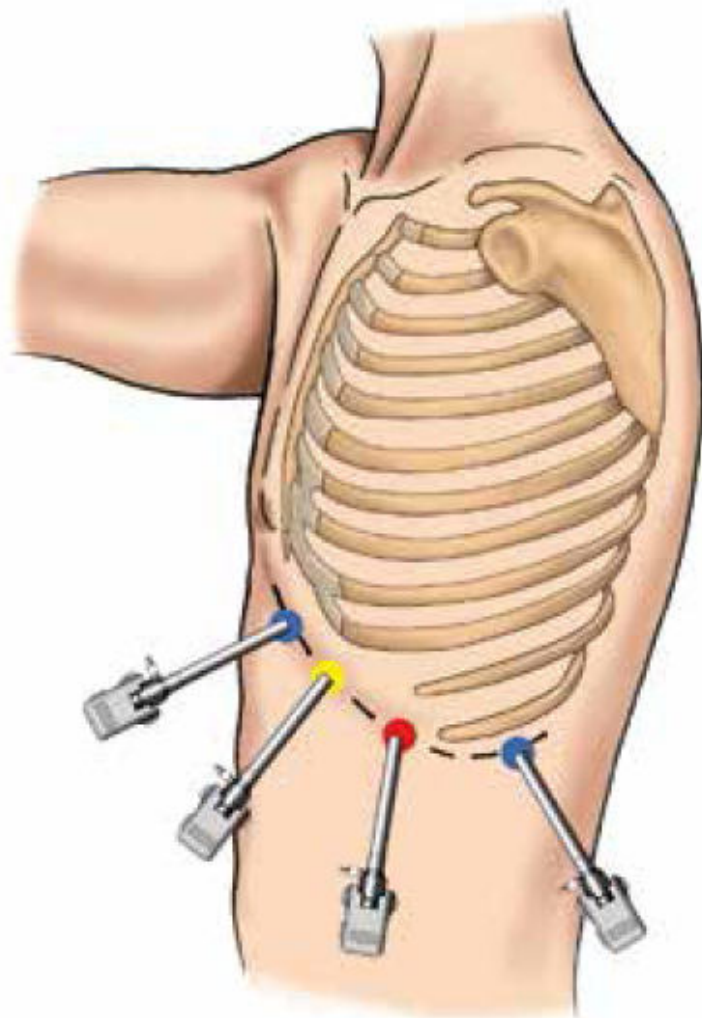


**Fig. 14.10.** Punto di introduzione dei trocar per surrenectomia sinistra.

La surrenectomia destra appare più semplice da effettuare rispetto a quella sinistra anche se più insidiosa per la stretta vicinanza della vena cava inferiore. È preferibile riconoscere la vena cava inferiore come maggiore riferimento per iniziare la dissezione: facilmente identificata essa conduce alla ghiandola. È il repere vascolare a rappresentare i limiti del campo e in particolare i piani di dissezione: la vena cava inferiore rappresenta il limite destro e la vena renale il limite inferiore. L'identificazione della vena surrenale principale che a destra è più corta e si apre direttamente in vena cava inferiore, permette una più sicura dissezione della ghiandola. Il decubito laterale con una posizione "spezzata" consente un'efficace retrazione degli organi circostanti, ottenuta in gran parte per gravità.

L'intervento inizia con la sezione del peritoneo al di sotto del fegato estesa fino al legamento epatoparietale, permettendo così la completa liberazione del legamento

triangolare destro. Ciò consente di effettuare la mobilizzazione del fegato medialmente e verso l'alto tramite un divaricatore liscio introdotto attraverso l'accesso epigastrico. A questo punto la ghiandola può essere identificata.

Si procede con la dissezione sul lato mediale della ghiandola esponendo la vena cava inferiore. La dissezione è continuata verso il basso, fino all'identificazione della vena renale che rappresenta il repere chirurgico inferiore del campo operatorio. La dissezione prosegue, quindi, verso l'alto lungo il margine laterale destro della vena cava inferiore, che rappresenta il repere per l'individuazione della vena surrenale principale. La vena surrenale deve essere isolata per almeno 1 cm per una prudente sezione della stessa.

Deve, inoltre, essere sempre ricercata l'eventuale presenza di una vena surrenale accessoria, che si reperta nel 10% dei casi. I peduncoli arteriosi, quasi sempre di piccole dimensioni e, a volte, difficilmente identificabili, possono essere coagulati.

Tutte le manovre sulla ghiandola surrenale devono essere condotte con estrema cautela e delicatezza e con strumenti atraumatici, al fine di evitare effrazione capsulare della ghiandola. È importante a tal proposito effettuare una "chirurgia di loggia", asportando il surrene "en bloc" con il grasso perisurrenale, anche ai fini oncologici. La ghiandola viene inserita in un "endobag" e rimossa tramite uno degli accessi, eventualmente allargato, se necessario. Sono quindi suturate le breccie di accesso facendo attenzione a chiudere i piani fasciali; facoltativo il posizionamento di un drenaggio.

La surrenectomia sinistra può essere difficoltosa soprattutto in soggetti obesi, per la difficoltà nel reperimento della stessa ghiandola surrenale nel grasso perirenale. Uno step tecnicamente fondamentale della surrenectomia laparoscopica sinistra è la sezione completa del legamento splenoparietale da proseguire cranialmente fino in prossimità del diaframma.

Ciò permette la completa mobilizzazione del blocco splenopancreatico che viene allontanato medialmente anche grazie all'aiuto della gravità. Questo consente una più agevole identificazione della vena renale, principale punto di repere per la vena surrenale. Dopo aver isolato e sezionato la vena surrenale, la dissezione continua lungo il margine della ghiandola, dove si può incontrare una vena surrenale accessoria (la vena frenica inferiore). Si procede lungo il margine inferiore della ghiandola, nel polo renale superiore. Ultimo tempo chirurgico è la dissezione del margine superiore del surrene.

### ***Surrenectomia retroperitoneoscopica posteriore***

La localizzazione retroperitoneale del surrene rende tale approccio anatomicamente ideale: infatti, esso rappresenta un accesso diretto al surrene. Tuttavia, in considerazione del limitato spazio di dissezione, l'approccio retroperitoneoscopico posteriore è indicato soprattutto nel caso di lesioni surrenaliche di diametro  $\leq 6$  cm. In tale gruppo di lesioni rientrano la maggior parte dei tumori del surrene, sia funzionanti (adenomi cortisolo-secernenti, iperplasia macro- e micronodulare cortisolo-secrente, aldosteronomi, feocromocitomi), sia non funzionanti (incidentalomi). Questo approccio garantisce un accesso più diretto alla ghiandola surrenale, evita l'apertura del peritoneo e risulta pertanto particolarmente indicato nel caso di pregressa chirurgia addominale maggiore che potrebbe rendere più complesso, anche se non controindicato, un approccio laparoscopico transperitoneale.

L'approccio retroperitoneoscopico posteriore rappresenta inoltre una via di accesso ideale nei casi in cui sia indicata una surrenectomia bilaterale, poiché la posizione prona consente l'esposizione di entrambe le logge surrenali e non richiede il riposizionamento del paziente.

Il paziente viene posto sul tavolo operatorio in posizione prona, utilizzando il ponte di Wilson, che sostiene il torace e l'addome (Fig. 14.11). La prima incisione (1,5 cm) viene praticata subito al di sotto dell'estremità della XII costa. Un'incisione di 10 mm viene quindi praticata circa 2 cm inferiormente al margine inferiore della XII costa, 4-5 cm medialmente rispetto alla prima incisione, in prossimità del margine laterale del muscolo sacro spinale (Fig. 14.12).



**Fig. 14.11.** Il torace e l'addome sono sostenuti dal ponte di Wilson.

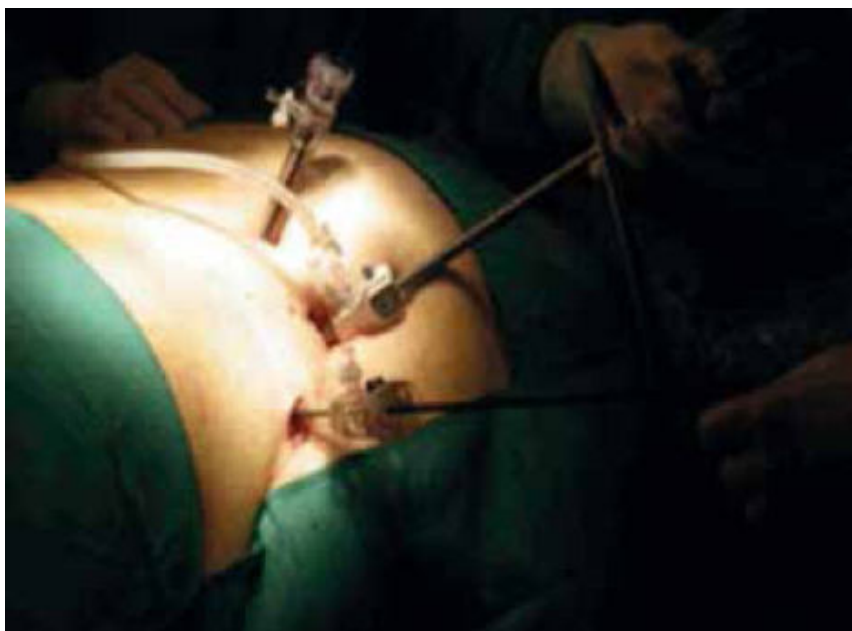


**Fig. 14.12.** Viene praticata un'incisione di 10 mm circa 2 cm inferiormente al margine inferiore della XII costa, 4-5 cm medialmente rispetto alla prima incisione, in prossimità del margine laterale del muscolo sacrospinale. Un'altra incisione viene praticata 4-5 cm lateralmente alla prima.

Sotto guida digitale viene quindi inserito un trocar da 10 mm a questo livello. Un'altra incisione viene praticata 4-5 cm lateralmente alla prima. Sotto guida digitale viene quindi posizionato un secondo trocar. La fascia del Gerota viene aperta per via smussa. L'apertura deve essere ampia, in modo da avere adeguato accesso al retroperitoneo. Dopo avere aperto la fascia del Gerota, il grasso retroperitoneale deve essere dissecato verso il basso, in modo da esporre medialmente i muscoli paravertebrali, cranialmente il diaframma, lateralmente il peritoneo (con la milza a sinistra e il fegato a destra). Questo step è di fondamentale importanza, in quanto serve a creare uno spazio adeguato per la successiva dissezione.

In seguito alla creazione di un'adeguata camera di dissezione deve essere esposto e liberato il polo superiore del rene, che rappresenta il punto di repere più importante in questo intervento, essenziale per la successiva dissezione della ghiandola surrenale. La liberazione del polo superiore del rene deve essere quanto più completa possibile, e in alcuni casi deve essere condotta fino all'esposizione della porzione inferiore della ghiandola surrenale per l'identificazione e la dissezione della vena surrenale principale.

A questo punto la loggia surrenale è completamente esposta e si può procedere alla dissezione del surrene. La camera di dissezione, completamente esposta, è a questo punto delimitata dal polo renale superiore caudalmente, dal diaframma cranialmente, dalla colonna e dai muscoli paravertebrali medialmente, dal peritoneo lateralmente (con la faccia posteriore della milza a sinistra e del fegato a destra). I muscoli della parete addominale posteriore costituiscono il tetto della camera di dissezione (Fig. 14.13).

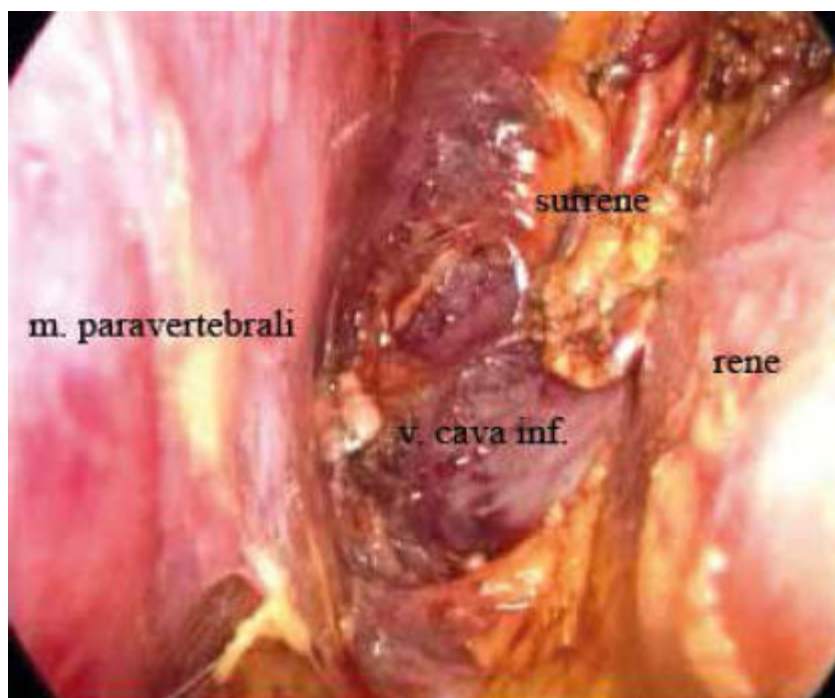


**Fig. 14.13.** La camera di dissezione è delimitata dal polo renale superiore caudalmente, dal diaframma cranialmente, dalla colonna e dai muscoli paravertebrali medialmente, dal peritoneo lateralmente (con la faccia posteriore della milza a

sinistra e del fegato a destra). I muscoli della parete addominale posteriore costituiscono il tetto della camera di dissezione.

## **Lettere suggerite**

- Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M et al. Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. *Surgery* 1997;122:1212-8.
- Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M. What is the appropriate role of minimally invasive vs. open surgery for small adrenocortical cancers? *Curr Opin Oncol* 2015 Jan;27(1):44-9.
- Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;23:273-89.
- Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009 Apr;23(2):273-89.
- Gonzalez RJ, Shapiro S, Sarlis N et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. *Surgery* 2005;138:1078-85; discussion, 1085-86.
- Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2015 Aug 29;386(9996):913-27.
- Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C et al. ACTH-dependent Cushing syndrome: The potential benefits of simultaneous bilateral posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy. *Surgery* 2011;149(2):299-300.
- Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C et al. Endoscopic adrenalectomy: Is there an optimal operative approach? Results of a single-center case-control study. *Surgery* 2008 Dec;144(6):1008-14.
- Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C et al. Noninvasive adrenal imaging in hyperaldosteronism: is it accurate for correctly identifying patients who should be selected for surgery? *Langenbecks Arch Surg*. 2007 Sep;392(5):623-8.
- Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C et al. Open versus endoscopic adrenalectomy in the treatment of localized (stage I/II) adrenocortical carcinoma: results of a multiinstitutional Italian survey. *Surgery*. 2012 Dec;152(6):1158-64.
- Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C, Bellantone R. Role of laparoscopy in the management of adrenal malignancies. *J Surg Oncol* 2006;94:128-31.
- Macfarlane DA. Cancer of the adrenal cortex: the natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases. *Ann R Coll Surg Engl* 1958;23:155-86.
- Mannelli M, Rapizzi E, Fucci R et al. 15 Years of paraganglioma: Metabolism and pheochromocytoma/paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2015 Aug;22(4):T83-90.
- Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on adrenal tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:637-44.
- National Institutes of Health (NIH). State-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19:1-25.
- Petersenn S, Unger N, Walz MK, Mann K. Diagnostic value of biochemical parameters in the differential diagnosis of an adrenal mass. *Ann NY Acad Sci* 2006;1073:348-57.
- Raff H, Sharma ST, Nieman LK. Physiological basis for etiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders: Cushing's syndrome, adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia. *Compr Physiol* 2014;4:739-69.
- Ricciato MP, Di Donna V, Perotti G et al. The role of adrenal scintigraphy in the diagnosis of subclinical Cushing's syndrome and the prediction of post-surgical hypoadrenalism. *World J Surg* 2014 Jun;38(6):1328-35.
- Saunders BD, Doherty GM. Laparoscopic adrenalectomy for malignant disease.

- Lancet Oncol 2004;5:718-26.
- Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:667-80.
- Shen WT, Sturgeon C, Clark OH et al. Should pheochromocytoma size influence surgical approach? A comparison of 90 malignant and 60 benign pheochromocytomas. *Surgery*. 2004 Dec;136(6):1129-37.
- Stowasser M. Update in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Jan;100(1):1-10.
- Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery Jr AL. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989;13:202-6.
- Young WF Jr. Paragangliomas: clinical overview. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1073:21-29.

# Sindromi poliendocrine

R. Sacco, A. Rizzuto

Poche sindromi rare nella storia della medicina hanno, da sempre, catturato l'attenzione di professionisti differenti come le neoplasie endocrine multiple. Nelle ultime decadi, il lavoro di chirurghi, endocrinologi, biologi e genetisti ha portato alla loro identificazione, definizione delle alterazioni genetiche, alla loro trasmissione e incidenza.

Inoltre, la relazione tra genotipo e fenotipo ha consentito la programmazione del trattamento terapeutico paziente-mirato. Le neoplasie endocrine multiple (MEN) sono sindromi cliniche differenti che coinvolgono più ghiandole endocrine e sono causate da mutazioni genetiche. L'elemento comune è rappresentato dalla presenza di tumori, benigni o maligni, derivanti da tessuto neuroendocrino.

Sono conosciute tre sindromi definite (MEN 1, MEN 2a e MEN 2b) con alcune nuove varianti come la MEN 4, considerata una variante della MEN 1, e il cancro midollare familiare della tiroide (FMTC), considerato una variante della MEN 2.

### Cenni storici

Le prime descrizioni di adenomi ipofisari, ascrivibili a neoplasie endocrine multiple, risalgono agli inizi del secolo scorso, grazie al contributo di differenti scienziati. Nel 1903, è un patologo austriaco, Jakob Erdheim, a descrivere il primo caso di un paziente acromegalico, con adenoma acidofilo ipofisario e concomitante iperplasia di tre paratiroidi; negli stessi anni Lloyd, Rutishauer, Perlman, Wernly e Berdjis osservano sindromi simili sull'uomo e sperimentalmente.



L'attenzione era diretta alla complessa associazione patologica di malattia delle ghiandole endocrine e di altri sistemi, denominati ipofisario-paratiroideo-insulari, e sindromi ipofisarie-paratiroidi.

Underdahl, nel 1953, descrive 8 pazienti con adenoma ipofisario, paratiroideo e pancreatico e, dall'anamnesi familiare di una giovane donna, inizia a sospettarne il tratto ereditario. Nel 1954 Wermer codifica una sindrome chiamata neoplasia endocrina multipla (MEN) di tipo 1 e le attribuisce una trasmissione a carattere dominante.

Nel 1959 Hazard descrive una nuova entità tiroidea: il carcinoma midollare; nel 1961 Sipple nota la presenza di feocromocitoma in alcuni pazienti affetti da tumore tiroideo con particolare istologia. Quattro anni dopo, Williams associa la presenza, nella stessa tipologia di pazienti, di iperparatiroidismo.

Nel 1966 William e Pollock osservano la presenza concomitante in due pazienti di cancro midollare della tiroide, feocromocitoma bilaterale e neurinomi multipli della mucosa orale.

Solo nel 1968, circa nove anni dopo le prime osservazioni di Hazard, Steiner codifica la combinazione di cancro midollare della tiroide, feocromocitoma e malattia paratiroidea: è la neoplasia endocrina multipla di tipo 2 o sindrome di Sipple.

Nel 1975, nove anni dopo le osservazioni di William e Pollock, Khairi, rivedendo una serie di 41 pazienti affetti dalla concomitante presenza di feocromocitoma, cancro midollare della tiroide e neurinomi multipli della mucosa, propone una nuova entità clinica: la MEN di tipo 2b o MEN di tipo 3.

I pazienti descritti presentavano un habitus marfanoide, piede torto, displasie delle epifisi femorali, scoliosi e ipotrofia muscolare generalizzata, ma raramente patologie paratiroidi.

L'analisi del pattern genetico in ratti affetti da una variante di MEN 1 e MEN 2 ha messo in evidenza mutazioni del gene *CDKN1B*. La presenza di tali mutazioni nell'uomo, in assenza di mutazione del gene *MEN 1*, ha consentito la definizione di una nuova variante di MEN 1, chiamata MEN 4. Da un punto di vista clinico, essa è caratterizzata da tumori endocrini multipli, quali adenoma ipofisario, feocromocitoma surrenalico, iperplasia tiroidea delle cellule C, iperplasia delle paratiroidi e delle cellule insulari pancreatiche.

## MEN 1

La neoplasia endocrina multipla, sindrome di tipo 1 (MEN 1), anche chiamata sindrome di Wermer, descritta nel 1954 come *adenomatosis of the endocrine glands*, è una disfunzione plurighiandolare, trasmessa con tratto dominante e caratterizzata dalla simultanea

trasformazione neoplastica in strutture a funzione endocrina: paratiroidi, pancreas insulare e ipofisi anteriore. Si distingue una forma familiare, caratterizzata dalla presenza di endocrinopatia di due o tre ghiandole maggiori in più membri della stessa famiglia e una forma sporadica.

Più di 20 manifestazioni fenotipiche differenti, endocrine e non, caratterizzano la sindrome MEN 1. Tumori adrenocorticali, gastrici, timici o bronchiali, carcinoidi, lipomi viscerali e cutanei, meningiomi e angiofibromi facciali concorrono a differenti presentazioni fenotipiche.

I tumori tiroidei sono frequentemente presenti, ma questa associazione potrebbe essere considerata casuale per l'elevata incidenza di anomalie tiroidee nella popolazione generale.

Diversi casi clinici riportano rare combinazioni di tumori poco comuni di MEN 1 e questi sono casi atipici, conosciuti come MEN 1, varianti fenocopie. La più frequente endocrinopatia associata alla MEN 1, presente in circa il 100% dei pazienti di circa 50 anni, è l'iperparatiroidismo primario (PHPT), caratterizzato dallo sviluppo sincrono o asincrono di iperplasia multighiandolare paratiroidea con carattere di benignità, mentre estremamente rara è la presenza di carcinoma paratiroideo associato a MEN 1.

I tumori delle paratiroidi sono spesso la prima manifestazione di MEN 1 in più dell'85% dei pazienti con un'età compresa tra 20 e 25 anni. Le lesioni variano da microadenomi a macroadenomi, fino a carcinomi metastatici. Questi tumori si sviluppano dopo i 40 anni.

I tumori gastro-entero-pancreatici (GEP), soprattutto tumori neuroendocrini o insulinomi, si sviluppano nel 70-80% dei pazienti affetti da MEN 1 e il gastrinoma rappresenta, insieme ai carcinoidi, la maggiore causa di morbidità e mortalità nelle MEN 1, per la frequente metastatizzazione.

I gastrinomi rappresentano più del 50% di tutti i GEP e sono tipicamente piccoli (< 5 mm), multipli, soprattutto localizzati nel duodeno e raramente nel pancreas, ove spesso è difficile distinguere tali lesioni da concomitanti tumori pancreatici non funzionanti (NFPT).

La prevalenza di tumori ipofisari nella MEN 1 varia da 10 a 60%. Si tratta generalmente di microadenomi più aggressivi nella sintomatologia e con peggiore risposta al trattamento terapeutico rispetto a quelli sporadici. Il prolattinoma è il più comune, anche se sono stati descritti altri tipi di tumore.

I carcinoidi, specialmente quelli del polmone e del timo, sono generalmente tumori aggressivi e associati a elevata mortalità. Al contrario, i tumori surrenalici hanno un decorso benigno in molte delle MEN 1 e la maggior parte è bilaterale, iperplastica e non

funzionante.

I lipomi, cutanei e viscerali, sono presenti in circa un terzo dei pazienti affetti da MEN 1.

Angiofibrosarcomi facciali multipli insorgono nel 40-80% dei pazienti. I collagenomi sono relativamente frequenti. Queste lesioni cutanee contribuiscono alla diagnosi precoce delle MEN 1.

## Patogenesi

Nel 1988, studi su gruppi di famiglie colpite da endocrinopatie multiple identificarono il gene *MEN 1* all'interno di un intervallo di 2 Mb sul cromosoma 11q13. Queste ricerche restrinsero la posizione del gene a un intervallo di 600 kb. Il gene, denominato *MEN 1*, fu quindi identificato mediante clonaggio posizionale nel 1997. Studi successivi sul DNA microsatellitare di pazienti affetti da MEN 1 suggerirono che un meccanismo di inattivazione biallelica del gene *MEN 1* fosse responsabile dell'insorgenza del tumore.

Da questi studi si è concluso che il gene responsabile della suscettibilità alla MEN 1 è un gene oncosoppressore localizzato sul cromosoma 11, consiste di 10 esoni e codifica per una proteina di 610 aminoacidi: la menina, che non presenta omologie con altre proteine conosciute. L'mRNA trascritto dal gene *MEN 1* è espresso negli organi endocrini e non endocrini e, dunque, rimane inspiegata la prevalenza delle neoplasie endocrine. La menina è una proteina nucleare il cui legame al fattore di trascrizione JunD per formare 'AP1 ha un ruolo nella regolazione della revisione. La proteina sembrerebbe coinvolta in diverse interazioni e nella partecipazione in diversi meccanismi, inclusa la regolazione della proliferazione e la differenziazione cellulare, l'apoptosi, le funzioni endocrino/metaboliche e il mantenimento della stabilità genomica. Mutazioni germinali nel gene *MEN 1* in eterozigosi sono state riportate rispettivamente nel 70-80% dei pazienti con MEN 1 familiare e nel 30% della forma sporadica. Complessivamente sono state descritte più di 1.336 mutazioni del gene *MEN 1*, risultanti, nel 70% dei casi, in un'alterazione della proteina, nella perdita di funzione o nella scomparsa della stessa.

Nei pazienti affetti da MEN 1 non è stata osservata alcuna correlazione genotipo-fenotipo; differenti sintomatologie cliniche sono state osservate, infatti, in pazienti con lo stesso difetto genetico.

Una variante della MEN 1, chiamata anche *MEN 1 burina* o *variante del prolattinoma*, è caratterizzata da un'elevata incidenza di carcinoidi e prolattinomi, una bassa incidenza di tumori del pancreas endocrino e un iperparatiroidismo in età più avanzata. Questa variante è caratterizzata geneticamente da differenti mutazioni e, a volte, in alcuni casi l'unica manifestazione è rappresentata dall'iperparatiroidismo primario e questa condizione è definita

*iperparatiroidismo familiare isolato.*

L'assenza di mutazioni del gene *MEN 1* nel 20-30% dei casi rende ragione della presenza di altri geni coinvolti nella patogenesi di questa sindrome.

Una mutazione del gene *CDKN1B*, che codifica per la proteina p27, un regolatore negativo della progressione del ciclo cellulare, è stata identificata nel capostipite di una famiglia affetta da MEN 1 con manifestazione clinica di acromegalia e iperparatiroidismo primario e un parente di primo grado affetto da angiomiolipoma renale. Questa sindrome con mutazione di *CDKN1B* è stata chiamata sindrome MEN 4. Lavori successivi hanno dimostrato che la ridotta espressione di *CDKN1B*, causata da una delezione della regione regolativa 5' non tradotta (-32/-29), nel promotore del gene *CDKN1B* potrebbe essere alla base della predisposizione allo sviluppo dei tumori MEN-correlati. La riduzione dell'espressione di *CDKN1B* è presente nel 50% dei tumori umani ed è frequentemente correlata a elevata aggressività e prognosi infausta a lungo termine. La mancanza della proteina p27 ha come conseguenza la proliferazione cellulare incontrollata e dunque la degenerazione tumorale. Da quanto detto appare evidente come anche piccolissime variazioni di *CDKN1B* e dunque di p27 implicino importanti conseguenze fenotipiche.

## Diagnosi

La diagnosi di MEN 1 può essere posta sulla base di tre criteri:

- la presenza di una mutazione del gene *MEN 1* in assenza di evidenza clinica o biochimica della sindrome;
- la diagnosi di un tumore associato a MEN 1 in un paziente il cui familiare di primo grado sia affetto da MEN 1;
- presenza di almeno due tumori associati a MEN 1.

In assenza di una familiarità, la diagnosi di MEN 1 può essere sospettata solo clinicamente. In pazienti con iperparatiroidismo e ipergastrinemia è necessario uno screening biochimico (Tab. 15.1) che includa il dosaggio di: paratormone, insulina, proinsulina, gastrina, polipeptide pancreatico, glucagone, polipeptide pancreatico e gastrina dopo stimolazione. Qualora da tale screening emerga la presenza di una MEN 1, questa deve essere confermata dai test genetici delle mutazioni del gene *MEN 1*. La conferma diagnostica di una MEN 1 nel capostipite pone la necessità di uno screening familiare. Qualora in altri membri della famiglia fosse presente un gene *MEN 1* mutato, in assenza di sintomatologia clinicamente evidente, questi dovrà essere sottoposto a frequente follow-up biochimico per tutta la vita. Alterazioni dei parametri di laboratorio sono evidenti circa 10 anni prima della comparsa della sintomatologia. Una diagnosi precoce

permette una riduzione di mortalità e morbilità. La risonanza magnetica è l'indagine di scelta per i tumori ipofisari. La tomografia assiale computerizzata e la risonanza magnetica hanno una sensibilità elevata nella diagnosi di neoplasie del pancreas endocrino, del surrene, del timo e per i carcinoidi polmonari. L'esofago-gastro-duodenoscopia con biopsia è raccomandata in pazienti con ipergastrinemia per porre una diagnosi precoce di ulcera peptica e carcinoidi. In pazienti asintomatici l'ecografia rappresenta l'esame diagnostico più sensibile nell'identificazione di lesioni pancreatiche di piccole dimensioni ( $< 10$  mm). Per l'identificazione di metastasi da tumore pancreatico l'esame di scelta è la scintigrafia del recettore della somatostatina.

**Tab. 15.1.** Screening di laboratorio e strumentale in pazienti affetti da MEN 1.

#### Neoplasie endocrine

Paratiroidi PTH

Stomaco gastrin (test della pentagastrina) asoattivo

Esplorazione pancreatica con biopsia ogni 3 anni in pazienti con ipergastrinemia

Polmone Carc-F-1

ECOGA (3 anni)

Timo Bipo (3 anni)

#### Test genetici

L'analisi della mutazione del gene *MEN 1* può essere effettuata per confermare la diagnosi clinica, effettuare una diagnosi genetica in casi dubbi e valutare la familiarità. I test genetici dei membri asintomatici di una famiglia dovrebbero essere effettuati nei primi anni di vita, in considerazione del fatto che le prime manifestazioni possono manifestarsi già verso i 5 anni di età. Il test per la mutazione germinale dovrebbe essere effettuato preventivamente nei familiari dei pazienti affetti da MEN 1 e per confermare il sospetto clinico in casi non certi.

Nel 30% dei casi tipici è sufficiente l'analisi genetica della regione codificante *MEN 1*. Nei casi in cui la mutazione classica non sia evidenziata, sono indicati test specifici che identificano delezioni maggiori a livello del gene o analisi di altri geni.

#### Terapia

L'approccio terapeutico dei pazienti affetti da MEN 1 si basa sul trattamento di ogni singolo tumore sporadico compreso nella sindrome ed è dunque funzione del fenotipo del singolo paziente.

I pazienti affetti da MEN 1 a causa del coinvolgimento delle ghiandole paratiroidi, del pancreas endocrino, dell'ipofisi, delle ghiandole surrenali e del timo dovranno

essere seguiti per tutto il corso della loro vita e dovranno essere sottoposti in maniera sequenziale a differenti interventi chirurgici.

L'iperparatiroidismo e la risultante ipercalcemia nei pazienti MEN 1 sono solitamente moderati e solo raramente progressivi. I pazienti con gastrinoma e iperparatiroidismo potrebbero richiedere una precoce paratiroidectomia, poiché l'ipercalcemia è connessa a un aumento della secrezione di gastrina e potrebbe condizionare un peggioramento dell'ulcera peptica.

■ **Iperparatiroidismo primario:** l'iter terapeutico dei pazienti affetti da iperparatiroidismo primario è controverso e discusso. Dibattuta è la scelta chirurgica nei pazienti MEN 1: paratiroidectomia totale o subtotale? La paratiroidectomia subtotale è associata in letteratura a un iperparatiroidismo persistente in circa il 12% dei pazienti e tassi di recidiva variabili fino al 44%. I pazienti sottoposti a paratiroidectomia totale con autotrapianto hanno bassi tassi di recidiva, ma hanno un rischio elevato, fino al 36% di ipoparatiroidismo persistente. Attualmente, il trattamento chirurgico si basa su una paratiroidectomia subtotale (rimozione di 7/8 di tessuto paratiroideo) con crioconservazione di tessuto autologo paratiroideo. L'approccio mininvasivo non è raccomandato in pazienti con coinvolgimento multighiandolare multiplo. La tirectomia transcervicale è raccomandata a scopo preventivo; infatti, il timo è frequentemente coinvolto da tumori paratiroidi con iperparatiroidismo ricorrente. Il dosaggio intraoperatorio del paratormone può essere utile nella prevenzione di un iperparatiroidismo primario dopo rimozione delle ghiandole.

■ **Gastrinoma:** la terapia del gastrinoma associato alla MEN 1 ha come obiettivi la resezione del tumore e il trattamento dell'ipersecrezione acida. Gli scarsi risultati ottenuti dal trattamento chirurgico del gastrinoma associato a MEN 1 rendono la procedura chirurgica una scelta terapeutica tuttora controversa. Il trattamento medico è basato su analoghi della somatostatina, interferone- $\alpha$  e chemioterapia. Inibitori di pompa o  $H_2$ -agonisti sono indicati nel ridurre la secrezione acida in questi pazienti.

■ **Tumori neuroendocrini del pancreas:** l'approccio chirurgico per tumori neuroendocrini del pancreas è oggetto di discussione. La malattia pancreatica in pazienti affetti da MEN 1 presenta displasia e iperplasia insulare generalizzata, microadenomatosi e presenza di cellule tumorali. Si tratta, dunque, di una malattia diffusa delle cellule insulari, simile alla nesidioblastosi dell'infanzia e, quindi, con buona risposta al trattamento medico. Nei casi resistenti a trattamento conservativo, nei quali l'ipoglicemia iperinsulinemica persistente si manifesti con crisi ipoglicemiche gravi sino al coma, si impone la necessità di una pancreasectomia totale. Il trattamento chirurgico è indicato in presenza di tumori pancreatici.

Le dimensioni del tumore condizionano l'approccio chirurgico, che può essere più o meno aggressivo. Infatti il 50-70% dei pazienti con neoplasie pancreatiche di 2-3 cm ha metastasi linfonodali locoregionali all'esame istologico definitivo e le dimensioni della neoplasia sono correlate direttamente alla presenza sincrona di metastasi a distanza. L'elevata incidenza di metastasi linfonodali impone la linfadenectomia peripancreatica anche in tumori di piccole dimensioni. La tipologia e l'estensione della resezione pancreatica sono da porsi in relazione al rischio di diffusione metastatica, alle dimensioni delle lesioni, all'istotipo della lesione neoplastica e alla sua localizzazione – testa, corpo, coda. Analoghi della somatostatina, terapia radiometabolica, anticorpi monoclonali e chemioterapia sono presi in considerazione nei tumori in fase avanzata. Tumori pancreatici frequenti nelle MEN 1 includono l'insulinoma e, meno comunemente, il

glucagonoma. L'età di insorgenza dell'insulinoma nei pazienti MEN 1 è inferiore rispetto a quella dei casi sporadici e spesso si tratta di tumori multipli, ma limitati al pancreas.

L'approccio chirurgico è indicato in tumori con dimensioni maggiori di 1 cm e/o elevata velocità di crescita documentata in 6/12 mesi. Si ritiene che nelle localizzazioni corpo-caudali la pancreasectomia distale sia il trattamento di scelta, e pare essere associata a una maggiore sopravvivenza, a intervallo libero da malattia più lungo e a minori tassi di recidiva rispetto all'enucleoresezione che, peraltro, in alcune circostanze mantiene un suo ruolo nel trattamento di queste lesioni.

Per alcuni tumori neuroendocrini, soprattutto in fase avanzata, è possibile utilizzare terapie locoregionali, quali la chemioembolizzazione, la criochirurgia e la termoblazione ad alta frequenza. La radioterapia mirata è una metodica sempre più diffusa e si basa sostanzialmente sulla capacità di alcuni tumori neuroendocrini di concentrare al loro interno sostanze radioattive che raggiungono proprio le cellule neoplastiche, risparmiando quelle sane. Un esempio è la terapia con iodio 131-MIBG: la metaiodobenzilguanidina (MIBG) è una sostanza che viene assorbita dalle cellule dei carcinoidi e che, una volta legata allo iodio radioattivo, porta all'interno della cellula malata anche la radioattività capace di eliminare il tumore. È possibile effettuare lo stesso tipo di terapia anche usando l'octreotide, un analogo della somatostatina che viene in genere legato all'isotopo radioattivo ittrio 90 ( $^{90}\text{Y}$ ). La chemioterapia sistemica viene utilizzata in genere come polichemioterapia, cioè come combinazione di diversi farmaci chemioterapici. Ai chemioterapici classici si aggiungono inoltre terapie mediche basate su analoghi della somatostatina. L'utilizzo dell'interferone- $\alpha$  si è ridotto drasticamente, mentre sono state approvate anche in Italia nuove molecole biologiche, come everolimus e sunitinib, per i tumori neuroendocrini di origine pancreatica. In sintesi, i tumori neuroendocrini sono patologie complesse e sono l'esempio di come un approccio multidisciplinare abbia un impatto favorevole su diagnosi, terapia e controlli.

■ **Tumori ipofisari:** i tumori ipofisari rappresentano una delle endocrinopatie comunemente presenti nelle MEN 1 con tassi di incidenza variabili dal 30 al 50%. Si tratta soprattutto di prolattinomi, con una percentuale del 25% di tumori GH-secernenti e una minoranza di neoplasie ACTH-secernenti. Il trattamento dei tumori ipofisari nella MEN 1 è essenzialmente simile a quello delle neoplasie sporadiche.

Gli agonisti della dopamina, specialmente la cabergolina, sono utilizzati nelle neoplasie secernenti prolattina, come approccio terapeutico iniziale. La chirurgia trans-sfenoidale è il trattamento di elezione nei tumori GH-secernenti resistenti alla terapia conservativa e ha tassi di successo del 50-70%. Gli analoghi della somatostatina (octreotide e lanreotide) rappresentano il trattamento medico di scelta nei tumori GH-secernenti e si può ottenere una normalizzazione dei livelli sierici di GH e IGF-1 nel 50% dei pazienti. Antagonisti dopamidici possono essere usati in tumori secernenti GH-PRL e nei tumori resistenti agli analoghi della somatostatina. La chirurgia è il trattamento di scelta per i tumori ACTH-secernenti. La terapia radiante può essere utilizzata nel caso di recidiva o di persistenza di malattia. L'uso della chirurgia stereotassica ha considerevolmente ridotto i casi di insufficienza ipofisaria postchirurgica.

■ **Tumori surrenalici:** l'approccio terapeutico dei tumori surrenalici associati a MEN 1 è simile a quello dei tumori sporadici. La chirurgia rappresenta il trattamento di scelta di tumori funzionanti e non, se si presentano con rapida velocità di crescita a intervalli di 6 mesi, caratteristiche radiologiche sospette e una

grandezza > 4 cm.

■ **Neoplasie del timo, del polmone e tumori neuroendocrini gastrici:** la chirurgia è il trattamento primario dei carcinoidi del timo e del polmone. Nell'impossibilità di un trattamento chirurgico la chemioterapia e la radioterapia devono essere prese in considerazione.

La maggior parte dei carcinoidi dello stomaco è costituita da tumori ben differenziati nel 94% dei casi. In pochi casi, circa l'1%, si tratta di tumori della regione antrale, composti da cellule producenti gastrina. In tutti gli altri casi, si tratta di tumori ECL, ovvero costituiti da cellule simil-enterocromaffini. I tumori a cellule ECL associati a ipergastrinemia sono considerati benigni e solo occasionalmente si presentano in forma aggressiva. Se si tratta di un carcinoido del fondo (ECL) insorto su gastrite atrofica con ipergastrinemia, il trattamento consiste nell'asportazione endoscopica del tumore quando il diametro è < 1 cm; se invece le lesioni sono multicentriche e/o di dimensioni maggiori, è indicata la resezione gastrica, così come nei casi in cui le dimensioni anche dell'unica lesione siano > 1 cm. Si tratta di tumori a basso potenziale maligno. Se invece il carcinoido è unico, a sede antropilorica (40%), normogastrinamico e con diametro > 2 cm, il trattamento deve essere radicale a causa dell'alto potenziale maligno della lesione, con metastasi linfonodali nel 55% dei casi ed epatiche nel 24%.

## Prognosi

La prognosi dei pazienti affetti da MEN 1 è generalmente buona se viene effettuato un adeguato trattamento dei tumori pancreatici e ipofisari. I tumori endocrini pancreatici associati alla MEN 1 hanno un grado di malignità inferiore ai tumori sporadici e una sopravvivenza media di 15 anni se paragonata a 5 anni di tumori sporadici. Questa notevole differenza può essere dovuta a malattia indolente o a diagnosi precoce.

## MEN 2

Con il termine neoplasia endocrina multipla di tipo 2 si definisce una sindrome caratterizzata dall'associazione di una neoplasia benigna o maligna di tipo endocrino con una non endocrina.

In tutte le varianti della sindrome MEN di tipo 2, il cancro midollare della tiroide, originante dalle cellule C, è presente e può essere associato a feocromocitoma e/o adenomatosi multipla delle ghiandole paratiroidi con iperparatiroidismo. La MEN 2 è una sindrome rara, tant'è che la MEN 2 rappresenta il 25% di tutti i casi di cancro midollare tiroideo, ovvero solo l'1% delle neoplasie umane. La prevalenza totale delle varianti MEN 2 si riscontra approssimativamente in 1/30.000 individui. La differente combinazione di neoplasia endocrina, con o senza tessuto non endocrino, dà origine a tre sindromi differenti: MEN 2a, MEN 2b e il cancro midollare tiroideo familiare (FMTC), di cui l'ultima può essere



considerata una variante della MEN 2. Anche se la prima descrizione della MEN 2 risale all'inizio del XIX secolo, l'associazione di carcinoma midollare della tiroide e feocromocitoma nello stesso paziente (sindrome di Sipple) è stata descritta per la prima volta nel 1961. L'entità completa della MEN 2a fu riconosciuta solo nel 1968 in una famiglia con feocromocitoma, carcinoma midollare, iperparatiroidismo primario e malattia di Cushing.

La MEN 2a è la sindrome più comune. I pazienti affetti sviluppano carcinoma midollare della tiroide, che è solitamente multifocale, bilaterale e associato a iperplasia delle cellule C. Il 50% dei pazienti MEN 2a è a rischio di sviluppare feocromocitoma che, anche se frequentemente asincrono, coinvolge usualmente entrambe le ghiandole surrenali. Il cancro midollare rappresenta generalmente la prima manifestazione della MEN 2a e si sviluppa in un'età compresa tra i 5 e i 35 anni. Il feocromocitoma insorge solitamente in seguito al cancro midollare o in maniera sincrona, rappresenta il primo segno di una MEN 2a nel 13-27% dei casi. Talora la MEN 2a è associata a malattia di Hirschsprung, malattia congenita caratterizzata da agangliosi, amiloidosi cutanea e pelle pruritica lichenoidale solitamente collocata nella regione interscapolare. La MEN 2b è la forma più rara ma più aggressiva. I pazienti raramente riescono a raggiungere un'età adulta, in considerazione dell'elevato potere metastatico delle lesioni e della rapidità di progressione. Nei pazienti MEN 2b il carcinoma midollare è associato a feocromocitoma nel 45-50% dei casi, mentre un'associazione con iperparatiroidismo primario non è mai stata descritta. Frequentemente, circa il 100% dei pazienti con MEN 2b sviluppa neurinomi della mucosa, ganglioneuromatosi del tratto gastrointestinale e habitus marfanoide. Il carcinoma midollare tiroideo è considerato la variante intermedia della MEN 2. I pazienti hanno una forte predisposizione allo sviluppo di cancro midollare, ma bassa incidenza di altre manifestazioni cliniche di MEN 2a. Negli ultimi anni si è assistito a un aumento di frequenza, in particolare dopo l'introduzione di test genetici. La diagnosi di cancro midollare tiroideo su base familiare è basata sul dato anamnestico di quattro o più membri della stessa famiglia, nelle ultime due generazioni, affetti da cancro midollare sporadico. In assenza di questi criteri è necessario dimostrare la presenza di una mutazione germinale di *RET*. Nonostante le MEN 2a e 2b siano clinicamente ben definite, la mancanza di caratteri clinici specifici o di storia familiare rende la diagnosi di cancro midollare relativamente difficile, specialmente in assenza di conferma di mutazione di *RET*. Dalla scoperta del primo affetto da cancro midollare è chiaro che queste sindromi siano ereditate mediante un meccanismo mendeliano autosomico dominante. Per questa ragione, il 50% dei parenti di primo grado

potrebbe esserne affetto.

## Patogenesi

Nel 1993 la mutazione germinale di *RET* fu riconosciuta come alterazione molecolare alla base della sindrome MEN 2. Il gene *RET* consiste di 21 esoni e codifica per un recettore trans-membrana di tipo tirosin-chinasico, localizzato sul braccio corto del cromosoma 10. Il recettore è composto di un dominio extracellulare con una regione distale caderina-simile e una regione iuxta-membrana ricca in cisteina, un dominio trans-membrana e un dominio intracellulare con attività tirosin-chinasica. In condizioni fisiologiche l'attivazione della proteina RET è secondaria alla sua dimerizzazione dovuta all'interazione con uno dei suoi ligandi. Sono stati identificati quattro differenti tipi di ligandi: il fattore neutrofilico derivato da linea cellulare (GDNF), neurturina, persepina e artemina. L'interazione è mediata da un corecettore ligando-specifico. La dimerizzazione della proteina RET induce l'autofosforilazione del dominio catalitico e la trasmissione di un segnale mitogenico all'interno della cellula.

Le mutazioni puntiformi nel DNA germinale a carico del proto-oncogene *RET* sono ritenute attivanti sia nel caso delle sindromi MEN 2a e MEN 2b sia nel caso del FMTC. Le mutazioni di *RET* più frequenti sono state identificate in cinque residui di cisteina (609, 611, 618, 620 e 634) e nei residui 804 e 883. A parte le mutazioni di *RET*, allo sviluppo delle sindromi MEN 2 non sono stati associati altri fattori di rischio. Una stretta correlazione genotipo (specifica mutazione *RET*) sembrerebbe essere responsabile di un particolare fenotipo e di un comportamento più o meno aggressivo. Questa stretta associazione fu identificata per la prima volta in uno studio su 477 famiglie affette da MEN 2 e confermata successivamente da numerosi studi che hanno portato alle seguenti osservazioni.

- Approssimativamente il 98% delle famiglie con MEN 2a ha una mutazione *RET* a livello germinale negli esoni 10 o 11. Le mutazioni nel codone 634 (esone 11) sono le più frequentemente osservate in pazienti affetti da forme tipiche di MEN 2a. Clinicamente si ha l'insorgenza di tre endocrinopatie nello stesso paziente e in diversi membri della stessa famiglia.
- Mutazioni di residui di cisteina ai codoni 609, 611, 618 e 620 sono normalmente presenti in casi di MEN 2a in cui la combinazione di tre endocrinopatie non è comune.
- Mutazioni germinali di *RET* sono state osservate approssimativamente nel 95% delle famiglie con cancro midollare della tiroide. Queste mutazioni cadono soprattutto nel dominio extracellulare ricco in cisteine.
- Circa il 95% degli individui affetti da MEN 2b presenta una singola

mutazione puntiforme nel dominio tirosin-chinasico del gene *RET*, nel codone 918 dell'esone 16, in cui un residuo di treonina è sostituito da uno di metionina (T918M). Un'altra mutazione al codone 883 nell'esone 15, A883F, è stata identificata in diversi individui negativi per la mutazione M918T. Dall'analisi delle correlazioni genotipo-fenotipo risulta evidente che non tutte le mutazioni conferiscono la stessa aggressività al cancro midollare. Da queste considerazioni sono stati identificati quattro livelli di rischio riguardo al tipo di mutazione.

## **Quadro clinico e diagnosi**

L'approccio al paziente con MEN 2 è multidisciplinare e deve prevedere la presenza del genetista, che possa spiegare le modalità di trasmissione, dell'endocrinologo, che valuti e spieghi le caratteristiche della patologia e il rischio di sviluppare disordini endocrini diversi, e possibilmente dello psicologo. Da un punto di vista clinico, i tumori che originano nell'ambito delle differenti sindromi genetiche MEN 2 sono simili alle forme sporadiche. Il cancro midollare della tiroide rappresenta il tumore più aggressivo nell'ambito della MEN 2, tanto da condizionare la prognosi della malattia. Il cancro midollare della tiroide rappresenta la prima manifestazione neoplastica della MEN 2 per l'alta ed elevata penetranza. Si presenta come un nodulo tiroideo, simile a quello della forma sporadica, ma sovente è bilaterale, multicentrico e associato a iperplasia delle cellule C, che è considerata una lesione preneoplastica. Il decorso clinico varia in maniera considerevole nelle tre varianti. È molto aggressivo e ha prognosi infausta nella MEN 2b, tant'è che i pazienti colpiti sopravvivono raramente dopo l'adolescenza. È indolente nella maggior parte dei pazienti e mostra gradi variabili di aggressività in pazienti con MEN 2a. Complessivamente circa il 70% dei pazienti con cancro midollare presenta metastasi linfonodali cervicali alla diagnosi e il 30%, affetto da variante MEN 2b, presenta metastasi a distanza.

L'iperparatiroidismo primario e il feocromocitroma sono patologie potenzialmente benigne ma, quando presenti, possono causare severe e inaspettate crisi ipertensive e ipercalcemia. La presenza di neurinomi associati alle mucose o ai nervi corneali e l'habitus marfanoide sono molto suggestivi, rispettivamente, di MEN 2a o MEN 2b.

Tutti i pazienti affetti da cancro midollare della tiroide, sia con una storia familiare di MEN 2 sia con un'apparente forma sporadica, devono essere sottoposti allo studio della mutazione germinale del proto-oncogene *RET*. È necessario che il test sulla mutazione di *RET* sia eseguito anche su casi sporadici, poiché c'è evidenza che il 5-10% sia in realtà ereditario. La presenza di una mutazione germinale

impone la necessità di uno screening di *RET* su tutti i membri di una famiglia. La presenza di geni mutati per *RET* rende i pazienti ad alto rischio di sviluppare un cancro midollare della tiroide. Recentemente, nella programmazione di una tiroidectomia preventiva, una grandissima importanza è stata riconosciuta ai livelli di calcitonina sierica. L'identificazione del tipo di mutazione fornisce inoltre informazione sul possibile fenotipo e indirizza la strategia diagnostica e terapeutica. Tutti i casi, inoltre, di cancro midollare della tiroide dovrebbero essere valutati per la possibilità di sviluppare feocromocitoma o iperparatiroidismo primario.

La valutazione clinica dei pazienti affetti da MEN 2 consiste nel dosaggio basale della pentagastrina stimolata dalla calcitonina sierica, da un'ecografia del collo e, ove presente nodulo tiroideo, dall'esame citologico con agoaspirato. Per escludere la presenza di feocromocitoma un esame ultrasonografico dell'addome dovrebbe essere eseguito a completamento del dosaggio di adrenalina e noradrenalina plasmatica e urinaria; la metadrenalina è raccomandata per la sua elevata sensibilità. La diagnosi di iperparatiroidismo primario dovrebbe sempre essere basata sul dosaggio del paratormone plasmatico, del calcio e della vitamina D. L'esame obiettivo di questi pazienti è molto importante soprattutto nelle MEN 2b. Il fenotipo è caratterizzato da un habitus marfanoide e neurinomi della cornea e della mucosa.

## Terapia

Il piano terapeutico del paziente con sindrome MEN 2 inizia con la diagnosi di esclusione o conferma della presenza del feocromocitoma. L'identificazione di un tumore surrenalico secernente impone la resezione chirurgica prima della tiroidectomia per cancro midollare. Il razionale terapeutico è dato dalla difficoltà intraoperatoria di mantenere livelli pressori stabili in presenza di una neoplasia che agisce sui livelli ematici di catecolamine causando possibili crisi ipertensive intraoperatorie. L'approccio chirurgico di scelta nel feocromocitoma è l'asportazione laparoscopica. Nel caso di feocromocitoma monolaterale è giustificata la surrenalectomia monolaterale, a condizione che il paziente abbia la consapevolezza di poter sviluppare un feocromocitoma nel surrene controlaterale negli anni successivi. Il vantaggio di una chirurgia monolaterale è la possibilità di sottoporre il paziente a una terapia sostitutiva fino a un eventuale intervento successivo.

La terapia di scelta nel cancro midollare primitivo della tiroide, sporadico o ereditario, è la tiroidectomia totale con asportazione sistematica di tutti i linfonodi del comparto centrale. La tiroidectomia è necessaria poiché il cancro midollare è multicentrico nel 65-90% dei pazienti con MEN 2 ed è ormai evidente che l'asportazione estesa e sistematica di tutti i linfonodi del comparto centrale si associa a un aumento della sopravvivenza. Le paratiroidi sono frequentemente aumentate di volume al momento della tiroidectomia per cancro midollare e devono essere accuratamente controllate. L'obiettivo nei pazienti con MEN 2 e iperparatiroidismo è la resezione selettiva delle ghiandole aumentate di volume e il

risparmio di quelle apparentemente di normali dimensioni. Ove tutte le ghiandole siano aumentate di volume si esegue la paratiroidectomia subtotale o la paratiroidectomia totale con autotrapianto. In pazienti con iperparatiroidismo persistente o recidivo, si deve prevedere la somministrazione orale di analoghi del calcio, così da ottenere una riduzione a lungo termine della calcemia e della concentrazione di paratormone.

■ **Tiroidectomia preventiva:** la tiroidectomia è consigliata in pazienti portatori della mutazione di *RET* per garantire un trattamento definitivo. Riguardo al tipo di mutazione di *RET* è stata elaborata una classificazione della terapia del cancro tiroideo in quattro livelli (Tab. 15.2). Queste linee guida, che prendono in considerazione i livelli di rischio, sono correlate all'aggressività clinica del corrispondente cancro midollare. In particolare, i pazienti con un livello D, mutazione *RET* Met918Thr, dovrebbero essere trattati nel più breve tempo possibile, nel primo anno di vita; pazienti con mutazioni di livello B e C (localizzato negli esoni 10, 11, 13, 14 e 15) dovrebbero essere sottoposti a intervento chirurgico nei primi 5 anni di età; solo per pazienti con un livello A (esone 8 e mutazione 5) la tiroidectomia totale può essere posticipata a dopo i 5 anni di età o fino a positività della calcitonina.

**Tab. 15.2.** Classificazione del rischio ATA (American Thyroid Association) in funzione delle mutazioni di *RET*.

#### **Rischio di *RET***

**A** 883, 790, 791, 804, 649, 891

**B** 611, 618, 620, 630, 631

**C** 16

**D** 918

Recentemente diversi studi hanno dimostrato che in assenza di elevati livelli di calcitonina basale il rischio di sviluppare cancro midollare è praticamente nullo. Inoltre, una calcitonina sierica < 30-40 pg/mL è sempre associata, in un microcarcinoma midollare intratiroideo, a metastasi linfonodali. Nella pratica clinica il trattamento chirurgico può essere programmato e personalizzato quando la calcitonina sierica, sotto stimolazione, diviene positiva indipendentemente dal livello di rischio associato al tipo di mutazione di *RET*. Evidenze scientifiche hanno dimostrato che le mutazioni di entrambe le cisteine di *RET* e l'età avanzata rappresentano fattori di rischio per un precoce innalzamento della calcitonina sierica con o senza stimolazione alla pentagastrina. Per questa ragione il follow-up dovrebbe essere più accurato in pazienti con mutazione di cisteina nei geni *RET* mutati.

■ **Terapia mirata per cancro midollare persistente:** la chirurgia non ha un effetto curativo a lungo termine nel 30% dei pazienti con cancro midollare associato a neoplasia endocrina multipla di tipo 2, con un'elevata incidenza a lungo termine di metastasi polmonari, epatiche e più raramente cerebrali.

Le terapie convenzionali, quali la chemioterapia e la radioterapia, non hanno dimostrato benefici a lungo termine. Negli ultimi anni diversi farmaci, a bersaglio molecolare, hanno avuto risultati promettenti nel trattamento del cancro midollare avanzato e recidivo, in particolare gli inibitori delle tirosin-chinasi, con la capacità di bloccare non solo *RET*, ma anche uno o più fattori di crescita endoteliale, come C-MET, C-KIT o FLT3 e altre chinasi. Il vandetanib è uno dei farmaci più utilizzati, ma diversi sono i trial clinici in fase di sperimentazione III.

## CASO CLINICO

Donna di 53 anni in buone condizioni cliniche generali.

**Anamnesi patologica remota:** ipertensione arteriosa in *trattamento farmacologico resistente alla terapia*, fibromatosi uterina.

**Giugno 2012:** la paziente giunge a osservazione per la presenza di *gozzo tiroideo multinodulare*, riferendo tachicardia, cefalea, sudorazione profusa.

**Esame ecografico del collo:** *formazione ipoecogena* di  $17 \times 9 \times 22$  mm al terzo medio inferiore del lobo tiroideo destro, in sede posteriore.

**Esami ematochimici:** aumento della *calcemia* (10,5 mg/dL) e del *PTH* (256 pg/mL; v.n. 14-72 pg/mL) in eutiroidismo.

**Scintigrafia paratiroidea con Tc-99m Sestamibi:** sospetto *adenoma paratiroideo* in loggia lobare destra.

**Dosaggio della metanefrina e normetanefrina:** metanefrina 340 ng/L (v.n. < 100) e normetanefrina 4670 ng/L (v.n. < 200).

**Sospetto clinico di neoplasia endocrina multipla.**

Si eseguono TC total body e RM. Come indicato in [Figura 15.1](#), dall'esame si evidenzia un voluminoso espanso disomogeneo del surrene di sinistra (diametro massimo 3,5 cm).

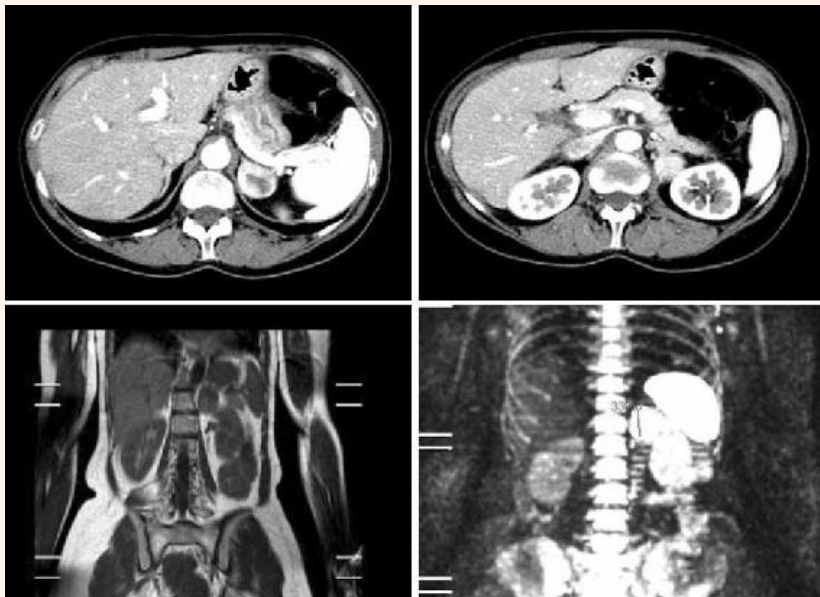


**Fig. 15.1.** Sezioni TC: si evidenzia neoformazione prima e dopo mezzo di contrasto del surrene di sinistra.

Si esegue un **intervento chirurgico sequenziale:** *surrenalectomia monolaterale VLS, tiroidectomia totale e paratiroidectomia inferiore destra*. Il dosaggio intraoperatorio del PTH, effettuato dopo 10 minuti dall'asportazione della paratiroide, ha mostrato un abbattimento del valore di circa il 70% rispetto al dato prima dell'asportazione (da 256,20 pg/mL a 75,00 pg/mL).

**Esame istologico:** *feocromocitoma surrenalico*. Carcinoma midollare del lobo destro del diametro massimo di 0,6 cm; capsula indenne. Iperplasia nodulare nel restante parenchima. Metastasi linfonodale massiva di 1,5 cm di diametro

## **Lecture suggerite**

- Carney JA. Familial multiple endocrine neoplasia: the first 100 years. *Am J Surg Pathol* 2005 Feb;29(2):254-74.
- Dionigi G, Bianchi V, Rovera F et al. Medullary thyroid carcinoma: surgical treatment advances. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007 Jun;7(6):877-85.
- Elisei R, Romei C, Cosci et al. RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Dec;92(12):4725-9.
- Malanga D, De Gisi S, Riccardi M et al. Functional characterization of a rare germline mutation in the gene encoding the cyclin- independent kinase inhibitor p27kip1(CDKN1B) in a Spanish patient with multiple endocrine neoplasia – like phenotype. *Eur J Endocrinol* 2012 Mar;166(3):551-60.
- Neumann HPH, Vortmeyer A, Schmidt D et al. Brief report: evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma. *New Engl J Med* 2007;357(13):1311-5.
- Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H et al. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 Oct 17;103(42):15558-63.
- Pieterman CR, Van Hulsteijn LT, Den Heijer M et al. Primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a cohort study with longterm follow-up on preferred surgical procedure and the relation with genotype. *Ann Surg.* 2012 Jun;255(6):1171-8.
- Rohmer V1, Vidal-Trecan G, Bourdelot A et al. Prognostic factors of disease-free survival after thyroidectomy in 170 young patients with a RET germline mutation: a multicenter study of the Groupe Francais d'Etude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Mar;96(3):E509-18.
- Schussheim DH, Skarulis MC, Agarwal SK et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings. *Trends Endocrinol Metab* 2001 May-Jun;12(4):173-8.
- Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012 Jan 10;30(2):134-41.

# Mammella

F. Rovera, C. Chiappa, A. Fachinetti, M. Lavazza, V. Marchionini

### Embriologia e anatomia

#### Embriogenesi

Nel corso dell'embriogenesi la ghiandola mammaria inizia il suo sviluppo dall'ectoderma durante la quinta settimana di gestazione. Origina come un ispessimento dello strato germinativo, la cosiddetta "linea del latte", che si estende bilateralmente dall'ascella fino alla parte supero-mediale della coscia.

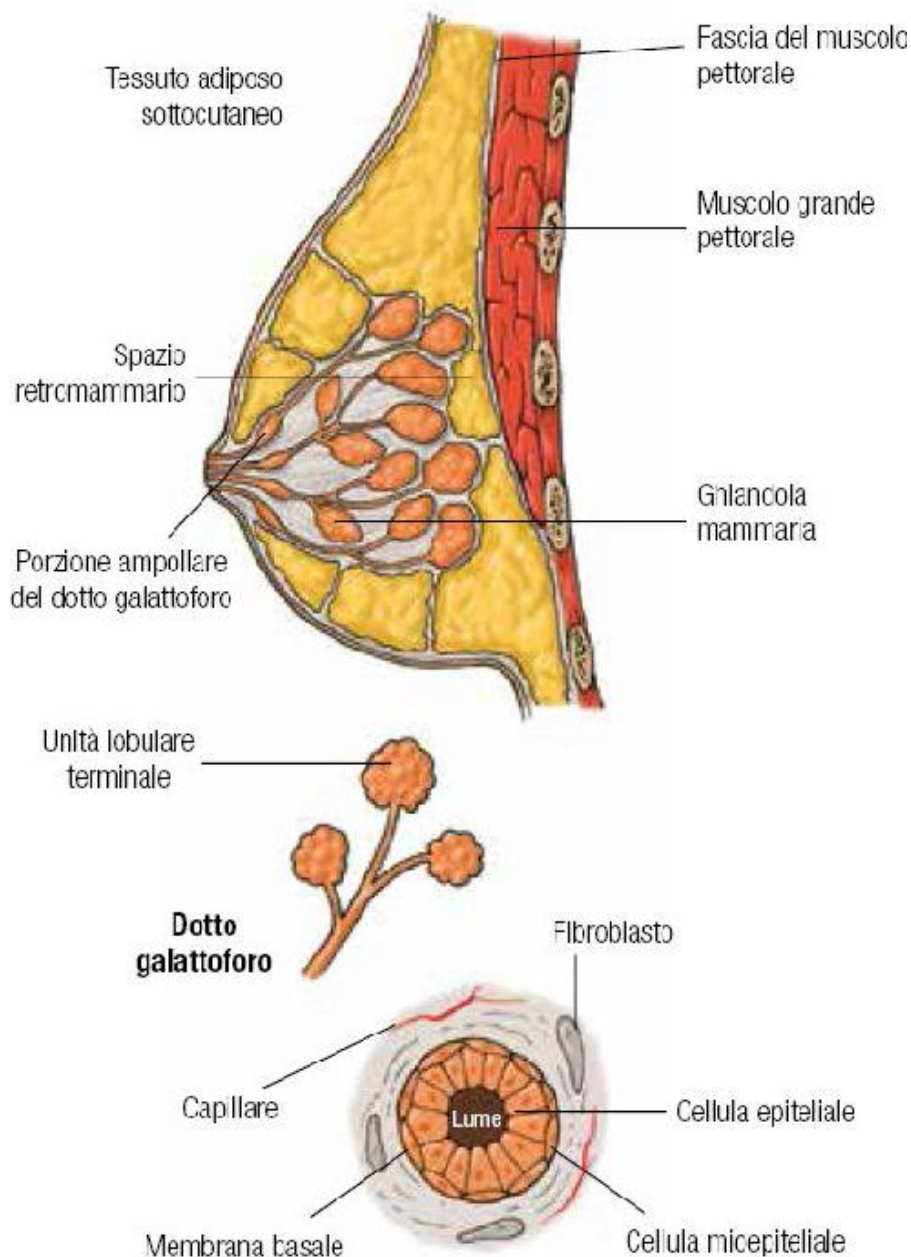
Gli abbozzi mammari lungo questa linea vanno incontro a regressione, a eccezione di una salienza a livello toracico che darà origine alla ghiandola mammaria. La mancata involuzione di porzioni della cresta mammaria può comportare la formazione di tessuto mammario accessorio.

Durante il primo trimestre di vita intrauterina il mesenchima si addensa attorno ai primi nidi epiteliali per differenziarsi, tra la ventesima e la trentaduesima settimana, in tessuto adiposo e nel tessuto fibroso che forma i legamenti di Cooper. Contemporaneamente, la componente epiteliale si canalizza andando a formare i dotti galattofori. Fino a questo momento lo sviluppo ghiandolare avviene indipendentemente dalla stimolazione ormonale; in seguito l'abbozzo mammario risente della stimolazione da parte del testosterone e, negli ultimi due mesi di gestazione, è influenzato anche dagli ormoni materni che possono indurre anche un'attività secretoria della ghiandola fetale.

#### Anatomia chirurgica



La ghiandola mammaria (Fig. 16.1) è contenuta in uno sdoppiamento della fascia toracica superficiale (*fascia superficialis*), separata dalla cute da uno strato più o meno spesso di tessuto adiposo sottocutaneo. La ghiandola si estende, con un ampio *range* di variabilità individuale, dalla seconda-terza costa superiormente alla sesta-settima costa inferiormente e dalla linea margino-sternale, medialmente alla linea ascellare anteriore o media lateralmente. Essa risulta costituita da 15-20 lobi di parenchima ghiandolare di tipo tubulo-acinoso e da stroma fibroso e adiposo.



### Dotto galattoforo in sezione

**Fig. 16.1.** Rappresentazione schematica dell'anatomia e della struttura della ghiandola mammaria.

Anteriormente, fasci di fibre collagene collegano lo stroma

connettivale interlobulare della ghiandola, attraverso la *fascia superficialis* al derma (legamenti sospensori di Cooper) contribuendo alla fissità della ghiandola al derma.

Posteriormente, invece, tra il foglietto profondo della *fascia superficialis* e la fascia del muscolo grande pettorale (fascia pettorale), è possibile identificare lo spazio retromammario, il quale contiene tessuto lasso e contribuisce alla mobilità della mammella sulla parete toracica.

Sotto il muscolo grande pettorale, il muscolo piccolo pettorale è incluso nella fascia clavipettorale, che lo racchiude e si estende lateralmente fondendosi con la fascia ascellare. Nella mastectomia radicale modificata, la sezione lungo il margine laterale del muscolo piccolo pettorale apre la fascia ascellare ed espone il contenuto dell'ascella.

### **Anatomia microscopica**

L'apparato ghiandolare della mammella è composto da un sistema ramificato di dotti, organizzato irregolarmente in un modello radiale, che si estende intorno al complesso areola-capezzolo. Questi dotti galattofori sono così chiamati perché portano il latte prodotto nei lobuli distali. All'apice del sistema dei dotti, i dotti subareolari si allargano a formare le dilatazioni ampollari, che poi escono attraverso 10-15 orifizi sul capezzolo. Questi dotti vicini al capezzolo sono ricoperti con un epitelio cuboide che repentinamente incontra l'epitelio squamoso della superficie del capezzolo. Dalla parte opposta del sistema dei dotti e dopo la progressiva generazione di ramificazioni, i dotti terminano in spazi a grappolo definiti dotti terminali o acini. Queste ghiandole producono il latte per l'allattamento e insieme con i piccoli dotti, o duttuli efferenti, sono conosciute come unità lobulari o lobuli.

Sotto l'epitelio luminale, l'intero sistema duttale è circondato da una speciale membrana mioepiteliale di origine duttoepiteliale che ha proprietà contrattili e serve per convogliare la secrezione del latte verso il capezzolo. Esternamente agli strati di epitelio e mioepitelio, i dotti della mammella sono circondati da una membrana basale continua contenente collagene di tipo IV. Lo strato della membrana basale è estremamente importante, perché una sua eventuale infiltrazione differenzia il carcinoma della mammella *in situ* da quello invasivo.

Per quanto concerne l'esame microscopico, il tessuto ghiandolare nel maschio risulta invece ricco di elementi connettivali, con brevi condotti lattiferi e piccoli alveoli con lume impervio.

### **Vascolarizzazione**

La vascolarizzazione arteriosa della mammella è garantita da due sistemi principali: i rami mammari mediali, i quali originano dall'arteria mammaria interna e dai suoi rami intercostali anteriori che giungono alla ghiandola mammaria attraverso il muscolo grande pettorale, e i rami mammari laterali, che derivano dai rami cutanei laterali delle arterie intercostali e dall'arteria toracica laterale.

Il sistema venoso segue il decorso delle rispettive arterie e assicura in senso inverso il deflusso del sangue della mammella verso i tronchi venosi maggiori (vena ascellare, succlavia, azygos omolaterali).

## **Innervazione**

Nella pratica chirurgica risulta fondamentale la conoscenza delle strutture nervose ascellari più importanti. Lungo la parete toracica, nella parte mediale dell'ascella decorre il nervo toracico lungo, o nervo respiratorio esterno di Bell, che innerva il muscolo dentato anteriore. Quest'ultimo ancora la scapola alla parete toracica durante l'abduzione della spalla e l'estensione del braccio: la lesione del nervo di Bell può quindi esitare in quella alterazione definita scapola alata.

Il secondo principale tronco nervoso è il nervo toraco-dorsale. Questo nervo ha origine dalla corda posteriore del plesso brachiale e si dirige nello spazio sotto la vena ascellare attraversando l'ascella sino alla superficie mediale del muscolo grande dorsale. I grandi nervi sensoriali brachiali intercostali o nervi brachiali cutanei, che attraversano lo spazio ascellare, forniscono sensibilità alla superficie mediale dell'arto superiore e alla cute della parete toracica lungo il margine posteriore dell'ascella. La recisione di questi nervi, che occasionalmente può verificarsi in corso di dissezione ascellare, è responsabile della comparsa di anestesia cutanea in queste aree.

Infine parte dell'innervazione mammaria è altresì fornita dai nervi intercostali.

## **Drenaggio linfatico**

La rete linfatica della mammella (Fig. 16.2) si estende con comunicazioni tra i linfatici superficiali della cute, il plesso sottoepiteliale, il plesso sottoareolare e il sistema profondo. Esistono tre principali vie di drenaggio: la principale è sicuramente quella dei linfonodi ascellari centrali. I linfonodi mammari interni e interpettorali, raramente sono interessati dalle metastasi da cancro della mammella in assenza di una malattia linfonodale ascellare concomitante. In casi di cancro localmente avanzato della mammella, la malattia può manifestarsi anche nei linfonodi sotto- e sovraclaveari.

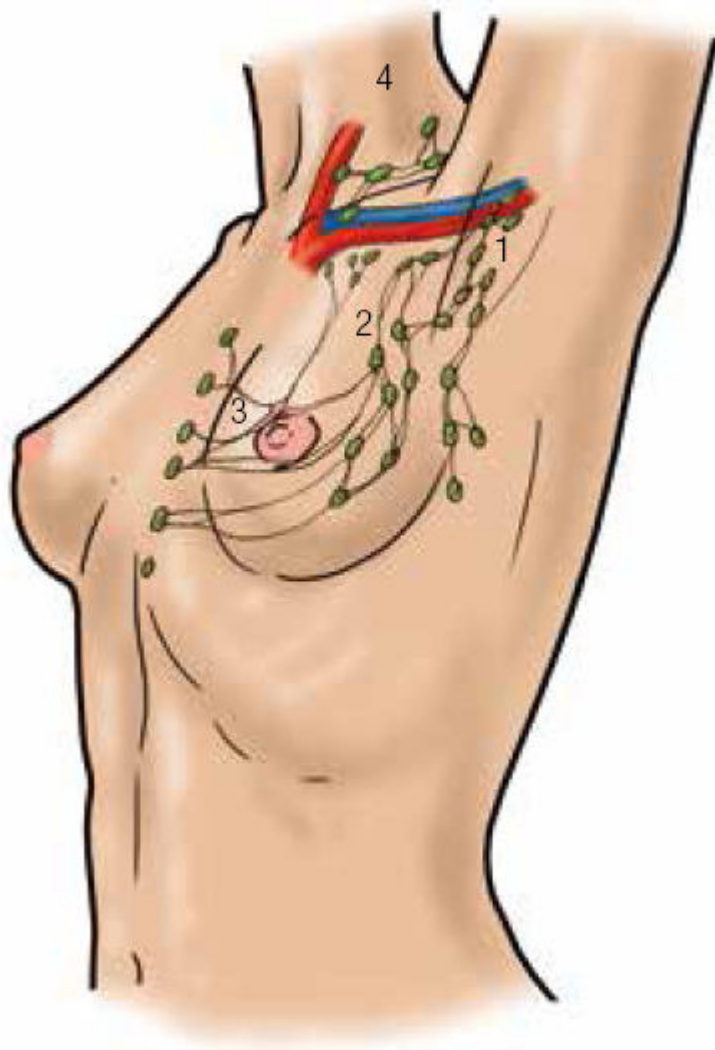


**Fig. 16.2.** Drenaggio linfatico della mammella alle stazioni linfonodali. (1) Linfonodi ascellari; (2) linfonodi interpettorali che drenano all'apice dell'ascella; (3) catena linfatica della mammaria interna; (4) linfonodi sovraclaveari.

Dal punto di vista chirurgico i linfonodi ascellari rivestono notevole importanza. Nel tessuto adiposo lasso dell'ascella si trova un numero variabile di linfonodi, che può andare da 15 a 50 circa. Per standardizzare l'estensione della dissezione chirurgica, il cavo ascellare fu diviso da Berg in tre livelli.

I linfonodi del primo livello sono a carico della vena ascellare, della vena scapolare, della mammaria esterna e dei linfonodi del gruppo ascellare centrale, cioè tutti quei linfonodi situati esternamente al

marginale laterale del muscolo piccolo pettorale. I linfonodi del secondo livello sono sotto il muscolo piccolo pettorale. I linfonodi del terzo livello risultano difficili da identificare e rimuovere in quanto situati internamente al margine mediale del muscolo piccolo pettorale. L'apice dell'ascella è delimitato dal legamento costoclavicolare (legamento di Halsted), nel punto in cui la vena ascellare entra nel torace e diventa vena succlavia. I linfonodi posti nello spazio tra i muscoli grande e piccolo pettorale sono conosciuti come gruppo interpettorale, o linfonodi di Rotter. A meno che questo gruppo linfonodale non sia specificatamente coinvolto, non rientra nelle procedure chirurgiche di mastectomia che preservano i muscoli pettorali.

## Fisiologia

Lo sviluppo della ghiandola mammaria inizia nell'embrione di cinque settimane e riprende alla pubertà, parallelamente alla comparsa del menarca.

Le mammelle prepuberi sono identiche nei due sessi; sono costituite da piccoli dotti immersi in uno stroma collagene; il successivo sviluppo avviene per tappe successive (Fig. 16.3). Inizialmente, sotto lo stimolo di FSH e LH si osserva la crescita del tessuto mammario sottoareolare, con comparsa delle gemme mammarie in genere asimmetriche. Successivamente, FSH/LH stimolano i follicoli ovarici primordiali e inizia la protrusione del complesso areola-capezzolo, mentre continua lo sviluppo della sottostante ghiandola; gli estrogeni promuovono poi la moltiplicazione e lo sviluppo dei dotti e la comparsa degli abbozzi di lobuli, mentre il progesterone permette lo sviluppo e la maturazione dei lobuli formati (in questa fase predomina l'ambiente estrogenico); l'areola e il capezzolo sembrano una seconda gemma posta sulla mammella sottostante; quest'ultima prende sempre più il volume e l'aspetto della mammella definitiva. Infine, con il perfezionamento del ciclo ormonale definitivo, il complesso areola-capezzolo è integrato nella mammella adulta.

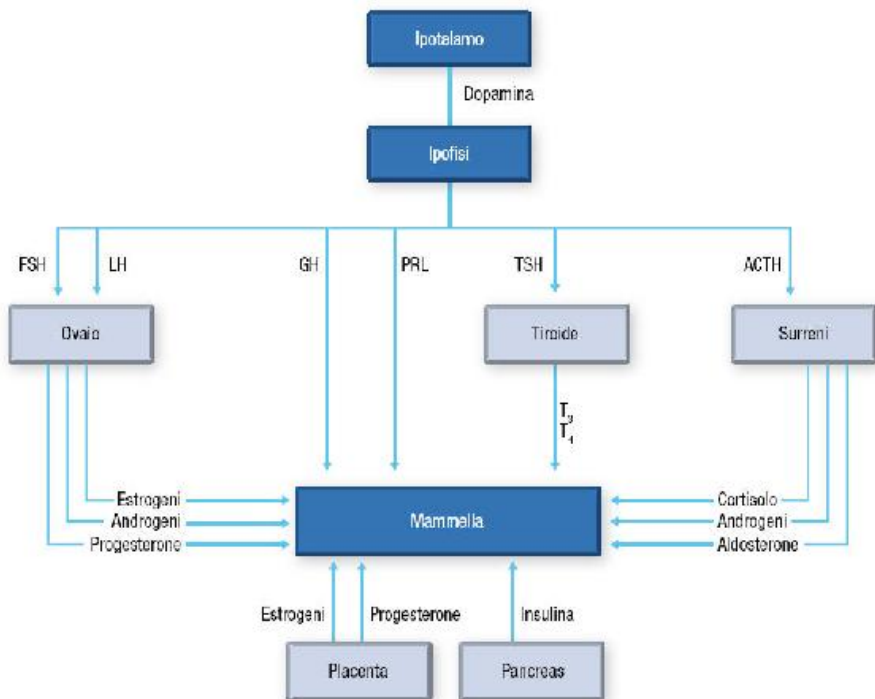


**Fig. 16.3.** Azione dei vari ormoni sulla ghiandola mammaria.

Durante la gravidanza la ghiandola mammaria va incontro molto precocemente a una grande espansione a carico principalmente della componente lobulo-alveolare (le future unità secernenti latte), ma anche dei tessuti fibroso e adiposo di sostegno. Ciò avviene in virtù di un costante e progressivo stimolo ormonale da parte di numerose sostanze quali: estrogeni, progesterone, prolattina, insulina, ormoni tiroidei, ormoni placentari, fattori di crescita. Questo incremento del tessuto mammario, denominato “mammogenesi”, viene completato in gran parte nella prima metà della gravidanza ed è seguito da una seconda fase di preparazione ghiandolare denominata “lattogenesi”. La lattogenesi consiste in una differenziazione funzionale della ghiandola mammaria che la porterà alla produzione del latte e che vede due fasi principali: una prima fase (o stadio I) durante la quale le cellule alveolari si sviluppano acquisendo, sotto lo stimolo fondamentale della prolattina, enzimi specifici per la produzione di latte, e una seconda fase (o stadio II) che inizia 2-3 giorni dopo il parto, durante la quale avviene la produzione vera e propria di latte. Lo stadio I è quindi un periodo di preparazione e acquisizione di una competenza ghiandolare specifica; tuttavia, le cellule alveolari non possono esercitarla perché inibite dalla secrezione di progesterone i cui alti livelli si manterranno fino al parto consentendo nel frattempo

solo modestissimi fenomeni secretivi.

Al parto, momento in cui verrà improvvisamente a cadere la produzione di ormoni ovarici (progesterone in particolare) e placentari cesserà il freno inibitorio e inizierà quella che viene chiamata “montata lattea”, lo stadio II, l’inizio della produzione del latte.

Quando termina l’allattamento, si verifica una caduta dei valori di prolattina e una mancata stimolazione per il rilascio di ossitocina. La mammella ritorna a uno stato di riposo e ai cambiamenti ciclici quando ritornano le mestruazioni. Dopo la menopausa, quando le ovaie cessano la produzione di ormoni e la donna smette di avere il ciclo mestruale, la ghiandola mammaria va incontro a una progressiva involuzione: il numero dei lobuli diminuisce e quelli rimanenti si riducono di dimensioni. In questa fase della vita, infatti, il seno è principalmente composto da tessuto adiposo e solo in minima parte da ghiandola mammaria.

### Malformazioni congenite e anomalie dello sviluppo

Sono condizioni abbastanza frequenti e spesso per la loro risoluzione richiedono un trattamento chirurgico. In questo gruppo di patologie sono comprese anomalie di numero e forma sia del complesso areola-capezzolo sia della ghiandola mammaria stessa.

■ **Politelia:** presenza di capezzoli soprannumerari che di solito si sviluppano lungo la “linea del latte” per arresto del processo di involuzione degli abbozzi primitivi; richiedono trattamento chirurgico solo se causano irritazione o per motivi estetici. Esistono anche casi di capezzoli soprannumerari all’interno della medesima areola (politelia intrareolare); questa condizione è invece determinata da un difetto di fusione degli abbozzi galattofori di un medesimo capezzolo.

■ **Atelia:** completa assenza del complesso areola-capezzolo; questa condizione può essere ereditaria (autosomica dominante) e spesso si associa ad altre condizioni patologiche quali l’amastia e la sindrome di Poland. Se non associata ad altre anomalie, il trattamento chirurgico consiste nella ricostruzione del complesso areola-capezzolo mediante piccoli lembi cutanei e tatuaggio.

■ **Capezzolo introflesso:** assenza di prominenza del capezzolo verso l’esterno causata dalla presenza di dotti galattofori troppo corti o dalla formazione di setti fibrosi che tendono a introflettere il capezzolo verso l’interno. Questa condizione può rendere impossibile l’allattamento al seno; la correzione chirurgica consiste nella



rimozione dei dotti o dei setti fibrosi che causano tale condizione.

■ **Polimastia:** presenza di tessuto mammario accessorio o di vere e proprie mammelle soprannumerarie. In un terzo dei casi tale tessuto si colloca a livello ascellare e può avere un normale complesso areola-capezzolo; questa condizione viene spesso diagnosticata durante la pubertà quando la ghiandola accessoria risponde alla stimolazione ormonale proprio come la ghiandola normale.

■ **Amastia:** completa assenza di ghiandola mammaria e complesso areola-capezzolo; spesso si associa ad altre anomalie ectodermiche come la palatoschisi, malformazioni dell'arto superiore e del tratto genitourinario e sindrome di Poland.

■ **Mammella tuberosa:** malformazione dovuta alla presenza di un anello fibroso congenito che riduce l'ampiezza della base di impianto e il diametro cranio-caudale del parenchima mammario permettendone l'accrescimento solo in senso antero-posteriore; la mammella assume quindi una forma oblunga.

■ **Ginecomastia:** con il termine ginecomastia si intende invece la proliferazione benigna del tessuto ghiandolare mammario nell'uomo. La ginecomastia può essere fisiologica; in tal caso si autolimita, ha un picco di distribuzione trimodale (neonati, adolescenti e uomini di età avanzata) e richiede trattamento solo in caso di importante *discomfort* psichico e fisico.

Si parla invece di pseudoginecomastia quando l'ingrossamento della mammella è in realtà dovuto a un eccessivo deposito di tessuto adiposo senza proliferazione del parenchima ghiandolare, condizione che si verifica spesso negli uomini obesi.

La ginecomastia vera è causata da uno squilibrio tra gli effetti di estrogeni e androgeni che può essere dovuto a un aumento assoluto della produzione di estrogeni, a un decremento relativo della produzione di androgeni o a entrambi questi fattori.

Le principali cause di ginecomastia sono:

- farmaci (antipsicotici, antidepressivi triciclici, antiretrovirali, terapie a lungo termine per il cancro della prostata, steroidi anabolizzanti, tamoxifene e altri inibitori dell'aromatasi, alcol e sostanze stupefacenti);
- cirrosi epatica (riduzione della degradazione degli estrogeni e aumento dei livelli di SHBG, globuline leganti gli ormoni sessuali);
- ipogonadismo primario (per es., sindrome di Klinefelter);
- adenomi PRL-secernenti;
- ipertiroidismo;
- insufficienza renale cronica;

- produzione ectopica di HCG (carcinoma a grandi cellule del polmone, carcinoma gastrico e carcinoma renale);
- ermafroditismo vero;
- diabete mellito di tipo 1;
- stress.

Per l'iniziale inquadramento diagnostico del problema sono fondamentali l'anamnesi (indagare tutte le possibili cause del problema) e l'esame obiettivo.

In caso di ginecomastia vera senza una chiara causa dovranno essere eseguiti esami di laboratorio, in particolare andranno indagate funzionalità epatica, renale e tiroidea ed eseguiti i dosaggi ormonali (testosterone libero, LH, FSH, PRL, hCG, SHBG,  $\alpha$ FP). Per quando riguarda l'imaging, mammografia ed ecografia sono gli esami di primo livello; se necessario, possono essere eseguite anche TC e RM della sella turcica. Nel sospetto di una neoplasia, è possibile avere diagnosi di certezza solo eseguendo un esame citologico e/o istologico.

Nonostante nessuna terapia medica porti alla completa risoluzione della ginecomastia, esistono alcuni farmaci (androgeni, antiestrogeni e inibitori dell'aromatasi) in grado di causare una regressione della stessa. L'opzione chirurgica deve essere presa in considerazione quando la ginecomastia causa distress psicologico ed è di lunga durata; non va mai eseguita nell'adolescente perché se il trattamento chirurgico avviene prima che la pubertà sia completa il tessuto ghiandolare potrebbe ricrescere. La differente tecnica chirurgica utilizzata dipende dal grado di ginecomastia e dalle proporzioni dei diversi componenti della mammella (grasso e ghiandola). La tecnica più utilizzata è quella della mastectomia sottocutanea.

## Quadro clinico

Nella pratica senologica l'anamnesi riveste un ruolo fondamentale: in pochi ambiti ha tanta importanza come in patologia mammaria (Figg. 16.4 e 16.5). Si possono infatti evidenziare fattori di rischio che aiutano il clinico nella valutazione di reperti dubbi all'esame fisico oppure presenti in una mammografia. L'esaminatore deve sempre considerare l'età della paziente e ottenere un'accurata storia mestruale ricercando l'età del menarca, le irregolarità mestruali e l'età della menopausa. Dovrebbero essere registrate le precedenti procedure chirurgiche, inclusa l'isterectomia e in particolare l'annessectomia. Dal momento che l'asportazione dell'utero è un comune intervento chirurgico, la determinazione della menopausa può risultare difficoltosa. L'anamnesi farmacologica richiede particolare attenzione nei confronti della terapia ormonale sostitutiva o di farmaci

contraccettivi. Inoltre la storia familiare deve essere sempre indagata, in quanto la familiarità per cancro della mammella nei parenti di primo grado (madre, sorelle, figlie) condiziona in modo rilevante l'iter diagnostico.



**Fig. 16.4.** Neoplasia mammaria con retrazione della cute.



**Fig. 16.5.** (a, b) Neoplasia della mammella sinistra con ulcerazione cutanea.

Interrogando la paziente riguardo ai problemi della mammella, vale la pena indagare sulla mastodinia, secrezioni dal capezzolo e sull'insorgenza di nuovi noduli. Un buon esame obiettivo (Figg. 16.6-16.8) è fondamentale nella pratica clinica senologica. Partendo dall'ispezione a paziente seduta e quindi sdraiata si possono rilevare irregolarità del profilo, asimmetrie o alterazioni del complesso areola-capezzolo. Con la palpazione si può definire la presenza di un nodulo mammario e apprezzarne le caratteristiche, così come si possono riscontrare eventuali linfadenopatie ascellari.

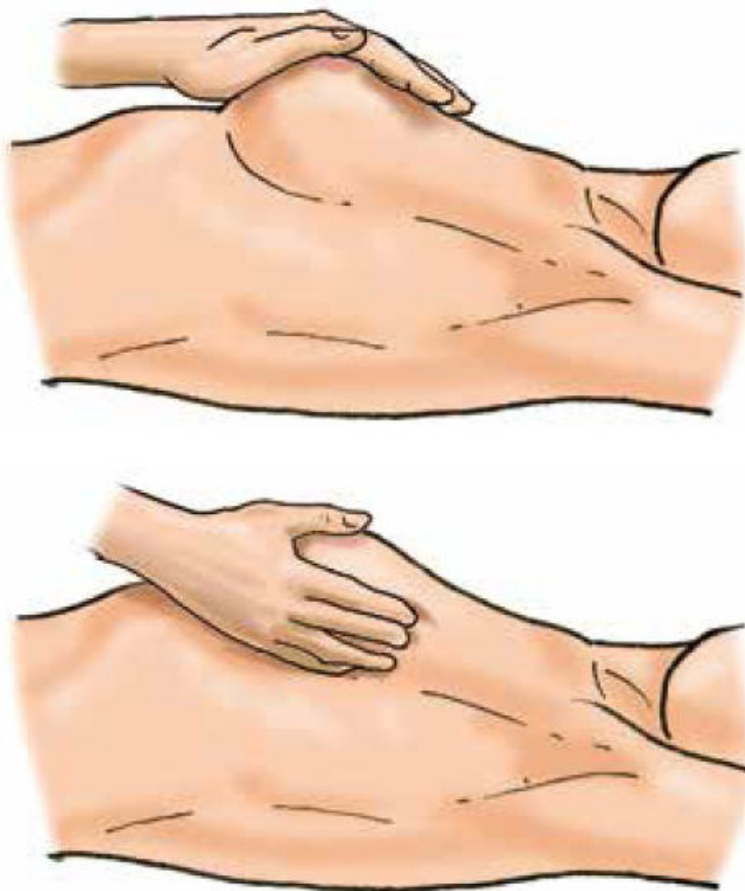
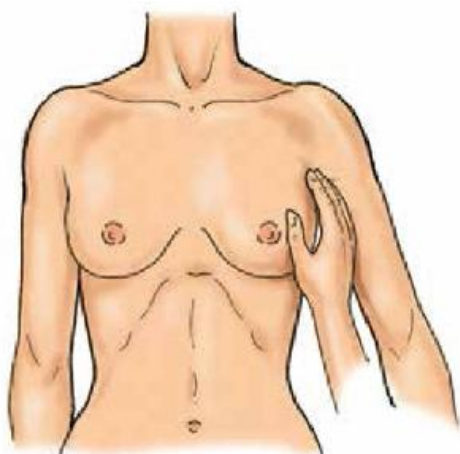
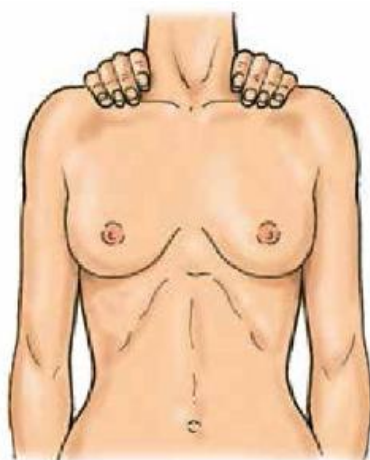


**Fig. 16.6.** Palpazione della mammella eseguita con la paziente supina e il braccio abdutto.



**a**



**b**

**Fig. 16.7.** Palpazione delle stazioni linfonodali della mammella. (a) Ascellari; (b) sovraclaveari.

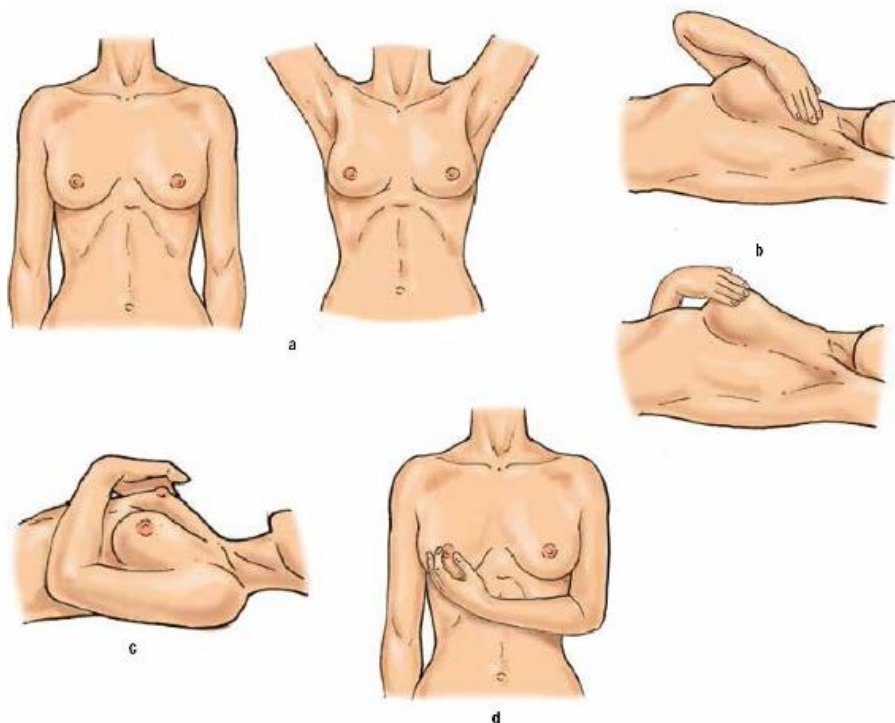


**Fig. 16.8.** Esame di autopalpazione della mammella. (a) In posizione eretta, di fronte allo specchio, anche a braccia alzate, osservare le eventuali alterazioni del profilo mammario, asimmetrie o retrazione cutanea e del capezzolo; (b) in posizione supina, con il braccio dietro la testa, palpazione delicata della mammella con le dita a piatto, iniziando dai quadranti esterni e procedendo in senso rotatorio con andamento centripeto verso il capezzolo; (c) la palpazione della mammella destra va eseguita con la mano sinistra; (d) manovra di spremitura dei capezzoli per la ricerca di secrezioni.

Qualora sia riscontrata una massa, è utile valutare da quanto tempo sia presente e che cosa si sia eventualmente modificato dalla sua scoperta. Se si tratta di una verosimile neoplasia maligna, è necessario indagare sui sintomi sistemici, quali dolori alle ossa, calo ponderale o altri siti sospettabili per localizzazioni a distanza.

## Diagnostica senologica radiologica

La diagnosi strumentale senologica ha storicamente vissuto intensamente il susseguirsi di innovazioni tecnologiche finalizzate all'identificazione sempre più precoce del cancro mammario tenuto

conto che vi è una stretta correlazione tra le dimensioni della neoplasia al momento della diagnosi, mortalità e miglioramento della qualità di vita delle donne successivamente operate al seno.

Oggi abbiamo a disposizione diversi strumenti diagnostici per l'identificazione del tumore: mammografia, ecografia, risonanza magnetica. Queste metodiche, seppur sfruttando diversi principi fisici, se correttamente utilizzate e integrate raggiungono un'accuratezza diagnostica pari al 98-100%.

La scelta del corretto iter diagnostico va fatta caso per caso, tenendo in considerazione la clinica, l'età della paziente e la sua familiarità per tumore al seno.

La diagnostica per immagini della mammella è il primo inevitabile passo che precede qualsiasi atto terapeutico. Requisito fondamentale è la qualità della diagnostica senologica e il periodico controllo della qualità delle immagini prodotte.

## **Mammografia**

La mammografia è a tutt'oggi l'indagine maggiormente informativa per lo studio della mammella ed è fra tutte l'indagine che può essere eseguita su larga scala. È un esame di semplice e rapida esecuzione con un rapporto costo/beneficio favorevole.

La mammografia è un esame radiologico che può essere utilizzato isolatamente o in associazione con l'esame clinico ed ecografico. Viene eseguita accedendo a Unità Funzionali di Senologia Diagnostica (UFSD) se si tratta di un controllo preventivo "spontaneo" da parte della donna o in centri dove è presente lo screening mammografico se si aderisce a inviti per controlli preventivi "programmati" organizzati dalle ASL di appartenenza.

L'uso sempre più esteso della mammografia ha permesso la diagnosi sempre più precoce del tumore alla mammella.

Prerequisiti fondamentali dei programmi di controllo preventivo sono: l'uso di apparecchiature idonee, sistematici controlli di qualità e la presenza di figure professionali dedicate.

La ghiandola mammaria è costituita da tessuti che hanno di per sé un basso contrasto intrinseco (tessuto adiposo e fibrogliandolare). La mammografia produce immagini che possiedono un alto contrasto e un'alta risoluzione spaziale, consentendo così l'identificazione e l'esaltazione di dettagli di interesse clinico che suggeriscono la presenza del cancro al seno: addensamenti di tessuto ghiandolare con dimensioni sempre più contenute e a basso contrasto intrinseco; focolai di microcalcificazioni con elevato contrasto intrinseco ma di piccole dimensioni (100-300  $\mu\text{m}$ ) (Figg. 16.9-16.11).

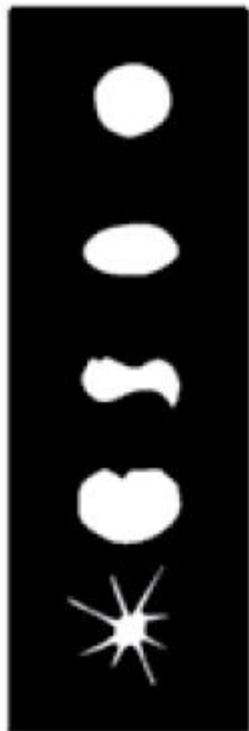
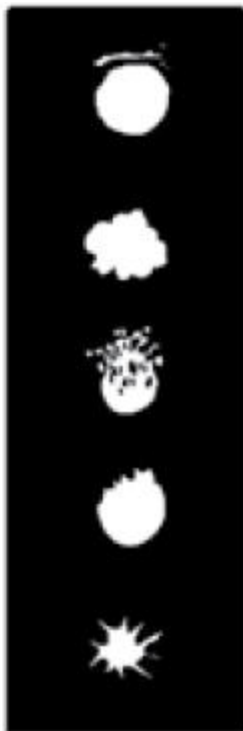
**a****b**

**Fig. 16.9.** (a) Aspetti mammografici delle lesioni di forma rotonda, ovalare, lobulata, irregolare, spiculata; (b) margini: ben circoscritti, microlobulati, attenuati, mal definiti, spiculati.



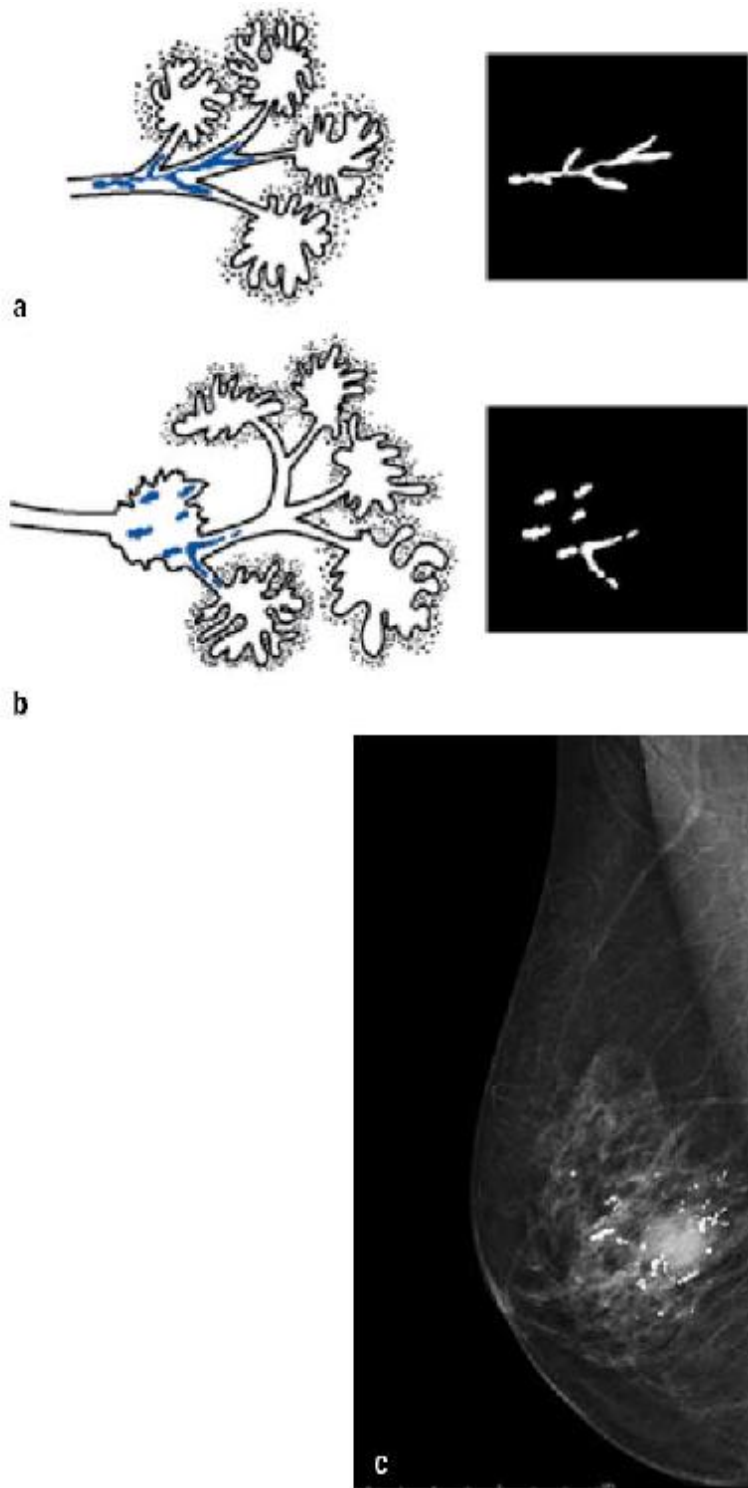


**Fig. 16.10.** (a) Rappresentazione schematica dell'aspetto mammografico di



deposizione di calcio, che riproduce il calco del lume del dotto irregolarmente ristretto nel carcinoma duttale; (b) calcificazioni, che radiologicamente appaiono come piccoli e irregolari raggruppamenti “a limatura di ferro” nel carcinoma invasivo; (c) microcalcificazioni irregolari sospette.

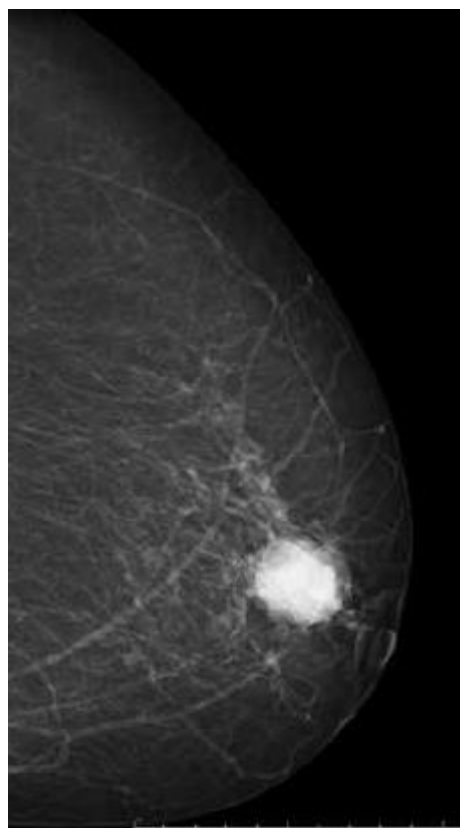


**Fig. 16.11.** Nodulo mammograficamente sospetto.

I mammografi sono apparecchiature radiologiche dedicate, costruite appositamente per lo studio della ghiandola mammaria e dotate di accessori meccanici che facilitano al massimo il posizionamento, la centratura e la compressione della mammella. Sono costituiti da un braccio superiore dove è collocato il tubo radiogeno e un braccio inferiore con piano d'appoggio per l'organo.

Negli ultimi 20 anni abbiamo assistito al passaggio della diagnostica radiologica analogica alla digitale e all'abbandono della pellicola radiografica sostituita da detettori che assorbono i raggi X attraversanti la mammella e li convertono in segnali elettrici digitalizzati e fissati nella memoria del computer. Viene così prodotta un'immagine mammografica digitalizzata che può essere post-processata su monitor dedicati ad alta definizione.

L'immagine digitale ha comportato inevitabilmente una perdita di risoluzione spaziale nei confronti di quella analogica. Essa, tuttavia, tende ad apportare un incremento della risoluzione di contrasto, avvalendosi di alcuni procedimenti di elaborazione elettronica dell'immagine che esaltano le differenze tra i singoli livelli di grigio.

I vantaggi della mammografia digitale rispetto all'analogica sono: possibilità di elaborazione delle immagini (riduzione del numero di radiogrammi non diagnostici ripetuti), riduzione della dose di esposizione alle radiazioni, maggiore risoluzione di contrasto, possibilità di archiviazione delle immagini (PACS) e trasmissione delle immagini a distanza. I sistemi digitali hanno consentito la creazione di programmi che supportano il radiologo nell'interpretazione dell'immagine come i sistemi CAD (Computer-Assisted Diagnosis) e consentono l'analisi dell'immagine e la ricerca, da parte del computer, di alterazioni possibili espressione di neoplasia mammaria.

Le linee guida raccomandano l'esecuzione della mammografia a partire dai 40 anni d'età. Le donne in età fertile devono avere la certezza di non essere in gravidanza prima di eseguire l'indagine, poiché vengono utilizzate radiazioni ionizzanti potenzialmente dannose per il nascituro. Il periodo migliore per l'esecuzione dell'indagine è la fase preovulatoria ovvero entro i primi dodici giorni dall'ultima mestruazione. La ghiandola mammaria è più densa nelle settimane precedenti il ciclo e quindi l'indagine mammografica sarebbe di più difficile lettura da parte del medico radiologo refertante.

Grazie alla continua evoluzione tecnologica della radiologia convenzionale oggi si ha a disposizione una metodica nuova che ha grandi potenzialità di applicazione in senologia: la tomosintesi, che produce immagini di sezioni dell'organo. La limitazione principale della mammografia convenzionale è la visione su due piani quasi sempre ortogonali di un'anatomia complessa qual è quella della mammella producendo immagini di sovrapposizione delle strutture rappresentate mascherandone alcune possibili alterazioni di interesse clinico. Le immagini acquisite con la tomosintesi rappresentano una serie di sezioni parallele della mammella. Si ottengono immagini di sezione, ricostruite da un software, derivate dal movimento della sorgente radiogena lungo una traiettoria prestabilita, con un arco totale di pendolazione che può essere inferiore anche a 40°.

Tale metodica è indicata per discriminare strutture sovrapposte e a basso contrasto riducendo il numero di indagini mammografiche ripetute per la presenza di immagini di composizione che inducono false interpretazioni, di radiogrammi mirati o di dettaglio (spot) e di indagini ecografiche.

La tomosintesi, producendo immagini di sezioni sottili, dà una

superiore visualizzazione delle lesioni soprattutto di piccole dimensioni mascherate dalla sovrapposizione dei tessuti non visibili nella mammografia convenzionale e meglio caratterizza alterazioni con un conseguente incremento della sensibilità e specificità diagnostica rispetto allo studio convenzionale.

### **Duttogalattografia**

La duttogalattografia ([Fig. 16.12](#)) è lo studio mammografico dell'albero duttale opacizzato con mezzo di contrasto idrosolubile introdotto per via retrograda, previo incannulamento mediante un ago ricurvo bottonuto, nel dotto secernente. Si producono immagini con visualizzazione diretta dell'albero duttale e identificazione e collocazione spaziale della patologia. La patologia endoduttale non è identificabile con la mammografia convenzionale ed è raramente individuabile con l'indagine ecografica.

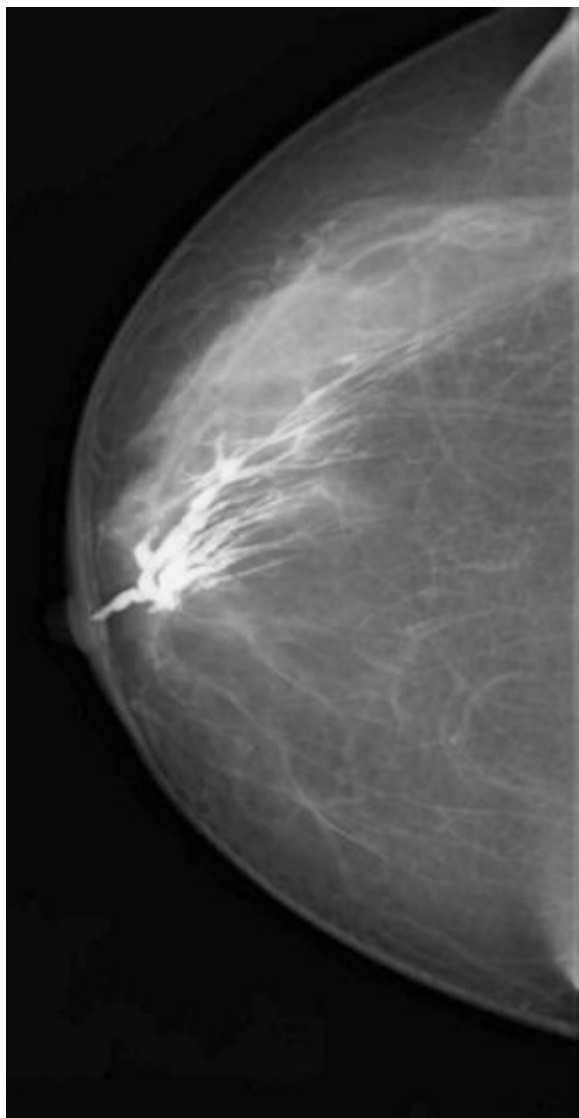


**Fig. 16.12.** Duttogalattografia con opacizzazioni dei dotti di primo e secondo ordine.

## **Ecografia**

L'ecografia, permettendo di distinguere con elevata sicurezza la lesione cistica dalla lesione solida, è stata introdotta nella diagnostica senologica come supporto alla mammografia quando venivano identificate nell'immagine mammografica opacità non meglio caratterizzabili.

È un'indagine diagnostica basata sugli ultrasuoni e, pertanto, non biologicamente dannosa. È uno studio rapido, condotto con sonda lineare ad alta frequenza (7,5-10-13 MHz). Produce immagini che

hanno un alto contrasto e un'alta risoluzione spaziale, requisiti fondamentali per lo studio dei tessuti molli.

È indagine di prima istanza per le donne di età inferiore ai 40 anni, per le donne in gravidanza, per la mammella maschile, nello studio di cicatrici in pazienti mastectomizzate e nello studio delle principali stazioni linfonodali dell'organo. È complementare alla mammografia soprattutto nel caso in cui è rappresentata una ghiandola mammaria densa e disomogenea come si può osservare in gran parte delle donne di età superiore ai 40 anni e nel seno portatore di protesi e dà un valido supporto diagnostico nella diagnosi differenziale tra recidiva e fibrosi cicatriziale in pazienti con esiti di QUART.

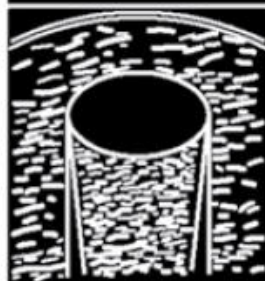
L'ecografia genera immagini in tempo reale e pertanto ha un ruolo importante per guidare procedure interventistiche: agoaspirato con ago sottile (FNAC), istologia microbiptica, agocentesi, drenaggi di ematomi e ascessi, centratura preoperatoria con radiofarmaco (Figg. 16.13, 16.14).



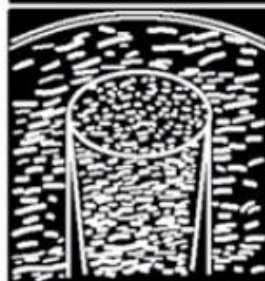
Lesione  
liquida



Lesione  
solida



Ecografia



Ecografia

### Benigna

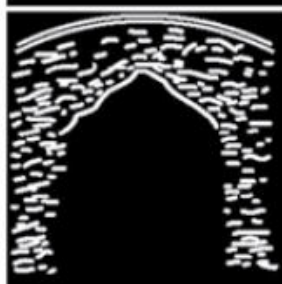
a



Lesione  
liquida



Lesione  
solida



Ecografia



Ecografia

### Maligna

b

**Fig. 16.13.** Aspetti morfologici, di diffusione degli echi e di immagine ecografica nelle lesioni mammarie cistiche e solide benigne (a), che si differenziano da quelle maligne (b) per regolarità e omogeneità.



**Fig. 16.14.** Indagine ecografica di nodulo mammario maligno: il potere di risoluzione dei moderni ecografi permette di evidenziare noduli sospetti con diametro  $> 5-7$  mm.

### **Risonanza magnetica**

La risonanza magnetica (RM), grazie a caratteristiche intrinseche quali la multiplanarietà e l'elevata risoluzione di contrasto, è stata sin dagli anni Ottanta uno dei primi obiettivi di applicazione nell'ambito della diagnostica senologica ([Fig. 16.15](#)).



**Fig. 16.15.** RM di carcinoma lobulare della mammella.

Oggi questa metodica possiede i requisiti tecnici per offrire un valido supporto all'imaging tradizionale della mammella. Grazie all'ausilio del mdc paramagnetico per via endovenosa (chelanti del gadolinio), è possibile identificare una lesione mammaria e caratterizzarla.

La sua principale indicazione è la stadiazione locoregionale della patologia neoplastica (multifocalità, multicentricità ed eventuale bilateralità). Seguono il monitoraggio delle lesioni mammarie in corso di chemioterapia adiuvante, donne ad alto rischio genetico, *CUP syndrome*.

La RM senza mdc è stata utilizzata sin dall'origine per lo studio dell'integrità degli impianti protesici mammari.

L'indagine non può essere eseguita in qualsiasi condizione. Ci sono dei fattori che interferiscono con il risultato diagnostico della risonanza perché possono determinare incremento diffuso o focale della vascolarizzazione mammaria e della permeabilità capillare come: gli elevati livelli di ormoni ematici nella donna in età fertile, l'uso della terapia ormonale sostitutiva nella donna in postmenopausa, le modificazioni infiammatorie in corso di mastite, la riparazione tissutale postchirurgica e postradioterapica.

Lo studio RM dinamico nella donna in età fertile deve essere eseguito



in fase follicolare tardiva, tra il settimo e il quattordicesimo giorno del ciclo mestruale, per ridurre al minimo l'interferenza determinata dal tessuto ghiandolare che al di fuori di questo periodo può presentare un *contrast enhancement* accentuato, con aspetti focali di difficile interpretazione.

### **Procedure interventistiche radiologiche**

I progressi tecnologici nella diagnostica per immagini hanno introdotto metodiche biottiche non chirurgiche che consentono un preciso campionamento delle lesioni mammarie di piccole dimensioni o con quadri radiologici dubbi o sospetti, asportando una minima quantità di tessuto senza grossi sovvertimenti strutturali.

Le procedure biottiche possono essere eseguite con l'utilizzo degli strumenti diagnostici convenzionali (ecografia, mammografia e RM) secondo il criterio della minore invasività.

Di fronte a una lesione di dubbia interpretazione all'indagine mammografica ed ecografica, la FNAC (Fine Needle Aspiration Citology), mediante l'utilizzo di aghi di 21-22 G, è la procedura interventistica che deve essere utilizzata in prima istanza perché, se eseguita da operatori esperti, può raggiungere elevati valori di sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica (Fig. 16.16).

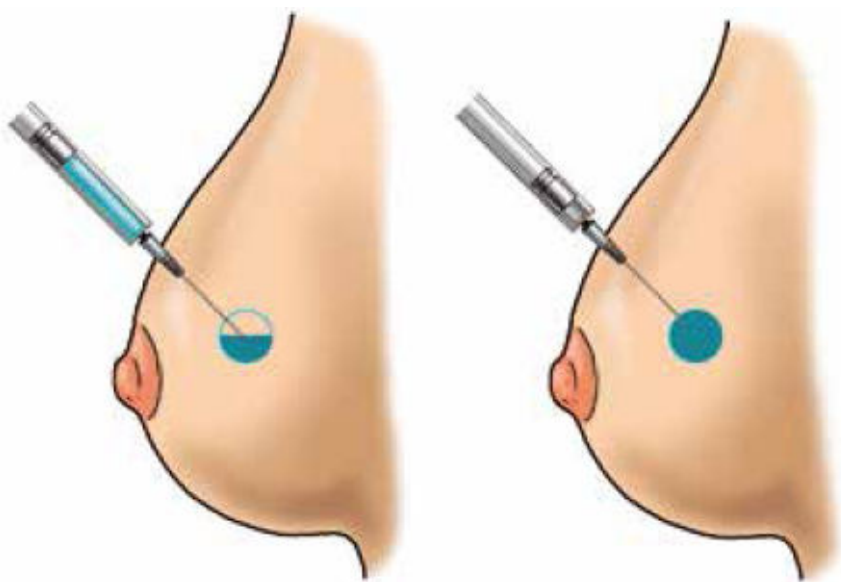


**Fig. 16.16.** Agoaspirazione mediante puntura con ago sottile per esame citologico di lesioni cistiche o solide.

L'esame istologico (vengono comunemente utilizzati aghi da 18-14 G) con prelievo microbiottico viene eseguito nei casi in cui la citologia

con ago sottile si rilevi insufficiente o vi sia discordanza tra la diagnosi strumentale e il reperto citologico. Viene eseguito in prima battuta quando si vogliano avere informazioni accurate sulla natura della lesione maligna (istotipo, grado di differenziazione tumorale, componente *in situ* o infiltrante, presenza di marcatori biologici) (Fig. 16.17).

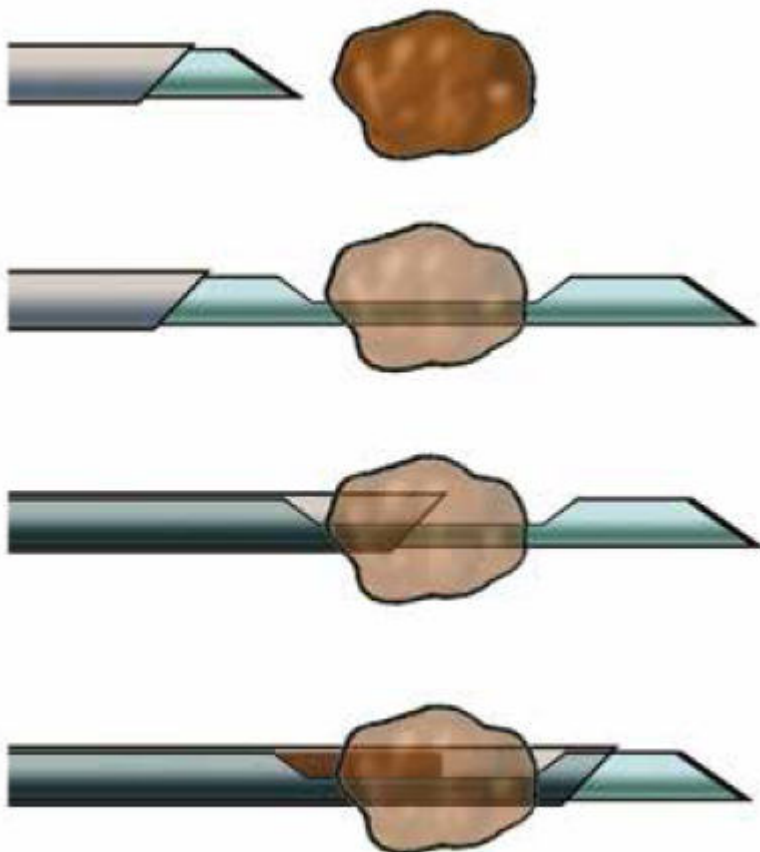


**Fig. 16.17.** Biopsia mediante ago *tru-cut*.

Il prelievo biotico eseguito sotto guida ecografica è l'approccio, tra tutte le metodiche, più rapido, meno indaginoso e costoso. Inoltre non presenta limitazioni legate alla sede del prelievo e non espone le pazienti alle radiazioni ionizzanti. Per tutti questi motivi, è la metodica di prima scelta se la lesione è riconoscibile con gli ultrasuoni.

Qualora si tratti di lesioni non identificabili con gli ultrasuoni (focolai di microcalcificazioni, piccole distorsioni architetturali, asimmetrie del parenchima), il prelievo biotico va eseguito sotto guida

mammografica.

La stereotassi mammaria è una procedura di prelievo citologico o istologico sotto guida mammografica basata sulla localizzazione spaziale della lesione secondo le coordinate X, Y e Z.

Il mammotome, o biopsia con sistema di aspirazione retroazionata, è una procedura istologica sotto guida mammografica che consente, attraverso un'unica introduzione dell'ago, il prelievo di numerosi frustoli mammari. Permette inoltre, al termine della procedura, il posizionamento di una microclip amagnetica nel letto del prelievo biotico necessaria per il reperaggio preoperatorio della lesione.

Le procedure biotiche presentano complicanze infrequenti (2%) quali soffusione emorragica, ematomi, flogosi, lipotimie e, in una più bassa percentuale di casi, pneumotorace.

Bisogna sottolineare che queste procedure interventistiche hanno uno scopo diagnostico, non finalità terapeutiche e, pertanto, non escludono l'atto chirurgico dove necessario.

### **Tecniche di identificazione intraoperatoria del nodulo mammario**

In presenza di lesioni non palpabili della mammella che sono state identificate mammograficamente oppure ecograficamente al fine di poter effettuare una corretta asportazione chirurgica, è sempre necessario effettuare la centratura della lesione.

L'identificazione della lesione preoperatoriamente può essere effettuata in vari modi.

■ **Carbone inerte:** metodica valida per una neoplasia mammaria non palpabile, visibile però all'ecografia o alla mammografia, effettuata per via subdermica mediante infiltrazione di soluzione di carbone sterile (colorante) che permette quindi la visualizzazione del punto di proiezione cutanea della lesione identificata.

■ **Marcatura cutanea su guida ecografica:** viene disegnata la proiezione cutanea della neoformazione mediante apposita penna "dermografica" e durante tale procedura vengono indicate le dimensioni e la profondità della lesione in modo da renderne più agevole l'identificazione intraoperatoria. Tale metodica è molto utile al chirurgo in quanto agevola la pianificazione preoperatoria e permette di modificare e adattare il tipo di incisione.

■ **Filo metallico con uncino (Fig. 16.18):** tale repere metallico viene inserito direttamente nel "core" della lesione; la procedura può essere effettuata su guida sia mammografica sia ecografica. È importante effettuare una verifica radiografica del campione anatomico escisso che, prima di essere inviato all'anatomopatologo per la valutazione

macroscopica oppure per l'esame definitivo, deve essere sottoposto a controllo radiografico così da avere la conferma che la lesione (nodulo o microcalcificazioni) sia stata correttamente asportata (Fig. 16.19).

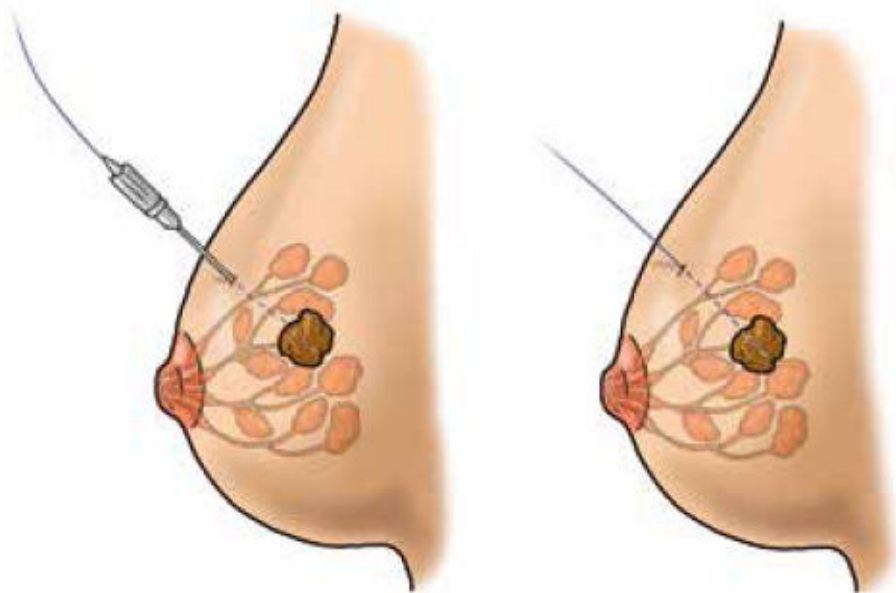


**Fig. 16.18.** Localizzazione di lesione non palpabile mediante inserimento di filo di repere metallico.

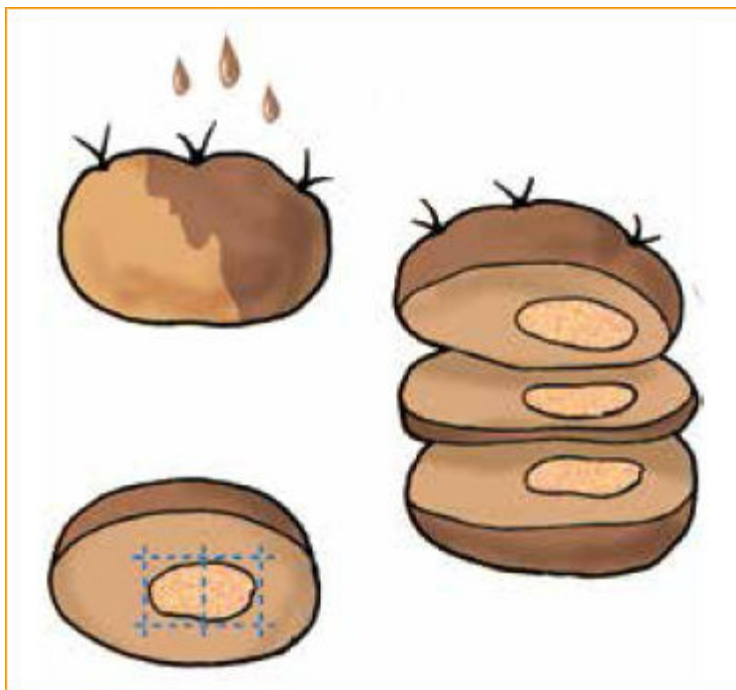


**Fig. 16.19.** Preparazione ed esame del pezzo biotico.

■ **ROLL (Radio-guided Occult Lesion Localization) (Fig. 16.20-16.21):** viene usata per lesioni non palpabili. Il termine ROLL è un acronimo e significa localizzazione radioguidata delle lesioni occulte. Consiste nell'iniezione intralesionale o subdermica di un radiofarmaco (tecnezio 99 metastabile) complessato con macromolecole di albumina umana. In tal modo, il chirurgo al tavolo operatorio mediante una sonda dedicata (gamma camera) può agevolmente individuare e asportare l'area di ipercaptazione. Questa procedura si esegue soltanto in centri specializzati poiché è necessaria la presenza della medicina nucleare. Una volta asportato il pezzo operatorio viene inviato in anatomia patologica per essere esaminato a fresco e successivamente tagliato e fissato per l'esame istologico definitivo.



**Fig. 16.20.** Localizzazione intraoperatoria (ROLL) di neoplasia non palpabile.

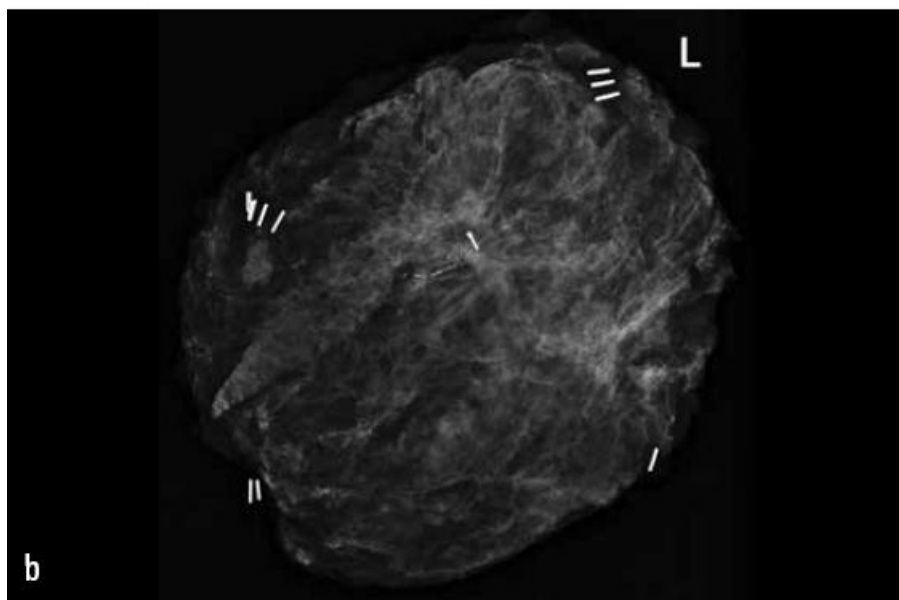


**Fig. 16.21.** (a) Sonda dedicata (gamma camera); (b) controllo radiologico su pezzo operatorio di biopsia escissionale radioguidata (ROLL) di microcalcificazioni patologiche.

Bisogna sottolineare che in tutti questi casi è di fondamentale importanza la stretta collaborazione e interazione tra le varie figure professionali coinvolte. Infatti l'escissione chirurgica sarà tanto più adeguata quanto più precise saranno state l'identificazione e la centratura preoperatoria da parte del radiologo e/o del medico della

## Patologia infiammatoria e lesioni correlate

Il senologo può trovarsi di fronte a vari processi infiammatori che interessano la ghiandola mammaria in forma acuta o cronica.

Le flogosi della mammella possono rappresentarne una patologia propria della ghiandola oppure costituire parte di un'affezione sistemica; solitamente la principale causa di insorgenza è determinata dai batteri che raggiungono la ghiandola per via endocanalicolare retrograda, ma l'infezione può anche avvenire per via linfatica o ematica.

La flogosi più frequente è rappresentata dalla mastite insorta in corso di allattamento, mentre più rare sono quelle sostenute da micobatteri, miceti o protozoi.

### Mastite acuta puerperale

È un'infezione piogenica che colpisce fino al 10% delle donne che allattano. L'agente patogeno maggiormente coinvolto è per lo più *Staphylococcus aureus* (molto raramente *Salmonella*), che penetra nei galattofori dilatati oppure attraverso una breccia cutanea (ragade, trauma dei denti del lattante); il tutto viene favorito se associata una scarsa igiene locale. Raramente la mastite avviene per via ematogena.

La mastite è più frequente nelle primipare o nelle donne che sospendono l'allattamento.

■ **Clinica:** la mammella appare calda, arrossata, edematosa, dolente e dolorabile alla palpazione e alla suzione; la cute sovrastante spesso assume un aspetto "a buccia d'arancia" come da infiltrazione flogistica locale cutanea. Il quadro clinico spesso si accompagna a sintomi sistemici con febbre preceduta da brivido, malessere generale e successiva sudorazione. Successivamente si delimita una tumefazione che, talvolta, soprattutto nelle fasi più avanzate, può assumere le caratteristiche di un ascesso con tendenza, o meno, ad aprirsi spontaneamente all'esterno attraverso la cute o il capezzolo.

Il processo infiammatorio può presentarsi in due forme distinte: la cellulite (senza pus) e l'ascesso (con presenza di pus).

- La *cellulite*: è la fase che precede la formazione dell'ascesso, il quale ricordiamo è sostenuto per lo più dallo *Staphylococcus aureus*. In questa fase occorre pertanto somministrare un'antibioticoterapia a base di  $\beta$ -lattamici penicillinasi-resistenti o altri antibiotici evitando però aminoglicosidici, tetracicline, sulfamidici e metronidazolo perché secreti con il latte. Utile può essere l'associazione con



medicazioni locali al fine di ridurre la flogosi cutanea.

- **L'ascesso:** insorge in genere molto rapidamente dalla comparsa della cellulite (circa 24 ore dopo); l'impiego di antibiotici può mascherare questa evoluzione e rallentarne l'evidenza clinica. A seconda della sede di formazione dell'ascesso, esso può essere distinto in: superficiale (sottoareolare e sottocutaneo), intramammario e retromammario; in queste ultime due forme, quando l'infezione si propaga fra i setti fibrosi, si ha un coinvolgimento del grasso e del tessuto connettivo favorendo così la formazione di ascessi multipli che causano fenomeni di necrosi e colliquazione; in questi casi si può avere la distruzione di una notevole quantità di tessuto mammario.

Una volta formatosi l'ascesso, l'unico provvedimento terapeutico applicabile è l'incisione, il drenaggio e la detersione delle cavità ascessuali, dopo sbrigliamento di eventuali setti fibrosi. L'incisione della mammella permette di evacuare il pus presente; la guarigione della ferita deve avvenire per seconda intenzione.

■ **Diagnosi:** la diagnosi differenziale è con l'ingorgo mammario e con il carcinoma infiammatorio.

Come norme generali di profilassi occorre avere particolare attenzione all'igiene della mammella durante la gravidanza e soprattutto durante le fasi dell'allattamento al seno: bisogna eliminare quotidianamente le secrezioni del capezzolo e/o i residui della suzione per ridurre la possibilità di infettare i dotti lattiferi dilatati o soluzioni di continuo della cute.

■ **Sospendere l'allattamento?** Non vi è uniformità di comportamento tra i vari autori. Non esistono controindicazioni assolute a proseguire l'allattamento: qualora la volontà della madre fosse quella di proseguire l'allattamento, si consiglia di svuotare completamente il seno operato e di continuare ad allattare dal seno controlaterale; in questo caso, si continuerà la somministrazione di antibiotici. Nel caso in cui si decide di sospendere l'allattamento, in base allo stato clinico si può sospendere la terapia antibiotica; in questo caso un bendaggio compressivo bilaterale può aiutare a ridurre il turgore mammario nelle prime giornate.

## **Mastite acuta non puerperale**

Rappresenta in genere una manifestazione della mastite periduttale; questa mastite può anche presentarsi in età diverse.

- *In età pediatrica* (mastite neonatale): lo stimolo ormonale materno (transplacentare) è responsabile dello sviluppo della ghiandola

mammaria con possibile produzione di latte da parte del neonato; questa condizione può complicarsi con un'infezione batterica (in genere da *Staphylococcus aureus*).

L'intervento chirurgico, qualora indicato, consiste nel drenaggio della formazione ascessuale e deve essere il più conservativo possibile per evitare la distruzione dell'abbozzo ghiandolare e la conseguente amastia.

- **In adolescenza e in età adulta:** l'infezione non puerperale può essere ematogena o post-traumatica per un corpo estraneo o per superinfezione di un ematoma.

Il trattamento segue per metodologie e tempistica quello della mastite puerperale. I batteri possono essere aerobi o anaerobi con frequenza pressoché uguale.

## **Mastite cronica**

Si tratta di un'evenienza clinica rara che rappresenta solitamente la sequela cronica della mastite acuta o di un'infezione sostenuta da germi con bassa carica batterica.

■ **Clinica:** si manifesta clinicamente con segni e sintomi più attenuati e sfumati rispetto alla mastite acuta; spesso si ha la presenza di una tumefazione poco dolente, con edema della cute sovrastante ed eventuale secrezione purulenta dal capezzolo. La cronicizzazione di ascessi di mastiti acute è rara, mentre più frequente è l'ascesso cronico sottoareolare o fistola galattofora. Questa evenienza è spesso associata all'inversotelia congenita che a sua volta dipende dalla presenza di metaplasia squamosa del rivestimento duttale.

■ **Diagnosi:** la diagnosi differenziale viene solitamente posta con il carcinoma mammario (e le più rare mastite tubercolare e mastite plasmacellulare); in alcuni casi può essere solamente istologica.

Gli ascessi richiedono un trattamento chirurgico ampio al fine di evitare le recidive di tali formazioni ascessuali; si deve quindi asportare completamente il dotto interessato previo suo incannulamento mediante specillo, asportando il tessuto granulomatoso e lasciando la ferita aperta, facendola guarire per seconda intenzione.

## **Mastite tubercolare**

Oggi rara in Occidente, è ancora presente in altre parti del mondo. Può insorgere come malattia iniziale a livello mammario per un'infezione ascendente a livello dei dotti galattofori, o più facilmente come espressione di malattia tubercolare sistemica, quindi secondaria a quella polmonare.

■ **Clinica:** appare come una tumefazione di consistenza dura, non dolente, poco mobile con scarsi fenomeni infiammatori, con una reazione connettivale molto variabile a carico della cute o del capezzolo; tali fenomeni suppurativi possono essere acuti e/o cronici “ascessi freddi” che possono aprirsi all'esterno attraverso tramite fistolosi con la fuoriuscita di secrezioni (caseose, sierose, ematiche). I linfonodi appaiono numerosi, diffusamente aumentati di volume (anche questi possono aprirsi all'esterno con un tramite fistoloso).

■ **Diagnosi:** la diagnosi differenziale (difficile nelle fasi iniziali) è con il carcinoma e con le altre forme infiammatorie croniche. L'esame istologico definitivo ottenuto da biopsie multiple della parete dell'ascesso e la positività delle prove batteriologiche, tra cui la ricerca del bacillo di Koch, aiutano nella diagnosi.

La patologia risponde bene alla terapia specifica che deve essere sempre intrapresa prima di una valutazione chirurgica: nei casi limitati può essere sufficiente un adeguato drenaggio; più di rado, nei casi in cui sono presenti grosse cavità con un interessamento diffuso di tutta la ghiandola, si può rendere necessaria una mastectomia semplice (sempre associata a terapia antitubercolare); in quest'ultimo caso, è consigliato differire qualsiasi chirurgia ricostruttiva.

## **Mastite luetica**

Rarissima oggi in Occidente, la sifilide può interessare la mammella in ognuno dei tre stadi della malattia. Il primo stadio è caratterizzato dalla presenza di un'ulcerazione sul capezzolo; in questa fase, è facile confondersi con la malattia di Paget del capezzolo; bisognerà in questo caso ricercare la presenza di spirochete nell'ulcera. Il secondo stadio si presenta con sintomi e segni attenuati della mastite acuta; la conferma diagnostica avverrà con la positività delle prove sierologiche. La sifilide terziaria è caratterizzata da lesioni ragadiformi dell'areola o da tumefazioni mammarie dure senza interessamento linfonodale; è la forma che più frequentemente interessa la ghiandola mammaria e la cute soprastante. La presentazione è quella di un nodulo di consistenza dura (gomma luetica), indolente, circoscritto, che infiltra e ulcera la cute. Deve essere distinta da tutte le formazioni nodulari della mammella. La diagnosi viene posta con la positività delle prove sierologiche e della biopsia.

La terapia di questa forma di mastite si avvale di una chemioterapia specifica.

## **Mastite micotica**

È di raro riscontro come patologia primitiva, ma può complicare con

una certa frequenza gli impianti protesici.

### **Infezione da protozoi**

Rara alle nostre latitudini, la leishmaniosi mammaria si presenta per lo più come una lesione in corso di malattia sistemica o contratta a livello del capezzolo da neonato infetto.

### **Infezione virale**

La mastite virale in seguito a parotite contratta in età adulta non è rara; la sua incidenza è stimata circa nel 15% in pazienti di età > 15 anni con parotite ed è sicuramente sottostimata per i caratteri fugaci e l'evoluzione favorevole di questa infezione.

### **Granuloma lipofagico (necrosi adiposa)**

Si presenta come una massa solida con retrazione della cute; la diagnosi differenziale è con il carcinoma e avviene mediante esame istologico dopo escissione chirurgica. È un'affezione benigna che colpisce le donne anziane e obese e può essere causata da un trauma, da un infarto della mammella o come esito di una mastite acuta.

### **Galattocele**

Il galattocele è un'evenienza rara e si verifica di solito al termine del periodo della lattazione. Consiste infatti in una raccolta di latte e di prodotti di desquamazione epiteliale in seguito all'ostruzione di un dotto galattoforo. Tale raccolta generalmente è sterile ma può andare incontro a infezione e possibile ascessualizzazione.

Clinicamente si manifesta con una tumefazione sottoareolare di consistenza teso-elastica, dolente ma senza segni evidenti di flogosi. Spesso alla leggera palpazione si può apprezzare la fuoriuscita di materiale liquido dalle caratteristiche variabili: lattescente nelle forme recenti e più denso e giallo-verdastro nelle forme più datate.

Il trattamento consigliabile è l'asportazione chirurgica al fine di evitare le possibili complicanze.

## **Displasia**

Il termine displasia della mammella definisce una condizione, para-fisiologica secondo alcuni autori, in cui si manifestano delle alterazioni della ghiandola mammaria in senso proliferativo e/o fibrotico.

La displasia mammaria è la più frequente patologia della mammella,

infatti rappresenta il 75% delle lesioni mammarie in pazienti sintomatiche. La fascia di età più colpita è quella tra i 30 e i 50 anni, è rara invece nelle donne in menopausa.

La displasia mammaria racchiude in sé diverse affezioni cliniche e anatomo-patologiche a seconda che prevalga la proliferazione della componente epiteliale o stromale del parenchima mammario.

La classificazione anatomo-patologica più comunemente usata per classificare la displasia mammaria prevede le seguenti manifestazioni:

- iperplasia epiteliale (duttale o lobulare);
- adenosi;
- cisti solitaria;
- mastopatia fibrocistica.

Il sintomo clinico che più comunemente caratterizza la displasia è il dolore mammario associato ad aumento del volume ghiandolare e senso di tensione mammaria soprattutto in corrispondenza del periodo premestruale.

### **Malattia fibrocistica**

Con il termine malattia fibrocistica (MFC) o FCC (FibroCystic Change) si intende la forma più frequente di displasia mammaria.

L'eziologia della malattia fibrocistica è ancora molto discussa. Alcuni ritengono che essa sia dovuta a uno squilibrio ormonale per alterato rapporto tra estrogeni e progesterone, da cui dipendono il trofismo e la funzione della mammella; per altri sembra che questa disendocrinia consista fondamentalmente in un eccesso di estrogeni, i quali agirebbero sul tessuto ghiandolare mammario solo nei casi in cui questo tessuto sia costituzionalmente predisposto a una reazione displastica a seguito di un'alterazione ormonale.

Essa è data dalla variabile combinazione di più lesioni elementari della mammella, in parte proliferative, in parte regressive, che interessano la componente sia epiteliale sia stromale del parenchima ghiandolare mammario. Le lesioni elementari sono costituite da:

- cisti: macrocisti e microcisti di dimensioni variabili, sono solitamente a contenuto limpido, sono spesso multiple e bilaterali;
- metaplasia apocrina: sostituzione dell'epitelio cubico che riveste le cisti con epitelio apocrino;
- fibrosi stromale: aumento della componente connettivale;
- iperplasia fibroadenomatosa: proliferazione sia della componente stromale sia di quella epiteliale;
- adenosi: aumento numerico degli acini ghiandolari; nell'adenosi sclerosante si assiste a un aumento del numero degli acini ghiandolari associato a un'estesa proliferazione della componente fibrosa;

- iperplasia duttale e lobulare tipica: aumento numerico delle cellule che proliferano senza atipie al di sopra della membrana basale; si osserva un aumento del numero degli strati cellulari da tre a cinque e oltre (fisiologicamente si hanno uno o due strati cellulari al di sopra della membrana basale);
- iperplasia duttale e lobulare atipica: aumento delle cellule epiteliali che proliferano sopra la membrana basale con la presenza di atipie cellulari di vario grado.

Istologicamente l'alterazione più frequente della malattia fibrocistica è rappresentata dall'iperplasia dell'epitelio duttale o lobulare accompagnata da un incremento dello stroma in quantità variabile e dalla tendenza a formare cisti. Queste ultime sono secondarie alla dilatazione dei dotti e alla mancata involuzione dell'iperplasia duttale; l'epitelio di rivestimento può essere atrofico, assente, ovvero costituito da cellule appiattite in semplice o duplice strato. Quando l'epitelio è pluristratificato è possibile osservare una crescita papillare all'interno della cisti, con fenomeni emorragici che possono provocare sia un aumento di volume della cisti sia la fuoriuscita dal capezzolo di secrezioni sieroematiche che devono essere sempre indagate citologicamente.

Il quadro clinico è caratterizzato dalla presenza di nodularità multiple con variazione del volume dei noduli, associato a mastodinia e senso di tensione mammaria.

All'esame obiettivo è possibile apprezzare una o più lesioni nodulari di grandezza variabile, localizzate prevalentemente a carico del quadrante supero-esterno della ghiandola mammaria. Nelle forme microcistiche si apprezza una ghiandola con un aspetto granuloso tipico della malattia fibrocistica. I linfonodi ascellari alla palpazione non presentano alterazioni di rilievo. Gli esami strumentali indicati a complemento diagnostico sono la mammografia, l'ecografia con eventuale esecuzione di agoaspirato e/o agobiopsia delle lesioni nodulari dubbie o di recente insorgenza.

Nelle secrezioni mammarie, soprattutto monorifenziali, è indicato un esame citologico del secreto mammario con eventuale successiva duttogalattografia.

Nella terapia medica si sono dimostrati utili i farmaci antinfiammatori nella fase acuta, integratori vitaminici nelle forme subacute.

La biopsia chirurgica è indicata nei casi in cui sia presente nel contesto della malattia fibrocistica un nodulo sospetto di cui non sia stato possibile chiarire la natura con le altre indagini strumentali cito- e istologiche.

Le caratteristiche essenziali per la diagnosi di displasia mammaria

sono:

- presenza di noduli mammari dolenti, spesso diffusi e frequentemente bilaterali;
- rapida variazione di volume dei noduli;
- aumento della dolenza e del volume ghiandolare nella fase premestruale del ciclo;
- maggiore incidenza tra i 30 e i 50 anni. Rara nelle donne in menopausa.

## Tumori

I tumori della mammella possono essere neoplasie sia benigne sia maligne che originano principalmente dal tessuto epiteliale e stromale della ghiandola mammaria, ma anche dai tessuti molli, dalla cute e sottocute, dal tessuto linfatico ed emopoietico. La classificazione anatomopatologica del tumore della mammella secondo OMS 2003 è stata rivista recentemente e la classificazione OMS 2012 prevede i sottotipi istologici che vengono di seguito riportati nella [Tabella 16.1](#).

**Tab. 16.1.** Classificazione dei tumori della mammella (OMS, 2012).

### Tumori epiteliali

- Carcinoma duttale infiltrante, non altrimenti specificato
- Carcinoma lobulare infiltrante
- Carcinoma tubulare
- Carcinoma cribriforme infiltrante
- Carcinoma midollare
- Carcinoma mucinoso
- Tumori neuroendocrini
- Carcinoma papillare infiltrante
- Carcinoma micropapillare infiltrante
- Carcinoma apocrino
- Carcinoma metaplastico
- Carcinoma ricco in lipidi
- Carcinoma secretorio
- Carcinoma oncocitico
- Carcinoma adenoido-cistico
- Carcinoma a cellule acinari
- Carcinoma a cellule chiare ricche in glicogeno
- Carcinoma sebaceo
- Carcinoma infiammatorio
- Neoplasia lobulare
  - Carcinoma lobulare *in situ*
- Lesioni proliferative intraduttali
  - Iperplasia duttale tipica
  - Iperplasia atipica a cellule piatte
  - Iperplasia duttale atipica
  - Carcinoma duttale *in situ*

- Carcinoma microinvasivo
- Neoplasia papillare intraduttale
- Proliferazioni epiteliali benigne
  - Adenosi comprendente:
    - Adenosi sclerosante
    - Adenosi apocrina
    - Adenosi *blunt duct*
    - Adenosi microghiandolare
    - Adenosi adenomioepiteliale
  - *Radial scar* / Lesione sclerosante complessa
  - Adenomi
    - Adenoma tubulare
    - Adenoma del puerperio o della lattazione
    - Adenoma apocrino
    - Adenoma pleomorfo
    - Adenoma duttale

### **Lesioni mioepiteliali**

- Mioepiteliosi
- Adenosi adenomioepiteliale
- Adenomioepitelioma
- Mioepitelioma maligno

### **Tumori mesenchimali**

- Emangioma
- Angiomatosi
- Emangiopericitoma
- Iperplasia stromale pseudoangiomatosa
- Miofibroblastoma
- Fibromatosi (aggressiva)
- Tumore miofibroblastico infiammatorio
- Lipoma
- Tumore a cellule granulari
- Neurofibroma
- Schwannoma
- Angiosarcoma
- Liposarcoma
- Rabdomiosarcoma
- Osteosarcoma
- Leiomioma
- Leiomiosarcoma

### **Tumori fibroepiteliali**

- Fibroadenoma
- Tumore filloide
  - Benigno
  - Borderline
  - Maligno
- Sarcoma stromale periduttale a basso grado
- Amartoma mammario

### **Tumori del capezzolo**

- Adenoma del capezzolo
- Adenoma siringomatoso
- Malattia di Paget del capezzolo

### **Linfomi maligni**

### **Tumori metastatici**



## **Tumori della mammella maschile**

- Ginecomastia
- Carcinoma
  - Infiltrante
  - *In situ*

## **Tumori epiteliali benigni**

### **Adenoma del capezzolo**

L'adenoma del capezzolo, detto anche adenoma papillare o papillomatosi florida, insorge in un dotto principale del capezzolo.

La quarta decade di vita è la più colpita dalla patologia che clinicamente si manifesta con una secrezione dal capezzolo, solitamente mono-orifiziale sierosa o sieroematica.

All'esame obiettivo, il capezzolo si può presentare eroso e la lesione può essere confusa con la malattia di Paget.

La diagnosi differenziale con il carcinoma è difficile e si basa sull'esame citologico del secreto e sull'esame istologico definitivo del pezzo operatorio.

### **Papilloma intraduttale**

Il papilloma intraduttale è un tumore benigno della mammella che si presenta più frequentemente nelle donne intorno alla quarta-quinta decade di vita. Esso è rappresentato da una lesione di tipo papillare che insorge in un dotto galattoforo che appare inizialmente dilatato per poi assumere un aspetto cistico. Istologicamente è costituito da papille con assi connettivali fibrovascolari esili su cui si dispone un epitelio in duplice strato (uno strato mioepiteliale e uno strato di cellule duttali epiteliali). Tali papille sono estremamente fragili e tendono a sfaldarsi con facilità, causando una secrezione ematica spontanea o indotta dalla spremitura del capezzolo; questa secrezione costituisce generalmente il primo segno clinico segnalato dalla donna.

L'epitelio può presentare vari gradi di atipia, con aspetti di infiltrazione dell'asse connettivo-vascolare. Nonostante ciò, difficilmente il papilloma intraduttale evolve in carcinoma papillare, che invece si associa più facilmente a una condizione di papillomatosi diffusa. Gli esami strumentali utili per la diagnosi sono la mammografia, l'ecografia e soprattutto la duttogalattografia che permette di precisare la sede e l'estensione della lesione; la RM mammaria sta ricoprendo un ruolo importante nella diagnosi della papillomatosi diffusa in questi ultimi anni. L'esame citologico dello striscio del secreto proveniente dal capezzolo consente la diagnosi differenziale con il carcinoma papillifero.

La terapia del papilloma intraduttale consiste, previo incannulamento del dotto da cui fuoriesce il secreto, nella resezione chirurgica cuneiforme a livello del dotto sede del papilloma e dei suoi rami secondari. Nel caso di esame citoistologico dubbio o per i papillomi localizzati in rami più periferici è necessaria un'asportazione più estesa.

## Tumori misti epiteliali e stromali

---

### Fibroadenoma

Il fibroadenoma (Fig. 16.22) è il tumore benigno della mammella più frequente può insorgere a tutte le età, con un netto picco di incidenza nella seconda e terza decade di vita.



**Fig. 16.22.** Reperto ecografico di fibroadenoma mammario.

È una neoplasia benigna con duplice componente, una epiteliale e una stromale. Insorge più frequentemente nel quadrante supero-esterno e nel 15% dei casi può essere multiplo e bilaterale.

Il fibroadenoma può essere considerato un processo iperplastico che coinvolge l'unità terminale dutto-lobulare e il tessuto connettivo

circostante; la sua crescita sembra essere legata alla risposta eccessiva della componente stromale agli stimoli ormonali, in particolare agli estrogeni.

Clinicamente si presenta come un nodulo di consistenza fibrosa, a superficie liscia, mobile sui piani superficiali e profondi e a margini ben definiti. Segno clinico tipico del fibroadenoma all'esame obiettivo è il "segno del topolino" in cui si apprezza la mobilità della lesione rispetto al parenchima ghiandolare circostante.

Solitamente di forma ovoidale allungata, può presentare diametro variabile; quando supera i 4 cm di diametro si parla di fibroadenoma gigante; la crescita è possibile, anche se lenta, e può essere più rapida durante la gravidanza e l'allattamento.

Istologicamente si distinguono due forme di fibroadenoma: quello intracanalicolare e quello pericanalicolare a seconda che prevalga la componente epiteliale o la componente stromale.

L'iter diagnostico prevede l'esecuzione di un'ecografia mammaria bilaterale per le donne con età inferiore ai 35 anni, eco-mammografia bilaterale per età maggiore e conferma citologica mediante agoaspirato ecoguidato. Per la diagnosi differenziale con il tumore filloide si può rendere necessaria l'esecuzione di una *core-biopsy* per la conferma istologica definitiva.

La terapia è chirurgica nel caso in cui il fibroadenoma abbia dimensioni maggiori a 2 cm oppure quando sia stata dimostrata ecograficamente una rapida crescita del nodulo nel tempo. L'intervento chirurgico, che può essere eseguito anche in anestesia locale, prevede l'enucleoresezione del nodulo.

## **Tumore filloide**

Il tumore filloide (Fig. 16.23) è un tumore misto epiteliale e stromale meno frequente rispetto al fibroadenoma. Colpisce le donne di età media e si presenta come un nodulo generalmente di grandi dimensioni (spesso maggiore di 4 cm), di consistenza elastica, mobile sui piani. La crescita è rapida e costante con possibili fenomeni di compressione del parenchima circostante e della cute, che può presentarsi ulcerata per necrosi da compressione vascolare. Istologicamente si distinguono tre forme di tumore filloide: benigna, borderline e maligna.

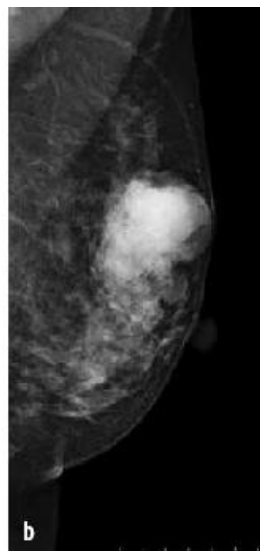


**Fig. 16.23.** (a, b) Ecografia e mammografia di tumore filloide borderline.

Le forme benigne sono caratterizzate da noduli tondeggianti, ben circoscritti e con piano di clivaggio rispetto al parenchima circostante; le forme maligne invece hanno carattere infiltrativo, soprattutto verso i piani profondi, e hanno capacità di metastatizzare per via ematica, specialmente a livello epatico e polmonare. Clinicamente si presenta come un nodulo di dimensioni variabili, generalmente mobile e indolente, e può essere associato a linfadenopatia ascellare omolaterale di tipo reattivo infiammatorio. La diagnosi differenziale è con il fibroadenoma nelle forme benigne, con il carcinoma mammario nella forma maligna.

La terapia del tumore filloide è chirurgica e consiste nell'asportazione del nodulo con margini di parenchima circostante sano per prevenire le recidive locali. La mastectomia si rende necessaria nelle forme estremamente voluminose, ulcerate e nelle forme con degenerazione sarcomatosa.

## Tumori epiteliali maligni

---

Il tumore della mammella è la neoplasia più frequente nel sesso femminile e rappresenta il 29% di tutti i tumori delle donne. Si calcola che nel corso della vita in Italia rischia di sviluppare un carcinoma mammario 1 donna su 10, con un tasso di mortalità del 16% di tutti i decessi per causa oncologica.

Colpisce con più frequenza le donne nel periodo perimenopausale con due grandi picchi di incidenza tra i 45-50 anni e tra i 60-65 anni,

anche se possono essere colpite tutte le fasce d'età. La distribuzione dell'incidenza del carcinoma mammario non è omogenea a livello mondiale: infatti è maggiore nei Paesi occidentali rispetto a quelli orientali, per l'influenza di fattori genetici e ambientali.

Negli ultimi anni si è assistito a un aumento dell'incidenza del carcinoma mammario, ma a una graduale riduzione della mortalità. Le cause sono da ricercare nel continuo miglioramento delle tecniche diagnostiche e di screening e nel miglioramento delle tecniche e delle possibilità di cura.

Il carcinoma della mammella è attualmente considerato una patologia multifattoriale.

Infatti non si riconosce un singolo fattore eziologico come causa del carcinoma mammario, come per la maggior parte delle neoplasie, ma vi sono numerosi fattori di rischio che possono indurre la degenerazione cellulare e la successiva cancerogenesi.

Il carcinoma mammario è sporadico nella maggior parte dei casi; nel 5-10% dei casi, invece, è legato a fattori genetici. Nell'ambito dei casi familiari, infatti, il 5-10% circa è considerato "ereditario", ovvero riconducibile alla presenza di mutazioni germinali, cioè trasmissibili, in geni che conferiscono un significativo rischio di sviluppo del carcinoma della mammella.

Attualmente sono stati identificati due geni principali responsabili di tale suscettibilità, il gene *BRCA1* e il gene *BRCA2*, che renderebbero conto di un terzo circa dei casi di carcinoma ereditario della mammella, mentre la restante quota di casi sarebbe legata alla presenza di mutazioni in geni diversi, peraltro ancora sconosciuti per la maggior parte. I geni *BRCA1* e *BRCA2* sono geni oncosoppressori, a trasmissione di tipo autosomico dominante e penetranza elevata situati sul braccio lungo del cromosoma 17 e sul braccio lungo del cromosoma 13 rispettivamente.

Il rischio di sviluppare un carcinoma mammario per le donne portatrici di mutazioni *BRCA1* e *BRCA2* è sostanzialmente sovrapponibile e attualmente stimato nell'ordine del 60% circa nel corso della vita. Inoltre mutazioni in tali geni conferiscono anche un rischio di carcinoma ovarico/tubarico, che per il gene *BRCA1* è stimato nell'ordine del 40% circa, mentre per il *BRCA2* tale rischio sarebbe inferiore e attualmente considerato nell'ordine del 20% nel corso della vita. Mutazioni nel gene *BRCA2*, e solo in rari casi nel gene *BRCA1*, sono inoltre responsabili di un rischio di tumore mammario maschile.

Il carcinoma mammario insorto in donne portatrici di mutazioni *BRCA1* e *BRCA2* presenta alta probabilità di insorgenza in età precoce, di bilateralità, di multifocalità/multicentricità e, nelle forme legate al gene *BRCA1*, frequentemente si presenta come carcinoma duttale

infiltrante scarsamente differenziato con alta attività proliferativa e recettori ormonali negativi. Il rischio di sviluppare un carcinoma mammario controlaterale per donne portatrici di mutazioni di *BRCA1* e *BRCA2* è superiore al 30% a 10 anni dal primo evento.

La conoscenza della mutazione genica permette l'attuazione di misure preventive sia mediche sia chirurgiche, nonché l'attuazione di percorsi diagnostici dedicati per una migliore prevenzione.

Tra gli altri fattori eziopatogenetici, i più importanti nel carcinoma mammario sono i fattori ormonali, soprattutto l'esposizione agli estrogeni. La durata dell'età fertile, l'età del menarca e della menopausa, la nulliparità, l'età avanzata alla prima gravidanza e il mancato allattamento al seno sono tutti fattori di rischio; sono invece fattori protettivi le gravidanze, l'allattamento al seno e l'età della prima gravidanza sotto i 30 anni. Altri fattori di rischio sono rappresentati dal fumo, dal consumo di alcolici e soprattutto dall'obesità e da una dieta non equilibrata.

Nell'obesità si crea una situazione di iperestrogenismo che favorisce l'insorgenza del carcinoma mammario in seguito alla conversione da parte del tessuto adiposo di precursori androgenici in estrogeni.

Una dieta equilibrata, ricca in alimenti vegetali e povera di proteine animali è stata recentemente associata a una riduzione del rischio di sviluppo del carcinoma mammario. Altri fattori di rischio sono dati dai fattori di esposizione a radiazioni ionizzanti in giovane età o a fattori di esposizione professionale agli idrocarburi.

Nella [Tabella 16.2](#) sono riassunti tutti i principali fattori di rischio per lo sviluppo del carcinoma mammario.

**Tab. 16.2.** Principali fattori di rischio per carcinoma mammario.

#### **Indicatori demografici e sociologici**

- Età
- Popolazioni occidentali ricche
- Classi socioculturali agiate
- Migrazione in Paesi ricchi in età prepubere o puberale

#### **Fattori costituzionali, fisiologici e riproduttivi**

- Famiglie ad alto rischio
- Elevato peso alla nascita
- Menarca precoce
- Nulliparità
- Prima gravidanza tardiva
- Mancanza di latte o allattamento breve
- Età alla menopausa
- Obesità o sovrappeso in menopausa
- Elevati livelli sierici di testosterone e di estradiolo e bassi livelli di SHBG (in menopausa)

#### **Fattori ambientali**

- Radiazioni ionizzanti (specie in età prepubere o puberale)

- Terapie ormonali per la menopausa
- Contraccettivi orali
- Dieta ricca (specie in età prepubere o puberale)
- Scarsa attività fisica (specie in età giovane)
- Consumo di alcol
- Dieta povera di frutta e verdura

Non vi sono correlazioni certe tra le patologie benigne della mammella e lo sviluppo di un carcinoma mammario; solo l'iperplasia duttale epiteliale viene correlata allo sviluppo della neoplasia.

## Aspetti biologici

Nella prevenzione e nel controllo dello sviluppo di un carcinoma mammario invasivo gioca un ruolo chiave l'individuazione di cambiamenti preclinici e molecolari che possono aumentare il rischio dello sviluppo neoplastico. Esiste infatti una gradualità nello sviluppo delle lesioni mammarie proliferative che va dall'epitelio normale all'iperplasia, al carcinoma *in situ* e a quello invasivo; tale affermazione sembrerebbe confermata dai numerosi studi che hanno dimostrato la coesistenza di aree di carcinoma nel contesto di lesioni mammarie iperplastiche atipiche (Fig. 16.24). L'eterogeneità delle cellule che compongono la lesione neoplastica, la correlazione con le lesioni precancerose, il ruolo degli ormoni e dei numerosi fattori di crescita sono in grado di fornire una spiegazione della formazione e della crescita del carcinoma mammario. I continui studi e progressi della biologia molecolare stanno rendendo possibile l'individuazione di caratteristiche specifiche di sottogruppi di carcinoma mammario per affinare non solo la diagnostica ma anche per personalizzare la terapia del cancro mammario.

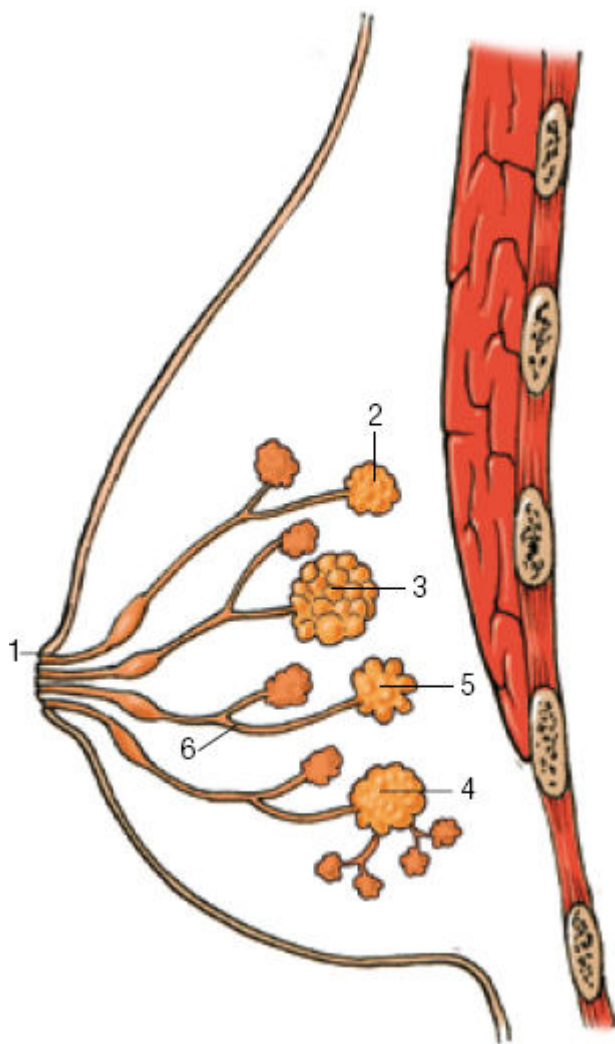


**Fig. 16.24.** Rappresentazione schematica dell'aspetto morfologico ed evolutivo del carcinoma mammario. (1) Malattia di Paget; (2) iperplasia lobulare; (3) carcinoma lobulare in situ; (4) carcinoma duttale infiltrante; (5) carcinoma lobulare infiltrante; (6) carcinoma intraduttale.

L'alta frequenza con la quale è stata osservata la presenza del carcinoma *in situ* nei preparati in cui è presente il carcinoma invasivo e il dato epidemiologico tra la presenza di lesioni epiteliali proliferative (iperplasia epiteliale, iperplasia con atipia e carcinoma *in situ*) e l'aumentato rischio di una successiva insorgenza di una neoplasia suggeriscono una diretta relazione tra queste lesioni e la formazione del cancro. Nella classificazione delle lesioni proliferative della mammella sulla base della loro sede di origine e del grado di



displasia è stato evidenziato uno spettro morfologico che si estende da lievi modificazioni lobulari con normali cellule epiteliali, allo sviluppo di iperplasia e atipia, al carcinoma *in situ* e infine al carcinoma invasivo. Tali aspetti, infatti, sono più frequenti in mammelle in cui è presente il cancro, e la loro incidenza aumenta con l'età.

Nel cancro della mammella, la diversa espressione cellulotumorale è spesso prominente ed evidenziata dalle differenze da cellula a cellula dell'espressione antigenica recettoriale ormonale, oltre che dagli indici di proliferazione (ploidia del DNA, espressione genica). Questa eterogeneità può avere una profonda influenza sul comportamento clinico dei tumori mammari e nella risposta ai vari tipi di trattamento. Dal momento che la mammella è un organo bersaglio del sistema endocrino, non sorprende che la crescita e lo sviluppo del cancro della mammella possano essere influenzati da fattori ormonali. L'effetto indiretto degli ormoni sessuali può essere importante nella stimolazione della proliferazione neoplastica, così come l'effetto diretto esercitato da ormoni legati ai recettori della cellula tumorale. Tuttavia, il ruolo delle sostanze che regolano la crescita dei tumori della mammella rimane ancora da chiarire.

Tra i *fattori regolatori* ricordiamo i fattori di crescita, che non sono ormoni in quanto hanno un'azione solo a livello locale di comunicazione tra cellula e cellula. Fattori di crescita sono il TGF- $\alpha$ , l'EGF, il PDGF, prodotti dalle cellule del carcinoma mammario e per i quali esistono recettori specifici sulle stesse cellule. L'EGF ha un'azione autocrina, ossia è prodotto dalle cellule del carcinoma mammario, si lega ai recettori specifici e dopo tale legame viene favorita la proliferazione cellulare. In parte questi fattori di crescita sono regolati dagli estrogeni, che inducono la loro produzione e che a loro volta agiscono favorendo lo sviluppo del tumore stesso.

Alcuni oncogeni sono coinvolti nello sviluppo del carcinoma mammario: tra questi ci sono l'oncogene *cRAS* e *cMIC*, che sono iperespressi in buona parte dei carcinomi mammari. Va inoltre ricordato l'oncogene *erb-B2*, che ha strette analogie con il gene che codifica il recettore per l'EGF. L'oncogene *erb-B2*, infatti, induce la produzione di una proteina che ha una funzione simile al recettore per l'EGF e quindi nel tempo facilita la proliferazione delle cellule tumorali. L'oncogene *erb-B2* è iperespresso in circa il 30% dei casi di carcinoma mammario e l'iperespressione di questo oncogene è correlata con la prognosi: infatti, tanto più è espresso, tanto è peggiore la diffusione del tumore e tanto più è ridotta la sopravvivenza delle pazienti affette da carcinoma mammario. Tra i geni oncosoppressori quello più coinvolto è il gene che codifica la p53. Questo gene è mutato in circa il 50% delle pazienti affette da carcinoma mammario. La mutazione della p53 impedisce il controllo della proliferazione

cellulare e facilita una moltiplicazione accelerata delle cellule tumorali. È considerata un fattore prognostico negativo. Per le principali fasi di sviluppo del carcinoma mammario si rimanda alla [Figura 16.25](#).

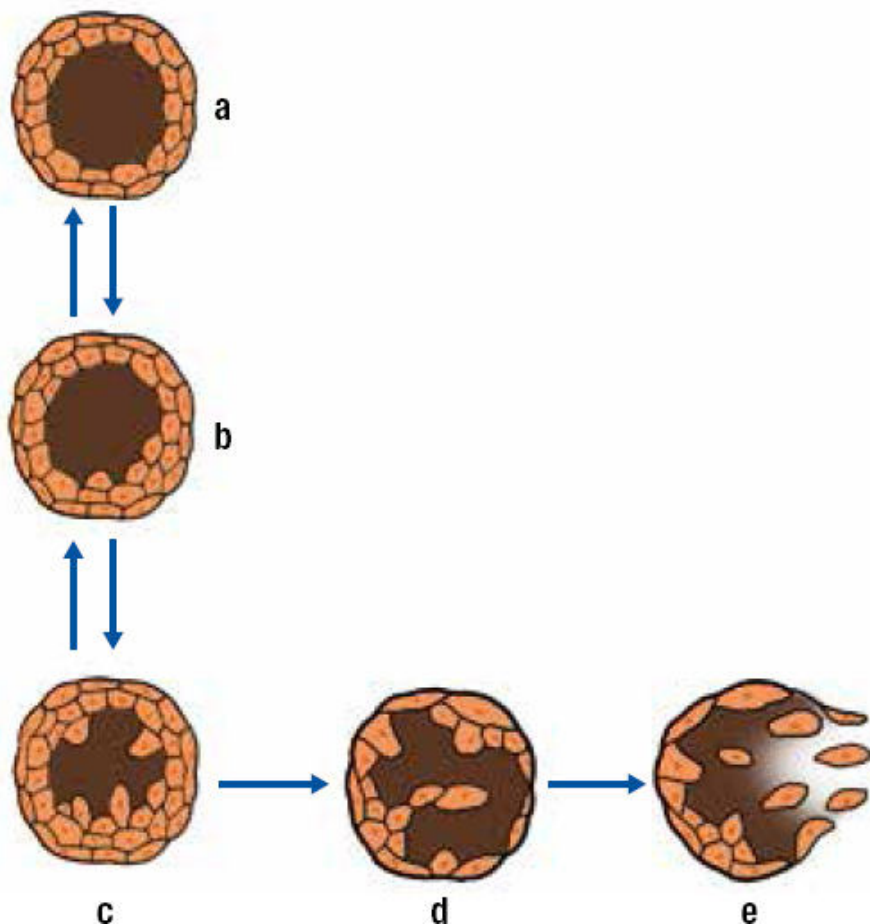


**Fig. 16.25.** Principali fasi di sviluppo del carcinoma mammario: fasi di reversibilità da (a) dotti normali a (b) iperplasia a (c) iperplasia atipica; fasi di irreversibilità da (d) carcinoma duttale *in situ* a (e) carcinoma duttale infiltrante.

### Anatomia patologica

Il carcinoma mammario è localizzato prevalentemente a livello del quadrante supero-esterno nel 45% dei casi, nel quadrante infero-esterno nel 10%, nel quadrante infero-interno nel 5%, nel quadrante supero-interno nel 15% e nella porzione centrale retroareolare nel 20%. Si presenta generalmente come neoplasia unica e monolaterale, dura al taglio e di colorito biancastro; la bilateralità è descritta in circa il 4-5% dei casi.

Dal punto di vista anatomo-patologico possono essere distinti in:

- carcinomi non infiltranti, *in situ*, che a loro volta possono essere intraduttali o lobulari *in situ*;
- carcinomi infiltranti o invasivi.

### ***Carcinoma in situ***

I carcinomi *in situ* si sviluppano all'interno dei dotti mammari e non superano la membrana basale dei dotti. Sono lesioni che spesso non hanno un equivalente macroscopico riconoscibile con certezza. Possono essere individuati come aree puntiformi di necrosi o zone di consistenza aumentata.

Tali lesioni sono più spesso individuate dal radiologo all'esame mammografico. Istologicamente i carcinomi intraduttali possono essere costituiti da cellule grandi poco differenziate con nucleoli molto evidenti e nuclei vescicolosi. Spesso presentano un'area centrale di necrosi che conferisce loro l'aspetto di comedocarcinoma. In altri casi, invece, i carcinomi intraduttali presentano cellule di piccole dimensioni che possono disporsi in papille o rimanere adese alla parete del dotto o dare formazioni cribriformi. Ci sono poi carcinomi intraduttali intermedi, formati cioè in parte da grandi cellule e in parte da piccole. Questa distinzione del carcinoma intraduttale a seconda del tipo di cellule che lo costituisce è importante perché le forme a cellule piccole ben differenziate vengono trattate con la sola asportazione chirurgica del nodulo e hanno scarsa tendenza alla recidiva locale. Le forme a grandi cellule, invece, tipo il comedocarcinoma, hanno una maggiore propensione alle recidive e alla trasformazione in forme invasive.

Nell'ambito dei carcinomi *in situ* si ritrovano inoltre i carcinomi lobulari *in situ* che originano dai lobuli mammari. Istologicamente sono costituiti da cellule piccole ben differenziate monomorfe. Questa è una lesione che rappresenta un rischio di sviluppo di un carcinoma invasivo sia lobulare sia duttale. Queste pazienti, quindi, oltre a essere sottoposte ad asportazione della neoplasia *in situ* devono essere periodicamente seguite per diagnosticare precocemente l'eventuale insorgenza di un carcinoma invasivo (Fig. 16.26).

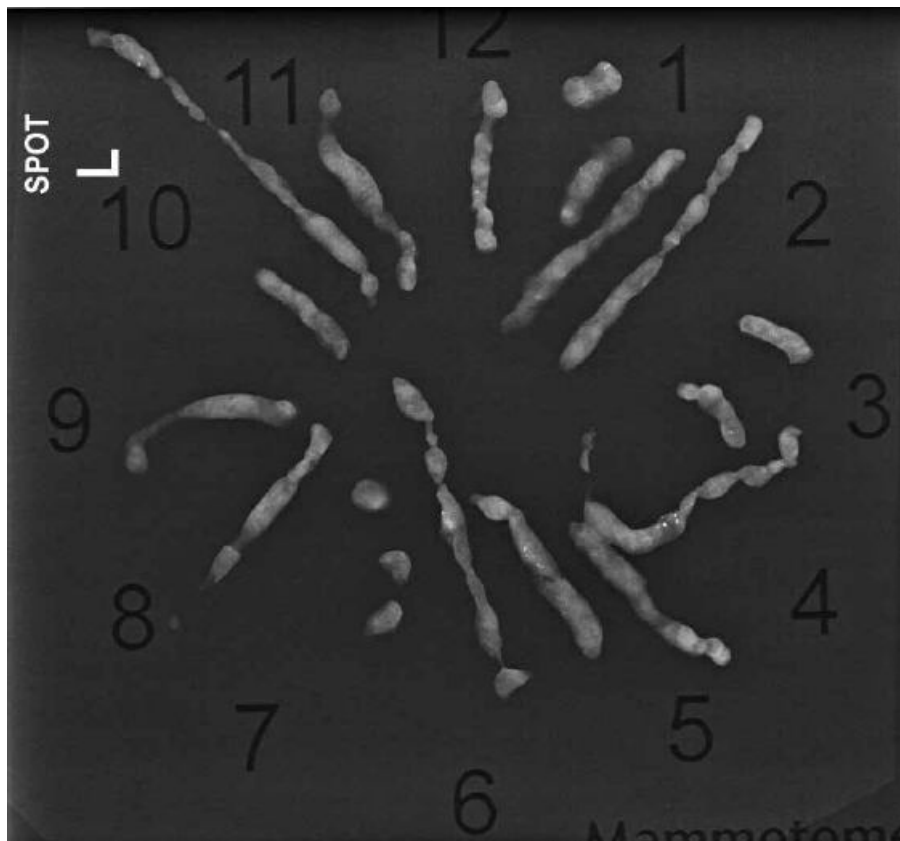


**Fig. 16.26.** Biopsia vacuum-assisted per carcinoma duttale *in situ*.

### ***Carcinoma duttale infiltrante***

La forma di neoplasia maligna della mammella più frequente è rappresentata dal carcinoma duttale infiltrante non altrimenti specificato, che costituisce circa il 75% dei carcinomi. Si presenta in genere come lesione unica di dimensioni variabili, di consistenza aumentata rispetto al parenchima mammario circostante, a margini sfumati, a superficie irregolare, con tendenza alla retrazione dei tessuti circostanti. La consistenza dura è dovuta alla reazione sclerotica che si sviluppa intorno alle cellule maligne. Tipiche possono essere le aree necrotiche e le calcificazioni, visibili anche radiograficamente. Dal punto di vista istologico il carcinoma duttale infiltrante è costituito da dotti irregolari con cellule atipiche, associati alla componente epiteliale solida. Come tutte le neoplasie viene classificata in base al grado di differenziazione cellulare in grado I, II o III.

### ***Carcinoma midollare***

Il carcinoma midollare è un tumore della mammella abbastanza raro;

infatti rappresenta circa l'1% dei tumori epiteliali maligni. In genere colpisce la donna intorno alla quinta o sesta decade di vita. Si presenta come una massa di 3-4 cm di diametro ben delimitata, di consistenza molle, a margini tondeggianti. Istologicamente è costituito da voluminose cellule con nucleoli ben evidenti che tendono a formare aggregati solidi. Caratteristica di questo istotipo è la presenza di infiltrato linfoide nello stroma, che si ritiene essere una risposta immunitaria nei confronti delle cellule tumorali. Il carcinoma midollare ha una prognosi relativamente favorevole.

### ***Carcinoma mucinoso***

Il carcinoma mucinoso si presenta nella donna generalmente anziana. Macroscopicamente è visibile una massa gelatinosa, abbastanza ben delimitata, di consistenza mucoide. Istologicamente è costituito da cellule circondate da laghi di muco. Ha scarsa tendenza alla metastatizzazione linfonodale ed ematogena, ed è associato a una buona prognosi a 5 anni.

### ***Carcinoma papillare infiltrante***

È una forma rara di carcinoma mammario (circa 1% dei tumori maligni epiteliali). Istologicamente è rappresentato da formazioni papillari che tendono a crescere nel lume dei dotti, rivestite da cellule epiteliali atipiche. A differenza del papilloma intraduttale le cellule presentano atipie citoplasmatiche e nucleari e possono infiltrare i tessuti circostanti.

Da segnalare la possibilità della presenza e della crescita della componente papillare all'interno di cisti ([Fig. 16.27](#)).



**Fig. 16.27.** Mammografia di voluminosa neoplasia papillare intracistica.

### ***Carcinoma tubulare***

Il carcinoma tubulare è una variante di carcinoma duttale infiltrante assai ben differenziato. Macroscopicamente si presenta come un nodulo di consistenza dura e a margini stellati, solitamente di piccole dimensioni. Da un punto di vista sia istologico sia clinico e radiologico, la diagnosi differenziale si pone nei confronti di alcune lesioni benigne (quali l'adenosi sclerosante e la cicatrice radiale). L'incidenza è bassa, rappresentando circa il 2% di tutti i carcinomi mammari. L'età media di insorgenza è intorno ai 40 anni. La prognosi è ottima, considerata la scarsa tendenza alla metastatizzazione sia per via linfatica sia per via ematogena, con sopravvivenza a medio-lungo termine del 90% circa.

### ***Carcinoma neuroendocrino***

Il carcinoma neuroendocrino è una variante rara di carcinoma mammario poiché nel parenchima ghiandolare normale non sono presenti elementi del sistema endocrino diffuso come si possono trovare nella mucosa respiratoria o gastroenterica. Infatti la differenziazione endocrina compare solo in presenza di una neoplasia. Si riscontra con maggiore frequenza nelle donne in postmenopausa intorno alla sesta decade di vita. Appare al taglio come nodulo ben circoscritto circondato da uno stroma abbondante e ialino. Le cellule, che risultano positive per i marcatori endocrini (per es. la cromogranina A), tendono a disporsi in aggregati solidi. Si dividono in carcinomi a grandi o piccole cellule e la prognosi è legata principalmente al grado di differenziazione cellulare.

### ***Malattia di Paget***

Con questo termine ci si riferisce a un carcinoma duttale che interessa i dotti maggiori, in genere un dotto galattoforo, e che si diffonde da questa sede alla cute del capezzolo. Clinicamente si manifesta in modo caratteristico: il primo segno è tipicamente una lesione cutanea del capezzolo che è per lo più un'erosione o eventualmente un'ulcerazione. L'esame citologico del secreto che proviene da tale lesione o l'esame istologico di un'area eczematosa consente la diagnosi. La malattia di Paget del capezzolo (Fig. 16.28) colpisce generalmente la donna nel periodo della menopausa o postmenopausa.

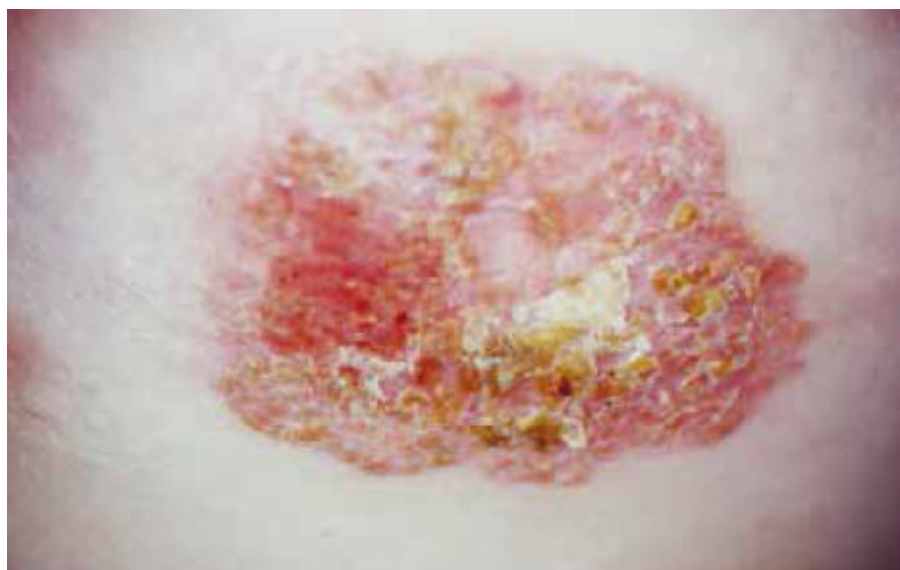


**Fig. 16.28.** Malattia di Paget del capezzolo.

### ***Carcinoma lobulare infiltrante***

È la seconda forma tumorale maligna più frequente della mammella che prende origine dalla parte terminale dell'unità duttulo-lobulare. Macroscopicamente si presenta come un addensamento ghiandolare, di consistenza aumentata, sfumato e poco distinguibile dal parenchima circostante.

Colpisce un ampio range di età, dai 26 fino ai 60 anni circa. Il tasso di incidenza è inferiore rispetto al carcinoma duttale classico, variando dal 5 al 15% di tutti i carcinomi mammari. Il carcinoma lobulare spesso è multifocale e/o multicentrico e si presenta frequentemente in forma bilaterale. Infatti, le lesioni controlaterali possono essere sincrone (cioè comparire contemporaneamente alla prima lesione) o metacrone (cioè comparire in un tempo successivo alla prima lesione). Istologicamente è rappresentato da cellule atipiche che si dispongono a "fila indiana" all'interno di parenchima ghiandolare sano. Nella maggior parte dei casi non sono presenti microcalcificazioni all'interno della lesione e alla mammografia si presenta come una zona di addensamento, con margini non ben definiti e di difficile individuazione. L'esame ecografico bilaterale deve essere sempre associato alla mammografia per avere una migliore possibilità diagnostica; la risonanza mammaria bilaterale è indicata e necessaria nell'iter diagnostico del carcinoma lobulare. Ha una prognosi sovrapponibile a quella del carcinoma duttale infiltrante.

### ***Sarcoma stromale***

È un tumore relativamente raro, rappresentando l'1-2% dei tumori mammari. Istologicamente deriva dalla proliferazione di elementi cellulari derivanti dal mesenchima. Sono state descritte molte varietà di sarcoma a seconda del tessuto di origine, come il rabdomiosarcoma, il leiomiosarcoma, il liposarcoma, il fibroistiocitoma maligno, il condrosarcoma e l'osteosarcoma. Queste ultime due entità vanno distinte dai tumori filloidi con componente stromale ossea e/o cartilaginea e dal carcinoma sarcomatoide. In circa la metà dei casi, comunque, i sarcomi della ghiandola mammaria originano dallo stroma della mammella. Questi tumori, che possono svilupparsi a qualunque età, presentano un picco di incidenza tra i 35 e i 45 anni e sono caratterizzati da una rapida crescita, da enormi dimensioni e hanno consistenza dura. Può essere presente ulcerazione della cute con aspetto fungoide della lesione. Le notevoli dimensioni e il mancato coinvolgimento dei linfonodi ascellari consentono di differenziarlo dal carcinoma mammario. Modificazioni sarcomatose sono state notate anche da pregressi tumori filloidi. Macroscopicamente il tumore è solido, di aspetto carnoso e può infiltrare la fascia del muscolo pettorale. Microscopicamente queste



neoplasie sono caratterizzate da cellule spinose pleomorfe fittamente stipate.

La terapia consiste nella mastectomia radicale (Fig. 16.29).

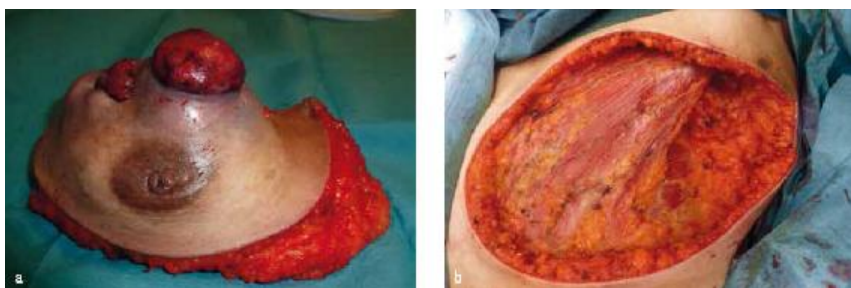


**Fig. 16.29.** Voluminoso sarcoma stromale trattato con mastectomia radicale con ampi margini di escissione.

### ***Carcinoma infiammatorio***

Variante rara del carcinoma duttale infiltrante poco differenziato, noto anche come mastite carcinomatosa. La caratteristica clinica più evidente è l'aspetto a "buccia d'arancia" che assume la cute della mammella, associato ad arrossamento cutaneo, edema, consistenza dura della ghiandola *in toto* e mastodinia. Spesso sono associate linfadenopatie ascellari palpabili. Colpisce generalmente le donne nel periodo premenopausale; è una neoplasia aggressiva, con sopravvivenza generalmente inferiore al 5% a 5 anni.

### **Quadro clinico**

---

La costante crescita e il miglioramento dei programmi di screening nazionale, uniti alla sempre più massiva diffusione delle campagne di sensibilizzazione della popolazione femminile, consentono oggi un netto incremento della diagnosi di tumori mammari in fase precoce, ovvero in una fase preclinica dove solo l'ausilio dell'indagine radiologica può evidenziare lesioni estremamente piccole.

Tuttavia la presentazione più tipica del carcinoma mammario risulta ancora essere quella di una formazione nodulare, di consistenza dura, a margini irregolari, generalmente fissa rispetto ai piani superficiali e/o profondi. Espressione di malignità possono essere: la retrazione del capezzolo e l'aspetto a "buccia d'arancia" della cute che sovrasta la neoplasia. Questi aspetti indicano l'adesione da parte del tumore a strutture anatomiche sovrastanti (cute, derma, sottocute) oppure profonde (muscoli, parete toracica).

L'aspetto a buccia d'arancia in parte è dovuto alle retrazioni causate

dall'infiltrazione neoplastica e in parte all'edema linfatico dovuto dalla presenza di trombi che occludono i vasi linfatici (se i trombi sono numerosi si può associare una reazione infiammatoria generalizzata che configura il quadro del carcinoma infiammatorio).

Il carcinoma infiammatorio è caratterizzato da un aspetto edematoso di tutta la ghiandola che viene ricoperta da cute iperemica e ipertermica. Prognosticamente è un'evenienza sfavorevole, poiché comporta la rapida diffusione neoplastica per via linfatica.

Le neoplasie maligne della mammella hanno una diffusione metastatica a distanza che può avvenire per via sia linfatica sia ematogena. Le stazioni linfonodali più frequentemente interessate sono: i linfonodi ascellari, i linfonodi sovraclaveari e i linfonodi della catena mammaria interna.

Le sedi preferenziali di metastasi per via ematogena sono a livello polmonare, epatico, osseo, cerebrale e ovarico.

## Screening mammografico

---

Lo screening per la diagnosi precoce del tumore mammario è un programma di controlli periodici rivolto all'intera popolazione di sesso femminile asintomatica di età compresa tra i 50 e i 69 anni e consiste di una mammografia a cui le donne si sottopongono ogni 2 anni. È consigliata la cadenza biennale dello screening poiché la sua efficacia è paragonabile a quella dello screening annuale. In alcune regioni si sta sperimentando l'efficacia in una fascia di età più ampia, quella compresa tra i 45 e i 74 anni (con una periodicità annuale nelle donne sotto i 50 anni).

La mammografia è un esame radiologico della mammella, efficace per identificare precocemente i tumori del seno, in quanto consente di identificare i noduli, anche di piccole dimensioni, non ancora percepibili all'esame clinico.

I programmi organizzati di screening prevedono che l'esame venga eseguito visualizzando la mammella sia dall'alto verso il basso (proiezione cranio-caudale) sia lateralmente (proiezione obliqua). Una maggiore accuratezza nella diagnosi viene ottenuta dalla valutazione della mammografia effettuata separatamente da due medici radiologi.

Un ampio studio pubblicato nel settembre 2012 sul *Journal of Medical Screening*, e che ha passato in rassegna le ricerche pubblicate sui programmi di screening per il cancro al seno attivi in Europa, ha mostrato che la mortalità si riduce del 25% per le donne che si sottopongono regolarmente allo screening. Per ogni 1.000 donne tra i 50 e i 69 anni sottoposte regolarmente ai programmi di screening e seguite fino a 79 anni di età, lo screening permette di salvare da 7 a 9

vite.

Qualora l'esame mammografico risultasse di dubbia interpretazione sono disponibili ulteriori esami di approfondimento; bisogna precisare che una positività alla mammografia non equivale a una diagnosi certa di cancro al seno.

In caso di un sospetto, gli ulteriori accertamenti diagnostici che vengono effettuati consistono in una seconda mammografia, in un'ecografia e in una visita clinica.

A questi esami può fare seguito una biopsia per valutare le caratteristiche anatomo-patologiche della neoformazione riscontrata. Soltanto al completamento di questo percorso si ottiene la conferma della diagnosi e, in caso di positività, si dà il via all'iter terapeutico; in caso contrario, la donna potrà rientrare tranquillamente nel normale percorso di screening.

## **Esami strumentali e di stadiazione del carcinoma mammario**

---

La stadiazione è fondamentale in presenza di una neoplasia poiché permette di definire il corretto iter terapeutico. Le sue finalità sono molteplici: raggruppa pazienti sulla base dell'estensione della malattia, paragona i risultati di diversi protocolli terapeutici e aiuta a formulare un giudizio terapeutico e prognostico.

La stadiazione del tumore della mammella segue il sistema internazionale TNM adottato sia dall'Union International Contre le Cancer (UICC) sia dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC): "T" ovvero le dimensioni del tumore, "N" l'interessamento linfonodale, "M" la presenza di metastasi a distanza ([Fig. 16.30](#)).

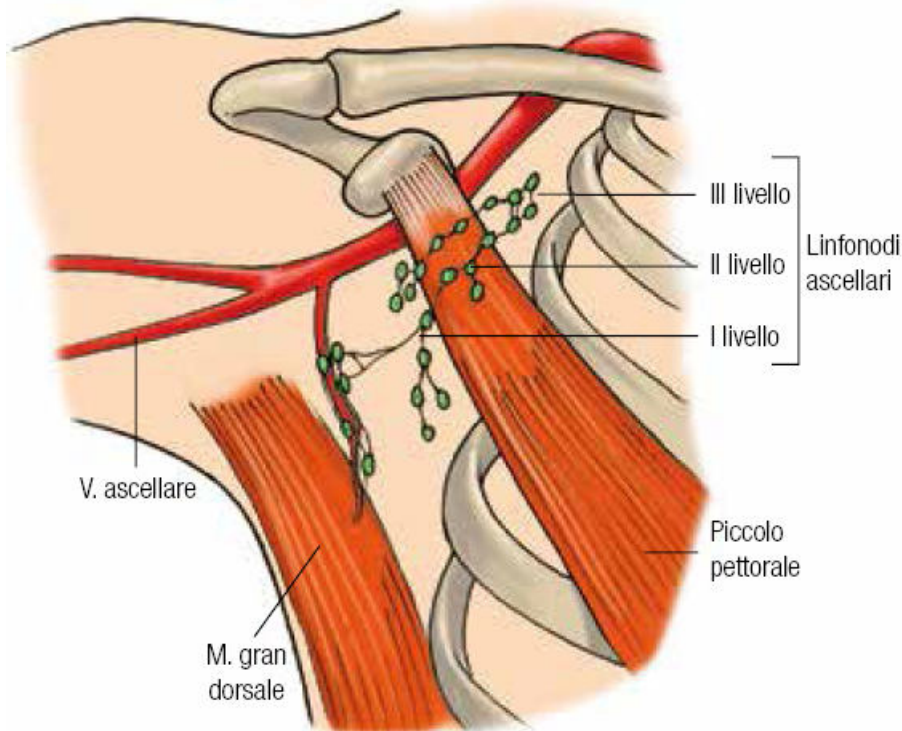


**Fig. 16.30.** Linfonodi di I, II e III livello del cavo ascellare.

I *linfonodi regionali*, ovvero quelli ascellari, sono stati suddivisi in livelli a seconda della loro disposizione in rapporto al muscolo piccolo pettorale:

- *linfonodi di I livello*: localizzati lateralmente al margine del piccolo pettorale;
- *linfonodi di II livello*: localizzati sotto il muscolo piccolo pettorale;
- *linfonodi di III livello*: situati medialmente al margine mediale del muscolo piccolo pettorale.

Viene considerata come metastasi a distanza (e quindi nella classificazione TNM sarà un M1) la presenza di cellule neoplastiche in linfonodi sovraclaveari o il coinvolgimento di qualsiasi altro gruppo linfonodale, compreso quello della mammaria interna (Tab. 16.3). La prognosi è strettamente legata allo stadio (Tab. 16.4).

**Tab. 16.3.** Classificazione clinica TNM (AJCC 2009 - settima edizione).

#### **Tumore primitivo (T)**

**T** Tumore primitivo non definibile

**T0** Non evidenza del tumore primitivo

**Carcinoma in situ:**

**DCIS (DCIS)** duttale *in situ*

**LCIS (LCIS)** lobulare *in situ*

**Malattia di Paget** Paget del capezzolo non associata con carcinoma invasivo *e/o in situ* nel parenchima mammario sottostante<sup>1</sup>

**T1** Tumore della dimensione massima fino a 2 cm

**T1a** Invasezione della dimensione massima di 0,1 cm

**T1b** Tumore dalla dimensione compresa tra 0,1 cm e 0,5 cm

**T1c** Tumore dalla dimensione compresa tra 0,6 cm e 1,0 cm

**T1d** Tumore dalla dimensione compresa tra 1,1 cm e 2,0 cm

**T2** Tumore superiore a 2,0 cm ma non superiore a 5,0 cm nella dimensione massima

**T3** Tumore superiore a 5,0 cm nella dimensione massima

**T4** Tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica *e/o* alla cute (ulcerazione o noduli cutanei)<sup>2</sup>

**T4a** Estensione alla parete toracica (esclusa la sola aderenza/invasione del muscolo pettorale)

**T4b** Ulcerazione della cute *e/o* noduli cutanei satelliti ipsilaterali *e/o* edema della cute (inclusa cute a buccia d'arancia) che non presenta i criteri per definire il carcinoma infiammatorio

**T4c** Presenza contemporanea delle caratteristiche di T4a e T4b

**T4d** Carcinoma infiammatorio<sup>3</sup>

### **Linfonodi regionali (N)**

**Nx** Linfonodi regionali non valutabili (per es. se precedentemente asportati)

**N0** Linfonodi regionali liberi da metastasi

**N1** Metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali mobili (livello I-II)

**N2** Metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) che sono clinicamente fissi o fissi tra di loro; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili<sup>4</sup> in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari

### **Linfonodi regionali (N)**

**N2a** Metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) fissi tra di loro o ad altre strutture

**N2b** Metastasi solamente nei linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili<sup>4</sup> e in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari (livello I-II)

**N3** Metastasi in uno o più linfonodi sottoclaveari omolaterali (livello III ascellare) con o senza coinvolgimento di linfonodi ascellari del livello I, II; o nei linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili<sup>4</sup> in presenza di metastasi nei linfonodi ascellari livello I-II clinicamente evidenti; o metastasi in uno o più linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni

**N3a** Metastasi nei linfonodi sottoclaveari omolaterali

**N3b** Metastasi nei linfonodi mammari interni e ascellari

**N3c** Metastasi nei linfonodi sovraclaveari

### **Metastasi a distanza (M)**

**Mx** Metastasi a distanza non accertabili

**M0** Non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza

**M1 (ev)** Evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza, ma depositi di cellule tumorali evidenziati mediante biologia molecolare o microscopicamente nel sangue, midollo osseo o in altri tessuti diversi dai linfonodi regionali, di dimensioni non superiori a 0,2 mm in una paziente senza segni o sintomi di metastasi

**M1a** Metastasi a distanza evidenziate mediante classici esami clinico e radiologico *e/o* istologicamente dimostrate di dimensioni superiori a 0,2 mm

<sup>1</sup> I carcinomi nel parenchima mammario associati con malattia di Paget sono

classificati in base al diametro e alle caratteristiche della malattia parenchimale, sebbene debba essere annotata la malattia di Paget.

<sup>2</sup> La sola invasione del derma non permette la classificazione del tumore come T4.

<sup>3</sup> Il carcinoma infiammatorio è caratterizzato da alterazioni cutanee tipiche che coinvolgono un terzo o più della cute mammaria. L'evidenziazione istologica di invasione tumorale dei linfatici del derma supporta la diagnosi ma tale caratteristica NON è richiesta per la diagnosi di carcinoma infiammatorio. L'invasione tumorale dei linfatici del derma senza caratteristiche cliniche tipiche NON è sufficiente per una diagnosi di carcinoma mammario infiammatorio.

<sup>4</sup> Clinicamente rilevabili = rilevati mediante studi di diagnostica per immagini (esclusa la linfoscintigrafia) o mediante esame clinico e con caratteristiche altamente sospette per malignità o presunta macrometastasi patologica in base ad agoaspirato con ago sottile ed esame citologico.

**Tab. 16.4.** Classificazione in stadi del carcinoma mammario (AJCC 2009 - settima edizione).

|                    |                 |                 |    |
|--------------------|-----------------|-----------------|----|
| <b>Stadio 0</b>    | Tis             | N0              | M0 |
| <b>Stadio IA</b>   | T1 <sup>1</sup> | N0              | M0 |
| <b>Stadio IB</b>   | T0              | N1 mi           | M0 |
|                    | T1 <sup>1</sup> | N1 mi           |    |
| <b>Stadio IIA</b>  | T0              | N1 <sup>2</sup> | M0 |
|                    | T1 <sup>1</sup> | N1 <sup>2</sup> |    |
|                    | T2              | N0              |    |
| <b>Stadio IIB</b>  | T2              | N1              | M0 |
|                    | T3              | N0              |    |
| <b>Stadio IIIA</b> | T0              | N2              | M0 |
|                    | T1 <sup>1</sup> | N2              |    |
|                    | T2              | N2              |    |
|                    | T3              | N1              |    |
|                    | T3              | N2              |    |
| <b>Stadio IIIB</b> | T4              | N0              | M0 |
|                    | T4              | N1              |    |
|                    | T4              | N2              |    |
| <b>Stadio IIIC</b> | Ogni T          | N3              | M0 |
| <b>Stadio IV</b>   | Ogni T          | Ogni N          | M1 |

<sup>1</sup> T1 include T1mic

<sup>2</sup> I tumori T0 e T1 con sole micrometastasi linfonodali sono esclusi dallo stadio IIA e classificati come stadio IB.

- M0 comprende M0(i+).

- La designazione pM0 non è valida; qualsiasi M0 dovrebbe essere clinica.
- Se una paziente si presenta con M1 prima di una terapia sistemica neoadiuvante, lo stadio è considerato IV e rimane IV indipendentemente dalla risposta alla terapia neoadiuvante.
- La designazione di stadio può cambiare se esami diagnostici per immagine rivelano la presenza di metastasi a distanza, a condizione che siano stati eseguiti entro quattro mesi dalla diagnosi in assenza di progressione di malattia e che la paziente non abbia ricevuto terapia neoadiuvante.
- I prefissi "yc" ed "yp" indicano la classificazione dopo terapia neoadiuvante. Nessun gruppo di stadio è assegnato nel caso di ottenimento di una risposta completa patologica (per es. ypT0N0 cM0).

Esistono fattori validati che si sono dimostrati importanti dal punto di vista prognostico e utili nella scelta del tipo di trattamento. I più importanti:

- dimensioni del tumore;
- stato dei linfonodi ascellari;
- grado istologico;
- attività proliferativa (Ki67);
- tipo istologico;
- invasione vascolare;
- stato di *HER2*;
- stato dei recettori ormonali;
- età della paziente (< 35 anni: prognosi peggiore).

■ **Dimensioni del tumore:** è difficile definire un valore soglia al di sotto o al di sopra del quale il tumore possa essere considerato a cattiva o a buona prognosi, fatta eccezione per i tumori molto piccoli. Tuttavia, anche nei tumori pT1a e pT1b la valutazione del rischio non può prescindere dal considerare gli altri parametri prognostici, quali lo stato dei linfonodi ascellari, i fattori biologici (Ki67, stato dei recettori ormonali, stato di *HER2*, grading) e l'età della paziente.

■ **Stato dei linfonodi ascellari:** dovrebbe essere considerato come una variabile continua e valutato insieme agli altri fattori prognostici.

■ **Grado istologico (grado di anaplasia):** un grado istologico elevato (G3) è considerato un fattore prognostico sfavorevole, a differenza di un grado istologico basso (G1). Più difficile è la valutazione di un grado istologico intermedio (G2).

■ **Attività proliferativa:** l'attività proliferativa misurata con il *Ki67 labeling index* (percentuale di nuclei di cellule tumorali che si colorano con l'anticorpo per la proteina Ki67 codificata dal gene *KI67*) è oggi un fattore prognostico riconosciuto.

Alcuni studi hanno mostrato il suo valore prognostico e la sua utilità nel predire la risposta e l'outcome clinico. A oggi non è ancora

possibile definire un valore soglia unico al di sotto o al di sopra del quale il tumore possa essere definito a bassa o a elevata attività proliferativa al fine di predire l'efficacia della chemioterapia o dell'ormonoterapia. Esistono inoltre problematiche relative alla standardizzazione dei metodi.

■ **Tipo istologico:** gli istotipi tubulari, midollare, adenoidocistico, apocrino, in assenza di interessamento linfonodale e di altri segni di aumentato rischio metastatico, hanno una prognosi favorevole. Deve comunque essere sottolineato che i carcinomi midollari sono rari e la diagnosi, difficile, richiede parametri istologici ben precisi. Questi tumori rappresentano infatti meno dell'1% di tutti i carcinomi mammari.

■ **Invasione vascolare:** l'invasione vascolare (definita come presenza di chiari segni di invasione in almeno dieci campi microscopici) non è universalmente accettata come fattore prognostico, ma in diversi studi è stata riportata essere predittiva di una peggiore sopravvivenza libera da riprese e sopravvivenza globale nelle pazienti N<sup>-</sup> e con altri fattori di rischio quali il grado istologico, le dimensioni del tumore e lo stato dei recettori ormonali. Recentemente è stato evidenziato che nelle donne con tumori della mammella operabili (N<sup>-</sup> e N<sup>+</sup>) l'invasione vascolare era predittiva di una peggiore sopravvivenza libera da malattia invasiva e di sopravvivenza globale in presenza di altri fattori prognostici sfavorevoli.

■ **Stato di *HER2*:** la sovraespressione di *HER2* all'immunoistochimica o l'amplificazione genica di *HER2*, presenti in circa il 15-20% dei carcinomi mammari, rappresentano un consolidato fattore prognostico e un fattore predittivo di risposta ai farmaci anti-*HER2* (per es. trastuzumab, lapatinib, pertuzumab) e verosimilmente di resistenza al tamoxifene. È estremamente importante che la determinazione venga effettuata in laboratori accreditati. I due metodi più utilizzati sono quello immunoistochimico, che valuta l'eventuale sovraespressione del recettore *HER2*, e l'ibridazione *in situ* mediante fluorescenza (FISH), che misura l'amplificazione del gene. Il tumore viene definito *HER2*-positivo se con la metodica immunoistochimica viene data una positività di 3+ o se c'è un'amplificazione genica con la metodica FISH. Nei casi risultati 2+ è importante eseguire la valutazione dell'amplificazione genica.

■ **Stato dei recettori ormonali:** è importante definire lo stato dei recettori sia estrogenici sia progestinici e riportare la percentuale delle cellule positive che deve essere valutata come una variabile quantitativa continua. Esiste una relazione tra i livelli dei recettori e i



benefici ottenuti con i trattamenti ormonali sia nella malattia metastatica sia nel *setting* adiuvante e neoadiuvante. Pertanto, i tumori con elevati livelli di recettori sono quelli che hanno maggiori probabilità di beneficiare di una terapia ormonale, anche se molti altri fattori possono influenzare l'ormonoresponsività dei tumori come lo stato di *HER2*, il grado istologico e il Ki67.

## Esami richiesti per la stadiazione del carcinoma mammario

---

La stadiazione del cancro mammario è inizialmente clinica, si avvale dell'esame obiettivo (ispezione e palpazione), degli esami radiologici (mammografia, ecografia mammaria e dei cavi ascellari bilateralmente) e successivamente istopatologica; vi sono però ulteriori accertamenti preoperatori necessari per verificare l'idoneità della paziente al tipo di trattamento programmato e per escludere oppure accertare la presenza di comorbidità.

Le indagini alle quali viene riconosciuto un ruolo sono:

- *radiografia del torace*: rientra fra gli esami eseguiti come routine preoperatoria, ma può anche cogliere la presenza di lesioni metastatiche polmonari;
- *ecografia addominale*: permette una valutazione addominale completa senza necessità di esporre la paziente a radiazioni ionizzanti ed è un'ottima metodica per la valutazione del parenchima epatico;
- *scintigrafia ossea*: molto sensibile nell'individuazione di metastasi;
- *esami di laboratorio*: alcuni fanno parte della normale routine preoperatoria, altri, i cosiddetti marcatori tumorali (CA 15-3, CEA, CA 125) sono esami che consentono di dosare la concentrazione di alcune sostanze di natura proteica prodotte da alcuni tumori. In presenza di un tumore, aumenta la concentrazione di queste sostanze, ma essendo degli indici aspecifici non sono diagnostici e molte volte danno origine a falsi positivi o negativi.

La risonanza magnetica mammaria non è raccomandata come indagine di complemento a mammografia e a ecografia mammaria.

La RM mammaria, che costituisce la metodica più sensibile per la valutazione del tumore residuo dopo chemioterapia neoadiuvante, è da considerare una metodica integrata nella diagnosi differenziale tra cicatrice e recidiva, nella ricerca di un carcinoma occulto e nella stadiazione locoregionale (multicentricità, multifocalità, infiltrazione del muscolo pettorale, linfonodi regionali).

Stadiazione clinica e valutazione anatomo-patologica rappresentano gli elementi fondamentali per la prognosi. Quando il cancro è confinato alla mammella, il tasso di guarigione clinica è dell'87%. Quando sono interessati i linfonodi ascellari il tasso scende al 40-60% a 5 anni, per raggiungere il 25% dopo 10 anni. L'ormonoresponsività è un fattore prognostico di grande importanza, soprattutto per le pazienti che presentano una recidiva o una diffusione metastatica della malattia. Infatti, pazienti con tumori recettori-positivi hanno un decorso più favorevole dopo mastectomia di quelle con tumori recettori-negativi.

## Terapia

Il trattamento del tumore della mammella si avvale oramai di un approccio *multidisciplinare* poiché richiede la collaborazione e l'interazione tra vari specialisti. In opposizione al passato, quando la terapia della neoplasia mammaria era unicamente di pertinenza chirurgica, oggi deve essere concepita con un approccio multimodale dove, oltre alla chirurgia, rivestono un ruolo altrettanto importante la radioterapia, la chemioterapia, l'endocrinoterapia (o ormonoterapia) e l'immunoterapia.

Tuttavia ancora oggi, spesso, l'intervento chirurgico rappresenta il trattamento principale e iniziale del carcinoma mammario, ma questo sarà tanto più corretto quanto più adeguate saranno le informazioni che il chirurgo generale otterrà dal radiologo e dal patologo. Come già accennato nel caso delle lesioni non palpabili, ma valido anche per la ricerca del linfonodo sentinella, importante sarà la collaborazione con il medico nucleare. Sempre più spesso, per garantire un miglior outcome estetico, l'intervento chirurgico viene pianificato ed eseguito in collaborazione con il chirurgo plastico.

Alla fine del percorso chirurgico vi è un meeting durante il quale collegialmente tutte le figure chiamate in causa (chirurgo, oncologo, radioterapista, radiologo, anatomopatologo, chirurgo plastico, fisiatra e genetista) pianificano il trattamento successivo alla chirurgia sulla base dei dati dell'esame istologico definitivo.

Nel caso di neoplasie localmente avanzate oppure metastatiche la terapia ha solo intenti palliativi e non più curativi. Infatti i principali fattori che determinano e condizionano i risultati del trattamento primitivo sono: l'estensione della malattia e l'aggressività biologica della neoplasia.

L'intervento chirurgico si compone oramai di due tempi separati tra loro: uno mammario, finalizzato all'asportazione radicale della neoplasia mammaria, e uno ascellare, per valutare l'interessamento neoplastico dei linfonodi. Fortunatamente la chirurgia mammaria è diventata sempre più conservativa permettendo risultati sovrapponibili a quella più demolitiva del passato, in termini di guarigione e di curabilità della malattia, ma offrendo risultati estetici sempre migliori anche grazie all'avvento delle moderne tecniche di chirurgia oncoplastica.

### **Terapia del carcinoma non invasivo (*in situ*)**

Di solito, la chirurgia è il primo trattamento del carcinoma duttale *in situ* (DCIS); il tipo di intervento che viene consigliato prevede una chirurgia conservativa della mammella seguita generalmente da radioterapia o la mastectomia semplice,

seguita da eventuale ricostruzione immediata (vi sarà l'indicazione a eseguire l'intervento di mastectomia qualora esistano fattori di rischio: presenza di necrosi, lesione di alto grado, estensione della malattia). Nel DCIS le cellule tumorali non si estendono al di fuori del dotto nel tessuto circostante o in altre parti del corpo. Per questa ragione, abitualmente non è necessario rimuovere ed esaminare il linfonodo sentinella, come invece è richiesto in caso di tumore invasivo. Se viene eseguita una mastectomia è utile esaminare il linfonodo sentinella. In alcuni casi di DCIS, il patologo identifica all'esame istologico definitivo anche delle aree di tumore duttale invasivo. In questo caso, il trattamento successivo sarà diverso e si renderà necessario esaminare il linfonodo sentinella. Questa è la ragione per cui in caso di mastectomia è utile procedere direttamente all'analisi del linfonodo sentinella: dopo una mastectomia, infatti, tecnicamente non è più possibile eseguire la biopsia del linfonodo sentinella. La scelta della chirurgia conservativa appare appropriata per neoplasie di piccole dimensioni e localizzate in un unico quadrante della mammella. In casi particolari, può essere proposto un protocollo postoperatorio di prevenzione farmacologica.

In caso di carcinoma lobulare *in situ* (LCIS) le opzioni terapeutiche includono: (1) la sorveglianza clinico-radiologica con mammografia ogni 6-12 mesi; (2) la chemioprevenzione; (3) la mastectomia profilattica bilaterale.

### ***Classificazione anatomico-patologica delle neoplasie in situ***

- DIN: neoplasia duttale intraepiteliale (carcinoma *in situ*).
  - Grado 1A (DIN 1A) = atipia epiteliale piatta.
  - Grado 1B (DIN 1B) = iperplasia duttale atipica.
  - Grado 1C (DIN 1C) = neoplasia duttale intraepiteliale ben differenziata (grado 1).
  - Grado 2 (DIN 2) = neoplasia duttale intraepiteliale moderatamente differenziata (grado 2).
  - Grado 3 (DIN 3) = neoplasia duttale intraepiteliale scarsamente differenziata (grado 3).
- LIN: neoplasia lobulare intraepiteliale.
  - LIN 1 = neoplasia lobulare intraepiteliale grado 1.
  - LIN 2 = neoplasia lobulare intraepiteliale grado 2.
  - LIN 3 = neoplasia lobulare intraepiteliale *in situ*.

### ***Terapia chirurgica del carcinoma operabile della mammella***

Il trattamento del carcinoma della mammella è oggi volto al paradigma del “minimo trattamento efficace” ovvero a un approccio sempre più conservativo nei confronti della preservazione della mammella, ma che al tempo stesso consenta lo stesso livello di controllo locale della malattia, guarigione dalla malattia e acquisizione di tutti i dati utili per la stadiazione.

### ***Terapia chirurgica conservativa***

La chirurgia conservativa del carcinoma mammario è oramai una realtà indiscutibile: la sua legittimità oncologica è stata ampiamente dimostrata e garantisce tassi di sopravvivenza identici alla mastectomia secondo Halsted.

Chirurgia conservativa significa possibilità di conservare la mammella rimuovendo solo la porzione di ghiandola mammaria e, ove necessario, di cute, il tutto garantendo una radicalità oncologica e offrendo inoltre un rispetto dell'aspetto estetico. Questa procedura è indicata per neoplasie di dimensioni limitate; oggi non esiste più un valore di cut-off che ne controindichi l'esecuzione

poiché le variabili analizzate saranno altre: rapporto tumorale/volume mammario, dimensioni della neoplasia e localizzazione del tumore. Vi sono inoltre altri fattori che devono essere tenuti in considerazione nella pianificazione dell'intervento chirurgico, come un risultato estetico non accettabile per la paziente, fattori che potrebbero interferire nella sorveglianza postoperatoria, un tumore multicentrico (ovvero localizzato in quadranti differenti della stessa mammella), o specifiche controindicazioni alla radioterapia: tutti questi fattori controindicano l'esecuzione di una terapia conservativa.

La provata efficacia delle radiazioni ionizzanti, nella sterilizzazione di eventuali foci neoplastici residui e delle stazioni linfonodali, ha indotto recentemente alcuni chirurghi a prendere in considerazione interventi chirurgici più limitati.

Il termine di chirurgia conservativa spesso è ancora idealmente associato a quello di quadrantectomia, detta anche intervento di Veronesi (che fu il primo a descriverne la tecnica): essa consisteva nell'asportazione di un ampio settore della ghiandola mammaria con la cute sovrastante la lesione e la fascia del muscolo grande pettorale. Oggi, pur restando in auge il termine, gli interventi sono meno invasivi, poiché consistono nella completa rimozione della lesione e di parte di tessuto "sano" circostante, ottenendo però dei margini attorno alla neoplasia istologicamente indenni.

Il problema dei margini di resezione merita particolare attenzione e, soprattutto negli ultimi anni, si è assistito a un imponente dibattito in letteratura e tra gli addetti ai lavori su quali fossero le definizioni corrette di margini "positivi" e "negativi". Pur non essendoci ancora un'uniformità e una definizione universalmente accettata, oggi si ritengono margini "negativi" quelli che non presentano residui tumorali all'esame istologico definitivo (*no ink on margins*). Residui macro- o microscopici del tumore primitivo sui margini di resezione inducono alti tassi di recidiva neoplastica locale. Non è invece ben definito il rapporto fra istotipo e misura ottimale del margine libero e resta incerto anche il rapporto fra margine positivo e rischio di malattia sistemica, anche se è ragionevole ipotizzare un nesso causale tra le due cose.

La scelta di un intervento demolitivo come la mastectomia totale rappresenta la scelta migliore qualora la quadrantectomia non fornisca garanzie sulla negatività dei margini di resezione.

Recentemente è stato introdotto il concetto della chirurgia oncoplastica; questa è una disciplina relativamente giovane, nata per coniugare le necessità di una corretta chirurgia oncologica (ampi margini di resezione, valutazione dei linfonodi del cavo ascellare ecc.), con il rispetto della cosmesi finale. Originariamente veniva effettuata da un team composto da un chirurgo oncologo e da un chirurgo plastico. Questi specialisti si interfacciavano nella gestione di pazienti con carcinoma mammario in mammelle generalmente voluminose alle quali un'ampia resezione chirurgica della neoplasia avrebbe causato una vistosa asimmetria. La cooperazione delle due figure chirurgiche permetteva di asportare la lesione neoplastica e di "ricostruire" la mammella operata, bilanciando il divario delle due mammelle con una mastoplastica riduttiva e/o mastopessi controlaterale atta a minimizzare le eventuali differenze.

Tali procedure avvenivano durante lo stesso intervento e la paziente si avvantaggiava di una cosmesi completamente ricostituita sin dal postoperatorio. Oggi è nata una nuova figura, quella del chirurgo oncoplastico, in grado di coniugare competenze selettive nel campo della chirurgia oncologica e grande senso estetico derivante dalle competenze in chirurgia plastica.

Sempre nell'ottica di un intervento conservativo in alcuni casi può essere proposto un trattamento chemioterapico preoperatorio (neoadiuvante) al fine di ridurre il volume della neoplasia (Figg. 16.31, 16.32).

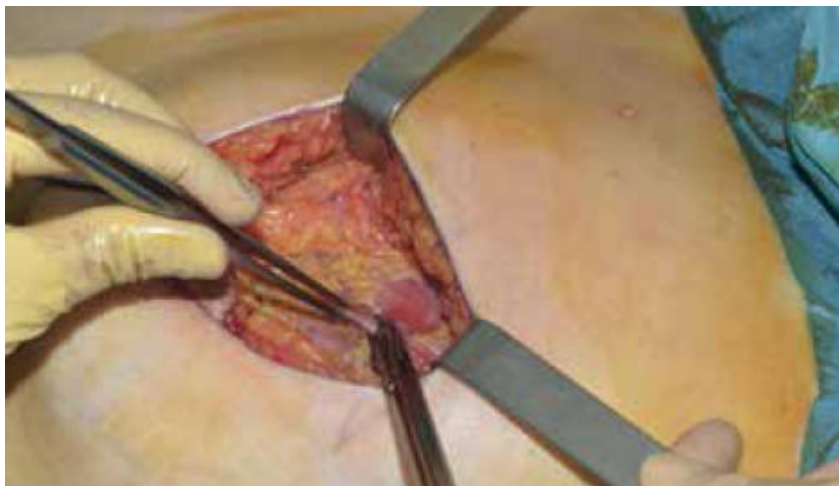


**Fig. 16.31.** Terapia chirurgica conservativa del carcinoma mammario.

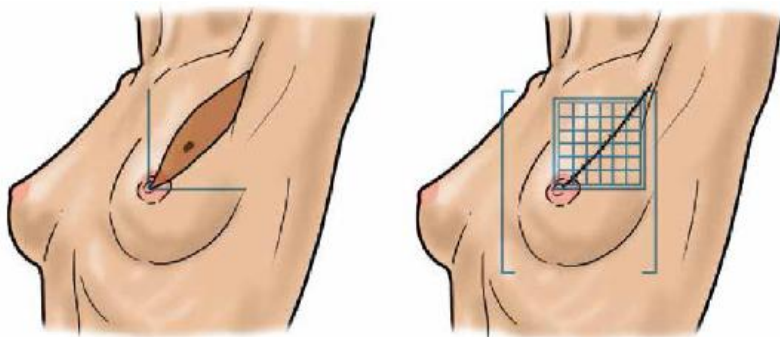


**Fig. 16.32.** Rappresentazione schematica dell'intervento di quadrantectomia e del successivo centraggio della griglia per la radioterapia.

### ***Terapia chirurgica demolitiva (mastectomia)***

Per chirurgia demolitiva si intende l'asportazione completa della ghiandola mammaria. Vi è stata un'evoluzione della tecnica chirurgica negli anni.

■ **Mastectomia radicale secondo Halsted:** consisteva nell'asportazione della ghiandola mammaria con ampia parte di cute sovrastante comprendente il complesso areola-capezzolo, mantenendosi almeno a 3-4 cm dal margine tumorale, i muscoli pettorali grande e piccolo e i linfonodi ascellari di I, II e III livello. Questo tipo di intervento viene oggi eseguito solo in caso di infiltrazione muscolare da parte della neoplasia.

■ **Mastectomia radicale modificata secondo Patey:** prevede l'asportazione della cute come per la Halsted, della ghiandola e del solo muscolo piccolo pettorale; linfadenectomia ascellare di I, II e III livello.

■ **Mastectomia radicale modificata secondo Madden (Fig. 16.33):** prevede l'asportazione della cute come per la Halsted, della ghiandola mammaria *in toto* e

dei linfonodi ascellari di I, II e III livello con conservazione di entrambi i muscoli pettorali. Oggigiorno quest'ultima tecnica di mastectomia è quella maggiormente impiegata.

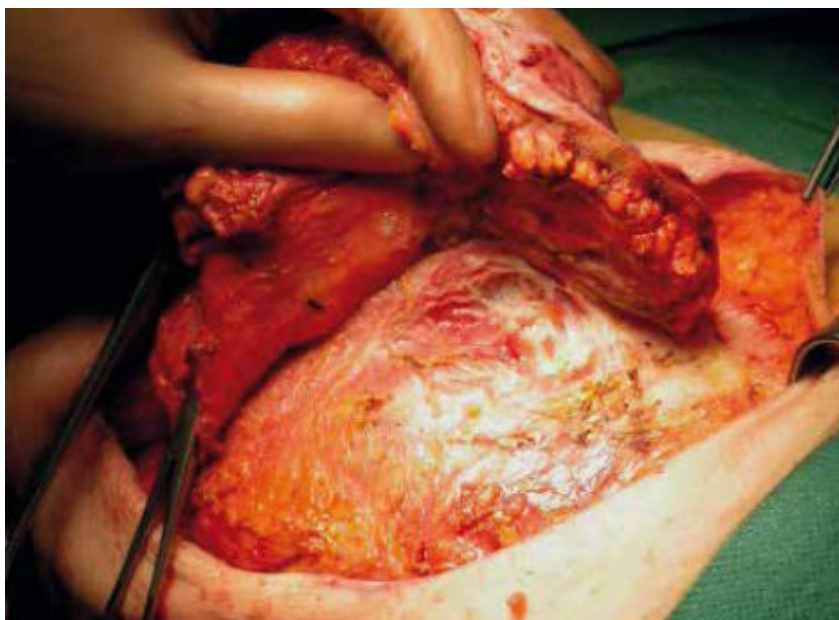


**Fig. 16.33.** Mastectomia radicale.

Le principali indicazioni all'intervento di mastectomia sono: malattia multicentrica, malattia localmente avanzata, estesi carcinomi duttali *in situ* nei quali risulta difficile ottenere un sicuro margine negativo con la chirurgia conservativa, pazienti che non possono essere sottoposte alla radioterapia postoperatoria (collagenopatie in fase attiva, pregresso trattamento radioterapico, donne ai primi mesi di gravidanza). Pazienti anziane, scarsamente autonome, possono accettare la mastectomia come un'alternativa preferibile alla terapia chirurgica conservativa associata alla radioterapia.

Si stanno sviluppando soprattutto negli ultimi anni alcune tecniche di mastectomia conservativa; questi termini, pur apparendo in opposizione tra loro, indicano un'asportazione totale della ghiandola mammaria associata a una preservazione della cute (*skin-sparing mastectomy*) oppure del complesso areola-capezzolo (*skin-nipple sparing mastectomy*) (Fig. 16.34). Queste tecniche, associate a una ricostruzione mammaria immediata, garantiscono un ottimo outcome estetico e risultano ben accettate dalle pazienti.





**Fig. 16.34.** (a, b) Immagini intraoperatorie di *skin-nipple sparing mastectomy*.

Tutte le volte che viene proposto un intervento di mastectomia bisogna prendere in considerazione l'ipotesi di una ricostruzione mammaria che può essere immediata mediante l'utilizzo di protesi definitive o di espansore, oppure differita a un secondo momento a giudizio del chirurgo plastico (Fig. 16.35).

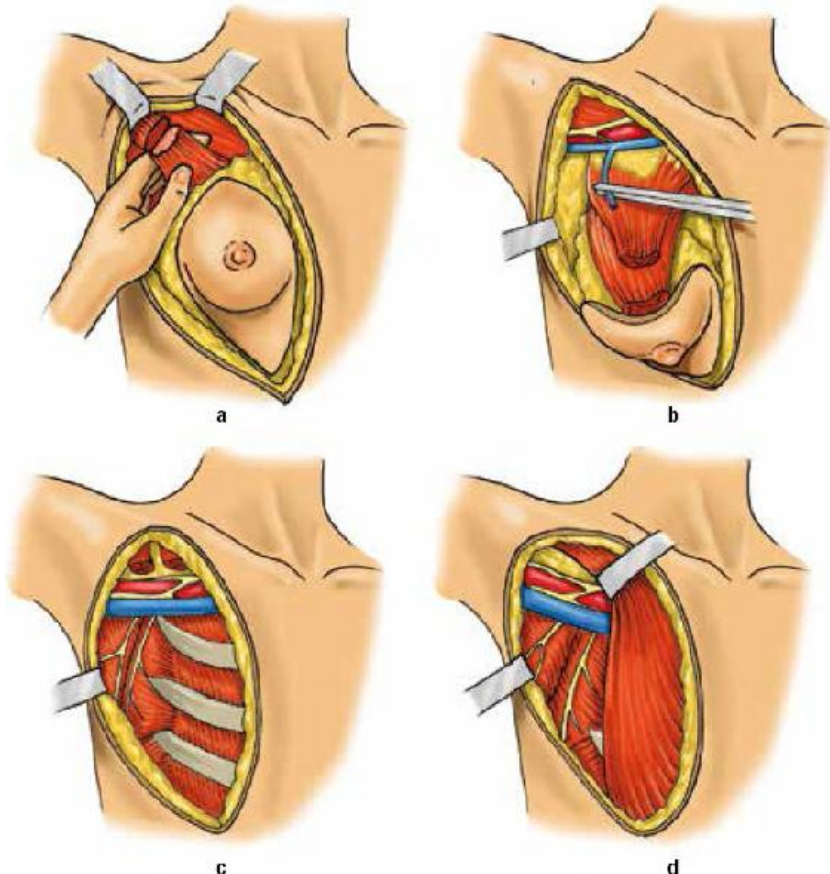


**Fig. 16.35.** (a) Incisione cutanea e primo tempo dell'intervento di mastectomia radicale; (b) sono state sezionate le inserzioni del muscolo grande pettorale all'omero e del muscolo piccolo pettorale alla coracoide; dopo incisione della fascia clavicoraco-ascellare si procede alla linfadenectomia lungo i vasi dell'ascella; (c) aspetto della parete toracica dopo intervento di mastectomia radicale; (d) aspetto del campo operatorio dopo mastectomia radicale modificata.

### ***Terapia dei linfonodi del cavo ascellare***

Per più di un secolo la chirurgia del cavo ascellare, necessaria per il trattamento del carcinoma mammario, era sinonimo di linfadenectomia ascellare completa, che ha rappresentato per lungo tempo la terapia standard per i pazienti con cancro della mammella. Lo stato dei linfonodi ascellari, infatti, veniva considerato, e in parte lo viene ancora, uno dei più importanti fattori prognostici per la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da malattia.

Negli ultimi 20 anni la chirurgia senologica, soprattutto quella del cavo ascellare, ha subito un notevole mutamento in senso conservativo.

Grazie agli studi di Cabanas prima e di Giuliano in seguito, nel 1994 è stata pubblicata la prima esperienza di biopsia del linfonodo sentinella nel carcinoma mammario con utilizzo di colorante vitale. Negli anni successivi la metodica si è progressivamente diffusa sino a rendere la biopsia del linfonodo sentinella lo standard di cura del carcinoma mammario in stadio iniziale.



Il linfonodo sentinella è definito come il primo linfonodo che riceve la linfa proveniente dalla sede tumorale ed è ritenuto quindi predittivo dello stato di tutto il cavo ascellare. In base al principio per cui vi è una presunta progressione sequenziale delle cellule tumorali nei vasi linfatici, se il linfonodo sentinella è indenne da metastasi, verosimilmente anche tutto il compartimento linfonodale in quella sede non è stato ancora coinvolto dal tumore. Nel circolo linfatico proveniente dal tumore, le cellule metastatiche seguono il principio della progressione sequenziale. Questo significa che tali cellule nella maggior parte dei casi giungono al linfonodo più vicino alla sede del tumore e da lì migrano progressivamente ai linfonodi successivi.

Il linfonodo sentinella può essere identificato con diverse tecniche; le più utilizzate sono la marcatura mediante micromolecole di albumina marcate con  $^{99m}\text{Tc}$  o l'utilizzo di coloranti vitali come il blu di metilene. Con l'utilizzo del radiocolloide la paziente viene sottoposta, in genere il giorno prima o la mattina stessa (con mezza dose) dell'intervento chirurgico, a una linfo-scintigrafia segmentaria (Fig. 16.36), che consente l'identificazione del linfonodo sentinella.

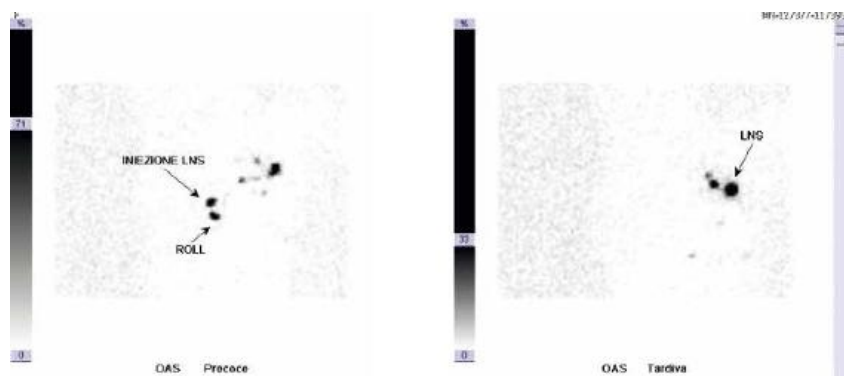


**Fig. 16.36.** Linfo-scintigrafia segmentaria ( $^{99m}\text{Tc}$  Nanocolloidi 20 MBq).

La procedura prevede l'iniezione di una minima quantità (0,3-0,8 mCi) di tecnezio marcato e processato con micromolecole di albumina, diluito in circa 1 cc di soluzione fisiologica sterile, in sede intradermica peritumorale o periareolare. Una scintigrafia con gamma camera viene effettuata successivamente per identificare il linfonodo sentinella e marcare sulla cute della regione ascellare la proiezione del linfonodo sentinella, aiutando pertanto il chirurgo nella scelta della sede dell'incisione cutanea ascellare.

Incisa la cute, previa apertura della fascia ascellare, la ricerca del linfonodo sentinella marcato con radiofarmaco si esegue con l'ausilio di una gamma camera dedicata (sonda Neoprobe).

La tecnica del mappaggio riesce, in mani esperte, a identificare il linfonodo sentinella in più del 95% dei casi (Figg. 16.37, 16.38). L'uso di entrambe le metodiche, ovvero il nanocolloide e il colorante, sembra aumentare la percentuale di successo. Recentemente è stata individuata una nuova metodica per l'individuazione del linfonodo sentinella (Fig. 16.39) che si basa sull'osservazione transcutanea intraoperatoria della fluorescenza di un colorante vitale, il verde di indocianina, attraverso una camera dedicata. La procedura prevede l'iniezione intradermica periareolare del colorante che, una volta drenato attraverso il circolo linfatico, permette l'individuazione della via linfatica fino al raggiungimento della prima stazione linfonodale.

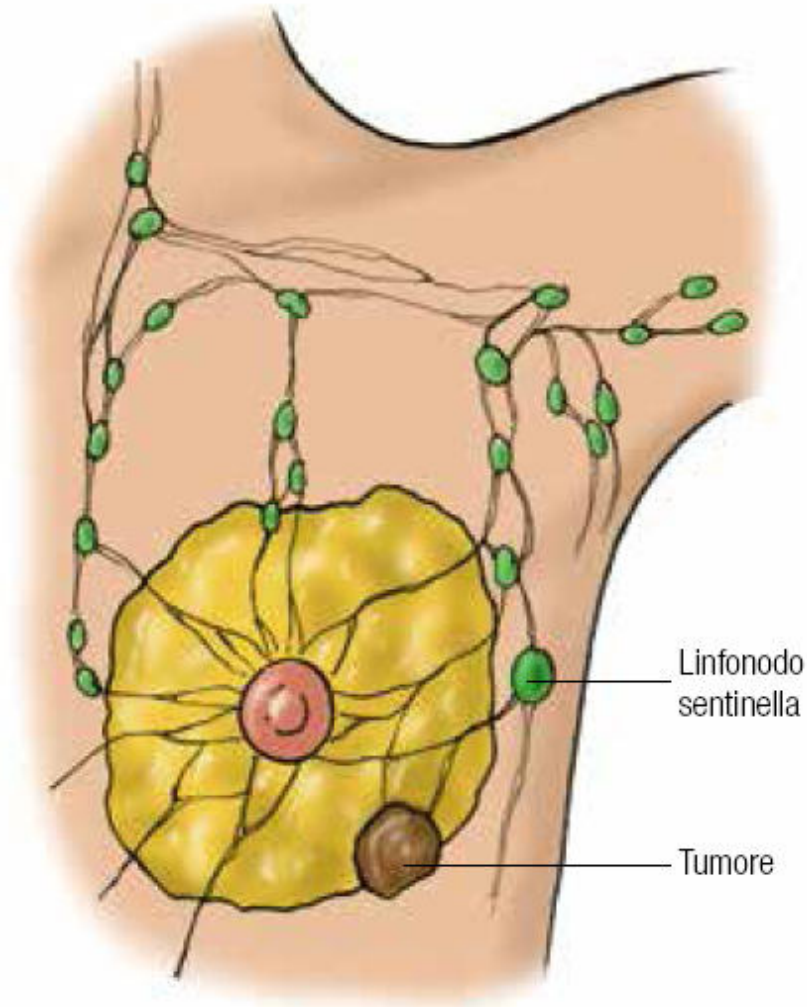


**Fig. 16.37.** Rappresentazione schematica del linfonodo sentinella nel costante rapporto anatomico fra tumore e vie linfatiche.

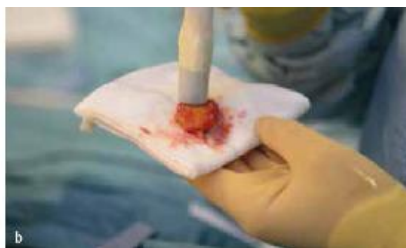


**Fig. 16.38.** (a, b) Tecnica di identificazione radioguidata del linfonodo sentinella.

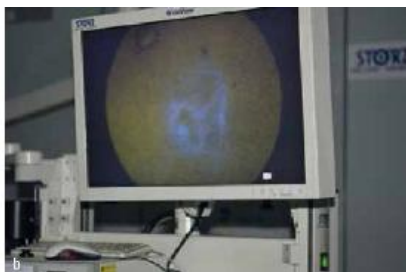


**Fig. 16.39.** (a, b) Tecnica di identificazione del linfonodo sentinella con fluorescenza mediante verde di indocianina.

Quando identificato, il valore predittivo del linfonodo sentinella in caso di negatività è superiore al 95%. Il linfonodo o i linfonodi così identificati vengono sottoposti a esame istologico (estemporaneo o definitivo) (Fig. 16.40) per la valutazione di eventuali cellule metastatiche. Secondo l'ultima classificazione AJCC le metastasi nel linfonodo sentinella vengono distinte in macrometastasi (N1, metastasi di dimensioni maggiori di 2 mm), micrometastasi (N1mi, metastasi di dimensioni comprese tra 0,2 e 2 mm) e in cellule tumorali isolate (N0i+, singole cellule o cluster di cellule metastatiche inferiori a 0,2 mm). In base a questa classificazione, negli ultimi anni la letteratura scientifica si è interrogata sul ruolo prognostico delle cellule tumorali isolate e delle micrometastasi, concludendo il loro basso impatto prognostico e conseguentemente indicando la non necessità in questi ultimi due casi di procedere alla dissezione ascellare.



**Fig. 16.40.** (a, b) Esame istologico estemporaneo del linfonodo sentinella.

Nel caso in cui invece il linfonodo sentinella risulti metastatico, al di fuori di studi clinici controllati, si rende necessario sottoporre la paziente alla dissezione ascellare completa. Tecnicamente, la linfadenectomia ascellare completa prevede l'asportazione di tutto il tessuto adiposo contenuto nel cavo ascellare preservando le strutture nobili dell'ascella (vena ascellare, nervo toracico lungo e fascio vascolo nervoso toraco-dorsale) (Fig. 16.41).



**Fig. 16.41.** Immagine intraoperatoria durante linfadenectomia ascellare.

La dissezione del compartimento linfonodale ascellare può provocare in una piccola percentuale di pazienti (5-10%) spiacevoli complicanze, quali linfedema, dolore, parestesie, linfoceli, impotenza funzionale dell'arto superiore omolaterale. Il linfedema è un disturbo cronico dovuto alla stasi linfatica dell'arto superiore che può presentarsi in forma lieve o grave e che richiede un percorso fisioterapico dedicato. Si manifesta con edema più o meno evidente del braccio ed è legato all'ostacolato deflusso linfatico a livello dell'arto superiore privato dei linfonodi di drenaggio ascellare. Le controindicazioni alla biopsia del linfonodo sentinella sono elencate nella [Tabella 16.5](#).

**Tab. 16.5.** Controindicazioni alla biopsia del linfonodo sentinella.

- Carcinoma infiammatorio
- Linfonodi ascellari positivi (ecografia ed esame citoistologico)
- Carcinoma *in situ* (in relazione alle dimensioni)

### **Terapia radiante**

Già gli studi condotti in Italia negli anni Settanta avevano evidenziato come ci fossero tassi di recidiva locale e di sopravvivenza globale sovrapponibili comparando pazienti sottoposte a mastectomia a quelle sottoposte a terapia conservativa, purché in quest'ultimo caso si associasse sempre la radioterapia. Gli studi successivi hanno confermato queste conclusioni indicando nella radioterapia uno strumento in grado di ridurre l'incidenza delle recidive locali e di migliorare la sopravvivenza.

Pertanto la radioterapia viene considerata una terapia complementare all'atto chirurgico in quanto a "sterilizzare" il parenchima mammario residuo dopo chirurgia conservativa distruggendo eventuali cellule tumorali presenti a distanza dal focolaio tumorale primitivo. Le modalità più diffuse di radioterapia per il trattamento del carcinoma mammario sono la radioterapia a fasci esterni, la

brachiterapia e la radioterapia intraoperatoria.

Importante è la pianificazione del trattamento radioterapico che prevede l'esecuzione di una TC di centratura per stabilire con precisione la determinazione dei volumi da trattare e la distribuzione delle radiazioni che dovrebbero adeguatamente coprire il volume a rischio, erogare una dose omogenea attraverso i tessuti bersaglio, evitare la sovrapposizione o l'inadeguata apposizione dei campi e minimizzare la dose che raggiunge il cuore e i polmoni (Fig. 16.42).

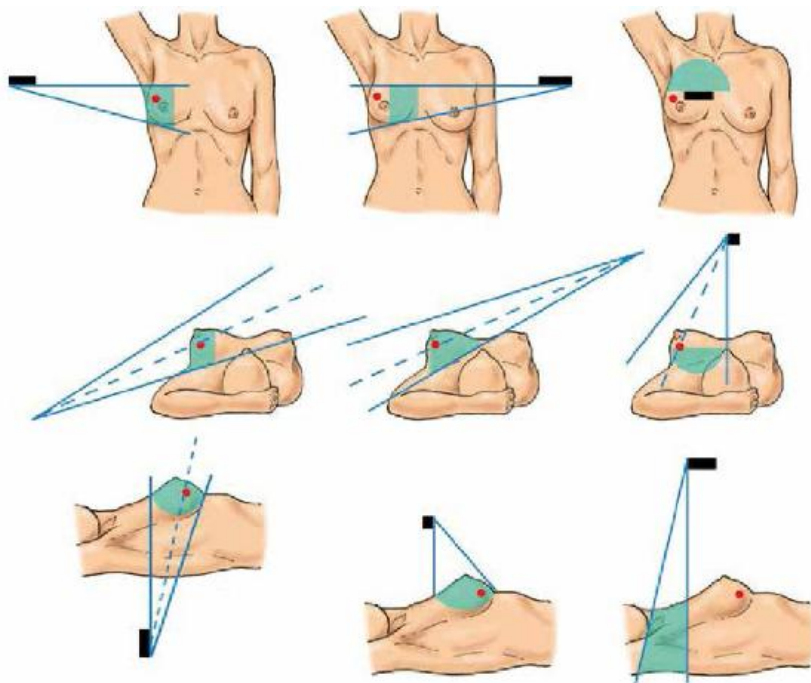


**Fig. 16.42.** Tecnica di radioterapia dopo terapia conservativa della mammella.

Il chirurgo, dopo l'asportazione del tumore, procede con il posizionamento sui margini del letto tumorale di clip metalliche amagnetiche che consentono, durante la fase di centratura, di ben individuare l'area pregressa sede del tumore.

Il tessuto mammario residuo dovrebbe essere trattato con una dose totale da 50 a 60 Gy (frazionata in 2 Gy al giorno per 25-30 applicazioni consecutive), di cui 50 Gy sulla ghiandola mammaria *in toto* e 10 Gy come boost sul letto tumorale.

Le complicanze dopo radioterapia comprendono iperemia ed edema cutaneo e più raramente nausea e fatigue.

La radioterapia può avere effetto benefico in caso di metastasi ossee prevenendo le fratture patologiche nelle sedi delle localizzazioni metastatiche e può essere utilizzata nel trattamento delle metastasi cerebrali (stereotassi).

Esistono tuttavia precise controindicazioni alla radioterapia che condizionano quindi, inevitabilmente, l'opzione per il trattamento demolitivo. Queste sono rappresentate da alcune collagenopatie, da precedenti terapie radianti al polmone, alla parete toracica o alla mammella e dalla gravidanza, che è una controindicazione assoluta alla radioterapia.

La radioterapia può essere eseguita anche dopo mastectomia per coadiuvare il

controllo locoregionale ottenuto con la chirurgia demolitiva. Il trattamento radioterapico dopo mastectomia con o senza ricostruzione viene proposto quando il tumore primitivo è localmente avanzato, quando il tumore è maggiore di 5 cm o, a livello ascellare, quando i linfonodi ascellari metastatici sono 4 o più.

La radioterapia della parete toracica e dei linfonodi regionali dopo mastectomia diminuisce l'incidenza di recidive locoregionali, anche se ciò non determina un miglioramento della sopravvivenza globale.

Si deve ricordare che il percorso radioterapico dopo mastectomia deve essere ben pianificato, poiché le pazienti sottoposte al posizionamento di espansore sottomuscolare, nella maggior parte dei centri di radioterapia, non possono essere irradiate per la non omogeneità di distribuzione della dose radiante.

Complicanze temibili della radioterapia dopo mastectomia sono una maggiore tossicità a livello cutaneo, cardiaco e polmonare e soprattutto un netto aumento della percentuale di linfedema dell'arto superiore quando la radioterapia si associa alla linfadenectomia ascellare. Le pazienti sottoposte a questo tipo di trattamento combinato dovrebbero essere dunque indirizzate a un centro fisiatrico e fisioterapico per poter essere monitorate e trattate accuratamente.

### ***Terapia sistemica adiuvante***

L'atto chirurgico viene quasi costantemente completato da un trattamento sistemico adiuvante con l'obiettivo di ottenere una significativa riduzione del rischio di recidiva locale o a distanza e con forte impatto sulla sopravvivenza. La polichemioterapia insieme con la terapia endocrina e con la terapia biologica possono essere variamente utilizzate e associate nella singola paziente con un'attenta valutazione dei fattori prognostici (diametro del tumore, stato e numero di linfonodi metastatici, istologia, grado istologico, attività proliferativa, stato dei recettori ormonali, stato di *HER2*, invasione vascolare, età della paziente), dei benefici e degli effetti collaterali attesi dal trattamento, delle comorbidità e, infine, della preferenza della paziente. Attualmente i carcinomi mammari vengono classificati anche in base ai loro profili di espressione genica, in cinque sottogruppi: luminali A, luminali B, *HER2*, *basal-like*, a ognuno dei quali corrisponde una specifica prognosi e una scelta terapeutica differente:

- luminali A: recettori ormonali positivi, *HER2* negativo e bassa attività proliferativa;
- luminali B (*HER2* negativi): recettori ormonali positivi, *HER2* negativo e alta attività proliferativa;
- luminali B (*HER2* positivi): recettori ormonali positivi, *HER2* sovraespresso o amplificato;
- *HER2*-positivi: *HER2* sovraespresso o amplificato ed entrambi i recettori ormonali negativi;
- tripli negativi: assenza di espressione dei recettori ormonali e negatività di *HER2*.

■ **Ormonoterapia:** l'ormonoterapia adiuvante, postchirurgica, è indicata per le pazienti con tumori endocrinoresponsivi, che esprimono cioè i recettori per estrogeni e progesterone. Il tipo di terapia ormonale viene stabilito in rapporto allo stato menopausale della paziente. L'efficacia terapeutica dei diversi farmaci ormonali è diversa a seconda delle caratteristiche biologiche dei casi trattati e delle eventuali sedi metastatiche.

Le principali categorie farmacologiche utilizzate sono le seguenti.

- Tamoxifene: è l'antiestrogeno più studiato e utilizzato in donne sia in premenopausa sia in postmenopausa con una riduzione significativa del rischio sia di recidiva sia di mortalità. Tra gli effetti collaterali causati dal tamoxifene,



solo occasionalmente sono stati evidenziati casi di tromboflebite, di piastrinopenia e di alterazioni della funzionalità epatica. Altri effetti collaterali sono le vampate di calore e il prurito. È descritto un aumento del rischio di sviluppo di adenocarcinoma invasivo dell'endometrio, perciò deve essere proposto un monitoraggio ginecologico annuale con controllo ecografico transvaginale.

- **Inibitori delle aromatasi:** è il trattamento di scelta nelle donne in postmenopausa. La sintesi degli estrogeni in questo tipo di pazienti ha luogo nei tessuti periferici, quali le ghiandole surrenaliche e il tessuto adiposo. In questi tessuti, l'androstenedione viene convertito in estrone e, in seguito, in estradiolo per mezzo dell'aromatasi. I farmaci più comunemente usati nella pratica clinica sono anastrozolo, letrozolo ed exemestane.

- **LH-RH analoghi:** indicati per le donne in premenopausa, sono farmaci analoghi dell'ormone rilasciante l'ormone luteinizzante (LH-RH). La somministrazione ciclica prolungata determina una progressiva riduzione della secrezione delle gonadotropine ipofisarie con secondaria inibizione della produzione estrogenica da parte delle ovaie. La menopausa indotta da tali farmaci è paragonabile a quella ottenuta con la castrazione chirurgica (ovariectomia) o radioterapica ma ha il vantaggio di essere un trattamento reversibile nella maggior parte dei casi.

■ **Chemioterapia:** è indicata come terapia aggiuntiva dopo il trattamento chirurgico nei tumori primitivi con linfonodi ascellari positivi, ma che sono stati trattati dalla chirurgia, associata o meno alla radioterapia, con intenti curativi. L'obiettivo della chemioterapia adiuvante è eradicare metastasi occulte a distanza e cellule neoplastiche residue, mentre ancora questi foci neoplastici sono piccoli a sufficienza da essere vulnerabili agli agenti antitumorali.

La tendenza attuale è la somministrazione di cicli di polichemioterapia, cioè un'associazione di più farmaci antiproliferativi.

L'impiego preoperatorio dei farmaci citotossici (chemioterapia neoadiuvante) è indicato in presenza di tumori di grandi dimensioni o tecnicamente non resecabili, nei quali la chemioterapia può portare a una riduzione di volume del tumore fino a renderlo operabile. Inoltre, anche in presenza di tumori resecabili, può essere vantaggioso iniziare la terapia medica al fine di ridurre il volume della neoplasia, portando un intervento da mutilante a conservativo. Rappresenta inoltre un test di efficacia *in vivo* del farmaco sulla neoplasia ancora in sede.

### ***Terapia del carcinoma localmente avanzato***

Il carcinoma della mammella localmente avanzato (Fig. 16.43) è una neoplasia che interessa estesamente la ghiandola mammaria e i linfonodi ascellari in assenza di metastasi a distanza; ha una prognosi sfavorevole.



Nella maggior parte dei casi, si presenta come una voluminosa neoplasia mammaria, spesso ulcerata e sanguinante, con edema della cute circostante spesso con rapporti di fissità rispetto ai piani profondi. Sono generalmente palpabili adenopatie ascellari.

Il trattamento di elezione del carcinoma mammario localmente avanzato è la combinazione dell'intervento chirurgico con intento citoreducente e la terapia farmacologica (chemioterapia neoadiuvante o adiuvante), la cui tempistica viene stabilita caso per caso in relazione al quadro clinico. Un ruolo di potenziamento terapeutico è lasciato alla radioterapia locoregionale e all'endocrinoterapia.

### ***Terapia chirurgica in regime di day surgery***

Per regime di ricovero in day surgery si intende l'organizzazione clinica e amministrativa che consente di eseguire una prestazione chirurgica con ricovero giornaliero si definisce one-day surgery quando è previsto anche il pernottamento del paziente per una sola notte.

Nel campo senologico molti sono gli interventi che possono essere eseguiti in regime di day surgery, dopo un'attenta valutazione specialistica chirurgica e anestesiológica.

Numerosi sono i requisiti che una procedura chirurgica deve avere per poter utilizzare il percorso di day surgery:

- *tecnici*: l'autonomia del paziente (capacità di alimentarsi, di prendersi cura di sé, alvo funzionante ecc.) deve essere presente al momento della dimissione. Valutazione e monitoraggio successivi devono avvenire in ambiente ambulatoriale. Le possibili complicanze devono essere rilevabili alla dimissione ed eventualmente gestibili ambulatorialmente dopo la dimissione senza rischi aggiuntivi per il paziente;
- *medici generali*: comorbidità minime per poter affrontare la dimissione in giornata;
- *logistici*: presenza di un accompagnatore per il trasporto e per la notte successiva all'intervento, possibilità di permanere nelle vicinanze dell'ospedale o risiedere vicino al presidio sanitario;
- *sociali*: adesione consapevole al percorso terapeutico (compliance) e comprensione delle istruzioni ricevute.

La maggior parte delle procedure chirurgiche per patologia mammaria possiede i requisiti sopra elencati; l'autonomia funzionale viene recuperata in poche ore dall'intervento e l'impiego delle moderne tecniche chirurgiche e anestesiológicas aumenta l'applicabilità di tale regime di ricovero.

Le eventuali complicanze possono essere evidenziate alla dimissione con attenta valutazione della paziente e possono essere spesso gestite in regime ambulatoriale. Si deve comunque sottolineare come tale regime di ricovero preveda la possibilità di ricovero ospedaliero ordinario nel reparto di pertinenza nel caso si presentasse la necessità medica o logistica.

La complicanza più temibile nel caso di chirurgia mammaria è il sanguinamento acuto, che generalmente si rileva nell'immediato postoperatorio.

Il percorso della day surgery prevede un primo tempo in cui si acquisisce il consenso informato e si illustra alla paziente il tipo di intervento, il modello organizzativo della day surgery stessa e le eventuali complicanze; si raccoglie inoltre l'anamnesi per una valutazione completa della fattibilità del percorso proposto. Vi è poi un secondo tempo in cui vengono eseguiti tutti gli esami



preoperatori necessari e un terzo tempo in cui viene eseguita la procedura chirurgica.

La patologia mammaria che più si presta a tale regime di ricovero è la patologia benigna, ma attualmente sta prendendo sempre più piede il trattamento chirurgico per patologia maligna.

Per quanto riguarda la patologia tumorale, le pazienti che vengono candidate alla day surgery hanno elevata compliance, giovane età e neoplasie iniziali, prevedendo un intervento chirurgico di quadrantectomia e biopsia del linfonodo sentinella.

Il trattamento può avvenire secondo due distinte modalità, ovvero in un singolo tempo esaminando il linfonodo sentinella intraoperatoriamente, oppure in due tempi distinti, eseguendo prima la biopsia del linfonodo sentinella e in un secondo tempo la quadrantectomia qualora il LNS fosse risultato negativo.

La prima modalità ha il vantaggio di permettere il trattamento chirurgico della maggior parte delle pazienti in un unico tempo, soprattutto nei casi di tumore molto piccolo (popolazione in cui si riscontra una maggiore percentuale di negatività linfonodale); è pertanto indicata nelle neoplasie T1 e particolarmente raccomandata nelle T1a e T1b.

Le controindicazioni assolute alla chirurgia mammaria in day surgery sono gli interventi lunghi e combinanti, che prevedono quindi anche il tempo plastico ricostruttivo contestuale, così come controindicazioni relative sono i tumori di dimensioni estese e la positività preoperatoria del cavo ascellare.

I vantaggi del trattamento in day surgery sono molteplici, dal punto di vista sia medico (per es. riduzione del rischio di infezioni ospedaliere, riduzione dei tempi di ripresa funzionale) sia psicologico-organizzativo (per es. ripresa precoce dell'attività quotidiana e lavorativa, riduzione della percezione della malattia).

## **Situazioni cliniche particolari**

### **Carcinoma mammario in gravidanza**

Il carcinoma della mammella associato alla gravidanza è definito come il carcinoma diagnosticato durante il periodo gravidico e sino a un anno dopo il parto. È una delle neoplasie maligne più comuni in gravidanza con un'incidenza di 1 ogni 1.000-3.000 gravidanze; circa il 15% delle neoplasie mammarie diagnosticate sotto i 35 anni si verifica in gravidanza. Nonostante le periodiche visite cliniche per la gravidanza, il ritardo diagnostico è frequente a causa della minore attendibilità dell'esame obiettivo dovuto ai cambiamenti fisiologici cui la mammella va incontro, ai controlli clinici maggiormente orientati su addome e pelvi e alle remore esistenti all'esecuzione di accertamenti diagnostici nel timore di determinare danni fetali. Un nodulo mammario riscontrato durante la gravidanza deve essere indagato con ecografia mammaria, eventuale esame microistologico e, nel caso di conferma del sospetto diagnostico o nel persistere del dubbio, con la mammografia che può essere eseguita anche durante il primo trimestre previa adeguata schermatura addominale.

Il trattamento chirurgico (Fig. 16.44) non si discosta, per indicazioni e tecnica, da quello consigliato al di fuori della gravidanza. Le condizioni della mammella in gravidanza rendono difficile la valutazione della reale estensione della malattia, in particolare della multicentricità. Particolare attenzione va posta, pertanto, nella scelta di una chirurgia di tipo conservativo che può essere proposta in caso di neoplasie inferiori a 3 cm o con un rapporto diametro tumorale/volume mammario favorevole nel secondo trimestre qualora sia previsto un trattamento sistemico o nel terzo trimestre, riservando la radioterapia a parto espletato. La biopsia del linfonodo sentinella è ancora oggetto di studio e i risultati proposti sono controversi. La radioterapia è controindicata per i suoi effetti teratogenici sul feto durante tutta la fase gestazionale. La chemioterapia è controindicata durante il primo trimestre per i possibili danni sull'organogenesi, mentre può essere somministrata nel secondo e terzo trimestre, con eccezione solo per alcuni farmaci. L'utilizzo dell'ormonoterapia non è raccomandata, così come la somministrazione di anticorpi monoclonali.

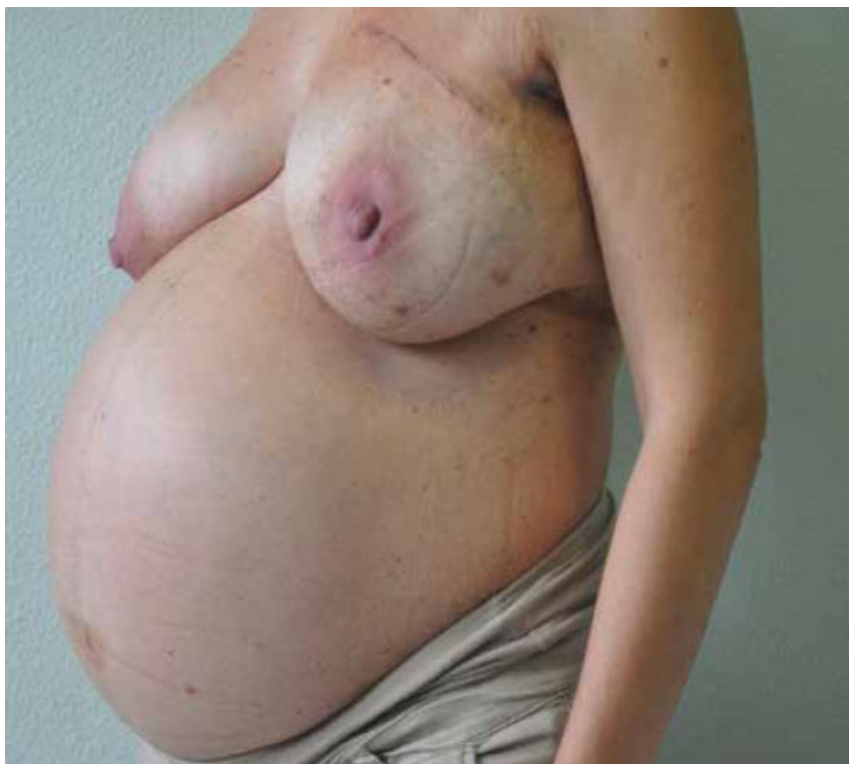


**Fig. 16.44.** Paziente di 44 anni alla 38<sup>a</sup> settimana gestazionale sottoposta a quadrantectomia supero-centrale sinistra con biopsia radioguidata del linfonodo sentinella omolaterale.

## **Carcinoma mammario maschile**

---

Il carcinoma mammario maschile è un tumore raro, che si manifesta più frequentemente intorno alla sesta-settima decade di vita, e

rappresenta circa l'1% di tutti i carcinomi mammari e meno dell'1% dei carcinomi nell'uomo. L'eziopatogenesi, come per la maggior parte dei tumori è multifattoriale in meno di un terzo dei casi è familiare e legata a mutazioni patogenetiche dei geni *BRCA1* e *BRCA2*. Le condizioni di squilibrio estrogeni/androgeni sono potenzialmente causali: insufficienza testicolare, terapie estrogeniche, iperprolattinemia, insufficiente detossificazione epatica degli estrogeni endogeni (cirrosi, schistosomiasi), obesità. Anche le radiazioni ionizzanti in età giovanile (malattia di Hodgkin, iperplasia timica) esercitano effetto identico a quanto già noto per il carcinoma mammario femminile. Il fattore genetico più frequentemente associato è la mutazione del gene *BRCA2*. La mutazione di *BRCA2* si riscontra nel 15% di neoplasia mammaria maschile e la sua frequenza varia dal 4 al 40% con una maggiore incidenza nella popolazione ebraica di discendenza aschenazita.

Clinicamente il carcinoma maschile si presenta come una massa retroareolare palpabile nella maggior parte dei casi (60-90%), di consistenza dura, irregolare al tatto, spesso eccentrica, a superficie disomogenea e fissa rispetto ai piani circostanti. Il capezzolo è interessato nel 70% dei casi. Altri disturbi sono la secrezione sierolemica dal capezzolo nel 5-15%, l'ulcerazione del capezzolo nell'8% dei casi, l'inversotelia, l'eczema umido, il dolore. Nel caso di presentazione come malattia di Paget (circa il 5% dei casi), il paziente presenta alterazioni del capezzolo costituite da lesioni eczematose associate a prurito, arrossamento e secrezione sierosa o sierolemica; nella quasi totalità dei casi si incontra una contemporanea neoplasia della mammella che può essere sia un carcinoma duttale *in situ* (più frequente) sia un carcinoma duttale invasivo. In circa il 55% dei casi sono già presenti linfadenopatie ascellari evidenziabili clinicamente e/o ecograficamente al momento della diagnosi. Il tumore della mammella maschile si presenta bilateralmente in circa il 5% dei casi.

Il più frequente tumore maligno della mammella maschile è rappresentato dall'istotipo duttale infiltrante (35-85%); eccezionalmente si possono riscontrare il carcinoma lobulare, il carcinoma mucinoso, midollare o intracistico papillare.

L'iter terapeutico prevede un accurato esame obiettivo senologico completo delle principali stazioni linfonodali ascellari, sovra- e sottoclaveari, l'esecuzione di eco-mammografia bilaterale e di esame citologico o istologico del nodulo sospetto.

Il trattamento del carcinoma mammario maschile prevede un team multidisciplinare che coopera per garantire il migliore trattamento combinato, alla pari del più frequente carcinoma mammario femminile. La terapia è quindi multimodale basata sul trattamento chirurgico, radioterapico e chemioterapico a seconda del tipo e dello stadio della malattia.

Il carcinoma mammario è la neoplasia più frequente nel sesso femminile, con incidenza variabile a seconda della fascia d'età. Si stima che circa il 25% delle pazienti affette da tumore della mammella abbia un'età superiore ai 65 anni. Le pazienti anziane tuttavia sono le meno rappresentate negli studi clinici riguardanti il trattamento della neoplasia mammaria in relazione principalmente all'età e alle comorbidità.

Il trattamento del carcinoma nella donna anziana deve tener conto non soltanto dello stadio della neoplasia, ma anche dello stato generale e delle patologie associate. Il 40% delle donne anziane con carcinoma mammario presenta al momento della diagnosi una patologia concomitante.

L'approccio terapeutico è generalmente in prima istanza di tipo chirurgico, per le forme tecnicamente operabili come nelle altre fasce di età. Per la scelta del tipo di intervento è necessaria una valutazione globale della paziente e delle sue preferenze.

La radioterapia adiuvante, dopo terapia di tipo conservativo, viene discussa collegialmente tenendo conto dell'aggressività tumorale, delle comorbidità e della fattibilità pratica del trattamento. In presenza di malattia endocrinoresponsiva deve essere considerata una terapia ormonale adiuvante (per es. tamoxifene o inibitore dell'aromatasi in accordo alle patologie concomitanti); la durata del trattamento va discussa periodicamente in accordo alla tolleranza. In caso di malattia non endocrinoresponsiva, può essere discusso un trattamento chemioterapico personalizzato, in accordo alle patologie concomitanti e ai desideri della paziente. Nelle neoplasie localmente avanzate ormonosensibili può essere impiegata la terapia ormonale preoperatoria.

### Letture suggerite

- Ballardini B, Santoro L, Sangalli C et al. The indocyanine green method is equivalent to the  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: a concordance and validation study. *Eur J Surg Oncol* 2013 Dec;39(12):1332-6.
- Belloni E, Canevari C, Panizza P et al. Non palpable breast lesions: preoperative radiological guidance in radioguided occult lesion localisation (ROLL). *RadiolMed* 2011 Jun;116(4):564-74.
- Colleoni M, Sun Z, Martinelli G et al. The effect of endocrine responsiveness on high-risk breast cancer treated with dose-intensive chemotherapy: results of International Breast Cancer Study Group Trial 15-95 after prolonged follow-up. *International Breast Cancer Study Group. Ann Oncol* 2009 Aug;20(8):1344-51.
- Galimberti V, Botteri E, Chifu C et al. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2012;131:819-825.
- Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A et al. Sentinel lymphnode biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J NuclMedMolImaging* 2010 Jan;37(1):78-83.
- Jia LY, Shanmugam MK, Sethi G, Bishayee A. Potential role of targeted therapies in the treatment of triple-negative breast cancer. *AnticancerDrugs* 2016 Mar;27(3):147-55.
- Manning AT, Wood C, Eaton A, Stempel M et al. Nipple-sparing mastectomy in

- patients with BRCA1/2 mutations and variants of uncertain significance. *Br J Surg* 2015 Oct;102(11):1354-9.
- Morrow M. Progress in the surgical management of breast cancer: Present and future. *Breast* 2015 Nov;24 Suppl2:S2-5.
- Munzone E, Giobbie-Hurder A, Gusterson BA et al. Outcomes of special histotypes of breast cancer after adjuvant endocrine therapy with letrozole or tamoxifen in the monotherapy cohort of the BIG 1-98 trial. International Breast Cancer Study Group and the BIG 1-98 Collaborative Group. *Ann Oncol* doi: 10.1093/annonc/mdv391.
- Partridge AH, Pagani O, Abulkhair O et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *Breast* 2014 Jun;23(3):209-20.
- Pilewskie M, Mautner SK, Stempel M et al. Does a Positive Axillary Lymph Node Needle Biopsy Result Predict the Need for an Axillary Lymph Node Dissection in Clinically Node-Negative Breast Cancer Patients in the ACOSOG Z0011 Era? *Ann Surg Oncol*. 2015 Nov 9. [Epub ahead of print]
- Regan MM, Pagani O, Francis PA et al. Predictive value and clinical utility of centrally assessed ER, PgR, and Ki-67 to select adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials. SOFT and TEXT Investigators and International Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 2015 Oct 22 [Epub ahead of print]
- Rocco N, Catanuto G, Nava MB. What is the evidence behind conservative mastectomies? *GlandSurg* 2015 Dec;4(6):506-18.
- Rovera F, Chiappa C, Coglitore A et al. Management of breast cancer during pregnancy. *Int J Surg*. 2013;11 Suppl1:S64-8.
- Rovera F, Fachinetti A, Rausei S et al. Prognostic role of micrometastases in sentinel lymphnode in patients with invasive breast cancer. *Int J Surg* 2013;11 Suppl1:S73-8.
- Rovera F, Lavazza M, La Rosa S et al. Neuroendocrine breast cancer: retrospective analysis of 96 patients and review of literature. *Int J Surg* 2013;11 Suppl1:S79-83.
- Sacchini V, Fortunato L, Cody Iii HS et al. Breast ductal carcinoma in situ. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:753267.
- Sardanelli F, Boetes C, Borisch B et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010 May;46(8):1296-316.

# Chirurgia bariatrica

R. Mancini, R. Bellini, D. Tassinari, M. Anselmino

La **chirurgia bariatrica** (o chirurgia dell'obesità) è quella branca della chirurgia che si occupa del trattamento chirurgico dei pazienti affetti da obesità grave spesso associata a comorbidità.

### Epidemiologia dell'obesità

L'obesità rappresenta una sfida crescente per la salute pubblica, sia nei paesi sviluppati sia in quelli in via di sviluppo. Nel 2008 più di 1,4 bilioni di adulti, in tutto il mondo, erano sovrappeso e di questi più di 200 milioni di uomini e più di 300 milioni di donne erano obesi.

L'obesità comporta una significativa riduzione della aspettanza di vita essendo associata a patologie quali ipertensione arteriosa, dislipidemia, patologia coronarica, alterata tolleranza glucidica o diabete mellito, apnee notturne, epatopatia non alcolica e alcune forme neoplastiche quali il cancro dell'esofago, del pancreas, del rene, della mammella nel periodo postmenopausa, dell'endometrio e della prostata.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito l'obesità come «una condizione di eccesso nell'accumulo di grasso nel corpo che determina un'alterazione della salute e del benessere della persona».

La quantità fisiologica di grasso corporeo dipende dall'età e dal sesso con una variabilità individuale. I neonati hanno circa il 10-15% di grasso corporeo che durante il primo anno di vita incrementa fino al 25%. Successivamente esso si riduce fino ai 10 anni, quando le differenze legate al sesso diventano evidenti.

Il grasso corporeo può essere misurato con diverse tecniche che includono la densitometria, l'idrometria, la TC e la RM.

Tra le varie formule che vengono utilizzate per definire l'obesità, il Body Mass Index (BMI) è quello maggiormente applicato. Il BMI è determinato dal rapporto tra il peso e l'altezza in metri al quadrato.

$$\text{BMI} = \frac{\text{peso in kg}}{\text{altezza in m}^2}$$

Generalmente il BMI normale è tra 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup>; il sovrappeso è definito da un BMI tra 25 e 29,9 kg/m<sup>2</sup> e l'obesità da un BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. Inoltre l'obesità può essere classificata in tre classi come indicato nella [Tabella 17.1](#). L'obesità severa è definita da un BMI maggiore di 40 kg/m<sup>2</sup>.

**Tab. 17.1.** Categorie di BMI.

**BMI (kg/m<sup>2</sup>)**

18,5-24,9

25,0-29,9

30,0-34,9

35,0-39,9

40,0-44,9

45,0-49,9

50,0-59,9

60,0-69,9

70,0-79,9

80,0-89,9

90,0-99,9

100,0-109,9

110,0-119,9

120,0-129,9

130,0-139,9

140,0-149,9

150,0-159,9

160,0-169,9

170,0-179,9

180,0-189,9

190,0-199,9

200,0-209,9

210,0-219,9

220,0-229,9

230,0-239,9

240,0-249,9

250,0-259,9

260,0-269,9

270,0-279,9

280,0-289,9

290,0-299,9

300,0-309,9

310,0-319,9

320,0-329,9

330,0-339,9

340,0-349,9

350,0-359,9

360,0-369,9

370,0-379,9

380,0-389,9

390,0-399,9

400,0-409,9

410,0-419,9

420,0-429,9

430,0-439,9

440,0-449,9

450,0-459,9

460,0-469,9

470,0-479,9

480,0-489,9

490,0-499,9

500,0-509,9

510,0-519,9

520,0-529,9

530,0-539,9

540,0-549,9

550,0-559,9

560,0-569,9

570,0-579,9

580,0-589,9

590,0-599,9

600,0-609,9

610,0-619,9

620,0-629,9

630,0-639,9

640,0-649,9

650,0-659,9

660,0-669,9

670,0-679,9

680,0-689,9

690,0-699,9

700,0-709,9

710,0-719,9

720,0-729,9

730,0-739,9

740,0-749,9

750,0-759,9

760,0-769,9

770,0-779,9

780,0-789,9

790,0-799,9

800,0-809,9

810,0-819,9

820,0-829,9

830,0-839,9

840,0-849,9

850,0-859,9

860,0-869,9

870,0-879,9

880,0-889,9

890,0-899,9

900,0-909,9

910,0-919,9

920,0-929,9

930,0-939,9

940,0-949,9

950,0-959,9

960,0-969,9

970,0-979,9

980,0-989,9

990,0-999,9

1000,0-1009,9

1010,0-1019,9

1020,0-1029,9

1030,0-1039,9

1040,0-1049,9

1050,0-1059,9

1060,0-1069,9

1070,0-1079,9

1080,0-1089,9

1090,0-1099,9

1100,0-1109,9

1110,0-1119,9

1120,0-1129,9

1130,0-1139,9

1140,0-1149,9

1150,0-1159,9

1160,0-1169,9

1170,0-1179,9

1180,0-1189,9

1190,0-1199,9

1200,0-1209,9

1210,0-1219,9

1220,0-1229,9

1230,0-1239,9

1240,0-1249,9

1250,0-1259,9

1260,0-1269,9

1270,0-1279,9

1280,0-1289,9

1290,0-1299,9

1300,0-1309,9

1310,0-1319,9

1320,0-1329,9

1330,0-1339,9

1340,0-1349,9

1350,0-1359,9

1360,0-1369,9

1370,0-1379,9

1380,0-1389,9

1390,0-1399,9

1400,0-1409,9

1410,0-1419,9

1420,0-1429,9

1430,0-1439,9

1440,0-1449,9

1450,0-1459,9

1460,0-1469,9

1470,0-1479,9

1480,0-1489,9

1490,0-1499,9

1500,0-1509,9

1510,0-1519,9

1520,0-1529,9

1530,0-1539,9

1540,0-1549,9

1550,0-1559,9

1560,0-1569,9

1570,0-1579,9

1580,0-1589,9

1590,0-1599,9

1600,0-1609,9

1610,0-1619,9

1620,0-1629,9

1630,0-1639,9

1640,0-1649,9

1650,0-1659,9

1660,0-1669,9

1670,0-1679,9

1680,0-1689,9

1690,0-1699,9

1700,0-1709,9

1710,0-1719,9

1720,0-1729,9

1730,0-1739,9

1740,0-1749,9

1750,0-1759,9

1760,0-1769,9

1770,0-1779,9

1780,0-1789,9

1790,0-1799,9

1800,0-1809,9

1810,0-1819,9

1820,0-1829,9

1830,0-1839,9

1840,0-1849,9

1850,0-1859,9

1860,0-1869,9

1870,0-1879,9

1880,0-1889,9

1890,0-1899,9

1900,0-1909,9

1910,0-1919,9

1920,0-1929,9

1930,0-1939,9

1940,0-1949,9

1950,0-1959,9

1960,0-1969,9

1970,0-1979,9

1980,0-1989,9

1990,0-1999,9

2000,0-2009,9

2010,0-2019,9

2020,0-2029,9

2030,0-2039,9

2040,0-2049,9

2050,0-2059,9

2060,0-2069,9

2070,0-2079,9

2080,0-2089,9

2090,0-2099,9

2100,0-2109,9

2110,0-2119,9

2120,0-2129,9

2130,0-2139,9

2140,0-2149,9

2150,0-2159,9

2160,0-2169,9

2170,0-2179,9

2180,0-2189,9

2190,0-2199,9

2200,0-2209,9

2210,0-2219,9

2220,0-2229,9

2230,0-2239,9

2240,0-2249,9

2250,0-2259,9

2260,0-2269,9

2270,0-2279,9

2280,0-2289,9

2290,0-2299,9

2300,0-2309,9

2310,0-2319,9

2320,0-2329,9

2330,0-2339,9

2340,0-2349,9

2350,0-2359,9

2360,0-2369,9

2370,0-2379,9

2380,0-2389,9

donne nere non ispaniche e del 33% per le donne bianche non ispaniche. Inoltre le donne messicane/americane presentano una prevalenza del 45,1%.

Per quanto riguarda il livello di istruzione non ci sono differenze significative nell'uomo, mentre nella donna si ha una prevalenza dell'obesità che incrementa con il diminuire del livello di istruzione.

L'obesità è ovviamente in aumento in tutte le classi sociali, ma le popolazioni più povere presentano una prevalenza maggiore. Tale concetto appare legato al maggiore contenuto in grasso e zuccheri presenti nei cibi a minore costo. Inoltre i soggetti con redditi bassi hanno una minore tendenza a praticare attività fisica costante. Tutto questo è associato a un elevato costo sociale stimato in circa 147 bilioni di dollari nel 2008 negli Stati Uniti. In più è stato dimostrato come i soggetti obesi si sottopongano in misura minore ai protocolli di screening tumorali di routine e ai protocolli di prevenzione, andando a incrementare ulteriormente la spesa sanitaria.

In conclusione appare chiaro come sia necessario un piano pubblico per l'educazione circa l'eziologia dell'obesità e le possibili soluzioni per ridurre il trend in aumento dei soggetti sovrappeso od obesi.

È importante capire come l'obesità rappresenti una patologia cronica con complessa eziologia e con implicazioni importanti per la qualità e per la speranza di vita di tali pazienti.

### **Comorbidità associate all'obesità: sindrome metabolica**

L'obesità severa è associata a multiple comorbidità che riducono la speranza di vita e peggiorano pesantemente la qualità di vita. I pazienti obesi possono soffrire di obesità centrale (androide) o periferica (ginoide) o di una combinazione delle due.

L'obesità ginoide è associata spesso con patologie degenerative dell'anca come stasi venosa degli arti inferiori; l'obesità androide viene invece spesso associata a un elevato rischio di mortalità correlato alla sindrome metabolica. La sindrome metabolica è l'associazione di comorbidità quali insulino-resistenza, iperglicemia, diabete di tipo 2, steatoepatite non alcolica (NAFLD/NASH), sindrome dell'ovaio policistico, sindrome nefrosica dell'obeso e ipertensione sistemica.

La pressione intraddominale aumentata nel paziente obeso è spesso responsabile, in parte o totalmente, di ipoventilazione, stasi venosa, reflusso gastroesofageo, incontinenza urinaria da stress e ipertensione sistemica. L'obesità centrale è spesso associata anche ad aumentata circonferenza del collo e ad apnee notturne. Nel paziente obeso è inoltre presente un rischio incrementato di tumori come quello



all'utero, al seno, alla prostata, all'esofago e al colon. Si riscontra inoltre un maggior rischio di pancreatiti, infezioni del tessuto adiposo con eventi di necrosi e panniculite e complicanze durante la gravidanza e il parto.

La difficoltà nel porre diagnosi di peritonite è un fattore che aumenta il rischio di morte nei pazienti obesi.

L'obesità severa è spesso correlata a numerosi fattori di comorbidità (Tab. 17.2), molti dei quali contribuiscono all'elevata mortalità associata all'obesità. Frequentemente nel paziente obeso ritroviamo le seguenti comorbidità: malattia coronarica arteriosa e ipertensione arteriosa severa, che possono non essere sensibili alla terapia medica, funzione cardiaca ridotta, diabete mellito di tipo 2, sindrome delle apnee notturne, cirrosi epatica, stasi venosa e ipercoagulabilità che possono portare all'aumento del rischio di embolia polmonare e di panniculite necrotizzante. Come effetto finale, la somma di uno o più fattori di comorbidità porta a morte prematura il soggetto obeso. Infatti, come rilevato da numerosi studi, la mortalità aumenta di 12 volte nei pazienti obesi tra i 25 e i 34 anni rispetto ai gruppi di controllo. La presenza di uno o più fattori di comorbidità associati all'obesità può non condurre a morte ma porta significativamente a un problema fisico o psicologico. Esempi sono l'osteoartrite, la colecistite, le infezioni della pelle, la stasi venosa, l'incontinenza urinaria e il reflusso gastroesofageo.

**Tab. 17.2.** Obesità severa: fattori di comorbidità.

#### **Sindrome metabolica**

Iperensione  
Dislipidemia  
Colelitiasi, colecistiti

#### **Aumentata pressione intraddominale**

Insufficienza venosa arti inferiori  
Tromboflebiti  
Embolia polmonare  
Sindrome obesità-ipoventilazione  
Sindrome nefrosica  
Ernie inguinali e incisionali  
Pre-eclampsia  
Pseudotumor cerebri

#### **Insufficienza respiratoria (OSAS)**

Sindrome obesità-ipoventilazione

#### **Malattie cardiovascolari**

Aumentate complicanze dopo bypass coronarici  
Scompenso cardiaco destro e sinistro  
Aumentato intervallo Q-T con morte improvvisa

#### **Disturbi endocrini e sessuali**

Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)  
Infertilità

Carcinoma dell'endometrio  
 Carcinoma della mammella  
 Aumentato rischio neoplastico  
 Complicanze infettive  
 Infezioni necrotizzanti del sottocute  
 Infezioni di ferite e deiscenze  
 Pseudotumori cerebrali intracranici  
 Osteoartrite degenerativa colonna vertebrale

La distribuzione del grasso intraddominale (distribuzione androide) è associata a una mortalità più elevata rispetto alla distribuzione periferica (distribuzione ginoide) (Fig. 17.1). Questa differenza è attribuita a una maggiore attività metabolica del grasso intraddominale rispetto al tessuto adiposo periferico. Nei pazienti con distribuzione centrale è presente un'aumentata presenza di insulina, diabete di tipo 2 e produzione di glucosio. L'aumentata produzione di insulina in risposta a una insulinoresistenza periferica (a livello muscoloscheletrico) determina anche un aumentato assorbimento di sodio che può essere correlato allo sviluppo di ipertensione. Un'aumentata produzione di colesterolo nella forma LDL porta questi pazienti a una maggiore incidenza di aterosclerosi e patologie cardiovascolari correlate, così come a un maggiore rischio di litiasi della colecisti. Uno dei metodi semplici per valutare la tipologia di obesità è il calcolo del rapporto circonferenza addominale/fianchi che dovrebbe essere inferiore a 0,95 per gli uomini e 0,8 nelle donne. Nelle donne, dove spesso si trovano situazioni miste di obesità centrale e periferica, quest'ultima "diluisce" l'obesità centrale e in tali casi si dovrebbero usare rilevazioni più precise del grasso intraddominale con scansioni TC.

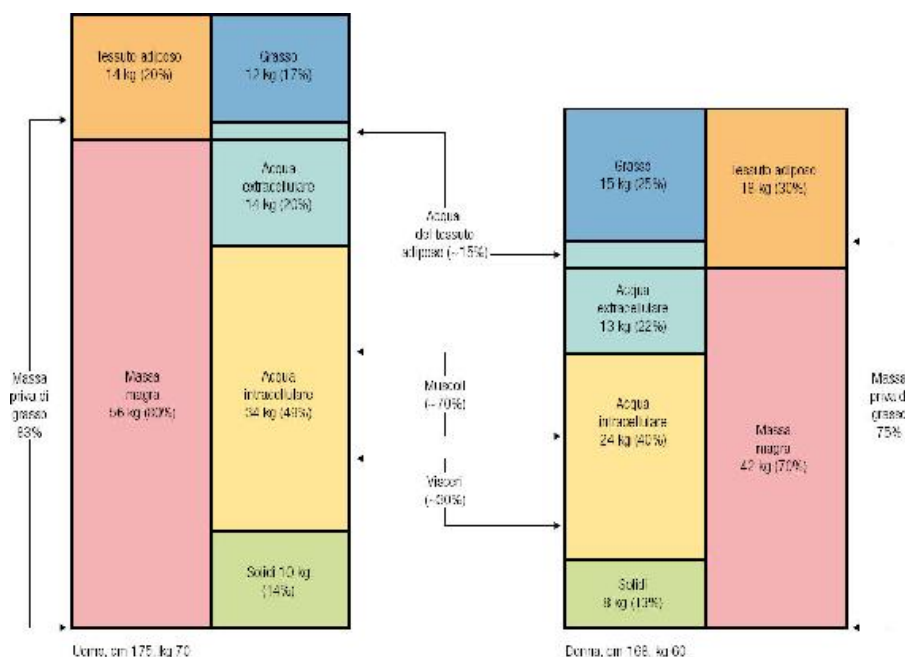


**Fig. 17.1.** Composizione del corpo nel soggetto sano.

■ **Elevati livelli di pressione intraddominale:** nei soggetti con obesità centrale si riscontrano elevati livelli di pressione intraddominale, che sono responsabili di incontinenza urinaria nelle donne, aumentata stasi venosa a livello degli arti inferiori, insorgenza di reflusso gastroesofageo, sindrome nefrosica, ernie inguinali e che contribuiscono all'insorgenza della sindrome delle apnee notturne. L'aumentata pressione intraddominale è anche direttamente correlata in vari modi all'insorgenza di ipertensione arteriosa in associazione a un maggior riassorbimento di sodio.

Il primo meccanismo è dovuto a un'aumentata pressione diretta sulla vena renale che determina una maggior pressione dei capillari intraglomerulari, microalbuminuria e perdita di proteine con sviluppo di sindrome nefrosica. L'aumentata pressione intraglomerulare determina l'attivazione anche del sistema iuxtaglomerulare con incremento della secrezione di renina. La pressione viene esercitata anche sulla capsula renale con effetti simili a una sindrome compartimentale ed attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Infine l'incremento della pressione intraddominale determina una risalita del diaframma con aumento delle pressioni pleuriche che contrasta il ritorno venoso al cuore portando a diminuzione dell'output cardiaco e a ipoperfusione a livello anche delle arterie renali con ulteriore attivazione dell'apparato iuxtaglomerulare e ulteriore secrezione di renina. L'attivazione del

sistema renina-angiotensina-aldosterone determina anche un aumento della ritenzione di liquidi e sali con vasocostrizione.

Lo studio svedese (Swedish Obese Subject) ha mostrato nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica, con successiva significativa perdita di peso, una riduzione dei valori sistolici e diastolici anche dopo 5 anni.

■ **Insufficienza cardiaca:** nei soggetti obesi la funzione cardiaca è spesso alterata per quanto riguarda sia le sezioni destra o sinistra sia entrambe. Un aumentato output cardiaco associato a riduzione delle resistenze periferiche inducono un incremento della pressione di riempimento e disfunzione diastolica del ventricolo sinistro con conseguente ipertrofia. L'associazione con l'ipertensione arteriosa peggiora l'ipertrofia ventricolare sinistra. Le alterazioni del pattern lipidico e la conseguente aterosclerosi danneggiano rapidamente le coronarie con aumentato rischio ischemico. L'ipercolesterolemia è spesso presente nei pazienti obesi con un ridotto rapporto HDL/LDL. Associata all'obesità è anche l'insufficienza respiratoria che può portare a vasocostrizione delle arterie polmonari dovuta a ipossiemia. La vasocostrizione di tali vasi può causare insufficienza cardiaca destra, sinistra o biventricolare associata a insufficienza della tricuspid. L'arresto cardiaco con morte improvvisa è associato in questi pazienti a sindrome obesità-ipoventilazione (Obesity Hypoventilation Syndrome, OHS) o sindrome delle apnee ostruttive (Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS).

■ **Sindrome obesità-ipoventilazione:** la sindrome obesità-ipoventilazione (OHS) è dovuta a un'aumentata pressione intraddominale con risalita del diaframma nel paziente obeso che ha così escursioni ridotte durante la respirazione. Il polmone risulta quindi compresso durante le escursioni respiratorie e ciò provoca una sindrome restrittiva polmonare. In un paziente obeso la gabbia toracica può contribuire come fattore secondario avendo una ridotta escursione parietale. Il volume di riserva espiratorio in questi pazienti è marcatamente ridotto con conseguente collasso alveolare e shunt artero-venoso durante la fase finale dell'espirazione. Tali condizioni portano anche in fase di veglia a un'ipossiemia con ipercapnia. La costante ipossiemia determina una vasocostrizione delle arterie polmonari, infatti nei pazienti obesi si riscontrano elevati valori pressori di queste ultime associati a elevata pressione a livello dei capillari polmonari (*wedge pressure*), che suggeriscono una possibile insufficienza dei ventricoli destro e sinistro. Le pressioni a livello dei capillari polmonari elevate sono anche correlate all'aumentata pressione intraddominale, alla risalita diaframmatica e alle scarse escursioni polmonari. Questo quadro può portare a un aumento della pressione anche a livello della vena cava inferiore che, associata alle

elevate pressioni delle arterie polmonari, aumenta il rischio di embolia polmonare, evento spesso improvviso e fatale.

■ **Sindrome delle apnee ostruttive:** la sindrome delle apnee ostruttive (OSAS) è associata spesso all'obesità centrale ed è dovuta a depressione del riflesso genioglosso causato sia da aumentate dimensioni della lingua sia da deposizione di grasso nell'ipofaringe con conseguente restrizione delle vie aeree superiori. Il russamento in questi pazienti è spesso marcato durante il sonno e, durante la veglia, è frequente la tendenza ad addormentarsi improvvisamente anche mentre stanno svolgendo attività lavorative. Questa tendenza è secondaria ad alterazioni delle fasi del sonno e alla costante ipercapnia di questi pazienti. Uno studio completo nei pazienti obesi con questionari e polisonnografia è necessario prima di un'eventuale chirurgia. Le sindromi moderate e severe vanno trattate nel periodo preoperatorio con l'utilizzo di ventilazione continua a pressione positiva (C-PAP) durante le ore notturne. Uno studio ha evidenziato che il 12,5% dei pazienti che viene sottoposto a chirurgia bariatrica è affetto da insufficienza respiratoria.

■ **Diabete mellito di tipo 2:** il diabete mellito di tipo 2 ha tra i suoi fattori eziologici principali l'obesità. Nei pazienti con classi di obesità più basse può essere già presente un'insulino-resistenza dovuta a una down-regulation dei recettori per l'insulina. La conseguente iperglicemia è un ulteriore fattore di rischio per le malattie cardiovascolari coronariche e per le severe infezioni cutanee. Fin da quando si iniziarono a praticare le prime gastresezioni per ulcera si notò che nei pazienti diabetici vi era un miglioramento di questa patologia. Oggi la chirurgia bariatrica, che prevede in molti casi l'esclusione dal transito della prima porzione duodenale e il precoce contatto del cibo con l'ileo distale, porta a miglioramenti e remissioni nell'85% dei casi con un effetto metabolico che si protrae nel tempo. Il calo ponderale porta a un miglioramento del diabete e della sua gravità attraverso la riduzione dell'insulino-resistenza periferica presente nei muscoli dei pazienti obesi. I pazienti obesi con una relativamente recente insorgenza del diabete sono quelli che maggiormente beneficeranno di un trattamento chirurgico con una probabile remissione del diabete. Recenti studi considerano il diabete nel paziente obeso o normopeso come una patologia dell'intestino tenue.

■ **Insufficienza venosa ed embolia polmonare:** il rischio di sviluppare insufficienza venosa ed embolia polmonare sono aumentati nei pazienti obesi per una riduzione dei fattori dell'antitrombina III che aumenta il rischio di formazione di trombi, così come per un

aumento della pressione intraddominale che comprime la vena cava inferiore aumentando la resistenza al ritorno venoso dagli arti inferiori. Nella fase iniziale questo può portare ad edema degli arti inferiori e poi allo sviluppo di ulcere venose da stasi che possono ridurre ulteriormente la mobilità di questi pazienti. L'unione di questi fattori aumenta il rischio di sviluppare trombosi venosa profonda degli arti inferiori con successiva embolia polmonare.

■ **Patologie degenerative ossee:** nel paziente obeso l'aumento di peso di per sé aumenta il rischio di sviluppare patologie degenerative a livello articolare e in particolare a livello delle anche, delle ginocchia e della colonna vertebrale. Spesso tali pazienti, prima di considerare la chirurgia bariatrica per ridurre il peso, sono già stati sottoposti a interventi ortopedici per tali problemi ma, senza un importante calo ponderale, le recidive e le fratture vertebrali o del collo del femore sono molto probabili.

■ **Reflusso gastroesofageo:** la presenza di reflusso gastroesofageo è di frequente riscontro nei pazienti in sovrappeso ed obesi e in letteratura vi sono numerosi studi che mostrano una correlazione diretta tra i due fenomeni. Ancora una volta l'incremento marcato della pressione intraddominale contribuisce allo sviluppo del reflusso dove, anche in presenza di uno sfintere esofageo normale, questo diventa incompetente. Il reflusso gastroesofageo si riduce rapidamente dopo procedure chirurgiche come il bypass gastrico, che esclude il contatto della bile con la mucosa esofagea e con la perdita di peso riduce la pressione intraddominale. In altri interventi chirurgici come la gastroplastica verticale a manica (*sleeve gastrectomy*), e prima ancora quella con benderella/bendaggio, il reflusso può aumentare fino a richiedere un nuovo intervento chirurgico. Le procedure antireflusso come la funduplicatio sec. Nissen sono sconsigliate nei pazienti obesi e hanno un alto tasso di fallimento. Il reflusso gastroesofageo espone i soggetti obesi a un maggiore rischio di sviluppare adenocarcinoma esofageo.

■ **Disfunzioni sessuali:** le disfunzioni sessuali femminili nell'obesità sono spesso presenti per un eccesso di produzione di ormoni come l'androstenedione e l'estradiolo che possono portare a irsutismo, ipermenorrea e formazione di cisti ovariche (sindrome dell'ovaio policistico) e a un significativo aumento del rischio di tumore della mammella o dell'endometrio. Con il calo ponderale, l'interferenza del tessuto adiposo sulla produzione di questi ormoni cessa, con il ripristino di una normale fertilità e regolarità del ciclo mestruale. I normali livelli ormonali riducono anche i rischi di complicanze della gravidanza come pre-eclampsia, parto difficile, trombosi venosa ed

embolia polmonare.

Oltre all'aumentato rischio di tumore dell'utero e della mammella, il paziente obeso presenta un maggior rischio di sviluppo di neoplasie quali quelle a prostata, rene, esofago e colon.

■ **Ernie:** l'obesità severa si associa frequentemente a un'aumentata incidenza di tutti i tipi di ernia sia primitive sia successive a incisioni chirurgiche. L'aumento della pressione addominale associato a un difetto di sintesi del collagene in questi pazienti porta a una maggior incidenza dei laparoceli postincisionali dopo laparotomia. Negli ultimi anni questa complicità si è ridotta per l'uso delle tecniche laparoscopiche e mininvasive lasciando l'accesso laparotomico solo a pochi casi. La riparazione con le tecniche di sintesi tradizionali porta spesso a recidive delle ernie anche dopo calo ponderale; pertanto si preferisce oggi utilizzare una tecnica di riparazione che preveda l'utilizzo di materiali protesici posizionati in laparoscopia.

■ **Steatoepatite non alcolica:** l'accumulo di grassi a livello epatico produce un'infiltrazione degli epatociti con uno stato infiammatorio cronico che può esitare nella steatoepatite non alcolica (Non Alcoholic SteatoHepatitis, NASH) e successivamente in cirrosi ed epatocarcinoma. Nei pazienti affetti anche da diabete di tipo 2, un aumento di glicogeno a livello degli epatociti e la sua successiva conversione in grasso contribuisce a peggiorare questo quadro. Il grasso viene successivamente metabolizzato in acidi grassi liberi, che sono tossici e divengono responsabili del quadro di NASH in questi pazienti fino allo sviluppo di gravi quadri di cirrosi. Vista la crescente prevalenza dell'obesità nella popolazione mondiale, è possibile che la NASH diventi in futuro la prima causa di trapianto epatico.

## **Riduzione della mortalità**

Dopo aver preso in considerazione i molteplici fattori che possono aumentare la mortalità dei pazienti obesi dobbiamo rilevare come però questa decresca dopo chirurgia bariatrica. Vari studi hanno dimostrato una netta riduzione della mortalità tra pazienti affetti da diabete di tipo 2 che eseguivano intervento di bypass gastrico comparati a un gruppo di diabetici che veniva trattato con sola terapia medica (1% vs 4,5%), così come anche la mortalità a lungo termine risultava minore (0,7% vs 6,2%). Un importante studio controllato condotto in Svezia (SOS) della durata di 10 anni, ha comparato l'outcome di circa 2000 pazienti gravemente obesi trattati con tecniche chirurgiche (bendaggio e bypass gastrico) con l'outcome di circa 2000 pazienti in trattamento medico (comparabili per età, sesso, gravità dell'obesità e condizioni cliniche basali al primo gruppo). La

mortalità a 10 anni dall'intervento risultava significativamente più bassa nel gruppo dei pazienti trattati con terapia chirurgica con una riduzione del 24,6% della mortalità totale a 10 anni.

## Meccanismi d'azione della chirurgia bariatrica

L'aumento della popolazione obesa nel mondo ha determinato anche un aumento delle patologie correlate e in particolare il diabete e le malattie cardiovascolari. La chirurgia bariatrica è il miglior metodo per ottenere un calo ponderale in questi pazienti, in quanto determina anche una risoluzione delle comorbidità. Il meccanismo d'azione tradizionalmente accettato della chirurgia bariatrica era basato sulla restrizione calorica, sul malassorbimento e sulla loro associazione. Con le recenti scoperte dell'interazione tra dieta, ormoni intestinali e ormoni cerebrali, le ipotesi sui meccanismi d'azione degli interventi chirurgici sono molto cambiate. È ormai ampiamente accettato il concetto di regolazione dell'omeostasi del peso corporeo e di come questa sia influenzata dalla secrezione di ormoni secreti sia nei tratti intestinali, sia nel tessuto adiposo. Le interazioni di questi ormoni a livello centrale (ipotalamo) possono modificare sia il consumo calorico sia l'assunzione di cibo. La conoscenza di un numero sempre maggiore di ormoni e del loro network di interazione ha portato a una suddivisione degli interventi chirurgici in restrittivi, malassorbitivi e a una combinazione dei due. Non tutti i meccanismi d'azione dei singoli interventi sono noti, ma esistono numerose teorie e diversi sono i fattori e i meccanismi che spesso si sovrappongono, portando a un risultato finale efficace della chirurgia (Tab. 17.3).

**Tab. 17.3.** Potenziali meccanismi d'azione della chirurgia bariatrica.

| Meccanismo d'azione       | Tipo di intervento |        |           |                             |                                                |
|---------------------------|--------------------|--------|-----------|-----------------------------|------------------------------------------------|
|                           | Bypass gastrico    | Sleeve | Bendaggio | Diversione biliopancreatica | Diversione biliopancreatica + switch duodenale |
| Malassorbimento           | +/                 | -      | -         | +                           | +                                              |
| Restrizione calorica      | +                  | +      | +/        | +                           | +                                              |
| Consumo energetico        | +/                 | -      | -         | +                           | +                                              |
| Comportamento alimentare  | +                  | +/     | -         | ?                           | ?                                              |
| Ormonale                  | +                  | +      | -         | +                           | +                                              |
| Azione del sistema vagale | ?                  | ?      | ?         | ?                           | ?                                              |
| Sal bilivi                | +                  | +      | +/        | +                           | +                                              |
| Tessuto adiposo           | +                  | +      | -         | +                           | +                                              |
| Microbiota                | +/                 | ?      | -         | +/                          | +/                                             |
| Funzione glucorinica      | +/                 | ?      | -         | +/                          | +/                                             |
| Sensibilità insulinica    | +/                 | +      | +         | ++                          | ++                                             |

Le alterazioni portate dalla chirurgia al normale assorbimento a livello intestinale portano a vari gradi di perdita di peso e questo è vero specialmente per gli interventi come la diversione biliopancreatica e la sua variante americana con lo switch duodenale. In queste procedure



un'ansa alimentare piuttosto lunga (250-300 cm) e un'ansa biliopancreatica altrettanto lunga lasciano un tratto comune per l'assorbimento di soli circa 100 cm. Anche nel bypass gastrico, dove l'ansa alimentare varia da 100 a 150 cm, vi è un certo grado di malassorbimento dei grassi ma non un malassorbimento significativo delle proteine e dei carboidrati con una riduzione dell'apporto calorico complessivo inferiore dell'11%. Le procedure malassorbitive "pure" inducono una maggiore riduzione del peso corporeo e una più duratura risoluzione di comorbidità quali il diabete mellito, tuttavia tali risultati non possono essere attribuiti al solo meccanismo malassorbitivo.

L'effetto della restrizione calorica sul controllo glicemico è ormai ampiamente dimostrato e le diete con riduzione dei carboidrati producono un significativo miglioramento dell'insulinoresistenza e della funzione  $\beta$ -cellulare. La dieta, se prolungata nel tempo, migliora anche l'insulinoresistenza a livello periferico. Il digiuno prolungato nell'immediato postoperatorio dopo chirurgia bariatrica sicuramente contribuisce al miglioramento di tali fattori e alcuni studi hanno dimostrato di poter avere, in pazienti non sottoposti a chirurgia, nei primi giorni miglioramenti sovrapponibili. Ma solo nei pazienti trattati chirurgicamente si rilevavano variazioni degli ormoni intestinali, miglioramento dell'insulinoresistenza, aumento della secrezione insulinica e di ormoni stimolanti la secrezione insulinica come il GLP-1. Anche in questo caso la restrizione calorica non è il solo fattore in gioco perché altrimenti dovrebbe essere costante ed uguale in tutte le procedure chirurgiche. È stato invece dimostrato che la diversione, il bypass gastrico e la gastrectomia verticale a manica (*sleeve gastrectomy*) determinano un rapido miglioramento del diabete se comparati a interventi come il bendaggio gastrico. Anche le curve del glucosio e di produzione dell'insulina variano in modo differente comparando la pura restrizione e i vari tipi di interventi chirurgici. La restrizione calorica è quindi un fattore importante che contribuisce a migliorare la sensibilità epatica all'insulina, ma gioca un ruolo importante nell'immediato postoperatorio, mentre altri sono i fattori coinvolti nel miglioramento del controllo glicemico a lungo termine.

In circostanze normali il consumo energetico diminuisce in seguito alla restrizione calorica e al calo ponderale, ma i dati sul consumo calorico dopo chirurgia bariatrica sono controversi. Alcuni studi hanno rilevato che in seguito a bypass gastrico il consumo energetico è diminuito dopo un calo ponderale, altri hanno dimostrato un suo aumento dopo bypass gastrico e diversione biliopancreatica, ma non dopo gastroplastica verticale bendata. Non è attualmente quindi ancora chiaro il meccanismo attraverso cui una variazione del consumo energetico determini miglioramenti metabolici.

Altro fattore importante è la variazione delle abitudini alimentari. I soggetti obesi hanno la tendenza a scegliere cibi ricchi in grassi, ma è noto che dopo chirurgia bariatrica le abitudini alimentari cambiano in maniera importante con preferenza verso cibi non grassi. Queste variazioni non possono essere spiegate solo come variazione meccanica della nuova anatomia. Altra opzione per spiegare questa variazione è il cambio della percezione dei sapori e della risposta neurale agli stimoli del cibo. Queste variazioni sono state anche dimostrate con studi di RM cerebrale che mostravano ridotte attivazioni di zona coinvolte nella sensazione di benessere/ricompensa dopo assunzione di cibi grassi. Alcuni effetti collaterali della chirurgia come la comparsa di dumping syndrome potrebbero essere in maniera indiretta coinvolti nel cambio delle abitudini alimentari di questi pazienti, che eliminano dalla loro alimentazione gli zuccheri semplici e i carboidrati per evitare la comparsa dei sintomi.

L'ingestione di cibo e il suo contatto con il nostro intestino attivano un complesso network neurormonale noto come asse entero-insulare. I modulatori principali di questo meccanismo includono il GLP-1, il GIP, il peptide YY (PYY), oxyntomodulina, grelina, colecistochinina. Questi modulatori risultano alterati dopo i principali interventi di chirurgia bariatrica.

■ **GLP-1 (glucagon-like-peptide):** prodotto dalle cellule L dell'ileo e del colon in risposta all'ingestione di cibo, il GLP-1 è un ormone responsabile dell'aumento di secrezione di insulina in risposta ad assunzione orale di glucosio (effetto incretinico). La sua funzione è anche quella di stimolare la proliferazione delle  $\beta$ -cellule pancreatiche riducendone l'apoptosi e incrementandone la massa. L'effetto di modulazione del GLP-1 sulla glicemia postprandiale è anche ottenuto dalla soppressione della secrezione di glucagone, dalla riduzione della motilità gastrica e intestinale (ileal-brake) e sul senso di sazietà a livello del sistema nervoso centrale. Quindi, in sostanza, aumenta il senso di sazietà e riduce l'introduzione di cibo. Il contatto del cibo con l'ileo distale stimola il rilascio di GLP-1 il quale è massimizzato da interventi chirurgici che amplificano questo meccanismo come il bypass gastrico e la diversione biliopancreatica. A volte questo effetto è così amplificato che si verifica un'ipoglicemia postprandiale severa dopo assunzione di zuccheri semplici i quali, entrando in contatto precocemente con l'ileo distale, generano un picco di rilascio di GLP-1 e successivamente di insulina. Nel bypass gastrico l'effetto aumentato del GLP-1 sembra anche essere dovuto a un'inibizione dell'enzima che lo degrada (dipeptidil-peptidasi-IV). Questo ormone non è il principale diretto responsabile del calo ponderale dopo chirurgia bariatrica, ma sicuramente è un elemento chiave nel contribuire a un ripristino

dell'omeostasi glicemica.

■ **GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide):** altro ormone insulino-tropico ma meno potente del GLP-1 è il GIP, che è secreto dalle cellule K del duodeno e digiuno prossimale quando queste vengono a contatto con carboidrati e lipidi. Anche questo ormone determina un aumento della secrezione insulinica e un aumento della massa di cellule  $\beta$  nel pancreas, ma non ha effetto sulla motilità intestinale. Il metabolismo dei lipidi viene invece influenzato da questo ormone che favorisce la lipogenesi e il deposito di grassi. Gli effetti della chirurgia bariatrica sul GIP non sono ancora chiari, ma i suoi livelli sono ridotti dopo bypass gastrico e diversione biliopancreatica, mentre sono normali dopo bendaggio gastrico.

■ **Peptide YY (PYY):** il PYY viene sintetizzato dalle cellule L della mucosa enteroendocrina localizzata prevalentemente nell'intestino distale. Il rilascio di PYY avviene dopo il pasto, in proporzione all'intake energetico, con picco di secrezione raggiunto dopo 1-2 ore. Il PYY agisce inibendo la secrezione acida dello stomaco, lo svuotamento gastrico, il tempo di transito oro-cecale (ileal brake) e la contrazione della colecisti. L'effetto anoretico del PYY è mediato, a livello centrale, in modo selettivo dagli agonisti del recettore Y2, attraverso un'interazione sia con il nervo vago sia con l'ipotalamo. I valori a digiuno e postprandiali risultano aumentati dopo bypass gastrico, diversione biliopancreatica e *sleeve gastrectomy*, ma non dopo bendaggio gastrico. Nei pazienti trattati con *sleeve gastrectomy* i livelli di PYY dopo qualche tempo ritornano normali. L'importanza dell'aumento del PYY nel raggiungimento del calo ponderale è stata dimostrata da vari studi, così come un suo limitato aumento è correlato a scarso calo ponderale e ripresa del peso.

■ **Oxyntomodulina:** l'oxyntomodulina viene prodotta dal clivaggio del proglucagone. Come il GLP-1 e il PYY viene rilasciata rapidamente dalle cellule L dell'intestino dopo il pasto in proporzione all'introito calorico e il suo rilascio aumenta dopo bypass gastrico. L'effetto della somministrazione sottocute di oxyntomodulina nell'uomo provoca il rallentamento dello svuotamento gastrico, l'inibizione della secrezione esocrina gastrica e pancreatica e un ridotto introito calorico.

■ **Colecistochinina (CCK):** la CCK è un potente induttore del senso di sazietà ed è prodotta dal duodeno e dal digiuno prossimale in risposta al contatto con i nutrienti. Agisce anche sullo svuotamento gastrico e della colecisti e sulla secrezione esocrina del pancreas. La sua variazione dopo chirurgia bariatrica e il meccanismo d'azione non sono ancora stati chiariti.

■ **Grelina:** la ghrelina è un ormone peptidico che viene acetilato dalla ghrelina-O-aciltransferasi (GOAT) e secreta dalle ghiandole oxyntiche endocrine localizzate principalmente nel fondo gastrico ed in misura minore a livello dell'intestino tenue. La ghrelina è coinvolta nella regolazione dell'omeostasi energetica e nella protezione dell'organismo dalla deplezione energetica stimolando direttamente aree a livello ipotalamico. Le concentrazioni plasmatiche di ghrelina presentano un picco preprandiale, mentre si riducono proporzionalmente in risposta alle calorie ingerite; si ritiene pertanto che abbia un ruolo nell'inizio del pasto. Inoltre nell'uomo l'infusione endovenosa di ghrelina in soggetti magri causa un marcato aumento dell'appetito e dell'introito calorico. La ghrelina sembra quindi un ormone che induce la fame e agisce come "iniziatore" del pasto.

### **Risoluzione e remissione del diabete nel paziente obeso**

L'esistenza di un meccanismo entero-ormonale che spieghi la risoluzione del diabete dopo chirurgia bariatrica/metabolica è stata postulata da alcuni anni. L'esistenza di tale meccanismo è anche provata indirettamente da una differente remissione del diabete dopo bendaggio gastrico con tempi di risoluzione legati al calo ponderale e quella che avviene dopo bypass/diversione con variazioni di diversi entero-ormoni. I livelli di leptina decrescono mentre viene stimolata la secrezione di insulina con un aumento di GLP-1, GIP, PYY anche prima di un calo ponderale. Due sono attualmente le teorie principali relative alla remissione/risoluzione del diabete dopo chirurgia bariatrica: la teoria "Foregut" (intestino prossimale) e quella "Hindgut" (intestino distale).

■ **Teoria "Foregut":** secondo tale teoria, l'esclusione duodenale dal transito degli alimenti previene la secrezione di sostanze, non meglio definite, dette "anti-incretine" e il diabete sarebbe quindi dovuto a una sovrapproduzione di "anti-incretine" che determinano una riduzione della secrezione di insulina, insulinoresistenza. Gli interventi chirurgici che realizzano un bypass del duodeno (bypass gastrico, diversione biliopancreatica) inibiscono la produzione delle "anti-incretine". Questa tesi è stata provata in un modello animale, dove la risoluzione del diabete veniva raggiunta in topi dopo esecuzione di bypass del duodeno. Negli stessi topi, il ripristino del transito duodenale li riportava a una condizione di diabete. Secondo altri ricercatori, l'assorbimento del glucosio cambia dopo l'esclusione del transito duodenale. La morfologia intestinale e i cotrasportatori di Na<sup>+</sup>/glucosio (SGLT1) sono alterati dopo bypass gastrico. L'SGLT1 è un trasportatore del glucosio integrale di membrana: favorisce il

passaggio di glucosio dai compartimenti extracellulari verso l'interno delle cellule. Il trasportatore è localizzato nell'orletto a spazzola dei villi intestinali, ma il meccanismo con cui l'esclusione porti a una variazione del trasporto di glucosio non è ancora del tutto chiarito.

■ **Teoria “Hindgut”:** l'ipotesi “Hindgut” è una teoria ulteriore per spiegare l'omeostasi glucidica e ipotizza la secrezione di peptidi “incretine” in risposta alla presenza di glucosio nell'ileo distale. Il contatto precoce di cibo parzialmente digerito con l'ileo distale provoca un aumento delle “incretine” che determinano un aumento della produzione di insulina, normalizzazione della glicemia e riduzione dell'insulino-resistenza periferica. Non esiste un unico peptide, ma le sostanze principalmente coinvolte sembrano essere il GLP-1 e il GIP.

Anche il sistema vagale che innerva il tratto gastrointestinale è coinvolto nelle variazioni ormonali e fornisce il sistema di connessione tra il cervello e le cellule enteriche. Alcuni degli effetti degli ormoni descritti sono mediati proprio dal nervo vago, la cui sezione per esempio determina ridotti livelli di secrezione di grelina. Le afferenze vagali sono numerose nella giunzione cardiaca dove sono presenti numerosi recettori che rilevano la tensione della parete gastrica. Dopo il posizionamento di un bendaggio gastrico, per esempio nella porzione gastrica al di sopra della restrizione, sono proprio questi recettori i responsabili del senso di sazietà precoce.

Chiamati in causa nei meccanismi d'azione degli interventi chirurgici sono anche i sali biliari i quali sono potenti regolatori del bilancio energetico e possono controllare, aumentandolo, il consumo energetico a livello del tessuto adiposo bruno. La concentrazione degli acidi biliari aumenta consistentemente dopo interventi di bypass gastrico e *sleeve gastrectomy*, probabilmente per la riduzione del loro circolo entero-epatico che porta a un'aumentata conversione del colesterolo ad acidi biliari. Il colesterolo convertito è quello endogeno, anche perché vi è una restrizione dell'apporto di quello esogeno. Gli effetti degli acidi biliari sull'omeostasi glucidica sarebbero poi mediati da attivazione delle cellule L attraverso specifici recettori (TGR5) che rilasciano gli entero-ormoni già citati in precedenza. Gli acidi biliari sono quindi da considerare dei veri e propri trasmettitori di segnali. Il loro legame con i recettori nel nucleo intracellulare (FXR, Farnesoid recettore X) modula, a livello epatico, la secrezione dei sali biliari. L'attivazione intestinale di FXR è in grado di inibire la sintesi epatica di sali biliari ed è legata a riduzione del comportamento iperfagico, migliorata tolleranza glucidica e alterazione della flora intestinale (microbiota) di questi pazienti.

Il tessuto adiposo periferico è sicuramente uno dei responsabili

dell'insulino-resistenza dei pazienti obesi, così come l'adiposità viscerale è da considerare una fonte di produzione di numerosi ormoni. Infatti, nei pazienti obesi, tali aree determinano un'aumentata produzione di citochine proinfiammatorie come il TNF, l'interleuchina-6, la leptina. La riduzione di entrambe queste aree con il calo ponderale postchirurgico riduce lo stato proinfiammatorio del paziente obeso. Tra le sostanze secrete dal tessuto adiposo, sicuramente la leptina e i suoi livelli sono direttamente correlati con il bilancio energetico e bassi livelli di leptina sono associati a un incremento dell'iperfagia. Alcuni ipotizzano una diretta relazione tra la leptina e l'inibizione della lipogenesi e l'aumentata lipolisi. I pazienti obesi presentano una concentrazione basale di leptina aumentata, i cui livelli invece diminuiscono dopo calo ponderale postchirurgia bariatrica.

■ **Microbiota:** la modificazione della flora intestinale, detta microbiota, indotta dalla chirurgia bariatrica, rappresenta un ulteriore meccanismo d'azione, di recente scoperta, implicato nella perdita di peso e risoluzione delle comorbidità. Nell'intestino umano la flora batterica è molto varia ed è stimata tra 1000 e 36.000 specie diverse. Tale popolazione possiede una quantità di geni circa 100 volte maggiore di quella umana. La coesistenza e il giusto equilibrio tra le varie specie (microbiota) nel nostro intestino è di fondamentale importanza per la vita del nostro organismo, per esempio nella sintesi di vitamine e altri processi metabolici recentemente scoperti. Variazioni nell'equilibrio nelle due tipologie maggiormente rappresentate (*Bacterioidetes* e *Firmicutes*) sono associate ad aumento dell'obesità. In studi animali i soggetti obesi avevano un livello più elevato di *Firmicutes* e inferiore di *Bacterioidetes* rispetto ai soggetti magri e questi risultati sono stati confermati anche nell'uomo. Il calo ponderale anche indotto dalla sola dieta ha un effetto sul microbiota spostando la prevalenza verso i *Bacterioidetes* simile a quello osservato nei soggetti magri. La variazione che si ottiene dopo chirurgia bariatrica è importante e suggerisce che il ruolo del microbiota nella risoluzione delle comorbidità e dell'obesità sia rilevante.

I meccanismi d'azione dei vari interventi di chirurgia bariatrica non sono ancora completamente chiariti e molteplici sono i fattori in gioco. La perdita di peso è solo in parte dovuta a fattori restrittivi e altri fattori – come le numerose variazioni ormonali che attivano a livello centrale percorsi anoressizzanti, i sali biliari e la microflora intestinale – necessitano di ulteriori studi per chiarire completamente il loro ruolo. Anche la remissione/risoluzione del diabete sembra essere un evento multifattoriale, i cui principali fattori sono l'aumentata sensibilità epatica all'insulina dovuta alla restrizione

calorica e l'aumentata funzione delle  $\beta$ -cellule pancreatiche secondaria all'azione degli entero-ormoni.

## **Indicazioni alla chirurgia bariatrica**

Le chirurgie bariatrica e metabolica sono ormai una realtà nel trattamento dell'obesità e delle comorbidità associate e numerosi studi provano che hanno come risultato un calo ponderale maggiore e più duraturo di quello ottenibile con le migliori terapie mediche oggi disponibili.

Numerosi studi hanno dimostrato un miglioramento non solo delle comorbidità ma anche della sopravvivenza dei pazienti trattati con la chirurgia rispetto a quelli in terapia medica o non trattati. Oltre a un incremento della aspettanza di vita, nei pazienti trattati si assiste a un significativo miglioramento della qualità di vita. La selezione dei pazienti idonei al trattamento chirurgico deve sempre tener conto del bilancio tra questi benefici e i potenziali rischi perioperatori e a lungo termine correlati con gli interventi.

Le linee guida sulla selezione dei pazienti risalgono al 1991 e furono emesse dal National Institutes of Health (NIH); continuano a essere usate nella selezione dei pazienti per chirurgia bariatrica e metabolica basandosi sul BMI. Nelle linee guida è specificato che i pazienti devono essere motivati, ben informati, aver compreso i rischi operatori ed essere consapevoli della necessità di un prolungato follow-up e quindi disposti ad aderire alle visite di controllo. La valutazione dei rischi/benefici va eseguita per ogni singolo caso. I candidati potenziali alla chirurgia bariatrica sono:

- pazienti con BMI superiore a 40;
- pazienti con BMI compreso tra 35 e 40 ma con presenza di comorbidità.

Esempi di comorbidità da considerare in pazienti con BMI < 40 sono: diabete, sindrome delle apnee notturne, cardiomiopatia, problemi articolari dell'anca e del ginocchio che riducano la mobilità, ipertensione, steatosi epatica non alcolica e insufficienza venosa cronica degli arti inferiori. Le linee guida dell'NIH raccomandano anche che i pazienti siano valutati da una squadra multidisciplinare che comprenda psichiatri, dietisti, chirurghi e medici, che tutti i rischi e i benefici vengano discussi con il paziente. Il follow-up postoperatorio per questi pazienti va proseguito per tutta la vita. Non sono definiti in queste linee guida limiti di età oltre i quali non si possono effettuare interventi chirurgici, anche se molti centri o altre linee guida propongono la chirurgia fino ai 62 anni. Se poche sono le pubblicazioni in letteratura che mostrano un aumento dei rischi

postoperatori nei pazienti più anziani, numerose sono invece la fattibilità e l'efficacia delle procedure bariatriche in questa popolazione. Non è facile dimostrare per loro un aumento della longevità, ma sicuramente si è evidenziato un miglioramento delle comorbidità e della qualità di vita tale da giustificare l'uso della chirurgia in pazienti selezionati con età > 62 anni.

Le indicazioni alla chirurgia e la selezione di pazienti < 18 anni sono un tema molto controverso e negli anni Novanta non esistevano dati per potersi esprimere a favore o contro l'uso della chirurgia. In questi anni la tecnica chirurgica è significativamente avanzata con riduzione dei rischi, così come è aumentata la comprensione dei rischi derivanti da un'obesità non trattata tanto da modificare il rapporto rischio/beneficio della chirurgia rispetto a quello degli anni Novanta. Questo spostamento in favore della chirurgia ha portato a una variazione delle indicazioni con riduzione dei valori dei BMI a cui può essere proposta la chirurgia. L'American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) e la International Diabetes Federation (IDF) hanno rilasciato nuove linee guida dove suggeriscono di considerare la chirurgia bariatrica anche in pazienti con BMI tra 30 e 34,9 con la presenza di almeno una comorbidità associata.

## **Controindicazioni alla chirurgia bariatrica**

Poche sono le controindicazioni alle chirurgie bariatrica e metabolica. I pazienti con rischio operatorio troppo elevato non sono candidabili alla chirurgia, inclusi quelli con controindicazioni all'anestesia generale o con coagulopatie intrattabili. I pazienti con ridotta aspettanza di vita per patologie cardiopolmonari irreversibili o con neoplasie e metastasi non sono candidabili. Nelle donne in gravidanza o che prevedono una gravidanza nei successivi dodici mesi la chirurgia deve essere procrastinata.

Controindicazione relativa è la ridotta capacità intellettuale di comprendere i rischi dell'intervento e la condotta di vita necessaria per garantire il successo della chirurgia. Il paziente deve inoltre essere in grado di aderire ai protocolli di controllo postoperatorio, di supplementazione della dieta e di cambiamento dello stile di vita. L'abuso di alcol e di stupefacenti è una controindicazione relativa, così come le patologie psichiatriche. Queste condizioni richiedono un trattamento con un adeguato controllo nel tempo che garantisca la guarigione del paziente prima di affrontare la chirurgia. Dopo adeguato trattamento, infatti, anche in pazienti affetti da sindromi depressive maggiori, binge eating, schizofrenia stabile e disturbi bipolari si sono avuti buoni risultati mantenuti nel tempo. In caso di



sindromi psicotiche attive o di tendenze al suicidio l'intervento va rimandato.

La steatosi epatica non alcolica è di comune riscontro nei pazienti obesi con evidenze istologiche fino al 90% dei casi, mentre la cirrosi si riscontra anche in maniera inaspettata solo nel 2%. Il calo ponderale in questi pazienti migliora anche il quadro istologico della cirrosi, pertanto in pazienti con quadri di cirrosi compensata è possibile effettuare l'intervento. In caso di presenza all'intervento di ipertensione portale in associazione a cirrosi la procedura va annullata.

Nei pazienti affetti dal virus della immunodeficienza (HIV) negli anni passati non si raccomandava l'intervento di chirurgia bariatrica vista la rapida progressione della malattia in AIDS e la scarsa aspettanza di vita. Oggi le moderne terapie con farmaci antiretrovirali hanno ridotto la progressione della malattia ed esteso la aspettanza di vita in maniera significativa. Sono riportate in letteratura esperienze positive di pazienti con infezione ben controllata e sottoposti a chirurgia bariatrica.

Le chirurgie bariatrica e metabolica allo stato attuale producono risultati consolidati in termini di perdita di peso non ottenibili con le terapie mediche e comportamentali, migliora significativamente le comorbidità associate e la qualità di vita. Gli sviluppi delle tecniche chirurgiche hanno portato a un allargamento delle indicazioni rispetto alle iniziali linee guida, ma è indispensabile una selezione accurata del paziente per ottenere risultati ottimali e minimizzare i rischi perioperatori.

## **Tecniche di chirurgia bariatrica**

### **Bendaggio gastrico laparoscopico**

Nel 1985 Halberg e Forsell descrissero il primo posizionamento di bendaggio gastrico con tecnica aperta. Tale dispositivo operava a bassa pressione con meccanismo ad alto volume e divenne il prototipo del bendaggio gastrico regolabile svedese (Swedish Adjustable Gastric Band, SAGB). Nel 1986 Kuzmak impiantò un bendaggio di silicone con un pallone regolabile di piccolo diametro all'interno che operava ad alta pressione a basso volume (Fig. 17.2). Belachew nel 1993 descrisse il primo posizionamento di bendaggio gastrico laparoscopico.

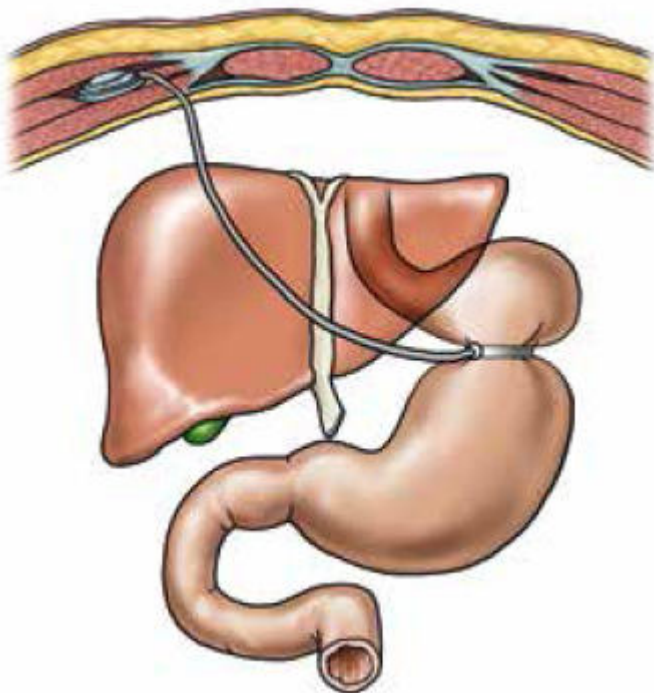


**Fig. 17.2.** *Adjustable Gastric Banding* secondo Kuzmak.

La perdita di peso dopo bendaggio gastrico è progressiva per 2 o 3 anni e successivamente va incontro a una stabilizzazione in genere in un range tra il 40 e il 55% dell'eccesso di peso.

La perdita di peso è generalmente lenta e graduale e necessita di regolazioni ripetute.

A medio e lungo termine (4-12 anni) i risultati sono variabili e legati all'individualità, mostrando un intervallo di perdita dell'eccesso ponderale che va dal 25 al 70%.

In letteratura sono presenti due studi randomizzati che comparano il bendaggio gastrico con il bypass gastrico con risultati simili. Angrisani ha mostrato a 5 anni, su 51 pazienti, una perdita dell'eccesso ponderale del 47,5% dopo bendaggio gastrico contro il 66,6% dopo bypass. Nguyen ha randomizzato 86 pazienti con bendaggio gastrico e 111 con bypass, mostrando a 4 anni una perdita dell'eccesso ponderale del 45% nel bendaggio contro il 68% del bypass gastrico.

Nei pazienti con indice di massa corporea tra 30 e 40 kg/m<sup>2</sup>, il bendaggio gastrico ha mostrato, in studi prospettici randomizzati con follow-up di 2 anni, risultati migliori in termini di percentuale di perdita di peso quando comparati con gruppi simili sottoposti a programmi medici di perdita di peso (87% contro 22%

rispettivamente) e nel trattamento del diabete di tipo 2 (62% contro 4% rispettivamente).

Il bendaggio gastrico, rispetto agli altri interventi di chirurgia bariatrica, non prevede resezioni o bypass di visceri interni e pertanto risulta completamente reversibile.

## **Tecnica chirurgica**

L'intervento viene sempre effettuato con tecnica laparoscopica e prevede il posizionamento di un anello di silicone con camera di regolazione posizionato a livello dello stomaco sottocardiale previa creazione di un tunnel posteriore da sinistra e destra.

Il bendaggio è inoltre collegato tramite un tubetto a un port di calibrazione posizionato in sede sottocutanea e attraverso il quale vengono effettuate le calibrazioni.

Complicanze temibili di tale tecnica a lungo termine sono rappresentate dallo scivolamento del bendaggio verso il basso con risalita in alto dello stomaco e l'erosione della parete dello stomaco da parte del bendaggio con sua migrazione intragastrica, eventi spesso collegati con l'eccessiva calibrazione. Altre complicanze possono essere l'infezione del serbatoio di calibrazione e la rottura del tubetto di connessione. Inoltre si possono avere episodi di rigurgito alimentare con casi di esofagite sempre legati all'eccessiva calibrazione del bendaggio gastrico.

## **Bypass gastrico laparoscopico**

---

Storicamente il primo bypass gastrico laparoscopico è stato effettuato da Wittgrove e Clark nel 1994 ([Fig. 17.3](#)).

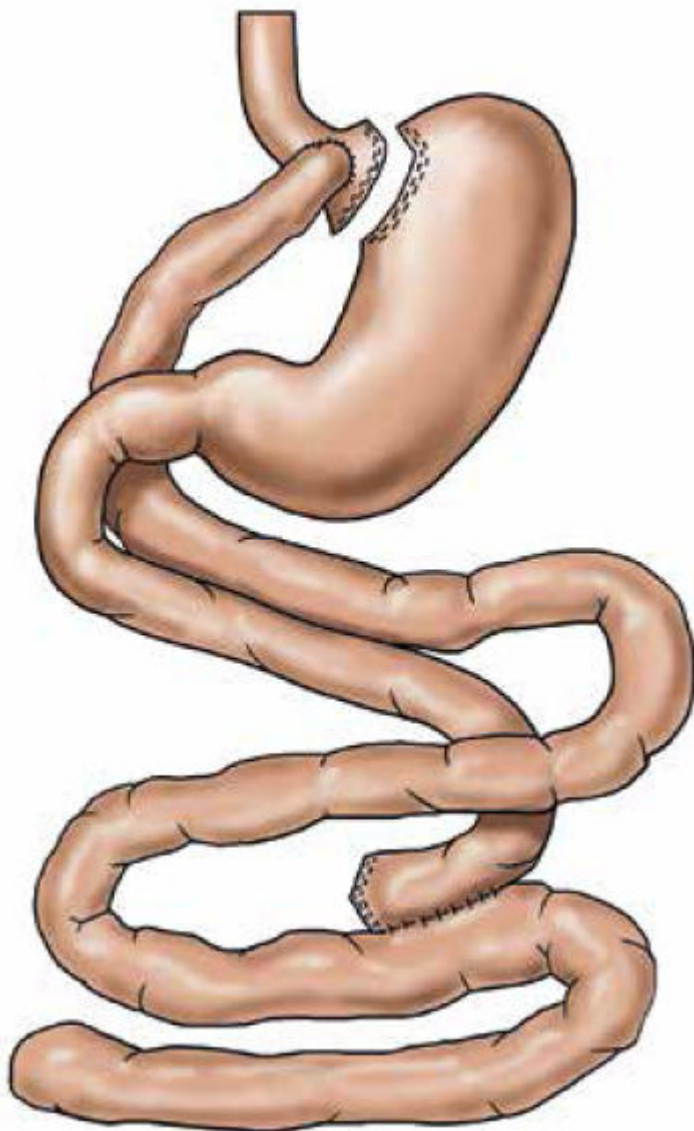


**Fig. 17.3.** Il bypass gastrico secondo Wittgrove e Clark.

All'inizio si riteneva che il risultato del bypass gastrico fosse determinato da un effetto combinato legato da una parte alla creazione di una restrizione anatomica e dall'altra al malassorbimento. Tuttavia tali concetti, probabilmente, non rappresentano gli unici effetti legati all'intervento non correlando in maniera ottimale con il follow-up dei pazienti e del loro comportamento alimentare. Alcuni pazienti, infatti, presentano un marcato effetto sulla sindrome metabolica prima della perdita del peso e alcuni riferiscono un senso

di sazietà anche in assenza di una componente restrittiva.

Probabilmente la modificazione di ormoni enterici, quali gastrina, GLP-1 e PYY, secondaria al bypass gastrico sono maggiormente determinanti sulla perdita di peso e risoluzione delle comorbidità associate rispetto ad altri fattori.

In altre parole, in letteratura non emergono sostanziali differenze in termini di perdita di peso tra tasche gastriche più o meno grandi (effetto restrittivo) o lunghezze differenti della Roux (effetto malassorbitivo).

Il bypass gastrico porta a una risoluzione delle comorbidità in maniera significativa in particolare dell'ipertensione arteriosa nell'83% dei soggetti, della sindrome delle apnee notturne nel 95% dei casi e del diabete mellito in circa l'84% dei pazienti anche se può presentare un trend di recidiva con il tempo.

L'efficacia a lungo termine, a distanza di anni dall'intervento chirurgico, è dimostrata da una perdita stabile di circa il 65% del peso in eccesso già a distanza di 2 anni.

La mortalità si attesta attorno allo 0,16% e sembra essere legata prevalentemente alle complicanze tromboemboliche polmonari piuttosto che a quelle chirurgiche in senso stretto.

Le complicanze precoci sono rappresentate dalle stenosi gastrodigünali, dilatabili endoscopicamente. La fistola anastomotica si presenta con una percentuale attorno all'1% con manifestazione generalmente nella prima settimana postoperatoria; tale complicanza può essere gestita in maniera conservativa con posizionamento di endoprotesi per via endoscopica ad escludere il tramite fistoloso e raramente necessita di revisione chirurgica dell'anastomosi.

Le complicanze tardive includono le ulcere marginali dell'anastomosi gastrodigünale e le ernie interne a livello dello spazio di Petersen (posteriore all'anastomosi gastrodigünale) o a livello del piede della Roux che necessitano di intervento chirurgico di riduzione dell'ernia e chiusura del difetto mesenteriale.

## **Tecnica chirurgica**

Dal punto di vista tecnico il bypass gastrico, soprattutto quello laparoscopico, è un intervento ad alta complessità e richiede l'esecuzione di tempi operatori numerosi e complessi. Il bypass gastrico standard prevede la creazione di una piccola pouch sottocardiale del volume stimato in 15-25 mL, separata in toto dal remnant gastrico e anastomizzata con un'ansa digünale, misurata 120 cm distalmente al legamento di Treitz, in modo da formare una Y sec. Roux con una ricanalizzazione del tratto biliopancreatico a una distanza variabile fra i 150 cm e i 200 cm.

## **Duodenal switch**

---

La diversione biliopancreatica con duodenal switch (DBP/DS) rappresenta l'intervento bariatrico con maggiori effetti sulla perdita di peso, ma anche sul trattamento delle comorbidità in particolare sul diabete mellito di tipo 2. Tuttavia questo tipo di intervento è poco praticato (meno dell'1% di tutti gli interventi bariatrici effettuati negli Stati Uniti).

Tale procedura richiede un alto livello di esperienza chirurgica e di gestione del paziente nel postoperatorio; senza dubbio la DBP/DS presenta alta morbidità e aspetti negativi a lungo termine legati alla malnutrizione.

Questo intervento ha un particolare campo di utilizzo nei pazienti super-obesi con BMI > 50 e nei pazienti che hanno ripreso peso dopo precedente chirurgia bariatrica.

Nicola Scopinaro ha descritto per primo la diversione biliopancreatica (Fig. 17.4). La sua procedura era stata sviluppata per mantenere la componente malassorbitiva del bypass digiunoileale (Fig. 17.5) eliminando la lunga ansa cieca che rappresentava un'importante fonte di problemi in tali pazienti.

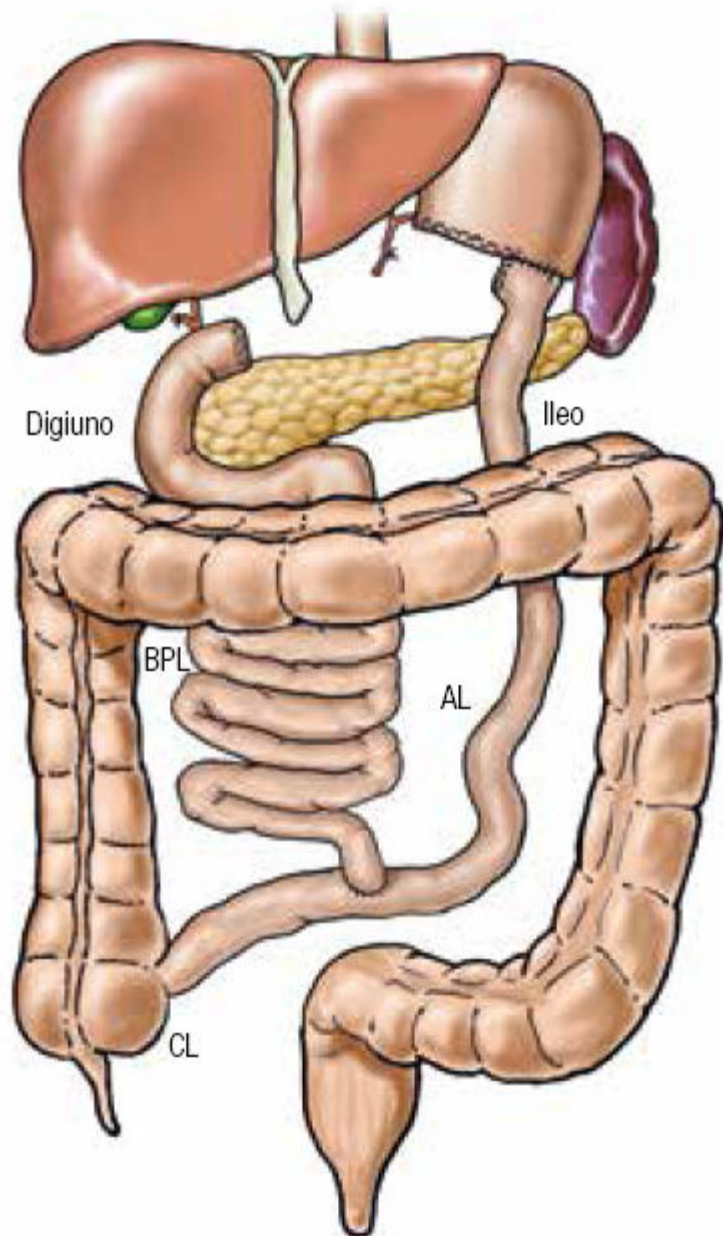


**Fig. 17.4.** La diversione biliopancreatica secondo Scopinaro. AL: tratto alimentare; BPL: tratto biliopancreatico; CL: tratto comune.



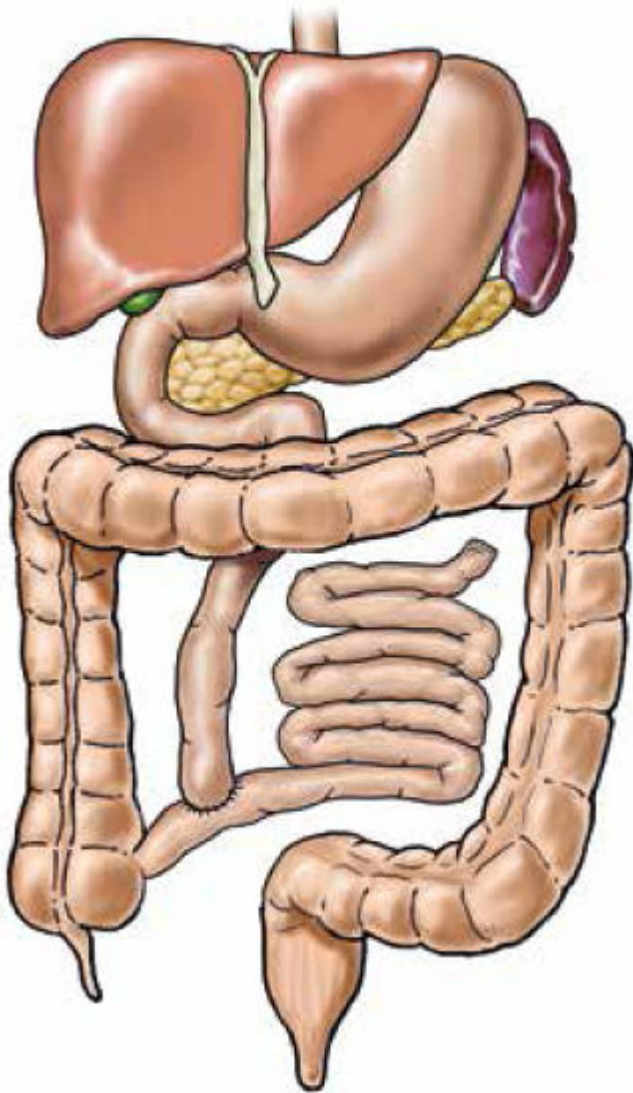


**Fig. 17.5.** Il bypass digiunoileale secondo Payne.

Scopinaro effettuò una gastrectomia distale e anastomizzò un'ansa alimentare alla Roux di 250 cm allo stomaco prossimale, con l'ansa biliopancreatica lunga anastomizzata a 50 cm dalla valvola ileocecale creando un tratto comune corto.

La perdita di peso con la DBP è eccellente e mantenuta nel tempo. Tuttavia la procedura originaria di Scopinaro era associata a una relativamente elevata percentuale di dumping e ulcere marginali.

Il duodenal switch è una conseguenziale modificazione della diversione biliopancreatica con una resezione verticale dello stomaco



invece di una resezione distale e con un'anastomosi dell'ansa alimentare alla sezione prossimale del duodeno. Tale tecnica, preservando il piloro, presenta una minore incidenza di dumping e di ulcere marginali.

Gagner descrisse per primo la procedura di DBP/DS effettuata per via laparoscopica (Fig. 17.6) che rappresenta l'attuale tecnica standard con la creazione di una *sleeve gastrectomy* su sonda di calibrazione da 60 Fr con un'ansa alimentare di 250 cm anastomizzata al duodeno prossimale e un tratto comune di 50-100 cm.

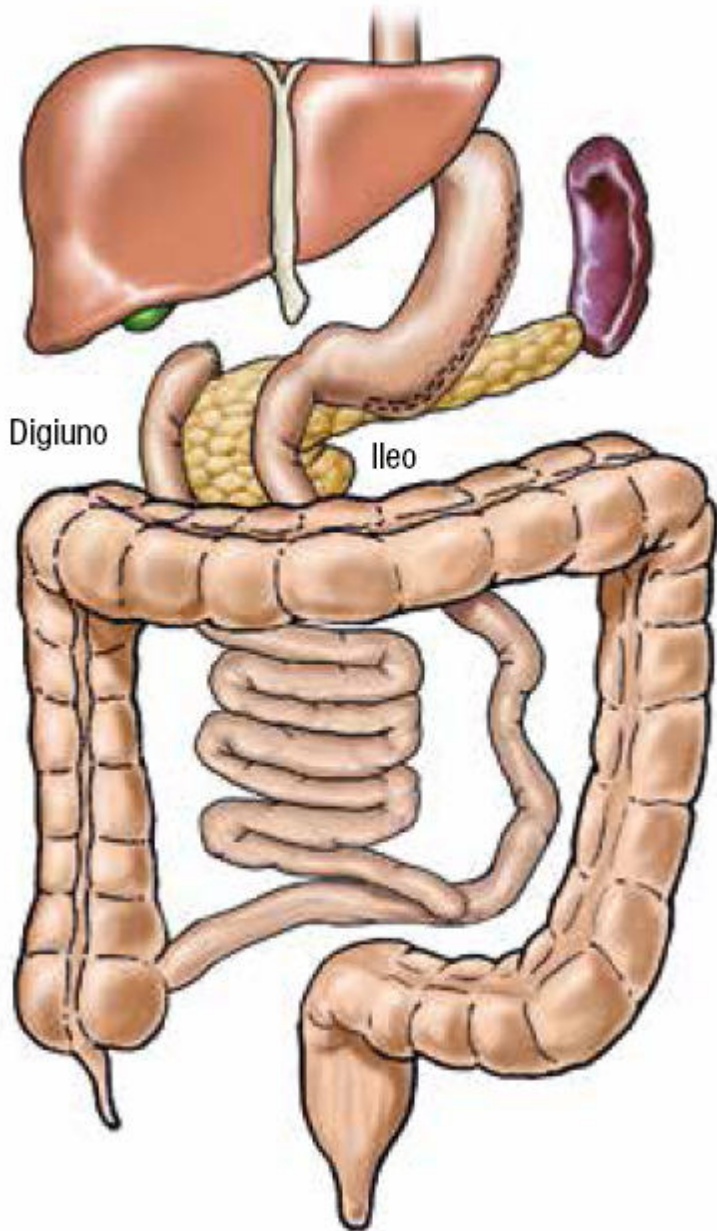


**Fig. 17.6.** La diversione biliopancreatica con gastrectomia parietale e *duodenal switch* secondo Hess.

L'indicazione per tale procedura è la stessa degli altri interventi bariatrici. Comunque generalmente la DBP/DS è raccomandata in particolare nei soggetti con BMI > 50, nei quali la perdita di peso determinata da una RYGB (Roux-en-Y gastric bypass) o da un bendaggio gastrico regolabile può non essere soddisfacente.

Inoltre il DS può essere considerato nei pazienti con diabete mellito severo in quanto mostra risultati superiori in termini di remissione della patologia rispetto al bypass gastrico.

Nei soggetti super-obesi con BMI > 60, il gruppo di Gagner ha descritto la procedura in due tempi con il primo step rappresentato dalla *sleeve gastrectomy* seguito dopo 6-18 mesi dalla duodeno-ileostomia ed ileo-ileostomia riducendo così il tempo operatorio e limitando perciò la morbidità e la mortalità perioperatoria, che sono comunque alte rispetto al RYGB (15-38% e 0,9-8% rispettivamente).

Le fistole anastomotiche sono probabilmente le più temute complicanze e si manifestano nell'1-3 % dei casi.

Il sanguinamento è sempre una possibile complicanza, in particolare in interventi complessi come questo, in cui sono presenti anastomosi intestinali multiple e lunghe linee di sezione meccaniche.

Le complicanze chirurgiche a lungo termine includono le stenosi, presenti nel 5% dei casi, in corrispondenza della *sleeve* o dell'anastomosi duodeno ileale che possono essere dilatate endoscopicamente, e le ostruzioni intestinali che devono essere tempestivamente diagnosticate e trattate chirurgicamente.

Le complicanze nutrizionali tardive sono legate al ridotto assorbimento. Il follow-up nutrizionale è fondamentale perché i molti anni di esperienza hanno dimostrato come sia più facile prevenire tali deficienze piuttosto che trattarle. I pazienti con DBP/DS devono avere quindi una dieta ricca in proteine e dovranno assumere per tutta la vita supplementazioni orali di calcio, ferro e vitamine.

La maggior parte dei soggetti presenta valori di albumina normali, mentre il deficit di proteine con bassi livelli sierici di albumina è presente nel 25% dei pazienti a 6 mesi dopo la chirurgia e si mantengono persistenti a 2 anni nel 5% degli operati.

Marceau mostra un tasso di reintervento per malnutrizione dello 0,6% con necessità di allungare il tratto comune da 50 a 100 cm.

## **Tecnica laparoscopica in due tempi**

Il primo tempo operatorio prevede la creazione di una *sleeve gastrectomy*, ovvero una tubulizzazione verticale dello stomaco su sonda di calibrazione da 60 Fr mediante l'utilizzo di cariche successive di una suturatrice meccanica lineare.

Il secondo tempo operatorio viene effettuato quando il paziente raggiunge un plateau di perdita di peso che si verifica attorno ai 12-18 mesi dal primo tempo operatorio. Tale opportunità deve essere valutata con il paziente perché molti di essi, una volta avvenuta un'importante perdita ponderale con la *sleeve gastrectomy*, rifiutano il secondo tempo.

Il secondo intervento prevede la sezione della prima porzione duodenale e la creazione di un'ansa alimentare di 250 cm che viene anastomizzata al duodeno prossimale; successivamente la lunga ansa biliopancreatica viene anastomizzata a circa 50-100 cm dalla valvola ileocecale a formare un tratto comune corto.

## Gastroplastica verticale

---

La gastroplastica verticale rappresenta il più noto intervento di chirurgia bariatrica, anche se attualmente viene poco praticato in quanto più complesso e di difficile esecuzione per via laparoscopica rispetto al bypass e perché gravato da una maggiore incidenza di complicanze.

Le indicazioni a tale intervento riguardano pazienti con BMI tra 35 e 50 kg/m<sup>2</sup> con presupposto di adattamento alle regole alimentari imposte dall'intervento stesso; le controindicazioni sono rappresentate da pazienti super-obesi con MBI > 50 kg/m<sup>2</sup> e pazienti con scarsa compliance alimentare o mangiatori di dolci.

Tale intervento prevede una perdita di peso che si aggira attorno al 50-60% dell'eccesso ponderale.

### Tecnica chirurgica

Prevede la creazione di una tasca gastrica con un volume di circa 20-30 cc ottenuta con suturatrici meccaniche, la quale comunica con il resto dello stomaco tramite uno stretto orifizio che presenta un calibro di circa 1 cm. Lo sbocco della tasca nello stomaco sottostante è rinforzato da una banderella di materiale sintetico (dacron, marlex, silastic), neopiloro, per impedirne la dilatazione.

Esistono due differenti tipologie di gastroplastiche, che si differenziano in base al rapporto della tasca gastrica con il restante stomaco.

- Mason ([Fig. 17.7](#)): si effettua una tasca gastrica verticale mediante una sutura che la separa dal restante stomaco tramite una sutratrice meccanica che sutura il tessuto senza tagliarlo.
- MacLean ([Fig. 17.8](#)): la sutratrice meccanica taglia e cuce la parete gastrica; in questo modo la tasca gastrica rimane separata dal restante stomaco.

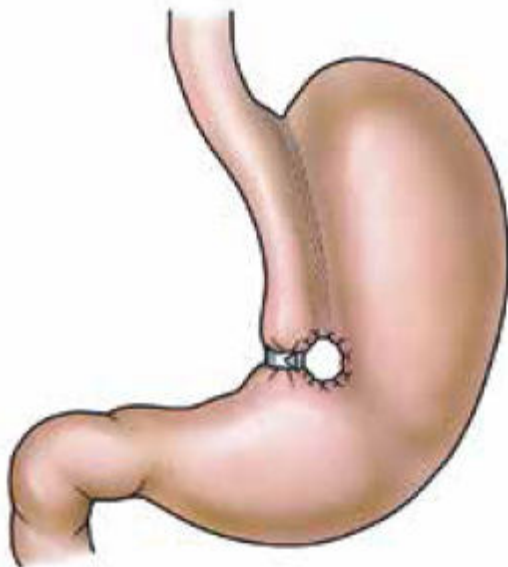


**Fig. 17.7.** La *Vertical Banded Gastroplasty* secondo Mason.

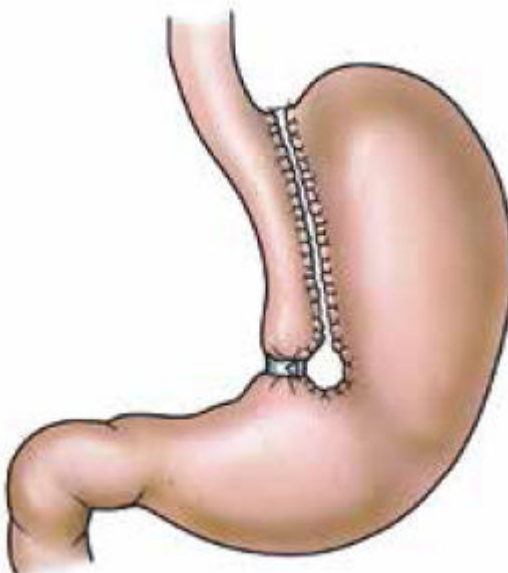


**Fig. 17.8.** La *Vertical Banded Gastroplasty* secondo MacLean.

Complicanza frequente è rappresentata dal vomito, legato a una scarsa adesione del paziente allo schema alimentare che può portare a lungo termine alla ripresa di peso per la dilatazione della tasca gastrica nella variante MacLean e per il cedimento della sutura di separazione nella Mason con ripristino del normale volume dello stomaco.

Altra complicanza può essere rappresentata dalla stenosi a livello della benderella che può essere trattata con dilatazione endoscopica o dalla migrazione intragastrica della benderella stessa.

Inoltre i ripetuti episodi di vomito legati o alla stenosi a livello del neopiloro o per sbagliate abitudini alimentari possono portare a un reflusso gastroesofageo che può sfociare in una vera e propria esofagite tale da richiedere in alcuni casi un reintervento.

## ***Sleeve gastrectomy laparoscopica***

---

Dopo 15 anni la *sleeve gastrectomy* laparoscopica si è conquistata un posto tra le procedure chirurgiche per il trattamento dell'obesità grave.

Bassa mortalità e bassa morbilità sono considerate tra i vantaggi rispetto a interventi chirurgici più complessi quali il bypass gastrico e la diversione biliopancreatica o ad altri interventi restrittivi come il bendaggio gastrico regolabile che presenta maggiori complicazioni a medio e lungo termine.

Inoltre la *sleeve gastrectomy* non presenta complicanze quali l'ernia interna, e presenta in maniera decisamente meno frequente deficit di micronutrienti e stati di malnutrizione.

La storia della *sleeve gastrectomy* inizia nel 1990 quando Marceau, modificando la diversione biliopancreatica di Scopinaro, effettua una resezione verticale dello stomaco su sonda di calibrazione da 60 Fr in maniera da ridurre il rilascio di materiale acido a livello dell'ileo e l'incidenza delle ulcere marginali anastomotiche.

Nel 1999 viene effettuata la prima *sleeve gastrectomy* laparoscopica con *duodenal switch*.

Inizialmente la *sleeve gastrectomy* era concepita come primo tempo di un *duodenal switch*, in quanto nei soggetti super-obesi (BMI > 60) la chirurgia in due tempi riduceva il tempo complessivo operatorio e quindi la mortalità.

In realtà i pazienti complessi presentavano sorprendenti risultati con la sola *sleeve gastrectomy* e fu pertanto ipotizzato che tale intervento chirurgico potesse essere considerato una procedura bariatrica primaria, riservando il *duodenal switch* ai casi in cui la perdita di peso non fosse stata soddisfacente.

Il tasso di complicanze legate alla *sleeve gastrectomy* oscillano tra lo 0,7 e il 4 % in differenti casistiche.

Studi differenti riportano percentuali di perdita di peso diverse. Tuttavia Zachariah et al. hanno riportato su 228 pazienti una perdita di peso in percentuale di  $71,2 \pm 21$  a 3 anni e  $63 \pm 20$  a 5 anni.

La mortalità era riportata allo 0,43%. A 5 anni la risoluzione del diabete era del 66% (sovrapponibile ai dati della letteratura a quelli

del bypass gastrico), 50% per l'ipertensione e 100% per la dislipidemia.

Studi clinici hanno dimostrato una riduzione dei livelli ematici di grelina (ormone che stimola l'appetito) nel periodo postoperatorio con mantenimento a 5 anni.

Le complicanze della *sleeve gastrectomy* sono la fistola, che rappresenta la complicanza più temuta in particolare a livello dell'angolo di His, la stenosi a livello dell'angulus e il reflusso gastroesofageo associato o meno all'ernia iatale.

## Tecnica chirurgica

La *sleeve gastrectomy* laparoscopica (Fig. 17.9) prevede una completa scheletrizzazione della grande curvatura gastrica a partire da 5-6 cm dal piloro fino ad arrivare al pilastro diaframmatico sinistro con completa liberazione delle eventuali aderenze posteriori gastropancreatiche.

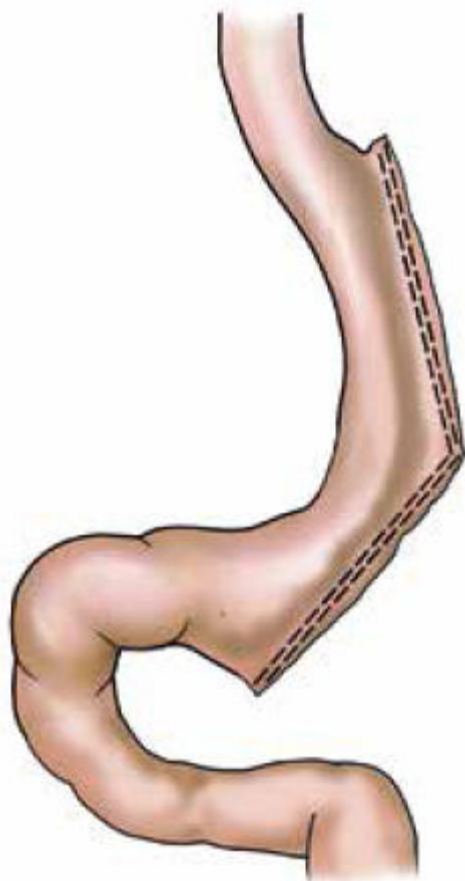


**Fig. 17.9.** La *sleeve gastrectomy* secondo Gagner.

Dopo il posizionamento, da parte dell'anestesista, di una sonda di calibrazione attraverso la bocca da 34-40 Fr a guida della resezione e a mantenimento di un adeguato lume della *sleeve*, viene effettuata una sezione verticale dello stomaco con completa ablazione del fondo gastrico mediante cariche successive di suturatrice lineare. Lo stomaco resecato viene quindi asportato attraverso uno degli accessi laparoscopici.

## **Lettere suggerite**

- Buchwald H. Consensus conference statement bariatric surgery for morbid obesity: health implications for patients, health professionals, and third-party payers. *Surg Obes Relat Dis* 2005 May-Jun;1(3):371-81.
- Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG et al. Bariatric surgery: an IDF statement for obese type 2 diabetes. *Surg Obes Relat Dis* 2011 Jul-Aug;7(4):433-47.
- Greenberg JA. Obesity and early mortality in the United States Obesity (Silver Spring) 2013 Feb;21(2):405-12.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006 Dec 21;444(7122):1022-3.
- MacDonald KG Jr, Long SD, Swanson MS et al. The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastrointest Surg* 1997 May-Jun;1(3):213-20.
- Nannipieri M, Baldi S, Mari A et al. Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: mechanisms of diabetes remission and role of gut hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Nov;98(11):4391-9.
- NIH Conference Gastrointestinal Surgery for Severe Obesity. NIH Consensus Statement 1991 Mar 25-27;9(1):1-20.
- Pories WJ, Albrecht RJ. Etiology of type II diabetes mellitus: role of the foregut. *World J Surg* 2001 Apr;25(4):527-31.
- Rubino F, Forgione A, Cummings DE et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2006 Nov;244(5):741-9.
- Rubino F, Gagner M, Gentileschi P et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg* 2004 Aug;240(2):236-42.
- Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014 Jun 11;311(22):2297-304.
- Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012 Jan 4;307(1):56-65.
- Sjöström LV. Morbidity of severely obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1992 Feb;55(2 Suppl):508-15.
- Sugerman HJ, Fairman RP, Baron PL et al. Gastric surgery for respiratory insufficiency of obesity. *Chest* 1986 Jul;90(1):81-6.
- Thomas S, Schauer P. Bariatric surgery and the gut hormone response. *Nutr Clin Pract* 2010 Apr;25(2):175-82.



## Capitolo 18

# Esofago e diaframma

R. Dionigi, A. Benevento, G. Dionigi, G. Bernasconi, L. Ferraris

### Embriologia

L'esofago inizia a svilupparsi al ventunesimo giorno dalla fecondazione come un tubo corto che si estende dalla doccia tracheale alla dilatazione dell'intestino primitivo destinato a diventare lo stomaco. Questo tubo si allunga con la risalita della laringe e la discesa del cuore. Durante tale processo il lume esofageo si oblitera temporaneamente in conseguenza della proliferazione di uno strato cellulare colonnare di origine endodermica. La mancata ricanalizzazione conduce all'atresia esofagea. Dopo la ricanalizzazione, l'epitelio di rivestimento dell'esofago si modifica e diventa di tipo squamoso pluristratificato. Le tonache muscolari e connettivali dell'esofago derivano dal foglietto mesodermico viscerale tra la sesta e la dodicesima settimana di vita intrauterina. Inizialmente i tronchi vagali decorrono ai lati dell'esofago, ma ruotando lo stomaco verso destra, il nervo vago di destra si porta posteriormente rispetto alla giunzione cardioesofagea e il tronco sinistro si trova a giacere anteriormente rispetto a essa.

### Anatomia

L'esofago è un organo muscolare cavo a esclusiva funzione motoria, controllato da uno sfintere superiore e da uno sfintere inferiore che si estende dal margine inferiore della cartilagine cricoidea (sesta vertebra cervicale) allo stomaco (decima vertebra toracica). La sua lunghezza è di circa 25-30 cm con variazioni individuali in relazione

alla costituzione e all'altezza. All'osservazione endoscopica si notano dei restringimenti fisiologici, la cui distanza è misurata per convenzione a partire dall'arcata dentaria in corrispondenza degli incisivi superiori.

L'inizio dell'esofago è localizzato a 15 cm dagli incisivi superiori, mentre il restringimento provocato dall'arco aortico e dal bronco principale di sinistra rispettivamente a 22 e 27 cm; la giunzione esofago-cardiale si trova a 40 cm nel maschio e a 37 cm nella femmina (Fig. 18.1).

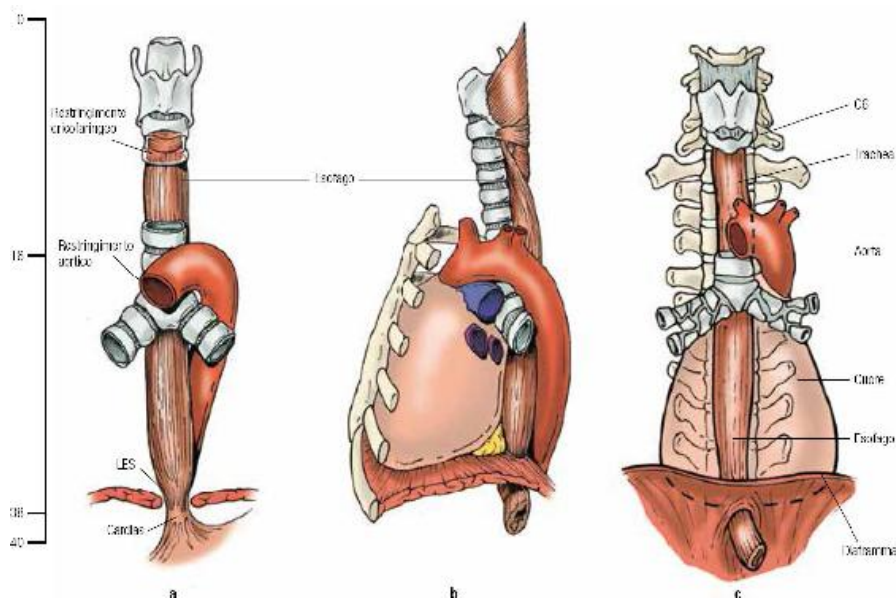


**Fig. 18.1.** Rappresentazione schematica dell'esofago. (a) Restringimenti fisiologici (distanza dagli incisivi superiori misurata in centimetri); (b) visione laterale; (c) visione antero-posteriore.

L'esofago viene suddiviso in cervicale, toracico e addominale. Esso discende anteriormente all'ultima vertebra cervicale e alle vertebre toraciche occupando la loggia posteriore del mediastino. Nel collo presenta una deviazione verso sinistra per riportarsi lungo la linea mediana nel suo tratto toracico; nella sua porzione più distale si dirige nuovamente a sinistra prima di impegnarsi nello iato diaframmatico davanti all'aorta.

Queste deviazioni dalla linea mediana sono importanti da un punto di vista chirurgico, essendo l'esofago cervicale più facilmente aggredibile con un'incisione latero-cervicale sinistra, la porzione toracica tramite una toracotomia destra, a esclusione del tratto più distale che è più facilmente aggredibile tramite toracotomia sinistra o un approccio toraco-addominale sinistro.

L'esofago è lassamente legato alle strutture adiacenti tramite un tessuto fibroalveolare per tutta la sua lunghezza, a eccezione dei tratti iniziale e terminale, dove tale fissità risulta essere più tenace.

Superiormente, le fibre della muscolatura longitudinale dell'esofago si inseriscono alla cartilagine cricoidea. Inferiormente i rapporti sono mantenuti dalla riflessione della sierosa e dalla membrana frenoesofagea.

La riflessione pleurica sopradiaframmatica è in diretta continuazione con la pleura mediastinica ed è separata dalla porzione più distale dell'esofago da un ispessimento della fascia endotoracica che costituisce la membrana frenoesofagea.

Questa importante membrana fibroelastica fissa l'esofago distale sul piano longitudinale, ma ne permette i continui spostamenti sul piano verticale solidali con la respirazione. Essa costituisce, inoltre, un importante fattore nel controllo del meccanismo antireflusso gastroesofageo.

L'esofago riceve l'apporto arterioso da numerose piccole arterie lungo tutto il suo decorso: rami dell'arteria tiroidea inferiore, carotide comune, arterie costocervicali e vertebrali del collo, arterie bronchiali e rami che emergono direttamente dall'aorta nella porzione toracica, rami dell'arteria gastrica di sinistra e dell'arteria frenica inferiore sinistra per l'estremità distale, incluso il tratto endoaddominale.

Il drenaggio venoso affluisce alle vene tiroidee inferiori nel collo e alle vene azygos ed emiazygos nel torace, a eccezione del tratto terminale che drena nella vena gastrica sinistra (coronaria).

L'esofago distale costituisce il più importante distretto in cui avviene la comunicazione tra il sistema portale e il sistema cavale ed è il sito in cui possono presentarsi le varici nei pazienti affetti da ipertensione portale. Nell'esofago distale, le vene sono essenzialmente situate nel contesto della lamina propria, mentre a livello del cardias e dello stomaco esse giacciono nella sottomucosa. Tale disposizione è ritenuta responsabile del facile sanguinamento delle varici esofagee secondarie a ipertensione portale.

I vasi linfatici formano un esteso plesso mucoso e sottomucoso tra loro ampiamente comunicanti e la linfa scorre per lunghi tratti nel largo plesso sottomucoso prima di attraversare la tonaca muscolare per raggiungere i linfonodi drenanti. Questi ultimi sono raggruppati in tre stazioni: la prima è costituita dai linfonodi posti ai lati del decorso dell'esofago; la seconda stazione è composta dai linfonodi mediastinici; la terza, procedendo in senso cranio-caudale, dai linfonodi cervicali profondi, sovraclaveari, tracheo-bronchiali e celiaci.

In linea generale, il drenaggio linfatico dai due terzi superiori dell'esofago si dirige verso la regione cervicale, mentre il terzo

inferiore drena in direzione della regione sottodiaframmatica, ai linfonodi celiaci.

La struttura esofagea varia in corrispondenza dei vari distretti, che assumono significato funzionale diverso. Pertanto si distinguono: lo sfintere esofageo superiore (comunemente abbreviato UES, Upper Esophageal Sphincter), il corpo esofageo e, in basso, lo sfintere esofageo inferiore (o LES, Lower Esophageal Sphincter).

### **Sfintere esofageo superiore**

È costituito dal muscolo cricofaringeo (*pars fundiformis* del costrittore inferiore del faringe) che, partendo dalla cartilagine cricoide, forma un anello orizzontale, alto circa 1 cm, intorno alla parete posteriore dell'esofago.

L'orientamento trasversale dei fasci del muscolo cricofaringeo e quello obliquo dei fasci muscolari del costrittore inferiore del faringe delimitano uno spazio di relativa debolezza, noto come *triangolo di Killian*. Esso è considerato come il più frequente luogo di formazione dei diverticoli faringoesofagei.

Lo sfintere esofageo superiore è innervato prevalentemente dal nervo vago e in misura minore dal nono e undicesimo paio di nervi cranici. Manca invece un'innervazione simpatica.

### **Corpo dell'esofago**

È costituito da quattro tonache ([Fig. 18.2](#)): esterna, muscolare, sottomucosa e mucosa. Lo strato esterno, la tonaca sierosa, è formato da tessuto connettivo denso contenente fibre elastiche. La tonaca muscolare è composta da uno strato esterno, più spesso, con fibre a decorso longitudinale e da uno strato più interno ad andamento semicircolare. Le fibre semicircolari si continuano superiormente con quelle cricofaringee e inferiormente con le fibre muscolari oblique dello stomaco. I due piani muscolari del terzo superiore dell'esofago sono costituiti da muscolatura striata. Distalmente si osserva una graduale sostituzione con fibrocellule muscolari lisce, le quali rappresentano l'unica componente della tonaca muscolare nella metà inferiore dell'esofago. Sebbene l'aspetto di queste fibre sia simile a quello della muscolatura scheletrica, le fibre striate dell'esofago sono sotto il controllo nervoso autonomo.

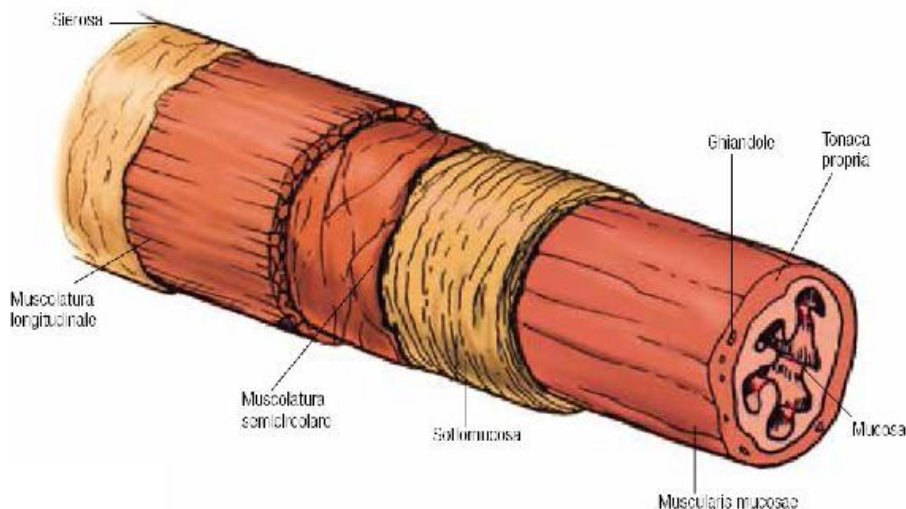


**Fig. 18.2.** Le tonache dell'esofago.

La tonaca sottomucosa è molto lassa, in modo da consentire la dilatazione dell'esofago durante il passaggio del cibo. È costituita da tessuto elastico riccamente vascolarizzato, nel cui contesto si trovano le ghiandole racemose dell'esofago, a secrezione mucosa.

La tonaca mucosa è rivestita da un epitelio squamoso pluristratificato non cheratinizzante organizzato in pliche longitudinali; all'estremità distale queste plicature della mucosa si dispongono con aspetto a "rosetta".

Il passaggio dall'epitelio liscio, pallido, squamoso dell'esofago (di colore rosa-argento) nell'epitelio cilindrico dello stomaco (di colore rosso intenso) forma una linea netta di demarcazione, con andamento a zig-zag, denominata, nella terminologia endoscopica, *linea Z*.

Una zona di epitelio giunzionale è interposta tra l'epitelio dell'esofago e la mucosa gastrica. Essa è costituita da cellule colonnari, contiene ghiandole mucose tubulari semplici, che sono superficiali rispetto alla *muscularis mucosae*, ed è resistente all'acidità gastrica e alla digestione peptica.

La mucosa esofagea può essere sostituita da mucosa gastrica eterotopica, presente a isole o con distribuzione continua (*esofago di Barrett*).

La motilità esofagea è controllata dal centro della deglutizione situato nel SNC. Esso riceve e coordina una varietà di impulsi sensitivi afferenti dal SNC e dai meccanorecettori periferici del faringe e dell'esofago.

L'innervazione periferica dell'esofago è formata da tre componenti:

- cranio-sacrale (parasimpatico);

- toraco-lombare (simpatico);
- plesso nervoso intramurale.

Le fibre parasimpatiche che derivano dai nuclei motori del nervo vago si trovano nel contesto dei nervi glossofaringeo, vago e laringeo ricorrente. Un'importante componente sensitiva è formata dagli assoni del ganglio nodoso, le cui cellule sono unipolari e gli assoni periferici terminano nei recettori posti nel faringe e nell'esofago. L'assone centrale delle cellule del ganglio nodoso raggiunge il centro della deglutizione.

L'innervazione simpatica è rappresentata da fibre pregangliari provenienti dai neuroni situati nelle colonne intermedie laterali del midollo spinale nei segmenti T5 e T6 che terminano nei gangli cervicali, toracici e celiaco. Le fibre simpatiche postgangliari raggiungono l'esofago formando un plesso periarterioso.

### **Sfintere esofageo inferiore**

La giunzione esofago-gastrica è l'unica area dell'apparato digerente in cui strutture cavitare in continuità hanno opposti valori pressori; tale differenza è mantenuta da un meccanismo controllato dallo sfintere esofageo inferiore, il quale consente la presenza di una pressione positiva intragastrica e di una negativa intratoracica, prevenendo così l'aspirazione del contenuto gastrico in esofago.

In condizioni fisiologiche il tono dello sfintere e le sue eventuali variazioni sono controllati dai seguenti fattori:

- miogeni;
- meccanici;
- neurogeni;
- ormonali;
- farmacologici.

Nessuno studio anatomico ha potuto identificare uno sfintere muscolare vero e proprio. A livello della giunzione esofago-gastrica è presente una zona di maggiore spessore muscolare; tale zona è situata circa 1 cm sopra l'angolo di His, al di sotto della membrana frenoesofagea e coincide sempre con la linea di transizione delle pliche mucose. In corrispondenza di quest'area, i fasci semicircolari della tunica muscolare dell'esofago si ancorano strettamente a quelle fibre muscolari oblique di competenza sia esofagea (fibre di Helvetius, dette anche per il loro aspetto a *cravatta svizzera*) sia gastrica (fibre di Willis). La contrazione sinergica di queste fibre potrebbe sviluppare un'azione di tipo sfinteriale, ma soprattutto sembra che esse contribuiscano al mantenimento dell'angolo acuto di His.

Le strutture (meccaniche) che contribuiscono al mantenimento del tono dello sfintere sono (Fig. 18.3):

- l'azione "a pinza" del pilastro diaframmatico destro in corrispondenza dello iato esofageo;
- l'angolo acuto (di His) esofago-gastrico e la bolla gastrica;
- l'azione a valvola delle "rosette" della mucosa (valvola di von Gubaroff);
- la membrana frenoesofagea di Bertelli;
- l'azione traente dell'arteria gastrica destra;
- la pressione positiva addominale sul tratto sottodiaframmatico dell'esofago.

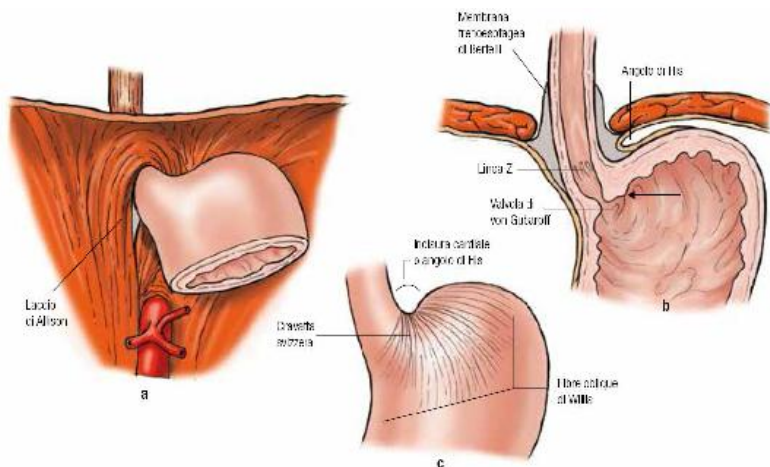


**Fig. 18.3.** Strutture anatomiche che contribuiscono al mantenimento del tono dello sfintere esofageo inferiore. (a) Rapporti tra la giunzione esofago-gastrica e il pilastro destro del diaframma (laccio di Allison); (b) effetti della distensione del fondo gastrico sulla funzione valvolare dell'angolo di His (si noti anche la posizione della "linea Z" e l'angolo formato dal foglietto superiore della membrana frenoesofagea con l'esofago); (c) contributo delle fibre muscolari di Willis e di Helvetius (cosiddetta "cravatta svizzera") al mantenimento di un angolo di His normale.

Non è ancora chiarito il ruolo svolto dall'innervazione dello sfintere sulla sua attività contrattile. L'innervazione efferente è servita dal parasimpatico attraverso il nervo vago e dall'ortosimpatico attraverso neuroni siti nei gangli spinali da T6 a T10 che, attraverso i grandi nervi splancnici, giungono nel ganglio celiaco e da qui, seguendo la distribuzione vascolare, nei gangli intramurali e nel muscolo sfinterico. Inoltre è presente un plesso intramurale i cui neuroni motori sono presenti nel plesso mioenterico di Auerbach, che innerva i fasci muscolari longitudinali e semicircolari, e nel plesso sottomucoso di Meissner, che innerva la *muscularis mucosae*.

L'innervazione afferente è costituita da neuroni intra- ed extramurali presenti nell'area sfinteriale.

Di numerosi ormoni, farmaci e sostanze alimentari è conosciuta l'influenza sull'attività contrattile dello sfintere inferiore (Tabb.



**Tab. 18.1.** Effetti delle sostanze neuromorali sullo sfintere esofageo inferiore (LES).

| Tipo di recettore      | Effetto sul LES                                                     | Trasmettitore              | Effetto globale sul LES      |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| <b>Colinergico</b>     |                                                                     |                            |                              |
| Muscarinico            |                                                                     |                            |                              |
| – M1                   | Rilasciamento                                                       | Acetilcolina               | Risposta bifasica            |
| – M2                   | Contrazione                                                         |                            |                              |
| Nicotinico             |                                                                     |                            |                              |
| – N1                   | Rilasciamento                                                       |                            |                              |
| – N2                   | Contrazione                                                         |                            |                              |
| <b>Adrenergico</b>     |                                                                     |                            |                              |
| $\alpha$               | Contrazione o inibizione del rilasciamento dopo stimolazione vagale | Adrenalina e noradrenalina | Contrazione<br>Rilasciamento |
| $\beta$                | Rilasciamento                                                       |                            |                              |
| <b>Dopaminergico</b>   | Rilasciamento                                                       | Dopamina                   | Rilasciamento                |
| <b>Istaminergico</b>   |                                                                     |                            |                              |
| H <sub>1</sub>         | Rilasciamento-Contrazione                                           | Istamina                   | Risposta bifasica            |
| H <sub>2</sub>         | Rilasciamento                                                       |                            |                              |
| <b>Serotoninergico</b> |                                                                     |                            |                              |
| Neurotropico           | Rilasciamento-Contrazione                                           | 5-HT                       | Contrazione                  |
| Muscolotropico         | Contrazione                                                         |                            |                              |

**Tab. 18.2.** Fattori che producono una riduzione della pressione del LES.

- Anticolinergici (atropina)
- Agonisti  $\beta$ -adrenergici (isoproterenolo)
- Antagonisti  $\alpha$ -adrenergici (fentolamina)
- Dopamina



- Secretina
- CCK (Colecistochinina)
- Glucagone
- Ceruleina
- VIP (Vasoactive Intestinal Peptide)
- GIP (Gastric Inhibitory Peptide)
- Progesterone (gravidanza, pillola anticoncezionale)
- Prostaglandina E<sub>1</sub>-E<sub>2</sub>-A<sub>2</sub>
- Ipoglicemia da insulina
- Ipotiroidismo
- Acidificazione antrale
- Teofillina-cafeina
- Grassi
- Cacao
- Nicotina
- Etanolo

**Tab. 18.3.** Fattori che producono un aumento della pressione del LES.

- Anticolinesterasi (edrofonio)
- Colinergici (betanecolo)
- Agonisti  $\alpha$ -adrenergici (noradrenalina)
- Metoclopramide
- Metiamide
- Serotonina
- Gastrina
- Pentagastrina
- Bombesina
- Prostaglandina F<sub>2</sub> $\alpha$
- Motilina
- Sostanza P
- Alcalinizzazione antrale
- Distensione antrale
- Pasto proteico

In generale, l'effetto degli ormoni sul LES è raggiunto solo a dosaggi farmacologici e, di conseguenza, non è possibile ascrivere con certezza un ruolo fisiologico a questi peptidi o ormoni.

## Fisiologia

L'attuale conoscenza della fisiologia esofagea è stata in gran parte chiarita con l'avvento della manometria esofagea, che ha permesso di registrare le variazioni pressorie ai vari livelli dell'esofago indotte dall'atto della deglutizione. Tali variazioni pressorie rispecchiano fedelmente l'attività contrattile muscolare. In condizioni di riposo la pressione basale del corpo dell'esofago è negativa e lo sfintere

prossimale e quello distale sono chiusi.

Lo sfintere esofageo superiore è mantenuto chiuso dalle contrazioni toniche del muscolo cricofaringeo, indotte da una costante scarica neuronale che origina a livello dei nuclei cranici. Lo sfintere si contrae in via riflessa in risposta alla distensione dell'esofago, al reflusso del contenuto gastrico e alla presenza di acido nell'esofago. Questa azione riflessa ha essenzialmente una funzione protettiva finalizzata a prevenire l'aspirazione di materiale alimentare nell'albero tracheo-bronchiale.

Negli ultimi 2-4 cm si rileva, anche in condizioni di riposo, una zona di alta pressione determinata dalla contrazione tonica dello sfintere inferiore (15-25 mmHg).

Solo il momento iniziale della deglutizione viene promosso dalla contrazione volontaria dei muscoli della lingua che spingono il bolo triturato indietro verso il faringe.

Tale evento dà avvio a una contrazione involontaria della muscolatura del faringe in direzione di quella cricofaringea. Lo sfintere superiore si rilascia momentaneamente per permettere al bolo di impegnarsi nell'esofago prossimale e subito dopo riacquista il suo stato di contrazione tonica (Fig. 18.4).

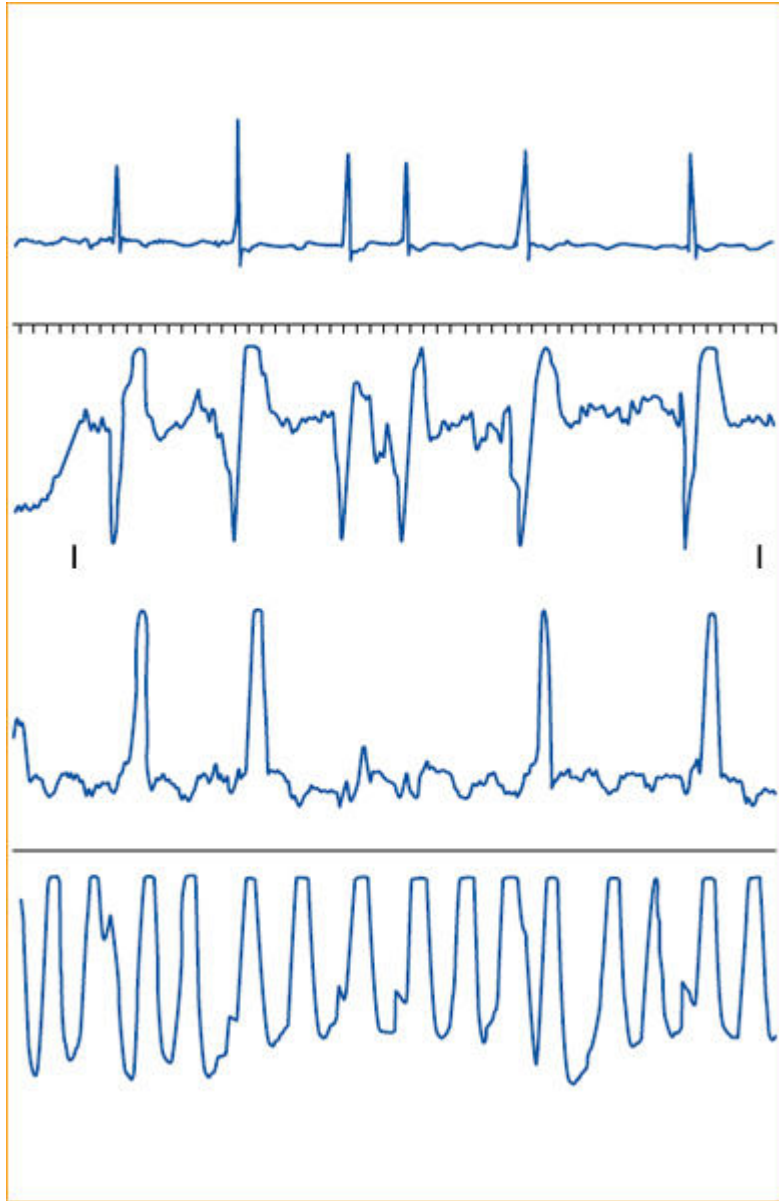


**Fig. 18.4.** Registrazione manometrica eseguita a livello dell'esofago cervicale: lo sfintere esofageo superiore si apre all'arrivo dell'onda faringea; la sua chiusura dà l'avvio all'onda esofagea. Tracciato superiore: onda peristaltica faringea. Tracciato medio: sfintere esofageo superiore. Tracciato inferiore: onda peristaltica primaria dell'esofago superiore. Le finestre di registrazione sono posizionate a 5 cm di distanza; è inoltre registrata l'attività respiratoria.

L'ingresso del bolo nel primo tratto dell'esofago è accompagnato dalla partenza di un'onda peristaltica primaria (la cui ampiezza si aggira sui 100-200 mmHg). Tale onda si dirige distalmente lungo l'esofago

spingendo il bolo deglutito alla velocità di 3-5 cm/s. Lo sfintere inferiore si rilascia non appena viene raggiunto dall'onda peristaltica primaria, pochi secondi dopo l'inizio della deglutizione.

Le altre contrazioni riscontrabili nell'esofago sono le onde peristaltiche secondarie e le contrazioni terziarie.

Le prime sono indotte dalla stimolazione dei meccanorecettori per la presenza di un bolo ritenuto in esofago. Esso può essere costituito da materiale rimasto in esofago nel corso di una precedente deglutizione oppure refluito dallo stomaco.

Le contrazioni terziarie insorgono spontaneamente, non sono propulsive e generalmente si riscontrano in vari disordini della motilità esofagea; si possono anche osservare in individui apparentemente sani, soprattutto nell'età avanzata. Le contrazioni terziarie possono essere generalizzate (coinvolgendo l'intero corpo dell'esofago) o localizzate. Vanno ritenute, di regola, onde patologiche, ma costituiscono la risposta normale a un bolo di grosse dimensioni.

## Semeiotica clinica e strumentale

### Quadro clinico

Una lesione patologica esofagea è, in genere, sospettabile per la presenza di alcuni sintomi clinici specifici. Una presentazione atipica della sintomatologia non è, comunque, infrequente e un'affezione dell'esofago può talora essere confusa con una patologia cardiaca o polmonare. In questi pazienti la diagnosi differenziale è possibile solo dopo l'esecuzione di indagini strumentali.

I sintomi tipici della malattia esofagea sono:

- disfagia;
- rigurgito;
- scialorrea;
- odinofagia;
- pirosi;
- dolore toracico.

■ **Disfagia:** per disfagia si intende la sensazione di arresto della progressione del bolo durante la deglutizione. Spesso il paziente indica in corrispondenza dello sterno un punto preciso a livello del quale egli ritiene sia avvenuto l'arresto, sebbene non ci sia un'esatta correlazione con la sede anatomica della lesione. La disfagia per i cibi solidi indica una patologia importante che può essere organica o funzionale, mentre la disfagia esclusivamente per i liquidi è dovuta con maggiore

probabilità a un disordine della motilità esofagea. In quest'ultimo caso, la difficoltà alla deglutizione può essere occasionale o variabile nella sua gravità, con esacerbazioni e periodi di relativa remissione. Questi pazienti, affetti quindi da patologia di tipo funzionale, riferiscono inoltre che il transito del cibo attraverso l'esofago può essere facilitato dal sorreggiare liquidi subito dopo l'ingestione di un bolo solido o dall'esecuzione di altri atti di deglutizione o di varie manovre posturali, oppure da un'espiazione forzata a glottide chiusa (Valsalva).

Una disfagia persistente e progressiva indica invece un restringimento organico del lume esofageo. In genere, questa è associata a rigurgito e non scompare con l'assunzione di fluidi o con ripetuti atti di deglutizione. Nei casi in cui la disfagia giunga a essere completa, i pazienti sono incapaci di deglutire anche la saliva con conseguente scialorrea.

■ **Rigurgito:** è la risalita spontanea e l'emissione dalla bocca di materiale inghiottito ma non pervenuto allo stomaco, quindi non digerito, senza attivazione della muscolatura in senso antiperistaltico (in ciò si differenzia quindi dal vomito). Solitamente il rigurgito non è preceduto da nausea, ma da una sensazione di distensione retrosternale.

Si presenta spesso quando il paziente è in posizione supina nel corso della notte e il materiale rigurgitato spesso macchia il cuscino, la qual cosa può rappresentare per il paziente l'unica indicazione di una patologia in atto. Il materiale che refluisce nel faringe e nella bocca durante la notte può essere aspirato inavvertitamente dal paziente provocando una polmonite *ab ingestis*. Il rigurgito, che è il sintomo più frequente della malattia da reflusso, è accentuato dopo l'assunzione di pasti e ogni qual volta si verifichi un aumento della pressione endoaddominale.

■ **Scialorrea:** è un aumento della secrezione di saliva, spesso denunciato dai pazienti ogni volta sia presente un ostacolo meccanico o funzionale lungo l'esofago; essa è condizionata da una stimolazione riflessa vagale e si associa alla disfagia di grado elevato.

■ **Odinofagia:** è la comparsa di dolore localizzato generalmente nella regione retrosternale conseguente alla deglutizione di particolari cibi solidi o liquidi. La sua presenza denota spesso una malattia organica, più comunemente un'esofagite. Le bevande molto calde o contenenti acido citrico, caffè e cibi molto piccanti sono frequentemente causa di odinofagia.

■ **Pirosi:** la pirosi, o bruciore retrosternale, è una sensazione urente, di

solito localizzata al terzo inferiore dello sterno. Il bruciore retrosternale può essere dovuto al reflusso di succo gastrico, lesivo per la mucosa esofagea su cui provoca un'esofagite.

L'insulto chimico è aggravato dal mancato svuotamento del materiale refluito conseguente al disordine della motilità (discinesia) indotto dall'esofagite stessa. Vi sono alcuni pazienti con abnorme sensibilità della mucosa esofagea che lamentano bruciore retrosternale anche in assenza di importanti lesioni della mucosa.

■ **Dolore toracico:** il dolore toracico anteriore di origine esofagea, descritto come costrittivo o a spasmo, è simile a quello dell'angina pectoris; pertanto può irradiarsi posteriormente al dorso, alla mandibola e dall'orecchio, al braccio sinistro e può anche essere alleviato dalla somministrazione di nitrato per via sublinguale.

Questo tipo di dolore è comunemente riscontrato in pazienti con esofagite da reflusso o disordini della motilità esofagea. Può presentarsi in associazione con i pasti e persistere per un'ora, ma può anche essere avvertito a digiuno, nel qual caso può originare da emozioni e da esercizi fisici.

■ **Sintomatologia atipica:** i pazienti con lesioni esofagee possono presentare un'anemia dovuta a stitlicidio ematico cronico o, meno comunemente, un sanguinamento acuto (ematemesi o melena).

Il sanguinamento cronico è frequentemente dovuto a un'esofagite erosiva e il sanguinamento acuto risulta da una sindrome di Mallory-Weiss o da un'ulcera peptica in sede di ernia iatale. L'incarceramento o lo strangolamento di un'ernia iatale paraesofagea e la lacerazione spontanea dell'esofago (sindrome di Boerhaave) si presentano acutamente mettendo in serio pericolo la vita.

Della difficoltà incontrata nel distinguere il dolore cardiaco da quello esofageo si è già detto. Spesso i pazienti sono trattati per angina per un certo periodo di tempo, finché la persistenza o l'aggravamento dei sintomi pongono l'indicazione per una coronarografia. La negatività di questa indagine indirizza verso una patologia esofagea. Numerosi studi mostrano che nel 20-40% dei pazienti con dolore toracico e normale reperto coronarografico viene successivamente diagnosticata una patologia esofagea.

Talora, nei pazienti con reflusso e rigurgito posturale, possono essere presenti sintomi di origine polmonare: accessi di tosse e ripetute infezioni polmonari dovute a polmoniti *ab ingestis*.

Sebbene l'esofago non sia accessibile all'esame fisico, l'esame obiettivo dei pazienti con malattia esofagea deve scrupolosamente controllare l'eventuale presenza di:

- segni di calo ponderale;

- pallore secondario ad anemia;
- tumefazioni latero-cervicali e sovraclaveari;
- anomalie alla percussione e all'auscultazione del torace;
- presenza di massa epigastrica (carcinoma della regione cardiaca che si estende distalmente);
- epatomegalia con o senza ittero.

## Diagnosi strumentale

### Esami radiologici

■ **Radiografia del torace:** questa indagine è necessaria in tutti i pazienti che presentano una sintomatologia esofagea per poter escludere la possibilità di una polmonite *ab ingestis*, per individuare un allargamento mediastinico che può suggerire un coinvolgimento linfonodale nei pazienti con patologia maligna dell'esofago e per evidenziare qualsiasi ombra nei tessuti molli o livelli idroaerei (stomaco intratoracico, acalasia).

Nei pazienti in cui vi sia il sospetto di una perforazione esofagea o di deiscenza anastomotica intratoracica, una radiografia del torace è indispensabile per evidenziare l'eventuale presenza di enfisema mediastinico e versamento pleurico, prima di procedere con gli esami che utilizzano mezzi di contrasto.

■ **Radiografia con mezzo di contrasto:** l'esame standard che si esegue in elezione è la radiografia dell'apparato digerente con pasto opaco. È particolarmente utile nei seguenti casi:

- disfagia provocata da disordini della motilità esofagea (acalasia e spasmo esofageo diffuso);
- stenosi organiche di natura maligna (carcinoma) o benigna (leiomioma, esofagite): la diagnosi differenziale è generalmente possibile su base radiologica, sebbene richieda sempre una conferma endoscopica e biptica;
- reflusso gastroesofageo: il libero reflusso di bario nell'esofago può essere osservato in posizione eretta ed è sempre significativo in questo caso.

L'indagine, eseguita ponendo il paziente in posizione di Trendelenburg, consente di individuare con discreta accuratezza la presenza del reflusso; essa, tuttavia, è di maggiore utilità nella dimostrazione di un'ernia iatale.

Un esame radiografico con mezzo di contrasto è indagine essenziale per dimostrare la presenza di perforazione esofagea o di deiscenza di anastomosi chirurgica. Il bario, se fuoriesce dal lume esofageo, può

indurre la formazione di mediastiniti di origine chimica, pertanto la maggior parte dei radiologi preferisce utilizzare in questi casi un mezzo di contrasto idrosolubile (*Gastrografin*) ed eventualmente procedere con il pasto baritato solo se sussistono ulteriori dubbi diagnostici.

■ **Roentgen-cinematografia:** l'uso della cinefluoroscopia con videoregistrazione è strettamente limitato alla valutazione di pazienti con disfunzione cricofaringea o altri disordini della motilità esofagea.

■ **Tomografia computerizzata (TC):** l'esperienza acquisita in questi ultimi anni con la TC ha confermato la sua utilità nella stadiazione preoperatoria della patologia maligna esofagea. È possibile valutare l'estensione dell'invasione della parete dell'esofago, il coinvolgimento delle strutture adiacenti e l'eventuale infiltrazione dei linfonodi mediastinici, sebbene non sia possibile differenziare un coinvolgimento neoplastico linfonodale da una linfadenite reattiva. Può discriminare con capacità del 90% fra lesione T1-T2 e lesione T3-T4, con una sensibilità che è superiore a quella di PET, mentre è inferiore a quest'ultima nell'identificazione delle metastasi a distanza (64% vs. 90%).

■ **Risonanza magnetica (RM):** la RM, superiore rispetto alla TC in termini di risoluzione tissutale, è solitamente utilizzata nello studio di lesioni neoplastiche nel tratto cervicale dell'esofago, nei casi in cui si pone la necessità di diagnosi differenziale con tumori del distretto faringolaringeo.

■ **Tomografia a emissione di positroni (PET):** ha un'elevata sensibilità per la stadiazione TNM pretrattamento chemioterapico o prima dell'intervento chirurgico, ma non sembra migliorare significativamente l'accuratezza della stadiazione locale rispetto alle tecniche diagnostiche standard. In riferimento alla valutazione della risposta ai trattamenti combinati chemioradioterapici nel carcinoma localmente avanzato, la PET pare mostrare valore predittivo nell'identificazione dei pazienti in risposta completa patologica (pCR). La PET dimostra capacità di predire una precoce risposta metabolica al trattamento neoadiuvante dopo un ciclo di terapia (cisplatino e fluorouracile), risposta definita dalla riduzione  $\geq 35\%$  di SUV (Standard Uptake Values) basali, consentendo, mediante differente approccio terapeutico multimodale, un maggior numero di pCR e vantaggio di sopravvivenza. La PET è esame di alta affidabilità per la diagnosi di malattia al IV stadio. La PET/TC è indicata in tutte le situazioni in cui si ritiene proponibile la chirurgia in quanto superiore rispetto alla TC nell'individuazione delle metastasi a distanza,



soprattutto ossee; la PET/TC modifica lo stadio nel 3-20% dei pazienti, modificando pertanto il piano terapeutico, soprattutto se inclusivo di chirurgia.

## Ecografia

L'indagine dei movimenti respiratori del diaframma per mezzo di un'ecografia in tempo reale ha ampiamente sostituito la radiofluoroscopia. Con questa tecnica è possibile osservare la paralisi di un emidiaframma e i suoi movimenti paradossi, indici di una paralisi del nervo frenico, che può essere espressione di una lesione maligna mediastinica (carcinoma esofageo o bronchiale) in fase avanzata e inoperabile.

## Ecoendoscopia

L'ecografia eseguita in endoscopia è una recente acquisizione diagnostica ed è una tecnica molto accurata per la valutazione dell'estensione della lesione a livello intramurale e dell'eventuale infiltrazione dei linfonodi adiacenti ([Fig. 18.5](#)).

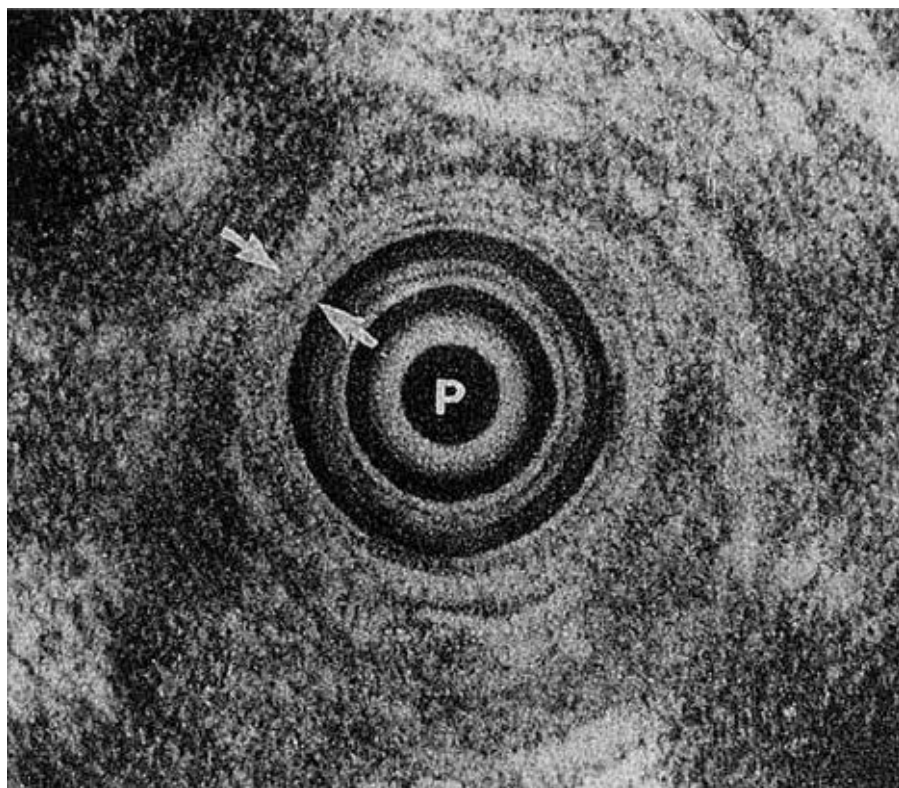


**Fig. 18.5.** Ecoendoscopia: la sonda ecografica (P), introdotta nel lume dell'esofago, evidenzia una variazione di spessore della parete dell'esofago (frecce) indicativa di

un tumore dell'esofago in fase iniziale.

## **Fibrobroncoscopia**

È consigliabile che tutti i pazienti con neoplasia esofagea al terzo medio o superiore vengano sottoposti a broncoscopia per escludere un'eventuale invasione tracheo-bronchiale. La tracheobroncoscopia permette di valutare l'infiltrazione dell'albero bronchiale, sia macroscopica con presenza di vegetazioni che vanno biopsiate, sia indiretta con presenza di bombatura o rigidità della parete tracheale sotto colpi di tosse.

## **Studi radioisotopici**

Queste indagini vengono usate per valutare l'efficienza della giunzione esofago-gastrica nei pazienti che presentano sintomi di reflusso e per studiare il tempo di transito di boli liquidi e solidi nei disordini della motilità esofagea.

L'esame con radioisotopi per la ricerca di un eventuale reflusso prevede l'instillazione nello stomaco, tramite un sondino nasogastrico che viene poi rimosso, di 300 mL di soluzione fisiologica marcata con  $^{99}\text{Tc}$  colloide sulfurato. Una scintigrafia esterna dell'esofago distale evidenzia l'eventuale presenza di reflusso indotto da un graduale aumento della pressione endoaddominale, ottenuto comprimendo la parete addominale per mezzo di una cintura gonfiabile.

Gli studi con radioisotopi sono utilizzati anche per la determinazione del tempo di transito esofageo. Gli individui normali eliminano il 90% del liquido attraverso l'esofago in 4-15 secondi. L'indagine può essere condotta anche con l'impiego di un bolo solido standardizzato, che è deglutito in stazione eretta. Tale bolo è costituito da 10 mL di albume d'uovo marcato con  $^{99}\text{Tc}$  pertecnetato.

La scintigrafia esofagea inizia nel momento in cui il paziente deglutisce. Applicando questa tecnica, il normale tempo di transito è di 10 secondi (limite massimo 15 secondi).

Un sistema computerizzato consente di costruire un diagramma tempo/attività che definisce il transito nel terzo superiore, medio e inferiore, in aggiunta al transito lungo tutto l'esofago. Un tempo di transito prolungato è riscontrato in tutti i disordini della motilità esofagea, con virtuale assenza di transito nei casi di acalasia.

## **Endoscopia**

L'endoscopia con strumento flessibile ha largamente sostituito l'esofagoscopia con tubo rigido, poiché essa fornisce una migliore visualizzazione, è meno lesiva e permette un concomitante esame dello stomaco. Con l'endoscopio introdotto nello stomaco, eseguendo

la manovra di retroversione è possibile ispezionare l'orifizio cardiale che non è accessibile all'endoscopia rigida. Quest'ultimo è ancora utilizzato nei seguenti casi:

- rimozione di corpi estranei;
- necessità di ottenere prelievi biotici di grosse dimensioni quando non sia possibile definire una diagnosi istologica sulla base di biopsie più minute e più superficiali di quelle ottenute con la tecnica a fibre ottiche.

L'esofagoscopia deve essere proposta in tutti i pazienti che presentino disfagia o altri sintomi specifici. Essa fornisce utili informazioni nei casi di esofagite, indicandone la gravità o la presenza di complicanze, e permettendone una classificazione in stadi. È inoltre di fondamentale importanza nell'identificazione di neoplasie esofagee. Sia la biopsia del tessuto presunto neoplastico sia la citologia del liquido di lavaggio sono usate per la diagnosi di lesione maligna; l'associazione delle due tecniche raggiunge un'accuratezza del 96%, che è superiore a quella dei due esami eseguiti singolarmente, 90 e 85% rispettivamente.

L'esame citologico è più affidabile nelle lesioni stenotiche, mentre la biopsia lo è maggiormente nelle lesioni di tipo vegetante non stenotiche.

Le biopsie sono anche necessarie per identificare l'epitelio di Barrett nei pazienti con malattia da reflusso di lunga durata.

L'endoscopia va sempre eseguita anche nei casi di disturbi motori apparentemente solo funzionali per accertare che la disinesia non sia, come può accadere, un epifenomeno di una neoplasia radiologicamente occulta. Essa è, inoltre, di particolare utilità dopo interventi chirurgici, quando il reperto radiologico è spesso di difficile interpretazione.

## **Prove di funzionalità**

Queste indagini comprendono la manometria, la prova di Bernstein o di perfusione con acido, il test standard del reflusso acido, il test della detersione dell'acido e la pH-metria di lunga durata. Quest'ultima ha rimpiazzato il test standard e il test della detersione dell'acido nella valutazione dei pazienti con sintomi da reflusso.

Alcuni degli studi funzionali dell'esofago richiedono personale altamente specializzato per la loro esecuzione e interpretazione e sono quindi disponibili solo in alcuni centri specializzati nel trattamento della patologia dell'esofago.

## **Valutazione otorinolaringoiatrica**

La visita ORL con valutazione della mobilità delle corde vocali serve

per escludere lesioni primitive sincrone delle vie aereo-digestive superiori, non infrequenti in pazienti con istologia squamosa, e per escludere un eventuale interessamento del nervo ricorrente, più frequente a sinistra per i rapporti anatomici di maggiore vicinanza all'esofago da questo lato.

■ **Manometria:** le tecniche disponibili per la registrazione della pressione intraesofagea si avvalgono sia di cateteri connessi con trasduttori esterni sia di trasduttori di pressione miniaturizzati inseriti all'interno dei cateteri.

Il catetere viene introdotto per via nasogastrica e il profilo dell'attività pressoria dello stomaco, della giunzione cardioesofagea, dell'esofago a vari livelli e infine dello sfintere superiore e del faringe vengono registrati mentre il catetere viene ritirato lentamente di 5 cm in senso caudo-craniale. Durante la registrazione manometrica viene valutato anche l'effetto indotto dalla deglutizione.

La manometria esofagea è di notevole importanza nella diagnosi e nella caratterizzazione dei vari disordini della motilità esofagea. Di fatto è di valore limitato nello stabilire la presenza di un'incompetenza dello sfintere esofageo inferiore, poiché, sebbene solitamente i pazienti con reflusso abbiano una pressione sfinteriale minore rispetto a individui normali, esiste un'ampia sovrapposizione di valori tra individui sani e malati.

La manometria permette di registrare e/o identificare:

- l'onda faringea (morfologia, ampiezza, velocità, effetto peristaltico);
- l'UES (localizzazione, pressione, correlazione di apertura);
- l'onda primaria esofagea (morfologia, ampiezza, velocità, effetto peristaltico);
- la presenza di onde secondarie;
- la presenza di contrazioni terziarie;
- il LES (localizzazione, pressione, correlazione di apertura).

La specificità e il valore previsionale del test per la diagnosi di malattia da reflusso sono di conseguenza bassi. La manometria esofagea è comunque utile nella valutazione intraoperatoria della corretta esecuzione tecnica di una procedura chirurgica antireflusso e, in fase postoperatoria, nel monitoraggio dell'efficacia terapeutica dell'intervento.

■ **Test di perfusione acida di Bernstein:** tale esame indaga la sensibilità della mucosa esofagea in ambiente acido; è molto utile nella definizione del tipo di dolore toracico di origine esofagea, consentendo quindi la diagnosi differenziale con il dolore anginoso. Lo studio viene condotto con paziente a digiuno, in posizione seduta. Tramite l'inserimento di un sondino nasogastrico viene svuotato lo

stomaco, dopodiché il tubo è ritirato fino al terzo distale dell'esofago (a 30-35 cm dagli incisivi). All'inizio la perfusione è effettuata con soluzione fisiologica isotonica (100 gocce/min) per 15 minuti; successivamente essa viene sostituita, senza informare il paziente, con una soluzione di acido cloridrico diluito (N/10) che fa insorgere il dolore nei pazienti con mucosa esofagea particolarmente sensibile. A questo punto la perfusione con acido viene interrotta e il dolore dovrebbe scomparire nell'arco di 15 minuti se la peristalsi esofagea non è alterata.

■ **Test standard del reflusso acido:** un elettrodo per la rilevazione del pH viene introdotto e posizionato 5 cm al di sopra del LES, identificato con la manometria. Il pH intraesofageo è normalmente 6-7, mentre a livello gastrico si attesta intorno a 1-2. Un abbassamento del valore di pH intraesofageo al di sotto di 4 è indice di reflusso acido. La competenza della giunzione gastroesofagea è valutata dopo tre colpi di tosse, tre respiri profondi, una manovra di Valsalva e di Müller in ognuna delle seguenti posizioni: supina, decubito destro e sinistro e in Trendelenburg, fornendo così 16 isolate possibilità di insorgenza di reflusso. Un'anormalità di questo esame indica un'incompetenza della giunzione gastroesofagea ed è definita convenzionalmente come la comparsa di più di due episodi di reflusso nelle varie posizioni fatte assumere. Questo test presenta un 20% di falsi negativi e un 20% di falsi positivi.

■ **Test della detersione dell'acido (*esophageal clearing*):** questo esame stabilisce la capacità della porzione distale dell'esofago di eliminare un carico tramite una serie di deglutizioni.

È noto che la motilità dell'esofago viene alterata con l'instaurarsi di esofagite; si stabilisce così un circolo vizioso che prolunga ulteriormente il tempo di contatto dell'acido con l'epitelio esofageo, aggravando in tal modo l'esofagite. Durante l'esecuzione della prova, un rilevatore di pH è posizionato 5 cm sopra lo sfintere inferiore; un carico di acido (15 mL di acido cloridrico diluito, N/10) viene quindi instillato al di sopra dell'estremità dell'indicatore. Il pH scende circa al valore di 1. Gli individui normali sono in grado di eliminare l'acido con 3-10 deglutizioni consentendo la risalita del pH sopra a 5. Viene diagnosticato come ritardo di svuotamento la necessità di compiere più di 15 deglutizioni per ritornare al valore di pH rilevato prima dell'infusione.

■ **pH-metria di lunga durata:** l'avvento del monitoraggio prolungato del pH, reso possibile dalle innovazioni tecnologiche tramite un microelettrodo per il pH, un registratore di dati portatile e un software per l'analisi dei risultati, ha sostituito alcune delle prove di

funzionalità e ha permesso una migliore comprensione dei meccanismi patogenetici che condizionano il reflusso gastroesofageo.

Dopo una manometria preliminare che accerta la localizzazione dello sfintere esofageo inferiore, un indicatore di pH viene inserito 5 cm sopra lo sfintere (Fig. 18.6). L'elettrodo è collegato a un collettore di dati portatile su cui il paziente può registrare in tempo reale, usando un comando a pulsante, gli episodi dolorosi, i pasti, la posizione eretta o quella supina. Una volta installato, il paziente può essere invitato a svolgere la sua normale attività quotidiana.

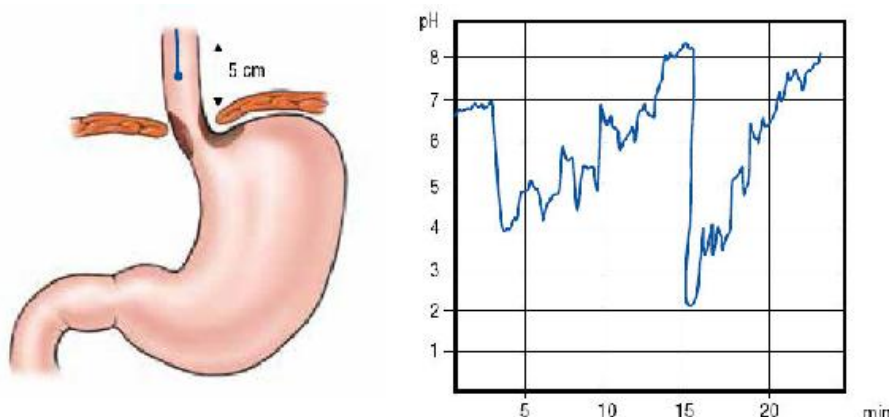


**Fig. 18.6.** Posizionamento standard dell'elettrodo esofageo per lo studio pH-metrico del reflusso. Il tracciato nell'inserto raffigura due episodi di reflusso acido.

Il monitoraggio è continuo per 24 ore, dopo le quali il rilevatore viene rimosso e i dati ottenuti dal collettore trasferiti in un computer per l'analisi. Il software analizza i dati in due modi: si ottengono l'analisi degli episodi di reflusso e i tempi complessivi di esposizione totale dell'esofago all'acido. L'analisi degli episodi di reflusso consiste nell'identificazione e caratterizzazione di ogni singola presentazione di reflusso, durante il quale il pH scende a 4. Si può così definire: il numero di tali eventi/ora, la loro durata media, il numero degli episodi più lunghi di reflusso ( $> 5$  min) e la durata del periodo più lungo di reflusso nelle 24 ore di osservazione.

Infine, si può ottenere un grafico del pH in funzione del tempo, che consente la correlazione con il momento di insorgenza degli eventi in esame (dolore, pasti ecc.). È quindi possibile determinare se un episodio doloroso è associato all'insorgenza del reflusso. Episodi di reflusso acido prolungato che insorgono prevalentemente in posizione supina durante la notte sono solitamente associati a un difetto della capacità di svuotamento dell'esofago. Esiste una buona correlazione tra i risultati ottenuti dal monitoraggio del pH nelle 24 ore e la gravità dell'esofagite valutata con l'indagine endoscopica.

Le afezioni congenite dell'esofago sono dovute a errori di sviluppo dell'abbozzo embrionario dell'esofago, che si verificano durante la vita embrionaria e fetale. L'origine comune dell'esofago e dell'albero tracheo-bronchiale dal primitivo intestino cefalico (*proenteron*) rende conto delle possibili malformazioni associate esofago-tracheo-bronchiali.

Le anomalie descritte in letteratura sono molteplici. Esse, comprese le più rare, si possono così distinguere: assenza totale dell'esofago, impervietà totale, esofago doppio, atresia, fistola tracheoesofagea o broncoesofagea senza altre anomalie dell'esofago, esofago breve. Verranno prese in considerazione solo le anomalie di più frequente osservazione.

### Atresia

Un difetto di canalizzazione dell'esofago durante la vita intrauterina è alla base di una grave malformazione congenita: l'*atresia esofagea*. Essa è frequentemente associata alla presenza di *fistole tracheoesofagee*. Per la classificazione si rimanda alla [Tabella 18.4](#).

**Tab. 18.4.** Atresia: classificazione.

|          |          |                                               |
|----------|----------|-----------------------------------------------|
| <b>A</b> | <b>1</b> | senza fistola                                 |
| <b>A</b> | <b>2</b> | con fistola tra segmento prossimale e trachea |
| <b>A</b> | <b>3</b> | con fistola tra segmento distale e trachea    |
| <b>A</b> | <b>4</b> | con doppia fistola prossimale e distale       |
| <b>F</b> | <b>1</b> | ad H senza atresia                            |
| <b>S</b> | <b>1</b> |                                               |

Nel secondo e terzo mese dal concepimento avviene la separazione tra esofago e trachea per l'interporsi di un setto frontale il cui sviluppo avviene dal basso verso l'alto. Un difettoso processo di sepimentazione, normalmente destinato a dividere la trachea dall'esofago, può spiegare l'associazione pressoché costante dei due difetti ([Fig. 18.7](#)).



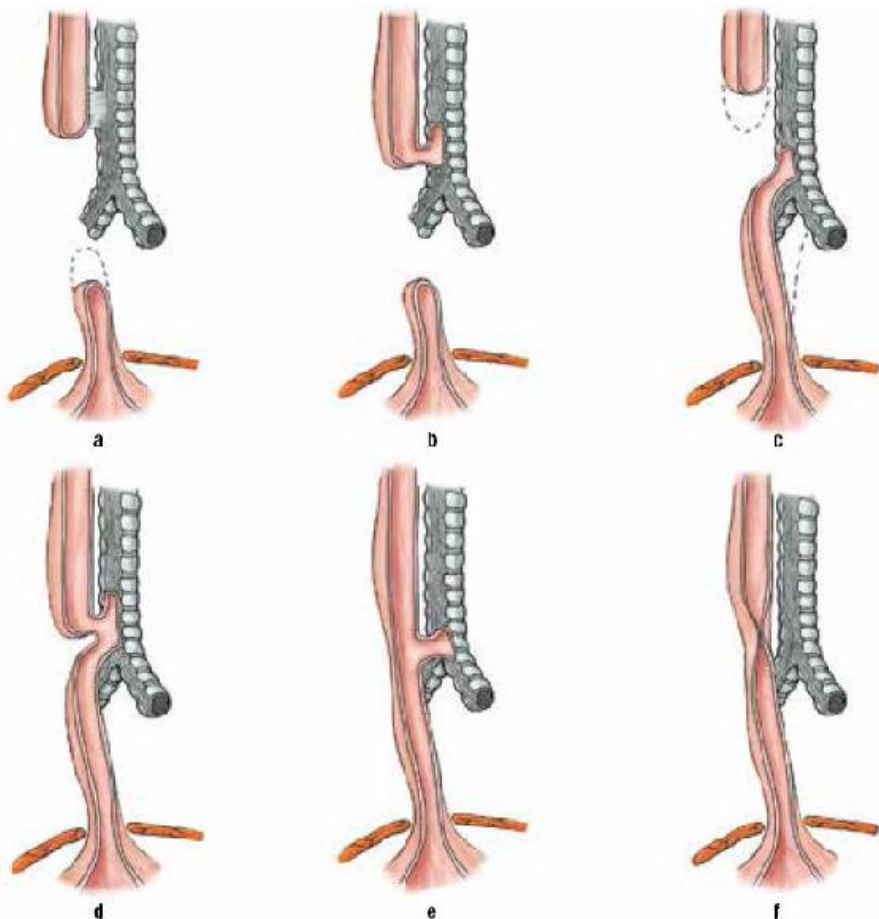


**Fig. 18.7.** Classificazione dell'atresia dell'esofago. (a) Atresia senza fistola; (b) atresia con fistola prossimale; (c) atresia con fistola distale; (d-e) atresia con fistola ad H; (f) stenosi.

L'atresia con fistola del segmento distale costituisce l'evenienza più frequente, costituendo il 90% di queste malformazioni; l'atresia senza fistola è presente nel 6% dei casi; tutte le altre varianti costituiscono il 4% dei casi.

Queste malformazioni non sono rare: 1:1.000 nati vivi. Come per ogni malformazione congenita, dal punto di vista eziologico sono chiamati in causa fattori ereditari e ambientali. Sono descritti con frequenza casi di atresia nella stessa famiglia. Circa il 50% dei neonati affetti da atresia dell'esofago presenta altre anomalie malformative associate:

- muscolo-scheletriche (24%);
- cardiovascolari (22%);
- gastrointestinali (20%);
- genitourinarie (12%);



- craniofacciali (10%);
- del SNC (7%);
- respiratorie (2%);
- alterazioni cromosomiche (1%).

La frequenza di tali malformazioni rende conto di quanto possa essere ad alto rischio una terapia chirurgica dell'atresia dell'esofago per la presenza di importanti patologie associate.

■ **Diagnosi clinica e strumentale:** la presenza di un addome globoso, associata a profusa salivazione e crisi di soffocamento al primo tentativo di alimentazione in un neonato a poche ore dal parto, deve immediatamente far sospettare la presenza di un'atresia dell'esofago.

Nel caso di atresia di tipo I e II non vi è immissione di aria nello stomaco. Quando la saliva ha riempito la sacca prossimale, essa invade l'apparato respiratorio, provocando gravi crisi di tosse e dispnea. La situazione è ancora più drammatica nel tipo II in cui si ha un continuo passaggio di saliva nell'albero bronchiale.

Nel tipo III invece, ogni atto respiratorio provoca un'immissione di aria nello stomaco con marcata distensione addominale. Gli sforzi del pianto inoltre provocano un reflusso del contenuto gastrico nell'apparato polmonare con il rischio di una grave polmonite *ab ingestis*.

Nel tipo IV tutti i sintomi descritti sono presenti e si sovrappongono.

Il neonato è disidratato ed è alla continua ricerca della poppata, ma dopo poche suzioni va incontro a crisi di soffocamento e a rigurgito immediato del latte ingerito.

Ogni tentativo di somministrazione di liquidi per bocca deve essere sospeso immediatamente; il neonato deve essere tenuto con il capo sollevato e un sottile sondino nasogastrico viene introdotto con delicatezza. L'arresto del sondino a 10 cm dalla narice, con assenza di succo gastrico nell'aspiratore indica la presenza di un'atresia.

La radiografia diretta dell'addome evidenzia la presenza o meno della bolla d'aria nello stomaco, segno di comunicazione tra via aerea e moncone esofageo inferiore.

Una radiografia con mezzo di contrasto idrosolubile deve essere effettuata solo in centri specializzati; essa è necessaria per chiarire il tipo di atresia, ma, se condotta in centri non attrezzati per le opportune procedure di rianimazione, presenta un rischio elevato di inondazione dell'apparato respiratorio con morte del neonato.

Il neonato deve essere avviato immediatamente in un centro di chirurgia neonatale per essere sottoposto a terapia intensiva nell'attesa di un approfondimento diagnostico e per valutare eventuali malformazioni congenite associate.

L'atto chirurgico d'urgenza deve tendere in prima istanza a salvare la vita del

neonato, adottando le opportune procedure che consentono di evitare la compromissione dell'apparato respiratorio attraverso la chiusura della comunicazione tra esofago e albero bronchiale e rendere possibile la nutrizione del piccolo paziente.

In passato la semplice gastrostomia con interruzione extrapleurica del tragitto fistoloso tramite una toracotomia veniva attuata in un primo tempo, riservando la ricostruzione del transito alimentare a un tempo successivo, quando le migliorate condizioni generali del paziente potevano permettere un intervento più impegnativo.

Con l'avvento della nutrizione parenterale totale e le tecniche odierne di terapia intensiva, un numero maggiore di piccoli pazienti è in grado oggi di essere sottoposto a interventi riparativi e ricostruttivi in un tempo solo.

In caso di breve distanza tra i due monconi dell'esofago, dopo la chiusura della fistola, si può procedere a un'anastomosi termino-terminale diretta tra i due monconi. Se la distanza tra i due monconi non permette un'anastomosi diretta, si provvede a ristabilire la continuità del tubo gastroenterico per mezzo dell'interposizione di un'ansa colica o digiunale pedunculizzata o con tubulizzazione gastrica.

## Stenosi

Consiste in un restringimento del lume esofageo costituito da un diaframma più o meno sottile. Vi sono stenosi *membranose* e stenosi *fibrose*.

Nel primo tipo la membrana è conformata a cercine con apertura centrale o eccentrica, solitamente impiantata sulla parete posteriore dell'esofago con varia estensione sulle pareti laterali. In alcuni casi, invece di una semplice membrana, si osservano delle vere pliche valvolari.

La sede più frequente è a livello cervicale, subito sotto il muscolo cricoioideo e a livello distale al di sopra del cardias.

Nei casi di stenosi fibrosa l'esofago presenta un restringimento concentrico con alterazioni parietali di tipo fibroso.

Queste stenosi sono riscontrate occasionalmente durante indagini radiologiche o endoscopiche in esofagi affetti da disturbi motori, quali lo spasmo esofageo diffuso, il reflusso gastroesofageo e nella sindrome di Plummer-Vinson o disfagia sideropenica.

La sintomatologia consiste prevalentemente in disfagia precoce con frequenti rigurgiti. Si ritiene peraltro che questo sintomo sia da attribuire più alla presenza del disturbo motorio primario che a queste membrane sottili, che spesso sono facilmente lacerate durante l'esecuzione di un'indagine endoscopica.

Per tale ragione la terapia è quella della malattia di base.

Il restringimento concentrico del lume può presentarsi a livello della giunzione esofago-gastrica e in questi casi esso presenta spesso epitelio squamocellulare nella parte superiore ed epitelio colonnare nella parte

inferiore (*anello di Schatzki*).

In corrispondenza del restringimento anulare vi è spesso flogosi più o meno marcata, che può evolvere sino alla fibrosi, e si associa sempre a ernia iatale e reflusso gastroesofageo. La sintomatologia è caratterizzata da disfagia e dolore a livello epigastrico.

Il quadro radiologico dell'anello di Schatzki è quello di una lesione stenosante localizzata alla giunzione gastroesofagea dello spessore di circa 2 mm. Al di sopra dell'anello è presente una zona di 1-2 cm di esofago facilmente distensibile, che assume l'aspetto di un'ampolla; al di sotto della lesione vi è un'ernia iatale da scivolamento.

Per le ragioni esposte l'exeresi di questi anelli deve essere sempre associata alla correzione chirurgica dell'ernia iatale e del reflusso.

## Discinesie

Con la definizione “malattia funzionale dell'esofago” (*discinesia esofagea*) si indica un disturbo motorio caratterizzato da alterazioni della normale attività peristaltica senza ostruzione organica del lume. La classificazione delle discinesie esofagee è controversa per la varietà dei criteri adottati (topografici, manometrici, eziopatogenetici); nella [Tabella 18.5](#) è proposta la classificazione di Galliera, che meglio di altre si addice a finalità cliniche di interesse chirurgico.

**Tab. 18.5.** Classificazione di Galliera delle discinesie esofagee, con particolare riguardo a quelle di interesse chirurgico.

### Discinesie faringoesofagee

- Discinesie faringoesofagee primitive, isolate o associate a diverticolo omonimo (acalasia, spasmo e incoordinazione faringosfinteriale)
- Discinesie faringoesofagee secondarie a reflusso gastroesofageo (spasmo sfinteriale)
- Discinesie faringoesofagee da ictus cerebrale (principalmente acinesia orofaringea e acalasia sfinteriale)
- Discinesie faringoesofagee da lesione nervosa (ritardato rilasciamento sfinteriale per paralisi ricorrentiale)
- Discinesie faringoesofagee in corso di malattie neuromiogene croniche (poliomielite bulbare, miastenia grave, distrofia miotonica, distrofia muscolare oculofaringea e altre)

### Discinesie del corpo esofageo

- Aperistalsi (idiopatica o chagastica) con acalasia del LES
- Acalasia vigorosa
- Spasmo esofageo diffuso primitivo o secondario (specialmente a reflusso gastroesofageo)
- Sclerodermia esofagea
- Presbiesofago
- Discinesie in corso di malattie neuromiogene croniche (neuropatia diabetica)

o alcolica, malattie del collagene)

■ Discinesia esofagea da reflusso gastroesofageo

■ Discinesia esofagea da ingestione di caustici

■ Discinesie esofagee associate a diverticoli del terzo medio o inferiore

■ Discinesie esofagee da ostruzione distale (funzionale o organica)

### **Discinesie dello sfintere esofageo inferiore**

■ Acalasia (vedi sopra)

■ Ipertonia sfinteriale

■ Sfintere esofageo inferiore ipercontrattile

■ Ipotonia sfinterica primitiva (calasia) o secondaria (associata a ernia iatale o postchirurgica)

## **Discinesie dello sfintere esofageo superiore**

■ **Discinesie primarie:** la più frequente discinesia primaria è l'acalasia idiopatica dello sfintere esofageo superiore (UES).

L'acalasia idiopatica è caratterizzata da uno stato ipertensivo conseguente a un mancato rilasciamento o, più frequentemente, a un *rilasciamento incompleto* dello sfintere con la deglutizione. Questo disturbo si manifesta con attacchi ricorrenti di disfagia riferita dal paziente come un ostacolato transito a livello cervicale; la sintomatologia è aggravata da stati di ansia; spesso sono presenti fenomeni di infiammazione delle vie aeree superiori conseguenti all'aspirazione del materiale alimentare.

L'eziologia della malattia non è conosciuta. L'ipotesi di un'ipertrofia del muscolo cricofaringeo non è confermata dal rilievo manometrico di uno UES con valori di pressione superiori alla norma. La manometria evidenzia invece una discinesia tra arrivo dell'onda faringea e rilasciamento consensuale dello UES. L'aumento conseguente della pressione faringea nel tentativo di superare l'ostacolo può provocare a lungo termine un'erniazione della mucosa faringea in corrispondenza del triangolo di Killian con formazione di un diverticolo.

Il trattamento è in prima istanza medico con somministrazione di sedativi e miorilassanti. Con l'aggravarsi della sintomatologia disfagica si pone indicazione all'intervento chirurgico che consiste in una miotomia extramucosa del muscolo cricofaringeo.

■ **Discinesie secondarie:** discinesie secondarie dello UES possono presentarsi in corso di malattie neurologiche o metaboliche, in presenza di reflusso gastroesofageo, di neoplasie dell'esofago cervicale oppure secondarie a lesione dei nervi laringei superiori durante interventi chirurgici sulla tiroide.

## Discinesie del corpo dell'esofago

Le alterazioni motorie del corpo esofageo possono essere primarie (idiopatiche) o secondarie a malattie sistemiche.

Esistono controversie riguardo l'eziologia delle discinesie primarie e la loro classificazione può essere, come già accennato, contestata da vari autori, anche perché è stata documentata la possibilità di progressione da una forma a un'altra. I disordini primari dell'esofago sono spesso di difficile interpretazione e il loro trattamento può essere complesso.

L'intervento chirurgico deve essere proposto al paziente solo dopo scrupolose indagini che consentano una diagnosi accurata, una selezione attenta e dopo avere escluso interessamenti secondari.

### Acalasia

Acalasia è un termine di derivazione greca ( $\alpha$ , privativo,  $\chi\acute{\alpha}\lambda\alpha\sigma\iota$ , allentamento, che sta a significare una discinesia sfinterica che ostacola il movimento di rilasciamento).

L'acalasia esofagea è un'alterazione motoria caratterizzata da mancato rilasciamento del LES durante la deglutizione, assenza o incoordinata attività peristaltica e dilatazione dell'esofago.

È il disordine più comune e più noto tra le alterazioni primarie specifiche della motilità esofagea.

Le alterazioni funzionali di questa malattia sono:

- assenza di onde peristaltiche nel terzo inferiore dell'esofago;
- incompleto rilasciamento del LES;
- pressione del LES a riposo solitamente elevata.

In alcuni pazienti sono presenti inoltre:

- aumento della pressione intraesofagea a riposo;
- contrazioni di tipo terziario non propulsivo.

Dal momento che le funzioni del faringe e dello sfintere superiore sono integre, il bolo alimentare viene introdotto in esofago normalmente, ma la muscolatura esofagea manca della capacità di far progredire il contenuto; inoltre, mancando la coordinazione tra onda peristaltica e apertura del LES, il bolo si arresta a livello della giunzione cardiaca che rimane chiusa.

L'ingresso del cibo nello stomaco avviene solo quando la pressione idrostatica del contenuto esofageo è in grado di superare l'ostruzione funzionale a livello del LES.

Con il progredire dello stadio della malattia, l'intero esofago si dilata e

si allunga sino ad assumere negli stadi avanzati vari aspetti: a fiasco, fusiforme, sigmoideo (dolicoesofago).

L'alterazione della peristalsi esofagea è conseguente a un danno dell'innervazione parasimpatica dell'esofago. Il deficit neurogeno consiste in una degenerazione, riduzione di numero o completa assenza delle cellule gangliari a livello del corpo dell'esofago, che si mantengono invece normali, o presentano alterazioni di minore entità, a livello del LES. La lesione interessa elettivamente i *neuroni argirofili*, deputati alla coordinazione, risparmiando quelli *non argirofili*, che innervano direttamente le miocellule.

Lesioni istologiche sono state riscontrate anche nel SNC (riduzione di numero e anomalie delle cellule del nucleo motore dorsale del vago) e nelle fibre del nervo vago (degenerazione walleriana), ma è dubbio che queste rappresentino la lesione primitiva.

■ **Diagnosi clinica e strumentale:** l'incidenza della malattia è eguale nei due sessi, con una leggera prevalenza nel sesso maschile. Colpisce individui nella fascia di età compresa tra i 20 e i 60 anni (Fig. 18.8). I sintomi principali sono: disfagia, rigurgito, calo ponderale e dolore toracico (Tab. 18.6).

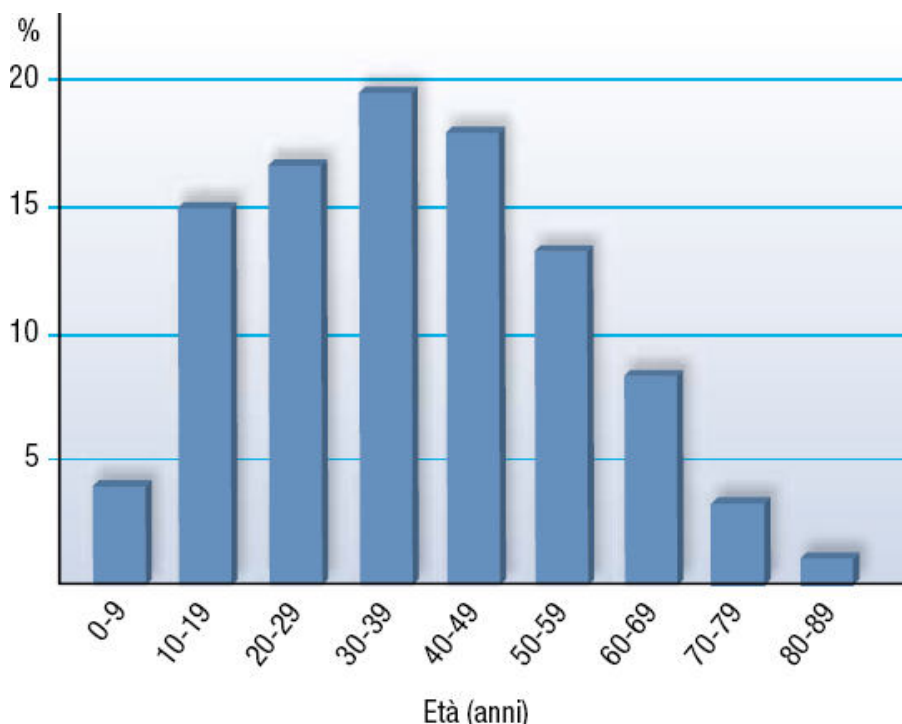


**Fig. 18.8.** Incidenza dell'acalasia per fasce di età.

| Sintomo        | Frequenza (%) |
|----------------|---------------|
| Disfagia       | 80,5          |
| Rigurgito      | 74,2          |
| Calo ponderale | 52,7          |
| Dolore         | 26,5          |

La disfagia è comune sia per i liquidi sia per i solidi. Inizialmente è occasionale, di lieve entità, talora in concomitanza a intense emozioni. Spesso il paziente agevola la deglutizione dei cibi solidi con l'assunzione di liquidi, compiendo ripetuti atti di deglutizione o adottando particolari manovre come quella di Valsalva, mangiando a busto eretto, trattenendo il respiro ecc. Questi espedienti aumentano la pressione intraesofagea e, di conseguenza, aiutano il superamento della resistenza funzionale a livello gastroesofageo.

All'esordio della malattia, quando la dilatazione dell'esofago è minima, la disfagia è accompagnata da odinofagia e da episodi di intenso dolore toracico a insorgenza spontanea che possono simulare l'angina pectoris. Successivamente, con l'instaurarsi di una maggiore dilatazione esofagea, sia la disfagia sia il dolore toracico compaiono più raramente, mentre i sintomi più frequenti sono l'alitosi, le eruttazioni e il rigurgito, spontaneo o posturale, di saliva mucoide schiumosa.

Nelle fasi più avanzate della malattia, quando si è configurata la situazione di dolicoomegaesofago, il quadro clinico è caratterizzato da: disfagia grave e persistente, episodi frequenti di rigurgito, calo ponderale, anemia e segni importanti di compromissione della funzionalità respiratoria (polmonite *ab ingestis*, ascesso polmonare, bronchiectasie). L'infiammazione cronica della mucosa, determinata dal ristagno, predispone a lungo termine (20 e più anni) all'*epitelioma squamoso*, che si sviluppa nel segmento dilatato con un'incidenza circa 8 volte superiore a quella della popolazione generale.

Le indagini da eseguire per la diagnosi di acalasia sono: radiografia del torace, radiografia del primo tratto del tubo digerente con mezzo di contrasto, esofago-gastroscoopia, manometria. La radiografia del torace può dimostrare un allargamento dell'ombra mediastinica con livelli idroaerei creati dalla presenza di residui alimentari e di liquido in esofago. Deve inoltre essere valutata la possibile compromissione polmonare per le ragioni descritte.

I piccoli fiotti che superano il LES acalastico provengono dalla parte inferiore, a carattere liquido, del contenuto esofageo, mentre l'aria resta in esofago; ciò determina il caratteristico segno della *manca della bolla gastrica*.

L'esame radiologico dell'esofago con pasto baritato è generalmente di valore diagnostico.

L'aspetto radiologico conferma la discesa del bario lungo il lume per gravità, l'assenza di onde peristaltiche, il grado di dilatazione del lume a seconda dello stadio (Fig. 18.9) e un aspetto filiforme *a coda di topo* della giunzione esofago-gastrica con difficoltoso passaggio del bario nello stomaco (Figg. 18.10, 18.11).

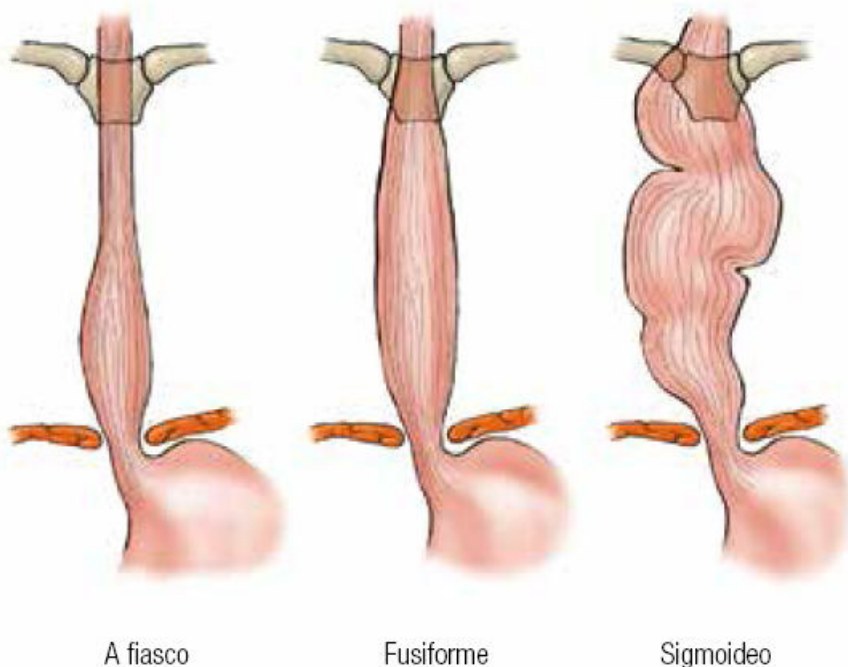


**Fig. 18.9.** Stadi di alterazione dell'esofago acalastico.



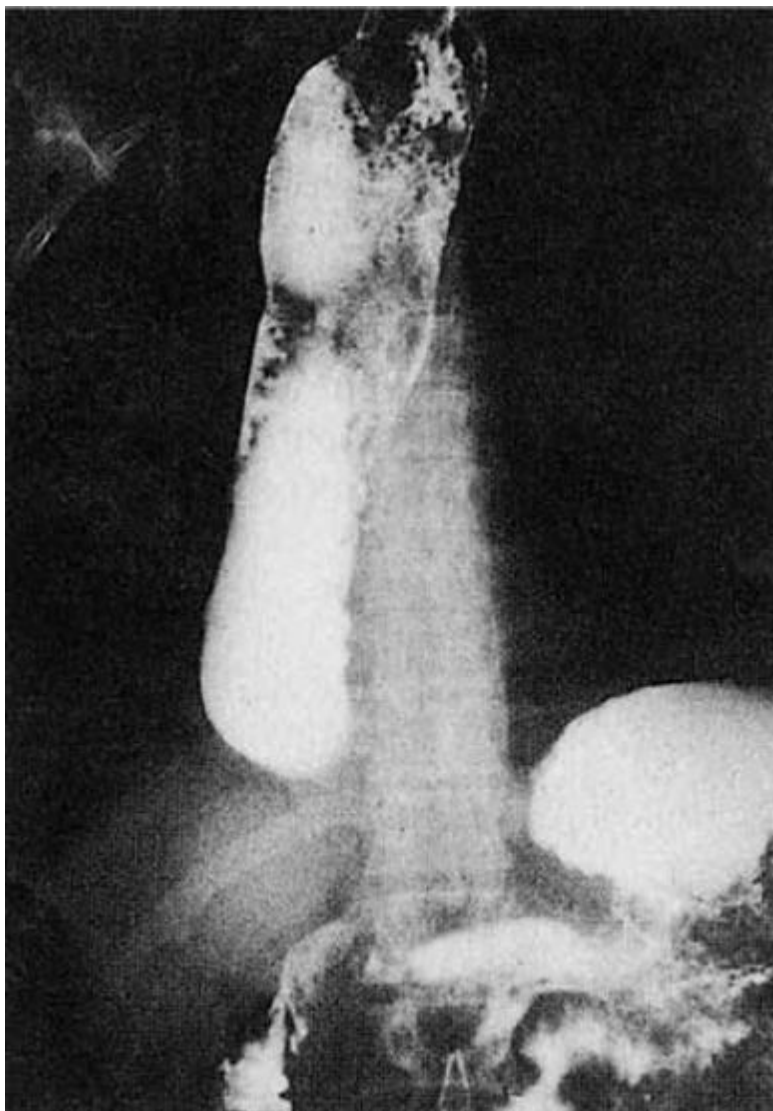


**Fig. 18.10.** Radiografia con mezzo di contrasto in paziente con megaesofago acalastico: evidente dilatazione di tutto l'esofago con ristagno del bario e livelli idroaerei.

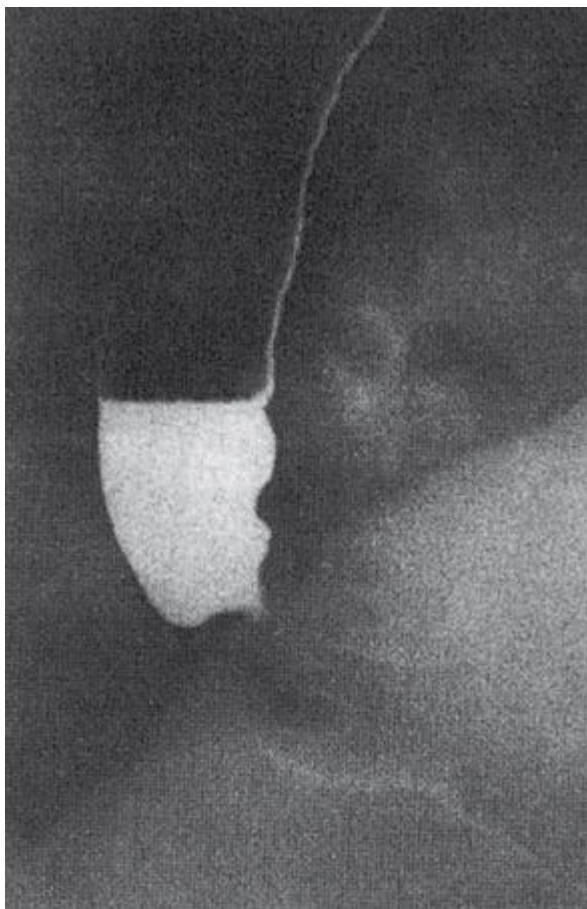


**Fig. 18.11.** Immagine a “coda di topo” del cardias nell’acalasia esofagea.

L’indagine endoscopica spesso rileva un’esofagite con lesioni erosive della mucosa prodotte dal ristagno di cibo e dalla conseguente proliferazione batterica. Non è rara la presenza di esofagite da *Candida*. Una leucoplachia è di frequente riscontro nei casi di acalasia di lunga durata. L’esame endoscopico è inoltre necessario per poter escludere una possibile stenosi peptica o un carcinoma dell’esofago distale o del cardias, che possono fornire un aspetto radiologico dell’esofago simile a quello dell’acalasia. Una biopsia si rende necessaria per escludere la trasformazione neoplastica su esofago acalastico. Il facile passaggio di un largo dilatatore attraverso la giunzione esofago-gastrica è sempre possibile nei pazienti con acalasia e fornisce la prova definitiva a favore dell’assenza di una stenosi organica.

Lo studio del transito esofageo con radionuclidi (liquidi o solidi) mostra una ritenzione del bolo marcato in posizione eretta con un

tempo di transito nettamente prolungato.

Infine, in tutti i pazienti con sospetto di acalasia deve essere eseguita una manometria esofagea per differenziare altre forme di patologia funzionale; le caratteristiche manometriche sono già state descritte e sono di valore diagnostico (Fig. 18.12).

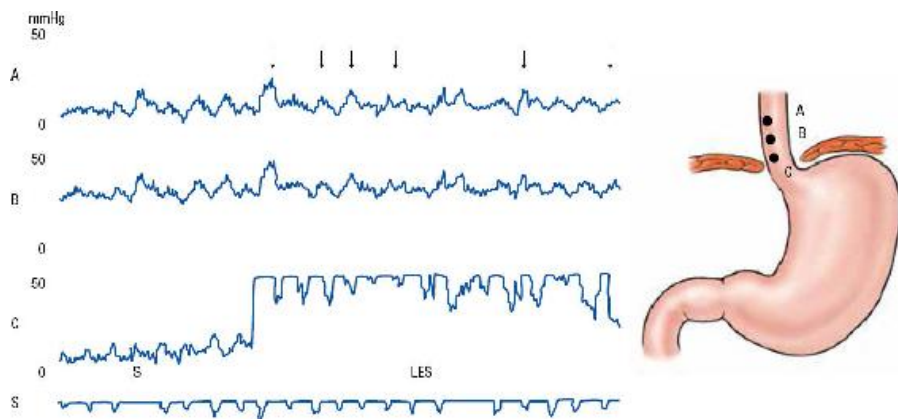


**Fig. 18.12.** Registrazione manometrica in esofago acalastico: i due tracciati superiori (terzo inferiore dell'esofago) rilevano una completa assenza di onde peristaltiche in risposta alla deglutizione (frecce); il tracciato inferiore (LES) mostra un aumento del tono di base dello sfintere con assenza di apertura in corrispondenza degli atti deglutitori. (S) Attività respiratoria.

Il trattamento medico con nitroderivati ad azione lenta o calcioantagonisti (nifedipina) può portare qualche beneficio, ma risulta alla lunga inefficace. Risultano utili gli accorgimenti dietetici con pasti piccoli, lenti e frazionati. Il transito dei cibi solidi è talora agevolato dalla successiva ingestione di liquidi.

Il trattamento di elezione rimane la dilatazione della giunzione esofago-gastrica per via endoscopica o la miotomia extramucosa per via chirurgica.

Esistono pareri discordanti riguardanti la strategia terapeutica, ovvero se la dilatazione debba essere il trattamento primario o se l'intervento chirurgico debba essere considerato la terapia da intraprendersi ogniqualvolta venga posta la diagnosi di acalasia. Non esistono studi prospettici al riguardo; studi retrospettivi hanno evidenziato una risoluzione della sintomatologia nell'85-100% dei casi dopo miotomia e nel 50-70% dopo dilatazione.

Il reflusso gastroesofageo con esofagite insorge però con maggiore frequenza dopo l'intervento chirurgico (10-20%); la miotomia inoltre ottiene migliori risultati quando eseguita nella fase iniziale della malattia.

Il metodo di dilatazione oggi più usato è quello che utilizza dilatatori pneumatici di Browne-McHardy. Il pallone per dilatazione è inserito in un catetere di polietilene, è lungo 10 cm e può essere insufflato sino a un diametro massimo di 300 mm. Tramite tacche radiopache presenti sul catetere, il pallone viene posizionato, sotto controllo fluoroscopico, a livello della giunzione gastroesofagea e quindi gonfiato sino al diametro massimo per un minuto. Le dilatazioni vengono ripetute a intervalli regolari di tempo in relazione al miglioramento della sintomatologia. L'utilizzazione delle dilatazioni comporta però una riparazione dell'anello muscolare con fibrosi, e successive dilatazioni risultano sempre più pericolose e meno efficaci.

Nei centri in cui la dilatazione costituisce l'approccio terapeutico iniziale, l'intervento di miotomia è riservato ai seguenti casi:

- stadio avanzato con dilatazione ed esofagite;
- patologie coesistenti che richiedono intervento chirurgico (ernia iatale, diverticoli epifrenici);
- insuccesso della dilatazione o recidiva dei sintomi dopo iniziale successo;
- pazienti in età pediatrica.

L'approccio laparoscopico ha oggi sostituito quello laparotomico e costituisce l'indicazione elettiva alla terapia chirurgica dell'acalasia.

La cardiomiotomia extramucosa secondo Heller consiste in una sezione longitudinale della tonaca muscolare dell'esofago sino alla tonaca mucosa (Fig. 18.13). Non tutti gli autori sono in accordo sull'estensione della miotomia: alcuni la estendono in alto sino a livello della vena polmonare; altri in basso sino a interessare le fibre oblique gastriche. Poiché la lunghezza del LES è compresa tra 2 e 4 cm, una miotomia di circa 5 cm sull'esofago terminale lo comprende tutto, mentre un'ampia estensione verso l'alto non può che aggravare l'ipotonia e l'ipocinesia del corpo dell'esofago. La manometria pre- e intraoperatoria permette oggi di eseguire una miotomia più precisa.

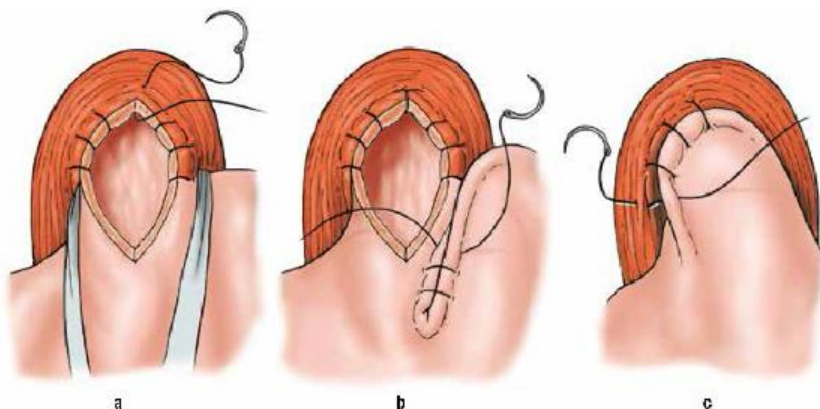


**Fig. 18.13.** Intervento di miotomia extramucosa secondo Heller e modificato da Thorbjarnarson. I fasci muscolari divaricati dell'esofago sono fissati con punti staccati al pilastro diaframmatico (a) e al fondo gastrico (b); il fondo gastrico viene apposto anteriormente a copertura della miotomia (c).

Una sezione insufficiente può essere responsabile della persistenza della sintomatologia disfagica; una sezione estesa può distruggere il meccanismo dello sfintere esofageo inferiore predisponendo al reflusso gastroesofageo (sintomatico nel 10-20% dei casi). Per evitare quest'ultima complicanza, è utile completare la miotomia con una plastica iatale completa o con una plastica parziale, sotto forma di emifunduplicatio che, agendo con meccanismo valvolare più che pressorio, non ostacola il transito esofago-gastrico, migliora la continenza e protegge dal rischio di una perforazione della mucosa esofagea.

## Acalasia vigorosa

Questa condizione era inizialmente ritenuta una fase precoce dell'acalasia classica, ma è ora considerata una condizione clinica a sé

stante.

Presenta le caratteristiche manometriche sia dell'acalasia classica sia dello spasmo esofageo diffuso. È infatti caratterizzata da:

- contrazioni ripetitive di alta ampiezza, di tipo non propulsivo;
- mancato rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore.

Il dolore toracico rappresenta il sintomo più importante, in aggiunta alla disfagia e al rigurgito. L'aspetto radiologico non è costante: generalmente si osserva uno spasmo segmentale dell'esofago con dilatazione della porzione distale, ritenzione di bario e stenosi cardiale. La dilatazione esofagea, peraltro, è solo occasionale.

Il trattamento medico e la dilatazione pneumatica non sono efficaci; la terapia chirurgica consiste in una miotomia longitudinale che si estende dall'arco aortico alla giunzione gastroesofagea, per via toracotomica sinistra.

## Malattia di Chagas

È una malattia endemica nelle aree rurali dell'America Latina, causata da un'infestazione di *Trypanosoma cruzi*. Il parassita invade il sistema reticolo-endoteliale, i muscoli e il sistema nervoso. A livello esofageo distrugge il plesso mioenterico di Auerbach provocando una condizione clinica assolutamente sovrapponibile all'acalasia idiopatica.

Le gravi condizioni generali, soprattutto nutrizionali, di questi pazienti inducono a ritenere che la terapia di elezione sia la dilatazione pneumatica.

## Spasmo esofageo diffuso

È di osservazione più rara dell'acalasia (10 volte più raro dell'acalasia) e, sebbene siano stati osservati dei casi di trasformazione in acalasia classica, non è stato accertato che i due disturbi rappresentino fasi diverse dello stesso processo patologico. Nell'esofago affetto da spasmo esofageo diffuso si riscontra un'ipertrofia della tonaca muscolare esofagea e della *muscularis mucosae* e del tratto distale dell'esofago con degenerazione walleriana delle fibre del vago e ipersensibilità della muscolatura esofagea a stimoli colinergici.

Le caratteristiche manometriche sono (Fig. 18.14):

- comparsa di contrazioni simultanee e ripetitive non peristaltiche (almeno tre picchi) in risposta alla deglutizione. Tali contrazioni sono di ampiezza elevata e di lunga durata;
- insorgenza di contrazioni spontanee non correlate alla deglutizione;
- intervalli di normale attività peristaltica;
- normale rilasciamento del LES.

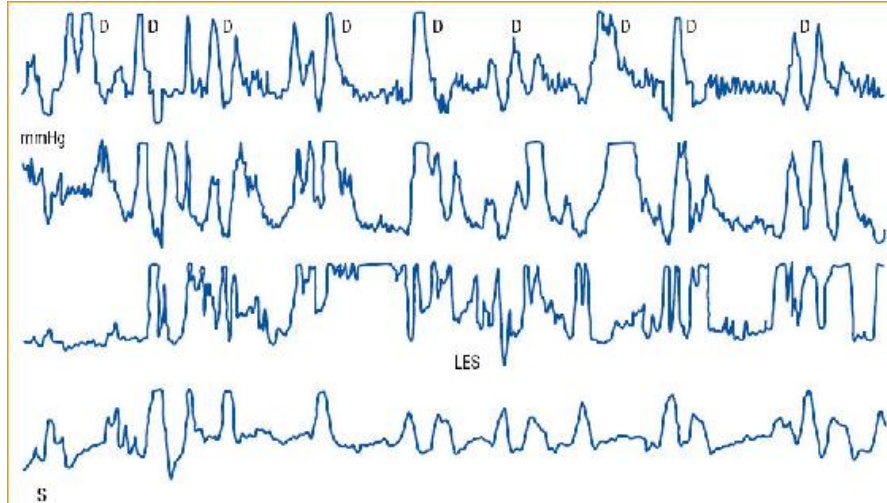


**Fig. 18.14.** Registrazione manometrica a livello del corpo dell'esofago in caso di spasmo esofageo diffuso: sono presenti ripetute contrazioni terziarie non propulsive con assenza di normale attività peristaltica.

■ **Diagnosi clinica e strumentale:** i sintomi predominanti nello spasmo diffuso sono dolore toracico retrosternale, odinofagia e disfagia in soggetti emotivi e psicolabili. Il dolore è comunemente riferito come urente o costringitivo; la rapidità con cui insorge e la sua gravità simulano l'angina instabile o l'infarto miocardico. Spesso la diagnosi di questa malattia viene posta dopo una coronarografia con esito normale. Sebbene il dolore insorga dopo l'assunzione di bevande gassate o cibi molto caldi o freddi, esso si presenta il più delle volte spontaneamente, non associato a deglutizioni. La disfagia è di grado variabile con caratteristiche di intermittenza e suscettibile di influenze di tipo emotivo.

Sono rari il calo ponderale e l'ostruzione completa. La diagnosi viene posta mettendo in evidenza i reperti manometrici descritti.

L'esame radiografico con pasto opaco è generalmente in grado di confermare la presenza di contrazioni terziarie ripetitive che conferiscono il tipico aspetto di esofago a *cavaturaccioli* o *pseudodiverticolare*.

Il transito esofageo con radionuclidi evidenzia un movimento oscillatorio del bolo marcato e un notevole ritardo del tempo di transito esofageo. Il test di Berstein conferma la localizzazione esofagea del dolore.

In tutti i pazienti si rende comunque necessaria un'indagine endoscopica per escludere la presenza di una patologia di tipo organico.

In prima istanza va considerato il trattamento medico con antispastici, nitroderivati ad azione prolungata e tranquillanti. Una buona palliazione dei sintomi è stata raggiunta anche con calcioantagonisti e con cisapride, che induce un aumento della concentrazione di acetilcolina nella muscolatura esofagea. La dilatazione pneumatica è efficace solo in alcuni pazienti. L'intervento chirurgico viene preso in considerazione solo dopo l'insuccesso dei trattamenti precedenti e prevede una miotomia longitudinale estesa dall'arco aortico alla giunzione esofago-gastrica, senza peraltro interessare il LES.

## **Esofago “schiaccianoci”**

In passato questa condizione morbosa è stata ritenuta una variante dello spasmo diffuso. Il suo comportamento manometrico ne differisce considerevolmente ed è un'entità clinica considerata a sé stante e conosciuta anche come *peristalsi esofagea sintomatica*. È caratterizzata da:

- normali onde peristaltiche indotte dagli atti deglutitori ma con onda primaria di larga ampiezza (più di 120 mmHg) e di maggiore durata (più di 6 secondi);
- normale sequenza peristaltica;
- assenza di contrazioni terziarie ripetitive;
- normale pressione e rilasciamento dello sfintere inferiore.

I pazienti affetti da questa patologia presentano episodi saltuari di dolore toracico; la disfagia non è presente. In alcuni casi è associato un reflusso gastroesofageo e il trattamento di quest'ultimo apporta un miglioramento della sintomatologia.

In questi pazienti vanno eseguite la pH-metria nelle 24 ore e l'endoscopia per stabilire la presenza di esofagite. Il trattamento è essenzialmente medico.

## **Discinesie dello sfintere esofageo inferiore**

---

Le discinesie del LES, uniche e primarie, sono rare. Le entità nosologiche documentate sono: ipertonia del LES; LES ipercontrattile; ipotonia primaria del LES (calasia).

Nell'*ipertonia del LES* lo sfintere suole rilasciarsi normalmente nella sequenza deglutitoria, ma in certi casi il rilasciamento è incompleto e di breve durata. La discinesia può essere sintomatica, per dolore retrosternale o retroxifoideo all'atto della deglutizione e, talora, disfagia.

Il *LES ipercontrattile* si differenzia dal LES ipertonico poiché è aumentata la risposta alla deglutizione piuttosto che la pressione basale, ovvero a riposo. Le due alterazioni sono spesso associate.

L'*ipotonia del LES* (calasia) è caratterizzata da una sintomatologia



sovrapponibile a quella di un'ernia iatale, con tipici dolori epigastrici e retrosternali, pirosi, rigurgito e aggravamento posturale dei disturbi. Secondo alcuni autori la calasia idiopatica dell'adulto è la causa più frequente di reflusso gastroesofageo.

## **Discinesie secondarie a patologie sistemiche**

---

### **Malattie neurologiche**

Un grande numero di malattie neurogene primarie o secondarie a malattie metaboliche può comportare un'alterazione della normale peristalsi esofagea con conseguente comparsa di disfagia associata ai sintomi tipici della malattia. La manometria esofagea è in grado di riconoscere nella maggior parte dei casi discinesie dell'onda peristaltica associate a possibile comparsa di contrazioni terziarie.

La terapia è quella della malattia di base.

### **Malattie del collagene**

La malattia del collagene che più comunemente può condurre a disturbi severi della motilità esofagea è la sclerosi sistemica progressiva, o sclerodermia. Meno comunemente ne possono essere affetti pazienti con dermatomiosite, lupus eritematoso sistemico e artrite reumatoide. La sclerodermia è caratterizzata dalla deposizione generalizzata nella cute e nei visceri di tessuto connettivo. In questi casi è frequente l'interessamento dell'esofago che si trasforma in un tubo quasi inerte, per cui gli alimenti progrediscono soltanto in seguito alla deglutizione (i muscoli striati faringei sono in genere risparmiati dalla malattia) e per effetto della forza di gravità.

La dermatomiosite è un'altra malattia del collagene, che colpisce particolarmente la cute e i muscoli, e in cui la disfagia è piuttosto frequente per l'interessamento, abbastanza comune, della muscolatura della porzione inferiore del faringe.

I disturbi motori sono caratterizzati da:

- incompetenza del LES;
- progressiva riduzione sino alla scomparsa dell'onda peristaltica nel tratto dell'esofago costituito da muscolatura liscia;
- conservata motilità del tratto a muscolatura striata (terzo superiore e faringe).

Istologicamente si osserva una marcata atrofia della muscolatura liscia con fibrosi della sottomucosa e della *muscularis mucosae*.

■ **Diagnosi clinica e strumentale:** quasi tutti i pazienti con



localizzazione esofagea della sclerodermia presentano sintomi, spesso importanti, da reflusso gastroesofageo. Questi pazienti, accanto ai segni tipici della malattia di base, quali fenomeno di Raynaud alle mani, calcinosi e scleroatrofia della cute del viso e delle braccia, presentano disfagia marcata e bruciori retrosternali.

La radiografia dell'esofago (Fig. 18.15) con bario mostra un organo inerte, lievemente dilatato nel terzo medio-distale, con reflusso gastroesofageo persistente. All'esofagoscopia è di comune riscontro un'importante esofagite peptica con possibile stenosi organica. La manometria conferma la diagnosi di esofago sclerodermico (Tab. 18.7).



**Fig. 18.15.** Esofago sclerodermico: dilatazione dell'esofago, assenza di onde peristaltiche, LES beante.

| Sintomi e segni                    | Acalasia             | Spasmo diffuso          | Acalasia vigorosa               |
|------------------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------------------|
| Dolore                             | Infrequente          | Abituale                | Frequente                       |
| Ostruzione                         | Costante             | Occasionale             | Abituale                        |
| Rigurgito                          | Comune               | Raro                    | Frequente                       |
| Ristagno                           | Frequente            | Assente                 | Frequente                       |
| Irritabilità esofagea              | Infrequente          | Abituale                | Occasionale                     |
| <b>Segni radiografici</b>          |                      |                         |                                 |
| Dilatazione                        | Comune               | Assente                 | Occasionale                     |
| Spasmi                             | Infrequenti          | Frequenti               | Comuni                          |
| <b>Segni manometrici</b>           |                      |                         |                                 |
| Peristalsi                         | Assente              | Assente                 | Sporadica e disordinata         |
| Onde simultanee                    | Basse                | Elevate o assai elevate | Elevate                         |
| Rilasciamento deglutitorio del LES | Incompleto o assente | Normale                 | Difettoso, incompleto o assente |

Non esiste una terapia medica specifica, sebbene alcuni farmaci procinetici, tra gli ultimi proposti il cisapride, possano risultare efficaci in alcuni casi.

Il reflusso gastroesofageo deve essere trattato con regimi dietetici e terapia medica; le stenosi, in prima istanza, con dilatazione pneumatica.

Gli interventi chirurgici antireflusso non sono efficaci poiché l'atrofia della muscolatura esofagea non permette plastiche efficaci e vi è un'alta incidenza di disfagia postoperatoria causata dall'assenza di un'efficace peristalsi.

L'alternativa chirurgica negli esofagi sclerodermici in fase avanzata, con dilatazione e stenosi irreversibili, è rappresentata dalla resezione dell'esofago con sostituzione per mezzo di un segmento di colon o di un'ansa digiunale.

## Disfagia sideropenica (sindrome di Plummer-Vinson o di Patterson-Kelly)

Questa sindrome, la cui triade sintomatologica comprende *anemia*, *glossite* ed *esofagite*, è presente in pazienti con carenza di ferro resistenti alla terapia sostitutiva. Colpisce prevalentemente il sesso femminile dopo la menopausa ed è caratterizzata da:

- disfagia;
- anemia ipocromica microcitica;
- glossite;
- atrofia della mucosa del faringe e dell'esofago prossimale con aree di ipercheratosi e ulcerazioni;

- formazione di membrane esofagee nel terzo prossimale;
- secchezza cutanea e oculare;
- splenomegalia;
- stomatite delle commissure labiali.

Le membrane esofagee sono fluttuanti e dimostrabili all'indagine radiologica con mezzo di contrasto, passano invece facilmente inosservate e vengono rotte durante l'indagine endoscopica.

Si ritiene che la disfagia sia causata più dalle contrazioni spastiche diffuse che non dalla parziale ostruzione creata dalle membrane.

I pazienti affetti da questa patologia richiedono un monitoraggio accurato a lungo termine per il rischio elevato di insorgenza di carcinoma esofageo a livello del tratto cervicale.

È quindi considerata una lesione precancerosa. L'incidenza di carcinoma in questi pazienti è valutata tra il 10-30%.

## Diverticoli esofagei

I diverticoli esofagei possono essere congeniti o acquisiti. I diverticoli congeniti sono molto rari e rappresentano forme di duplicazione dell'esofago. I diverticoli acquisiti si distinguono in diverticoli *da pulsione* e *da trazione*.

I diverticoli da pulsione sono dovuti a una graduale estroflessione, attraverso un'area di debolezza della parete muscolare, della mucosa e sottomucosa del viscere per effetto di un'elevazione patologica della pressione intraluminale.

I diverticoli da trazione sono dovuti all'attrazione esercitata da un processo di retrazione cicatriziale esterno secondario a processi infiammatori contigui alla parete del viscere (linfadenopatie infiammatorie in regione tracheo-bronchiale).

I diverticoli esofagei (Figg. 18.16, 18.17) sono suddivisi in:

- faringoesofagei (diverticoli di Zenker);
- medio-toracici o iuxtabronchiali;
- epifrenici.

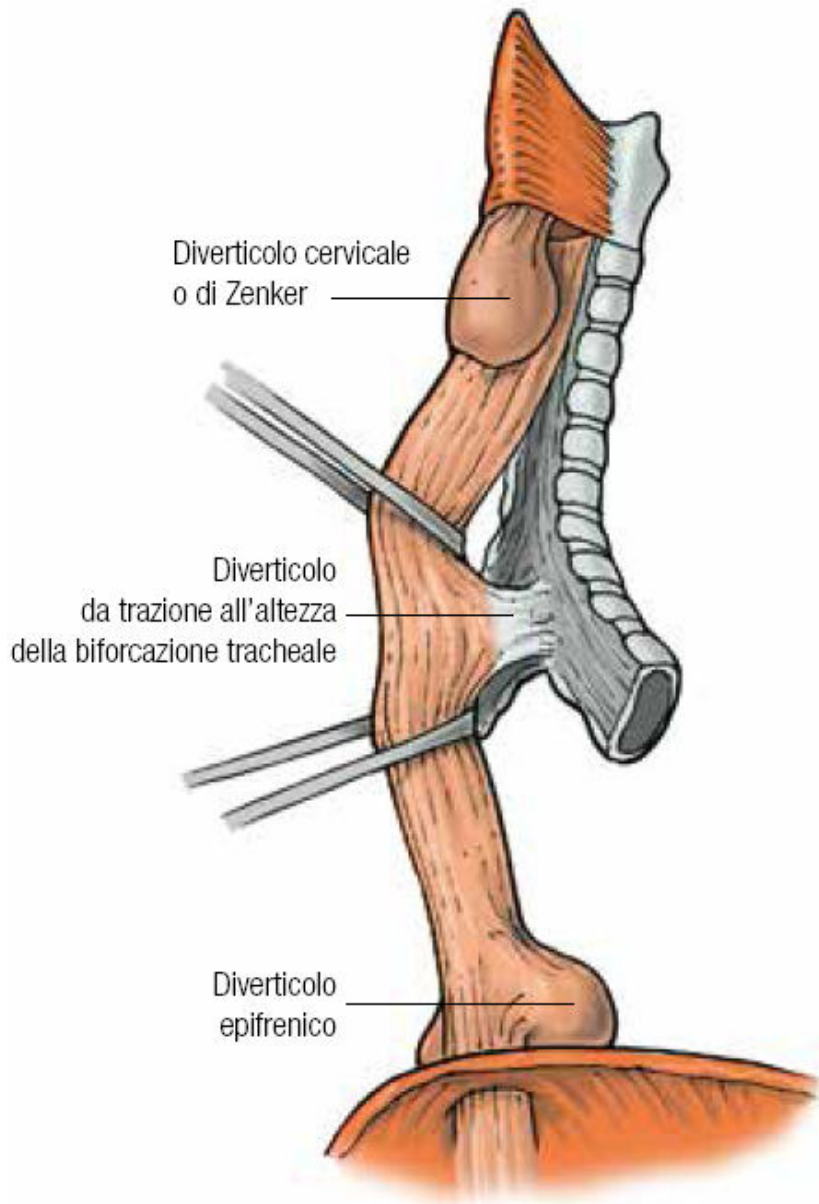


**Fig. 18.16.** Sede di insorgenza dei diverticoli esofagei.

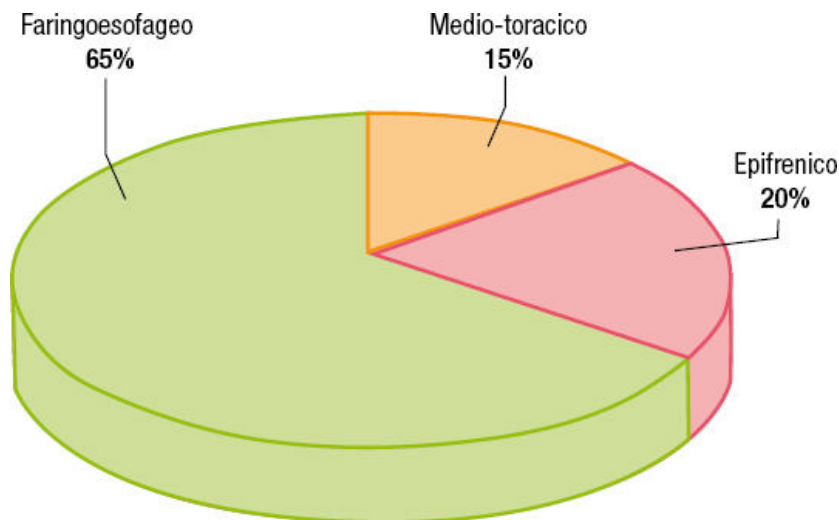


**Fig. 18.17.** Incidenza relativa dei diverticoli esofagei.

I diverticoli da trazione sono solitamente piccoli, hanno direzione prevalentemente orizzontale e possono essere plurimi, fino a 3 o 4.

Recentemente sono stati descritti gli *pseudodiverticoli esofagei*, i quali sembrerebbero essere la conseguenza di un processo di dilatazione delle ghiandole racemose esofagee e rimarrebbero confinati a livello degli strati sottomucosi della parete. Il loro riscontro non è frequente; nella maggior parte dei casi sono multipli, ragione per la quale si preferisce il termine di *pseudodiverticolosi esofagea*. La malattia si associa spesso a stenosi estese, disturbi motori di vario tipo e a candidiasi esofagea; colpisce elettivamente pazienti affetti da etilismo cronico, sindromi da immunodeficienza e tubercolosi.

L'eziologia è sconosciuta e la sintomatologia è caratterizzata da disfagia che può diventare assai dolorosa con il sopravvenire dell'infezione micotica.

### **Diverticolo faringoesofageo (diverticolo di Zenker)**

Le discinesie faringoesofagee che si ritiene siano alla base del meccanismo patogenetico della lesione sono:

- mancato rilasciamento del muscolo cricofaringeo dopo l'inizio della deglutizione (*acalasia*, *discalasia*, *incompleto rilasciamento dello UES*);
- contrazione dello UES prima che la contrazione faringea si sia completata;
- ipertono dello sfintere secondario a reflusso gastroesofageo;
- discinesia secondaria ad altri disordini della motilità esofagea, quali *acalasia* e spasmo diffuso.

È il diverticolo esofageo di più frequente riscontro (65%). È un

diverticolo da pulsione, generalmente secondario a un'*incoordinazione faringoesofagea* o, più raramente, a un disordine della motilità esofagea. Si presenta come un'estroflexione mucosa lungo la linea mediana della parete posteriore a livello della giunzione faringoesofagea, tra le fibre del muscolo costrittore inferiore del faringe e le fibre trasversali del muscolo cricofaringeo, al di sopra quindi dello UES. Il difetto anatomico di questa regione, descritto da Killian, è di forma triangolare ed è ulteriormente accentuato dall'assenza delle fibre longitudinali dell'esofago che si portano anteriormente prima di inserirsi sulla faccia posteriore della cartilagine cricoidea.

Dal momento che la protrusione posteriore è limitata dalla colonna vertebrale, il diverticolo ingrandendosi si viene a trovare a lato della linea mediana, in genere a sinistra, dietro l'esofago. La posizione a sinistra del diverticolo sarebbe dovuta, secondo alcuni, alla maggiore estensione a sinistra del triangolo di Killian, secondo altri, alla situazione anatomica dell'esofago stesso, lievemente spostato a sinistra a livello cervicale (Fig. 18.18).

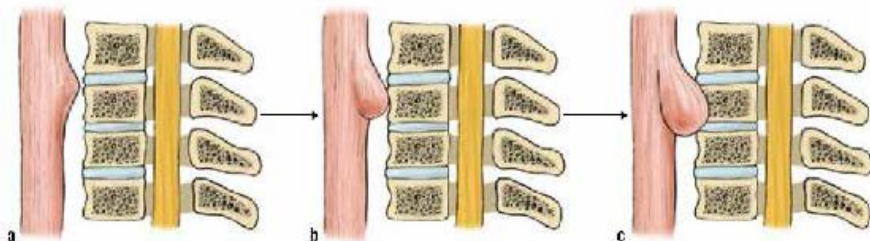


**Fig. 18.18.** Sviluppo e progressione del diverticolo faringoesofageo. La discinesia cricofaringea e l'aumento di pressione intraluminale che ne deriva sono la causa dell'erniazione della mucosa tra le fibre oblique del m. costrittore inferiore e quelle trasversali del m. cricofaringeo (a). La protrusione posteriore della sacca diverticolare è limitata dalla colonna vertebrale (b). Con l'aumento delle dimensioni, la sacca assume posizione declive portandosi a sinistra della colonna e comprimendo il lume esofageo (c). Il cibo tenderà quindi a entrare nel diverticolo piuttosto che nel lume esofageo con conseguente ulteriore aumento della sacca.

Il diverticolo ha una parete sottile formata da mucosa e sottomucosa. Con l'aumento di dimensioni, la tasca tende ad assumere una posizione longitudinale e declive, comprimendo e dislocando l'esofago anteriormente sino ad allinearsi con il faringe. Di conseguenza il cibo ingerito entra più facilmente nel diverticolo che nel lume esofageo. La disfagia, il rigurgito, la ruminazione e la tosse all'assunzione di cibo diventano sempre più frequenti, ne consegue un calo ponderale e un aumentato rischio di possibili complicazioni, quali le polmoniti *ab ingestis* e le perforazioni del diverticolo stesso.

■ **Diagnosi clinica e strumentale:** il diverticolo di Zenker è tre volte più frequente nel sesso maschile e generalmente insorge in età media e avanzata. Lo sviluppo del diverticolo è preceduto da un periodo di disfagia riferita a livello cervicale. In seguito alla compressione dell'esofago, la disfagia diventa sempre più grave, compaiono attacchi di tosse, rigurgito posturale, faringiti, alitosi, raucedine e anoressia. Incostanti sono i fenomeni compressivi, come la *disfonia* (per compressione ricorrente), la *miosi* e l'*enoftalmo* (per compressione della catena simpatica), i *disturbi sincopali* (per compressione vagale e carotidea).

L'assunzione di un pasto normale avviene in un intervallo di tempo particolarmente lungo, e questi pazienti arrivano spesso all'intervento chirurgico in avanzato stato di denutrizione. Il materiale ingerito può accumularsi nel diverticolo al punto di renderlo, in rare circostanze, palpabile in posizione latero-cervicale sinistra, dove la palpazione provoca un rumore di gorgoglio.

La diagnosi viene fatta con l'esame radiografico con bario ([Fig. 18.19](#)). Le proiezioni laterali sono in grado di rilevare il diverticolo, il suo colletto, il grado di spostamento anteriore dell'esofago e la presenza di eventuali livelli idroaerei.



**Fig. 18.19.** Radiografia con mezzo di contrasto in proiezione laterale di diverticolo di Zenker. La sacca sposta in avanti il lume dell'esofago.

L'esofagoscopia è controindicata o va eseguita con precauzioni particolari da un esaminatore esperto, poiché lo strumento tende a infilarsi direttamente nel diverticolo e, per la sottigliezza della parete, il rischio di perforazione è elevato.

Nei casi di diverticolo di modeste dimensioni, ovvero nelle fasi iniziali della malattia, è indicata una manometria esofagea per evidenziare l'alterazione motoria responsabile della formazione del diverticolo; se l'indagine mette in evidenza un'ipertonia dello UES, durante l'intervento chirurgico di exeresi del diverticolo è indicata anche la miotomia del muscolo cricofaringeo.

Il monitoraggio del pH nelle 24 ore è indicato per escludere la presenza di reflusso gastroesofageo.

Le complicanze dei diverticoli faringoesofagei sono:

- complicanze settiche dell'apparato respiratorio;
- sanguinamento del diverticolo (raro);
- perforazione;



- possibile insorgenza di carcinoma (0,3%).

L'intervento chirurgico, che può essere rivolto alla sacca diverticolare, alla discinesia o a entrambe, prevede un approccio latero-cervicale sinistro mediante incisione sul bordo anteriore del muscolo sternocleidomastoideo, dal livello dell'osso ioide sino all'inserzione sternale della clavicola.

Gli interventi chirurgici attuabili sono (Fig. 18.20):

- *miotomia cricofaringea senza resezione del diverticolo*: è realizzata in caso di diverticoli di piccole dimensioni;
- *diverticolectomia* (Fig. 18.21), spesso associata a miotomia cricofaringea: è necessaria in caso di ampi diverticoli. Dopo un accurato isolamento della sacca diverticolare, si procede alla sua resezione, utilizzando una suturatrice lineare. L'utilizzo della suturatrice meccanica ha ridotto significativamente l'incidenza della fistola da deiscenza della sutura manuale (Fig. 18.22);
- *diverticolopessi*: questa procedura consiste nella sospensione della sacca diverticolare in posizione antideclive alla fascia prevertebrale;
- *sezione sotto guida endoscopica del setto (diverticolotomia)*: è indicata in pazienti anziani ad alto rischio chirurgico portatori di voluminosi diverticoli e deve essere eseguita da endoscopisti esperti, eventualmente in più sedute. Con questa tecnica si pone in ampia comunicazione la sacca diverticolare con il lume esofageo coagulando o sezionando per via endoscopica il setto costituito dalle pareti contigue del diverticolo e dell'esofago. In tal modo è possibile anche ottenere una parziale miotomia dello UES.

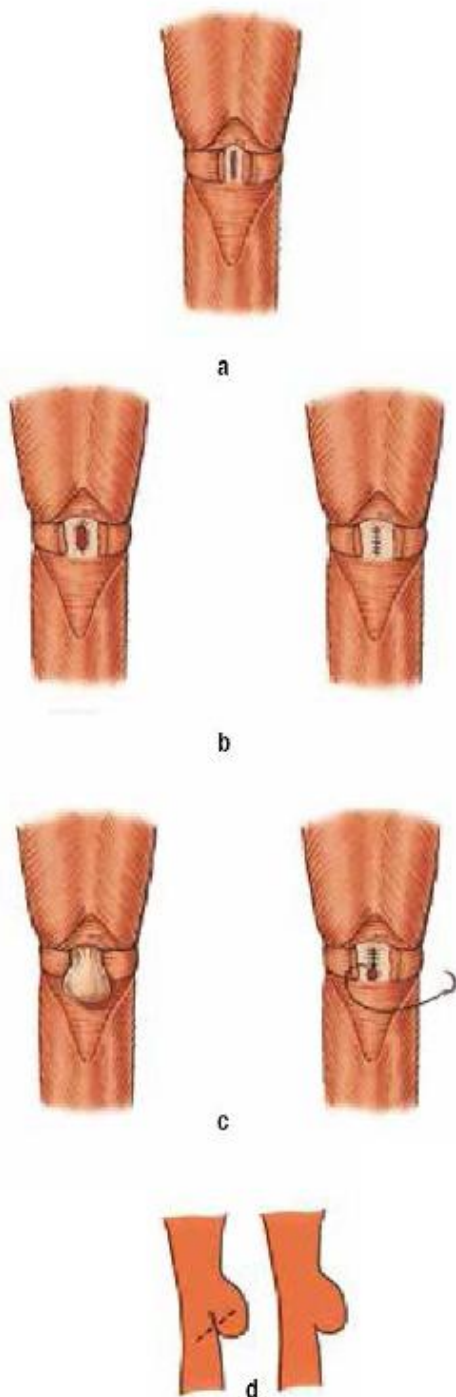
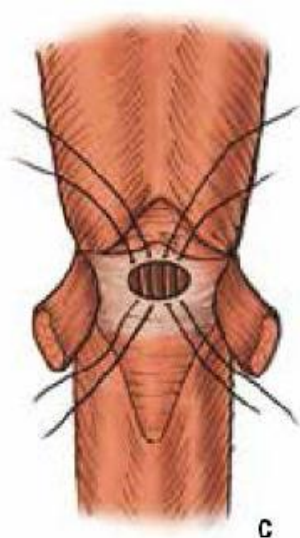
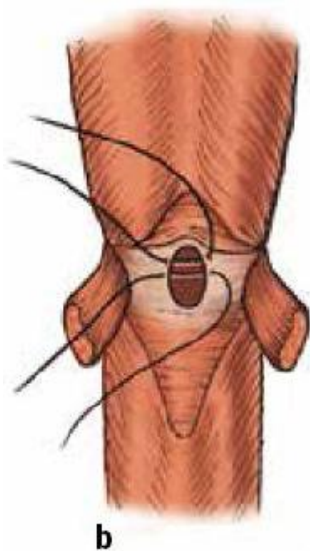


**Fig. 18.20.** Tecniche chirurgiche per la terapia dei diverticoli faringoesofagei. (a) Miotomia cricofaringea; (b) miotomia cricofaringea ed escissione del diverticolo; (c) miotomia con plicatura del diverticolo; (d) sezione del setto tra diverticolo e lume dell'esofago condotta per via endoscopica (diverticolotomia).



Sutura longitudinale  
e sutura trasversale

**Fig. 18.21.** Tecnica della diverticulectomia. Sezione del diverticolo alla base senza miotomia (a) e sutura in doppio strato, longitudinale (b) e trasversale (c) della breccia.

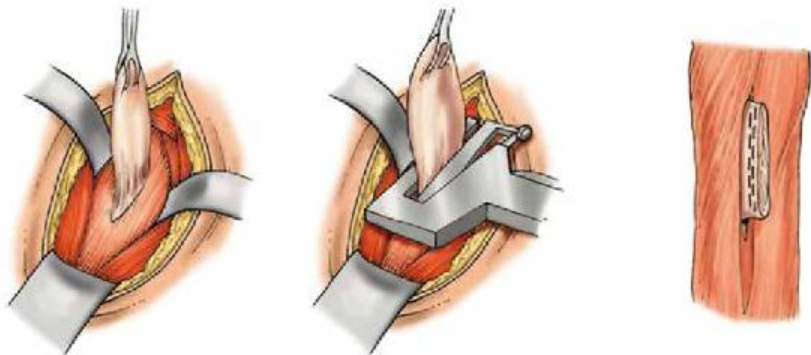


**Fig. 18.22.** Sezione di diverticolo faringoesofageo con suturatrice meccanica lineare.

### **Diverticoli medio-toracici**

Rappresentano il 15% di tutti i diverticoli dell'esofago e sono spesso asintomatici. I diverticoli toracici sono di tre tipi: congeniti, da trazione e da pulsione.

I *diverticoli congeniti* sono rari e rappresentano una variante della duplicazione esofagea. Solitamente compaiono nell'età adulta e sono probabilmente determinati da un meccanismo di trazione da parte di una banda fibrosa o di una fistola congenita.

I *diverticoli medio-esofagei da trazione* costituiscono la maggioranza e sono secondari ad aderenze fibrose createsi tra parete dell'esofago e linfonodi divenuti sclerotici per antichi processi infiammatori di eziologia prevalentemente tubercolare. Dotati di parete muscolare, spesso sono multipli e di piccole dimensioni, non aumentano di volume e raramente sono sintomatici. Hanno caratteristiche radiologiche diverse da quelli da pulsione, essendo ad ampio colletto, con forma triangolare a tenda e apice stirato verso l'alto o lateralmente (Fig. 18.23). Questa conformazione rende conto dell'assenza dei sintomi poiché è raro che il cibo ristagni nel diverticolo.

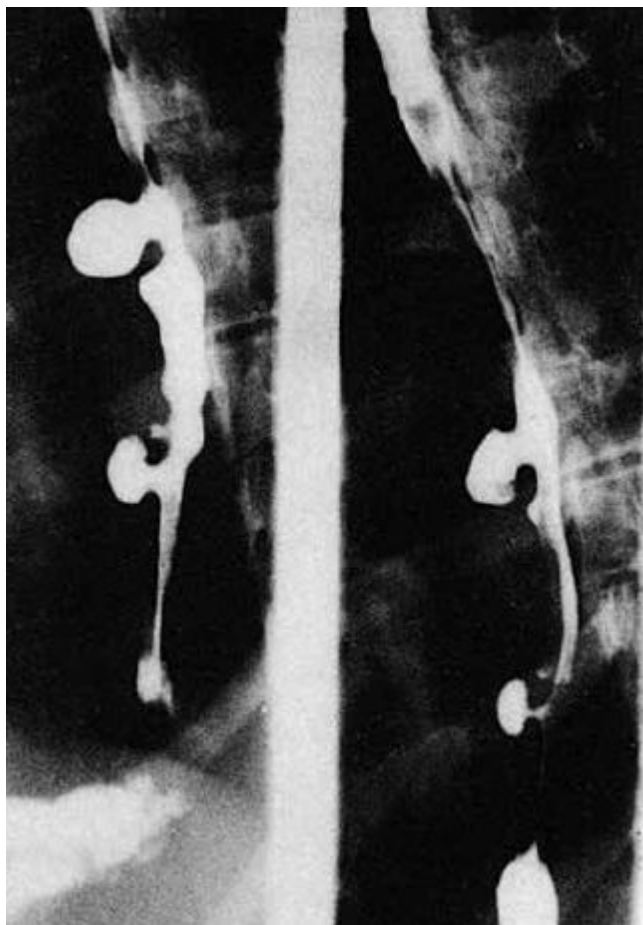


**Fig. 18.23.** Diverticoli esofagei medio-toracici.

La maggior parte dei *diverticoli toracici da pulsione* è secondaria a disordini della motilità esofagea (spasmo esofageo diffuso, peristalsi sintomatica), che provocano un persistente aumento della pressione intraluminale dell'esofago con conseguente erniazione della mucosa attraverso un'area di debolezza della parete. La sintomatologia è strettamente correlata al disordine motorio primario. Questi diverticoli da pulsione sono sprovvisti di parete muscolare e si presentano generalmente all'esame radiologico come una sacca con un colletto stretto, il cui fondo è in posizione declive.

La manometria esofagea deve sempre essere eseguita per rilevare il livello e il grado di compromissione del disordine motorio responsabile della formazione del diverticolo.

Le complicanze dei diverticoli medio-toracici sono dovute all'infiammazione della sacca e alla perforazione e conseguente mediastinite che possono verificarsi in seguito a ingestione di corpi

estranei.

I diverticoli asintomatici non necessitano di terapia.

In quelli sintomatici, l'intervento chirurgico prevede una toracotomia destra, seguita dalla resezione del diverticolo con sutura a strati della parete dell'esofago ed eventuale miotomia se la manometria ha evidenziato il tratto affetto dal disordine motorio (Fig. 18.24).

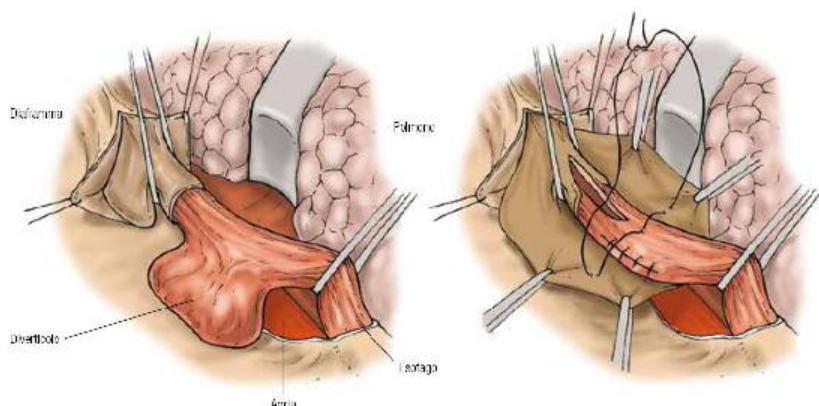


**Fig. 18.24.** Tecnica di resezione del diverticolo medio-toracico con miotomia e copertura con lembo pleurico.

Anche in questi casi l'approccio torascopico ha sostituito l'intervento toracotomico.

### Diverticoli epifrenici

Sono detti epifrenici quei diverticoli situati negli ultimi 10 cm dell'esofago toracico. Non sono molto frequenti (20% dei diverticoli dell'esofago) e sono considerati per dimensioni, forma (rotondeggiante o a pera), posizione declive e struttura della parete, costituita da mucosa e sottomucosa, come appartenenti al tipo acquisito da pulsione. L'insorgenza è correlata all'aumento di pressione intraesofagea secondario sia a un disordine della motilità esofagea (spasmo esofageo diffuso o acalasia) sia a un'ernia iatale con reflusso gastroesofageo.

■ **Diagnosi clinica e strumentale:** il diverticolo epifrenico può essere del tutto asintomatico o essere identificato occasionalmente nel corso di un'indagine radiologica del primo tratto del tubo gastroenterico. Nei pazienti sintomatici è possibile riconoscere una fase prodromica oligosintomatica caratterizzata da: *pirosi, digestione difficile, singhiozzo*. Solo successivamente compaiono i sintomi più tipici: *alitosi, disfagia, dolore toracico, rigurgito*. In un discreto numero di casi è stata osservata l'insorgenza di ulcerazione del diverticolo con sanguinamento cronico.

Il quadro radiologico è simile ai diverticoli medio-toracici da pulsione con presenza di estroflessione sacciforme, con piccolo colletto, adagiata sul diaframma. La manometria è necessaria per chiarire il disordine motorio primario.

Il trattamento è quello del disordine motorio primario. Se il diverticolo è piccolo, tale trattamento porta alla regressione del diverticolo stesso.

La resezione del diverticolo è indicata in aggiunta al trattamento della patologia primaria qualora il colletto stretto non permetta un adeguato svuotamento del diverticolo o siano presenti infiammazioni mucose o compressioni dell'esofago distale.

## Esofagiti

Con il termine di esofagite viene definito un complesso di lesioni esofagee, di tipo acuto o cronico, caratterizzato da lesioni di tipo irritativo e non neoplastico. Le esofagiti, come può notarsi nella classificazione proposta nella [Tabella 18.8](#), possono essere prodotte da agenti di diverso tipo (batterico, micotico, chimico e fisico).

**Tab. 18.8.** Cause di esofagiti.

### Esofagiti acute

Batteriche e micotiche

- Faringiti, tonsilliti, laringiti
- Scarlattina
- Polmoniti, peritoniti, pielonefriti

Chimiche

- Ingestione di caustici
- Reflusso gastroesofageo acido

Traumi o agenti fisici

- Intubazione nasogastrica
- Cibi molto caldi o freddi
- Terapia radiante

### Esofagiti croniche

Batteriche e micotiche

- Sinusiti croniche
- Stomatiti (monilliasi)
- Differite
- Tracheobronchiti croniche
- Mediastiniti

Chimiche

- Reflusso gastroesofageo (acido e alcalino)
- Ingestione di metalli o porcellane
- Iatrogene (sali di potassio, analgesici, antibiotici ecc.)

Traumi o agenti fisici

- Irritanti topici (alcol, spezie, tabacco, cibi caldi)
- Stasi esofagea (stenosi benigne, acalasia, carcinoma)

- Compressione estrinseca (aneurisma dell'arco aortico)

Stasi venosa cronica

- Scompenso cardiaco

- Ipertensione portale

Miscellanea

- Malattia di Crohn

- Sindrome di Plummer-Vinson

- Esofagite ulcerativa idiopatica

Di difficile valutazione è la frequenza della flogosi esofagea, poiché molte di queste forme sono asintomatiche o paucisintomatiche. Per semplicità di esposizione vengono trattate quelle lesioni di prevalente interesse chirurgico, quali le *esofagiti da agenti chimici o fisici* e le *esofagiti peptiche* da reflusso gastroesofageo.

## Esofagiti da agenti chimici o fisici

L'ingestione di caustici in forma solida o liquida è accidentale nei bambini, mentre negli adulti generalmente avviene a scopo suicida. Gli agenti chimici più comunemente ingeriti sono i caustici alcalini e acidi.

Tra i caustici alcalini si ricordano:

- l'idrossido di sodio (la componente attiva dei detergenti di comune uso domestico);
- il carbonato di sodio (soda caustica);
- il metasalicilato sodico (detergente per stoviglie);
- l'ammoniaca.

I caustici acidi più comunemente ingeriti sono:

- acido acetico, tannico, picrico (uso industriale);
- acido borico (germicida);
- acido formico (disinfettante);
- acido muriatico (detergente a uso domestico);
- acido fosforico (detergente per toilette).

Tutte queste sostanze causano una necrosi coagulativa della mucosa e dei tessuti sottostanti, la cui estensione in superficie e in profondità è proporzionale alla *forma fisica*, alla *concentrazione*, alla *quantità* e alla *durata del contatto* con i tessuti.

Acidi e alcali producono danni differenti al tratto gastrointestinale superiore.

L'ingestione di alcali comporta a livello orofaringeo ed esofageo una necrosi dei tessuti con liquefazione e successiva saponificazione. Le sostanze acide solitamente non producono gravi lesioni a livello esofageo, poiché il pH alcalino ivi presente tampona in parte l'acido



ingerito. Inoltre gli acidi producono un danno meno grave delle sostanze alcaline, poiché la penetrazione verso le tonache profonde è limitata dall'immediata formazione di necrosi superficiale da coagulazione e quindi di escare non facilmente superabili. I danni più gravi da ingestione di acidi si riscontrano a livello gastrico, soprattutto a livello antrale, dove la sostanza permane per un più lungo periodo di tempo provocando lesioni che si estendono in profondità sino alla completa perforazione del viscere.

Le caratteristiche fisiche dell'ingesto (solido o liquido) determinano la localizzazione e l'estensione del danno.

Gli agenti solidi cristallini, per esempio, aderiscono alla lingua, al palato e al faringe, producendo lesioni in profondità. L'adesione alla cavità orofaringea tende inoltre a ridurre la gravità delle lesioni ai tratti sottostanti; inoltre il violento dolore provocato dalla prima ingestione del caustico solido, solitamente ne evita una successiva.

I caustici liquidi, a causa della facilità di ingestione e dell'alto peso specifico, transitano rapidamente lungo l'esofago. I danni più gravi, dovuti a un prolungato tempo di contatto, si verificano a livello dei restringimenti fisiologici dell'esofago: a livello cricofaringeo, in corrispondenza dell'arco aortico, della biforcazione tracheale e del passaggio attraverso il diaframma. Giunto nello stomaco, il liquido scende lungo la piccola curva e si accumula nell'antro.

Il coinvolgimento esofageo e gastrico può essere di tipo segmentario o totale. Nelle lesioni particolarmente gravi la necrosi può estendersi in profondità alla parete tracheale, comportando lo sviluppo di una fistola esofagotracheale, la quale, se non diagnosticata precocemente e tempestivamente trattata, comporta una mortalità elevatissima.

La gravità delle lesioni è così classificata:

- grado I: iperemia mucosa;
- grado II: ulcerazione transmucosa;
- grado III: ulcerazione profonda con perforazione a livello mediastinico, pleurico o peritoneale.

La lesione provocata dall'agente chimico va incontro a un processo di riparazione, durante il quale è possibile riconoscere una fase acuta, subacuta e cronica.

La *fase infiammatoria acuta* si presenta nei primi giorni dopo l'evento lesivo ed è caratterizzata da coagulazione tissutale, reazione infiammatoria, trombosi intravasale e infezione batterica secondaria.

Durante la *fase subacuta*, che può durare sino a 2 settimane (a seconda della gravità della lesione) si ha la lisi del materiale necrotico con sostituzione da parte di tessuto di granulazione. La porzione di esofago leso è potenzialmente più debole durante questa fase intermedia e più frequenti sono le possibilità di perforazione.

Nella *fase cronica*, la maturazione e la retrazione del tessuto fibroso esitano quindi nella formazione di stenosi cicatriziali di vario grado e di diversa estensione.

Altre possibili conseguenze a distanza di tempo delle gravi esofagiti da caustici sono: insorgenza di carcinoma, disturbi della motilità, ernie iatali e reflusso gastroesofageo. Quest'ultimo è ritenuto responsabile delle stenosi che si sviluppano a distanza di tempo dalla lesione. Un attento follow-up endoscopico è quindi sempre necessario in questi pazienti.

■ **Diagnosi cliniche e strumentali:** deve essere accertata, con l'ausilio dei parenti, la natura dell'agente chimico ingerito. Al momento del ricovero si deve provvedere a un'attenta valutazione endoscopica dell'orofaringe, dell'esofago e dello stomaco. Talora è necessario provvedere alla ripetizione dell'esame anche a distanza di poche ore. Raucedine, stridore e dispnea sono sintomi di edema laringeo. L'esame obiettivo del torace e dell'addome, così come l'esame radiologico diretto del torace e dell'addome, deve cogliere ogni segno indicativo di una perforazione del mediastino e del peritoneo.

Le indicazioni all'intervento chirurgico in esiti a distanza di lesione da caustici sono:

- stenosi estesa e persistente;
- refrattarietà al trattamento dilatante;
- presenza di stenosi a livello cervicale;
- fistole esofago-tracheali a comparsa tardiva;
- compromissione dello sviluppo psicofisico (nel bambino);
- comparsa di brachiesofago con esofagite da reflusso;
- displasia grave, carcinoma *in situ*, carcinoma invasivo in sede di lesione.

Il trattamento nella fase precoce consiste nel fornire una terapia di supporto con somministrazione per via parenterale di liquidi, antibiotici e steroidi. Una tracheostomia d'urgenza deve essere eseguita qualora si riscontri una progressiva ostruzione delle vie aeree superiori.

Nelle lesioni di grado I vengono somministrati farmaci antiacidi; in quelle di grado II si associano i corticosteroidi (metilprednisolone). Questi pazienti vengono tenuti a digiuno in regime di nutrizione parenterale totale sino alla stabilizzazione delle lesioni.

I pazienti con lesioni di grado III richiedono ulteriori accertamenti diagnostici mediante esame radiologico dell'esofago e dello stomaco con *Gastrografin*; se si conferma la presenza di necrosi e perforazioni vengono sottoposti a intervento di esofago-gastrectomia parziale o totale a seconda dell'estensione e localizzazione della lesione.

Nei pazienti con lesioni meno gravi l'esame con pasto opaco è raramente necessario in fase precoce; esso viene in genere eseguito dopo 3 settimane, al momento del controllo endoscopico, per la valutazione dell'esistenza di un'eventuale stenosi cicatriziale. In tale evenienza la terapia iniziale è la

dilatazione esofagea pneumatica, che deve essere iniziata solo a completa riepitelizzazione della lesione.

L'intervento chirurgico in caso di esteso processo cicatriziale esofageo prevede, nella maggioranza dei casi, l'esofagectomia totale e il ristabilimento della continuità per mezzo di ansa colica o digiunale peduncolizzata oppure, più raramente, mediante tubulo gastrico qualora lo stomaco non sia stato danneggiato dall'ingestione di caustici.

## Malattia da reflusso gastroesofageo

---

G. Bernasconi, L. Ferraris

Con la definizione malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) si definisce il complesso di sintomi che ha come comune denominatore patogenetico il fenomeno del reflusso acido dallo stomaco attraverso lo sfintere esofageo inferiore (LES). L'esposizione della mucosa esofagea al contenuto acido dello stomaco provoca sintomi che risultano compromettere la qualità della vita dei pazienti; ciò avviene indipendentemente dalla formazione di lesioni della mucosa esofagea.

### Epidemiologia

La MRGE, se definita secondo criteri clinici di almeno un episodio settimanale di pirosi o rigurgito acido, ha una prevalenza compresa tra il 10-20% con un'incidenza di 5 casi per 1000 persone/anno nel mondo occidentale, mentre risulta meno frequente (5% circa) in Asia. La malattia compare più frequentemente con l'avanzare dell'età ed è associata all'obesità e al fumo di sigaretta; meno chiara appare l'associazione con il consumo di alcol, caffè e altri fattori di rischio.

### Fisiopatologia

La MRGE non riconosce un'unica causa, ma la sua genesi è polifattoriale.

Il meccanismo fisiopatologico determinante è quello del **reflusso** di materiale acido dallo stomaco verso l'esofago; episodi di reflusso si verificano occasionalmente in qualsiasi soggetto, ma la situazione può essere definita patologica quando l'entità e la frequenza degli stessi diventa rilevante per la qualità della vita dei pazienti. In condizioni fisiologiche il reflusso è determinato dal rilassamento transitorio del LES; in tale situazione il flusso attraverso la giunzione esofago-gastrica è determinato dal gradiente pressorio gastroesofageo e dalla resistenza offerta dallo sfintere esofageo inferiore. È verosimile, ancorché non completamente dimostrato, che il reflusso patologico sia legato a:

- inappropriati rilasciamenti transitori del LES;
- incrementi momentanei del gradiente pressorio gastroesofageo;

- passaggio di acido attraverso zone a bassa pressione del LES.

Condizioni che aumentino stabilmente la pressione endoaddominale, come la gravidanza o l'obesità, sono associate in modo significativo a una maggiore incidenza di MRGE.

La genesi del reflusso patologico è il risultato dello squilibrio tra fattori aggressivi nei confronti della mucosa esofagea e fattori protettivi. Tali fattori causali possono presentarsi in maniera differente nei vari pazienti.

■ **Volume del contenuto gastrico:** perché si verifichi il reflusso è necessario che nello stomaco vi sia una quantità adeguata di materiale; è stata osservata correlazione tra contenuto gastrico e gravità del reflusso gastroesofageo (RGE). Il rilasciamento transitorio del LES avviene anche attraverso un meccanismo riflesso vagale indotto dalla distensione gastrica.

■ **Potenziale lesività del refluito:** il materiale gastrico che refluisce in esofago non è in grado di ledere la mucosa esofagea se il suo pH è neutro o solo debolmente acido; è necessario un pH inferiore a 4 per produrre lesioni epiteliali. La presenza di enzimi digestivi aumenta la capacità lesiva del refluito.

■ **Capacità di detersione esofagea (clearance):** la durata dell'esposizione della mucosa esofagea all'effetto lesivo del refluito deriva anche dalla capacità dell'esofago di allontanare lo stesso attraverso l'attività peristaltica. In caso di alterazione della peristalsi, la clearance esofagea dipende unicamente dalla forza di gravità e, pertanto, può svolgersi adeguatamente solo in posizione eretta, con maggiori probabilità di reflusso quando il paziente assume la posizione supina. La saliva contribuisce alla detersione dell'esofago attraverso un'azione complementare di neutralizzazione chimica del materiale refluito.

■ **Resistenza tissutale:** la lesività del RGE può anche essere influenzata dalla capacità della mucosa esofagea di contrapporsi all'aggressione chimica e alla sua capacità di riparazione tissutale; età e stato nutrizionale possono influenzare la capacità riparativa. Vari sono i meccanismi di protezione della parete esofagea:

- la secrezione di muco e bicarbonato sulla superficie mucosa;
- i sistemi di trasporto ionico che tendono a mantenere il pH normale;
- l'efficacia del microcircolo parietale;
- i dispositivi di replicazione cellulare che si attuano a fini riparativi in risposta a un danno tissutale.

■ **Ernia iatale:** la presenza di un'ernia iatale si riscontra in più del 50% dei pazienti oltre i 50 anni nelle società occidentali. Pur essendo spesso associate, la presenza dell'ernia non si identifica con l'esistenza di una MRGE, come ritenuto in passato.

Gli studi più recenti mostrano come, in presenza di un'ernia iatale, la giunzione esofago-gastrica sia più breve e distensibile rispetto al normale, facilitando così il passaggio del refluito.

La presenza di ampie ernie potrebbe inoltre costituire una “tasca” a contenuto acido che favorisce il reflusso di quanto in essa contenuto.

■ **Varie:** esistono situazioni particolari che possono favorire il RGE. In gravidanza, oltre all'incremento della pressione endoaddominale, l'elevato livello di estrogeni e progestinici causa un diminuito tono del LES. Anche l'iperemesi, l'anestesia generale, l'intubazione nasogastrica possono indurre una riduzione della capacità di detersione esofagea e frequenti rilasciamenti del LES. Altre possibili concause sono le malattie sistemiche come la sclerodermia, che altera la motilità esofagea, le condizioni che determinano un ritardato svuotamento gastrico o un deficit della salivazione. Alcuni farmaci, come le benzodiazepine, gli antispastici e i calcioantagonisti, sono in grado di ridurre il tono del LES.

**Quadro clinico**

La sintomatologia tipica della MRGE è costituita dalla sensazione di bruciore retrosternale (pirosi) e dal rigurgito acido.

In presenza di sintomi tipici la diagnosi clinica ha una specificità intorno al 90%.

Accanto ai sintomi patognomonicî possono essere presenti dolore retrosternale, scialorrea, disfagia e, pi raramente, odinofagia.

Il dolore retrosternale, quando presente, pu essere intenso, tanto da porsi in diagnosi differenziale con l'angor da cardiopatia ischemica. La scialorrea è spesso provocata da ipersecrezione salivare evocata dal reflusso acido, pi raramente dalla presenza di una stenosi esofagea cicatriziale di cui è manifestazione tipica la disfagia.

L'odinofagia (dolore alla deglutizione) pu essere una manifestazione di gravi forme di esofagite.

Alcuni pazienti possono presentare un'anemia microcitica sideropenica da sanguinamento cronico, mentre sono pi rare le emorragie clinicamente manifeste, sotto forma di ematemesi o melena.

È importante sottolineare ancora come non esista una correlazione tra la gravità dei sintomi e l'entità delle lesioni obiettivabili attraverso gli esami strumentali. Non è infrequente incontrare pazienti con esofagite severa relativamente asintomatici e, viceversa, pazienti senza lesioni endoscopiche con sintomi che peggiorano significativamente la qualità della vita.

Accanto a questi disturbi definiti tipici, la MRGE pu provocare manifestazioni extraesofagee che interessano principalmente l'apparato respiratorio e il distretto otorinolaringeo (Tab. 18.9).

| Tab. 18.9. Manifestazioni atipiche di reflusso gastroesofageo. |               |                  |          |
|----------------------------------------------------------------|---------------|------------------|----------|
| ORL                                                            | Polmonari     | Cardiache        | Altre    |
| Laringite                                                      | Asma          | Dolore toracico  | Erosioni |
| Sinusite                                                       | Tosse cronica | Aritmie sinusali | dentarie |
| Otite                                                          | Polmoniti     |                  | Alitosi  |
| Ulcere                                                         | Bronchiti     |                  |          |
| Granulomi                                                      | Fibrosi       |                  |          |
| Polipi                                                         | interstiziale |                  |          |
| Raucedine                                                      |               |                  |          |
| Globo                                                          |               |                  |          |
| Faringodinia                                                   |               |                  |          |
| Carcinoma laringeo                                             |               |                  |          |

Sono segnalate almeno nel 10-15% dei pazienti con MRGE e sono spiegate attraverso episodi di microaspirazione di refluito acido o meccanismi di laringo-broncocostrizione attivati da riflessi vagali.

I sintomi respiratori più frequenti sono rappresentati da crisi asmatiche, bronchiti ricorrenti, polmoniti *ab ingestis*, bronchiectasie e fibrosi polmonare idiopatica; quelli ORL, da raucedine, tosse, globo faringeo, faringite, otite, sinusite, laringite cronica.

Se la MRGE è presente nei primi mesi di vita può manifestarsi attraverso grave rigurgito, irritabilità, anemia sideropenica, ritardo della crescita e problemi respiratori.

La MRGE può avere uno spettro di manifestazioni cliniche diverse e un decorso assai vario, che spazia dalla presenza di disturbi occasionali a remissione spontanea senza assunzione di alcuna terapia fino alla persistenza di sintomi invalidanti, nonostante la prolungata assunzione di regimi terapeutici ottimali. Nella maggioranza dei casi la malattia risponde rapidamente alla terapia medica, che non è però in grado di modificarne la storia naturale. La sintomatologia, infatti, può ricomparire più o meno velocemente alla sospensione della terapia richiedendo il mantenimento a lungo termine della stessa.

## Complicanze

■ **Stenosi:** la stenosi peptica si manifesta nel 10% circa dei casi di esofagite severa; la sua incidenza è però in declino grazie alla migliorata efficacia della terapia medica. Si manifesta come reazione cicatriziale alla flogosi cronica indotta dal reflusso (Fig. 18.25). La localizzazione tipica è quella distale, generalmente di breve lunghezza. La progressione della stenosi è di solito lenta e, almeno nelle prime fasi, asintomatica. La sintomatologia tipicamente associata è la disfagia ingravescente che riguarda inizialmente i cibi solidi e quindi i liquidi.

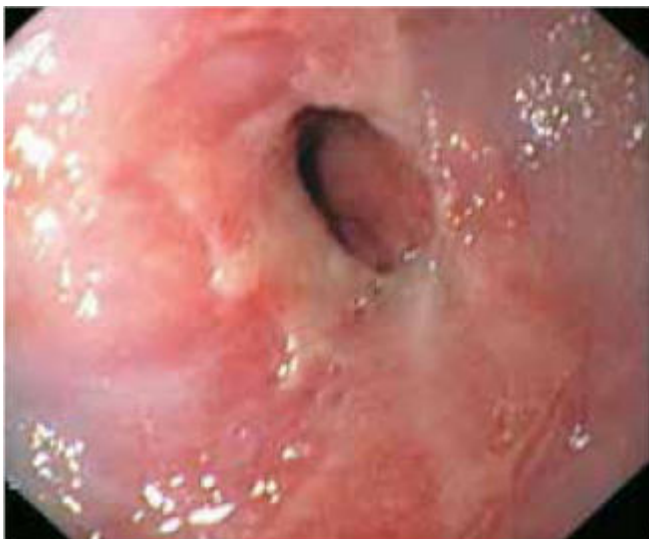


**Fig. 18.25.** Aspetto endoscopico di stenosi esofagea peptica.

■ **Emorragia, perforazione:** l'emorragia rappresenta una complicanza rara della MRGE ed è generalmente legata alla presenza di esofagite severa con ulcere mucose il cui sanguinamento può essere favorito da episodi di vomito (sindrome di Mallory-Weiss) ([Fig. 18.26](#)). Più frequente rispetto all'emorragia clinicamente manifesta è la perdita ematica cronica, che si manifesta con anemia sideropenica o positività della ricerca del sangue occulto fecale.



**Fig. 18.26.** Lesione esofagea da sindrome di Mallory-Weiss con coaguli adesi alla



Rara è l'evenienza di una perforazione spontanea dell'esofago da MRGE.

■ **Esofago di Barrett – Adenocarcinoma esofageo:** è determinato dalla sostituzione del normale epitelio pluristratificato dell'esofago con un epitelio metaplasico simile a quello intestinale; si verifica nel 5-10% dei pazienti affetti da MRGE. Si ritiene che sia una condizione acquisita come risultato della cronicizzazione del reflusso; le evidenze in tal senso sono controverse.

I passaggi intermedi che conducono dal reflusso gastroesofageo alla metaplasia di Barrett non sono chiari e non vi è una definita relazione temporale tra l'insorgenza dell'uno e lo sviluppo dell'altra. Si tratta di una condizione tipicamente asintomatica, viene infatti riscontrata nello 0,5-4% dei pazienti che si sottopongono a endoscopia digestiva per motivi diversi dalla MRGE.

Si evidenzia unicamente all'esame endoscopico come una o più aree di mucosa di aspetto simile a quella gastrica (di colorito più scuro) inserite nel contesto della normale mucosa esofagea (di colorito più roseo), generalmente subito al di sopra della giunzione esofago-gastrica, ed estese per tratti di lunghezza variabile (Fig. 18.27). La diagnosi viene formulata all'esame istologico mediante l'evidenza di epitelio metaplasico nel contesto della mucosa esofagea; contrariamente a quanto ritenuto fino ad alcuni anni fa, non esistono criteri restrittivi riguardo all'estensione del tratto interessato (in precedenza almeno 3 cm per formulare diagnosi), che può anche essere limitato a pochi millimetri dalla giunzione (*short* o *ultra short Barrett*).



**Fig. 18.27.** Esofago di Barrett.

L'importanza della metaplasia di Barrett è legata alla sua potenziale evoluzione in adenocarcinoma esofageo, neoplasia la cui incidenza è quadruplicata negli ultimi 20 anni nel mondo occidentale.

Si tratta di una neoplasia a elevata mortalità, soprattutto perché la diagnosi clinica basata sui sintomi disfagici avviene tardivamente, consentendo una sopravvivenza a 5 anni dei pazienti esofagectomizzati (che sono comunque una minoranza) del 20%.

La presenza di una mucosa di Barrett comporta un incremento del rischio, compreso tra lo 0,3 e l'1% annuo, di sviluppare un adenocarcinoma esofageo; per tale motivo è indicata la sorveglianza endoscopica con esecuzione di biopsie dei 4 quadranti dell'esofago per ogni centimetro di mucosa interessata, per l'identificazione della displasia, che ne costituisce la lesione precancerosa. Attualmente solo il 5% delle diagnosi di adenocarcinoma esofageo avviene nei programmi di screening del Barrett.

L'argomento dello screening e della sorveglianza dell'esofago di Barrett rappresenta oggetto di discussione nella comunità scientifica, non essendo tuttora documentato da evidenze cliniche conclusive il miglioramento della sopravvivenza dei pazienti. Le attuali indicazioni di sorveglianza secondo il grado di displasia riscontrato all'esame istologico sono riassunte nella [Tabella 18.10](#).

**Tab. 18.10.** Indicazioni di sorveglianza endoscopica per l'esofago di Barrett secondo le linee guida dell'*American College of Gastroenterology*<sup>\*</sup>.

## Displasia

Risposta endoscopia con biopsie multiple

Risposta endoscopia con biopsie multiple

Secondo parere anatomico-

Endoscopia con biopsie solo displasia a basso grado

Endoscopia con biopsie non è un buon candidato alla terapia chirurgica

Quinto grado

Terapia alternativa di protocolli di studio se il paziente non è un buon candidato alla terapia chirurgica

\* ACG Practice Guidelines, Am J Gastroenterol 2002;97:1888.

Non è dimostrato che la terapia medica o chirurgica sia efficace nella prevenzione dello sviluppo dell'esofago di Barrett né della progressione neoplastica.

## Diagnosi strumentale

La diagnosi clinica di MRGE può essere confermata attraverso un test di risposta alla terapia farmacologia con inibitori della pompa protonica somministrati a dosaggio pieno in monosomministrazione giornaliera (omeprazolo 20 mg, lansoprazolo 30 mg, esomeprazolo 40 mg, pantoprazolo 40 mg, rabeprazolo 20 mg) per un periodo in genere non inferiore a 2-4 settimane.

La risposta al cosiddetto "test ai PPI" (Proton Pump Inhibitors) ha una specificità diagnostica del 55-85% e una sensibilità del 70-90%, con un buon rapporto costo/beneficio.

■ **Endoscopia digestiva:** l'esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS) è in grado di osservare la presenza di erosioni o ulcere della mucosa esofagea (Figg. 18.28, 18.29) che, quando presenti, consentono la conferma della diagnosi. La gravità delle lesioni esofagiche è valutata attraverso sistemi di classificazione; quello attualmente in uso è approvato dal Congresso Mondiale di Gastroenterologia di Los Angeles (Fig. 18.30).

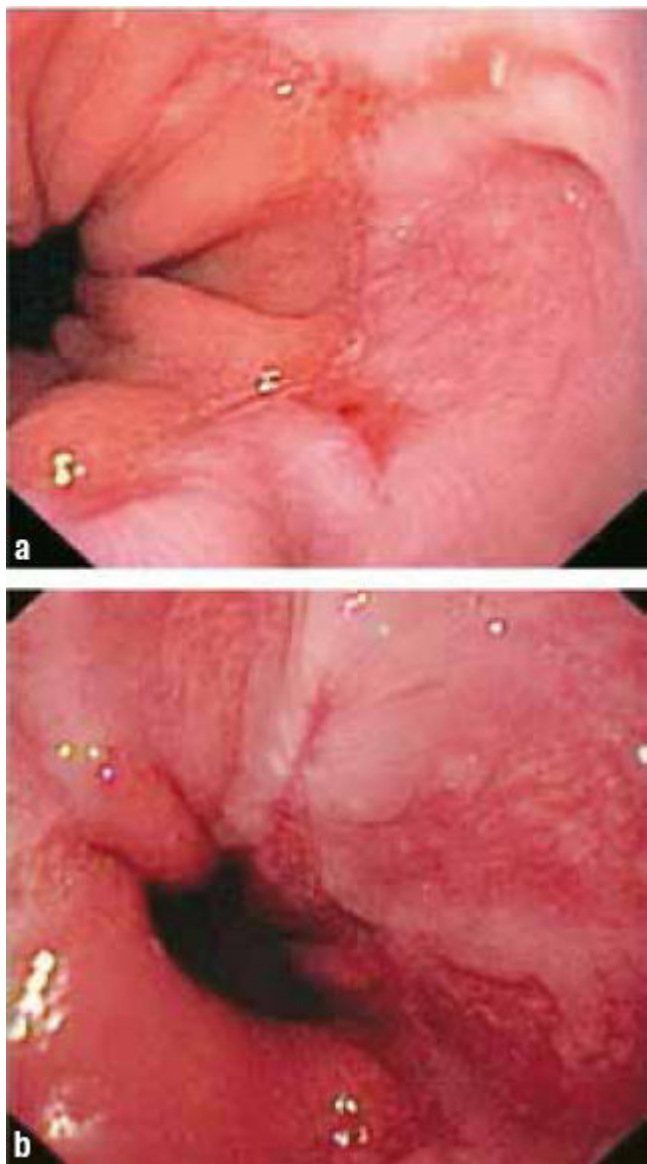


**Fig. 18.28.** Erosione longitudinale della mucosa esofagea (esofagite di grado A).



**Fig. 18.29.** Erosioni confluenti (esofagite di grado D).

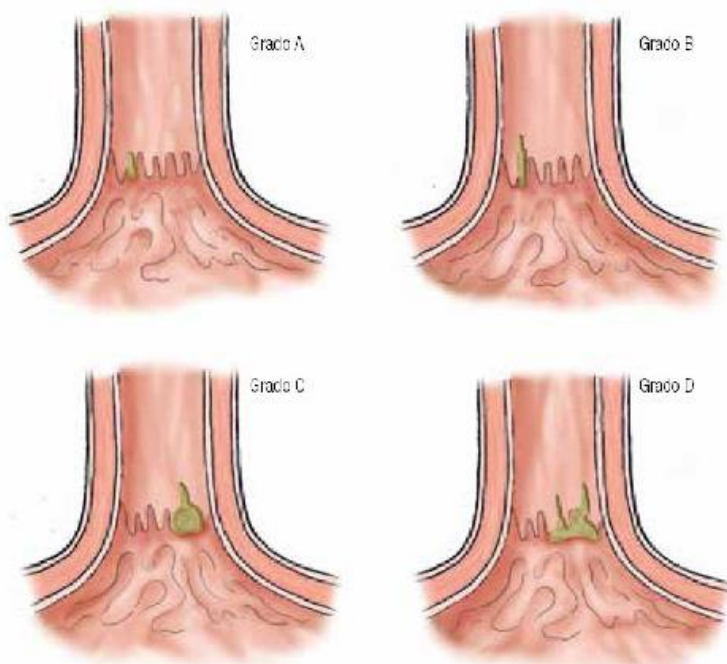


**Fig. 18.30.** Classificazione di Los Angeles dell'esofagite. Grado A: lesione mucosa < 5 mm di lunghezza; grado B: lesione mucosa > 5 mm di lunghezza; grado C: lesione mucosa in continuità tra più di due pliche mucose; grado D: lesione mucosa interessante  $\geq 75\%$  della circonferenza esofagea.

È però importante ribadire che circa il 50% dei pazienti con MRGE non presenta lesioni mucose erosive visibili all'EGDS, costituendo il gruppo della cosiddetta NERD (Non Erosive Reflux Disease). La normalità dell'esame endoscopico non esclude quindi la diagnosi di MRGE.

Durante l'EGDS è possibile eseguire biopsie per l'esame istologico della mucosa esofagea, che però non ha alcun ruolo nella diagnosi di MRGE; riveste invece fondamentale importanza nella diagnosi differenziale delle complicanze.

L'esecuzione di biopsie consente di discriminare la natura flogistica o neoplastica di una lesione potenzialmente sospetta, come un'ulcera o una stenosi, e di diagnosticare la metaplasia di Barrett e le sue complicanze displasiche o neoplastiche.

L'evoluzione tecnologica consente attualmente, in modo sempre più diffuso, di associare alla pratica endoscopica tradizionale l'utilizzo di tecniche di magnificazione della visione e di colorazione vitale, utili a distinguere con sempre maggiore precisione *in vivo* tessuti di diversa natura, consentendo una maggiore precisione nella scelta delle regioni da sottoporre al prelievo biotico o a terapie endoscopiche.

■ **pH-metria esofagea delle 24 ore:** costituisce l'esame di riferimento per la diagnosi della MRGE, nonostante i dati di sensibilità (77-100%) e specificità (85-100%) siano abbastanza variabili e si riducano in caso di NERD.

Si esegue inserendo in esofago un sondino dotato di elettrodi in grado di rilevare il pH esofageo. Essi vengono collocati sopra il LES e trasmettono per 24 ore il monitoraggio delle variazioni di acidità a un registratore che il paziente porta con sé e che consente anche di segnalare eventi clinicamente rilevanti come la comparsa di sintomi tipici.

I dati raccolti vengono quindi elaborati e, secondo un criterio basato su punteggi attribuiti a diverse variabili, come il numero e la durata degli episodi di reflusso, la relazione degli stessi con la presenza di sintomi e il tempo totale trascorso a  $\text{pH} < 4$ , l'esame rende possibile la diagnosi di reflusso patologico (Fig. 18.31).



**Fig. 18.31.** Tracciato pH-metrico con esposizione patologica all'acido.

La metodica risulta inoltre utile per verificare la risposta alla terapia medica o chirurgica.

La principale limitazione della procedura è rappresentata dalla sua invasività e dallo scarso gradimento che riscuote nei pazienti.

■ **Impedenziometria:** rappresenta il più recente sviluppo nello studio della MRGE e consente di studiare le variazioni di impedenza elettrica registrate tra due elettrodi incorporati lungo una piccola sonda quando questi sono attraversati dal materiale che refluisce risalendo il lume dell'esofago. Tale registrazione, che può avvenire simultaneamente a quella del pH, rende possibile identificare la presenza di episodi di reflusso di qualsiasi natura (acida o neutra, solida o liquida), permettendo uno studio più accurato dei pazienti che non presentano sintomi tipici e/o lesioni endoscopiche.

■ **Radiografia dell'esofago:** l'esame, che viene eseguito con la somministrazione di mezzo di contrasto per os, ha una sensibilità diagnostica estremamente variabile (22-95%) e non risulta quindi indicato per la diagnosi di MRGE. Può risultare utile come studio complementare all'endoscopia in caso di complicanze stenotiche, permettendo una migliore definizione delle stesse, soprattutto in caso di stenosi talmente serrate da non consentire il transito dell'endoscopio senza una previa dilatazione.

■ **Scintigrafia:** si tratta di una metodica non invasiva che, dopo la



somministrazione endogastrica di un radioisotopo (generalmente tecnezio solfuro), permette di rilevarne la presenza a livello retrosternale fornendo la dimostrazione indiretta della presenza di un reflusso. La metodica ha una sensibilità del 70% circa e una specificità del 95%, viene usata con frequenza sempre minore ed è riservata, per la sua scarsa invasività, ai pazienti in età pediatrica.

■ **Manometria esofagea:** l'esame si esegue posizionando in esofago una sonda che consente, attraverso la presenza di microcanali a perfusione liquida continua, la valutazione dei gradienti pressori rilevati a diversi livelli del lume esofageo; permette quindi di misurare la pressione del LES e di valutare l'adeguatezza della propagazione delle onde di peristalsi.

Nonostante il rilevante ruolo patogenetico dell'incompetenza dello sfintere esofageo inferiore e dell'adeguata attività peristaltica, la manometria esofagea non ha un ruolo nella diagnosi di MRGE. Rappresenta comunque un esame utile nella valutazione dei pazienti candidati alla terapia chirurgica e nella diagnosi differenziale.

## **Diagnosi differenziale**

In caso di sintomatologia tipica, la diagnosi di MRGE si presta in genere a pochi dubbi interpretativi. Altre patologie peptiche come l'ulcera gastrica o duodenale possono presentare sintomi simili; in tal caso l'esecuzione di un'endoscopia consente la diagnosi differenziale. In presenza di disturbi atipici l'iter diagnostico potrebbe risultare più complesso.

In caso di dolore toracico è necessario in primo luogo escludere cause cardiologiche mediante opportuni accertamenti che vanno dall'ECG basale con test enzimatici e prove da sforzo fino, eventualmente, alla coronarografia. Anche disturbi motori esofagei (spasmo esofageo, esofago a cavaturaccioli ecc.) possono portare una sintomatologia simile e vanno identificati mediante la manometria.

In caso di sintomi atipici riferiti ad altri organi (asma, tosse ecc.) si tratta in genere di una diagnosi di esclusione, dopo che sono stati completati gli accertamenti sull'apparato interessato; in questi pazienti risulta in generale poco utile l'EGDS perché assai spesso non presentano lesioni esofagitiche. È quindi necessaria la pH-metria o un test ai PPI a dosaggio elevato e per periodi prolungati.

## **Terapia**

### ***Terapia medica***

I presidi terapeutici utilizzati sono volti a neutralizzare i meccanismi patogenetici della MRGE attraverso:



- la riduzione del reflusso;
- la neutralizzazione del materiale refluito;
- il miglioramento della capacità di detersione della mucosa esofagea;
- la protezione della mucosa esofagea.

La *riduzione di fenomeni di reflusso* può essere ottenuta teoricamente cercando di diminuire il volume del contenuto gastrico, di incrementare la pressione basale del LES e di diminuire il numero di episodi di rilasciamento transitori. Il paziente verrà istruito a non assumere pasti abbondanti e a ridurre il contenuto lipidico, in quanto i lipidi ritardano lo svuotamento gastrico. È utile eliminare sostanze che possano ridurre la pressione del LES come cioccolato, alcol, menta, caffè e fumo di sigaretta. Queste misure risultano efficaci in un numero ridotto di pazienti, soprattutto in caso di disturbi lievi e saltuari.

Anche l'uso di farmaci procinetici può contribuire all'accelerazione dello svuotamento gastrico.

La *neutralizzazione del refluito* è il principio su cui si basano le più efficaci e moderne terapie a base di inibitori della pompa protonica; lo stesso meccanismo è condiviso, con efficacia gradualmente decrescente, dagli inibitori dei recettori istaminici  $H_2$  ( $H_2RA$ ) ranitidina, cimetidina e famotidina, e dagli antiacidi.

Il *miglioramento della capacità di detersione esofagea* può essere attuato mediante misure pratiche, come l'elevazione della testata del letto in modo tale da consentire che il paziente dorma su un piano leggermente inclinato e non orizzontale, riducendo l'esposizione all'acido nelle ore notturne. I procinetici, migliorando l'attività peristaltica, migliorano la clearance esofagea.

Anche in questo caso non si tratta di misure efficaci singolarmente, ma utili in associazione ad altre.

La *protezione della mucosa esofagea* può essere attuata mediante somministrazione di composti come il sucralfato o l'alginato, che si leghino o rivestano l'epitelio esofageo formando una barriera protettiva nei confronti dei fattori aggressivi.

Le indicazioni attuali alla terapia medica possono essere schematizzate come segue.

■ **Pazienti con riscontro endoscopico di esofagite:** la terapia con PPI a dosaggio pieno somministrati al mattino per 8 settimane guarisce il 90% delle esofagiti di I grado. Nelle forme più severe è indicato l'impiego di posologie più elevate per periodi più prolungati.

L'uso di altre terapie ( $H_2RA$  o procinetici) dimostra uno svantaggioso rapporto costo/beneficio.

■ **Pazienti con NERD:** pazienti con sintomi da reflusso ma senza esofagite (NERD, Non Erosive Reflux Disease) possono essere trattati con terapia antisecretiva. La scelta del farmaco e della posologia è da valutarsi in base alla severità dei sintomi.

In questo gruppo di pazienti i PPI non si sono dimostrati superiori agli  $H_2RA$  in studi controllati.

Strategie terapeutiche di *step-up* ( $H_2RA$  seguiti da PPI in caso di inefficacia) o *step-down* (PPI inizialmente con dosaggio a scalare e successivamente  $H_2RA$ ), basate sulla valutazione empirica della risposta clinica alla somministrazione del farmaco, sono ugualmente efficaci.

Una volta conseguito l'obiettivo della regressione della sintomatologia è necessario ricordare che il 50-80% dei pazienti ripresenta i sintomi e/o le

lesioni esofagiche a 6-12 mesi dalla sospensione della terapia iniziale. Follow-up a 10 anni dimostrano che il 50-70% dei pazienti continua ad avere bisogno di cicli di terapia. Si pone quindi il problema di impostare, in un numero considerevole di pazienti, un'adeguata terapia di mantenimento della remissione clinica.

■ **Terapia di mantenimento:** le attuali strategie per la terapia di mantenimento sono le seguenti.

- *Terapia continuativa* con il dosaggio di antisecretore (generalmente PPI ma anche H<sub>2</sub>RA se c'è adeguata risposta) minimo efficace a controllare i sintomi e/o le lesioni mucose. Questa strategia è da preferire in:
  - pazienti con esofagite iniziale severa (> 1 grado);
  - pazienti con recidive frequenti;
  - pazienti sintomatici nonostante la guarigione endoscopica;
  - pazienti che non rispondono alla terapia “on demand”.
- *Terapia “on demand”* eseguita per periodi più o meno prolungati (2-8 settimane) quando si presentano i sintomi. Questa strategia è da preferire nei pazienti con recidive rare e lievi. In caso di insuccesso della terapia medica si pone l'indicazione alla terapia chirurgica.

### **Terapia chirurgica**

Recentemente sono state proposte alcune modalità di terapia antireflusso endoscopica che si sono dimostrate efficaci nel migliorare la qualità della vita e nel ridurre la necessità di assunzione di farmaci. Le possibilità di terapie endoscopiche si basano sui seguenti principi:

- applicazione di energia mediante radiofrequenza a livello della giunzione gastroesofagea, tale da indurre una reazione fibrotica con aumento della continenza del LES;
- realizzazione, attraverso un dispositivo di sutura endoscopica, di una plastica antireflusso di piccole dimensioni simile a quella chirurgica;
- iniezione sottomucosa a livello del LES di sostanze inerti in grado di aumentarne la pressione basale.

Indicazioni alla terapia chirurgica:

- giovane età (< 40 anni);
- intolleranza alla terapia medica prolungata;
- recidiva sintomatica e clinica precoce alla sospensione della terapia medica;
- complicanze da reflusso (ulcere, stenosi, esofago di Barrett).

Le procedure chirurgiche antireflusso adottate hanno due obiettivi in comune: la ricostruzione di un buon segmento dell'esofago intraddominale e la creazione di un meccanismo valvolare all'estremità inferiore dell'esofago con funzione antireflusso.

La riparazione dello iato diaframmatico non è essenziale per un buon risultato ed è considerata necessaria solo se l'apertura dello iato è particolarmente ampia.

Le due tecniche più comunemente utilizzate sono la funduplicatio secondo Nissen (Fig. 18.32) e la riparazione di Belsey Mark IV.

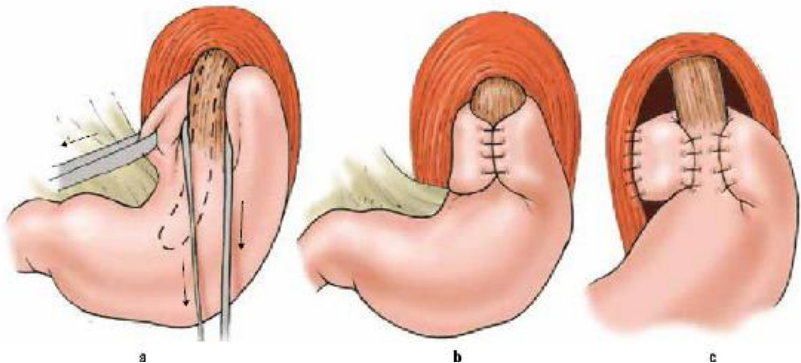


**Fig. 18.32.** Intervento di funduplicatio posteriore. (a) Il fondo gastrico viene fatto ruotare dietro l'esofago; (b) tecnica di Nissen: plicatio a 360° con sutura anteriore per la realizzazione del meccanismo valvolare antireflusso; (c) tecnica di Toupet: plicatio a 270° con sutura tra parete gastrica ed esofago.

■ **Intervento di Nissen:** questa procedura si propone di creare attorno alla porzione di esofago addominale, mobilizzata per tutta la sua circonferenza, un avvolgimento con il fondo gastrico. La mobilizzazione del fondo comporta la sezione dei vasi gastrici brevi superiori e la lisi delle aderenze tra la faccia posteriore della porzione superiore dello stomaco e il pancreas. La ricostruzione dell'angolo cardiale, facoltativa, è eseguita con l'apposizione di punti staccati con filo non assorbibile. La sutura sieromuscolare della funduplicatio deve ancorarsi sulla parete esofagea anteriore e, nella parte più alta, al margine anteriore dello iato diaframmatico. Questo evita che si verifichi uno scivolamento transiatale del nuovo meccanismo valvolare.

Nei pazienti in cui, oltre alla ridotta pressione del LES, sia presente un difetto dell'onda peristaltica del terzo inferiore esofageo (ipotonia), si preferisce eseguire una funduplicatio posteriore a 270° secondo Toupet. Questa tecnica ridurrebbe la possibile disfagia postoperatoria creata dalla plastica completa secondo Nissen (Fig. 18.32c).

Una possibile complicanza della funduplicatio secondo Nissen, non correttamente eseguita, è la comparsa di una super-competenza del meccanismo valvolare e conseguente impossibilità all'eruttazione. Con un'appropriata esecuzione dell'intervento la disfagia si riscontra raramente ed è generalmente transitoria.

■ **Intervento di Belsey Mark IV (Fig. 18.33):** l'intervento è eseguito tramite una toracotomia postero-laterale sinistra attraverso il letto della sesta costa. Lo stomaco viene utilizzato per circondare gli ultimi 3-5 cm dei due terzi anteriori (270°) dell'esofago mobilizzato e costituisce uno dei due lembi del nuovo meccanismo valvolare; il secondo lembo è costituito dal diaframma. Quando la sutura del secondo lembo viene legata, viene ripristinato il segmento intraddominale dell'esofago. Condotta da mani esperte questo intervento dà buoni risultati. Dal momento che il lembo non avvolge l'esofago lungo tutta la sua circonferenza, non si sviluppa la sindrome da "distensione gassosa".

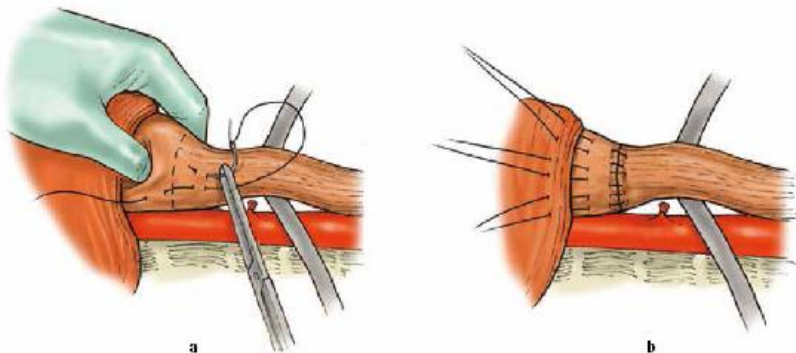


**Fig. 18.33.** Intervento di Belsey Mark IV. (a) Fundoplicatio realizzata per via toracotomica; (b) il fondo gastrico viene fissato al diaframma con punti staccati.

■ **Gastropessi posteriore di Hill (Fig. 18.34):** questo intervento è sempre eseguito per via laparotomica. Dopo la mobilizzazione dell'esofago distale si esegue una sutura non assorbibile in modo da restringere lo iato a un orifizio che permette il passaggio di un solo dito lungo l'esofago. Si ottiene la gastropessi con 2-3 punti di sutura tra la giunzione cardioesofagea anteriormente e l'esofago nella sua parte mediale posteriormente. Quando questi punti di sutura vengono legati, circa 180° dell'esofago distale sono inclusi in un lembo gastrico che è fissato saldamente al legamento arcuato e alla fascia preaortica. Hill utilizza durante l'intervento un catetere per la manometria esofagea e consiglia il monitoraggio della pressione durante la riparazione per assicurarsi che sia stato raggiunto un restringimento soddisfacente del cardias.

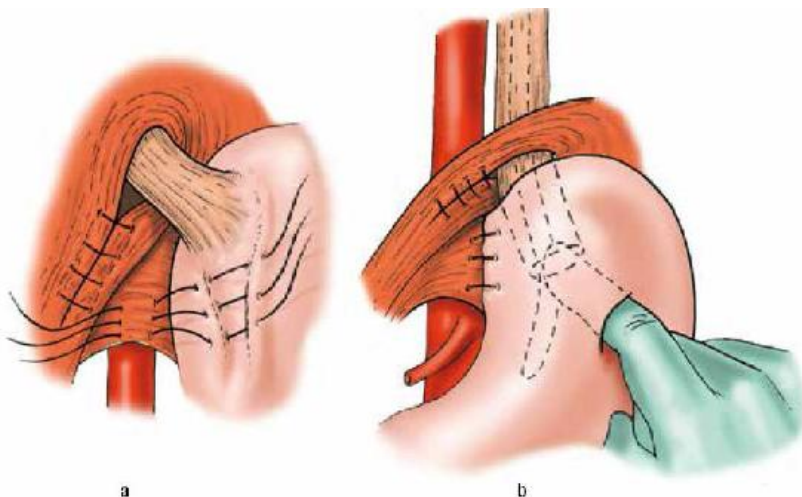


**Fig. 18.34.** Gastropessi secondo Hill. (a) Sutura dello iato e gastropessi al legamento arcuato e alla fascia preaortica; (b) controllo della pervietà del lume esofageo.

■ **Scelta dell'intervento antireflusso:** oltre alle preferenze ed esperienze individuali, la maggior parte dei chirurghi preferisce l'approccio addominale e usa

la procedura di Nissen o una delle sue varianti.

La funduplicatio può comunque essere difficile nei pazienti obesi e in quelli con uno stretto angolo sottocostale e con torace a botte; in questi pazienti l'aggressione chirurgica della regione sottodiaframmatica può essere difficile.

In questi pazienti un approccio toracico adottando la Belsey Mark IV è un'alternativa migliore e più sicura. Una funduplicatio è solitamente difficile dopo una precedente gastrectomia parziale distale; la gastropessi posteriore di Hill dà, in questi casi, risultati migliori. Come regola generale è preferibile l'approccio toracico nei pazienti con esofagite di grado severo, formazioni stenosanti, periesofagite ed esofago corto. Con l'avvento delle tecniche di chirurgia laparoscopica gli interventi di plastica antireflusso sono eseguiti con questo tipo di approccio mininvasivo. I risultati, in termini di controllo del reflusso, sono sovrapponibili a quelli ottenuti con le tecniche laparotomiche o toracotomiche.

La drastica riduzione del dolore postoperatorio e delle complicanze da ferita e la precoce riabilitazione fisica del paziente rendono la tecnica laparoscopica il trattamento di scelta nella terapia chirurgica del reflusso gastroesofageo.

### ***Terapia delle complicanze***

■ **Stenosi peptiche:** possono essere trattate endoscopicamente. La dilatazione endoscopica può essere eseguita con sonde a palloncino e con dilatatori meccanici a diametro progressivo. È indispensabile una valutazione preliminare delle caratteristiche della stenosi mediante un esame endoscopico con strumento sottile (sono attualmente disponibili strumenti con un calibro minimo di 6 mm) o esame radiologico con mezzo di contrasto. In caso di stenosi non superabile con endoscopia, qualora l'esame radiologico non evidenzia caratteristiche morfologiche particolari che incrementino il rischio di complicanze perforative (stenosi lunghe e tortuose), la dilatazione può essere eseguita sotto guida fluoroscopica mediante inserzione nel tratto di un filo guida metallico sul quale vengono fatti scorrere dilatatori meccanici di calibro progressivo fino a consentire un agevole transito alimentare.

La stessa procedura può avvenire mediante posizionamento diretto della guida in cavità gastrica qualora il transito dell'endoscopio sia possibile. In alternativa è possibile utilizzare sonde pneumatiche a palloncino che vengono gonfiate con acqua o aria a volume crescente dopo essere state posizionate all'interno del tratto stenotico sotto visione endoscopica diretta. In entrambi i casi, la dilatazione avviene in maniera graduale, in più sedute per minimizzare le complicanze; in genere sono necessari più cicli di dilatazione per ottenere un risultato duraturo.

■ **Esofago di Barrett:** viene generalmente sottoposto a terapia con inibitori della pompa protonica in mantenimento continuo, nonostante non ci siano evidenze da studi prospettici, randomizzati e controllati che l'inibizione del reflusso mediante terapia medica o chirurgica sia in grado di prevenire l'evoluzione neoplastica. Recentemente è stato proposto l'uso di trattamenti endoscopici volti a eliminare la presenza dell'esofago di Barrett per prevenire l'evoluzione in adenocarcinoma. Queste metodiche come la terapia ablativa con radiofrequenza, la terapia fotodinamica e la resezione endoscopica sottomucosa (ESD) risultano applicabili ed efficaci, ma al momento trovano giustificazione nel trattamento dell'esofago di Barrett solo quando si dimostri la comparsa di displasia a basso grado e per il trattamento della displasia ad alto grado prima di considerare l'approccio chirurgico resettivo.

Le lesioni traumatiche dell'esofago comprendono non solo le ferite e le perforazioni di origine traumatica e strumentale, ma anche affezioni in cui l'elemento determinante, traumatico in senso lato, è di origine endogena e consiste, per esempio, in un brusco aumento della pressione endocavitaria, come avviene nella rottura spontanea del viscere.

### Perforazioni

La perforazione dell'esofago rappresenta una condizione gravata da alta mortalità e morbidità. La sopravvivenza dipende da un tempestivo riconoscimento della lesione e dal provvedimento terapeutico, spesso chirurgico.

Nella [Tabella 18.11](#) sono illustrate le cause di perforazione dell'esofago; l'evenienza più comune è la perforazione in corso di endoscopia quando si eseguono biopsie profonde o dilatazioni terapeutiche.

**Tab. 18.11.** Cause di perforazione dell'esofago.

#### Strumentali

- Endoscopio rigido
- Endoscopio a fibre ottiche
- Dilatazione con sonde rigide o pneumatiche
- Intubazione nasogastrica

#### Non strumentali

- Ingestione di corpi estranei
- Traumi chiusi (del collo e del torace)
- Ferite penetranti
- Postemetiche
  - Rottura completa spontanea (sindrome di Boerhaave)
  - Rottura parziale (sindrome di Mallory-Weiss)
- Ingestione di caustici
- Carcinomi
- Chirurgiche (escluse le deiscenze anastomotiche)
- Distensione da gas compressi intraluminali

Perforazioni esofagee accidentali possono verificarsi durante l'esecuzione di interventi chirurgici, quali la vagotomia tronculare e le plastiche antireflusso gastroesofageo.

Le ferite penetranti da arma da fuoco o da taglio sono, ovviamente, più comuni a livello cervicale.

Spesso la lesione esofagea si accompagna a lesioni analoghe di strutture adiacenti: midollo spinale, tiroide, vena giugulare, carotide, laringe, trachea ecc.

Le lesioni dell'esofago da trauma toracico sono più rare e hanno una prognosi comunque peggiore.

Le perforazioni da corpo estraneo possono verificarsi dopo l'ingestione volontaria di corpi taglienti nei bambini o a scopo suicida negli adulti (lamette, chiodi, spille) o dopo deglutizione accidentale durante il pasto (lische di pesce, schegge di ossa). Queste ultime possono essere la causa di una perforazione a distanza di settimane o mesi dall'ingestione, poiché il corpo estraneo deglutito può farsi strada gradualmente attraverso la parete dell'esofago.

Da un punto di vista clinico le perforazioni dell'esofago sono distinte in precoci e tardive.

La *perforazione precoce* è quella riconosciuta immediatamente o entro le 24 ore dalla sua comparsa; la prognosi è relativamente buona poiché la riparazione chirurgica precoce può essere eseguita su un buon tessuto esofageo ancora consistente e non edematoso. La precocità della correzione chirurgica può evitare la sepsi generalizzata; la mortalità è contenuta (10%).

La *perforazione tardiva* è definita tale quando vi sia la presenza di una lesione misconosciuta, diagnosticata oltre 24 ore dall'evento scatenante. Al momento della diagnosi è presente un edema della parete esofagea che preclude la possibilità di una sicura sutura primaria della lesione. Inoltre è spesso presente una mediastinite che può condurre a shock settico. La mortalità in caso di perforazioni tardive è del 40-60%.

■ **Diagnosi clinica e strumentale:** i segni precoci della perforazione sono dolore, tachicardia e febbre. La sede del dolore e la sua proiezione variano a seconda del tratto esofageo coinvolto. Nelle lesioni cervicali sono presenti disfagia dolorosa ed ematemesi. Quest'ultima è caratteristica delle lesioni incomplete dell'esofago toracico. Una tumefazione sovraclaveare crepitante alla palpazione (enfisema sottocutaneo) è presente nel 60% delle lesioni cervicali e nel 30% di quelle toraciche. Nelle lesioni toraciche è presente dispnea di vario grado con ottusità alla percussione e grossolani rumori respiratori all'auscultazione dal lato affetto. Un quadro peritonitico è presente in caso di perforazione del tratto endoaddominale dell'esofago. Nelle lesioni tardive si osserva una compromissione delle condizioni generali con febbre, instabilità cardiovascolare e, talora, shock settico conclamato. L'infezione è polimicrobica ed è sostenuta da agenti aerobi e anaerobi. La diagnosi è confermata dall'esame radiologico diretto: le radiografie del collo e del torace in proiezione postero-anteriore e laterale rivelano la presenza di enfisema in regione cervicale o nel mediastino, un allargamento dell'ombra mediastinica e un aumento della distanza tra la trachea e la colonna vertebrale. La



presenza di aria libera sottodiaframmatica è indice di perforazione dell'esofago addominale. L'esame radiologico dell'esofago con *Gastrografi*n è indicato per stabilire con precisione la sede della lesione.

L'esame endoscopico non è indicato nelle perforazioni che si suppone siano complete; invece è opportuno eseguirlo quando persiste un sospetto clinico non confermato dalle indagini radiologiche convenzionali e nelle seguenti evenienze:

- perforazione incompleta (intramurale);
- sindrome di Mallory-Weiss;
- presenza di corpi estranei (possibile rimozione);
- controllo endoscopico di un eventuale sanguinamento;
- valutazione della gravità dell'ustione dopo ingestione di caustici.

## **Rotture spontanee**

### ***Ematoma intramurale (perforazione incompleta)***

È un'evenienza clinica assai rara; insorge in seguito a una lacerazione della mucosa esofagea con sanguinamento sottomucoso e dissezione delle due tonache determinata dall'espansione dell'ematoma intramurale.

Il quadro clinico è caratterizzato da: conati di vomito, disfagia e dolore urente a localizzazione epigastrica o retrosternale con irradiazione al dorso ed ematemesi.

La condizione tende ad autolimitarsi spontaneamente e non sono riportati casi di progressione verso la perforazione completa.

### ***Sindrome di Mallory-Weiss***

È caratterizzata dalla comparsa di ematemesi da rottura del plesso venoso sottomucoso dopo ripetuti episodi di conati di vomito indotti dall'eccessiva assunzione di bevande alcoliche. La lesione consiste in una lacerazione longitudinale che può interessare la sola mucosa o la mucosa e la sottomucosa a livello della giunzione esofago-gastrica sul versante della piccola curva (85% dei casi). Nel 75% dei casi si associano altre patologie del primo tratto gastroenterico: ernie iatali, esofagite, varici esofagee, duodeniti e ulcere peptiche. La sindrome si presenta più frequentemente in soggetti di sesso maschile (70%) con anamnesi positiva per abuso di alcol (40%) o di acido acetilsalicilico (20%).

La diagnosi trova conferma dall'esame endoscopico che deve essere eseguito in condizioni di stabilità emodinamica.

Il trattamento, nella maggioranza dei casi, è conservativo con farmaci bloccanti i recettori H<sub>2</sub> e antiacidi. La foto- o elettrocoagulazione per via endoscopica è riservata ai casi di sanguinamento particolarmente grave nell'area lesa. La terapia chirurgica trova indicazione nei sanguinamenti non controllabili altrimenti e consiste in un'ampia gastrotomia con sutura della tonaca mucosa lesionata.



Nei pazienti ad alto rischio chirurgico si può eseguire un'embolizzazione dell'arteria gastrica sinistra per via percutanea.

### ***Sindrome di Boerhaave***

Questa lesione, rara ma non eccezionale, fu descritta nel 1724 da Boerhaave in un ammiraglio danese dopo copiosa assunzione di cibo e bevande. La sindrome, che è dovuta a una rottura spontanea a tutto spessore della parete, è caratterizzata da violenti *conati di vomito, dolore improvviso, violento e lacerante, collasso cardiocircolatorio*.

È più frequente in soggetti di età tra i 40 e i 60 anni con un rapporto maschi/femmine di 2:1. Nell'anamnesi di questi pazienti si osserva una lunga storia di disturbi dispeptici e spesso la presenza di ulcera peptica, esofagite ed ernia iatale.

La sindrome è stata anche osservata in donne durante la fase espulsiva di parti difficili, in situazioni cliniche caratterizzate da convulsioni intense, durante sforzi eccessivi per una defecazione difficoltosa e dopo assunzione di bevande o farmaci favorenti la formazione di gas nello stomaco.

La diagnosi differenziale va posta con l'infarto miocardico acuto, l'ulcera peptica perforata, l'embolia polmonare, l'aneurisma dissecante dell'aorta o la pancreatite acuta necrotico-emorragica.

Gli accertamenti diagnostici sono quelli descritti per le perforazioni dell'esofago.

In molti casi di perforazione esofagea si rende necessaria la correzione chirurgica precoce, dopo aver comunque ottenuto una stabilità emodinamica e respiratoria del paziente.

Un atteggiamento di tipo conservativo, che ha lo scopo di attendere una riparazione spontanea della lesione, può essere giustificato nei seguenti casi:

- lesioni incomplete da: perforazione traumatica accidentale nel neonato, ematoma intramurale, sindrome di Mallory-Weiss;
- lesioni complete da: perforazioni toraciche circoscritte contenute all'interno del mediastino o tra mediastino e pleura viscerale.

Talora questi tipi di lesioni sono paucisintomatici e non vi è compromissione delle condizioni generali del paziente; pertanto il trattamento conservativo è giustificato. Esso consiste nella cessazione dell'alimentazione, nel trattamento antibiotico, nell'aspirazione nasogastrica, nella nutrizione parenterale totale e nel drenaggio pleurico dove necessario.

Le condizioni del paziente vanno attentamente monitorate; il trattamento conservativo può essere protratto solo nei casi in cui si registri un progressivo miglioramento delle condizioni generali e locali.

I risultati migliori si ottengono intervenendo con tempestività nella fase precoce della perforazione. Il tipo di approccio dipende dal segmento di esofago coinvolto: le lesioni cervicali sono aggredite per via latero-cervicale sinistra, le lesioni toraciche per via toracotomica destra o sinistra (a seconda della sede della lesione) e le perforazioni del tratto distale toracico o del tratto addominale per via toraco-addominale.

■ **Terapia chirurgica precoce:** in assenza di patologie associate, la lacerazione viene suturata in uno o due strati con materiale a lento assorbimento e posizionamento quindi di due tubi di drenaggio in posizione intra- ed extraluminale. Per le lesioni toraciche è opportuno proteggere la linea di sutura mediante l'apposizione di lembi pleurici per le lesioni alte e lembi di diaframma per quelle basse.

Le lesioni dell'esofago endoaddominale possono essere rinforzate con plicature del fondo gastrico.

Se le condizioni generali del paziente sono gravemente compromesse o sussiste un alto rischio di deiscenza delle anastomosi per la presenza di grave infezione locale, la ricostruzione definitiva viene rimandata a un tempo successivo e ci si limita a eseguire un'esofagostomia cervicale provvisoria.

■ **Terapia chirurgica differita:** a distanza di tempo dall'evento traumatico non è possibile eseguire la sutura diretta della lacerazione per la presenza di un ispessimento da edema locale della parete lesa.

Le opzioni possibili sono:

- chiusura del difetto con apposizione e fissazione di adeguato lembo di copertura utilizzando tessuti vicini;
- diversione dell'esofago tramite esofagostomia cervicale e intervento di ricostruzione del transito in un secondo tempo.

La confezione di una digiunostomia nutrizionale di minima permette un adeguato supporto nutrizionale per via enterale per tutto il tempo necessario alla chiusura della lesione (di solito settimane) o, comunque, sino all'esecuzione del secondo intervento di ricostruzione (da 3 a 6 mesi).

## **Corpi estranei**

I corpi estranei sono oggetti estranei all'alimentazione o componenti del cibo che, per le loro dimensioni e caratteristiche fisiche o per cause intrinseche al viscere (stenosi, disturbi motori), si arrestano nell'esofago determinando dapprima disfagia e successivamente lesioni della parete di gravità variabile sino alla perforazione.

In molti casi, peraltro, il corpo estraneo può transitare nell'intestino sino all'espulsione spontanea per via anale.

L'ingestione di corpi estranei è, in genere, accidentale: i bambini ingeriscono con facilità oggetti di qualsiasi tipo che attraggano la loro attenzione; negli adulti sono ingeriti con maggior frequenza parti di protesi dentarie o oggetti adoperati sul lavoro e tenuti solitamente in bocca, quali spilli, stuzzicadenti, chiodi e viti. Spine di pesce e ossi sono spesso accidentalmente ingeriti e possono rappresentare corpi estranei a livello esofageo di difficile rimozione.

L'ingestione volontaria di corpi estranei a scopo suicida (lamette, chiodi, vetri) è frequente in individui affetti da patologia psichiatrica, alcolisti e carcerati.

In qualche caso l'ingestione può essere di origine iatrogena: punte da trapano di dentisti, protesi in prova, pezzi di sonde nasogastriche rotte durante l'estrazione, endoprotesi esofagee.

Nella maggior parte dei casi il corpo estraneo si arresta a livello di uno dei restringimenti fisiologici dell'esofago, normalmente a livello cervicale.

Corpi estranei con margini acuti, irregolari, provvisti di punte o taglienti possono ancorarsi alla mucosa ledendola in uno o più punti. La lesione viene poi aggravata dalle contrazioni peristaltiche che tendono a rimuovere l'oggetto.

I corpi estranei possono causare lesioni esofagee incomplete; comportano flogosi superficiale della mucosa, edema, emorragie, ulcerazioni, ascessi ed ematomi intramurali.

Le lesioni complete portano al quadro della perforazione acuta.

Una perforazione a distanza di tempo dall'ingestione avviene per un lento attraversamento del corpo estraneo attraverso la parete. L'esofagite e la periesofagite che si determinano in questi casi possono portare alla formazione, a seconda della localizzazione, di fistole con l'albero tracheo-bronchiale o di lesione di un grosso vaso mediastinico.

■ **Diagnosi clinica e strumentale:** la sintomatologia è polimorfa. Tutti i sintomi tipici di lesione esofagea possono essere presenti in vario grado in relazione a forma e dimensioni del corpo estraneo, alla sua localizzazione e al danno di parete conseguente l'ingestione.

È opportuno distinguere tra sintomi iniziali dovuti all'arresto del corpo estraneo in esofago e sintomi tardivi dovuti alla compromissione flogistica del viscere leso.

Dolore toracico, disfagia, odinofagia, rigurgito e scialorrea sono inizialmente presenti, seppure in vario grado per intensità e frequenza. Successivamente per l'instaurarsi di fenomeni di flogosi e riparazione cicatriziale può verificarsi stenosi della parete esofagea.

Le indagini strumentali prevedono una radiografia diretta del torace e dell'addome per localizzare corpi estranei radiopachi.

Un attento esame endoscopico è comunque essenziale in tutti i casi di ingestione di corpi estranei; esso consente di localizzare il corpo estraneo e un'eventuale lesione della parete esofagea; inoltre, nella maggior parte dei casi, permette anche la rimozione dell'ingesto.

L'ingestione di corpi estranei che non comportino sintomatologia rilevante deve essere comunque controllata con radiografie dirette dell'addome sino all'espulsione spontanea. La maggior parte dei corpi estranei endoesofagei e gastrici viene oggi rimossa in endoscopia.

La rimozione chirurgica di un corpo estraneo, attraverso le usuali vie di accesso determinate dalla localizzazione endoesofagea, deve essere intrapresa solo nei seguenti casi:

- quando il corpo estraneo abbia causato complicanze;
- quando la rimozione per via endoscopica si sia rivelata infruttuosa;
- quando, sin dall'inizio, il rischio di rimozione endoscopica sia eccessivo.

I tumori dell'esofago sono prevalentemente maligni. Le lesioni benigne sintomatiche sono di difficile riscontro diagnostico e rappresentano meno dell'1% di tutte le neoplasie esofagee.

### Tumori benigni

Il tumore benigno più comune dell'esofago è il leiomioma (tumore della muscolatura liscia) (Fig. 18.35).

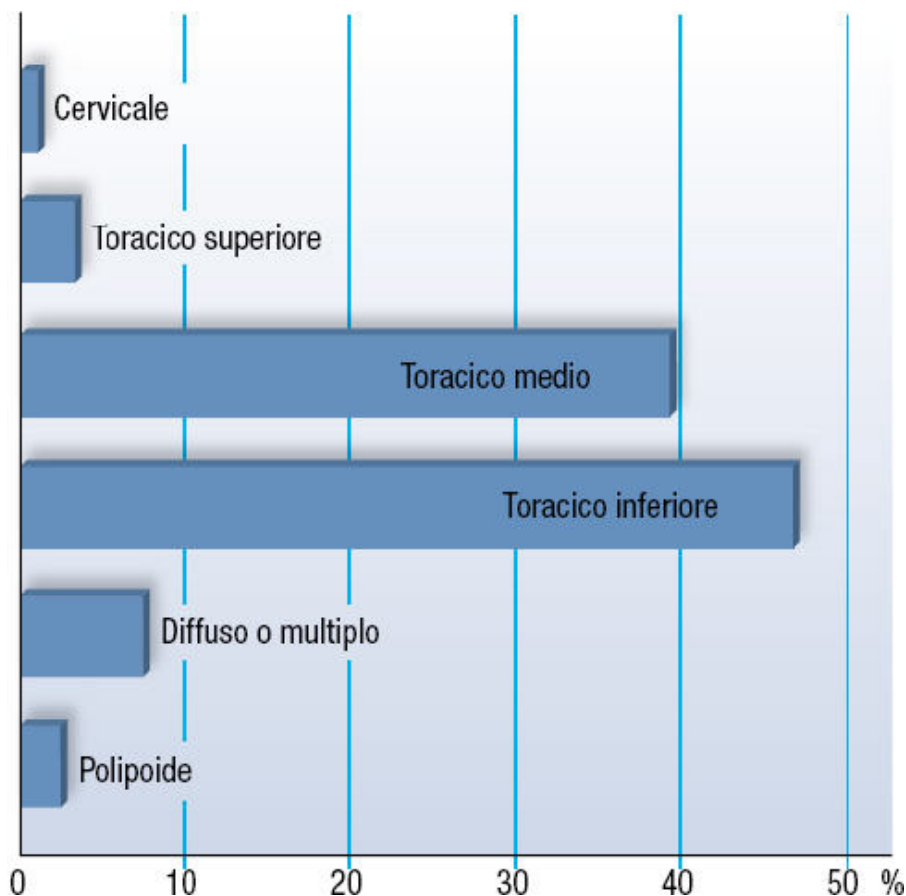


**Fig. 18.35.** Incidenza del leiomioma esofageo.

Il leiomioma esofageo rappresenta il 12,2% di tutti i leiomiomi del tubo gastroenterico (Tab. 18.12); esso insorge più comunemente nell'esofago distale come una neoformazione ovale, di piccole dimensioni, che aggetta nel lume dell'esofago rivestito da mucosa

intatta. È caratterizzato da fasci variamente intrecciati di miocellule; è solitamente ipocellulato, ipovascolarizzato e con intensa fibrosi. La lesione può presentare calcificazioni. Il sintomo più comune è la disfagia.

**Tab. 18.12.** Frequenza di insorgenza di leiomioma nel tubo gastroenterico.

**Localizzazione (%)**

Es. fago  
Stomaco  
Duod.  
Colon  
Retto

È ben documentata la possibile comparsa di sanguinamento dovuto a ulcerazione, ma tale evenienza è meno comune rispetto al leiomioma gastrico.

Dal momento che i tumori sono ben capsulati possono essere enucleati in toracosopia senza dover ricorrere a una resezione esofagea (Fig. 18.36). In taluni casi la differenziazione istologica tra tumori benigni e maligni della muscolatura liscia può essere difficile; pertanto, questi pazienti richiedono un accurato follow-up.

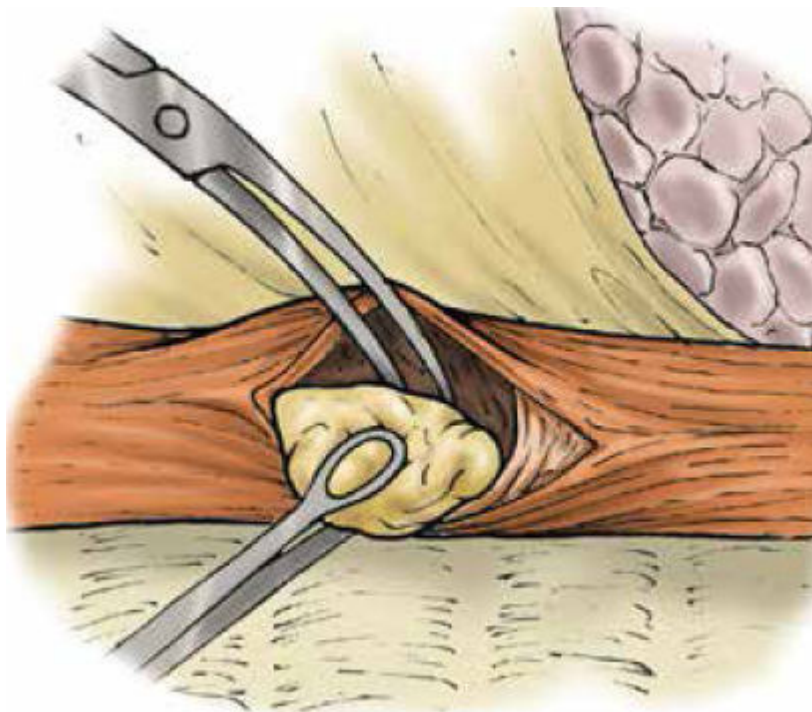


**Fig. 18.36.** Il leiomioma può essere solitamente enucleato senza aprire la mucosa.

Altri tumori benigni comprendono i papillomi (causati dal virus del papilloma umano) che possono insorgere a qualsiasi livello nell'esofago, i tumori a cellule granulose, i polipi infiammatori, i polipi adenomatosi di tipo sessile o peduncolato.

Alcuni polipi adenomatosi dell'esofago insorgono in sede di esofagite da reflusso.

## Tumori maligni

---

La neoplasie esofagee maligne sono relativamente frequenti (1% di tutti i tumori) e sono prevalentemente costituite da carcinomi "epidermoidi" (o "squamosi") (90-95%).

Nei Paesi occidentali, il cancro dell'esofago è una malattia che colpisce prevalentemente soggetti in età avanzata con un'incidenza di 10-20 casi ogni 100.000 abitanti all'anno. L'incidenza più alta tra i Paesi della Comunità Europea si trova in Francia e in Scozia, dove la frequenza della patologia si è raddoppiata per entrambi i sessi a partire dal 1970. In Italia è ancora prevalente l'istotipo squamoso (SCC) a differenza del Nord Europa e del Nord America, dove l'adenocarcinoma (AC) ha superato l'SCC; tuttavia anche in Italia si assiste a un aumento di AC con un incremento del 22% nel periodo 1980-1995 e del 35% nel periodo 1995-2004. Trentino, Friuli Venezia Giulia e Lombardia sono le regioni con maggiore incidenza.

Il carcinoma dell'esofago è, rispetto ai Paesi occidentali, 20-30 volte più frequente in Cina, Iran e nella regione del Transkei in Sud Africa.

I fattori che sembrano essere maggiormente coinvolti sono i seguenti:

- abuso di bevande alcoliche;
- fumo;
- carenze dietetiche;
- ingestione di sostanze cancerogene;
- infezioni da virus del papilloma umano.

## Eziologia

L'eziologia del carcinoma esofageo rimane sconosciuta e nella maggior parte dei casi deve essere considerata multifattoriale.

Vari studi epidemiologici hanno dimostrato una buona correlazione tra l'abuso di alcolici e l'incidenza di tumori esofagei. La patologia, infatti, è frequente nelle regioni della Scozia dove si distilla whisky e in Francia nelle regioni dove si produce vino rosso. Alcune vitamine (A, B<sub>2</sub>, C, E) e tracce di oligoelementi (ferro, zinco, selenio) esercitano un'azione protettiva sull'epitelio esofageo e la loro carenza, dovuta a un'inadeguata assunzione di frutta e verdure o da un'assenza nel suolo (nel caso degli elementi contenuti in tracce), si associa a un'elevata

incidenza di tumori dell'esofago. I composti cancerogeni, o comunque facilitanti l'insorgenza di questi tumori nelle aree endemiche, sono le nitrosamine, i polifenoli (tannino), l'alcol e gli esteri del "pharbol" (presenti nel tè e in erbe medicinali) (Tab. 18.13).

**Tab. 18.13.** Incidenza del carcinoma dell'esofago nella popolazione della Comunità Europea, del Giappone e degli Stati Uniti.

| Nazione                | Popolazione (milioni) | Rapporto (su 100.000) | Casi (anno) |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------|
| Germania               | 62                    | 3,4                   | 2100        |
| Italia                 | 56                    | 3,3                   | 2100        |
| Francia                | 53                    | 10,7                  | 5500        |
| Gran Bretagna          |                       |                       |             |
| – Inghilterra e Galles | 49                    | –                     | 3800        |
| – Scozia               | 5                     | 7,4                   | 450         |
| – Irlanda del Nord     | 1,5                   | –                     | 60          |
| Spagna                 | 35                    | 3,8                   | 1500        |
| Olanda                 | 14                    | 2,9                   | 400         |
| Belgio                 | 10                    | 3,7                   | 350         |
| Portogallo             | 9                     | 4,0                   | 370         |
| Grecia                 | 9                     | 2,3                   | 200         |
| Danimarca              | 5                     | 3,8                   | 100         |
| Irlanda                | 3                     | 5,9                   | 170         |
| Lussemburgo            | 0,35                  | –                     | 18          |
| <b>Totale CEE</b>      | 311,85                | –                     | 17118       |
| <b>Giappone</b>        | 113                   | 4,6                   | 5200        |
| <b>Stati Uniti</b>     | 215                   | 3,4                   | 7200        |

### ***Precancerosi dell'esofago***

Per precancerosi esofagee si intendono quelle lesioni e condizioni cliniche che comportano un elevato rischio di insorgenza di cancro dell'esofago. Queste condizioni a rischio sono riportate nella [Tabella 18.14](#).

**Tab. 18.14.** Percentuale di insorgenza di carcinoma nelle precancerosi esofagee.

**Percentuali (%)**

25  
Precancerosi da caustici

Sindrome di Plummer-Vinson  
Esofago di Barrett  
Acalasia esofagea  
Diverticolo di Zenker  
Tilosi  
Leucoplachia

La tilosi di tipo A è una malattia ereditaria trasmessa con carattere autosomico legato a un unico gene. È caratterizzata dallo sviluppo, nella prima o seconda decade, di ipercheratosi cutanea del palmo delle mani e della pianta dei piedi; successivamente, entro la settima decade, in tutti gli individui colpiti si ha lo sviluppo di un carcinoma esofageo.

## Istopatologia

La vasta maggioranza dei tumori maligni primitivi dell'esofago (Tab. 18.15) è costituita dai carcinomi, e di questi l'epidermoide, o squamoso, è il più frequente. I tumori possono assumere il seguente aspetto macroscopico: *polipoide* (fungiforme), *stenosante* (scirroso), *ulcerato*.

**Tab. 18.15.** Classificazione dei tumori dell'esofago.

### ■ Tumori epiteliali

Benigni

- Papilloma squamocellulare

Maligni

- Carcinoma squamocellulare
- Adenocarcinoma
- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma indifferenziato a piccole cellule (*oat-cell*)
- Carcinoidi (apudomi)

### Tumori non epiteliali

Benigni

- Leiomioma
- Altri

Maligni

- Leiomiosarcoma
- Altri

### Tumori maligni rari

- Carcinosarcoma
- Melanoma maligno
- Coriocarcinoma
- Rabdomiosarcoma

### Tumori metastatici

■ **Carcinoma *in situ*:** il carcinoma *in situ* è oggi considerato un'entità istologica differente dal carcinoma spinocellulare infiltrante. Esso



viene solitamente localizzato per mezzo di colorazioni vitali ed è caratterizzato da polimorfismo e disordine architetturale in ogni strato dell'epitelio. È dimostrato che da tale istotipo si può passare a un carcinoma microinfiltrante, configurando quadri endoscopici e anatomo-clinici di *early carcinoma*.

■ **Carcinoma squamocellulare:** rientrano in questo tipo il 95% dei carcinomi esofagei. Sono tumori caratterizzati da cellule poligonali a citoplasma eosinofilo, con ponti intercellulari – o spine – e produzione di cheratina.

Il tumore tende a infiltrare in profondità i piani sottomucosi e a estendersi in senso longitudinale. Il carcinoma squamocellulare insorge lungo tutta l'estensione dell'esofago con la stessa incidenza nel terzo medio e nel terzo inferiore, ma con minore frequenza nel tratto superiore. Il carcinoma invade la parete muscolare dell'esofago e successivamente le strutture mediastiniche adiacenti, soprattutto i nervi (laringeo ricorrente e frenico) e/o i bronchi principali, la trachea, l'aorta e il pericardio. La disseminazione nelle stazioni linfonodali per i tumori prossimali avviene prevalentemente in direzione dei linfonodi sopraclaveari, cervicali e mediastinici superiori; le neoplasie del terzo medio possono coinvolgere tutti i linfonodi mediastinici e i linfonodi che accompagnano l'arteria gastrica di sinistra e il tripode celiaco, mentre le neoformazioni del terzo distale generalmente tendono a diffondere ai linfonodi del mediastino inferiore e sottodiaframmatici. La diffusione metastatica per via ematogena ha quali localizzazioni elettive il fegato e le ossa. Il carcinoma squamocellulare dell'esofago è sensibile al trattamento radioterapico.

■ **Adenocarcinoma:** l'adenocarcinoma dell'esofago generalmente insorge su un epitelio di Barrett, già compromesso da un'esofagite da reflusso di lunga durata. Meno comunemente, può originare da mucosa gastrica ectopica o dalle ghiandole sottomucose dell'esofago. La vasta maggioranza è localizzata nel tratto distale dell'esofago. L'adenocarcinoma esofageo è, rispetto a quello gastrico, meno differenziato e più polimorfo.

Questi tumori sono poco sensibili alla radioterapia. Le modalità di disseminazione sono le stesse dei tumori squamosi.

■ **Sarcomi:** i tumori sarcomatosi dell'esofago sono rari. Tra questi il più comune è il leiomiiosarcoma. I linfomi primari sono decisamente poco frequenti e per la maggior parte del tipo non-Hodgkin. Il coinvolgimento secondario dell'esofago in seguito a una localizzazione mediastinica della malattia di Hodgkin non è infrequente.

■ **Tumori esofagei maligni secernenti peptidi:** sebbene rari, sono ben documentati. Molti, ma non tutti, sono tumori a piccole cellule (*oat-cell*) contenenti granuli secretori, gli altri sono classificabili tra i carcinomi a cellule squamose, in grado di secernere ACTH, calcitonina, paratormone e VIP.

## Diagnosi clinica e strumentale

Non esistendo indagini di screening di massa che consentano diagnosi precoci, la disfagia è solitamente il sintomo che conduce il paziente dal medico. La disfagia insorge quando la neoplasia occupa un terzo del lume esofageo; la diagnosi di carcinoma esofageo è quindi il più delle volte tardiva.

La frequenza dei sintomi nel carcinoma dell'esofago è riportata nella [Tabella 18.16](#).

**Tab. 18.16.** Sintomatologia d'esordio nel carcinoma dell'esofago.

### Sintomatologia (%)

|                        |
|------------------------|
| Disfagia               |
| Calo ponderale         |
| Dolore retrosternale   |
| Rigurgito              |
| Bruciore retrosternale |
| Singhiozzo             |
| Raucedine              |
| Astenia, anoressia     |
| Tosse                  |
| Ematemesi              |
| Scialorrea             |
| Melena                 |

La disfagia tende ad aggravarsi in tempi brevi e frequentemente si associa a rigurgito e scialorrea; ne conseguono difficoltà ad alimentarsi e successiva perdita di peso sino alla cachessia.

La comparsa di dolori epigastrici o retrosternali irradiati al dorso indicano una probabile diffusione della neoplasia a strutture adiacenti; il singhiozzo indica una possibile infiltrazione del nervo frenico e del diaframma; la raucedine è segno di infiltrazione del nervo laringeo superiore.

Le indagini essenziali per porre una corretta diagnosi sono lo studio radiografico del primo tratto del tubo digerente con mezzo di contrasto e l'endoscopia con prelievo biptico e l'esame citologico. Queste indagini sono necessarie in quanto complementari.

L'indagine radiologica consente la localizzazione della lesione ([Figg. 18.37, 18.38](#)) e una buona valutazione della sua estensione in senso longitudinale. Non sempre la diagnosi è semplice e vi possono essere

difficoltà nel definire se una stenosi sia funzionale o organica, oppure se sia di natura benigna o maligna; questi dubbi diagnostici sono ancor più frequenti se la lesione è a livello cardiale.



**Fig. 18.37.** Quadro radiografico di neoplasia dell'esofago cervicale subito al di sotto dell'ipofaringe.



**Fig. 18.38.** Quadro radiografico di neoplasia del terzo medio dell'esofago estesa per circa 10 cm.

L'esame endoscopico fornisce informazioni precise e complete sulla sede e sull'estensione del tumore solo nei casi in cui la stenosi non sia serrata e sia superabile dallo strumento. In ogni caso, si devono sempre eseguire biopsie multiple. L'ultrasonografia endoscopica, sebbene abbia delle limitazioni nelle lesioni stenotiche, è ancora più accurata della TC nella valutazione della penetrazione in profondità del tumore e della metastatizzazione ai linfonodi locoregionali.

### **Stadiazione**

Una volta che sia stata posta diagnosi di carcinoma esofageo, la stadiazione della malattia è necessaria per un'accurata valutazione prognostica e per un programma terapeutico adeguato al singolo paziente.

La classificazione clinica adottata più comunemente è il TNM, o Sistema di Staging Internazionale, proposto recentemente. Queste

classificazioni si basano sull'invasione della parete esofagea (Tab. 18.17) o dello stomaco (Tab. 18.18), se si tratta di carcinoma del cardias, e sulla presenza di linfonodi infiltrati.

**Tab. 18.17.** Classificazione TNM dei tumori esofagei.

|          |                                     |
|----------|-------------------------------------|
| <b>T</b> | <b>Neoplasia primitiva</b>          |
| T1s      | Estensione alla mucosa              |
| T1       | Estensione alla sottomucosa         |
| T2       | Estensione alla muscolare           |
| T3       | Estensione all'avventizia           |
| T4       | Estensione alle strutture adiacenti |
| <b>N</b> | <b>Linfonodi locoregionali</b>      |
| N1       | Estensione ai linfonodi regionali   |
| <b>M</b> | <b>Metastasi a distanza</b>         |
| M1       | Estensione agli organi distanti     |

#### Stadiazione dei tumori esofagei

#### Classificazione per stadi secondo TNM - Gruppi prognostici

|            |      |      |    |
|------------|------|------|----|
| Stadio I   | T1   | N0   | M0 |
| Stadio II  | T2   | N0   | M0 |
| Stadio III | T1-3 | N1   | M1 |
| Stadio IV  | T4   | N0-1 | M1 |

**Tab. 18.18.** Classificazione TNM dei tumori del cardias.

|          |                             |
|----------|-----------------------------|
| <b>T</b> | <b>Neoplasia primitiva</b>  |
| T1       | Estensione alla mucosa      |
| T2       | Estensione alla muscolare   |
| T3       | Estensione alla sierosa     |
| T4       | Estensione oltre lo stomaco |

|          |                                |
|----------|--------------------------------|
| <b>N</b> | <b>Linfonodi locoregionali</b> |
| N1       | Linfonodi distanti da T < 3 cm |
| N2       | Linfonodi distanti da T > 3 cm |

### Stadiazione dei tumori del cardias

#### Classificazione per stadi secondo TNM - Gruppi prognostici

|           |         |         |    |
|-----------|---------|---------|----|
| Stadio 0  | T1s     | N0      | M0 |
| Stadio 1A | T1      | N0      | M0 |
| Stadio 1B | T1      | N1      | M0 |
|           | T2      | N0      | M0 |
| Stadio 2  | T1      | N2      | M0 |
|           | T2      | N1      | M0 |
|           | T3      | N0      | M0 |
| Stadio 3a | T2      | N2      | M0 |
|           | T3      | N1      | M0 |
|           | T4      | N0      | M0 |
| Stadio 3b | T3      | N2      | M0 |
|           | T4      | N1      | M0 |
| Stadio 4  | T4      | N2      | M0 |
|           | Tutti T | Tutti N | M1 |

La paralisi delle corde vocali e/o del nervo frenico, così come segni diretti o indiretti di coinvolgimento del parenchima polmonare, indica spesso l'inoperabilità della lesione. Tutte le neoplasie a localizzazione al terzo superiore o al terzo medio richiedono l'esecuzione di una broncoscopia per escludere l'interessamento dell'albero tracheo-bronchiale. I linfonodi regionali sono: per l'esofago cervicale, i linfonodi latero-cervicali inclusi i sovraclaveari; per l'esofago intratoracico, i linfonodi mediastinici e i perigastrici, esclusi i linfonodi celiaci che vengono considerati come metastasi (M1).

## Terapia

La terapia dei pazienti con tumore esofageo dipende dallo stadio della malattia e dalle condizioni generali del paziente; infatti, alcuni pazienti possono presentare

lesioni resecabili, ma non sono in grado di subire un intervento chirurgico, che deve essere considerato *maggiore*, ovvero di notevole impegno, per la loro età avanzata o per la concomitanza di importanti affezioni cardiorespiratorie.

Lo stato nutrizionale del paziente, spesso compromesso, deve essere accuratamente valutato con determinazioni antropometriche (spessore delle pliche cutanee, plica tricipitale ecc.), biochimiche, ematologiche e immunologiche (albumina, transferrina, emoglobina, sideremia, skin test, conta linfocitaria ecc.).

Nei pazienti denutriti un periodo di nutrizione enterale o parenterale di alcune settimane deve precedere l'intervento chirurgico.

Le possibilità di trattamento disponibili sono:

- resezione chirurgica curativa;
- resezione chirurgica palliativa;
- derivazione chirurgica interna (bypass);
- radio- e chemioterapia;
- intubazione;
- elettroresezione palliativa con laser;
- trattamenti combinati.

## **Considerazioni generali sulle varie tecniche chirurgiche**

La chirurgia esofagea deve essere considerata chirurgia maggiore che necessita di competenza ed esperienza specifica, nonché di strutture all'interno delle quali si operi con atteggiamento interdisciplinare.

L'esofagectomia è uno degli interventi in cui è maggiore la correlazione tra volume di attività chirurgica e mortalità postoperatoria: nei centri ove si effettuano > 20 esofagectomie/anno la mortalità è oggi < 5%.

Molteplici sono le tecniche chirurgiche con scopo resettivo che sono state proposte; si dirà in breve solo delle più diffuse. Non è stato scientificamente dimostrato che una tecnica sia assolutamente superiore a un'altra, ma è certo che la padronanza tecnica del maggior numero delle procedure conosciute consente al chirurgo esperto di applicare la soluzione più adatta alle particolari condizioni locali e generali che un paziente può presentare.

I principi generali che devono essere seguiti nel proporre un programma di resezione curativa sono così riassunti da Peracchia: "L'estensione della malattia deve essere limitata in un volume anatomicamente resecabile (stadi I, II e III), le condizioni respiratorie devono poter tollerare il trauma chirurgico, lo stato nutrizionale deve permettere la normale fisiologia dei processi di cicatrizzazione, i visceri che possono sostituire l'esofago non devono presentare alterazioni patologiche che ne limitano l'uso".

### ***Interventi di resezione***

Generalmente il 30-40% dei tumori esofagei è resecabile (Figg. 18.39, 18.40). Al momento dell'intervento alcuni di questi sono riscontrati inoperabili e in altri dopo la resezione rimane del tessuto neoplastico residuo. La sede della neoplasia condiziona l'entità dell'esofagectomia e della linfadenectomia, nonché il tipo di

anastomosi per ristabilire la continuità del tubo gastroenterico (Figg. 18.41, 18.42).

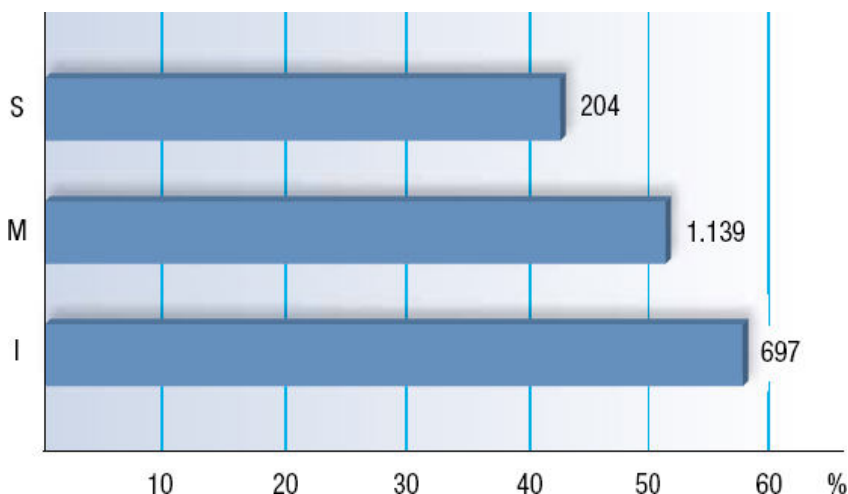


**Fig. 18.39.** Il grafico indica la percentuale di reseccabilità nei tumori dell'esofago superiore (S), medio (M) e inferiore (I) su una casistica totale di oltre 2.000 casi. I tumori del terzo inferiore hanno una percentuale di reseccabilità superiore.

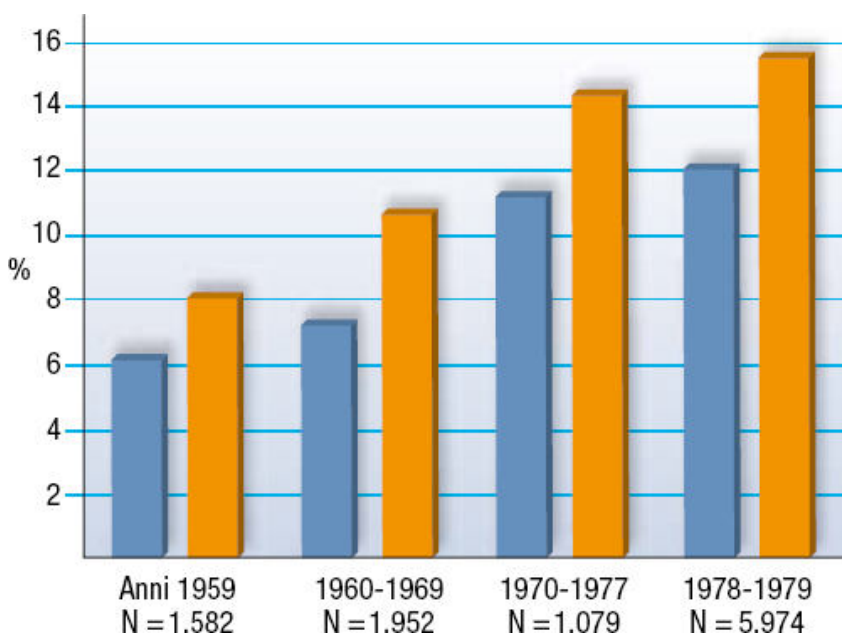


**Fig. 18.40.** La sopravvivenza a 5 anni, in uno studio retrospettivo condotto su oltre 10.000 pazienti operati di tumore dell'esofago, è aumentata nel corso degli anni sino a raggiungere livelli quasi del 16%.



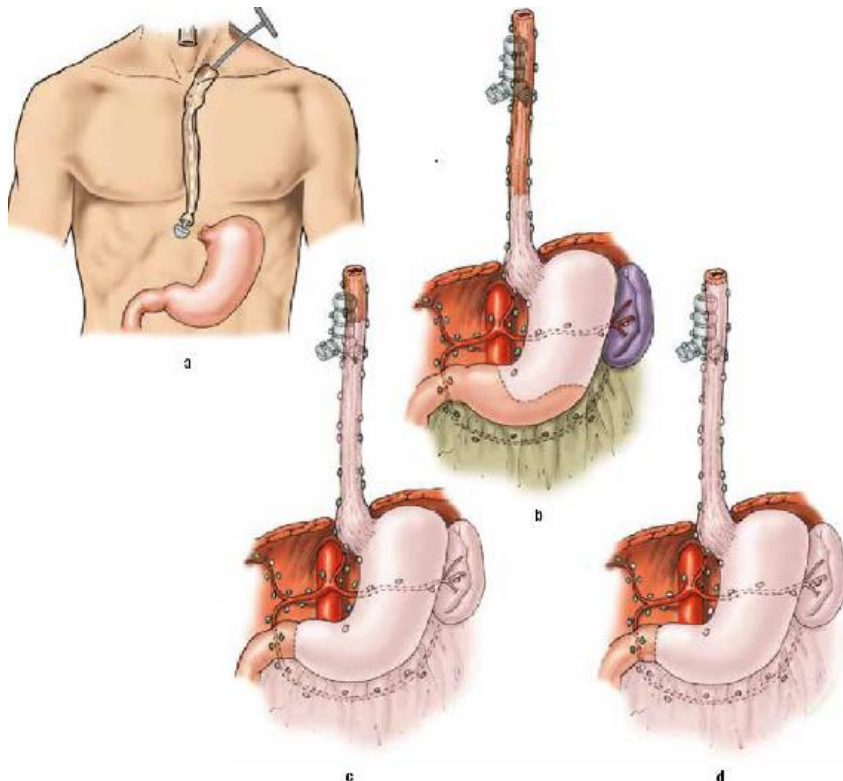


**Fig. 18.41.** Tecniche di resezione dei tumori dell'esofago. (a) Stripping dalla sede cervicale; (b) esofagectomia distale e gastrectomia prossimale; (c) esofagectomia distale e gastrectomia totale; (d) esofagectomia totale e gastrectomia totale.

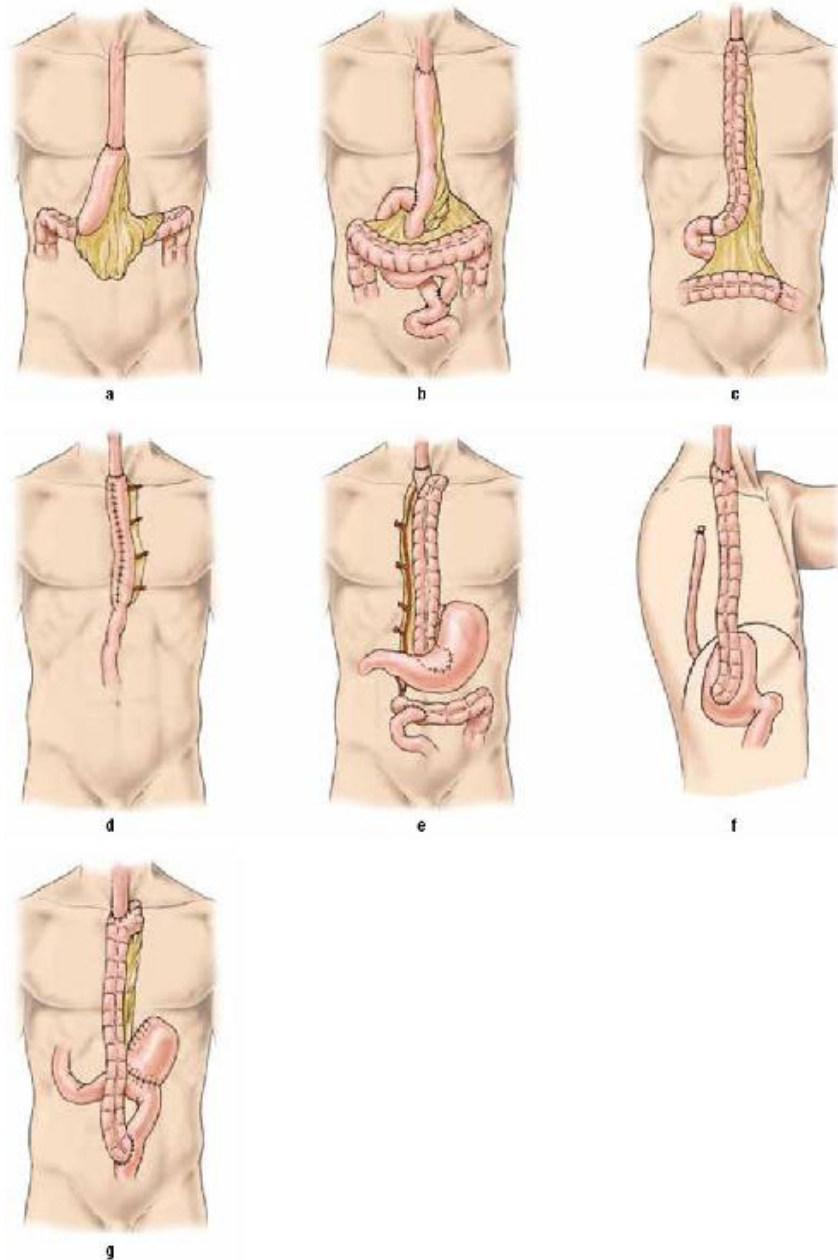


**Fig. 18.42.** Tecniche di ricostruzione del transito alimentare dopo resezioni parziali e totali dell'esofago. (a) Esofago-gastro-anastomosi termino-laterale; (b) digiuno-plastica; (c) plastica con il colon; (d) plastica con lo stomaco; (e) plastica con il colon destro; (f) plastica con il colon in sede mediastinica posteriore; (g) plastica con il colon e colodigiunostomia termino-laterale.

La procedura di Lewis-Tanner è stata per diversi anni ed è tuttora frequentemente adottata per la resezione dei tumori dei due terzi distali dell'esofago. Essa prevede

due fasi: una addominale e una toracica.

Il *tempo addominale*, o *prima fase dell'operazione* di Lewis-Tanner, è eseguito attraverso un'incisione laparotomica xifopubica o bisottocostale. L'intero stomaco viene mobilizzato conservando la sua vascolarizzazione di destra. I vasi gastrici brevi devono essere legati individualmente in prossimità della milza. L'arteria gastrica di sinistra viene legata in corrispondenza della sua origine dall'asse celiaco.

L'intero duodeno e la testa del pancreas sono completamente mobilizzati (manovra di Kocher o kocherizzazione) per consentire la massima mobilizzazione del primo tratto del tubo gastroenterico.

Si mobilizza l'esofago endoaddominale; i tronchi vagali sono sezionati e viene condotta una dissezione manuale nel mediastino inferiore tale da isolare l'ultimo tratto di esofago toracico.

Spesso nelle lesioni del terzo distale, durante questo tempo, il tumore esofageo può essere palpato. Alcuni chirurghi, prima di chiudere la breccia laparotomica, confezionano una piloromiotomia con piloroplastica per favorire lo svuotamento gastrico; altri invece ritengono che ciò sia necessario solo in presenza di una lesione cicatriziale o di una deformità duodenale.

È consigliabile, invece, eseguire sempre, prima di chiudere l'addome, una digiunostomia di minima a scopo nutrizionale; questa procedura consente il mantenimento di un supporto nutrizionale adeguato e precoce, anche in presenza di un'eventuale deiscenza anastomotica.

La *seconda fase*, o *tempo toracico*, è condotta attraverso una toracotomia postero-laterale destra eseguita a livello del quinto spazio intercostale. Valutati i rapporti del tumore con le strutture circostanti, si esegue l'incisione della pleura mediastinica, la legatura e la sezione dell'arco della vena azygos e, quindi, l'isolamento dell'esofago che viene sezionato a opportuna distanza dal margine (5 cm) superiore del tumore.

Lo stomaco viene introdotto nel torace dopo che l'esofago è stato completamente mobilizzato. La resezione del margine distale deve essere condotta a livello della giunzione gastroesofagea o del terzo superiore dello stomaco, a seconda dell'estensione in senso caudale della lesione.

Il moncone gastrico viene chiuso e lo stomaco viene anastomizzato all'esofago intratoracico. Se eseguita manualmente, l'anastomosi esofagea viene realizzata in singolo strato a punti staccati usando un filo di sutura non assorbibile. L'anastomosi non deve essere sottoposta a nessuna tensione in quanto ciò ne provocherebbe la deiscenza.

Talora la localizzazione del tumore all'apice della cavità toracica impone l'esofagectomia subtotala e l'anastomosi esofago-gastrica a livello cervicale. Ciò può essere realizzato con un intervento cervico-toraco-addominale (McKeown) o eseguendo l'esofagectomia per via transiatale senza toracotomia (stripping dell'esofago), tecnica descritta da Grey Turner e successivamente divulgata da Orringer.

I vantaggi dell'esofagectomia subtotala con anastomosi esofago-gastrica in sede cervicale consistono nel fatto che un'eventuale deiscenza (non rara) a livello cervicale è di più pronta diagnosi, di più facile controllo e comunque non mette in gioco la vita del paziente, come invece avviene nel caso di deiscenza di una sutura intratoracica.

Nella procedura a tre tempi, il tempo addominale è identico a quello descritto, mentre il tempo toracico ne differisce per il fatto che include la mobilizzazione completa dell'esofago cranialmente fino all'apice del torace. Il tempo cervicale viene condotto attraverso un'incisione sinistra lungo il margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo.

Dopo la mobilitazione dell'esofago cervicale, il segmento distale con il tumore è estratto dall'alto e resecato. L'anastomosi è eseguita nel collo tra l'esofago cervicale e il fondo gastrico.

Nell'esofagectomia senza toracotomia per via transiatale, lo stomaco viene scheletrizzato come descritto precedentemente.

L'esofago toracico viene mobilitato con una dissezione manuale, attraverso lo iato opportunamente ampliato per consentire l'inserimento della mano, che completa l'isolamento esofageo sino al piano aortico e tracheale.

L'esofago cervicale e toracico superiore viene aggredito e mobilitato tramite un'incisione latero-cervicale lungo il margine anteriore dello sternocleidomastoideo di sinistra.

L'esofagectomia potrà essere eseguita verso l'alto e verso il basso e ciò dipende dalla sede della neoplasia.

L'utilizzazione dello stomaco come *neoesofago*, con o senza tubulizzazione del fondo gastrico, prevede naturalmente che lo stomaco non sia affetto da alcuna patologia e sia di lunghezza adeguata. Quando lo stomaco non è utilizzato viene usato il colon di sinistra e il trasverso in senso isoperistaltico vascolarizzato dai vasi colici di sinistra.

Il ruolo della linfadenectomia nella terapia chirurgica del carcinoma dell'esofago è tutt'oggi molto dibattuto. Si discutono sia l'estensione della linfadenectomia da associare alla resezione esofagea sia quali delle catene linfonodali debbano essere asportate e se farlo in base alla localizzazione del tumore dell'esofago.

La diffusione linfatica di un tumore dell'esofago può avvenire, indipendentemente dalla sede della lesione, in una delle catene linfonodali dei seguenti "compartimenti".

■ **Compartimento I:** a livello addominale, nell'area compresa tra lo iato esofageo superiormente, il pancreas inferiormente, l'ilo splenico e il legamento epatoduodenale lateralmente.

■ **Compartimento II:** a livello intratoracico, dove possono essere eseguiti i seguenti tipi di linfadenectomie:

- *standard* (comprende i linfonodi paraesofagei, sottocarinali e parabranchiali destri e sinistri);
- *allargata* (oltre alla precedente vengono asportati i linfonodi apicali, ricorrenziali e paratracheali destri);
- *totale* (oltre alla precedente comprende i linfonodi apicali, ricorrenziali e paratracheali sinistri).

■ **Compartimento III:** a livello cervicale, nell'area compresa nel triangolo omoioideo con margine superiore costituito dalla cartilagine cricoidea e inferiore dal margine della clavicola.

Gli autori che associano una linfadenectomia dei tre compartimenti hanno rilevato una distribuzione di linfonodi con presenza di cellule tumorali come quella descritta nella [Tabella 18.19](#).

**Tab. 18.19.** Percentuale dei pazienti sottoposti a linfadenectomia allargata ai tre compartimenti in cui era presente una diffusione linfatica tumorale in relazione alla sede del tumore esofageo.

| Sede del tumore<br>esofageo | Linfonodi<br>cervicali | Linfonodi mediastinici |      |           | Linfonodi<br>addominali |
|-----------------------------|------------------------|------------------------|------|-----------|-------------------------|
|                             |                        | superiori              | medi | inferiori |                         |
| Terzo superiore             | 43%                    | 53%                    | 20%  | 7%        | 20%                     |
| Terzo medio                 | 33%                    | 38%                    | 37%  | 22%       | 44%                     |
| Terzo inferiore             | 29%                    | 33%                    | 52%  | 33%       | 65%                     |

In base a questi dati alcuni autori, soprattutto giapponesi, sostengono la necessità di eseguire linfadenectomie comprendenti sempre i tre compartimenti poiché anche un tumore del terzo superiore dell'esofago ha la potenzialità di avere metastasi linfonodali presenti a livello addominale.

Una linfadenectomia così estesa comporta un notevole allungamento dei tempi operatori con un discreto aumento della mobilità e anche della mortalità operatoria.

Gli studi comparativi intrapresi in pazienti sottoposti a differenti tipi di linfadenectomie non hanno chiaramente dimostrato un aumento della sopravvivenza quando sia eseguita una linfadenectomia estesa ai tre compartimenti, soprattutto per la difficoltà di raccogliere gruppi di pazienti omogenei suddivisi in base a un reale stadio della malattia tumorale esofagea.

### ***Derivazioni interne (bypass)***

Tali procedure, che hanno intento esclusivamente palliativo, sono attualmente meno comuni rispetto all'applicazione chirurgica o endoscopica di endoprotesi. Infatti questi interventi sono comunque di tipo maggiore, hanno una mortalità elevata (30%) e, pertanto, non sempre sono giustificati nei pazienti con malattia in stadio avanzato o in scarse condizioni generali con limitate aspettative di sopravvivenza.

Va peraltro osservato che il bypass chirurgico, consentendo un'esclusione totale dell'esofago, è il metodo più efficace nel trattare una fistola tracheoesofagea da infiltrazione neoplastica e comunque consente una palliazione superiore all'endoprotesi.

La tecnica consiste nell'esofago-gastroplastica senza interruzione della regione cardiaca o con interposizione di un'ansa digiunale.

### ***Endoprotesi***

L'applicazione di endoprotesi rimane il trattamento palliativo più rapido ed efficace della disfagia da lesioni maligne inoperabili.

Le protesi più comunemente usate sono il tubo di Mousseau-Barbin e di Celestin, che vengono posizionati sotto controllo endoscopico e previa dilatazione. Questo tipo di palliazione è meglio tollerato ed è più efficace per le lesioni distali rispetto a quelle prossimali.

### ***Laserterapia***

La fotocoagulazione con laser è un metodo di palliazione utilizzato nei pazienti con carcinoma esofageo avanzato. Tale metodica è particolarmente indicata nei cancri dell'esofago cervicale, del passaggio cervico-toracico e del passaggio esofago-cardiale.

Viene usato lo ND-YAG-Laser poiché distrugge efficacemente il tessuto maligno e la sua energia non viene assorbita dal sangue.

In casi selezionati la laserterapia consente la scomparsa della disfagia nel 70%

dei pazienti.

## **Radioterapia**

La radioterapia può essere considerata tra i trattamenti terapeutici primari del carcinoma squamoso dell'esofago, soprattutto per la localizzazione a livello cervicale. Risultati soddisfacenti si ottengono negli stadi I e II. I risultati a distanza nel trattamento radicale radioterapico sono di poco inferiori alla terapia chirurgica con un'elevata percentuale però di recidiva locale (70%).

Il trattamento radioterapico adiuvante preoperatorio non ha dimostrato differenze significative nella sopravvivenza a distanza dei pazienti rispetto a quelli trattati con la sola chirurgia. Anche la radioterapia postoperatoria non si è dimostrata efficace se non nel ridurre la disfagia da recidiva locale di malattia.

Sussiste un'indicazione alla radioterapia preoperatoria in presenza di tumori in stadio avanzato, di grosse dimensioni o infiltranti i tessuti adiacenti, allo scopo di ridurre la massa neoplastica in modo da rendere possibile una terapia chirurgica.

Gli adenocarcinomi dell'esofago non rispondono al trattamento radioterapico.

## **Chemioterapia**

È stata osservata una risposta completa o parziale nel 66% dei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago trattati preoperatoriamente con cicli di cisplatino e 5-FU. Si è notato inoltre un aumento della sopravvivenza a 5 anni nei pazienti con risposta completa alla chemioterapia adiuvante (assenza di tumore all'esame istologico del pezzo operatorio) e sottoposti a terapia chirurgica radicale.

Non sussistono invece indicazioni a una terapia postoperatoria.

Sono stati eseguiti trattamenti adiuvanti combinati radio-chemioterapici con risultati sovrapponibili al trattamento singolo, ma gravati da una mortalità significativa (30%).

■ **Chemio-radioterapia preoperatoria:** l'integrazione di chemioterapia e radioterapia (CT/RT) prima dell'intervento chirurgico si basa sui presupposti di un trattamento precoce delle micrometastasi, del sinergismo tra le due modalità, della maggiore possibilità di downstaging con conseguente aumento di resecabilità. Relativamente all'istotipo squamoso, pare che pazienti in stadio iniziale sottoposti a trattamento trimodale (CT/RT e chirurgia) si avvantaggino in sopravvivenza rispetto a sola CT/RT o sola chirurgia, mentre pazienti in stadio localmente avanzato o metastatico ottengono risultati simili indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata.

## **Ernie iatali**

Il termine di ernia iatale indica la dislocazione intratoracica di una porzione dello stomaco attraverso lo iato esofageo del diaframma. Questa alterazione venne descritta già alla fine del XVI secolo, ma solo negli ultimi decenni gli studi anatomici e radiologici ne hanno consentito una precisa definizione eziopatogenetica e nosografica.

## **Anatomia dello iato esofageo**

Lo iato esofageo, che viene attraversato dall'esofago e dai nervi vaghi,

è situato in corrispondenza della nona-decima vertebra dorsale, anteriormente rispetto all'orifizio aortico, e a sinistra nei confronti della linea mediana. Nella maggior parte dei casi è costituito da fibre muscolari del pilastro diaframmatico di destra, che partono dalla seconda, terza e quarta vertebra lombare; in tal modo si formano due ventri muscolari che si congiungono al centro frenico, con l'aspetto di una fionda che circonda l'esofago distale e angola il passaggio tra questo e la cupola gastrica (*angolo di His*) (Fig. 18.43).

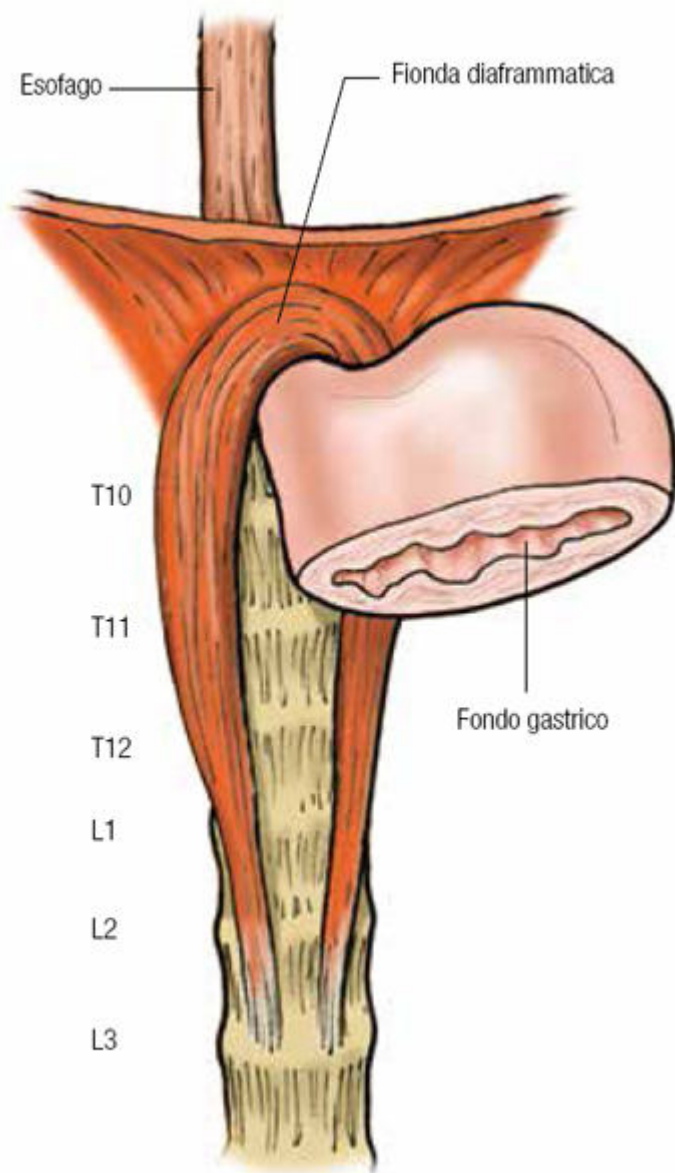


**Fig. 18.43.** Rappresentazione schematica dell'angolo di His.

La contrazione diaframmatica che si verifica durante l'inspirazione tende a ridurre ulteriormente l'angolo di His, instaurando un meccanismo che pare abbia un significato antireflusso.

Le facce inferiore e superiore del diaframma sono ricoperte rispettivamente dalla fascia endoaddominale e dalla fascia endotoracica: le componenti fibroelastiche di queste due lamine si fondono e formano la *membrana frenoesofagea di Bertelli*. Questa, penetrando nella parete della porzione intraiaatale esofagea fino alla tonaca muscolare, costituisce un'importante struttura di fissazione del viscere e fa sì che l'esofago distale (ultimi 3 cm all'incirca) si trovi in sede endoaddominale, il che rappresenta un altro meccanismo antireflusso.

Contribuiscono alla fissazione della giunzione esofago-gastrica altre strutture, rappresentate dai legamenti gastroepatico e gastrofrenico: il primo unisce il margine esofageo di destra alla superficie inferiore del fegato, il secondo il fondo gastrico alla cupola diaframmatica sinistra.

## Classificazione ed epidemiologia

La classificazione proposta nel 1951 da Allison è basata su criteri anatomici e fisiopatologici e riconosce due tipi di ernia iatale:

- *ernia iatale da scivolamento o assiale*;
- *ernia paraesofagea o da rotazione*.

### Ernia iatale da scivolamento

In questo caso lo iato esofageo subisce in genere un allargamento e la membrana esofagea è più lassa lungo la sua circonferenza; ciò fa sì che il cardias e una parte dello stomaco si trovino in cavità toracica, prevalentemente nel mediastino posteriore (Fig. 18.44a).

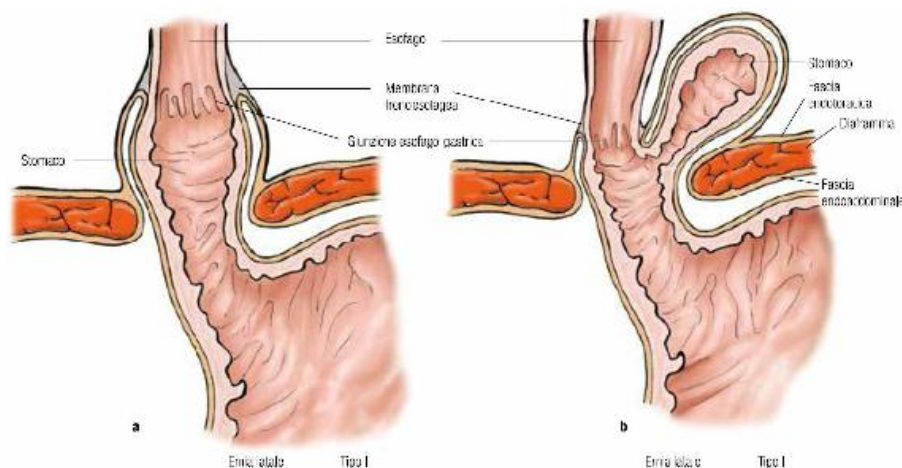


**Fig. 18.44.** (a) Ernia iatale da scivolamento (assiale); (b) ernia iatale da rotazione



Questo tipo costituisce il 90-95% delle ernie iatali; la presenza è spesso intermittente, in parte o del tutto riducibile, evocabile con i cambiamenti di postura o dall'aumento di pressione endoaddominale.

La sua frequenza nella popolazione non è ben definibile; trattandosi di una diagnosi prevalentemente radiografica, è chiaro che l'incidenza è tanto più elevata quanto più il radiologo la ricerca. Con opportune manovre (variazione di decubito, compressione addominale) si può riuscire a dimostrare una piccola ernia iatale da scivolamento nel 50-80% dei soggetti studiati.

La frequenza globale di tale affezione nel mondo occidentale è intorno al 5-10% della popolazione.

L'età maggiormente colpita è quella medio-alta, con massima incidenza a partire dalla quinta decade di vita.

In alcuni casi, l'ernia transiatale può raggiungere dimensioni ragguardevoli, con dislocazione toracica di un'ampia porzione di stomaco.

### ***Ernia paraesofagea***

Sembra dovuta alla presenza di un difetto o di un'area localizzata di minore resistenza a livello della membrana frenoesofagea.

La porzione gastrica erniata è generalmente il fondo (Fig. 18.44b).

La differenza di pressione tra cavità addominale e toracica fa sì che nel tempo questo tipo di ernia si ingrandisca sempre più, e ciò a sua volta determina un allargamento progressivo dello iato e una lassità della membrana frenoesofagea: il risultato finale può essere la risalita sopradiaframmatica della giunzione esofago-gastrica con formazione di un'*ernia mista*.

Se l'ernia da rotazione raggiunge dimensioni ragguardevoli si forma un ampio sacco erniario, in cui spesso possono impegnarsi altri organi (colon, intestino tenue, milza).

Come già detto, nell'ambito delle ernie gastriche iatali la frequenza della varietà da rotazione è bassa (5-10%); può tuttavia essere responsabile di gravi manifestazioni sintomatologiche e di complicanze.

Si distinguono tre tipi di ernia iatale, secondo la classificazione di tipo morfologico proposta da Ackerlund nel 1926.

- Tipo I, o ernia iatale con brachiesofago, in cui l'erniazione transdiaframmatica di una porzione dello stomaco è dovuta a un esofago corto di tipo congenito.
- Tipo II, o ernia iatale paraesofagea, in cui si ernia una porzione del fondo gastrico rivestita dal peritoneo, disponendosi lateralmente all'esofago; l'esofago distale e la giunzione esofago-gastrica rimangono in posizione endoaddominale.

- Tipo III, o ernia esofago-gastrica, in cui l'esofago endoaddominale, la giunzione esofago-gastrica e una porzione dello stomaco sono dislocati in sede toracica; in questa variante non vi è un sacco erniario, poiché il peritoneo riveste solo la faccia antero-laterale della porzione gastrica erniata.

## Eziopatogenesi

L'eziologia della maggior parte dei casi di ernia iatale è sconosciuta. Sono stati talvolta invocati fattori **congeniti**, **traumatici** e **iatrogeni**. È stata raramente segnalata la presenza di un'ernia da scivolamento nei primi periodi di vita (0,5% dei nati vivi). Analogamente scarsi e difficilmente documentabili sono i casi conseguenti a un evento traumatico caratterizzato da urto o compressione addominale.

Sicuramente più definiti, anche se rari, sono i casi in cui l'ernia si è palesata dopo interventi chirurgici che abbiano comportato una dissezione dello iato, quali una vagotomia prossimale o una gastrotomia.

Ipotesi patogenetica plausibile, anche se non unanimemente accettata, è quella che considera l'ernia gastrica iatale, la cui frequenza è nettamente maggiore nel mondo occidentale, come un fenomeno tipico della civiltà occidentale. La spiegazione è nel consumo di una dieta eccessivamente "raffinata" e povera in scorie, che causerebbe la formazione di feci dure, con conseguente aumento della pressione endoaddominale durante l'evacuazione; ciò comporterebbe nel tempo un rilasciamento progressivo delle strutture di ancoraggio dell'esofago distale.

Lo stesso fattore dietetico potrebbe spiegare l'occorrenza di altre due condizioni patologiche tipiche del mondo occidentale, costituite dalla diverticolosi colica e dalla litiasi biliare, che con sorprendente frequenza si associano all'ernia iatale (**triade di Saint**).

## Quadro clinico

### *Ernia da scivolamento*

La grande maggioranza dei pazienti che ha un'ernia iatale da scivolamento è asintomatica. Alcuni soggetti possono talora accusare pirosi dopo un eccesso alimentare, una sensazione di ingombro epigastrico postprandiale o di "intrappolamento d'aria" dopo la deglutizione o di temporaneo impattamento del bolo a livello dell'esofago distale. Si tratta peraltro di disturbi aspecifici e quindi non direttamente attribuibili alla presenza di un'ernia iatale.

Ammessa da alcuni autori è anche la possibilità di sindromi dolorose toraciche anginoidi e di disturbi del ritmo cardiaco, riconducibili a stimoli vagali con spasmi coronarici riflessi, a stiramento diaframmatico o a compressione diretta da parte di grosse ernie che subiscono un'improvvisa distensione.

Le manifestazioni cliniche si modificano nettamente e assumono caratteristiche specifiche quando all'ernia iatale si associa un reflusso gastroesofageo patologico con conseguente esofagite. Esiste un'importante correlazione tra ernia iatale ed esofagite da reflusso; una popolazione di pazienti con esofagite presenta un'ernia iatale nel 32% dei casi e, di converso, un'esofagite è presente nel 21% dei pazienti con ernia iatale.

Per una più dettagliata trattazione dell'esofagite da reflusso si rimanda al relativo paragrafo.

Va sottolineato che anche in presenza di ernie di grosse dimensioni il paziente può essere asintomatico; talvolta riferisce sensazione postprandiale di pienezza, distensione o frequenti eruttazioni.

### ***Ernia paraesofagea***

Anche i pazienti con questo tipo di ernia sono frequentemente asintomatici. Se insorgono disturbi, questi possono essere aspecifici come nei casi di ernie da scivolamento; più tipica appare la dispepsia di vario grado e frequenza; taluni pazienti riferiscono un dolore improvviso e lancinante in sede epigastrica o retrosternale, in genere dopo un pasto abbondante; la causa sembra risiedere in una transitoria torsione gastrica.

Sono infine possibili il singhiozzo e manifestazioni cardiache analoghe a quelle descritte a proposito delle ernie da scivolamento. È raro il reflusso gastroesofageo con esofagite.

### **Complicanze**

Le piccole ernie da scivolamento generalmente non presentano complicanze, a meno che non sia presente un reflusso gastroesofageo patologico con le sue possibili complicanze.

Le ernie di grosse dimensioni, sia assiali sia paraesofagee, possono causare problemi di ordine meccanico, come la *disfagia* da compressione esofagea. Possibili anche le *emorragie*, sia gravi e improvvise con ematemesi e melena, sia sotto forma di stitichezza con anemia sideropenica microcitica; la causa può risiedere in un'ulcera gastrica (tipicamente localizzata nella zona di passaggio transiatale della parete del viscere) o in una congestione flogistica della mucosa, resa ischemica per una stasi venosa da compressione.

Raro ma temibile è il *volvolo*, che si produce per rotazione dello stomaco lungo l'asse longitudinale; questa situazione può comportare gravi alterazioni vascolari e l'ostruzione completa di una porzione gastrica con drammatica sintomatologia dolorosa toracica da sovradistensione; in caso di mancata risoluzione (tramite il vomito o il posizionamento di sonda nasogastrica), l'evoluzione ulteriore può essere verso l'infarto del viscere, con perforazione, mediastinite e

peritonite.

## Diagnosi

Il riscontro di un'ernia iatale è spesso reperto casuale in un soggetto che accusa disturbi digestivi aspecifici. Può essere più fondatamente sospettata se invece la sintomatologia è suggestiva di reflusso gastroesofageo.

Decisiva è la dimostrazione radiologica con pasto baritato, capace di mettere in evidenza anche le ernie di piccole dimensioni e quelle intermittenti, con la tipica immagine del fondo gastrico situato al di sopra del diaframma ([Fig. 18.45](#)).



**Fig. 18.45.** Ernia iatale da scivolamento: dislocazione sopradiaframmatica di un'ampia porzione del fondo e del corpo gastrico.

L'indagine radiografica, oltre alla presenza dell'ernia, può mettere in evidenza eventuali complicanze legate a una concomitante esofagite da reflusso (ulcere, stenosi), ma in quest'ultima evenienza assai più

ricco di informazioni appare l'esame endoscopico (esofagoscopia a fibre ottiche), che offre vantaggi ulteriori quali la possibilità di diagnosticare flogosi esofagee superficiali, non evidenziabili radiologicamente, e di eseguire prelievi biotici mirati.

Le ernie iatali di grosse dimensioni possono essere talora evidenti a una radiografia toracica come masse occupanti spazio, a contenuto aereo o idroaereo, situate nel mediastino posteriore; in questi casi si impone una diagnosi differenziale nei confronti di altre masse del mediastino posteriore (neoplasie, cisti broncogene, megaesofago, duplicazione esofagea). Decisivo anche in questi casi è l'esame radiografico con pasto baritato.

È importante sottolineare che in un paziente portatore di ernia iatale una sintomatologia dispeptica o dolorosa addominale o toracica non necessariamente è da attribuire a essa, specie se l'ernia non è di grosse dimensioni o se non coesiste esofagite da reflusso. È quindi necessario escludere la possibilità di altre condizioni patologiche, quali la calcolosi biliare, l'ischemia miocardica o l'ulcera peptica gastrica o duodenale, caratterizzate talvolta da sintomatologia simile.

## **Prognosi**

La prognosi dell'ernia iatale da scivolamento asintomatica e non accompagnata da reflusso gastroesofageo è eccellente; non è scontato che l'ernia aumenti di dimensioni e divenga sintomatica, anzi è possibile una sua scomparsa spontanea.

Nei casi in cui il reflusso sia presente, la prognosi dipende strettamente da questo e dall'esofagite peptica che ne può conseguire.

L'ernia paraesofagea va invece incontro a un progressivo ingrandimento, fino all'erniazione intratoracica di gran parte o di tutto lo stomaco. Il rischio di complicanze gravi e talora letali è in quest'ultima situazione elevato, e solo un intervento chirurgico riparativo può modificare una prognosi altrimenti grave.

## **Terapia**

L'ernia iatale da scivolamento, in assenza di una patologia da reflusso gastroesofageo o di altre complicanze, non richiede alcun trattamento e il soggetto che ne è portatore non va etichettato come malato.

L'ernia da scivolamento, sintomatica o complicata, è trattata tramite riduzione e procedura antireflusso.

La maggior parte delle ernie paraesofagee non complicate può essere trattata per via laparoscopica dal momento che è facilmente riducibile tramite questo approccio. Una volta ridotta l'ernia, viene riparato lo iato con una sutura a punti staccati con filo non riassorbibile; la giunzione gastroesofagea viene fissata al di sotto del diaframma dopo aver ricostruito l'angolo di His (intervento di Allison). Alcuni, in questo tipo di ernia, eseguono la funduplicatio secondo Nissen in aggiunta alla riduzione e alla riparazione dello iato esofageo.

I pazienti che si presentano con sanguinamento acuto da ulcera peptica della porzione intratoracica dello stomaco richiedono una gastrotomia d'urgenza e riparazione del difetto erniario.

Per le ernie paraesofagee o miste strangolate o infartuate è necessaria una toracotomia d'urgenza. Se lo stomaco si presenta congesto, ma vitale, viene derotato e riportato nell'addome; quindi viene riparato lo iato diaframmatico.

## **Ernie diaframmatiche traumatiche**

Si definisce ernia diaframmatica traumatica la dislocazione toracica di uno o più organi addominali, o parte di essi, attraverso una soluzione di continuo del diaframma conseguente a un evento traumatico. La soluzione di continuo diaframmatica può verificarsi a qualunque livello; la sede più frequente è quella postero-laterale, più spesso a sinistra, forse per una certa azione protettiva esercitata dal fegato. La lacerazione diaframmatica ha solitamente una forma lineare.

L'ernia diaframmatica è talora un reperto intraoperatorio incidentale nei casi in cui il traumatizzato sia sottoposto a intervento chirurgico per lesione di altri organi, addominali o toracici; in alternativa, tale patologia può rimanere misconosciuta fino a quando non insorgano dei sintomi, rappresentati più frequentemente dal dolore postprandiale o dall'occlusione intestinale.

La migrazione di uno o più organi dalla cavità addominale verso il torace è dovuta alla pressione negativa esistente nel cavo toracico; qualunque organo addominale può dislocarsi attraverso un'ernia diaframmatica traumatica (fegato, milza, pancreas, stomaco, colon).

Nei pazienti totalmente asintomatici il dubbio sulla presenza di un'ernia diaframmatica può essere avanzato dal reperto casuale a un'indagine radiologica del torace di una lesione occupante spazio, talora con livello idroaereo all'interno: in questo caso l'esecuzione di una radiografia del tubo digerente con pasto baritato dimostrerà chiaramente la dislocazione toracica di anse intestinali o dello stomaco, permettendo anche una diagnosi differenziale nei confronti di masse toraciche di diversa natura (cisti polmonari, raccolte empiematose, neoplasie).

Le complicanze dell'ernia sono rappresentate dall'ostruzione o dalla distorsione dell'organo erniato; se si tratta di un organo cavo, temibile è l'infarto conseguente a un volvolo. La storia naturale di questo tipo di ernia è quella di un progressivo ingrandimento della soluzione di continuo con dislocazione sempre maggiore di organi addominali o parte di essi in cavità toracica. Per questo motivo, una volta diagnosticata un'ernia diaframmatica, la correzione chirurgica del difetto si impone.

## **Lecture suggerite**

- Asl SF, Mansour-Ghanaei F, Samadi H, Joukar F. Evaluations of life style factors and the severity of Gastroesophageal reflux disease; a case-control study. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2015 Sep;6(1):27-32.
- Bonavina L, Luporini AGL, Zucali R. Verso le linee guida nel trattamento dei tumori dell'esofago. Milano: Edra; 2007.
- Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54:710-7.
- Fass R, Sampliner RE. Barrett oesophagus. Optimal strategies for prevention and treatment. *Drugs* 2003;63:555-64.
- Galliera M. Fisiopatologia dell'apparato digerente – Esofago. In: Gallone L et al. (Eds.). *Manuale di fisiopatologia chirurgica*. Milano: Masson; 1996.
- Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Gastroesophageal reflux disease and its complications including Barrett's metaplasia. In: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2002.
- Landreneau RJ. Esophageal Surgery, *Surgical Clinics* 2005 June;85(3):xv-xvi.
- Pearson FG, Cooper JD. Esophageal surgery. New York: Churchill Livingstone; 2007.
- Ruol A, Castoro C, Portale G. Trends in management and prognosis for esophageal cancer surgery. *Arch Surg* 2009;144:247-54.
- Spechler SJ. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review. *JAMA* 2013 Aug 14;310(6):627-36.
- Van Daele E, Ceelen W, Boterberg T et al. Effect of neoadjuvant radiation dose on surgical and oncological outcome in locally advanced esophageal cancer. *Acta Chir Belg* 2015 Jan-Feb;115(1):8-14.

## Capitolo 19

# Stomaco e duodeno

R. Dionigi, S. Rausei, G. Dionigi

### Embriologia

Lo stomaco si sviluppa dalla porzione caudale dell'intestino anteriore embrionale (Fig. 19.1). Costituito in fase iniziale da una dilatazione fusiforme dell'intestino anteriore, le sue pareti si accrescono in maniera asimmetrica; ciò determina la formazione della grande curvatura dorsalmente e della piccola curvatura ventralmente. Successivamente, la cavità gastrica neoformata, ancora unita alla parete dorsale e a quella ventrale tramite pieghe peritoneali (mesogastri), subisce una doppia rotazione. La prima, di circa 90° attorno all'asse longitudinale, sposta la piccola curva a destra e la grande curva a sinistra, con la conseguente disposizione anteriore del nervo vago sinistro e posteriore del vago destro a livello sottodiaframmatico.



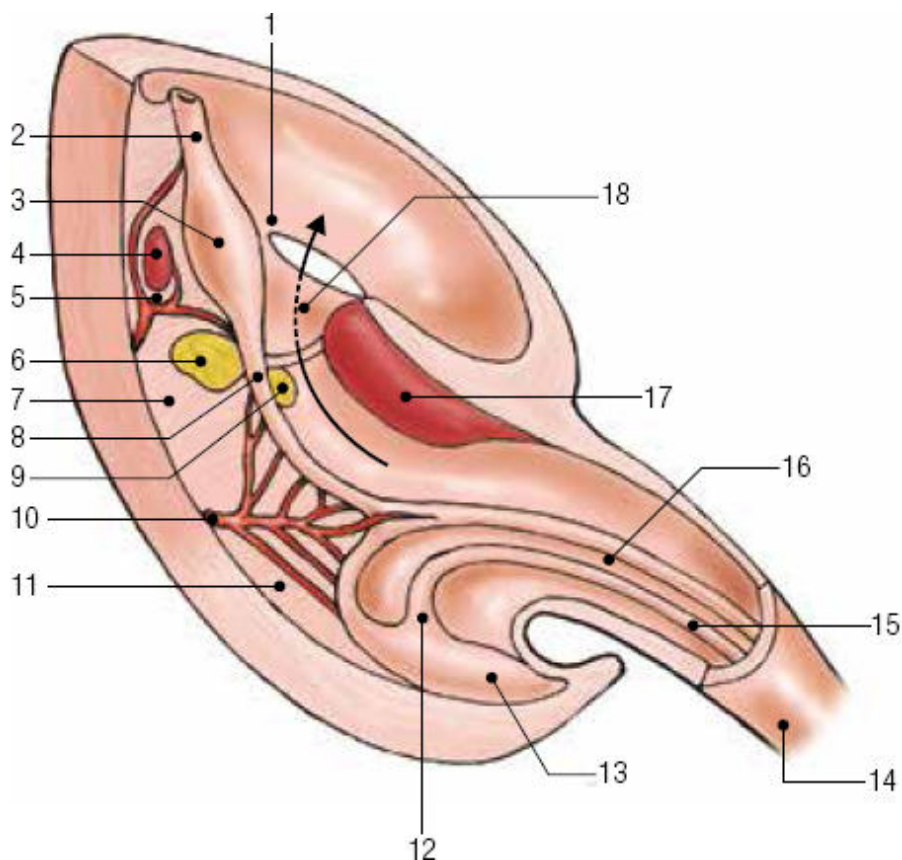


**Fig. 19.1.** Sviluppo dello stomaco, del duodeno e dell'intestino nell'embrione di 5 settimane. (1) Membrana pleuro-parietale; (2) esofago; (3) stomaco; (4) milza; (5) mesogastrio posteriore; (6) pancreas dorsale; (7) mesoduodeno; (8) duodeno; (9) pancreas ventrale; (10) arteria mesenterica superiore; (11) mesentere dell'intestino medio; (12) allantoide; (13) cloaca; (14) cordone ombelicale; (15) dotto allantoideo; (16) dotto vitellino; (17) fegato; (18) mesogastrio anteriore.

La seconda rotazione, attorno all'asse antero-posteriore, sposta invece la regione pilorica verso l'alto e a destra.

Dalla porzione caudale dell'intestino anteriore si sviluppa anche il duodeno, come una breve ansa a convessità anteriore che fa subito seguito alla cavità gastrica primitiva. Dopo la rotazione dello stomaco e dell'intestino medio, la seconda porzione del duodeno si accolla alla parete addominale posteriore con il suo meso dorsale che si fonde con il peritoneo parietale posteriore, implicando così la sua posizione retroperitoneale a partire dal ginocchio superiore.

Lo stomaco, lungo circa 25 cm ([Fig. 19.2](#)), viene anatomicamente distinto nelle seguenti parti:

- il *cardias*, corrispondente alla giunzione esofago-gastrica;
- il *fondo*, disposto superiormente e a sinistra della giunzione esofago-gastrica;
- il *corpo*, la porzione più capiente, interposto tra il fondo e l'antrò;
- l'*antro*, porzione distale (disposta orizzontalmente), che si estende da metà della piccola curvatura sino al piloro;
- il *piloro*, che rappresenta il confine tra lo stomaco e il duodeno.

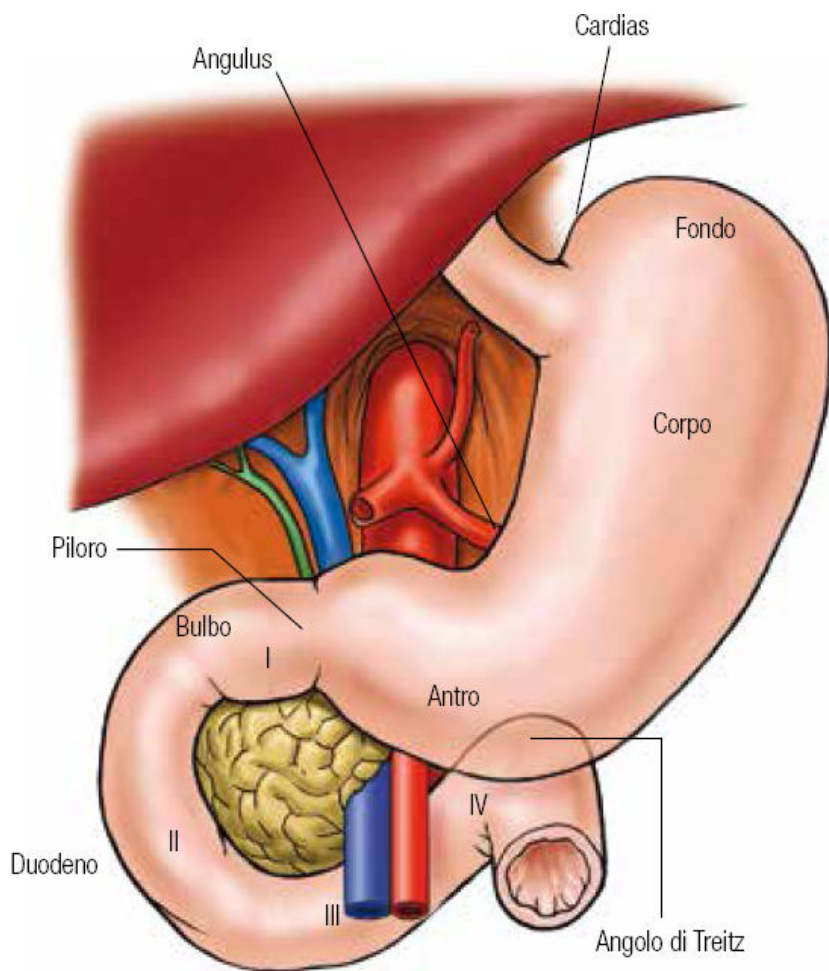


**Fig. 19.2.** Anatomia dello stomaco e del duodeno.

Il rivestimento peritoneale dello stomaco dalla piccola curvatura si dirige verso il fegato a costituire il legamento gastro-epatico e dalla grande curvatura verso il colon trasverso a costituire il legamento gastro-colico. Questi due legamenti, unitamente alla parete posteriore dello stomaco, costituiscono la parete anteriore della retrocavità degli epiploon, spazio virtuale che si dispone anteriormente al pancreas.

La parete gastrica (Fig. 19.3) è costituita da 5 strati (dall'interno verso l'esterno):

- mucosa;
- sottomucosa;
- muscolare;
- sottosierosa;
- sierosa.

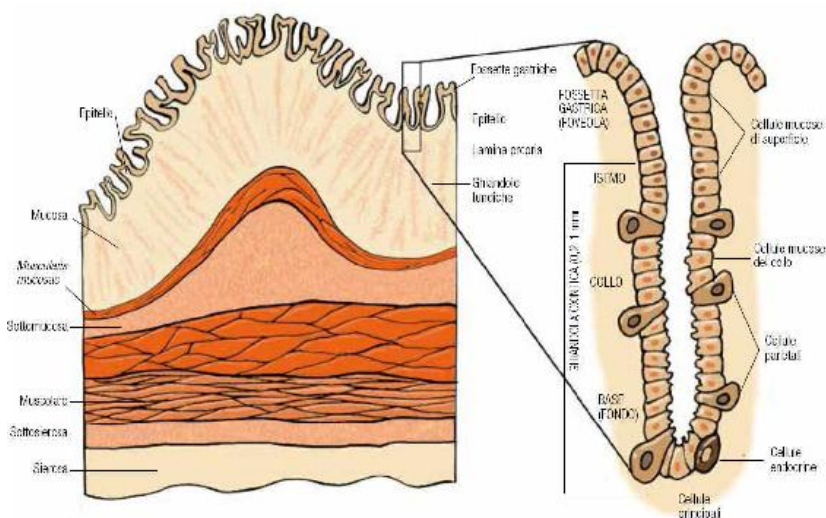


**Fig. 19.3.** Rappresentazione schematica della struttura della parete dello stomaco. Nel dettaglio sono illustrati gli elementi costitutivi delle ghiandole del fondo gastrico (parietali).

Nel suo versante luminale la parete gastrica assume una particolare conformazione con la mucosa e la sottomucosa piegate a disegnare creste prominenti e pliche, che consentono al viscere di mantenere un elevato grado di distensibilità.

La **mucosa gastrica** si compone di uno strato epiteliale, di un sottile strato di connettivo con terminazioni vascolari, linfatiche e nervose (lamina propria) e di uno strato di cellule muscolari lisce deputato allo svuotamento del secreto ghiandolare (*muscularis mucosae*).

In particolare, lo strato epiteliale viene suddiviso in tre aree distinte dal punto di vista istologico:

- la regione cardiale, distale alla linea di confine con la mucosa esofagea (linea Z) e caratterizzata da ghiandole cardiaci a prevalente secrezione mucosa;
- la regione del corpo-fondo, con ghiandole composte da cellule mucipare, cellule principali e cellule parietali (oxintiche), che secernono rispettivamente muco, pepsinogeno I e II e HCl. Le cellule parietali producono anche il fattore intrinseco (Fig. 19.3);
- l'antrò, con ghiandole piloriche, a prevalente secrezione mucosa,

cellule G che producono gastrina e cellule principali. Nella mucosa gastrica sono presenti anche le cellule enterocromaffini, analogamente ad altri tratti del tubo digerente, dell'apparato respiratorio e genito-urinario.

La **tonaca sottomucosa** è costituita prevalentemente da connettivo lasso, con fibre elastiche e collagene; essa è sede di passaggio delle principali strutture vascolari e linfatiche prima delle ramificazioni terminali; è infatti ricca di elementi del sistema immunitario, che talora possono aggregarsi in veri e propri follicoli linfoidi. Ospita anche le fibre del plesso nervoso sottomucoso di Meissner.

Lo **strato muscolare** è composto da tre strati concentrici di fibre (dall'esterno verso l'interno: oblique, longitudinali e circolari) che si ispessiscono in corrispondenza del cardias e del piloro e consentono la notevole distensibilità del viscere; è sede inoltre del plesso nervoso mioenterico di Auerbach.

La **sottosierosa** è rappresentata da una porzione di tessuto connettivo particolarmente lasso e più sviluppato in corrispondenza delle due curvature, che accoglie vasi, nervi e linfonodi. Inoltre essa tiene adeso lo strato muscolare sottostante alla tonaca sierosa, lo strato più esterno dello stomaco.

La **tonaca sierosa** corrisponde al mesotelio peritoneale (peritoneo viscerale) e a uno strato sottomesoteliale di connettivo denso.

Il **duodeno** è lungo circa 30 cm ed è adeso alla parete posteriore dell'addome per i suoi tre quarti distali, ove è mantenuto in sede dal legamento epato-duodenale, dal peritoneo, dalla testa del pancreas e dal legamento di Treitz. Viene suddiviso in 4 porzioni.

- **I porzione (bulbo):** situata anteriormente e a destra del corpo della I vertebra lombare, si estende dal piloro al ginocchio superiore. A tale livello, il duodeno è rivestito (anche posteriormente) dal peritoneo del legamento epato-duodenale, che, con il legamento epato-gastrico, costituisce il piccolo omento.
- **II porzione (discendente):** decorre verticalmente alla destra della II e III vertebra lombare e della testa del pancreas fino al ginocchio inferiore. La radice del mesocolon trasverso la attraversa orizzontalmente. Medialmente, a circa 10 cm dal piloro, la sua mucosa presenta una piega longitudinale, che in basso termina con una plica denominata *papilla duodenale maggiore*, in corrispondenza della quale sboccano il coledoco e il dotto di Wirsung, separatamente o fusi insieme a formare l'ampolla di Vater. La *papilla duodenale minore*, in corrispondenza della quale sfocia il dotto pancreatico accessorio (dotto di Santorini), qualora presente, è localizzata circa 2-3 cm al di sopra della papilla maggiore.
- **III porzione (orizzontale):** situata anteriormente al corpo della III o IV vertebra lombare, è incrociata posteriormente dalla vena cava e dall'aorta addominale, e anteriormente da arteria e vena mesenteriche superiori.
- **IV porzione (ascendente):** è la diretta continuazione della parte orizzontale; risale verso l'alto e verso sinistra fino alla flessura duodeno-digiunale ed è tenuta *in situ* dal legamento di Treitz.

La parete del duodeno è costituita da quattro strati concentrici. A partire dall'interno verso l'esterno si distinguono:

- la tonaca mucosa, analogamente a quella gastrica, è costituita da epitelio, lamina propria e muscularis mucosae. La superficie della mucosa duodenale è liscia nella I porzione, mentre nelle altre porzioni disegna pliche circolari, costituite da sollevamenti della sottomucosa (valvole conniventi); presenta inoltre i villi, il cui stroma connettivale è costituito da sollevamenti della lamina propria, la quale accoglie anche noduli linfatici isolati o a placche. L'epitelio duodenale è composto da una popolazione cellulare eterogenea: gli enterociti rappresentano l'elemento cellulare prevalente e tra di essi si localizzano cellule mucipare caliciformi, linfociti, cellule a ciuffo con funzione recettoriale, cellule di Paneth producenti lisozima e cellule del sistema endocrino diffuso;
- la tonaca sottomucosa, composta prevalentemente da fibre elastiche, tra le quali si localizzano i follicoli linfatici profondi e le ghiandole di Brunner (specifiche del duodeno), secernenti muco debolmente alcalino e pepsinogeno II. Queste ghiandole, molto presenti nella parte superiore del duodeno, diminuiscono progressivamente fino a scomparire in corrispondenza della flessura duodeno-digiunale;
- la tonaca muscolare, costituita da due strati concentrici di fibrocellule muscolari lisce (lo strato esterno a decorso longitudinale e quello interno a decorso circolare);
- la tonaca sierosa, rappresentata dal peritoneo viscerale e limitata al solo tratto superiore per poi essere sostituita da una tonaca avventizia costituita prevalentemente da tessuto connettivo denso con fibroblasti e collagene a disposizione reticolare.

## Vascolarizzazione

---

Lo stomaco presenta una *ricca rete vascolare arteriosa*; le arterie originano dai rami del tronco celiaco e decorrono lungo la piccola e la grande curvatura disegnando una rete pressoché circolare intorno al viscere.

I vasi arteriosi principali sono:

- l'arteria gastrica sinistra, che nasce direttamente dal tronco celiaco e decorre lungo la porzione superiore della piccola curvatura;
- l'arteria gastrica destra, che origina al di sopra del piloro o dall'arteria epatica comune o dall'arteria gastro-duodenale e che decorre verso sinistra lungo la piccola curvatura, fino ad anastomizzarsi con l'arteria gastrica sinistra;
- l'arteria gastro-epiploica destra, che origina al di sotto del piloro

dall'arteria gastro-duodenale e che decorre lungo la grande curvatura;

- l'arteria gastro-epiploica sinistra, ramo dell'arteria splenica, che decorre lungo la grande curvatura a livello del corpo gastrico, e si anastomizza con l'arteria gastro-epiploica destra.

Gli unici vasi che giungono direttamente allo stomaco senza afferire alla rete sopra citata sono le *arterie gastriche brevi* e l'*arteria gastrica posteriore* (quest'ultima non sempre presente), rami dell'arteria splenica, che contribuiscono alla vascolarizzazione del corpo e del fondo (Fig. 19.4).

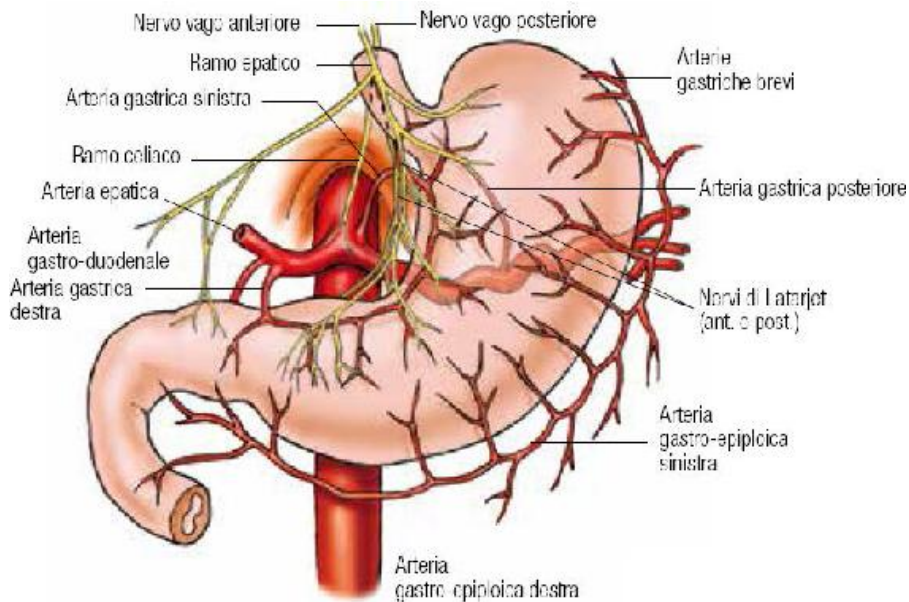


**Fig. 19.4.** Irrorazione arteriosa e innervazione vagale dello stomaco e del duodeno.

Come detto sopra, le arterie che irrorano lo stomaco sono riccamente anastomizzate fra loro, ma anche con l'arteria mesenterica superiore, attraverso le arterie gastro-duodenale e pancreatico-duodenale. Questa *rete anastomotica arteriosa* contribuisce a spiegare sia la gravità di un'emorragia di origine gastrica, sia la scarsa probabilità di un'ischemia arteriosa dello stomaco, anche dopo legatura di rami principali, quali l'arteria gastrica sinistra.

Le vene gastriche sono satelliti delle rispettive arterie e comprendono:

- la vena gastrica sinistra, che drena nella vena porta, o più raramente nella vena splenica;
- la vena gastrica destra, che è afferente diretta della vena porta o più raramente della vena mesenterica superiore;



- la vena gastro-epiploica destra che drena nella vena porta;
- la vena gastro-epiploica sinistra, che drena nella vena splenica;
- le vene gastriche brevi, che drenano nella vena gastro-epiploica sinistra o direttamente nella vena splenica (così come la vena gastrica posteriore, quando presente).

Le vene del fondo gastrico costituiscono un'importante confluenza tra il sistema venoso portale e quello sistemico, mediante anastomosi tra le vene esofagee inferiori (afferenti alla vena cava) e la vena gastrica sinistra, le vene gastriche brevi (e la vena gastrica posteriore) e la vena splenica (afferenti alla vena porta).

L'irrorazione arteriosa del duodeno è costituita dalle *arterie pancreatico-duodenali superiore* (ramo dell'arteria gastro-duodenale) e *inferiore* (ramo dell'arteria mesenterica superiore), anastomizzate tra loro a formare l'*arcata pancreatico-duodenale*.

Le vene duodenali sono satelliti delle rispettive arterie e drenano nella vena mesenterica superiore e nella vena porta.

## Drenaggio linfatico

---

Le vie linfatiche di drenaggio dello stomaco sono di notevole interesse chirurgico, soprattutto in relazione alla possibilità di metastatizzazione linfonodale delle neoplasie gastriche.

La *Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC)* ha classificato con codice numerico (da 1 a 16) tutte le stazioni linfonodali coinvolte nel drenaggio linfatico dello stomaco. Ai fini della classificazione chirurgica dell'estensione della dissezione linfonodale, successivamente la stessa *JRS GC* ha distinto tre livelli di stazioni linfonodali (Fig. 19.5) (I livello: a ridosso dello stomaco, lungo la piccola e la grande curvatura e attorno al cardias e al piloro; II livello: satelliti delle arterie gastrica sinistra, epatica, splenica e del tronco celiaco; III livello: a distanza dallo stomaco – paraortiche, diaframmatiche, satelliti dell'a. mesenterica superiore) per poi ulteriormente semplificarne lo schema in maniera più strettamente correlata con l'entità della resezione gastrica (come spiegato in seguito).

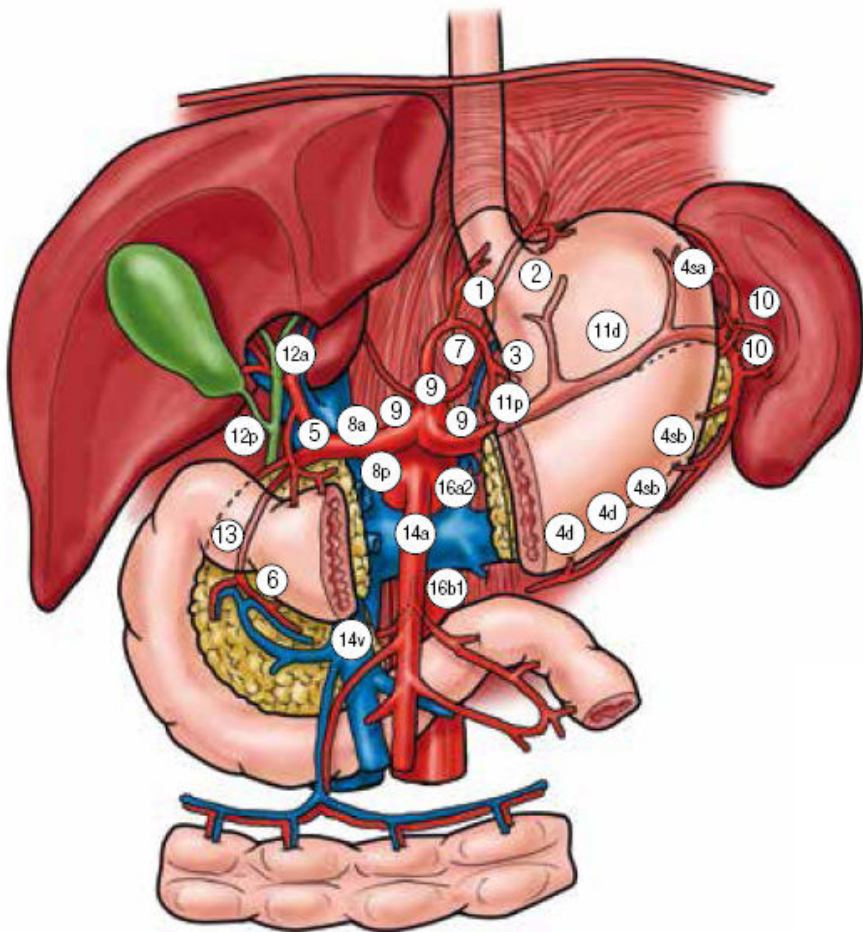


**Fig. 19.5.** Vie linfatiche di drenaggio dello stomaco. (1) Paracardiali destri; (2) paracardiali sinistri; (3) piccola curva; (4sa) gastrici brevi; (4sb) gastroepiploica sinistra; (4d) gastroepiploica destra; (5) sovrapilorici; (6) infrapilorici; (7) art. gastrica sinistra; (8a) art. epatica anteriore; (8p) art. epatica posteriore; (9) tripode celiaco; (10) ilo splenico; (11p) art. splenica prossimale; (11d) art. splenica distale; (12a) legamento epatoduodenale anteriore; (12p) legamento epatoduodenale posteriore; (13) retropancreatici; (14a) art. mesenterica superiore; (14v) vena mesenterica superiore; (16a2) paraortici sovrarenali; (16b1) paraortici sottorenali.

I linfatici del duodeno drenano nelle stesse linfoghiandole del pancreas e sono descritti in dettaglio nel [Capitolo 25](#).

## Innervazione

Lo stomaco e il duodeno sono innervati dal sistema nervoso simpatico e parasimpatico.



L'innervazione simpatica gastrica origina prevalentemente dal ganglio celiaco. I nervi simpatici (nervi splanchnici) provengono da esso e decorrono come satelliti delle arterie afferenti allo stomaco.

All'innervazione parasimpatica è deputato invece il nervo vago (cfr. Fig. 19.4). I nervi vaghi sono due tronchi ampiamente interconnessi che originano dal plesso vagale esofageo a livello dell'esofago distale. Il tronco vagale anteriore origina dal vago sinistro, mentre il posteriore dal vago destro. A un livello superiore rispetto al cardias, il nervo vago anteriore dà origine al ramo epatico; quindi si continua lungo la piccola curvatura nel piccolo omento, a una distanza di circa 1 cm dallo stomaco (nervo di Latarjet), inviando rami a raggiata lungo la piccola curvatura e terminando a livello antrale, dove si sfocia a zampa d'oca. Il nervo vago posteriore presenta un ramo celiaco e un ramo principale posteriore (nervo di Latarjet posteriore).

Il sistema simpatico svolge una funzione di regolazione dell'attività vasomotoria gastrica. Il sistema parasimpatico, antagonista al simpatico, esercita invece un importante controllo delle attività motoria e secretoria dello stomaco e del duodeno. La stimolazione vagale, infatti, eccita la secrezione acido-peptica, la motilità gastrica e l'increzione di gastrina.

L'innervazione del duodeno è di pertinenza sia simpatica sia parasimpatica; essa è costituita da fibre originanti dal plesso celiaco, che decorrono satelliti dalle arterie pancreatico-duodenali, superiore e inferiore. Le fibre nervose afferenti che propagano lo stimolo dolorifico a partenza gastrica e duodenale decorrono nei nervi splanchnici.

## Fisiologia

Dal punto di vista funzionale lo stomaco ha un ruolo determinante sia a livello puramente meccanico sia a livello secretivo, al fine ultimo di dare inizio al processo digestivo. Innanzitutto, esso funge da reservoir per gli alimenti provenienti dall'esofago (1-1,5 L di capienza media in stato di ripienezza, ma fino a 4 L in condizioni di massima distensione) e ne determina il rimescolamento nonché la progressione verso il duodeno, commisti al succo gastrico. In secondo luogo, lo stomaco inizia la digestione delle proteine e dei carboidrati e, tramite la secrezione di pepsinogeno di tipo I e II e HCl, inizia anche l'assorbimento di alcune sostanze. Infine, non va dimenticata neppure l'attività di secrezione endocrina esercitata a livello gastrico.

Nel duodeno si riversano le secrezioni bilio-pancreatiche che realizzano le condizioni di ambiente alcalino a elevata concentrazione di enzimi idonei alla digestione di proteine, grassi e carboidrati.

Peraltro, anche il duodeno ha funzioni di assorbimento e di secrezione endocrina.

Di seguito analizzeremo separatamente le singole funzioni ascritte allo stomaco.

## **Motilità**

Lo stomaco schematicamente può essere assimilato a una bisaccia asimmetrica e tale asimmetria trova giustificazione nelle diverse funzioni di ogni sua porzione.

Innanzitutto, il fondo e il corpo, le parti più capienti, hanno funzione di reservoir e contribuiscono attivamente alla progressione del bolo alimentare mediante contrazioni toniche prolungate.

All'ingresso del bolo alimentare, avviene un rilasciamento della parete gastrica, con stiramento delle pliche mucose, tale da incrementare notevolmente il volume endoluminale, senza particolare incremento della pressione intragastrica.

A livello del corpo gastrico, lungo la grande curvatura, sembra localizzato un pacemaker della motilità gastrica. Esso genera potenziali con una frequenza di circa 3 cicli/minuto che progrediscono sia circonfenzialmente sia distalmente e aumentano in ampiezza e in velocità in direzione del piloro. Questi potenziali scatenano contrazioni peristaltiche nella parte distale del corpo e dell'antro e determinano il rimescolamento e la frammentazione degli alimenti solidi, fino a che questi vengono ridotti a particelle di pochi millimetri di grandezza.

Lo sfintere pilorico si apre periodicamente per consentire il passaggio di liquidi e di boli semisolidi e, immediatamente dopo tale passaggio, si chiude impedendo il reflusso dal duodeno. L'antro, il piloro e la prima porzione duodenale, infatti, funzionano in modo coordinato, cosicché la loro contrazione sequenziale determina la progressione del bolo alimentare. Il rigurgito dal duodeno viene in larga parte impedito dalle contrazioni più prolungate del piloro. Ogni onda peristaltica produce il passaggio in duodeno di circa 5 mL di chimo, ma la facilità e la rapidità di svuotamento dello stomaco sono direttamente proporzionali alla fluidità del chimo.

I recettori duodenali riducono la velocità dello svuotamento dello stomaco e ne rallentano la motilità mediante controllo neuro-ormonale. Lo svuotamento gastrico è regolato da numerosi fattori, quali il tono vagale, il grado di continenza dello sfintere pilorico, la distensione del duodeno, l'osmolarità e l'acidità del chimo che giunge in duodeno, nonché il suo contenuto proteico e lipidico. Infatti, una composizione del cibo ricca di carboidrati determina un rapido svuotamento gastrico, mentre più lento è lo svuotamento in caso di alimentazione ricca di proteine e, soprattutto, grassi. Infatti, i grassi

che giungono a contatto del duodeno determinano inibizione vagale e stimolazione dell'increzione degli ormoni inibenti la motilità gastrica (colecistochinina e secretina). D'altra parte, se i liquidi vengono svuotati più rapidamente (circa 15 min), i solidi digeribili più lentamente (30 min-2 ore) e i cibi non digeribili, come le fibre, solo dopo molte ore.

Inoltre, l'ingresso del chimo in duodeno determina il *riflesso enterogastrico* che diminuisce la motilità gastrica: esso ha una componente meccanica, da distensione della parete duodenale, e una componente ormonale indotta dalla secrezione di GIP (*peptide inibitore gastrico*).

A conferma che il sistema vagale faccia da mediatore alla cinetica gastrica e al rilasciamento dello sfintere pilorico, la sua compromissione (anche iatrogena) determina rallentamento dello svuotamento gastrico.

L'attività elettrica e motoria del duodeno è coordinata con quella dell'antro gastrico e del piloro. La coordinazione antro-duodenale consiste nell'insorgenza di brevi scariche di 1-3 contrazioni duodenali in corrispondenza di una contrazione antrale. Tale meccanismo è controllato dal pacemaker gastrico, mentre le contrazioni duodenali di ogni sequenza dipendono da un pacemaker duodenale.

L'interruzione dell'innervazione estrinseca di stomaco e duodeno non comporta alcuna alterazione del meccanismo di coordinazione, che invece viene meno alla perdita di integrità della regione pilorica. La coordinazione antro-duodenale regola lo svuotamento gastrico, limitando il volume evacuato dallo stomaco, e impedisce il reflusso gastro-duodenale.

## **Secrezione acido-peptica gastrica**

La mucosa gastrica secerne una quantità variabile tra 500 e 3.000 mL di succo al giorno. Esso è costituito da muco, acqua, elettroliti (tra cui prevalgono  $H^+$  e  $Cl^-$ ), pepsinogeni I e II e fattore intrinseco e contribuisce specificatamente a due funzioni: barriera gastrica e digestione. Quest'ultima sarà discussa separatamente.

La **barriera mucosa gastrica** consiste in uno strato mucoso di circa 0,2 mm che ricopre la tonaca mucosa; essa protegge l'epitelio gastrico dall'insulto dell' $HCl$  e si compone di glicoproteine e peptidoglicani ad alto peso molecolare (quindi molto viscosi) e di bicarbonato. Le mucoproteine costituiscono un gel di rivestimento che ricopre la superficie mucosa gastrica: esso è impermeabile agli enzimi proteolitici e poco permeabile all'acqua. Di conseguenza, se nel lume gastrico il pH arriva a 2, all'interno del gel vicino il pH può raggiungere valori fisiologici (intorno a 7) e ciò impedisce anche la retrodiffusione degli ioni idrogeno secreti nel lume. La componente

glicoproteica del muco contribuisce inoltre a neutralizzare le pepsine, prevenendone l'azione digestiva sulla mucosa. Infine, il rapido turnover delle cellule epiteliali dello stomaco garantisce la rapida riparazione delle eventuali lesioni dovute all'azione aggressiva del succo gastrico.

Il *muco* viene secreto dalle cellule mucose superficiali antrali e fundiche, dalle ghiandole della regione pilorica e dalle cellule mucose del colletto delle ghiandole distribuite in tutto lo stomaco. L'*HCl* invece viene secreto dalle *cellule parietali* delle ghiandole del corpo gastrico e la sua quantità in condizioni di stimolazione massimale è proporzionale al numero delle unità secernenti presenti nello stomaco. Lo stimolo vagale determina produzione di HCl da parte delle cellule parietali delle ghiandole fundiche e induce le cellule G antrali a liberare gastrina, ormone in grado di stimolare a sua volta la produzione di HCl.

Come dimostrato da test funzionali, l'innervazione vagale controlla una quota significativa ( $> 70\%$ ) della secrezione acida.

Anche l'*istamina* (spesso utilizzata proprio per indurre la secrezione durante test funzionali) stimola in maniera potente la secrezione acida, con effetto mediato da  $H_2$ -recettori delle cellule acidosecernenti. Tra gli altri fattori in grado di stimolare l'attività secretoria acida gastrica si ricordano l'*ipoglicemia* (anche da somministrazione di *insulina*), l'*alcol* e la *caffaina* (gli ultimi due agiscono direttamente sulla mucosa).

La secrezione acida viene inibita dal GIP e da altri ormoni prodotti dalla mucosa duodenale e intestinale.

La stimolazione della secrezione acida gastrica avviene in tre fasi distinte: cefalica, gastrica e intestinale, combinate fra loro.

Nella *fase cefalica* (a cui si attribuisce il 20-30% circa dell'intero processo secretivo), le fibre vagali eccitate da stimolazioni visive, olfattive o ideative (mediate dai centri dell'appetito a livello dell'amigdala e dell'ipotalamo) stimolano le cellule parietali, le cellule principali e le cellule antrali a secernere rispettivamente HCl, pepsinogeno e gastrina.

La *fase gastrica* (responsabile di oltre il 50% del processo secretivo) è caratterizzata dalla secrezione di HCl, indotta dall'ingresso del bolo alimentare nello stomaco e dipende sia dal tipo sia dalla quantità di bolo; essa è probabilmente mediata dalla liberazione di gastrina.

La *fase intestinale* della secrezione di HCl è attribuibile alla gastrina intestinale, ma è sicuramente di minor rilievo rispetto alle precedenti.

Analogamente anche l'*inibizione della secrezione acida* comprende tre fasi: una fase cefalica, in cui la stimolazione vagale cerebrale, visiva o

olfattiva diminuisce, una fase gastrica (antrale), in cui la diminuzione del pH nell'antro determina inibizione della liberazione di gastrina, e una fase intestinale, in cui la distensione dell'intestino tenue provocata dagli alimenti evoca un riflesso inibitorio.

Inoltre, i grassi, i carboidrati e l'acidità nel duodeno inibiscono la secrezione acida e di pepsinogeno e la motilità gastrica, tramite la secrezione di GIP e colecistochinina.

Anche le *prostaglandine* contribuiscono all'attività inibitoria sulla pompa protonica, svolgendo contemporaneamente un'azione citoprotettiva per la stimolazione delle cellule mucipare.

Una funzione ulteriore da attribuire alla secrezione acida dello stomaco è quella del *controllo della crescita dei batteri* presenti negli alimenti, che, per la maggior parte, vengono uccisi proprio dall'acidità del succo gastrico. Infatti, la flora microbica gastrica (inferiore a 1.000 batteri/mL di succo gastrico) è costituita dalle specie più acido-resistenti (streptococchi, lactobacilli, anaerobi, quali il peptostreptococco e il *Fusobacterium*, e alcuni miceti): un aumento del pH gastrico può determinare un incremento della microflora gastrica, talora clinicamente rilevante.

## Digestione

Innanzitutto va specificato che a livello gastrico avviene l'*assorbimento* diretto di alcune sostanze (per es. acqua e alcol etilico).

Lo stomaco è il primo vero distretto dell'apparato gastroenterico interessato dalla fase digestiva, particolarmente per le proteine e i lipidi. Infatti, la digestione degli zuccheri, innescata fin dalla secrezione salivare della ptialina ( $\alpha$ -amilasi), a livello gastrico viene limitata dal pH acido, mentre di seguito continua nell'ambiente duodenale e intestinale (a pH più elevati) a opera dell'amilasi pancreatica.

Il succo gastrico esplica i suoi effetti digestivi mediante l'HCl e i suoi enzimi. L'HCl secreto dallo stomaco produce un pH acido essenziale per l'attivazione di alcuni enzimi e partecipa al metabolismo del ferro, riducendo il ferro trivalente (ione ferrico) in ferro bivalente (ione ferroso), quindi in una forma assorbibile da parte della mucosa duodenale e digiunale. Tale assorbimento si rileva determinante per l'emopoiesi, così come l'assorbimento della vitamina B<sub>12</sub> che, pur verificandosi prevalentemente nell'ileo terminale, richiede anch'essa l'intervento da parte dello stomaco mediante la secrezione del fattore intrinseco dalle cellule parietali gastriche, quest'ultima proporzionale al grado di ipercloridria.

Di seguito si riportano gli enzimi che più di altri contribuiscono alla funzione digestiva dello stomaco.

■ **Pepsinogeno:** secreto come proenzima inattivo, in due tipi differenti ma analoghi (il tipo I viene prodotto a livello corpo-fondo, mentre il tipo II è secreto da tutta la mucosa gastrica e dal duodeno); nell'ambiente acido si trasforma in *pepsina*, che determina la rottura dei legami peptidici delle proteine, dando luogo alla formazione di peptidi di basso peso molecolare (peptoni). Va specificato tuttavia che l'azione proteolitica della pepsina può essere vicariata da quella degli enzimi proteolitici prodotti dal pancreas e dagli enterociti.

■ **Lipasi gastrica:** svolge attività lipolitica, sicuramente inferiore a quella attribuita alla lipasi pancreatica, il più importante enzima lipolitico.

■ **Gelatinasi:** induce la liquefazione della gelatina.

■ **Rennina:** enzima appartenente alla classe delle idrolasi, deputato alla digestione della caseina presente nel latte.

Anche il duodeno contribuisce al processo digestivo, ma la sua scarsa produzione di secrezioni ne rende piuttosto modesta la funzione digestiva. L'azione principale del succo duodenale rimane quella di proteggere la mucosa duodenale dall'acidità del chimo e di preparare un ambiente idoneo all'azione degli enzimi digestivi. La secrezione (regolata dalla gastrina, dalla secretina e dalla colecistochinina) è limitata esclusivamente al prodotto delle ghiandole di Brunner, un liquido viscoso debolmente alcalino che contiene enzimi digestivi (enterochinasi, glucoamilasi, aminopeptidasi) in grado di indurre l'attivazione del tripsinogeno prodotto dal pancreas e la scissione di polisaccaridi e polipeptidi.

A livello della seconda porzione confluiscono nel duodeno il succo pancreatico e la bile che innescano i processi più determinanti ai fini di una digestione efficace. I costituenti alcalini del succo pancreatico neutralizzano l'acidità gastrica, mentre gli enzimi digestivi in esso contenuti (amilasi, tripsina, lipasi, carbossipeptidasi, elastasi, fosfolipasi, ribonucleasi, desossiribonucleasi) provvedono alla scissione idrolitica dei glucidi, dei peptidi, dei lipidi e di altre macromolecole organiche.

Peraltro, la bile, alcalina anch'essa, contribuisce alla neutralizzazione dell'acidità gastrica e i sali in essa contenuti (sali biliari) emulsionano i lipidi, attivano la lipasi intestinale e ne favoriscono quindi l'assorbimento a livello del tenue.

## **Secrezione ormonale**

Lo stomaco e il duodeno sono sede della secrezione di numerosi ormoni che determinano effetti sulla secrezione gastrica, biliare e

pancreatica, sulla motilità gastro-intestinale, sul metabolismo nonché sull'increzione di altri ormoni.

Di seguito si riportano i principali ormoni di origine gastrica e duodenale.

■ **Gastrina:** ormone di cui si conoscono diverse forme molecolari (da 14 a 68 aminoacidi), è secreta dalla mucosa antrale, dalla duodenale e, in piccolissime quantità, dall'intestinale. La gastrina esercita una stimolazione potente dell'attività di secrezione di HCl da parte delle cellule parietali e determina anche aumento della motilità dell'antrò. La normale concentrazione plasmatica di gastrina a digiuno si attesta intorno a valori  $< 200$  pg/mL.

■ **Secretina:** è liberata dalle cellule endocrine del duodeno e della prima parte dell'intestino tenue a seguito del passaggio di chimo acido e acidi grassi liberi; essa induce la secrezione di succo pancreatico acquoso e ricco di bicarbonati, diminuisce la secrezione acida gastrica e potenzia l'azione della colecistochinina.

■ **Colecistochinina (o pancreozimina):** viene secreta dalla mucosa del duodeno e della prima parte del tenue (in presenza di acidi grassi, peptidi, calcio e idrogenioni nel lume duodenale), inibisce lo svuotamento gastrico e induce la contrazione della cistifellea e la secrezione di succo pancreatico; incrementa l'azione della secretina sulla secrezione di succo pancreatico alcalinico e stimola la secrezione di glucagone.

■ **GIP:** è secreto dalla mucosa del duodeno e del digiuno in presenza di glucosio e grassi nel lume duodenale. Esso induce la secrezione di insulina e riduce la motilità e l'attività secretoria dello stomaco.

■ **VIP (polipeptide intestinale vasoattivo):** viene prodotto da cellule endocrine dello stomaco, del duodeno e del primo tratto del tenue. Esso stimola la secrezione intestinale di elettroliti e acqua, inibisce la secrezione acida e la motilità dello stomaco. Collateralmente induce vasodilatazione periferica.

■ **Motilina:** è un polipeptide secreto dalla mucosa duodenale (in risposta a cambiamenti di pH nella prima porzione digiunale) che stimola ciclicamente la muscolatura liscia intestinale per intensi fenomeni di peristalsi gastroduodenale; aumenta peraltro il tono dello sfintere esofageo inferiore prevenendo eventuali reflussi gastroesofagei.

■ **Bombesina:** secreta dallo stomaco e in minor parte dal duodeno e

dal rimanente tubo digerente, induce un aumento dell'increzione gastrinica e della motilità dell'intestino tenue e delle vie biliari.

■ **Somatostatina:** isolata dall'ipotalamo, ma anche a livello del pancreas, della mucosa dello stomaco, del duodeno e dell'intestino, inibisce l'attività del pancreas esocrino, la secrezione e la motilità dello stomaco, l'increzione di secretina, GIP, VIP e motilina.

■ **Sostanza P:** è reperibile nelle cellule nervose e in cellule endocrine della mucosa del tubo digerente, ove sembra agire localmente (senza essere riscontrata in circolo). Essa induce la contrazione della muscolatura liscia dell'intestino, aumentandone la motilità.

■ **Enteroglucagone:** è secreto dalla mucosa duodenale e del rimanente tubo digerente in risposta alla presenza di peptidi e aminoacidi nel lume. Esso facilita lo svuotamento dell'intestino quando il glucosio va a contatto con le pareti duodenali, inibisce localmente la funzione digestiva e induce la produzione di insulina.

■ **Grelina:** ormone peptidico prodotto dalle cellule del fondo della mucosa gastrica (ma anche dal pancreas e dall'ipotalamo), stimola la produzione di ormone somatotropo e interviene nella regolazione del bilancio energetico, stimolando la sensazione di fame.

## Esami di laboratorio e strumentali

Il ricorso a esami di laboratorio e a indagini strumentali è indispensabile per accertare la diagnosi e guidare la strategia terapeutica delle malattie dello stomaco e del duodeno. Gli esami diagnostici possono essere classificati come funzionali e morfologici: i primi mirano alla valutazione delle funzioni gastriche sopra descritte (soprattutto della capacità secretiva), i secondi alla verifica di eventuali danni d'organo (talora possono dare informazioni anche sulla motilità gastrica).

I principali test funzionali sono la valutazione della secrezione acida gastrica e il dosaggio della gastrinemia, mentre gli esami morfologici più utilizzati fanno capo all'endoscopia digestiva, con le metodiche a essa associate (esofago-gastro-duodenoscopia, ecoendoscopia) e alla radiologia, con le relative tecniche disponibili (studio del transito del primo tratto del tubo digerente con pasto radiopaco, ecografia addominale, tomografia computerizzata dell'addome, angiografia del distretto splancnico).

A essi aggiungiamo la **ricerca del sangue occulto nelle feci**, un esame specifico che in caso di positività esprime indirettamente (cioè



senza possibilità di visualizzare e tantomeno localizzare) la presenza di danno d'organo come indice di stillicidio ematico nel tubo digerente. Lo stomaco e il duodeno sono tra le sedi più frequenti di sanguinamento.

### **Valutazione della secrezione acida gastrica**

La secrezione acida basale (BAO, Basal Acid Output) rappresenta la quantità di acido cloridrico secreto in un'ora misurata in mEq, al mattino, con il paziente a digiuno da almeno 8-10 ore. In soggetti adulti e sani, il valore normale del BAO si attesta tra 1 e 5 mEq/ora. La produzione acida massimale (MAO, Maximal Acid Output) è invece la quantità di acido cloridrico secreta nell'ora seguente uno stimolo secretivo indotto (normalmente si utilizza la pentagastrina, un polipeptide gastrinosimile, con azione che si esaurisce entro un'ora e che risulta priva di effetti collaterali). In soggetti adulti e sani, il valore normale del MAO è mediamente di 30 mEq/ora negli uomini e 20 mEq/ora nelle donne.

### **Dosaggio della gastrinemia**

I valori normali della gastrinemia sono compresi tra 50 e 200 pg/mL. Essi possono triplicarsi dopo un pasto proteico e tendono a essere elevati in ogni caso di ipocloridria. Anche la distensione dello stomaco determina incremento della gastrinemia, in conseguenza dello stiramento della parete gastrica.

Si possono eseguire prove di stimolazione dell'increzione gastrinica mediante pasto standard, ipoglicemia indotta con insulina o somministrazione di calcio. Per i test di inibizione dell'increzione gastrinica si utilizza invece somministrazione di secretina o glucagone.

### **Esame endoscopico**

L'esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS) mediante endoscopio a fibre ottiche consente di esaminare il primo tratto del tubo digerente, generalmente fino alla seconda porzione duodenale, in modo semplice, rapido e, anche se invasivo, non particolarmente rischioso. L'EGDS raggiunge livelli di sensibilità e specificità diagnostica molto elevati (vicini al 100%) per quanto concerne la maggior parte delle patologie gastro-duodenali. Essa infatti consente la visione diretta della mucosa e l'esecuzione di prelievi biotipici sulle lesioni eventualmente presenti (Fig. 19.6).

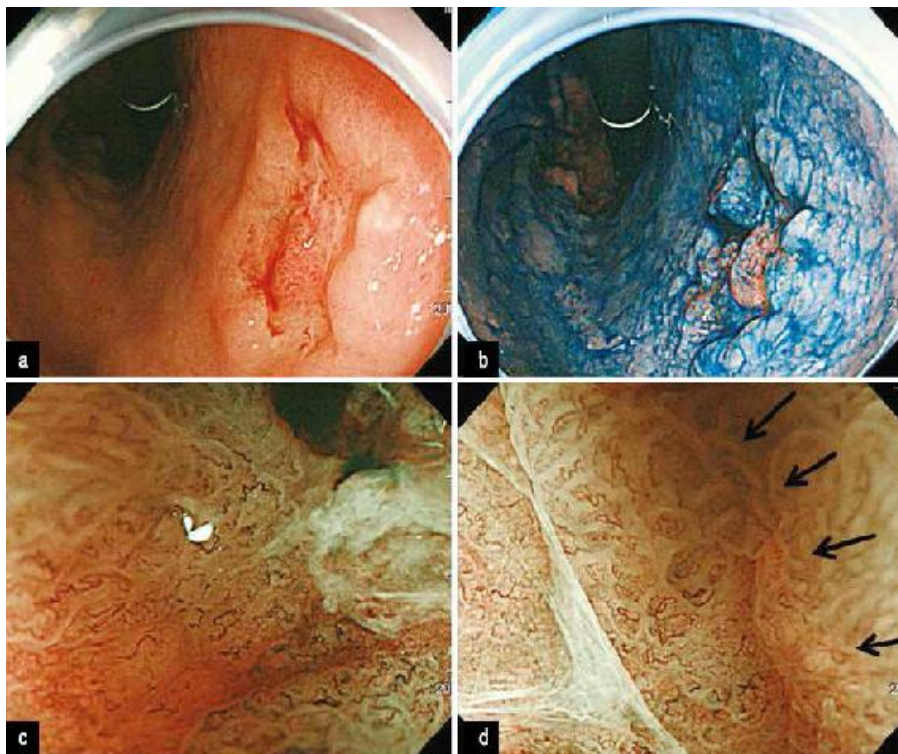


**Fig. 19.6.** Carcinoma gastrico primitivo. (a) Visualizzazione a luce bianca di una lesione depressa con formazione nodulare nel suo contesto; (b) cromoendoscopia; (c) ingrandimento endoscopico con *narrow-band imaging* che evidenzia perdita di struttura mucosale sottile, perdita di rete capillare subepiteliale e presenza di un'irregolare configurazione microvascolare; (d) al margine del carcinoma, si nota una linea di demarcazione (freccie). (Da: Cho WY, Jang JY, Lee DH; The Endoscopic Technology and Investigation Study Group. Recent Advances in Image-enhanced Endoscopy. Clin Endosc 2011 Dec;44(2):65-75.)

L'EGDS rappresenta il gold standard per la diagnosi delle patologie del primo tratto digestivo e l'unica sua controindicazione è la perforazione (anche solo presunta) del tratto in esame. Sicuramente, l'EGDS consente di individuare lesioni mucose gastro-duodenali anche non identificabili radiologicamente.

Oggi l'endoscopia si avvale di ulteriori metodiche che massimizzano l'imaging acquisibile: due progressi indiscutibili in tal senso sono stati la *cromoendoscopia* e la *narrow band imaging (NBI)*.

La cromoendoscopia consiste nell'irrigazione della mucosa con coloranti vitali (come il liquido di Lugol, il blu di metilene o il blu di toluidina) in corso di esame endoscopico: ciò consente di differenziare meglio ogni eventuale lesione dalla mucosa normale circostante.

La NBI (ossia l'endoscopia con immagini a banda stretta), invece, consiste in un vero e proprio "telescopio" che, attraverso speciali filtri,

emette luce con due specifiche lunghezze d'onda (415 nm, blu, e 540 nm, verde), in grado di essere riflessa a una profondità di qualche decina di micron rispetto alla superficie della mucosa e di essere assorbita dall'emoglobina presente nei vasi sanguigni ivi presenti. Semplificando, quindi, la NBI risulta capace di rilevare immagini distinte della mucosa, aumentando il contrasto tra la superficie e, per esempio, i vasi sanguigni sottostanti. Tale tecnologia permette di migliorare la capacità diagnostica di una tradizionale endoscopia, fino a rendere l'immagine ottenuta simile a quella di un preparato istologico.

Come accennato, la visualizzazione endoscopica, con ulteriore specificità se condotta su guida cromoendoscopica o NBI, consente durante la stessa procedura anche l'esecuzione di numerosi prelievi biotici al fine di ottenere una diagnosi istologica delle lesioni eventualmente riscontrate. Inoltre, la guida endoscopica facilita il campionamento di preparati per citologia tramite *brushing* (spazzolamento) della mucosa alterata.

Ancora, l'esame endoscopico è in grado di chiarire rapidamente e con quasi assoluta certezza la sede e la natura di un sanguinamento del primo tratto del tubo digerente così come di una stenosi organica determinante occlusione intestinale. In questi casi, al vantaggio diagnostico, l'endoscopia unisce valide possibilità terapeutiche (endoscopia operativa) (Fig. 19.7): emostasi di lesioni sanguinanti mediante diatermocoagulazione o applicazione di clip, scleroterapia e legatura di varici esofagee e del fondo gastrico, polipectomia endoscopica (oggi estesa fino a dissezioni mucose e sottomucose per lesioni superficiali), rimozione di corpi estranei, dilatazione o posizionamento di *stent* in sede di stenosi.

- **DIAGNOSI ENDOSCOPICA**

(biopsia, *brushing*, *narrow band imaging*, cromoendoscopia, ecografia endoscopica)

- **ENDOSCOPIA OPERATIVA**

(emostasi di lesioni sanguinanti mediante diatermocoagulazione o applicazione di clip, scleroterapia e legatura di varici esofagee e del fondo gastrico, polipectomia e mucosectomia, rimozione di corpi estranei, dilatazione o posizionamento di *stent* in sede di stenosi)

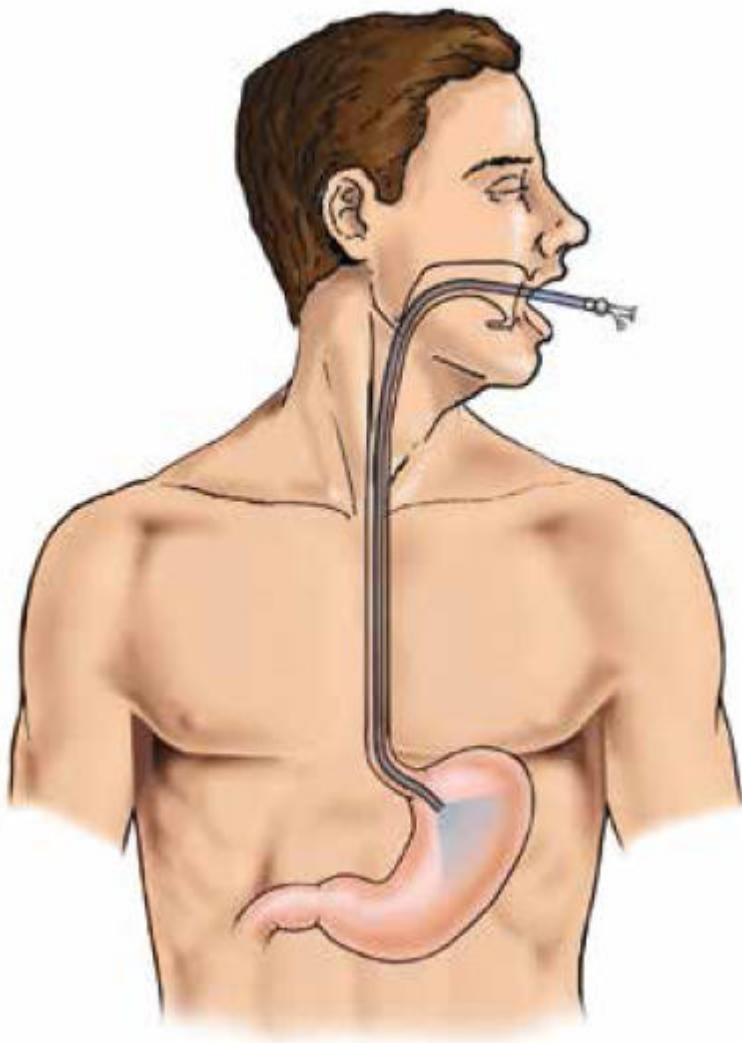


**Fig. 19.7.** Campi di applicazione della gastro-duodenoscopia.

Soprattutto in ambito oncologico, fino a pochi anni fa, l'endoscopia rappresentava soltanto un esame in grado di consentire la diagnosi della natura neoplastica, di una lesione, senza l'ambizione di garantire dettagli ai fini di una corretta *stadiazione* della stessa. L'applicazione di una sonda ecografica all'estremità di un endoscopio ha superato anche questo limite. L'*ecografia endoscopica* (EUS, Endoscopic UltraSound), infatti, oggi consente di ottenere una visualizzazione ecografica degli strati profondi della parete dello stomaco (così come per altri visceri cavi) nonché degli organi contigui, in corrispondenza o meno di una lesione visualizzata sulla mucosa. Il dettaglio

ecografico disegna con accuratezza elevata gli esatti strati disegnati dalle tonache che compongono la parete del viscere (I strato: interfaccia acustica, II strato: mucosa, III strato: sottomucosa, IV strato: muscolare propria, V strato: sierosa) (Fig. 19.8). Su guida di tale imaging è altresì possibile raggiungere con sottili aghi da biopsia anche le lesioni perigastriche, così da ottenerne un campione per esame citologico o istologico.

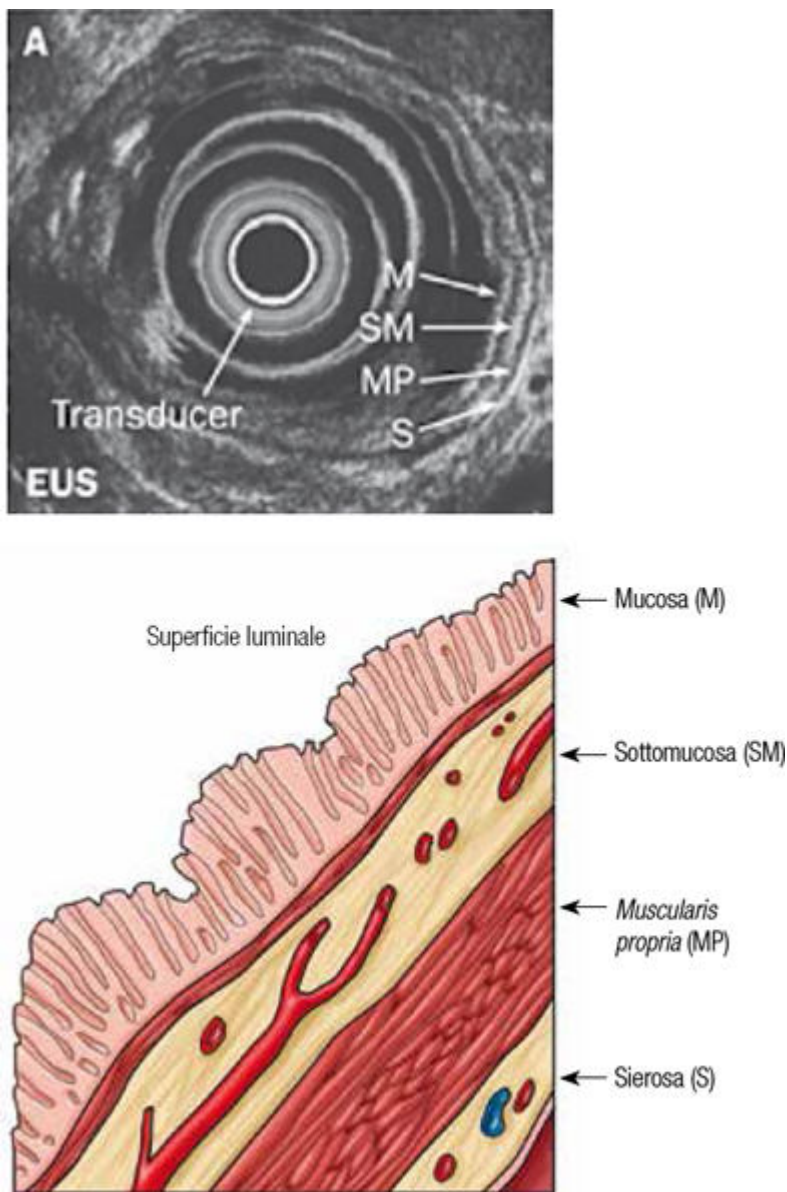


**Fig. 19.8.** Visualizzazione ecoendoscopica della parete gastrica con i relativi strati.



## Esame radiologico con mezzo di contrasto radiopaco

L'espansione dell'endoscopia e il suo potenziato potere di risoluzione hanno fatto sì che la valutazione radiologica dello stomaco e del duodeno con mezzo di contrasto sia diventata un esame sicuramente meno utilizzato rispetto al passato. Infatti, seppur sia in grado di evidenziare le lesioni che modifichino la morfologia, il disegno plicale, la motilità e il tempo di svuotamento dello stomaco, tale esame non consente in alcun modo la visualizzazione diretta della lesione così come le possibilità biottiche. Spesso pertanto la sua esecuzione deve obbligatoriamente prevedere un'integrazione endoscopica successiva.

Nel dettaglio, l'esame viene condotto somministrando mezzo di contrasto (una sospensione di bario o, quando vi è rischio di fuoriuscita del contrasto dal tubo digerente, un mezzo di contrasto iodato idrosolubile come il *Gastrografin*) per bocca o mediante sondino naso-gastrico (posizionato preliminarmente nei pazienti non in grado di collaborare o impossibilitati alla deglutizione). Il mezzo di contrasto vernicia la mucosa dello stomaco e del duodeno e l'utilizzo contestuale di gas (*doppio contrasto radiologico e gassoso*) aumenta la distensione della parete nonché il contrasto della sua superficie rispetto al lume. In questo modo, le lesioni ulcerative saranno identificate da un'immagine di *plus* (area di raccolta di mezzo di contrasto più marcata e profonda rispetto alla verniciatura superficiale della parete), mentre quelle rilevate produrranno un'immagine di *minus* (area non contrastata che protrude nel lume ripieno di contrasto) (Fig. 19.9). Benché questi principi spesso trovino riscontro clinico, le lesioni mucose superficiali possono sfuggire pure all'attento occhio di un radiologo esperto.

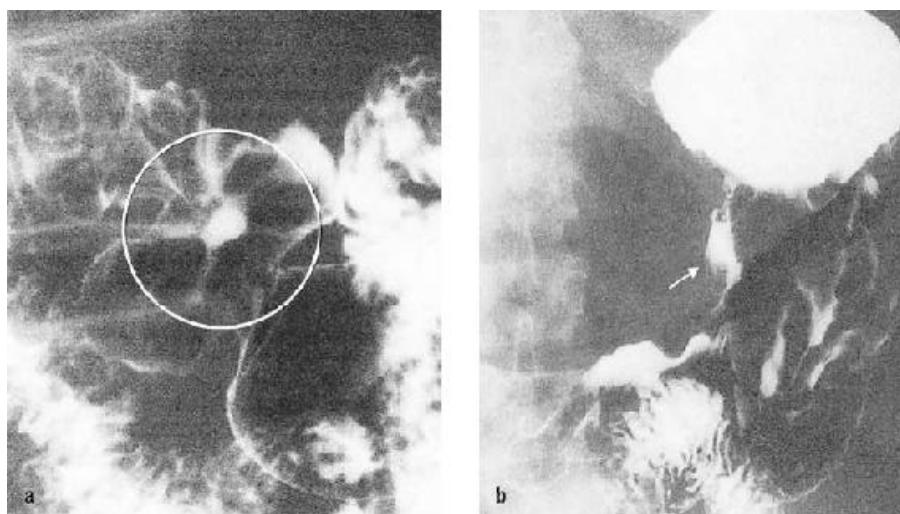


**Fig. 19.9.** Esame dello stomaco-duodeno con pasto opaco baritato. (a) Ulcera

duodenale evidente come immagine di *plus*, con pliche convergenti a raggiera della mucosa circostante; deformazione del bulbo; (b) neoplasia gastrica ulcerata. Il mezzo di contrasto evidenzia un'immagine di *plus in minus* a livello della piccola curva gastrica.

Quindi, più ancora che per le lesioni superficiali, l'esame radiologico con mezzo di contrasto può essere utile per evidenziare le anomalie morfologiche dello stomaco e del duodeno, le compressioni estrinseche, eventuali fistolizzazioni, nonché alcune patologie rare che alterino il profilo viscerale (per es. diverticoli). Dal punto di vista funzionale, l'esame radiologico, poiché condotto con acquisizioni sequenziali, è utile anche per evidenziare la continenza dello sfintere cardiaco, il funzionamento dello sfintere pilorico e le modalità (coordinazione ed elasticità della parete) e la velocità di svuotamento dello stomaco.

In regime d'urgenza, anche l'esame radiologico diretto (cioè senza mezzo di contrasto) dell'addome può rivelarsi utile. In caso di occlusione intestinale, può documentare un livello idroaereo in sede sottodiaframmatica sinistra (segno di gastrectasia) o nell'evenienza di una perforazione gastrica o duodenale può evidenziare la comparsa di falde di gas libero, in sede antideclive (prevalentemente sotto il diaframma) (Fig. 19.10).

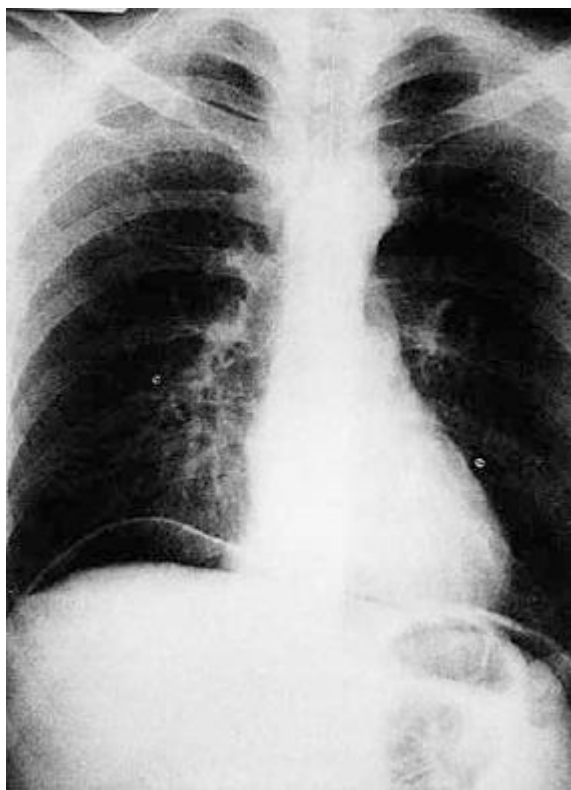


**Fig. 19.10.** Radiografia diretta che evidenzia la presenza di gas libero sottodiaframmatico in seguito a perforazione di ulcera gastrica.

## **Ecografia e TC dell'addome**

A meno di grossolane lesioni a partenza gastrica o duodenale, l'ecografia addominale aggiunge pochi dettagli in tale contesto, anche in regime d'urgenza. In ambito oncologico, l'ecografia può risultare utile per integrare la stadiazione con lo studio del fegato, delle stazioni linfonodali celiache e della cavità peritoneale (per l'eventuale presenza di ascite), sedi di possibili localizzazioni metastatiche.

Sicuramente, l'esame ritenuto gold standard per una stadiazione di neoplasie a partenza gastrica o duodenale è la tomografia computerizzata (TC) dell'addome con mezzo di contrasto endovascolare. Anche se non dotata di accuratezza molto elevata, essa può essere considerata un buon compromesso per la stadiazione sia del grado di coinvolgimento dell'organo d'origine e dei linfonodi vicini sia dei distretti distanti per eventuale presenza di lesioni secondarie.

Generalmente, la TC non viene utilizzata per valutare lesioni endoluminali superficiali (anche se attualmente la disponibilità di macchine multistrato, di protocolli di acquisizione specifici e di tecniche di distensione della parete gastrica ne hanno aumentato l'accuratezza anche in tale ambito), ma trova indicazione per lo studio di patologie gastriche o duodenali che possano anche coinvolgere gli organi e i distretti vicini, pure nel contesto dell'urgenza (in cui mostra sicuramente maggior potere di risoluzione dell'esame radiologico diretto).

## **Arteriografia selettiva del tronco celiaco e dell'arteria mesenterica superiore**

Rappresenta lo studio della vascularizzazione arteriosa dei vasi deputati al distretto gastro-duodenale. Viene effettuata mediante accesso femorale e trova indicazione specifica per identificare la sede del sanguinamento nel caso di emorragia digestiva acuta, occulta anche dopo EGDS. È un esame diagnostico che può essere seguito da una fase operativa, che si spinge all'emostasi mediante embolizzazione del vaso afferente alla lesione sanguinante. Questa procedura tuttavia deve essere posposta, innanzitutto, a un tentativo di emostasi endoscopica e, in secondo luogo, a uno studio TC mirato al sistema arterioso (angio-TC).



## Stenosi ipertrofica del piloro

La stenosi ipertrofica del piloro può presentarsi nel lattante e solo più raramente nell'adulto (Fig. 19.11).

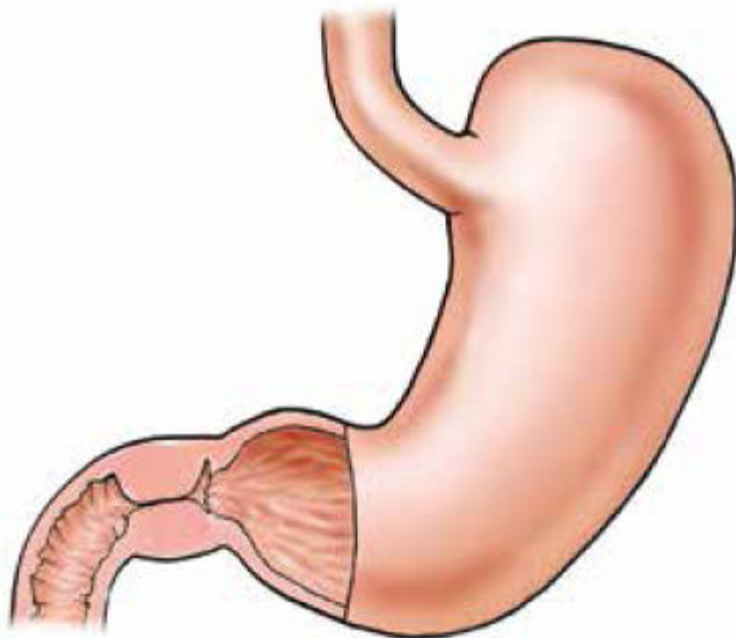


**Fig. 19.11.** Stenosi ipertrofica del piloro.

■ **Ipertrofia pilorica nel lattante:** è la più comune patologia chirurgica neonatale e costituisce sempre indicazione a chirurgia d'urgenza.

È più frequente nei neonati di sesso maschile, con una ratio M:F di 8:1. Essa spesso si manifesta nei nati prematuri, ma la sua eziopatogenesi sembra legata a un fattore ereditario, così come all'assunzione di macrolidi nel periodo perinatale, sia da parte materna sia infantile. La stenosi è determinata da ipertrofia dello strato circolare della muscolatura del piloro, che costituisce un manicotto di 5-6 mm ostruente concentricamente il piloro. La sintomatologia esordisce solitamente nella seconda o terza settimana di vita, ma può essere già presente alla nascita. Il bambino presenta frequenti episodi di vomito abbondante, mai biliare, che arriva progressivamente a manifestarsi dopo ogni poppata. La difficoltà all'alimentazione comporta un rapido decadimento delle condizioni generali. Solitamente l'esame obiettivo dell'addome permette di palpare, al disotto dell'arcata costale destra, la presenza di una tumefazione di consistenza dura, corrispondente al piloro ipertrofico.

La diagnosi è solitamente clinica e trova conferma dall'ecografia addominale prima ancora che dall'endoscopia.

La terapia è chirurgica e consiste nella piloromiotomia extramucosa.

■ **Stenosi ipertrofica del piloro nell'adulto:** è una malattia rara, di cui si distinguono la forma ipertrofica pura, di origine costituzionale, verosimile manifestazione tardiva dell'ipertrofia congenita, e la forma scleroinfiammatoria, più frequente e su base flogistica. In entrambi i casi, il canale pilorico presenta pareti ispessite per ipertrofia della tonaca muscolare. Nella forma scleroinfiammatoria si riscontra anche la presenza di fibrocellule connettivali, di linfociti e plasmacellule. Gli episodi occlusivi sono preceduti solitamente da distensione addominale e senso di peso epigastrico postprandiale, eruttazione e frequenti episodi di pirosi e rigurgito. Quando si instaura la stenosi compaiono dolore epigastrico e vomito alimentare. L'esame radiologico con pasto baritato evidenzia l'allungamento e la stenosi del canale pilorico con gastrectasia a monte. Il processo diagnostico deve differenziare necessariamente tale quadro dalle stenosi neoplastiche del canale antro-pilorico, mediante EGDS con prelievi biotici.

La terapia solitamente è chirurgica e consiste nella gastro-enteroanastomosi con bypass della stenosi o nella gastresezione (della porzione antropilorica), che consente anche una tipizzazione istologica della lesione.

## Volvolo gastrico

---

Il volvolo gastrico è una malattia rara e può essere acuto o cronico. Lo stomaco può ruotare sull'asse longitudinale (volvolo organo-assiale) o trasversalmente su una linea che va dal punto medio della piccola curvatura a quello della grande curvatura (volvolo mesentero-assiale). Il primo tipo di volvolo è più comune e si associa talvolta all'ernia iatale paraesofagea. Nel secondo caso è spesso l'*eventratio* dell'emidiaframma di sinistra che, a causa della risalita del colon, determina un basculamento dello stomaco per la trazione esercitata sul legamento gastro-colico.

Il volvolo acuto implica la comparsa improvvisa di dolore intenso ai quadranti addominali superiori, associato alla caratteristica triade di Borchardt: rigurgito salivare con conati, distensione epigastrica e impossibilità di superare il cardias con il sondino nasogastrico.

L'esame radiologico diretto dell'addome evidenzia la grossolana

distensione dello stomaco, mentre il pasto baritato dimostra l'arresto del passaggio del contrasto in corrispondenza del volvolo. Il volvolo acuto dello stomaco può regredire spontaneamente o dopo tentativo di derotazione endoscopica, ma nei casi più sfortunati può provocare lo strangolamento gastrico, con tassi di mortalità non trascurabili.

Il volvolo cronico è poco frequente e può rimanere asintomatico; spesso, tuttavia, si associa a dolore addominale intermittente, crampiforme, solitamente postprandiale.

In ogni caso il volvolo gastrico associato a ernia paraesofagea o a eventratio va trattato chirurgicamente, anche in urgenza, con gastropessi e correzione del difetto diaframmatico.

## **Rottura traumatica dello stomaco e del duodeno**

---

La rottura dello stomaco o del duodeno è rara e si verifica a seguito di traumi addominali aperti o chiusi. Nei traumi penetranti la rottura può verificarsi per lesione diretta; nel caso di traumi chiusi, invece, il meccanismo responsabile della rottura gastrica è un improvviso incremento della pressione intraddominale che comporta la lacerazione dello stomaco (trauma da scoppio).

Ancora più raramente, la rottura dello stomaco può avvenire dopo ingestione di una grande quantità di bicarbonato utilizzato a scopo digestivo; la formazione di un notevole volume di anidride carbonica a contatto con l'acido cloridrico determina l'eccessiva sovradistensione dello stomaco che, associata a ripetuti conati di vomito, può indurre la lacerazione della parete per l'improvviso aumento della pressione intragastrica.

Diversamente, nella rottura del duodeno il meccanismo traumatico è costituito generalmente dalla compressione contro il piano muscolo-vertebrale (trauma da schiacciamento).

Le lesioni dello stomaco e del duodeno si associano quasi sempre a lesioni di altri organi addominali, più spesso parenchimatosi. I traumi gastro-duodenali da strappamento sono assai rari. La presenza di una lesione traumatica dello stomaco va esclusa anche in ogni caso di trauma a livello della parte inferiore del torace, soprattutto se penetrante. Nei traumi aperti vi può essere addirittura la protrusione di visceri attraverso la breccia di parete.

La sintomatologia della rottura dello stomaco (o del duodeno intraperitoneale) è costituita da intenso dolore addominale con viva dolorabilità alla palpazione.

Frequentemente la lesione è sede di sanguinamento, che si manifesta con ematemesi e melena o enterorragia in presenza di emorragia massiva.

La presenza di peritonite chimica, che rapidamente si trasforma in batterica, induce la comparsa di segni di irritazione peritoneale. I parametri vitali possono risultare compromessi, anche fino allo shock (di natura emorragica o settica). Già le manovre semeiologiche e la radiografia diretta possono rivelare pneumoperitoneo.

Nella rottura retroperitoneale del duodeno (talora anche secondaria a procedure endoscopiche su vie biliari o pancreas), i sintomi specifici possono comparire anche a distanza di 24-36 ore dal verificarsi della lesione. La diagnosi può essere sospettata con l'esame radiologico diretto, per l'evidenza di aria retroperitoneale, ma lo spandimento di mezzo di contrasto iodato idrosolubile (*Gastrografin*) nel retroperitoneo dopo somministrazione per os conferma la presenza della lesione. Spesso un'integrazione con TC risulta utile nel definire l'entità della perforazione e delle sue conseguenze. All'insorgere di un dolore addominale improvviso e intenso, la TC comunque deve essere preferita a qualunque metodica endoscopica, che in urgenza può invece rivelarsi addirittura dannosa.

La terapia delle rotture gastro-duodenali consiste in un intervento chirurgico urgente che miri, qualora possibile, alla sutura della breccia viscerale (raffia). Tuttavia, anche tale intervento non resettivo è gravato da un'alta percentuale di complicanze e mortalità. Talvolta la diagnosi di rottura retroperitoneale del duodeno è difficoltosa anche alla laparotomia, e avviene sulla base di un reperto di raccolta liquida (spesso biliare) e di enfisema nel retroperitoneo e nel mesocolon trasverso.

## **Prolasso mucoso dello stomaco**

---

È una patologia rara, dovuta a ipertrofia delle pliche gastriche antrali che tendono a protrudere in duodeno. Si associa solitamente alla presenza di piccole ulcere del bulbo duodenale. La sintomatologia è simile a quella dell'ulcera peptica con frequenti episodi di vomito. L'esame radiologico con contrasto endoluminale mostra il prolasso delle pliche mucose dell'antro gastrico nel lume duodenale. Il riscontro è tuttavia occasionale durante endoscopia eseguita per sospetta ulcera peptica.

La terapia è generalmente conservativa.

## **Diverticoli gastrici**

---

I diverticoli dello stomaco sono rari e generalmente asintomatici e la loro diagnosi spesso è incidentale. Generalmente sono diverticoli da

pulsione, con parete costituita da mucosa e sottomucosa. La localizzazione più frequente è lungo la piccola curvatura, subito sotto il cardias. I diverticoli prepilorici sono più facilmente sintomatici per compressione o dislocazione dell'antro o del canale pilorico, oppure per sanguinamento o infiammazione.

Nella maggior parte dei casi non risulta necessaria alcuna terapia.

## **Diverticoli duodenali**

---

Dopo il colon, il duodeno è il tratto del tubo digerente che più frequentemente presenta diverticoli (Fig. 19.12) con un riscontro nel 5-10% degli esami radiologici ed endoscopici delle prime vie digestive. Anche in questo caso essi generalmente sono diverticoli da pulsione, più frequenti nei soggetti di sesso femminile oltre i 40 anni di età. La quasi totalità dei diverticoli duodenali si presenta a singola sede a livello della seconda o terza porzione duodenale, lungo la parete mediale (a distanza di 2-5 cm dall'ampolla di Vater). Le loro dimensioni variano da pochi millimetri a qualche centimetro. Diversamente, i rari diverticoli intraluminari, chiamati "a manica a vento", sono esito di un'anomalia embrionale della porzione discendente del duodeno e possono associarsi anche ad anomalie della confluenza in duodeno delle vie biliari e pancreatiche. Solo molto raramente i diverticoli duodenali si associano a sintomatologia. Alcuni pazienti riferiscono solo dolore addominale postprandiale e vaghi disturbi dispeptici, oppure dolore del tipo a colica: in ogni caso, la genesi dei disturbi raramente può essere considerata specifica, pertanto il riscontro occasionale di un diverticolo duodenale agli esami strumentali non deve far sospendere la ricerca di eventuali altre patologie del tubo digerente.

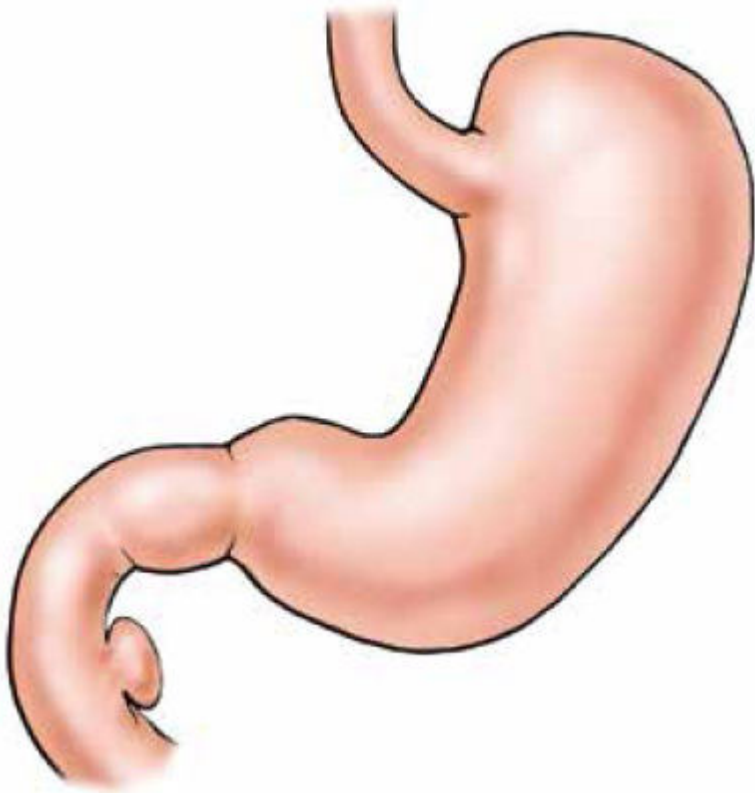


**Fig. 19.12.** Diverticolo duodenale.

Le complicanze più frequenti dei diverticoli duodenali sono l'infiammazione (diverticolite), il sanguinamento, la perforazione, l'ostruzione della via biliare principale da compressione e la pancreatite acuta. Esse possono seguire eventuali procedure endoscopiche, soprattutto se dirette all'apparato bilio-pancreatico con incannulamento della papilla (reso più difficoltoso proprio dalla presenza del diverticolo), ma possono anche verificarsi spontaneamente.

La diverticolite si manifesta con la comparsa di dolore addominale acuto, associato a febbre e a leucocitosi. A seconda dell'evoluzione dell'episodio flogistico, spesso si può associare emorragia o perforazione. Talvolta la stasi biliare nel diverticolo favorisce la formazione di calcoli diverticolari (enteroliti), composti da sali di acidi biliari. Essi possono passare nel lume intestinale e causare ileo biliare.

L'emorragia diverticolare consegue a erosione della mucosa e può essere anche di notevole gravità, soprattutto se conseguente alla perforazione del diverticolo in un grosso vaso del retroperitoneo.

Proprio la perforazione è la complicanza più temibile di un diverticolo duodenale, perché può determinare la formazione di ascessi retroperitoneali di diagnosi indaginoso, di difficile terapia, nonché gravati da un'altissima mortalità. La perforazione, oltre che nel retroperitoneo, può avvenire in un viscere contiguo (colon e colecisti, su tutti), con formazione di fistola. Più ancora dello stesso lume duodenale, i diverticoli (soprattutto quelli dell'area perivateriana) possono comprimere (o dislocare) la papilla di Vater e la testa del pancreas, determinando stasi biliare (con eventuale litiasi biliare, colangite e, nei casi più sfortunati, anche pancreatite acuta).

L'intervento chirurgico per la terapia di un diverticolo duodenale si rende necessario solo in presenza di sintomi gravi e persistenti oppure per la comparsa di complicanze. Nel caso di diverticolo di dimensioni significative, un potenziale beneficio clinico può essere fornito dalla dilatazione endoscopica del colletto del diverticolo, per facilitarne lo svuotamento.

## Bezoari

---

I bezoari sono corpi estranei che si formano nello stomaco per la concrezione degli ingestivi. I tricobezoari sono costituiti da peli o capelli che il paziente deglutisce, spesso per disturbi mentali. I fitobezoari, invece, sono costituiti da fibre vegetali che si accumulano nello stomaco dopo ingestione di grandi quantità di verdure o frutti particolarmente ricchi di cellulosa. La masticazione insufficiente (per errata abitudine alimentare o per mancanza di dentatura efficiente) può costituire un fattore predisponente. La formazione di fitobezoari ha una maggiore incidenza anche nei pazienti gastroresecati, probabilmente per una ridotta produzione di acido cloridrico e pepsina e per una minore spinta propulsiva dell'antro gastrico. La maggior parte dei bezoari rimane nello stomaco anche per periodi di tempo molto lunghi. La sintomatologia compare quando essi diventano di dimensioni e consistenza tali da obliterare il lume dello stomaco (con conseguenti nausea e vomito), con la possibilità di comprimerne la mucosa fino all'ulcerazione (e al sanguinamento o, addirittura, alla perforazione) oppure quando migrano a livello intestinale determinando sintomi occlusivi. La diagnosi viene posta con l'esame radiologico o con l'endoscopia.

Per la maggior parte, i bezoari possono essere frammentati e rimossi per via endoscopica. L'intervento chirurgico si rende necessario solo nelle rare situazioni complicate dall'ulcerazione della parete gastrica (condizionante sanguinamento o perforazione) o dall'occlusione.

## Ostruzione duodenale da compressione vascolare

Una causa rara di stenosi duodenale è rappresentata dalla sua compressione tra l'aorta e i vasi mesenterici superiori, che passano anteriormente alla terza porzione duodenale (nel contesto della radice del mesentere) (Fig. 19.13). Nei soggetti normali, il tessuto adiposo del retroperitoneo consente di preservare distanza tra l'aorta, posteriore al duodeno, e i vasi mesenterici superiori. I pazienti portatori di tale sindrome, nota come “sindrome del compasso aorto-mesenterico”, riferiscono difficoltà all'alimentazione con conseguente perdita di peso, anche cospicua. La riduzione del grasso retroperitoneale e, quindi, dell'angolo aorto-mesenterico non sembrano spiegare da sole la compressione del duodeno; verosimilmente a esse devono associarsi la presenza di un legamento di Treitz corto e rigido e/o un decorso anomalo dell'arteria mesenterica superiore.

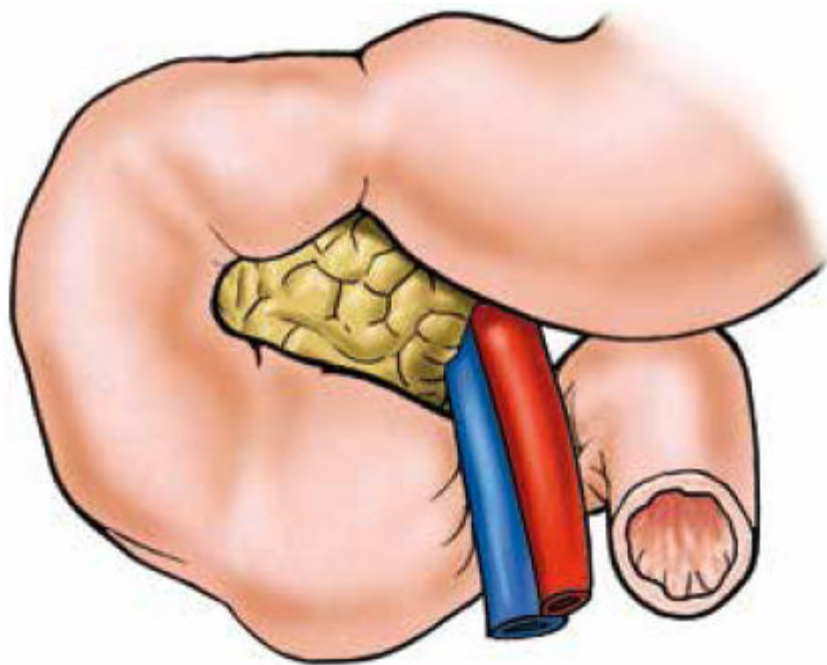


**Fig. 19.13.** Sindrome da compressione dell'arteria mesenterica superiore.

Dal punto di vista clinico si distinguono due forme di compressione vascolare del duodeno: una *acuta* e una *cronica*.

■ **Forma acuta:** spesso insorge in pazienti senza precedenti sintomi gastro-intestinali e di solito si instaura dopo condizioni che possono



alterare il rapporto delle strutture retroperitoneali in corrispondenza delle prime vertebre lombari (per es. traumi gravi, interventi chirurgici, applicazione di corsetti gessati, trazioni ortopediche sulla colonna, posizione supina protratta per lungo tempo, cospicua perdita di peso). L'esordio è caratterizzato da anoressia, senso di distensione addominale postprandiale, epigastralgia crampiforme, che può trovare sollievo dopo vomito biliare.

■ **Forma cronica:** sicuramente più frequente dell'acuta, a determinare tale forma sono descritte cause analoghe a quelle riportate per la forma acuta, ma possibilmente con esposizione più prolungata al fattore di rischio. Esiste una forma che può essere considerata primitiva, verosimilmente associata alle anomalie anatomiche sopra menzionate.

Il paziente generalmente si presenta astenico, di corporatura esile e con una sintomatologia di vecchia data o, addirittura, che persiste dall'infanzia: dispepsia, dolori epigastrici, nausea ed episodi di vomito biliare.

La sintomatologia di entrambe le forme può trovare sollievo con l'assunzione della posizione prona o del decubito laterale sinistro. Considerato che l'esame obiettivo fornisce scarsi elementi patognomonici, l'esame radiologico diretto dell'addome con la documentazione di distensione gassosa dello stomaco fino al duodeno (segno della doppia bolla) può far sospettare la sindrome. L'utilizzo del pasto baritato mostra la dilatazione delle prime due porzioni duodenali, prossimalmente al punto in cui l'arteria mesenterica superiore impronta il duodeno; il reperto scompare con l'assunzione del decubito prono o laterale sinistro, che consente il passaggio del bario. La certezza diagnostica si può ottenere con l'aortografia associata all'esame radiologico duodenale con bario o, più semplicemente, mediante angio-TC dopo somministrazione di mezzo di contrasto per os.

In prima istanza, la terapia è conservativa e pone come obiettivo l'incremento ponderale al fine di aumentare la componente di grasso retroperitoneale; nel frattempo, l'assunzione del decubito prono o laterale sinistro dopo i pasti riduce la comparsa di sintomi. Se la terapia conservativa si rivela inefficace, un approccio chirurgico con mobilizzazione del duodeno retroperitoneale e sezione del legamento di Treitz o duodeno-digiunostomia bypassante l'ostruzione potrebbe rivelarsi risolutivo.

## **Pancreas anulare**

---

È una malformazione rara (descritta più dettagliatamente nel [Capitolo](#)

25) che consiste in un anello di tessuto pancreatico che circonda a 360° la porzione discendente del duodeno (Fig. 19.14). Il pancreas anulare si riscontra più frequentemente nei feti nati dopo gravidanze complicate da polidramnios, negli affetti da sindrome di Down o nei portatori di altre anomalie dell'apparato digerente (per es. atresia o stenosi del duodeno, fistole tracheo-esofagee, malrotazione del colon). Benché spesso totalmente asintomatica, il pancreas anulare si rende evidente precocemente per la comparsa di ripetuti episodi di vomito postprandiale, tipicamente biliare se la compressione è distale alla papilla di Vater.

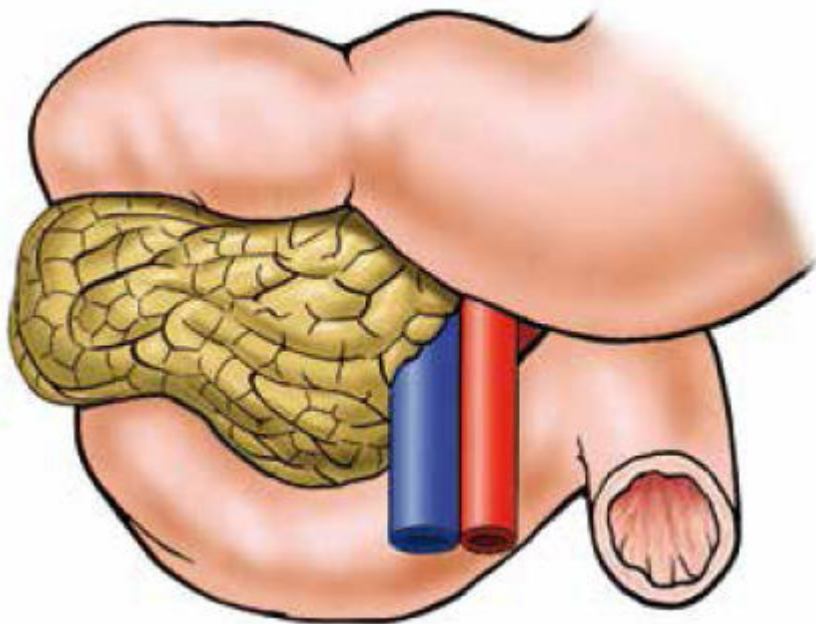


**Fig. 19.14.** Pancreas anulare.

L'inizio della sintomatologia può verificarsi anche in età adulta: in questo caso l'esordio dipende soprattutto dall'entità della compressione, nonché dalla coesistenza di ulcera peptica (gastrica o duodenale, verosimilmente secondaria alla stasi del contenuto gastrico), di pancreatite del tessuto anulare e, raramente, di stasi biliare per compressione sulla via biliare principale.

Anche nel caso di pancreas anulare, l'esame radiologico diretto mostra il segno della doppia bolla e l'assenza di aria nell'intestino tenue. Ancora una volta, una TC addome con mezzo di contrasto endoluminale può dirimere ogni dubbio diagnostico.

Generalmente le manifestazioni cliniche del pancreas anulare sono poco

significative, al punto da non richiedere terapia specifica. Tuttavia, quando gli episodi di occlusione duodenale diventano frequenti, può rendersi necessario un intervento chirurgico di bypass (più spesso duodeno-digiunale), poiché l'asportazione del tessuto pancreatico anulare può essere gravata da un'eccessiva morbidità postoperatoria.

## Ulcera peptica

L'ulcera peptica è una malattia di notevole rilevanza sociale, in costante decremento, almeno nelle sue forme non complicate. In particolare, dai dati attualmente disponibili, almeno per la popolazione occidentale, risulta che ormai colpisca quasi allo stesso modo gli uomini e le donne per una prevalenza complessiva del 10% circa. La localizzazione duodenale rimane più frequente rispetto alla gastrica, ma fa registrare anche il più significativo calo di incidenza. Una minoranza di pazienti presenta contemporaneamente ulcera gastrica e duodenale. Negli uomini, la comparsa dell'ulcera peptica è rara prima dei 20 anni, ma la sua incidenza cresce nelle decadi successive. Similmente, nelle donne la possibilità dell'ulcera peptica è poco frequente in età premenopausale e cresce con l'età. In particolare, nei soggetti giovani di sesso maschile si avverte un più evidente calo di incidenza (soprattutto per l'ulcera duodenale), rispetto a un progressivo aumento di incidenza nelle donne più anziane. Questo trend sembra riflettere i cambiamenti epidemiologici dei principali fattori di rischio correlati.

L'ulcera peptica è una lesione focale che interessa la mucosa delle prime vie digestive esposta all'azione del secreto acido. Come già accennato, la localizzazione più frequente dell'ulcera è a livello gastro-duodenale, ma essa può comparire anche a livello esofageo (in caso di reflusso acido o alcalino), digiunale (dopo gastro-enteroanastomosi e nella sindrome di Zollinger-Ellison) e anche nel diverticolo di Meckel, in presenza di mucosa gastrica ectopica.

La secrezione gastrica di HCl e pepsina svolge un ruolo determinante nella patogenesi dell'ulcera; infatti l'ulcera peptica non si sviluppa mai in caso di acloridria.

Come detto all'inizio di questo capitolo, la normale mucosa gastro-duodenale è resistente all'azione del secreto acido-peptico e l'insorgenza di un'ulcera a carico dello stomaco e/o del duodeno può essere pertanto considerata la risultante di uno *squilibrio tra i fattori aggressivi per la mucosa* (HCl e pepsina, sostanze gastrolesive, batteri ecc.) e *quelli difensivi* (secrezione di muco e bicarbonato, flusso ematico intramucoso, turnover cellulare) che concorrono alla barriera mucosa.

La mucosa degli altri distretti dell'apparato digerente è invece

particolarmente sensibile alle secrezioni gastriche e questo spiega la tendenza a lesioni ulcerative del terzo inferiore dell'esofago nei soggetti con cardias incontinente e delle anse digiunali anastomizzate chirurgicamente allo stomaco e quindi a contatto con il chimo acido. Tuttavia, data l'incidenza di queste forme che non supera il 2%, il termine *ulcera peptica* si riferisce più comunemente alla patologia ulcerosa gastro-duodenale. Dal punto di vista istologico l'*ulcera peptica* è una lesione inizialmente della mucosa, quasi sempre solitaria, che può penetrare nella parete gastrica o duodenale oltre la *muscularis mucosae*, raggiungendo (e talora superando) la tonaca muscolare (Fig. 19.15). Diversamente dall'*ulcera peptica vera e propria*, alcune lesioni si limitano all'epitelio e vanno sotto il nome di erosioni mucose, spesso destinate a una rapida *restitutio ad integrum*. Tuttavia, non può essere escluso che anche un'erosione mucosa rappresenti uno stadio iniziale della comparsa dell'*ulcera* stessa.

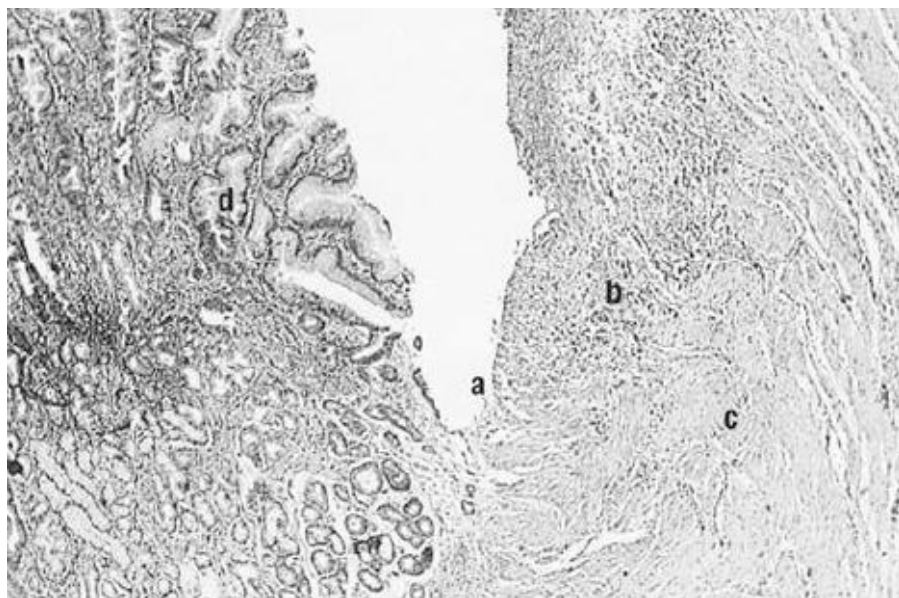


**Fig. 19.15.** Preparato istologico di *ulcera gastrica antrale*. a: strato di fibrina che ricopre il cratere ulceroso; b: tessuto infiammatorio di granulazione; c: tonaca muscolare; d: ghiandole iperplastiche (iperplasia rigenerativa).

L'*ulcera gastrica* si differenzia da quella a sede duodenale per eziopatogenesi, clinica, nonché per strategia terapeutica: per questo motivo, le due patologie vengono presentate separatamente.

## Ulcera gastrica

---

■ **Epidemiologia:** i picchi di incidenza dell'ulcera gastrica si documentano in pazienti di età superiore ai 50 anni. Ancora oggi, l'età media di insorgenza risulta superiore (di circa 10 anni) a quella dei pazienti affetti da ulcera duodenale. L'ulcera gastrica compare con maggior prevalenza laddove i fattori di rischio risultano più diffusi: fumo, caffè, stress emotivi, farmaci gastrolesivi e, più ancora, infezione da *Helicobacter pylori* (HP).

■ **Eziopatogenesi:** nell'ipotesi della perdita dell'equilibrio tra meccanismi di aggressione e difesa della mucosa gastrica, va specificato che i pazienti portatori di ulcera gastrica presentano generalmente un livello di acidità gastrica normale o addirittura inferiore alla norma e, di conseguenza, la teoria patogenetica più accreditata è quella della ridotta resistenza della barriera mucosa gastrica all'azione aggressiva del secreto acido-peptico, e non viceversa.

Di fatto, tutti i fattori implicati nella patogenesi dell'ulcera gastrica sembrano in grado di ridurre l'efficacia dei meccanismi di difesa della mucosa gastrica (Fig. 19.16).

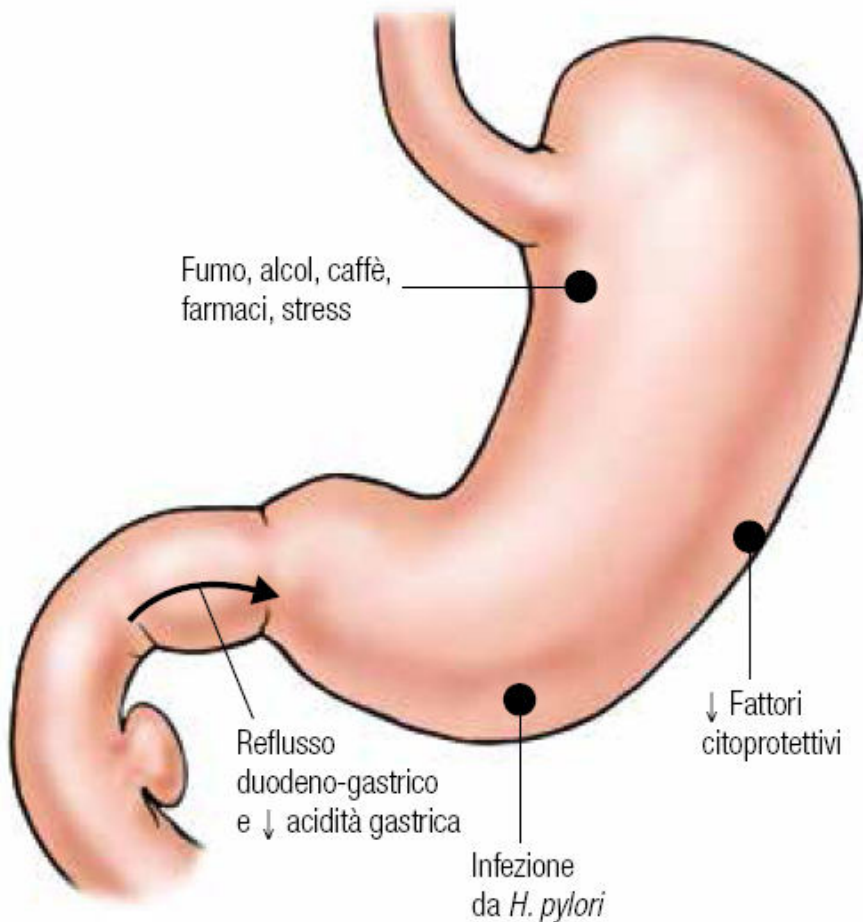


**Fig. 19.16.** Potenziali fattori eziologici dell'ulcera gastrica.

Numerosi studi hanno dimostrato che la comparsa dell'ulcera è preceduta dalla persistenza di un quadro di gastrite e che la mucosa gastrica infiammata presenta una ridotta capacità di secrezione di bicarbonato nel muco con il conseguente aumento della retrodiffusione locale degli idrogenioni. La retrodiffusione idrogenionica giustificherebbe la scarsa acidità del succo gastrico riscontrata nei pazienti con ulcera. La ridotta acidità gastrica a sua volta si associa a un incremento reattivo dei livelli ematici di gastrina, che tuttavia non sembrano in grado di incrementare significativamente la quota idrogenionica. Infatti, anche se la gastrina è coinvolta nel processo patogenetico dell'ulcera, il suo ruolo in tale ambito sembra correlato all'inibizione del tono dello sfintere pilorico che favorisce il reflusso duodeno-gastrico.

Nello stomaco di oltre la metà dei pazienti portatori di ulcera gastrica

è stata dimostrata la presenza dell'HP, un batterio Gram- che si dispone a diretto contatto con l'epitelio, subito al di sotto del film mucoso. In tale sede, esso riesce a idrolizzare i nutrienti, producendo ammoniaca che inattiva l'effetto battericida dell'acidità gastrica e induce la formazione di un microambiente favorevole alla sopravvivenza del batterio stesso. Ancora, l'innalzamento locale del pH gastrico favorisce la retrodiffusione degli idrogenioni con gli effetti sopra menzionati. Infine, l'HP può produrre lipasi e fosfolipasi, in grado di danneggiare direttamente la mucosa. Più semplicemente, esso induce una reazione infiammatoria locale con attivazione del complemento e lesione delle cellule epiteliali, spesso in grado di evolvere in ulcera.

Oltre alla presenza dell'HP, numerosi *fattori dietetico-comportamentali* possono facilitare lo svilupparsi di un'ulcera gastrica.

I FANS abbattano la concentrazione di bicarbonato nel muco e inibiscono la sintesi delle prostaglandine protettive della mucosa gastrica. Anche l'alcol (così come gli acidi grassi immessi con la dieta), soprattutto se in quantità elevate, è in grado di ridurre la concentrazione di bicarbonati nel muco, ma il suo rapporto eziologico con l'ulcera non è ancora del tutto chiaro. Oltre a ridurre la secrezione di bicarbonato, il fumo di sigaretta invece sembra rallentare lo svuotamento dello stomaco e incrementare il reflusso duodeno-gastrico. Tra i farmaci, anche i cortisonici esercitano azione gastrolesiva, verosimilmente alterando l'entità del flusso ematico mucoso. Le amine simpatico-mimetiche e le metilxantine, come la caffeina, possono favorire l'insorgenza dell'ulcera gastrica aumentando drammaticamente la produzione acida. D'altra parte, le cere contenute nel caffè possono interferire con le capacità di difesa della mucosa gastrica.

Alcuni autori hanno avanzato ipotesi di *predisposizione genetica* per lo sviluppo dell'ulcera gastrica: questo perché è stata osservata una maggiore incidenza della malattia nei soggetti di gruppo sanguigno 0, nei portatori di aplotipo HLA-B5 e nei soggetti che non secernono antigeni del sistema ABO nei liquidi organici (non secretori). Attualmente, la ricerca genetica in tale ambito si sta concentrando anche sulla presunta ereditarietà della suscettibilità ai farmaci gastrolesivi e della risposta a determinati farmaci gastroprotettori.

Infine, anche *fattori di tipo psicosociale* giocano un ruolo rilevante nella comparsa dell'ulcera gastrica: individui con personalità fragile e dipendente, o esposti a situazioni di elevata conflittualità o competizione sembrano più a rischio, verosimilmente per un aumentato rilascio di mediatori adrenergici, ACTH e ormoni glicocorticoidi, oppure per un'eccessiva stimolazione vagale.



■ **Anatomia patologica:** l'ulcera peptica a localizzazione gastrica generalmente si sviluppa entro 6 cm dal piloro, (l'85% lungo la piccola curvatura, mentre il restante 15% sulla parete anteriore e posteriore e lungo la grande curvatura).

Molto frequente è la coesistenza di gastrite antrale (a eccezione dei casi di ulcera da FANS), che può estendersi talvolta all'intero stomaco. L'aspetto macroscopico dell'ulcera peptica gastrica è quello di una lesione scavata, ovalare, di diametro solitamente inferiore a 2 cm, circondata da mucosa già edematosa e iperemica.

I margini del cratere sono perpendicolari alla base, lievemente sottominati, ma non rilevati rispetto alla superficie mucosa (l'aspetto rilevato e nodulare dei margini dovrebbe invece far sospettare una natura maligna dell'ulcera). Il suo fondo appare liscio e deterso per digestione dell'essudato; talvolta con una vivace componente di tessuto di granulazione, nel contesto del quale possono individuarsi vasi trombosati o segni di sanguinamento recente o addirittura in corso.

La profondità dell'ulcera è assolutamente variabile: può superare appena la *muscularis mucosae* o arrivare alla sierosa e anche oltrepassarla, causando una perforazione libera in cavità peritoneale, così come una fistola in organi contigui (per es. fegato, pancreas). Nelle ulcere di vecchia data la reazione connettivale perilesionale di tipo cicatriziale tende a causare indurimento dei margini e del fondo (ulcera callosa), con retrazione della mucosa circostante, così da far assumere alle pliche mucose gastriche una disposizione raggiata attorno all'ulcera. La cronicizzazione dell'ulcera talora è capace di irrigidire le pareti del viscere al punto da condizionare un rallentamento del transito del bolo o, questo soprattutto in sede antropilorica, una vera e propria stenosi.

■ **Sintomatologia e diagnosi:** innanzitutto va specificato che la sintomatologia dell'ulcera gastrica è generalmente aspecifica. Quando essa diviene clinicamente evidente, il sintomo di esordio è rappresentato da *dolore epigastrico*, di intensità variabile, che insorge tipicamente entro i primi 30 minuti dopo il pasto (*dolore postprandiale precoce*). Lo spasmo reattivo del piloro può determinare distensione gastrica, con occasionali nausea e vomito (che in caso di stenosi cicatriziale si manifestano anche più volte al giorno). Alla periodicità dei sintomi dolorosi nell'arco della giornata, si può aggiungere una periodicità stagionale, con tipiche recrudescenze nel periodo primaverile e autunnale.

Il 40% degli affetti da ulcera peptica a sede gastrica riferisce un calo ponderale di entità variabile, legato all'anoressia e all'avversione per il cibo indotta dai disturbi. Un aggravamento della sintomatologia può



essere conseguente a modificazioni delle abitudini alimentari o lavorative o seguire intensi periodi di stress psicofisico o emotivo.

In regime d'urgenza, la comparsa di dolore epigastrico improvviso, configurando il quadro di addome acuto, deve far sospettare una possibile perforazione dell'ulcera, mentre l'emissione di sangue con il vomito (ematemesi) o con le feci (tipicamente picee nella melena) impone il rapido inquadramento di una patologia ulcerosa verosimilmente complicatasi con un'emorragia acuta. L'anemizzazione sideropenica, di grado variabile, può essere invece legata allo stitilicidio ematico cronico. Il dolore costante (non periodico) o brusche modificazioni della sintomatologia devono far ipotizzare l'insorgenza di complicanze o la natura non peptica (neoplastica) dell'ulcera.

In assenza di complicanze, l'esame obiettivo dell'addome spesso consente di rilevare dolorabilità alla palpazione in epigastrio e ipocondrio sinistro, talvolta accompagnata da iperestesia cutanea.

La diagnosi differenziale va posta con numerose patologie di frequente riscontro: ernia iatale, gastrite, duodenite, ulcera duodenale, colica biliare o colecistite acuta, disturbi funzionali del tratto digerente superiore; particolarmente importante (e difficile) è la diagnosi differenziale con il cancro dello stomaco.

Dal punto di vista laboratoristico, come anticipato, nei pazienti portatori di ulcera gastrica si osservano valori piuttosto elevati di gastrinemia, in conseguenza della relativa ipoacidità del succo gastrico, che a sua volta si traduce in valori di BAO e MAO normali o addirittura inferiori alla norma. D'altra parte, l'acloridria (pH gastrico  $> 6$  dopo stimolazione pentagastrinica) è incompatibile con la diagnosi di ulcera peptica dello stomaco ed eventuali ulcere riscontrate in acloridria sono da ritenersi di natura neoplastica.

Va specificato comunque che la misurazione della secrezione acida gastrica non rappresenta affatto un indice di certezza per la diagnosi di ulcera e, pertanto, non deve rientrare obbligatoriamente tra i test diagnostici fondamentali. Essa assume sicuramente più importanza nel caso in cui l'ulcera possa trovare come causa una sospetta sindrome di Zollinger-Ellison (per es. in caso di ulcere peptiche multiple in sede atipica, talora anche distali alla seconda porzione duodenale, di recidiva di ulcera peptica o di riscontro di iperparatiroidismo o di altra neoplasia endocrina associata al gastrinoma nella sindrome MEN 1).

Un valore di gastrinemia a digiuno  $> 500$  pg/mL, accompagnato a un rapporto BAO:MAO  $> 0,4$ , deve far sospettare la sindrome di Zollinger-Ellison; tale diagnosi è da ritenersi certa se i valori di gastrinemia sono  $> 1000$  pg/mL a digiuno, con un rapporto BAO:MAO  $> 0,6$ .

Va specificato infine che un riscontro di ipergastrinemia si può avere anche nella *sindrome pseudo-Zollinger-Ellison*, rara e caratterizzata da *iperplasia delle cellule G antrali* cui conseguono ipergastrinemia, ipercloridria e formazione di ulcere gastro-duodenali. La diagnosi differenziale con il gastrinoma può essere posta mediante *test con secretina* (l'infusione endovenosa di secretina è in grado di indurre entro 15 minuti un aumento del 100-300% della gastrinemia solo in presenza di gastrinoma).

A prescindere dai dati di laboratorio, la conferma diagnostica della presenza di ulcera è prevalentemente endoscopica.

L'esame radiologico con mezzo di contrasto può far individuare la maggior parte delle ulcere gastro-duodenali: il segno radiologico diretto della presenza di ulcera gastrica è la *nicchia ulcerosa*, visibile come immagine di *plus* (se vista lateralmente) o di cratere (in visione frontale), mentre i segni indiretti sono la convergenza radiata delle pliche mucose verso la lesione, in caso di ulcere croniche, e la diminuzione del tempo di svuotamento gastrico (un ritardato passaggio del mezzo di contrasto può conseguire alla presenza di spasmo pilorico: se così si assiste alla sua pronta risoluzione dopo somministrazione di antispastico; se invece la stenosi pilorica non recede, bisogna supporre un esito cicatriziale o un'infiltrazione neoplastica del piloro).

Tuttavia, la presenza dell'ulcera peptica stessa e, soprattutto, la sua natura benigna devono trovare sempre conferma mediante gastroscopia con prelievi biotipici dei margini. Infatti, l'esame endoscopico va considerato l'approccio diagnostico di prima scelta poiché la visualizzazione diretta dell'ulcera permette di valutarne dimensioni e caratteristiche morfologiche, nonché di ottenerne tipizzazione istologica mediante biopsie dei margini e della mucosa circostante. La gastroscopia assume un ruolo determinante anche nel follow-up delle lesioni ulcerose: essa rappresenta l'esame di elezione per valutare l'avvenuta guarigione dell'ulcera o la comparsa di eventuali recidive.

## Ulcera duodenale

■ **Epidemiologia:** l'ulcera duodenale è fino a 10 volte più frequente della gastrica, ma attualmente se ne osserva un progressivo calo di incidenza soprattutto nei giovani maschi, che da sempre hanno rappresentato la popolazione più colpita da tale patologia. L'ulcera duodenale non sembra associarsi a condizioni socio-economiche sfavorevoli, diversamente dall'ulcera gastrica.

■ **Eziopatogenesi:** anche in questo caso, l'eziologia non è stata completamente chiarita. I fattori eziologici ipotizzati sono illustrati

nella [Figura 19.17](#).

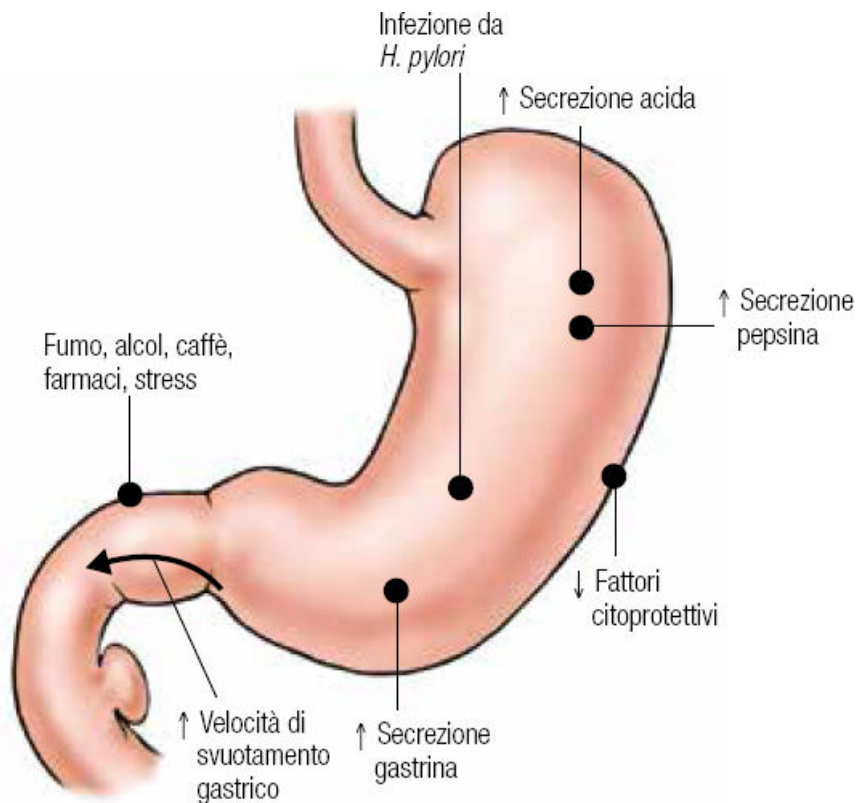


**Fig. 19.17.** Potenziali fattori eziologici dell'ulcera duodenale.

Si ritiene che il fattore eziopatogenetico principale sia rappresentato dall'*ipersecrezione acida*, secondaria a sua volta a un numero maggiore di cellule acido-secerenti in corrispondenza della mucosa gastrica (e/o da fattori anche esogeni che incrementano la secrezione acida), a un aumento della risposta gastrica agli stimoli secretori, nonché a un ridotto effetto inibitorio sul rilascio di gastrina.

Le cellule parietali e principali delle ghiandole gastriche nei pazienti con ulcera duodenale possono addirittura raddoppiare in numero rispetto alla popolazione generale: questo potrebbe essere un risultato di determinati fattori genetici, così come di una condizione di iperplasia della mucosa gastrica da elevata stimolazione gastrinica. L'aumento dell'acidità gastrica che ne deriva correla in maniera direttamente proporzionale con la produzione di pepsinogeno. Collateralmente si sottolinea che i pazienti affetti da ulcera duodenale presentano una risposta alla stimolazione con pentagastrina più spiccata dei soggetti sani o dei portatori di ulcera gastrica, come a

indicare un'aumentata capacità di risposta delle cellule parietali alla gastrina stessa. Analogamente, un'intensa stimolazione vagale potrebbe avere un ruolo significativo nell'induzione di un'ipersecrezione acida. A questo si aggiungono gli effetti dell'alterazione dello svuotamento gastrico con passaggio di chimo acido in duodeno eccessivamente rapido, che non consente il verificarsi di un efficace (e altrettanto rapido) tamponamento duodenale all'insulto. In più, nei pazienti con ulcera duodenale, la secrezione di bicarbonato nel muco duodenale e nelle secrezioni pancreatiche che costituiscono proprio il principale fattore tamponante risulta pressoché compromessa.

Anche per l'ulcera duodenale lo sviluppo delle dinamiche eziologiche sopra menzionate trova un rapido peggioramento in presenza di un'infezione da HP. Infatti, gastrite e duodenite da HP si riscontrano in oltre l'85% dei soggetti affetti da ulcera duodenale e le alterazioni flogistiche da esso indotte renderebbero la mucosa duodenale più sensibile all'insulto acido.

Invece, tra le sostanze esogene in grado di indurre la formazione di ulcere duodenali possono giocare un ruolo di rilievo i FANS e i cortisonici, con meccanismo tuttavia non ancora perfettamente chiarito. Il fumo di sigaretta si associa a una più elevata incidenza di ulcera duodenale, così come a una cattiva risposta alla terapia, a un maggiore numero di recidive post-terapia con complicanze anche fatali. Anche per l'ulcera duodenale i fattori psicologici sembrano avere un qualche rilievo eziologico: le personalità conflittuali e ansiose restano più esposte al rischio di ulcera a livello duodenale. Circa la predisposizione familiare, va specificato che l'ulcera a sede duodenale si presenta molto più frequentemente nei parenti di primo grado di soggetti ulcerosi rispetto alla popolazione generale e, come per l'ulcera gastrica, particolarmente esposti risultano i soggetti di gruppo sanguigno 0, i non secretori di antigeni del sistema ABO nei liquidi organici e i portatori di determinati aplotipi del sistema HLA. Sotto il profilo di predisposizione genetica, è stato dimostrato anche che i pazienti con ulcera duodenale presentano incrementati livelli di pepsinogeno nel siero, che sembra possano essere ereditati con carattere autosomico dominante.

■ **Anatomia patologica:** la quasi totalità delle ulcere duodenali ha sede nel bulbo duodenale (entro 3 cm dal piloro, più spesso sulla parete anteriore). Generalmente esse non superano 1 cm di diametro, ma è anche possibile riscontrare ulcere superiori ai 3 cm, in grado quindi di occupare la maggior parte del bulbo stesso. È rara, anche se concreta, la possibilità di una doppia lesione ulcerativa a carico del duodeno, l'una disposta in posizione affrontata all'altra (*kissing ulcers*).

I caratteri morfologici delle ulcere duodenali restano simili a quelli dell'ulcera gastrica, così come le potenziali complicanze.

Le ulcere della parete anteriore del bulbo spesso sono identificabili già durante l'ispezione intraoperatoria della sierosa come *aree di forma stellata caratterizzate da ispessimento e retrazione della parete*. La sede dell'ulcera condiziona la possibile complicanza: le lesioni anteriori sono più frequentemente causa di perforazione del viscere, mentre le posteriori di sua fistolizzazione nelle strutture viciniori.

Oltre alla più tipica sede bulbare, raramente la lesione ulcerativa può localizzarsi più distalmente. Generalmente le ulcere postbulbari si localizzano a livello della seconda porzione duodenale, in sede sovrapateriana, lungo la parete mediale del duodeno. Tali ulcere (ancor più quando in regione sottovateriana) meritano necessariamente una diagnosi differenziale con la sindrome di Zollinger-Ellison o la presenza di una neoplasia ulcerata (peraltro, questa regione rientra proprio nel cosiddetto "triangolo del gastrinoma").

■ **Sintomatologia e diagnosi:** comunemente l'ulcera duodenale si caratterizza per dolore epigastrico, spesso definito come sordo, costrittivo (talvolta come senso di fastidio o, addirittura, di fame). Talora il dolore si localizza a destra della linea mediana, con irradiazione posteriore alla spalla destra o alla regione dorso-lombare. Il dolore compare tipicamente da 1 ora e mezza a 3 ore dopo il pasto (*postprandiale tardivo*) e in oltre la metà dei pazienti è causa di risveglio notturno. L'assunzione di cibo comporta la pressoché immediata risoluzione del dolore. La comparsa di *nausea* e *vomito* può essere il risultato di alterazioni funzionali quali spasmo pilorico, atonia gastrica, discinesie del bulbo, oppure, se persistenti, può essere secondaria all'insorgere di stenosi cicatriziale del piloro e del bulbo duodenale.

Caratteristica tipica della sintomatologia correlata all'ulcera duodenale è la recrudescenza stagionale (in primavera e in autunno, soprattutto), inoltre periodi con sintomi persistenti alcuni giorni o settimane si alternano a remissioni che possono durare parecchi mesi o anni.

L'esame obiettivo addominale del paziente con ulcera duodenale può essere negativo, così come invece evidenziare (anche più probabilmente dell'ulcera gastrica) dolore alla palpazione, tipicamente lungo la linea xifo-ombelicale e nel triangolo pancreatico-coledocico di Chauffard-Rivet.

La diagnosi differenziale va posta con la gastroduodenite, la colecistite cronica litiasica, le coliche biliari, le patologie pancreatiche e, raramente, con le epatiti.

Dal punto di vista laboratoristico, la maggior parte dei pazienti affetti da ulcera peptica a sede duodenale presenta valori di BAO e MAO superiori alla norma (talora anche doppi rispetto ai soggetti normali), mentre la gastrinemia a digiuno è bassa (proprio in rapporto agli elevati valori di acidità basale) per accentuarsi anche in maniera prolungata in fase postprandiale.

Tuttavia, a prescindere dagli esami di laboratorio, analogamente a quanto avviene per l'ulcera gastrica, la diagnosi di certezza di ulcera duodenale viene effettuata mediante esame endoscopico, più ancora che da quello radiologico (cfr. [Fig. 19.9](#)).

Infatti all'esame radiologico con pasto baritato l'ulcera duodenale può apparire con il profilo di un cratere, verso il quale convergono pliche mucose tortuose e ispessite, talora associato a segni indiretti, quali lo spasmo anulare del bulbo duodenale a livello dell'ulcera con aspetto a clessidra del bulbo stesso, l'eccentricità del canale pilorico e le deformità a farfalla del bulbo, a volte così marcate da determinare immagini pseudodiverticolari.

L'esame endoscopico, anche in questo caso, consente la visualizzazione diretta della lesione ulcerosa, nonché il suo campionamento biotico per l'esatta definizione istologica.

## Complicanze

---

Le complicanze dell'ulcera peptica sono direttamente correlate alla profondità di penetrazione dell'ulcera e alle strutture, vascolari o viscerali, che il processo erosivo incontra durante tale fenomeno, nel contesto della parete gastrica o duodenale o subito in sua prossimità. Possono distinguersi complicanze acute, come la perforazione o l'emorragia, e croniche, come l'anemizzazione (che per i comuni tratti fisiopatologici sarà trattata con l'emorragia), la stenosi e la fistola. Sarà trattata separatamente la complicanza, anch'essa a lungo termine, della cancerizzazione.

## Perforazione

La perforazione avviene proprio per erosione lenta della parete gastrica o duodenale in seguito alla progressiva penetrazione dell'ulcera ([Fig. 19.18](#)). Una perforazione libera in cavità peritoneale si associa più frequentemente a ulcera gastrica della parete anteriore dello stomaco, in corrispondenza della piccola curvatura o della regione antrale, o del duodeno, a livello del bulbo. Meno frequente è il caso della perforazione di un'ulcera della parete posteriore dello stomaco, con conseguente contaminazione della retrocavità degli

epiploon. In caso di perforazione in uno spazio di diffusione limitato dalle altre strutture anatomiche (come talora avviene proprio nella retrocavità degli epiploon) o dalla presenza di aderenze con l'omento o con altri tessuti contigui (a volte in esiti flogistici di ulcere cronicizzate) si parla di *perforazione coperta*, poiché la fuoriuscita del succo intraluminale e la sua diffusione vengono appunto limitate spazialmente.

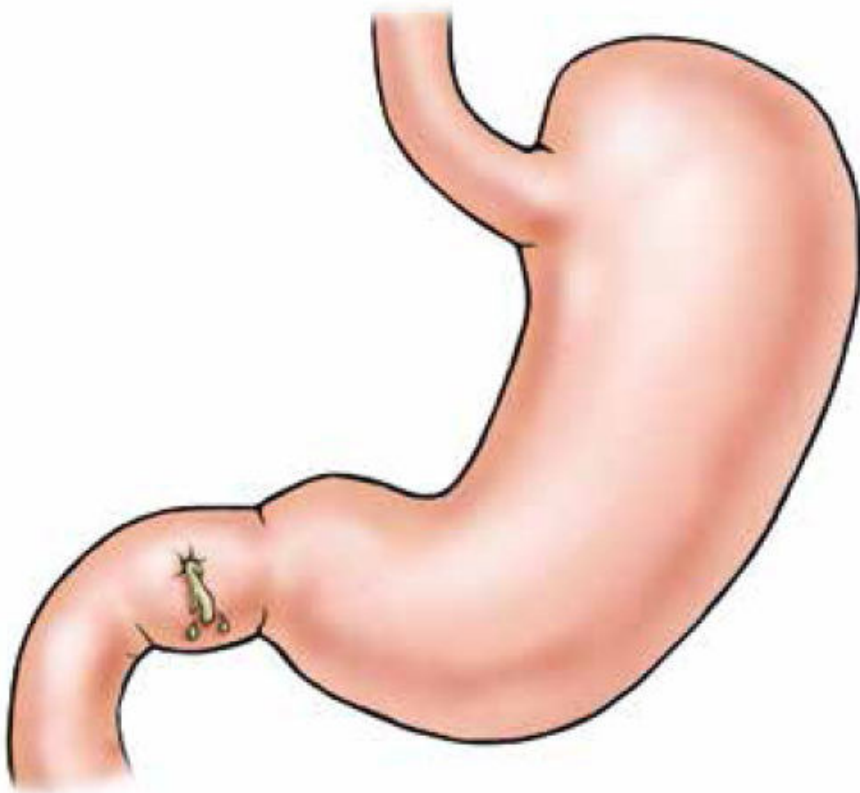


**Fig. 19.18.** Perforazione dell'ulcera.

Il quadro clinico caratteristico della perforazione è quello della peritonite acuta, inizialmente di natura chimica irritativa, ma entro 12-24 ore diventa di natura batterica a causa della proliferazione dei microrganismi fuoriusciti nel cavo peritoneale. Nel caso dell'ulcera perforata coperta, invece, il quadro clinico spesso è più subdolo, più tardivo nella presentazione e rappresentato per lo più da una peritonite saccata, che evolve verso la formazione di un ascesso localizzato.

La sintomatologia è tipicamente caratterizzata da esordio acuto, con comparsa improvvisa di dolore intensissimo, trafittivo, insorgente in

epigastrio o in ipocondrio destro, di tipo continuo. Esso tende a irradiarsi a tutti i quadranti addominali, al dorso, nonché alle regioni sovraclaveari. Possono associarsi ripetuti conati di vomito, spesso improduttivi. Nel caso di una perforazione coperta, il dolore può attenuarsi per qualche tempo, senza però recedere mai del tutto. In entrambi i casi, febbre e leucocitosi compaiono entro poche ore. Il paziente assume una posizione raggomitolata in modo da trovare sollievo dalla contrattura addominale, che segue l'insorgenza del dolore. Soprattutto quando il paziente giunge con ritardo all'osservazione medica, spesso già sono evidenti i sintomi e i segni dello shock (cute pallida, fredda e sudata, polso frequente e filiforme, pressione arteriosa poco rilevabile). L'esame obiettivo rivela un addome disteso con vivace e (soprattutto in caso di perforazione libera) diffusa reazione di difesa, che ostacola le manovre palpatorie (*addome "ligneo" o "a tavola"*), accentuata anche per la coesistenza di estese aree di iperestesia cutanea. Alla percussione si documenta la *scomparsa dell'area di ottusità epatica* e all'auscultazione la *peristalsi intestinale risulta assente*.

La diagnosi di perforazione di viscere addominale viene sospettata in base all'anamnesi (talvolta muta per quanto riguarda segni e sintomi di ulcera) e all'esame obiettivo, ma viene effettuata con certezza con l'evidenza di *aria libera* all'esame radiologico diretto dell'addome (tipicamente *subfrenica* se l'esame viene eseguito in ortostatismo) (cfr. [Fig. 19.10](#)) o alla TC. In ogni caso di dolore addominale intenso, è necessario un esame ECG per escludere che tale sintomatologia rappresenti l'irradiazione addominale del dolore da infarto miocardico. Per diagnosi differenziale vanno escluse anche la pancreatite acuta, la colecistite acuta, l'appendicite acuta e l'infarto intestinale.

Se giunto all'osservazione in stato di shock, innanzitutto il paziente va stabilizzato dopo le necessarie manovre rianimatorie mirate alla terapia di uno shock di verosimile natura settica e va tempestivamente somministrata una terapia antibiotica ad ampio spettro. Contestualmente, il paziente va subito preparato per l'intervento chirurgico in urgenza. In questo caso, quando possibile, l'intervento di scelta è costituito dalla toilette peritoneale con raffia dell'ulcera, eseguibile anche in laparoscopia qualora la contaminazione peritoneale non sia così diffusa da controindicare la procedura mininvasiva. Raramente è necessaria una gastresezione. La possibilità di un'exeresi dell'ulcera (talora associata con vagotomia e piloroplastica per la prevenzione della recidiva ulcerosa e per favorire lo svuotamento gastrico) dipende tecnicamente dalla sede della lesione, poiché una resezione atipica di una parte dello stomaco o, peggio, del duodeno potrebbe rendere più difficoltoso il passaggio gastro-duodenale.

La mortalità in caso di perforazione gastro-duodenale può superare anche il 10% e aumenta progressivamente con l'età del paziente e con



il tempo intercorso tra l'insorgenza della complicanza e la terapia.

## Emorragia

L'ulcera peptica è responsabile di quasi la metà dei casi di sanguinamento del primo tratto digestivo, poiché l'emorragia è una complicanza che compare nel 15-20% dei pazienti affetti da ulcera gastro-duodenale (Fig. 19.19). Le ulcere gastriche e quelle duodenali presentano una frequenza di sanguinamento pressoché sovrapponibile. Nella maggior parte dei casi, i pazienti hanno già una storia di malattia peptica, talora tuttavia l'emorragia può costituirne il sintomo di esordio. Sicuramente essa rappresenta la complicanza più letale: infatti l'anemizzazione acuta che ne consegue (che si differenzia da quella cronica dovuta a stitlicidio ematico dalla lesione ulcerativa, responsabile più spesso di astenia e documentabile mediante positività del test di ricerca del *sangue occulto nelle feci*) può risultare anche drammaticamente rapida, soprattutto in caso di ulcere profonde, in grado di determinare l'erosione di rami arteriosi di calibro non trascurabile, come l'arteria pancreatico-duodenale superiore e l'arteria gastro-epiploica destra.

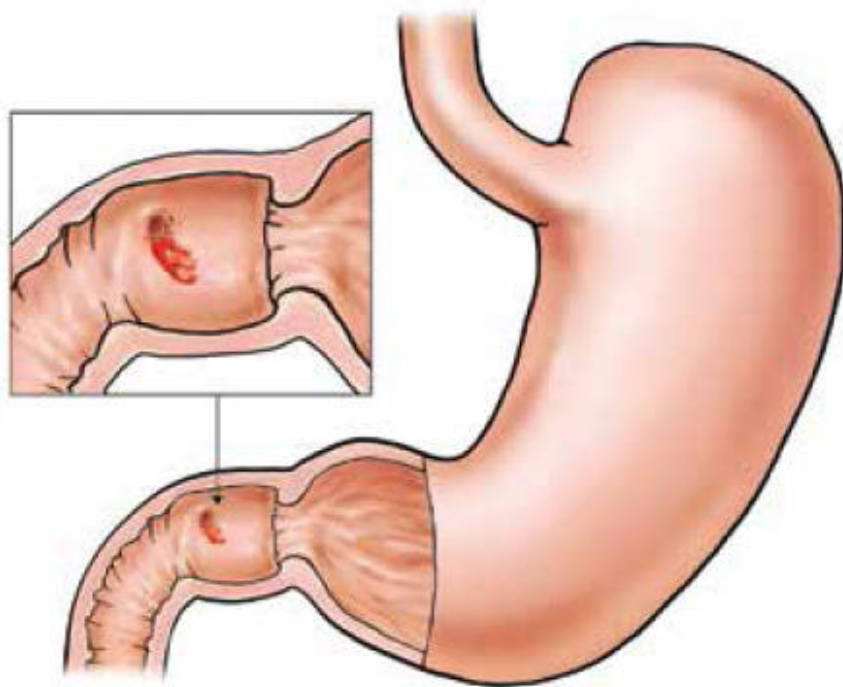


**Fig. 19.19.** Sanguinamento dell'ulcera.

L'emorragia acuta si manifesta generalmente con ipotensione e melena. Se l'emorragia è così copiosa da indurre distensione pressoché improvvisa dello stomaco si aggiunge la comparsa di ematemesi. Di solito la melena compare a distanza di qualche ora, ma l'emissione di scariche diarroiche ematiche può essere quasi contemporanea all'ematemesi, poiché il transito di sangue nell'intestino induce un netto incremento dei movimenti peristaltici intestinali. In assenza di perforazione, l'esame obiettivo dell'addome è raramente significativo. Il posizionamento di un sondino nasogastrico di grosso calibro consente la rimozione di sangue e coaguli (prevenendo eventuali episodi di inalazione degli stessi), nonché il lavaggio dello stomaco e il monitoraggio dell'eventuale ripresa del sanguinamento. Se l'emorragia è in corso, il sondino drena sangue fresco, coerentemente con l'ematemesi; se invece essa è recente, il materiale drenato presenta un colore del tutto simile a quello dei fondi di caffè e viene chiamato *materiale caffèano* (questo attributo può qualificare anche il vomito se delle stesse caratteristiche).

Dal punto di vista diagnostico, dopo che le manovre rianimatorie abbiano ottenuto la stabilizzazione dei parametri emodinamici del paziente, si procede con l'esame endoscopico, indispensabile per verificare la sede e la natura del sanguinamento anche nei pazienti con storia ulcerosa nota. Pur se in urgenza, l'esame raggiunge un'accuratezza superiore all'80% e spesso consente anche il trattamento emostatico dell'ulcera mediante applicazione di clip, elettrocoagulazione, lasercoagulazione o infiltrazione di sostanze sclerosanti. A tal proposito va ricordato che le emorragie da ulcere di natura neoplastica difficilmente risultano controllabili endoscopicamente. In caso di emorragia da ulcera peptica l'esame radiologico con pasto baritato in corso di sanguinamento è in genere di scarso ausilio. In caso di negatività dell'EGDS, invece, l'esame angiografico mediante TC (angio-TC) con studio dei vasi arteriosi intraddominali può risultare fondamentale per la visualizzazione di gemizi ematici attivi riscontrati come spandimenti di mezzo di contrasto. In caso di positività dell'angio-TC, l'arteriografia con incannulamento e visualizzazione selettiva degli assi vascolari del tripode celiaco e dell'arteria mesenterica superiore (o di altri distretti qualora il sanguinamento non fosse attribuibile alla malattia peptica) consente anche il trattamento emostatico mediante embolizzazione del vaso responsabile dell'emorragia.

In caso di emorragia acuta da ulcera peptica la terapia medica risulta sostanzialmente non adeguata ad arrestare il sanguinamento. In urgenza, soprattutto in attesa dell'esame endoscopico, si inizia comunque la somministrazione di farmaci antiacidi e procoagulanti (anche instillati tramite sondino nasogastrico), nonché l'infusione di somatostatina.

Un quarto dei pazienti affetti da ulcera peptica sanguinante in modo acuto richiede comunque il ricorso all'intervento chirurgico d'urgenza con raffia emostatica dell'ulcera; tale procedura nei pazienti con rischio elevato di recidive (se esordio con ematemesi, età > 60 anni, valori di Hb < 8 g/dL al momento dell'osservazione, sanguinamento da ulcera gigante ed evidenza all'esame endoscopico di vasi beanti in corrispondenza del fondo dell'ulcera) e refrattarietà al trattamento medico potrebbe poi richiedere a integrazione una gastrectomia in regime elettivo.

Il 40% dei pazienti che hanno già avuto un episodio di emorragia presenta episodi ricorrenti, con progressivo aggravamento della sintomatologia e diminuzione della risposta alla terapia. Il rischio di ricomparsa del sanguinamento è maggiore nelle 48 ore successive al primo episodio. La recidiva di sanguinamento è circa tre volte più frequente nell'ulcera gastrica rispetto alla duodenale. La mortalità in caso di emorragia acuta massiva è del 15%; supera il 30% nei casi di recidiva. L'elevata mortalità può essere minimizzata solo con un'adeguata e tempestiva terapia di supporto (anche e soprattutto emotrasfusionale) e con il ricorso immediato all'intervento chirurgico in caso di instabilità emodinamica, soprattutto se non responsiva alle prime terapie rianimatorie.

## Stenosi

È una complicanza abbastanza comune nel caso di localizzazione iuxtapiloricica dell'ulcera, anche se sempre meno frequente per la più facile accessibilità dell'endoscopia che consente la diagnosi e, quindi, la terapia dell'ulcera prima del suo verificarsi (Fig. 19.20). Inizialmente il quadro è tipico di una *stenosi funzionale* del piloro, secondario a spasmi pilorici non coordinati (e quindi sensibile alla terapia antispastica); successivamente esso prende le caratteristiche tipicamente correlate a una *stenosi organica*, che si verifica quando la flogosi perilesionale raggiunge e infiltra l'anello pilorico provocandone la sclerosi. Se la stenosi rimane di grado modesto, lo stomaco riesce comunque a svuotarsi, seppur con lentezza, e il paziente è in grado di sopportare la situazione dispeptica che ne consegue (senso di peso e distensione epigastrica). In questo caso, sono tipici gli episodi del peggioramento della sintomatologia legati alla recrudescenza periodica dell'ulcera con ricomparsa del dolore ulceroso e dei disturbi dispeptici, nonché del vomito alimentare, spesso in conseguenza della sovrapposizione di uno spasmo pilorico riflesso. Il progressivo sviluppo di una stenosi organica (anche serrata) è secondario anche al fatto che alla difficoltà di svuotamento dello stomaco corrisponde generalmente un aumento della peristalsi gastrica, con progressiva ipertrofia della tonaca muscolare.

Compaiono ipotonia e *gastrectasia* imponente (Fig. 19.20) con vomito alimentare sempre più frequente. In poco tempo, a causa del diminuito apporto alimentare, si instaurano un calo ponderale cospicuo e una condizione di malnutrizione con disidratazione e alterazioni elettrolitiche (alcalosi ipocloremica).

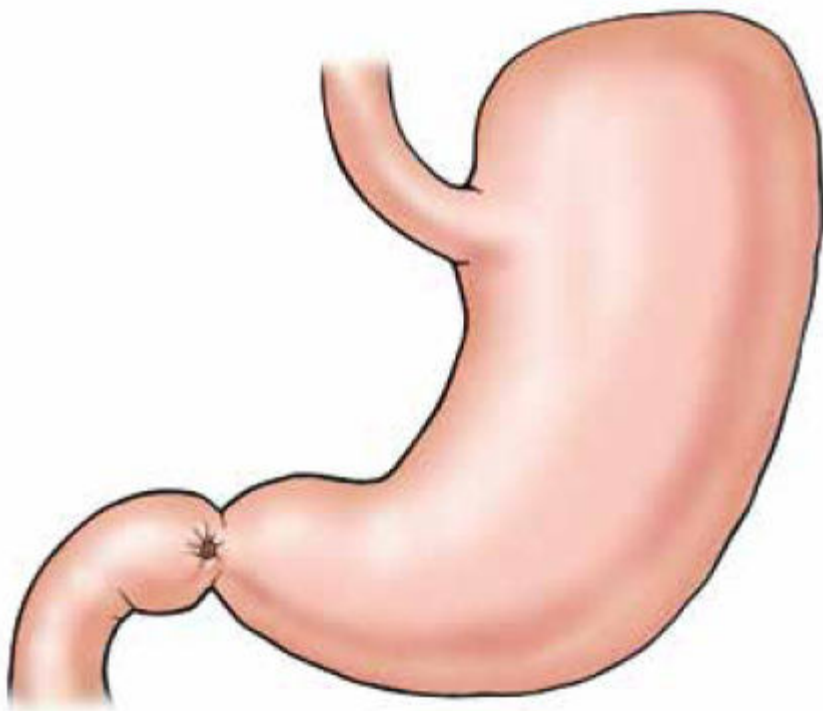


**Fig. 19.20.** Stenosi in sede di ulcera duodenale iuxtapilorica: si noti la gastrectasia a monte.

La presenza di una stenosi organica deve sempre indurre a escludere la natura maligna della lesione. In ogni caso, la sua terapia, previa correzione degli eventuali squilibri idroelettrolitici e dello stato nutrizionale, è chirurgica e consiste nella gastresezione distale con gastro-enteroanastomosi (che consente la tipizzazione istologica della lesione) oppure nel *bypass* della stenosi mediante gastro-enterostomia a monte della stessa. Le procedure endoscopiche di dilatazione pneumatica o di *stenting* talora possono risultare efficaci, ma di certo risultano meno definitive rispetto alla soluzione chirurgica.

## Fistola

Rappresenta l'esito della penetrazione dell'ulcera nei piani profondi e, in particolare, negli organi adiacenti (Fig. 19.21). Essa è una

complicanza meno frequente e va a interessare più comunemente il pancreas, il lobo sinistro del fegato o addirittura il colon. Il risultato è un coinvolgimento infiammatorio dell'organo coinvolto, o, nel caso di viscere cavo, la sua diretta comunicazione con lo stomaco o il duodeno. La sintomatologia è subdola; spesso caratterizzata da un aggravamento della sintomatologia dolorosa e dispeptica già nota. Talora può comparire diarrea acquosa anche grave (8-10 scariche al giorno). La diagnosi oltre dell'endoscopia, può avvalersi di esami radiologici con mezzo di contrasto endoluminale che mostra un tramite fistoloso extraluminale o, addirittura, una comunicazione tra la lesione ulcerativa e un tratto intestinale vicino.

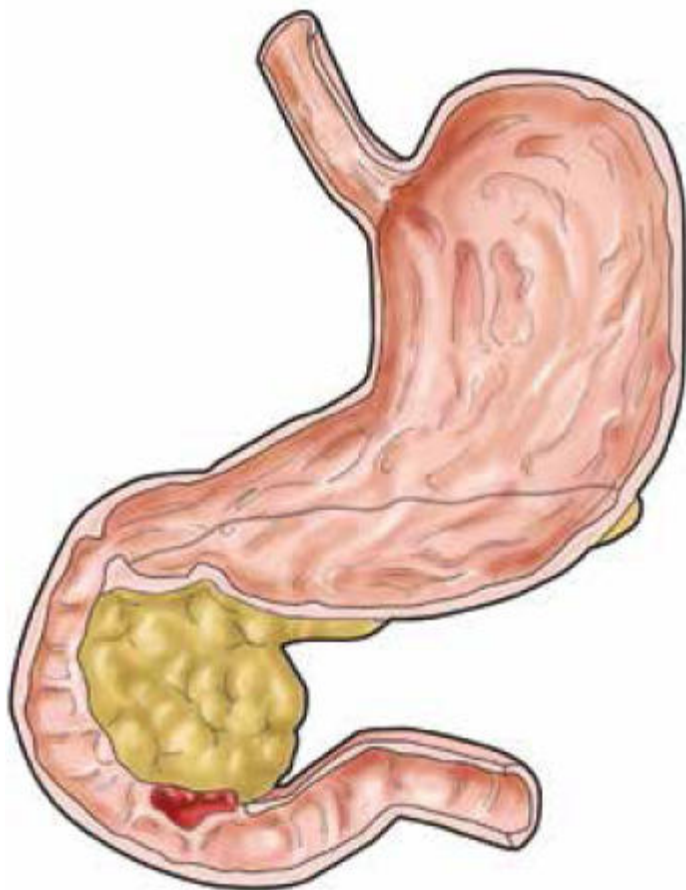


**Fig. 19.21.** Ulcera peptica duodenale con iniziale fistolizzazione nella ghiandola pancreatica.

In assenza di raccolte ascessuali che possano determinare l'instaurarsi di una sepsi o di un'apertura del tramite direttamente in cavità peritoneale (che farebbe equivalere il quadro a quello di una

perforazione), la terapia può essere anche conservativa.

## Cancerizzazione

L'ulcera gastrica può svilupparsi in un contesto di gastrite atrofica spesso associata a infezione da HP. Più l'ulcera ha sede prossimalmente, verosimilmente maggiore è l'estensione del quadro infiammatorio cronico. In tale situazione può venirsi a sviluppare un processo ulcerativo inizialmente peptico, ma che può successivamente assumere caratteristiche displastiche, alla base quindi di un processo di cancerizzazione. Non sarebbe dunque l'ulcera peptica la diretta responsabile della trasformazione neoplastica, ma sembra che sia il fenomeno infiammatorio associato alla lesione ulcerativa nella sua complessità a determinare le condizioni predisponenti l'evoluzione verso la neoplasia.

Si ritiene comunque che la quasi totalità delle ulcere neoplastiche gastriche insorgano come tali fin dall'inizio, nonostante l'aspetto macroscopico all'endoscopia possa essere in alcuni casi quello di un'ulcera peptica benigna.

Allo stato attuale non esistono prove circa la potenzialità di trasformazione maligna delle ulcere duodenali.

## Terapia

---

### *Terapia medica*

La terapia medica dell'ulcera peptica mira alla risoluzione della sintomatologia, alla guarigione della lesione ulcerosa, nonché alla prevenzione delle sue recidive o complicanze. Tuttavia, attualmente il suo ruolo prevalente è quello svolto in prevenzione della comparsa di ulcera.

La terapia medica deve necessariamente contemplare anche alcune norme di igiene e di buon senso, come la rimozione dei fattori che riducono la resistenza delle barriere mucose e di quelli che incrementano la produzione acida: a questo proposito, si consiglia la sospensione di terapie antalgiche o antinfiammatorie con farmaci gastrolesivi (come i farmaci antinfiammatori steroidei o gli steroidei), del fumo, degli alimenti contenenti xantine (come la caffeina o la teina) e degli alcolici. Il paziente viene invitato ad assumere un'alimentazione regolare con spuntini leggeri tra i pasti.

Nella maggior parte dei casi l'ulcera peptica guarisce dopo terapie, anche protratte, con farmaci che tamponano o inibiscono la secrezione acida gastrica (antiacidi, antagonisti degli H<sub>2</sub>-recettori istaminici, inibitori della pompa protonica) o con farmaci protettivi della mucosa (per es. sucralfato, tripotassio dicitrato bismutato).

■ **Antiacidi:** neutralizzano l'acidità gastrica e inibiscono l'attivazione del pepsinogeno. Il loro utilizzo prevede un'assunzione a dosaggio elevato, sistematica e frequente (in media 4 volte al giorno). L'impiego cronico di alcuni prodotti antiacidi (spesso costituiti da sali assorbibili) può determinare alterazioni

dell'equilibrio acido-base ed elettrolitico: per esempio il bicarbonato, il citrato e il tartrato di sodio possono indurre alcalosi sistemica e ipernatriemia; gli anioni tartrato e citrato limitano l'assorbimento del calcio. Sono da preferirsi pertanto sostanze che a livello gastrointestinale formano sali non assorbibili, come l'idrossido di alluminio, l'idrossido di magnesio, il carbonato di magnesio, il trisilicato di magnesio. Le associazioni di tali molecole presentano efficacia massima quando vengono somministrate sotto forma di preparazioni colloidali. L'assunzione di antiacidi potenzialmente è in grado di ostacolare l'assorbimento di altri farmaci (come anticoagulanti, digitalici, antibiotici, steroidi, anticolinergici, barbiturici, salicilati); pertanto, se ne consiglia l'assunzione almeno 2 ore prima della somministrazione dei farmaci con cui interagiscono.

■ **Inibitori della secrezione acida:** farmaci antagonisti degli  $H_2$ -recettori *istaminici*: sono efficaci fino alla guarigione dell'ulcera entro 4-8 settimane dall'inizio della terapia nel 75-95% dei casi. Il capostipite di questa classe di farmaci, introdotti nell'uso terapeutico oltre 30 anni fa, è rappresentato dalla *cimetidina*, cui si sono aggiunti successivamente *ranitidina*, *famotidina*, *nizatidina*, *roxatidina*. Le differenze di farmacodinamica e farmacocinetica tra le varie molecole non sembrano influire in modo sostanziale nella pratica terapeutica. La buona efficacia e tollerabilità rendono gli  $H_2$ -antagonisti farmaci particolarmente idonei per la terapia dell'ulcera peptica in elezione.

I protocolli terapeutici attuali prevedono la loro somministrazione in 2 dosi giornaliere a distanza di 12 ore, o in un'unica dose serale.

**Farmaci inibitori della pompa protonica:** introdotte agli inizi degli anni Novanta, le molecole, come omeprazolo (il capostipite), lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo, esomeprazolo, sono in grado di inibire la pompa protonica  $K^+/H^+$  ATPasi dipendente nelle cellule parietali gastriche, inducendo un'importante riduzione della secrezione acida. Secondo i risultati di numerosi studi randomizzati disegnati *ad hoc*, gli inibitori di pompa protonica ai dosaggi convenzionali (omeprazolo 20 mg/die, lansoprazolo 30 mg/die, pantoprazolo 40 mg/die, rabeprazolo 20 mg/die, esomeprazolo 40 mg/die) si sono dimostrati più rapidamente efficaci nella cicatrizzazione delle ulcere rispetto agli  $H_2$ -antagonisti, con una più veloce remissione dei sintomi.

■ **Citoprotettori:** impediscono la retrodiffusione degli idrogenioni dal lume gastrico alla mucosa.

*Tripotassio dicitrato bismutato:* in sospensione colloidale precipita sulle mucose, stimola la produzione di muco e inibisce le pepsine.

*Sucralfato:* sale di alluminio e saccarosio, si lega agli essudati proteici che ricoprono la lesione ulcerosa, ricoprendola con uno strato protettivo e rendendola resistente all'azione delle pepsine; va somministrato in dosi di 1-4 g/die un'ora prima dei pasti e alla sera.

L'efficacia di tali farmaci al fine della cicatrizzazione dell'ulcera è decisamente inferiore rispetto a quella degli antisecretivi.

### **Terapia medica a lungo termine**

Quando si interrompe la terapia dopo guarigione, la recidiva ulcerosa non rappresenta un evento infrequente e nell'80% dei casi essa si verifica entro 1 anno dall'interruzione del trattamento.

Nella prevenzione delle recidive dell'ulcera o delle sue complicanze si sono rivelate efficaci terapie di mantenimento a bassi dosaggi e a lungo termine con farmaci inibitori della secrezione acida gastrica ( $H_2$ -antagonisti e inibitori della pompa protonica). Tuttavia, la frequente coesistenza di un'infezione da HP nello



stomaco del paziente ulceroso fornisce l'opportunità di modificare in altro modo la storia naturale della malattia: infatti, una volta eradicata l'infezione da HP, la recidiva di ulcera, sia duodenale sia gastrica, così come le sue possibili complicanze, diventano assai rare.

Poiché, come detto, spesso l'ulcera si inserisce in un contesto di infiammazione indotta dall'infezione da HP, la sua terapia deve necessariamente contemplare anche l'eventuale eradicazione dell'infezione.

Molti sono gli schemi terapeutici proposti per l'eradicazione farmacologica dell'infezione da HP con la combinazione di più molecole (fino a 4 contemporaneamente). Attualmente, la terapia di scelta consiste nell'associazione di un inibitore di pompa protonica con due farmaci antibiotici scelti tra amoxicillina, claritromicina, metronidazolo e levofloxacina per 1 o 2 settimane. In caso di mancata eradicazione, dopo la prima linea di trattamento, evenienza oggi sempre più frequente per lo sviluppo di antibioticoresistenze, si procede alle altre combinazioni degli stessi farmaci, talora con l'introduzione del tripotassio dicitrato bismutato.

La mancata guarigione o la recidiva di un'ulcera peptica trattata come sopra menzionato, prima di una terapia più invasiva, deve richiedere l'ulteriore accertamento diagnostico al fine di escludere la natura maligna o comunque un'altra causa sottostante (come la sindrome di Zollinger-Ellison).

### **Terapia chirurgica**

■ **Indicazione all'intervento:** l'efficacia delle terapie a disposizione ha reso l'intervento chirurgico una possibilità di terapia molto più remota rispetto al passato. Esso tuttavia trova indicazione ancora nel caso di ulcere refrattarie alla terapia medica o recidivanti, scarsa compliance del paziente al trattamento farmacologico o, pur in caso di negatività dei reperti istologici, quando permane il sospetto di un'ulcera di natura maligna.

In regime d'urgenza, l'indicazione all'intervento è generalmente rappresentata dalle complicanze gravi come l'emorragia massiva o recidivante (non controllabile endoscopicamente o mediante embolizzazione in angiografia), la perforazione, la stenosi cicatriziale serrata. La mortalità globale postoperatoria negli interventi in elezione è dell'1%, ma può superare il 10-20% nel caso di interventi eseguiti d'urgenza, soprattutto a seguito dell'instaurarsi di shock emorragico (da sanguinamento acuto) o settico (da perforazione). Anche la terapia chirurgica non è esente dalla possibilità di recidiva ulcerosa che compare con una frequenza variabile dall'1 al 10%, in rapporto soprattutto al tipo di intervento eseguito.

Gli obiettivi perseguiti dall'intervento chirurgico possono essere l'asportazione dell'ulcera mediante resezione dello stomaco distale e del bulbo duodenale e/o la riduzione della secrezione acida gastrica sezionando i rami gastrici del nervo vago.

■ **Vagotomia:** è una procedura che ha lo specifico obiettivo di annullare gli stimoli vagali che giungono alla porzione acido-secernente dello stomaco allo scopo di ridurre la secrezione acida gastrica e il rilascio di gastrina. Gli effetti della vagotomia trovano conferma nella ridotta (per circa un terzo) risposta alla stimolazione pentagastrinica, tuttavia il tasso di recidiva di ulcera peptica dopo terapia rimane non trascurabile (10% circa). Attualmente il successo delle terapie farmacologiche ha reso l'indicazione alla vagotomia molto più limitata. Inoltre, essa non risulta efficace nelle condizioni di ipergastrinemia (come si verifica nella sindrome di Zollinger-Ellison) caratterizzate da un'ipercloridria indipendente dal controllo vagale.

La *vagotomia tronculare* (Fig. 19.22) consiste nella sezione di 2-3 cm dei due



nervi vaghi in prossimità del tratto sottodiaframmatico dell'esofago. La totale denervazione dello stomaco che ne deriva determina atonia della parete dello stomaco e contrazione pilorica con stasi del contenuto gastrico.

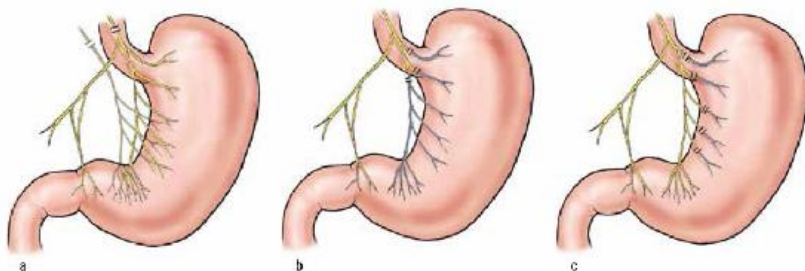


**Fig. 19.22.** Vagotomia. (a) Troncurre; (b) selettiva; (c) superselettiva.

A distanza di settimane dall'intervento si assiste a una ripresa spontanea dell'attività peristaltica per l'insorgere di un'attività nervosa autonoma da parte del plesso di Auerbach. I suddetti effetti collaterali sulla cinetica dello stomaco inducono ad associare alla vagotomia troncurre la sezione e dilatazione dello sfintere pilorico (piloroplastica) (Fig. 19.23) o un'anastomosi gastro-digiunale per agevolare lo svuotamento gastrico.

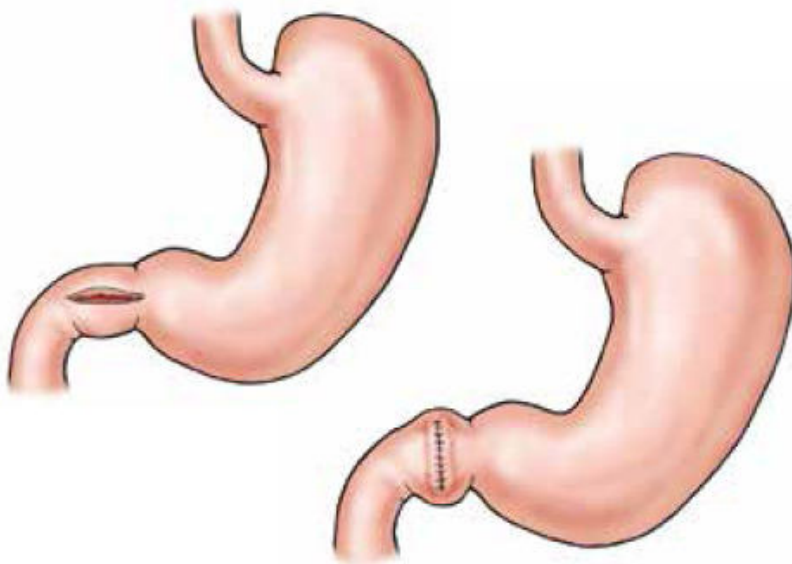


**Fig. 19.23.** Piloroplastica secondo Heineke-Mikulicz: incisione longitudinale attraverso lo sfintere pilorico e sutura trasversale.

Per ridurre le possibilità di una sindrome post-vagotomica e, quindi, per evitare la necessità di associare interventi di drenaggio gastrico (potenzialmente a più elevata morbidità) sono state proposte anche le procedure di *vagotomia selettiva distale*, che consiste nella sezione dei nervi vaghi sotto la biforcazione in ramo

gastrico (*nervo di Latarjet*) e ramo extragastrico, preservando il ramo epatico del vago di sinistra e quello celiaco del vago di destra, e la *vagotomia superselettiva* (o selettiva prossimale) (Fig. 19.22), che prevede la sezione in prossimità della parete gastrica dei soli rami nervosi destinati ai due terzi prossimali dello stomaco, conservando quelli dell'antro e del piloro. Attualmente queste procedure trovano indicazioni assolutamente limitate, sia per la difficoltà tecnica di esecuzione sia per i non eclatanti risultati in termini di recidive e di complicità dell'ulcera.

■ **Gastrectomia parziale o totale.** Quando la lesione ulcerosa è refrattaria alla terapia medica e tende a recidivare o a complicarsi, talora si impone la necessità di rimuovere la porzione gastrica che include la lesione ulcerosa. Essa può estendersi al solo antro, ai due terzi distali dello stomaco o addirittura a tutto il viscere, includendo sempre la prima porzione duodenale (Fig. 19.24).

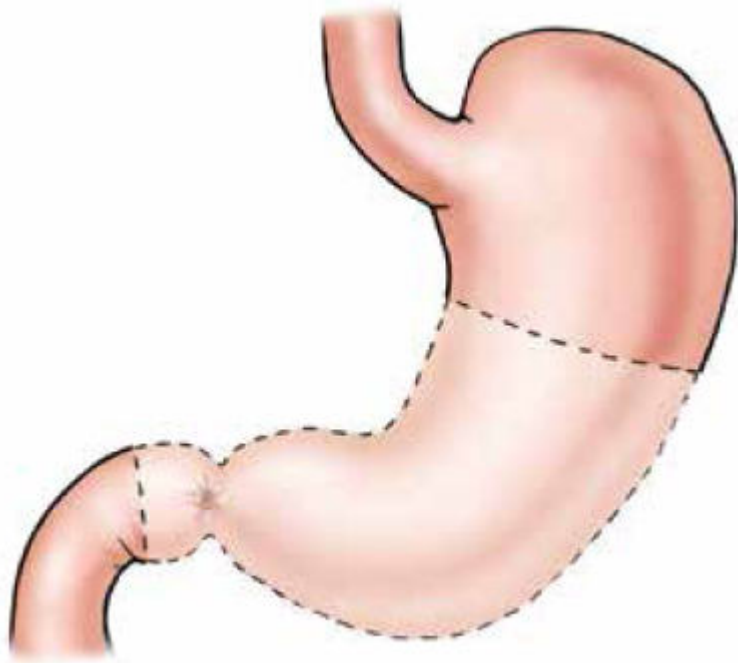


**Fig. 19.24.** Gastrectomia parziale per ulcera.

Quando si associa una produzione acida molto elevata in risposta allo stimolo pentagastrinico tali procedure possono combinarsi alla vagotomia (Fig. 19.25).

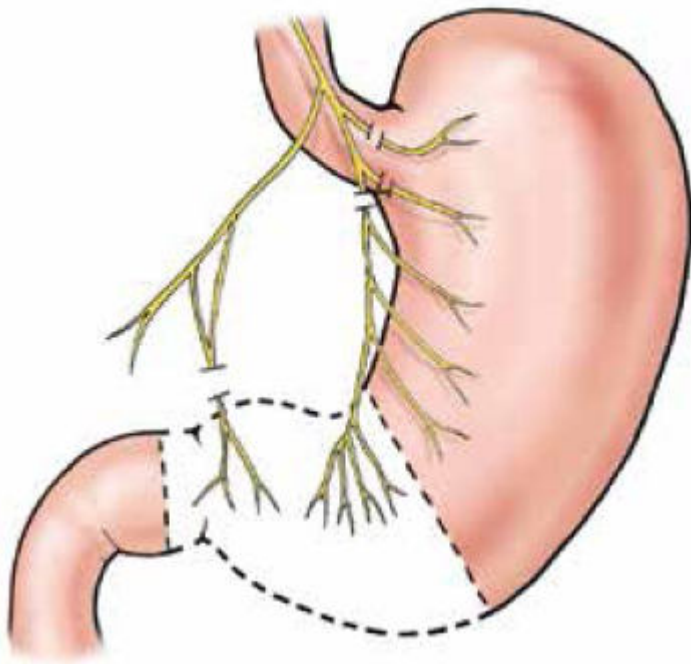


**Fig. 19.25.** Antrectomia + vagotomia selettiva.

La resezione di parete gastrica necessariamente abbatta i tassi di complicità dell'ulcera e, asportando le porzioni di viscere più vulnerabili alla patologia peptica, riduce l'incidenza delle recidive.

Tuttavia, questi interventi (che al manifestarsi di una complicanza acuta e potenzialmente fatale devono essere eseguiti anche in regime d'urgenza) sono sicuramente caratterizzati da un decorso postoperatorio più complesso e potenzialmente a più elevata morbilità rispetto alla sola vagotomia. In particolare, la gastrectomia totale, che può trovare indicazione solo nel caso di ulcera sottocardiale o associata alla sindrome di Zollinger-Ellison, ovviamente azzerava la possibilità di ricadute peptiche, ma al prezzo di un possibile discomfort alimentare postoperatorio. Più frequentemente dopo gastrectomia, il ripristino della continuità del canale alimentare avviene tramite gastro- (esofago-)digiunostomia su ansa digiunale a Y secondo Roux ([Figg. 19.26, 19.27](#)).

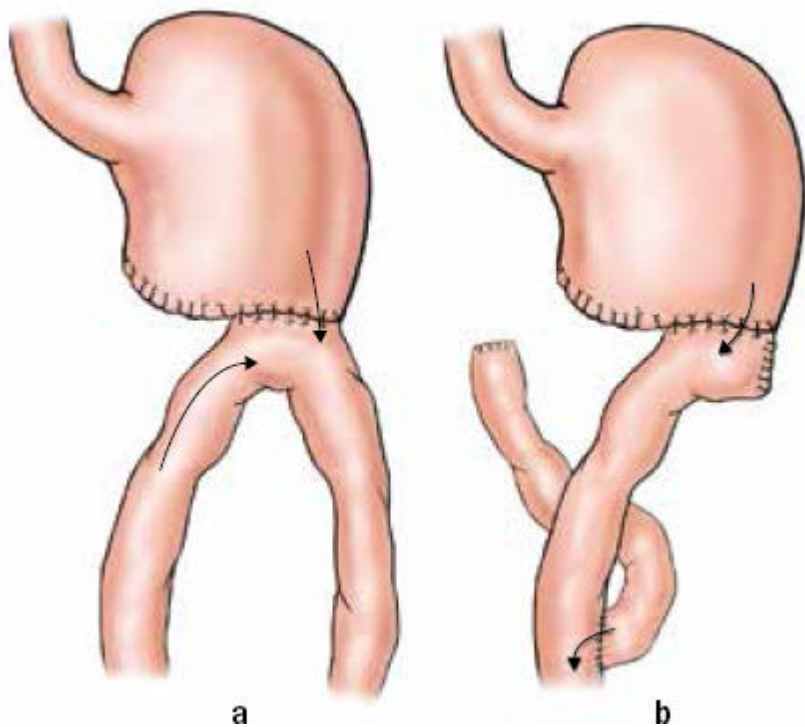


**Fig. 19.26.** Metodi di ricostruzione dopo gastrectomia parziale. (a) Billroth II (gastro-digiunostomia); (b) Roux (gastro-digiunostomia su ansa a Y).

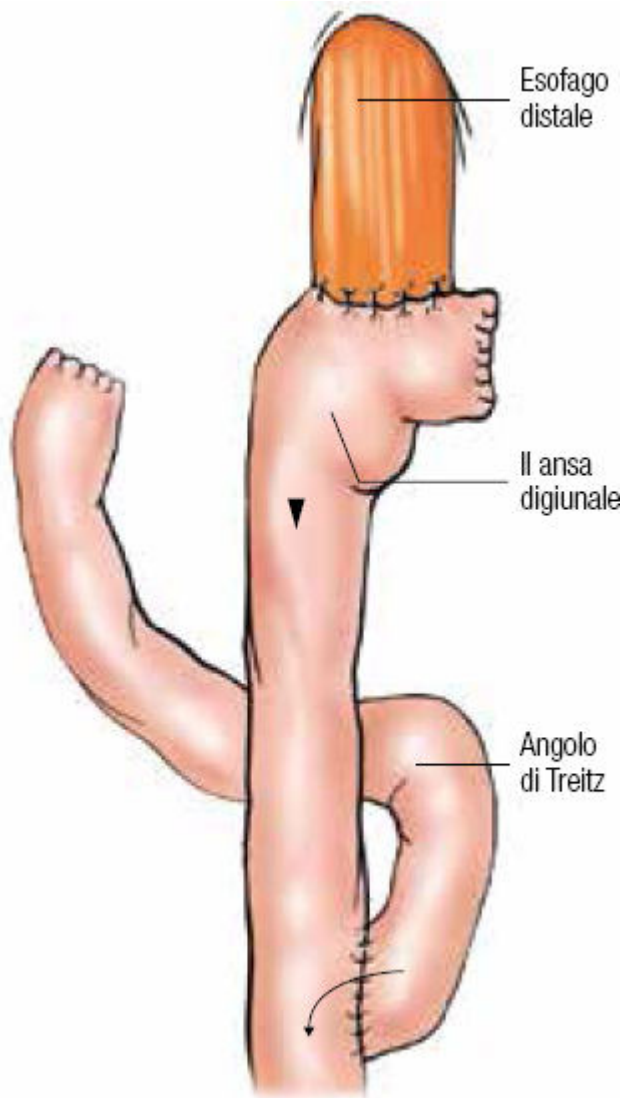


**Fig. 19.27.** Gastrectomia totale e ricostruzione con ansa digiunale a Y alla Roux.

### Sindrome di Mallory-Weiss

La sindrome di Mallory-Weiss è caratterizzata da una lacerazione mucosa longitudinale che si estende per un tratto < 5 cm in corrispondenza della *giunzione esofago-gastrica* e che giunge in profondità fino alla *muscularis mucosae*. Essa è responsabile di circa il 5% dei casi di sanguinamento acuto del primo tratto digestivo.

Nella maggior parte dei casi, la lacerazione interessa solamente la mucosa gastrica, mentre solo più raramente si estende a cavallo della

giunzione mucosa esofago-gastrica, così come raramente si estende sull'esofago distale (diversamente dalla *sindrome di Boerhaave*, che consiste nella rottura a tutto spessore dell'esofago). Si tratta per lo più di una lesione solitaria che insorge all'improvviso, spesso dopo un *episodio di vomito accompagnato da violenti conati*. Nei due terzi dei casi, il vomito appare dopo *assunzione di quantità elevate di alcol*. A determinare comunque la sindrome sembra svolgere un ruolo determinante un improvviso e rilevante aumento di pressione endoaddominale, come si può verificare in caso di forti attacchi di tosse. L'ernia iatale, che coesiste in una quota considerevole di pazienti (circa il 60%), sembra una condizione predisponente.

La diagnosi di sindrome di Mallory-Weiss viene effettuata principalmente in base all'anamnesi, poiché il paziente riferisce tipicamente un episodio di vomito (alimentare o di succo gastrico), seguito dalla comparsa di conati violenti e da ematemesi. Nella pratica, tuttavia, la sua diagnosi richiede l'endoscopia, eseguita, come già accennato in precedenza, solo dopo stabilizzazione dei parametri vitali del paziente emorragico. Nel 90% dei casi, il sanguinamento si ferma spontaneamente o dopo lavaggio dello stomaco con soluzione fisiologica ghiacciata, ma più frequentemente il controllo dell'emorragia avviene al momento della diagnosi endoscopica mediante elettrocauterizzazione e posizionamento di clip. Se invece all'esame endoscopico preliminare il sanguinamento è ancora massivo e inarrestabile, il paziente deve essere sottoposto rapidamente a intervento chirurgico d'urgenza, che, il più delle volte, consiste in un'ampia gastrotomia estesa verso il cardias e nella sutura della lacerazione mucosa. Le recidive postoperatorie sono rare.

## Gastrite acuta erosiva e ulcera da stress

■ **Eziopatogenesi:** la gastrite acuta erosiva è un quadro infiammatorio acuto a carico dello stomaco caratterizzato dalla presenza di erosioni mucose sanguinanti nella porzione acido-secernente dello stomaco; in un terzo dei casi, tuttavia, anche la mucosa antrale e, addirittura, quella duodenale risultano coinvolte.

Specifici *fattori di rischio* per lo sviluppo (spesso anche entro 72 ore) della gastrite erosiva (e dell'ulcera da stress che ne consegue denominata *ulcera di Curling*) sono rappresentati da ventilazione meccanica prolungata, alterazioni dell'assetto coagulativo, shock, sepsi, ustioni gravi, traumi maggiori e interventi chirurgici di rilievo. Quadri compatibili con la diagnosi di gastrite acuta erosiva possono essere secondari a uremia, trattamenti chemio- e/o radioterapici, assunzione di elevate dosi di salicilati o cortisonici e abuso di alcolici

o fumo di sigaretta. In verità, un sanguinamento clinicamente evidente si verifica solo nel 20% dei pazienti.

I meccanismi patogenetici ipotizzati per spiegare l'insorgenza della patologia e delle ulcere di Curling fanno risalire alla *diminuita resistenza* della mucosa gastrica nei confronti del secreto acido-peptico e all'ischemia mucosa. Infatti, in questi pazienti non si riscontra ipercloridria, ma piuttosto un diminuito turnover della mucosa, una ridotta produzione di muco da parte delle cellule mucipare, nonché un'azione epiteliollesiva delle tossine batteriche circolanti. In più, in questi pazienti in condizioni critiche, l'apertura di shunt artero-venosi precapillari della parete gastrica e l'intensa vasocostrizione splanchnica possono ridurre drasticamente il flusso ematico che raggiunge la mucosa gastrica, con sofferenza ischemica delle cellule epiteliali.

■ **Anatomia patologica:** le lesioni tipiche della gastrite acuta erosiva sono erosioni limitate all'epitelio e alla lamina propria. Quando esse si approfondano oltre la *muscularis mucosae*, configurano vere e proprie ulcere acute. Le alterazioni tissutali riscontrate in tutti questi casi variano dalla semplice soffiusione emorragica della mucosa all'ulcera sanguinante o con tendenza perforativa. Caratteristicamente, a differenza dell'ulcera peptica, queste lesioni sono più spesso multiple e con contorni polიცiclici (Fig. 19.28).

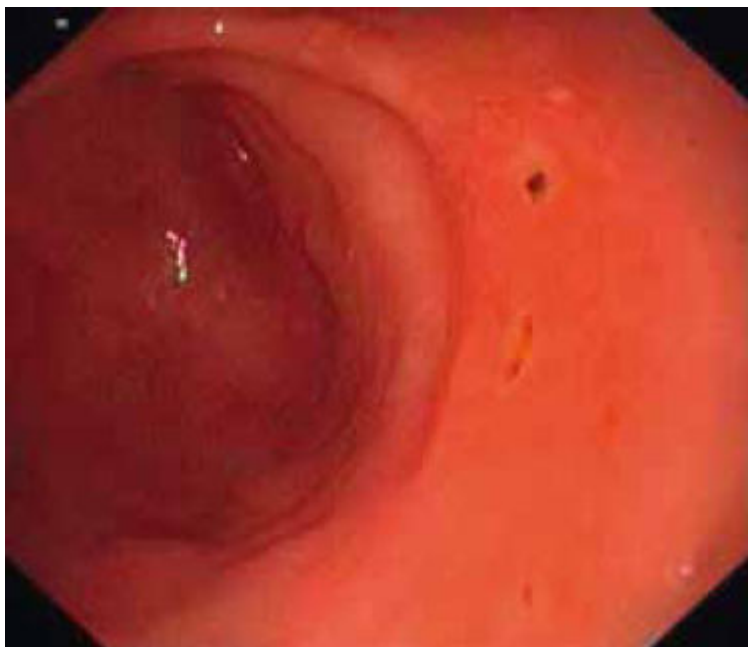


**Fig. 19.28.** Gastrite acuta erosiva. Si osservi l'intensa iperemia della mucosa, sanguinante in più punti.

■ **Sintomatologia e diagnosi:** il quadro clinico di presentazione più comune nei pazienti affetti da gastrite erosiva e ulcerazioni acute da stress è rappresentato dall'emorragia gastrointestinale, spesso senza alcuna sintomatologia dolorosa. Già nelle prime 24 ore dall'evento lesivo, si possono rilevare piccole quantità di sangue nell'aspirato gastrico o nelle feci, ma raramente un sanguinamento massivo compare prima di 3 giorni.

L'esordio clinico caratteristico è quello della comparsa di melena con anemizzazione acuta; meno frequente è l'ematemesi. Ancora una volta, la diagnosi viene confermata mediante esame endoscopico, mentre scarso rilievo clinico viene attribuito alla radiologia tradizionale, anche se le gastriti superficiali (così come la gastrite atrofica) spesso possono essere evidenziate anche radiologicamente tramite segni indiretti e aspecifici (come l'iperperistaltismo e le alterazioni dello svuotamento dello stomaco). L'angio-TC può non rivelarsi utile poiché il sanguinamento (peraltro non necessariamente arterioso) può interessare diffusamente la mucosa gastrica senza evidenza di singole aree di spandimento di mezzo di contrasto.

■ **Profilassi e terapia:** la prevenzione della comparsa della gastrite acuta erosiva e delle ulcere da stress fa ormai parte del protocollo di trattamento dei pazienti ricoverati nei reparti di terapia intensiva o chirurgici. Essa consiste nella somministrazione profilattica di farmaci gastroprotettori (preferibilmente inibitori della pompa protonica). Relativamente alla terapia, il quadro emorragico può risultare controllabile mediante trattamento medico, ma quando questo non si rivela efficace, se le condizioni emodinamiche del paziente e il quadro locale (emorragie non imponenti né troppo estese) lo consentono, può essere utile un tentativo di emostasi endoscopica, altrimenti diventa indispensabile il ricorso all'intervento chirurgico urgente. In questo caso, se possibile si esegue una gastroresezione; se invece le ulcerazioni sanguinanti sono diffuse estesamente su tutta la superficie mucosa si può rendere necessaria la gastrectomia totale.

## Tumori gastrici benigni

I tumori benigni dello stomaco rappresentano il 10% delle neoplasie gastriche e circa il 20% di tutte le neoplasie benigne del tubo digerente. Originano tanto dalla mucosa quanto dagli strati più profondi della parete gastrica, classificandosi quindi, nel primo caso, come tumori epiteliali e, nel secondo, come tumori mesenchimali. Essi generalmente presentano aspetto polipoide. Con uguale incidenza tra i sessi maschile e femminile, se epiteliali risultano più frequenti al di sopra dei 40 anni, mentre se mesenchimali al di sopra dei 60 anni.

## Tumori epiteliali



I polipi gastrici di origine epiteliale il più delle volte rappresentano un riscontro occasionale durante endoscopia (nel 2-3% di tutti gli studi endoscopici) e solo raramente sono responsabili di specifica sintomatologia. Infatti, la possibilità di sviluppare vomito e/o dolore epigastrico intermittenti si verifica solo in presenza di voluminose lesioni villose antrali, in grado di determinare invaginazione a livello pilorico. Analogamente, solo l'erosione o l'ulcerazione di un polipo di cospicue dimensioni può determinare un'emorragia acuta o uno stitichidio ematico con anemizzazione cronica.

I polipi dello stomaco istologicamente possono essere *polipi iperplastici* (nella maggior parte dei casi), *adenomatosi* (in un quarto dei casi circa) o, solo raramente, *amartomatosi*. Tra questi, solo i polipi adenomatosi hanno tendenza alla deviazione displastica e, quindi, neoplastica, che si verifica in oltre un terzo dei casi.

Macroscopicamente i polipi adenomatosi dello stomaco si presentano più spesso come formazioni sessili (quindi non peduncolate). Mentre i polipi iperplastici rimangono stabili nel tempo per dimensioni, gli adenomi possono accrescersi fino a 2 cm, soprattutto se villosi, con potenziale di malignità crescente.

Dal punto di vista istologico essi possono essere classificati in tubulari, papillari (villosi) e tubulo-papillari, analogamente a quelli del colon. Se unici prediligono la regione antropilorica dello stomaco; quando multipli si localizzano preferenzialmente al fondo gastrico, talora configurando un quadro di adenomatosi gastrica (come avviene nel 30% circa dei pazienti affetti da poliposi retto-colica familiare o nella sindrome di Gardner).

I più rari polipi amartomatosi si associano più comunemente a malattie poliposiche come la sindrome di Peutz-Jeghers o la poliposi adenomatosa del colon. Macroscopicamente indistinguibili dalle forme adenomatose, all'esame istologico essi risultano contenere tessuto muscolare liscio, cisti e strutture ghiandolari con minima possibilità di degenerazione maligna.

Come già accennato, la diagnosi dei tumori benigni dello stomaco è principalmente endoscopica. L'EGDS caratterizza più specificatamente il polipo, la cui superficie si presenta di colore simile o leggermente più scuro rispetto alla mucosa circostante (liscia o erosa, con evidenti aspetti papillari nel caso di adenomi villosi) e soprattutto permette l'esecuzione della biopsia o, ancora meglio, l'asportazione completa della lesione (polipectomia) con la possibilità di un accurato studio istologico.

Anche l'esame radiologico, possibilmente con la tecnica del doppio contrasto, è in grado di evidenziare le alterazioni del profilo mucoso della parete gastrica tipicamente determinate da un polipo (difetti di riempimento generalmente con margini netti e regolari).

La terapia dei polipi gastrici diviene chirurgica se le dimensioni del polipo non consentono l'approccio endoscopico o se la diffusione delle lesioni polipoidi, soprattutto se adenomatose, è tale da consigliare (principalmente nei pazienti giovani) la resezione gastrica.

## GIST

GIST è un acronimo derivato dai termini inglesi *gastrointestinal stromal tumors* che viene utilizzato solo da alcuni anni per indicare un gruppo di neoplasie che originano dalle cellule interstiziali di Cajal, che regolano la peristalsi intestinale. Essi rappresentano sicuramente i tumori mesenchimali più comuni del tratto gastroenterico e si localizzano nella maggior parte dei casi proprio nello stomaco, anche se potenzialmente possono svilupparsi in tutto il distretto gastrointestinale, dall'esofago al retto ([Fig. 19.29](#)).

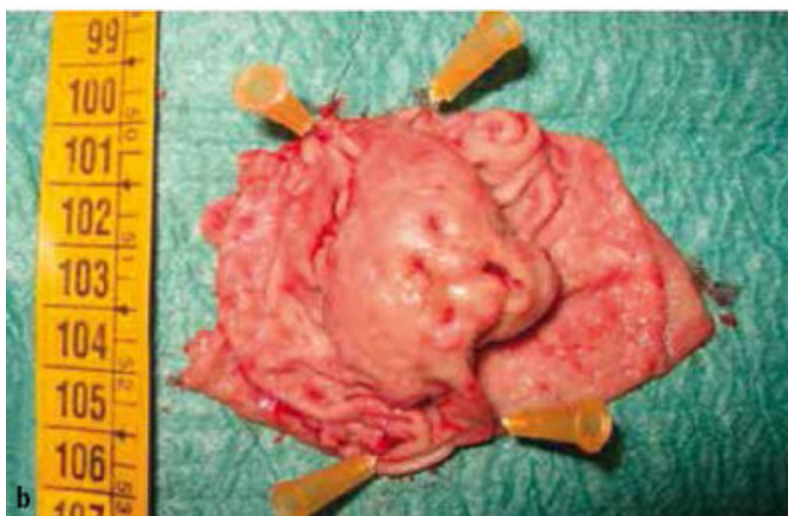
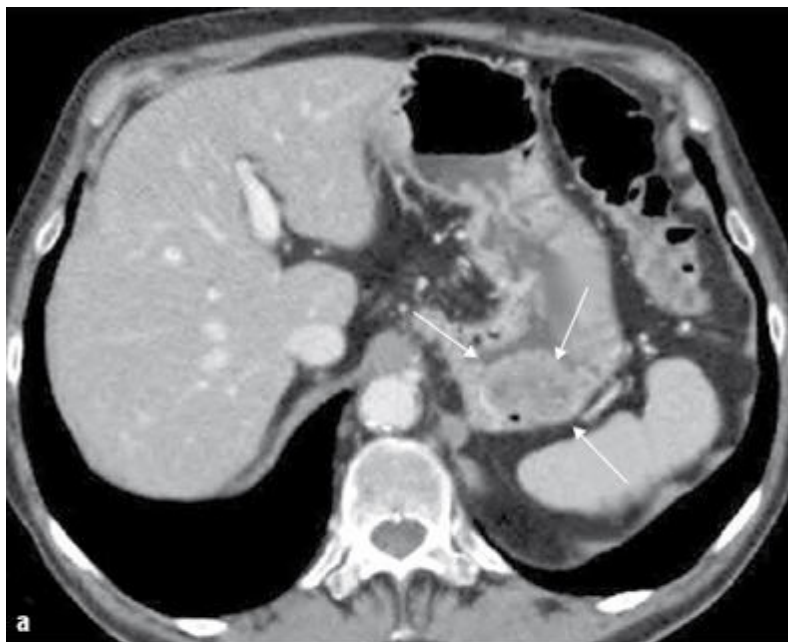


**Fig. 19.29.** GIST del fondo gastrico. (a) TC dell'addome con mezzo di contrasto: le frecce indicano la sede del GIST vegetante nel lume del fondo gastrico; (b) pezzo operatorio di resezione parziale del fondo gastrico comprendente il GIST (4,5 cm).

■ **Epidemiologia:** i GIST sono tumori rari con un'incidenza che arriva a 1-1,5 casi ogni 100.000 persone. Essi sono leggermente più frequenti nel sesso maschile e si presentano generalmente tra i 55 e i 70 anni; tuttavia raramente possono coinvolgere fasce di età più precoce, addirittura infantile (GIST infantile). Poiché per tali neoplasie non

sono stati riconosciuti fattori di rischio modificabili, a oggi non è possibile stabilire un'efficace strategia di prevenzione.

■ **Eziopatogenesi:** nella maggior parte dei casi i GIST sono tumori sporadici, che insorgono cioè senza alcuna trasmissione ereditaria documentabile. Ciononostante, sono descritte alcune sindromi genetiche che possono determinare un aumento del rischio di sviluppare la neoplasia: per esempio la neurofibromatosi di tipo 1, caratterizzata da un difetto del gene *NF1*, o la sindrome di Carney-Stratakis, che origina da mutazioni germinali dei geni della subunità della succinato deidrogenasi (SDH).

Indipendentemente da quanto detto, comunque, l'attuale definizione di GIST, che ha condizionato una completa riclassificazione dei tumori mesenchimali, si deve in particolare all'individuazione della mutazione del gene *KIT* presente nel 90% circa di tali tumori. Tale mutazione è responsabile dell'espressione del recettore tirosina chinasi c-Kit (anche noto come CD117) in una forma attivata spontaneamente a prescindere dal legame con il suo ligando specifico e in grado, quindi, di stimolare una proliferazione cellulare non controllata. In una percentuale sicuramente meno significativa (5-10%) è presente invece una mutazione del gene che codifica per la proteina transmembrana PDGFRA, anch'essa inclusa tra i recettori tirosinchinasici.

■ **Anatomia patologica:** i GIST originano dai tessuti che costituiscono lo stroma della parete di un determinato tratto dell'apparato gastrointestinale (muscoli, tessuto connettivo, vasi sanguigni o linfatici, nervi, legamenti e tessuto adiposo). Fino agli anni Novanta, i GIST venivano classificati come leiomiomi o leiomiosarcomi a seconda del grado di malignità. Come sopra accennato, la caratterizzazione biomolecolare ne ha permesso la classificazione in un'identità distinta da quella degli altri tumori mesenchimali.

Essi si localizzano in circa il 60% dei casi nello stomaco, mentre sono meno comuni in altre aree come l'intestino tenue (poco più del 25%), il duodeno (5% circa), il colon-retto (5% circa) e l'esofago (1% circa). Raramente hanno sede addominale esternamente al tratto gastrointestinale (soprattutto a livello di peritoneo e omento).

Macroscopicamente essi si presentano come masse che protrudono dagli strati più interni della parete del viscere interessato (ove originano), sia visualizzandosi sul versante sieroso sia disegnando una tumefazione endoluminale, che può presentarsi a mucosa integra, con ombelicatura o addirittura ulcerata (talora anche sanguinante) per danno ischemico da compressione. Le loro dimensioni possono essere anche considerevoli (> 10 cm) e, qualora si verifichi un sanguinamento intralesionale, essi possono andare incontro a rottura.

Istologicamente possono presentare un fenotipo variabile: a cellule fusate (70% dei casi), epitelioide (20%), tipo misto (10%); alcune lesioni si associano a un diffuso stroma mixoide con deposizione di collagene e/o emorragie interstiziali.

Essi possono essere definiti come neoplasie caratterizzate da aggressività variabile, quindi potenzialmente maligne. Come ormai accettato anche dall'ultima edizione del sistema di classificazione TNM, la malignità dei GIST dipende strettamente dalla sede (quelli gastrici sono tipicamente meno aggressivi), dalle dimensioni, nonché dall'indice mitotico (misurato per mitosi per campo di osservazione microscopica). Quando aggressivi, i GIST mostrano comunque una maggiore tendenza alla metastatizzazione a distanza (soprattutto al fegato e al peritoneo) che alla disseminazione linfonodale.

■ **Sintomatologia, diagnosi e stadiazione:** soprattutto in fase iniziale, il GIST può risultare completamente asintomatico e il più delle volte viene diagnosticato in modo occasionale come riscontro accidentale nel corso di esami eseguiti per altre ragioni. Nelle fasi più avanzate, invece, è possibile che si possa associare a una sintomatologia talora vaga e aspecifica, altre volte più rilevante. In particolare i tumori a sede gastrica possono determinare dolore addominale, senso di sazietà precoce, nausea o vomito con conseguenti perdita di appetito e di peso. Talora, quando la neoplasia diventa voluminosa, l'esame obiettivo addominale può fare riscontrare una massa epigastrica. Più specifici (e talvolta anche acuti) sono sicuramente i segni di sanguinamento (melena, ematemesi, vomito caffeeano) o comunque di anemizzazione (pallore cutaneo, astenia). Raro l'insorgere di un quadro di addome acuto (anche con emoperitoneo) da rottura improvvisa della massa.

Poiché, come detto, l'esame obiettivo solo in casi particolari riesce a essere utile per il riscontro della neoplasia, la diagnosi richiede per lo più la disponibilità delle metodiche endoscopiche e radiologiche. L'EGDS spesso riesce a visualizzare il profilo mucoso alterato dalla tumefazione sottostante senza lesioni epiteliali oppure con un'ombelicazione superficiale o, ancora, con una lesione ulcerosa. Tuttavia, in qualche caso l'endoscopia neppure riesce a visualizzare il tumore. L'indagine radiologica tradizionale può dimostrare un'immagine lacunare rotondeggiante con ulcerazione apicale o segni di deformazione del lume per la presenza della tumefazione, ma più spesso è di scarso aiuto. Per tale motivo, per la diagnosi o una sua conferma si deve ricorrere a un'ecoendoscopia o, meglio ancora, a una TC con mezzo di contrasto. Generalmente, la TC mostra una massa solida e iperdensa che dal contesto della parete gastrica può diventare esofitica nel versante sieroso; l'aspetto può essere meno denso e

omogeneo per la presenza di componenti necrotiche e/o emorragiche. La certezza diagnostica si ottiene mediante biopsia (endoscopica o per via percutanea sotto guida ecografica o TC): tuttavia, l'approccio bioptico, soprattutto se per via percutanea, non è sempre consigliabile per il rischio di rottura con emorragia conseguente o di disseminazione neoplastica lungo il tragitto dell'ago. Pertanto, quando la lesione è abbastanza ben caratterizzabile endoscopicamente e/o radiologicamente o comunque di dimensioni considerevoli è preferibile ricorrere direttamente all'intervento chirurgico di asportazione.

La TC, estesa anche al torace e spesso combinata alla tomografia a emissioni di positroni (PET, che evidenzia le aree a elevata attività metabolica per ipercaptazione di glucosio marcato), risulta un esame fondamentale per la stadiazione della malattia, che consiste nella valutazione della sua diffusione sistemica, passo indispensabile per l'impostazione della terapia più adeguata.

## **Terapia**

La terapia del GIST dipende dalla dimensione del tumore, dalla sua sede di origine, ma anche dalle condizioni generali del paziente. Nella maggior parte dei casi, la prima opzione terapeutica è rappresentata dall'intervento chirurgico, mirato all'asportazione del tumore primitivo (resezioni atipiche dello stomaco, o wedge resection, o gastrectomia subtotale o totale a seconda della sede e delle dimensioni) e delle lesioni secondarie, se isolate. Durante l'atto chirurgico, che può essere eseguito anche mediante approccio laparoscopico, per quanto possibile si deve evitare la rottura della massa, che determinerebbe una vasta disseminazione neoplastica intraddominale.

In caso di importante diffusione metastatica di malattia che non può ottenere radicalizzazione mediante intervento chirurgico, attualmente si suggerisce un approccio di tipo neoadiuvante, ovvero con terapia preoperatoria al fine di ridurre la massa neoplastica e aumentare le probabilità di una chirurgia curativa. Poiché i GIST sono risultati non particolarmente responsivi ai comuni chemioterapici così come alla radioterapia, per il loro trattamento sistemico da alcuni anni sono stati introdotti anticorpi monoclonali (imatinib e sunitinib) mirati alla proteina KIT e alla proteina PDGFRA, e quindi potenzialmente capaci di bloccare la crescita del tumore. Questi farmaci, peraltro associati a minori effetti collaterali rispetto ai chemioterapici convenzionali e più versatili nella somministrazione (possono essere assunti anche per via orale presso il proprio domicilio), hanno indicazione anche come trattamento adiuvante postoperatorio nei pazienti ad alto rischio di recidiva o proprio in caso di recidiva dopo trattamento.

## **Altri tumori mesenchimali**

La nuova classificazione dei tumori mesenchimali dell'apparato gastroenterico sulla base del profilo molecolare ha attribuito larga parte delle forme neoplastiche, precedentemente senza specifica "etichetta", al gruppo dei GIST. Oltre ai GIST, tuttavia, tra i tumori

mesenchimali dello stomaco figurano anche i leiomiomi, i tumori neurogeni (schwannomi, GANT – Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumors) e altre forme ancora più rare (lipomi, fibromi, linfangiomi, tumori glomici, granulomi eosinofili).

■ **Leiomiomi:** esclusi i GIST, da cui peraltro è difficile differenziarli, essi rappresentano i tumori mesenchimali più frequenti a localizzazione gastrica. Originano dalla muscolatura liscia della parete dello stomaco. Generalmente sono di piccole dimensioni e non superano i 3 cm di diametro. Nella maggior parte dei casi interessano il terzo prossimale del viscere. La mucosa soprastante appare normale, spesso con ombelicatura centrale o, nel caso di lesioni più voluminose, un'ulcera. L'aspetto macroscopico dei leiomiomi, sia all'endoscopia sia alla TC, è simile a quello dei GIST. Essi raramente degenerano, ma vanno comunque differenziati dal leiomioblastoma e dal leiomiosarcoma, forme maligne tendenti, soprattutto quest'ultima, alla metastatizzazione a distanza.

■ **Tumori neurogeni:** nella maggior parte dei casi originano dalle guaine di Schwann delle fibre mieliniche e si localizzano nel corpo sul versante della piccola curva. Si comportano in maniera simile ai GIST per tipo di accrescimento, anche se il loro volume aumenta molto più lentamente. Questo fa sì che solo raramente tali tumori si associno a sintomatologia specifica (peraltro del tutto simile a quella descritta per i GIST). Gli schwannomi si caratterizzano per positività immunoistochimica a S100, mentre i più rari GANT o plexosarcomi presentano i caratteri ultrastrutturali delle cellule nervose del sistema nervoso autonomo da cui derivano. I tumori neurogeni hanno un rischio di trasformazione maligna di entità non trascurabile.

■ **Altri tumori mesenchimali:** i lipomi e i fibromi costituiscono forme rarissime. Essi sono localizzati per lo più nell'antro gastrico. I lipomi si distinguono per la consistenza molle e il colorito giallastro alla transilluminazione durante esame endoscopico; anch'essi possono presentare un'ombelicatura centrale.

Diversamente dai lipomi, i fibromi sono di consistenza dura, ricoperti da mucosa scura e frequentemente multipli (se neurofibromatosi, possono rientrare tra le manifestazioni della malattia di von Recklinghausen). Le altre forme rappresentano tipi eccezionali di polipi sottomucosi spesso riscontrati accidentalmente.

Queste neoplasie nella maggior parte dei casi non si associano ad alcuna sintomatologia, che, qualora presente, può essere simile a quella dei GIST.

Con il termine di precancerosi ci si riferisce a quelle condizioni morbose che si associano a un incremento del rischio di insorgenza di neoplasie. La loro corretta individuazione consente di definire una popolazione a rischio, da monitorare mediante screening endoscopico (e biptico) per un'eventuale evoluzione oncologica.

Da oltre trent'anni ormai le precancerosi gastriche sono state distinte in *condizioni* e *lesioni precancerose*, con l'obiettivo di discriminare, con la terminologia di condizioni precancerose, le malattie, ancora benigne, che si associano a lungo termine a un progressivo incremento del rischio neoplastico da quelle lesioni (lesioni precancerose appunto) con caratteristiche istologiche sulle quali si completa la trasformazione carcinomatosa.

### Condizioni precancerose

---

Le linee guida più recenti definiscono condizioni precancerose la *gastrite cronica atrofica* e la *metaplasia intestinale*. In tal senso, riveste un ruolo ancora non del tutto trascurabile anche la *malattia di Ménétrier*, pur se di più raro riscontro. In passato veniva attribuita la stessa importanza anche all'*ulcera peptica*, ai *polipi gastrici*, nonché al *moncone gastrico* dopo gastrectomia per ulcera. Sopra è stato specificato che l'ulcera e i polipi richiedono già di per sé un trattamento, più spesso medico la prima ed endoscopico i secondi, che ne consiglia un monitoraggio fino a guarigione. In questi casi, venendo quindi meno la condizione di base, si abbatte il rischio di un'evoluzione neoplastica. Invece, la possibilità di sviluppare un cancro su moncone gastrico dopo anni (dai 10 ai 25) dalla resezione dello stomaco per ulcera (verosimilmente per un effetto cronico esercitato dalla bile sulla mucosa gastrica a seguito della ricostruzione chirurgica) è sempre meno probabile, poiché negli ultimi anni il numero di interventi per ulcera peptica è drasticamente diminuito e quindi la presunta condizione precancerosa è divenuta rara.

La gastrite cronica atrofica e la metaplasia intestinale (e in minor misura proprio la malattia di Ménétrier) pertanto rimangono le sole condizioni che, poiché spesso asintomatiche e associate a un pieno benessere, rappresentano un quadro (anche combinato) con cui il paziente può convivere, ma a rischio oncologico non trascurabile.

La **gastrite cronica atrofica (GCA)** rappresenta la condizione precancerosa più comune. Il suo rischio di evoluzione neoplastica è stimato da 3 a 10 volte superiore rispetto alla norma. In termini di prevalenza basti specificare che in oltre il 70% dei pazienti sottoposti



a gastrectomia per carcinoma si riscontra un quadro di GCA.

Dal punto di vista anatomo-patologico, la malattia è caratterizzata da atrofia della componente ghiandolare, con infiltrazione linfocitaria e plasmacellulare del corion, talora sostituita da fibrosi diffusa nelle forme più avanzate.

A seconda verosimilmente del profilo genetico e dell'esposizione ambientale, la gastrite cronica può presentarsi con pattern di diffusione e severità molto variabili che ne hanno reso i tentativi di codifica sempre particolarmente laboriosi e non del tutto efficaci. Principalmente si possono distinguere casi di reazione infiammatoria limitata all'antro senza ancora atrofia ghiandolare che rientrano nella classificazione di gastrite antrale diffusa, casi, invece, di atrofia ghiandolare, più o meno associata a metaplasia intestinale, distribuita su focolai multipli (anche sul versante della piccola curva del corpo e del fondo gastrici), che vengono a essere classificati come gastrite atrofica multifocale. Il coinvolgimento del corpo e del fondo può determinare la perdita di cellule secretive e, quindi, indurre uno stato di ipocloridria.

Nel contesto di una gastrite cronica può instaurarsi un processo di "intestinalizzazione" dell'epitelio ghiandolare gastrico che va proprio sotto il nome di **metaplasia intestinale**. Essa può essere *completa* ("dell'intestino tenue" o di tipo I), in cui sono riconoscibili cellule colonnari assorbenti, cellule globose e cellule di Paneth e diminuisce l'espressione di mucine, o *incompleta* ("enterocolica" o di tipo IIA/II e "colica" o di tipo IIB/III), in cui sono ben rappresentate cellule colonnari non assorbenti e cellule globose, così come le mucine, mentre mancano in grado più o meno significativo le cellule di Paneth.

Queste condizioni, soprattutto i fenomeni metaplasici, spesso si associano a infezione da HP, che risulta in grado di contribuire attivamente all'innescare del processo displastico, a sua volta capace di determinare lo sviluppo di un carcinoma gastrico, per lo più a sede distale e di istotipo intestinale secondo Lauren.

Come detto sopra, nella maggior parte dei casi, la GCA e la metaplasia intestinale sono asintomatiche; talora possono indurre dispepsia o anemia (sideropenica o megaloblastica), secondarie principalmente a una cattiva funzione secretiva dello stomaco. Raro è anche il dolore epigastrico.

In questi casi, l'unica procedura potenzialmente utile per porre una diagnosi corretta è l'endoscopia con biopsie multiple. Tuttavia le raccomandazioni delle più recenti linee guida consigliano il ricorso alla cromoendoscopia e alla NBI per incrementare l'accuratezza, comunque non assoluta, dell'EGDS. Comunque l'aspetto endoscopico più caratteristico, in particolare in corrispondenza del fondo, è quello

di una mucosa pallida, sottile, con evidente reticolo vascolare e appiattimento delle pliche.

Una conferma istologica della presenza di GCA (pur combinata alla metaplasia intestinale), senza fenomeni di displasia, richiede un nuovo controllo endoscopico ogni 3 anni e necessariamente dopo eradicazione dell'infezione da HP qualora presente.

La **malattia di Ménétrier** (o gastropatia ipertrofica gigante o malattia ipertrofico-essudativa) esula dalle due precedenti condizioni; essa è una patologia rara con particolari caratteristiche cliniche e anatomo-patologiche. Interessa più frequentemente il sesso maschile (M:F = 3:1) tra i 40 e i 60 anni, non sembra ereditaria, né riconosce particolari determinanti ambientali. Viene inclusa tra le condizioni precancerose gastriche poiché annovera fenomeni di cancerizzazione in circa il 10% dei casi.

Tale malattia, per la quale nella prima descrizione del 1888 Ménétrier assimilava l'aspetto macroscopico della superficie mucosa dello stomaco alle circonvoluzioni cerebrali, consiste proprio nel *gigantismo plicale* a livello del corpo gastrico da iperplasia delle cellule ghiandolari muco-secermenti a spese delle cellule parietali; essa si associa a ipocloridria e alla perdita cronica delle proteine nel succo gastrico (da essudazione all'interno del lume gastrico, conseguente a un allargamento delle giunzioni serrate intercellulari). La parete gastrica può arrivare fino a 5 cm di spessore con foveole ghiandolari allungate e tortuose e frequenti ulcerazioni alla sommità delle pliche mucose. In meno della metà dei casi, questo quadro è diffuso a tutto lo stomaco. La sintomatologia può essere vaga e aspecifica, rappresentata principalmente da nausea, vomito ed epigastralgia; possono coesistere diarrea, perdita di peso così come sporadiche emorragie gastriche occulte con anemizzazione cronica (raramente emorragie acute). Più specifica è la presenza di edemi diffusi (da disproteidemia), particolarmente agli arti inferiori, presente in circa la metà dei pazienti. Dal punto di vista diagnostico, se l'esame radiologico con mezzo di contrasto evidenzia l'ipertrofia plicale gastrica delle aree interessate, reperto di per sé non patognomonico, è ancora una volta l'EGDS con biopsie della mucosa a consentire una diagnosi di certezza. Tale diagnosi, tuttavia, talora è possibile solo dopo anni dalla prima comparsa dei sintomi, poiché la malattia si caratterizza per un alternarsi spontaneo di riacutizzazioni e remissioni sintomatologiche; non è rara l'evoluzione verso la GCA.

La terapia finora è stata mirata al controllo della sintomatologia e si è basata sostanzialmente sui farmaci già menzionati per l'ulcera peptica. La recente evidenza di un'iperespressione del TGF- $\alpha$  (Transforming Growth Factor- $\alpha$ ) nei

soggetti affetti dalla malattia di Ménétrier ha aperto la prospettiva terapeutica degli anticorpi monoclonali diretti verso il recettore dell'EGF (Epidermal Growth Factor), come il cetuximab, che dalle prime esperienze sembra efficace nel determinare guarigione (e non solo palliazione dei sintomi) in una buona percentuale dei casi. Se questi risultati venissero confermati, le soluzioni di exeresi chirurgiche, che sono sempre state considerate le uniche definitive, in questo caso potrebbero perdere indicazione.

## Lesioni precancerose

La lesione precancerosa per antonomasia è la displasia. Essa consiste in un'area di alterazioni strutturali e citologiche che allontanano progressivamente la mucosa, in questo caso gastrica, dalla tipica architettura tissutale, senza tuttavia i caratteri dell'invasività tipici del carcinoma. Le alterazioni strutturali corrispondono a modificazioni della disposizione delle ghiandole con anomala formazione di papille, ramificazioni o pseudostratificazioni. Quelle citologiche, invece, alterano le dimensioni e la morfologia delle singole cellule, il loro rapporto nucleo-citoplasmatico, la loro attività mitotica, nonché in definitiva il loro grado di differenziazione.

Negli anni in letteratura sono state proposte molte classificazioni delle displasie gastriche (Tab. 19.1) e quella che nel tempo aveva ottenuto maggior consenso era la classificazione di Grundmann e Schalke, che prevedeva i classici tre gradi di displasia: lieve, moderata e severa. Secondo tale classificazione nella *displasia lieve* si configurava un quadro di proliferazione cellulare con modeste atipie citologiche (ipercromia nucleare) nella regione apicale delle ghiandole e con differenziazione conservata; nella *displasia moderata* venivano descritte atipie citologiche più marcate con iniziale perdita della differenziazione cellulare, dell'attività muco-secernte e della regolarità del profilo epiteliale per la proliferazione cellulare in strutture cordoniformi o pseudostratificate; la *displasia severa*, infine, veniva caratterizzata da importanti alterazioni nucleari e intensa attività mitotica con marcato disordine architetonico determinato da pluristratificazioni e ramificazioni esuberanti.

Tab. 19.1. Classificazioni della displasia.

|                          |                           |                    |                    |                     |
|--------------------------|---------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| Nagayo (1971)            | Non atipia                | Lieve atipia       | Borderline         | Probabile carcinoma |
| Grundmann-Schalke (1978) | Alterazioni infiammatorie | Displasia lieve    | Displasia moderata | Displasia severa    |
| Mina (1979)              | Grado 1                   | Grado 2            | Grado 3            | Grado 4             |
| ISCOC (1982)             | Ipertrofia semplice       | Iperplasia apicale | Displasia          | Probabile carcinoma |

La difficoltà di inquadrare i fenomeni displastici come lesioni di per sé o passaggi progressivi e obbligati verso la trasformazione neoplastica e i laboriosi tentativi di classificazione dell'una o dell'altra lesione

displastica (e talora addirittura già neoplastica) hanno fatto sì che intorno a tale argomento si generasse non poca confusione. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) recentemente ha provato a semplificare proprio questa classificazione, rendendo il termine "displasia" sinonimo di *neoplasia intraepiteliale* e dando un carattere più immediatamente fruibile dal punto di vista clinico alle nuove categorie identificate, che sfumano gradatamente nella diagnosi di carcinoma. L'OMS distingue pertanto 5 possibilità diagnostiche: 1) non segni di neoplasia intraepiteliale/displasia (include la GCA e la metaplasia intestinale); 2) quadro indefinito per neoplasia intraepiteliale/displasia (nel dubbio di tessuto reattivo o rigenerativo, soprattutto se in presenza di flogosi); 3) neoplasia intraepiteliale/displasia a basso grado (in essa confluiscono i gradi di displasia lieve e moderata della precedente classificazione); 4) neoplasia intraepiteliale/displasia ad alto grado (corrisponde alla displasia cosiddetta severa e rappresenta già a tutti gli effetti un carcinoma, seppur non invasivo); 5) neoplasia intramucosa invasiva/carcinoma intramucoso (sinonimo di già avvenuta trasformazione in carcinoma gastrico).

Generalmente, benché le lesioni displastiche spesso siano presenti nella mucosa limitrofa a un carcinoma, la loro vera potenzialità evolutiva non è ancora conosciuta. Si sospetta che una lesione displastica abbia una probabilità di degenerazione maligna che giunge al 70%. Pertanto, un reperto di lesione displastica deve indurre a uno stretto follow-up endoscopico con ripetizione dei prelievi biotici. Peraltro, aree di displasia si possono trovare in ogni condizione precancerosa sopra citata.

A prescindere comunque dagli obiettivi classificativi, il reperto di displasia gastrica secondo le ultime linee guida detta degli *step* diagnostici obbligati: se essa viene riscontrata su una biopsia eseguita random e non si associa ad alcuna lesione endoscopicamente visibile richiede un nuovo controllo EGDS con biopsie entro 6 o 12 mesi, a seconda, rispettivamente, se di alto o basso grado; se invece essa è stata riscontrata su di una lesione endoscopicamente visibile, a prescindere dal suo grado, richiede una valutazione stadiativa e la resezione endoscopica o chirurgica.

### Epidemiologia

Il carcinoma gastrico è la neoplasia maligna più comune e aggressiva dello stomaco. Benché la sua incidenza sia diffusamente in riduzione, esso rappresenta ancora la quarta neoplasia più comune e la seconda per mortalità a livello mondiale.

Colpisce in maniera assolutamente variabile nelle diverse aree geografiche (Figg. 19.30 e 19.31): è più frequente (circa 50 nuovi casi su 100.000 per anno) soprattutto nei Paesi dell'Est asiatico (Giappone, Corea e Cina) e, anche se in minor misura, in alcuni Paesi dell'America meridionale (Cile, Perù). Anche in Europa i più elevati tassi di incidenza si osservano nel versante orientale (Russia, Bielorussia, Polonia). Tra i paesi meno colpiti figurano gli Stati Uniti, il Canada e l'Australia.

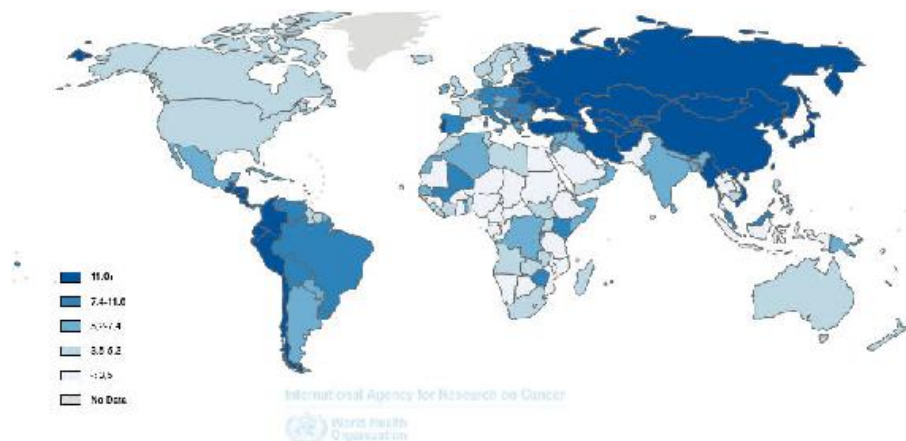


**Fig. 19.30.** Incidenza del cancro allo stomaco in entrambi i sessi. (Da: OMS, Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro 2012.)

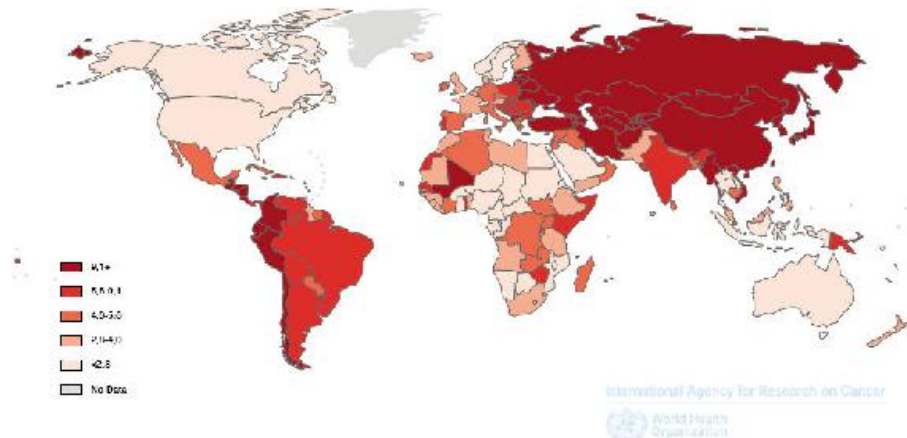


**Fig. 19.31.** Mortalità del cancro allo stomaco in entrambi i sessi. (Da: OMS, Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro 2012.)

Con un'incidenza stimata di poco inferiore ai 20 nuovi casi su 100.000 per anno, l'Italia presenta un'incidenza intermedia, con frequenze massime documentate nelle regioni centrali (Toscana, Emilia Romagna e Marche).

Più colpito è il sesso maschile, con un rapporto M:F di circa 2:1 e la fascia di età più interessata è quella tra la quarta e la settima decade; tuttavia, pur nel calo di incidenza generale, la neoplasia sembra manifestarsi sempre più frequentemente nella popolazione più giovane (per lo più a partire dalla terza decade) (Fig. 19.32).

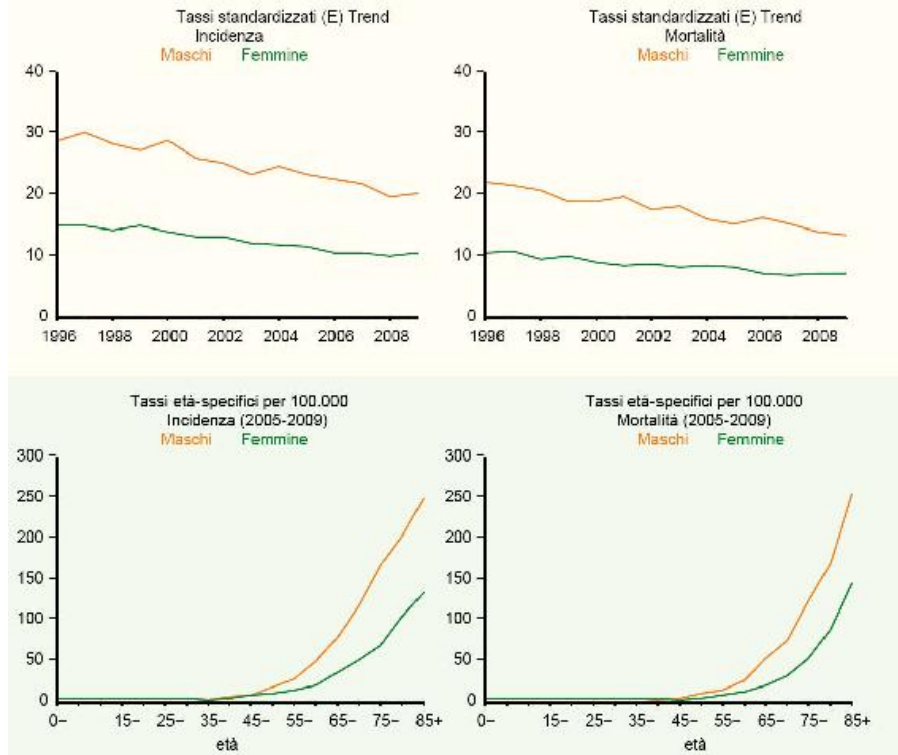


**Fig. 19.32.** Epidemiologia del carcinoma gastrico in Italia. (Da: Associazione italiana registri tumori, 2015.)

Relativamente all'**eziologia**, il cancro dello stomaco riconosce un complesso iter degenerativo, al quale possono contribuire differenti, nonché numerosi, fattori di rischio ambientali e genetici.

■ **Fattori ambientali:** l'importanza dei fattori ambientali negli anni è sempre stata più avvalorata da studi che hanno dimostrato che l'incidenza del tumore in popolazioni ad alto rischio per carcinoma gastrico che si trasferiscono in aree geografiche a basso rischio, a partire dalla seconda generazione, si riduce a livelli simili a quelli dei Paesi di immigrazione.

I principali fattori ambientali sono stati da sempre ricercati tra le abitudini alimentari. In particolare, nel tempo è stata attribuita notevole rilevanza all'uso abituale di carne rossa, insaccati e pesce affumicati o conservati sotto sale, di alimenti poco proteici o grassi e ricchi di carboidrati, nonché al basso consumo di frutta e verdura fresche. Tra i mediatori più comuni dell'effetto cancerogeno della dieta sono stati identificati i nitrati coinvolti proprio nei processi di conservazione a base di sale e precursori delle nitrosamine. Infatti, la diffusione dell'uso della refrigerazione (a sostituzione della salatura)

per la conservazione alimentare pare abbia svolto e svolga ancora un ruolo significativo nella riduzione dell'incidenza del cancro gastrico, così come l'aumentato introito vitaminico (specificatamente di vitamina C ed E che impediscono la formazione di nitroso composti carcinogenetici).

Quanto detto può giustificare il motivo di una maggior prevalenza di cancro gastrico negli strati socio-economici meno elevati. Non è ancora sicura invece la correlazione con il tabagismo e con l'alcolismo.

Oltre alla dieta, tra i fattori ambientali che più sono stati coinvolti nell'eziologia del cancro gastrico figura anche l'infezione da HP. Circa il 50% della popolazione mondiale è infetta da HP e solo in una percentuale minore allo 0,5% degli infetti si sviluppa il cancro gastrico. Se la correlazione eziologica con l'infezione da HP si basa su dati prettamente epidemiologici, la sua conferma deriva da studi che hanno suggerito che la terapia eradicante l'HP e la sua diffusione risultano tra i principali fattori che stanno determinando il progressivo calo di incidenza delle lesioni precancerose e della neoplasia gastrica. Come già sopra accennato, l'infezione da HP, soprattutto se con positività al marker di virulenza CAG-A (Cytotoxin-Associated Gene-A), induce uno stimolo infiammatorio cronico con accumulo di radicali liberi dell'ossigeno in grado di determinare un danno ossidativo a carico del DNA della mucosa gastrica. L'infezione sembra anche promuovere metilazioni aberranti di promotori con il silenziamento di oncosoppressori, ma questo effetto è ancora oggetto di studio.

■ **Fattori genetici:** i numerosi e recenti studi condotti sui diversi argomenti di ricerca relativi ai fattori genetici coinvolti nello sviluppo del cancro gastrico hanno sicuramente esteso il campo delle conoscenze nell'ambito, ma hanno anche generato non poca confusione. La novità sicuramente più importante riguarda l'individuazione di forme di cancro gastrico ereditarie. Esse ammontano all'1-3% di tutti i casi e includono tre sottotipi: il cancro gastrico ereditario diffuso (HDGC, Hereditary Diffuse Gastric Cancer), il cancro gastrico su poliposi prossimale dello stomaco (GAPPS, Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach) e il cancro gastrico familiare intestinale (FIGC, Familial Intestinal Gastric Cancer). Tra i tre, la neoplasia più importante da sospettare a livello ereditario per il momento è rappresentata sicuramente dalla HDGC: essa deriva da mutazioni del gene *CDH1* che codifica per l'E-caderina (o anche dei geni *CTNNA1*, *BRCA2* e *STK11*) e la sola individuazione nei familiari di un paziente affetto da cancro dello stomaco di un profilo genetico compatibile con l'HDGC può fare consigliare



l'intervento di gastrectomia totale profilattica. Peraltro, le forme ereditarie di cancro dello stomaco possono essere associate ad altre sindromi ereditarie, come la sindrome di Lynch, la *hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome*, la poliposi adenomatosa familiare o la sindrome di Li-Fraumeni.

Invece, tra i meccanismi genetici legati all'ospite e associati all'insorgenza di carcinoma gastrico sono stati inclusi i polimorfismi su geni codificanti proteine proinfiammatorie (come l'IL-1 $\beta$ , l'IL-10 o il TNF- $\alpha$ ), soprattutto in presenza di infezione da HP, le mutazioni somatiche di geni coinvolti nella tutela dell'integrità genomica (su tutti il *TP53* aberrante nel 50% dei casi circa, poi gli oncogeni *KRAS*, *CTNNB1* e *PIK3CA* e gli oncosoppressori *SMAD4*, *APC* e *ARID1A*), le amplificazioni numeriche delle copie somatiche (SCNA, Somatic Copy Number Alterations) sempre a carico di oncogeni e oncosoppressori soprattutto correlati ai segnali recettoriali tirosinchinasici (HER2, EGFR, MET, FGFR2 e RAS), nonché (come citato per l'effetto secondario all'infezione da HP) le metilazioni aberranti di promoter in grado di silenziare alcuni oncosoppressori (come *CDH1*, *RUNX3*, *p16* e *hMLH1*).

## Anatomia patologica

La descrizione anatomo-patologica del carcinoma gastrico nel tempo ha acquisito sempre maggiori dettagli e, pur nella sua complessità generale, a essa è stata riconosciuta una valenza prognostica crescente. Infatti, a prescindere dalle classificazioni utilizzate (poche in verità quelle di diffuso successo), attualmente il referto anatomo-patologico di un campione tissutale di cancro dello stomaco, già alla valutazione biotica, deve contenere particolari fondamentali per l'impostazione del giusto trattamento. Questo vale sia per l'aspetto macroscopico, sicuramente più limitato nello studio di un singolo prelievo su biopsia, sia microscopico.

■ **Morfologia macroscopica:** la classificazione macroscopica cui più comunemente si fa ricorso nella valutazione di un cancro gastrico, per esempio nell'interezza di un pezzo operatorio (quindi non su piccoli prelievi tissutali), è la *classificazione di Borrmann* (Fig. 19.33). Essa definisce quattro tipi di neoplasia:

- polipoide o vegetante;
- ulcerata;
- ulcerata e infiltrante;
- diffusamente infiltrante.

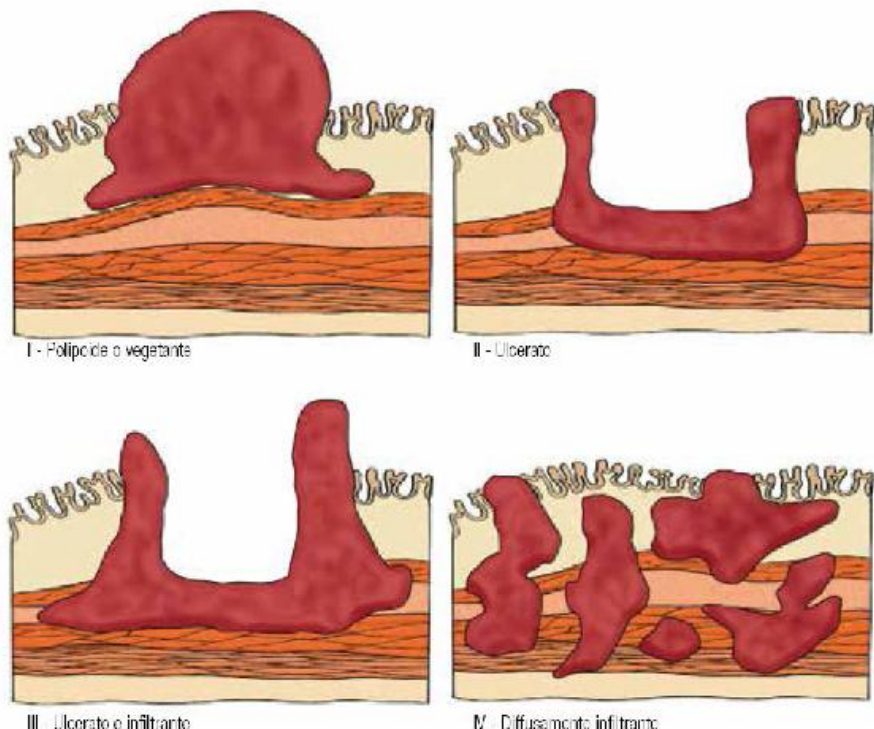


**Fig. 19.33.** Classificazione del carcinoma gastrico secondo Borrmann.

Poiché queste quattro categorie spesso corrispondono a forme istologiche progressivamente meno differenziate e più avanzate, alla classificazione di Borrmann si attribuisce una rilevante valenza prognostica. Tipicamente, i tumori vegetanti sono più frequenti nel fondo gastrico (dove hanno modo di crescere nella maggior parte dei casi senza determinare sintomi specifici), mentre gli ulcerati nell'antro e lungo la piccola curva. Invece, i tumori diffusamente infiltranti si associano frequentemente a una marcata reazione scirrosa che può estendersi a tutto il viscere, che diviene rigido configurando il quadro della cosiddetta *linite plastica*.

■ **Morfologia microscopica:** nonostante si siano succeduti numerosi tentativi classificativi e l'OMS abbia sostanziosamente contribuito alla loro definizione, la valutazione della morfologia microscopica ancora oggi si rifà alla classificazione di *Lauren* che, pur vecchia di 50 anni, rimane la più diffusamente utilizzata. Secondo tale classificazione, si distinguono due tipi di cancro gastrico: *intestinale* e *diffuso*. Nel primo, simile per alcuni tratti al carcinoma colico, sono ancora riconoscibili strutture ghiandolari, seppur atipiche. Nel secondo, invece, le formazioni ghiandolari sono del tutto rare per una maggior prevalenza

di cellule isolate o conglomerati cellulari, una frequente presenza di cellule ad anello con castone e una possibile reazione fibrotica intercellulare. Queste caratteristiche generalmente fanno rientrare tra le forme diffuse la maggior parte delle neoplasie più indifferenziate.

L'ultima classificazione dell'OMS, che risale al 2010, definisce invece numerose forme tumorali. Al fine di un dato omogeneo e confrontabile per le principali categorie OMS è stata trovata una concordanza con la classificazione di Lauren; pertanto, se l'adenocarcinoma papillare, il tubulare e il mucinoso possono configurare un quadro istologico simile a quello descritto da Lauren per l'istotipo intestinale, l'adenocarcinoma a cellule ad anello con castone configura il quadro istologico dell'istotipo diffuso. Tra queste categorie possono inserirsi delle forme miste (per es. con componenti ghiandolari che coesistono con cellule ad anello con castone) che non trovano corrispondenza neppure nella classificazione di Lauren (istotipo indeterminato). Infine, le restanti categorie (tra le quali si ricordano il carcinoma adenosquamoso e squamoso e il carcinoma epatoide) definiscono forme decisamente più rare.

Come per la classificazione di Borrmann, anche per le classificazioni microscopiche, soprattutto per la più semplice classificazione di Lauren, è stata riscontrata un'indubbia valenza prognostica, con le forme intestinali che definiscono più probabilmente neoplasie distali più precoci e le forme diffuse di tumori prossimali più avanzati.

A prescindere dalle suddette classificazioni, come accennato in fase iniziale oggi l'anatomopatologo riveste un ruolo determinante nella definizione della prognosi di una determinata forma neoplastica e, quindi, nell'impostazione del suo trattamento. A sottolineare ulteriormente tale compito, sono stati l'introduzione e il continuo aggiornamento dei criteri di stadiazione del sistema T (*Tumor*)-N (*Node*)-M (*Metastasis*) da parte dell'*Union for International Cancer Control* (UICC). Questa classificazione, utilizzata per tutti i tumori solidi, per l'adenocarcinoma gastrico è stata più volte revisionata e se per l'M la sua definizione si basa sulla presenza o meno di lesioni secondarie a distanza, per T e per N, specificatamente per lo stomaco, si basa, rispettivamente, sul grado di penetrazione negli strati profondi della parete da parte della neoplasia che origina dalla mucosa e sul numero di linfonodi coinvolti dalla malattia (Tab. 19.2). La combinazione dei tre parametri definisce stadi differenti a prognosi progressivamente peggiore, dall'I al IV.

**Tab. 19.2.** Classificazione TNM del carcinoma gastrico.

**T** Tumore primario non può essere valutato

**N** Non evidenza di tumore primario

**M** Tumore che invade la lamina propria, la *muscularis mucosae* o la sottomucosa

Tumore che invade la lamina propria o la *muscularis mucosae*

Tumore che invade la sottomucosa

Tumore che invade la muscolare propria

Tumore che invade la sottosierosa

Tumore che perfora la sierosa o invade le strutture adiacenti

Tumore che perfora la sierosa

Tumore che invade le strutture adiacenti

Nessun linfonodo regionale non possono essere valutati

Nessuna metastasi nei linfonodi regionali

Metastasi in 1 o 2 linfonodi regionali

Metastasi in 3-6 linfonodi regionali

Metastasi in 7 o più linfonodi regionali

Metastasi in 7-15 linfonodi regionali

Metastasi in 16 o più linfonodi regionali

Questa categoria viene abolita in quanto non è considerata appropriata poiché la valutazione delle metastasi può essere eseguita con l'esame obiettivo

Non metastasi a distanza

Presenza di metastasi a distanza comprese la diffusione peritoneale, la citologia peritoneale positiva e l'infiltrazione dell'omento, se non contiguità con il tumore primitivo

Stadio NO MO

Stadio NO MO

Stadio NO MO

T1 N1 MO

Stadio NO MO

T2 N1 MO

T1 N2 MO

Stadio NO MO

T3 N1 MO

T2 N2 MO

T1 N3 MO

Stadio NO MO

T3 N2 MO

T2 N3 MO

Stadio NO MO

T4a N2 MO

T3 N3 MO

Stadio NO MO

T4b N2 MO

Stadio NO MO

Una categoria che esula dal sistema TNM (ma che si fa corrispondere al T1a-b) e riveste un importante ruolo nella pratica clinica è quella dell'*Early Gastric Cancer* (EGC): essa definisce un tumore che in profondità non supera la sottomucosa, indipendentemente dall'impegno linfonodale. L'interesse per questo tipo di neoplasia deriva dalla sua spiccata frequenza soprattutto nell'Est asiatico, che ha indotto i clinici a focalizzarsi sulla diagnosi e sulla terapia di questo specifico stadio di cancro gastrico e, ovviamente, dalla sua prognosi, che, in linea con il TNM, risulta decisamente migliore rispetto a quella delle forme avanzate. Proprio in vista del trattamento, anche l'EGC è

stato ulteriormente sottoclassificato in base al suo aspetto (ulcerato o meno), al suo diametro sia in superficie sia in profondità (come penetrazione nella mucosa o nella sottomucosa) e al suo grado di differenziazione, caratteristiche che lo fanno associare a un rischio più o meno elevato di presenza di metastasi linfonodali.

A soccorso della tipica valutazione istologica, talora la difficoltà di tipizzare esattamente un carcinoma gastrico induce a utilizzare l'analisi immunoistochimica: sotto il profilo biomolecolare generalmente i marcatori espressi dal cancro gastrico risultano da una combinazione delle *human gastric mucin* (come la MUC6, la MUC2 e il CD10) e delle molecole di adesione cellulare (come l'E-caderina e le  $\beta$ -catenine),

## Diffusione neoplastica

Il carcinoma gastrico, come detto, origina dallo strato mucoso dello stomaco. Per estensione superficiale esso può essere rappresentato da un'ulcera o da una vegetazione di pochi millimetri, così come da una vasta area che arriva a coinvolgere pressoché interamente il viscere, come nella linite plastica. In tal senso, la diffusione neoplastica (soprattutto per l'istotipo diffuso di Lauren) è favorita dalla ricca rete linfatica intraparietale. Nelle neoplasie con coinvolgimento pilorico o cardiaca la crescita neoplastica può estendersi rispettivamente al duodeno e all'esofago. Quest'ultima evenienza è molto più frequente e va a configurare una neoplasia che oggi si tende a classificare separatamente come cancro della giunzione esofago-gastrica. Effettivamente essa si associa a una storia di malattia, a un pattern di diffusione e a un quadro clinico, nonché a una terapia e a una prognosi, ben diversi dal più comune carcinoma gastrico. Talora, soprattutto per le forme più alte, cioè a coinvolgimento della linea Z, essa riconosce un inquadramento diagnostico-terapeutico più simile al cancro dell'esofago distale.

L'aggressività del carcinoma gastrico può essere tale da consentirgli di penetrare in tempi anche abbastanza rapidi nel contesto della parete gastrica dallo strato mucoso fino alla sua superficie sierosa (Fig. 19.34), giungendo non di rado a infiltrare gli organi e le strutture circostanti, dipendentemente dalla parete gastrica da cui ha avuto origine la neoplasia (pancreas, fegato, colon trasverso e mesocolon, milza, diaframma, parete addominale e retroperitoneo con i suoi principali assi vascolari). Generalmente, più la neoplasia penetra nella parete (quindi più il T è elevato secondo il sistema TNM) maggiore è la probabilità di coinvolgimento linfonodale (cfr. 19.2). Le stazioni linfonodali a essere solitamente interessate per prime sono le perigastriche, cioè quelle paracardiali e quelle disposte sia lungo l'arcata gastro-epiploica della grande curvatura sia lungo l'arcata

disegnata dai vasi gastrici propriamente detti sulla piccola curvatura. Superato il filtro dei linfonodi perigastrici (talora senza infiltrazione metastatica degli stessi), i linfonodi successivi, di II livello come da classificazione anatomico-topografica della *JRSGC* (oggi *JGCA*, *Japanese Gastric Cancer Association*) potenzialmente coinvolti dalla malattia sono quelli situati lungo i principali peduncoli arteriosi (tronco dell'arteria gastrica sinistra, tripode celiaco, arteria epatica comune e propria e arteria splenica). Generalmente solo in una fase avanzata possono risultare patologici anche i linfonodi retropancreatici, mesenterici, paraortici e sovraclaveari sinistri, in tal caso considerati, da un punto di vista prognostico, come metastasi a distanza.

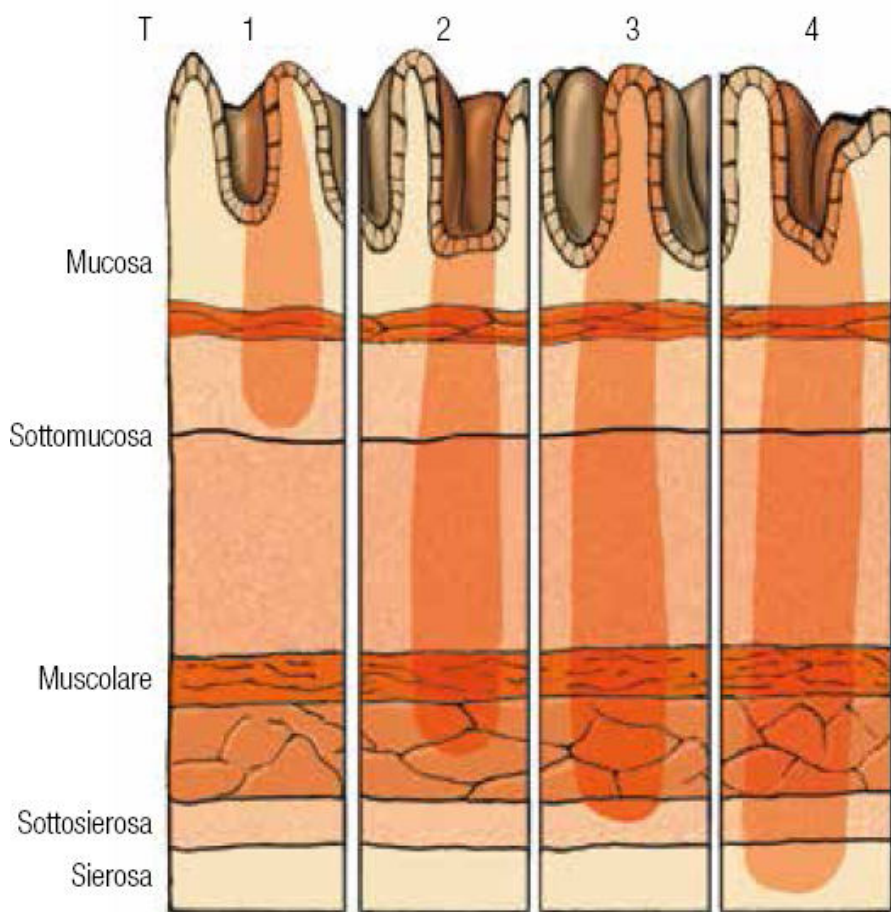


**Fig. 19.34.** Stadiazione del carcinoma gastrico. Le zone d'ombra rappresentano il grado di infiltrazione in profondità del tumore.

Le vie di metastatizzazione a distanza potenzialmente percorribili dal cancro gastrico sono l'ematica e la transcelomatica. Poiché il

drenaggio venoso dello stomaco è operato dal sistema portale, il fegato rappresenta la sede più frequente di metastasi ematogene; è sicuramente più comunemente coinvolto rispetto al polmone e, ancor di più, a milza, ossa e SNC. La diffusione transcelomatica invece si verifica in caso di neoplasia che infiltra la sierosa, per verosimile caduta e reimpianto delle cellule neoplastiche sulle altre superfici peritoneali, e determina la contaminazione della cavità addominale con cellule neoplastiche (già interpretate come metastasi a distanza se documentate anche solo in un liquido di lavaggio peritoneale) e, ancor peggio, la diffusione carcinomatosa intraddominale. Quest'ultimo quadro, che va sotto il nome di carcinosi peritoneale, può coinvolgere la retrocavità degli epiploon e/o la grande cavità celomatica con coinvolgimento dell'omento, del peritoneo viscerale e/o parietale, talora con impegno massivo dello sfondato di Douglas e delle ovaie (tumore di Krukenberg). Inoltre, la stasi linfatica indotta dalle metastasi peritoneali può portare alla formazione di ascite neoplastica.

### Quadro clinico

Quando presente, la sintomatologia correlabile al carcinoma gastrico più spesso è vaga e aspecifica, tale da non condizionare lo stato di benessere di un paziente e quindi da non indurlo ad alcun approfondimento diagnostico (Tab. 19.3). Questo implica che la malattia abbia tempo per accrescersi e alla diagnosi spesso si manifesti già in stadio avanzato. Questa evidenza ha spinto alcuni Paesi dell'Est asiatico a più elevata incidenza (Giappone su tutti) a pianificare programmi di screening endoscopico in grado di consentire diagnosi più precoci.

**Tab. 19.3.** Quadro clinico del carcinoma gastrico.

- Dolore epigastrico
- Dispepsia
- Dimagrimento
- Anemia (ipocromica)
- Anoressia
- Disfagia
- Ripienezza e vomito postprandiale
- Melena-ematemesi
- Massa palpabile
- Epatomegalia-ittero
- Ascite
- Segno di Troisier

Di seguito si presenta una rapida disamina dei principali disturbi possibilmente lamentati in maniera persistente o episodica da un



paziente affetto da cancro dello stomaco.

Innanzitutto il dolore: esso si localizza generalmente in epigastrio, talora mesogastrio o ipocondri, per lo più nelle neoplasie ulcerate; può manifestarsi in maniera intermittente, anche senza alcuna relazione con l'assunzione di cibo, oppure essere di tipo similulceroso, trovando sollievo nei comuni trattamenti farmacologici. Solitamente l'aspecificità e la lieve entità non fanno attribuire al dolore particolari significati di allarme. Quanto tuttavia esso cambia localizzazione e caratteristiche potrebbe celare una progressione della malattia verso le strutture limitrofe dello stomaco; per esempio diventa persistente, sordo e con irradiazione al dorso quando un tumore, più probabilmente della parete gastrica posteriore, sconfinata nella retrocavità degli epiploon e giunge a infiltrare il pancreas, oppure sul versante della piccola curvatura arriva a interessare le strutture celiache.

Altro sintomo di facile riscontro e altrettanto aspecifico è la dispepsia, riferita generalmente come un vago disturbo digestivo; come visto, essa è lamentata in presenza di malattia peptica, ma in caso di carcinoma gastrico può essere espressione di una neoplasia che riduce la distensibilità del viscerale e compromette le funzioni secretorie dello stomaco.

Aspecifica ma sicuramente più allarmante è una sintomatologia correlabile a un'anemizzazione: pallore della cute e delle mucose visibili, astenia o facile affaticabilità. L'emocromo spesso evidenzia il carattere ipocromico dell'anemia e, talora, tale dato si associa a positività nella ricerca di sangue occulto nelle feci (test in ogni caso non particolarmente sensibile). L'anemia è secondaria a uno stillicidio ematico dalla neoplasia, e soprattutto se a origine dal fondo gastrico, per un periodo anche piuttosto lungo può costituire l'unico sintomo della malattia, che in tale sede può accrescersi senza compromettere né la canalizzazione né tantomeno la capacità contenitiva dello stomaco. L'emorragia massiva, con ematemesi e melena, rappresenta un'evenienza possibile ma rara.

Il calo ponderale raramente costituisce il primo sintomo lamentato dal paziente; esso si manifesta in maniera subdola e nella maggior parte dei casi diventa rilevante quando già la neoplasia è in stadio avanzato, quindi in grado di condizionare da una parte un'insufficiente introito dietetico (con anoressia) per la persistenza di disturbi alimentari e una ridotta capacità digestiva da parte dello stomaco, dall'altra un progressivo consumo del carico energetico a disposizione del paziente. Più specifici, ma non quasi mai di esordio, sono i sintomi correlati direttamente al passaggio del bolo attraverso lo stomaco.

Quando esso si fa difficoltoso per una stenosi o substenosi del cardias si manifesta la disfagia: tale difficoltà alla deglutizione, dapprima



relativa, poi assoluta e talvolta paradossa, è rapidamente ingravescente, implicando spesso un rapido decadimento dello stato nutrizionale del paziente. Quando, invece, il passaggio del bolo trova un ostacolo, pur parziale, a livello del canale antro-pilorico, si manifestano dapprima senso di ripienezza postprandiale, talora associato a eruttazioni frequenti e singhiozzo (da distensione del viscere che giunge a contatto con il diaframma), e poi nausea e vomito. Il vomito alimentare, che all'esordio è immediato, se persistente e protratto nel tempo è segno di ostruzione pressoché completa del transito; per assurdo, tuttavia, a seguito dello sfiancamento dello stomaco, esso tende a comparire meno frequentemente, ma con singoli episodi più abbondanti di emissione di cibo putrefatto ristagnante nello stomaco.

Quando di natura neoplastica, l'ostruzione, a prescindere dal livello ove si verifichi, determina un rapido peggioramento delle qualità di vita e decadimento delle condizioni generali del paziente (a partire come detto dallo stato nutrizionale).

Dal punto di vista anamnestico, tutti i sintomi suddetti possono rientrare più o meno velatamente in un corteo sintomatologico lamentato da un paziente affetto da carcinoma gastrico. Se di giovane età, dovrà essere esplorata l'eventuale familiarità, ma, in particolare se la sintomatologia non recede ai primi trattamenti medici previsti per una malattia infiammatoria o ulcerosa dello stomaco, si dovrà consentirgli di accedere rapidamente agli opportuni approfondimenti diagnostici.

Questo atteggiamento prudentiale deriva anche dall'evidenza che nel cancro gastrico in stadio precoce, quindi passibile di guarigione, l'esame obiettivo è sostanzialmente inutile. L'obiettività addominale può infatti contribuire alla diagnosi (e talora alla stadiazione) di una neoplasia gastrica solo quando essa determina una massa palpabile (peraltro non sempre dolorabile) più frequentemente in epigastrio o si associa a un fegato aumentato di volume per un coinvolgimento metastatico diretto o linfonodale in corrispondenza del peduncolo epatico (anche con ittero) o, ancora, ad ascite da carcinosi peritoneale massiva, con occasionali nodularità profonde a carico della parete addominale o con eventuale impegno dello sfondato di Douglas. Sempre in caso di malattia metastatica un accurato esame obiettivo può consentire anche il riscontro della tipica linfadenopatia sovraclaveare sinistra (segno di Troisier).

## **Diagnosi e stadiazione**

Considerata l'assoluta aspecificità del quadro clinico sopra descritto, nel sospetto di una patologia di pertinenza gastroesofagea, soprattutto con sintomatologia non responsiva ai trattamenti medici, l'unico

esame capace di fugare con elevata probabilità il dubbio diagnostico di neoplasia è rappresentato dall'EGDS con eventuale prelievo biotico.

Poiché l'esame endoscopico visualizza la superficie mucosa dello stomaco, anche delle porzioni meno agevoli da raggiungere come il fondo, in caso di lesione sospetta per neoplasia esso ne consente una dettagliata tipizzazione macroscopica, in particolare per forma, margini, rilevatezza e dimensioni. Come più volte sottolineato in questo capitolo, ovviamente esso permette anche di ottenerne un adeguato campionamento biotico per la tipizzazione microscopica (istologica e, qualora necessario, immunoistochimica). La presenza di una lesione ulcerosa richiede necessariamente l'esecuzione di biopsia per escludere la natura maligna della lesione; essa deve essere condotta tanto al centro dell'area patologica quanto sui suoi margini. Inoltre, anche con biopsia negativa per tessuto neoplastico, la presenza dell'ulcera richiede un follow-up endoscopico con nuovi prelievi biotici, questo al fine di verificare l'avvenuta guarigione di una lesione benigna o di concentrare i sospetti di natura maligna su di una lesione che tarda a cicatrizzare.

Al fine di ottenere la diagnosi di cancro gastrico può essere utilizzata anche l'indagine radiologica convenzionale (con doppio contrasto). Tuttavia, il suo frequente ricorso a segni indiretti (quindi meno specifici) per la valutazione diagnostica di una lesione gastrica, l'impossibilità di effettuare prelievi biotici, nonché la diffusione dell'endoscopia, hanno fatto cadere in disuso l'approccio radiologico tradizionale (Fig. 19.35). Per ragioni di completezza, di seguito si riportano comunque i segni radiologici che supportano il sospetto di malignità di un'ulcera: diametro  $> 2$  cm, contorni irregolari e rilevati, immagine di plus all'interno del profilo mucoso. Come intuibile, il riscontro anche di uno solo di questi reperti obbliga alla biopsia endoscopica. Peraltro, non è del tutto escludibile la natura maligna anche in ulcere dall'aspetto radiologico benigno. Questo dà ragione ancora di più del fatto che oggi l'Rx delle prime vie digestive rappresenta spesso un esame superfluo che non aggiunge dettagli significativi all'EGDS. L'unica indicazione che potrebbe ancora giustificare l'utilizzo di un esame contrastografico è quella della valutazione dinamica del passaggio del bolo attraverso lo stomaco: in questo caso, l'esame acquisirebbe una valenza funzionale prima ancora che morfologica.



**Fig. 19.35.** Immagine radiologica di carcinoma gastrico stenosante a localizzazione antrale.

Se l'EGDS con biopsia e, solo in parte, l'Rx delle prime vie digestive rappresentano le metodiche necessarie per giungere a una diagnosi di certezza di cancro gastrico, altre e più complesse sono le indagini utili al fine di una corretta **stadiazione** del tumore.

Benché in tal senso l'esame obiettivo possa aggiungere qualche informazione (come visto, solo in rari casi di malattia avanzata) e a esso possa sommarsi il dosaggio dei marcatori tumorali (l'antigene carcinoembrionario, CEA – gli antigeni carboidratici 72-4, 19-9 e 125, quest'ultimo più sensibile per un eventuale coinvolgimento peritoneale – e il TSGF – Tumor Specific Growth Factor), generalmente abbastanza sensibili nel rilevare la presenza (o più ancora una recidiva) di una neoplasia, ma meno specifici per un determinato tumore, l'algoritmo stadiativo di un carcinoma dello stomaco oggi deve includere necessariamente la TC toraco-addominale

con mezzo di contrasto. Questo esame contribuisce in maniera determinante alla stima dello stadio clinico di malattia (cTNM) che deve risultare il più vicino possibile a quello patologico documentabile sul pezzo operatorio eventualmente asportato (pTNM). Pertanto, lo studio TC, anche integrato ad altre modalità di stadiazione quando necessario, deve mirare a dare un “valore” a ogni singolo parametro valutato dal TNM. Questo perché, come si vedrà nel paragrafo successivo, attualmente la terapia del cancro gastrico è strettamente specifica e dipendente dallo stadio di malattia e, quindi, va oltre la “semplice” diagnosi.

Relativamente al grado di coinvolgimento della parete gastrica (parametro T), la TC, se condotta con distensione liquida o gassosa dello stomaco (utile ad appianare le pliche mucose), spesso consente di discriminare con buona accuratezza le forme superficiali (che possono essere evidenziate da un’area di incrementato *enhancement* sul versante luminale) da quelle più profonde (con interessamento della muscolare e della sottomucosa, che appaiono ispessite ma con regolare profilo esterno del viscere) e ancora da quelle con sconfinamento extrasieroso (con irregolare profilo viscerale o addirittura segni di infiltrazione degli organi adiacenti con scomparsa dei piani di clivaggio con gli stessi) (Fig. 19.36).

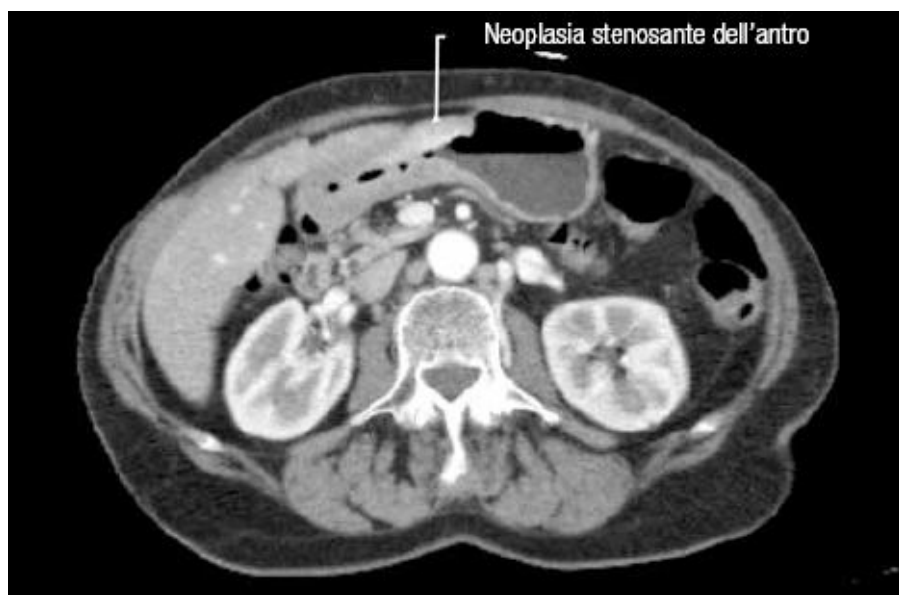


**Fig. 19.36.** TC di neoplasia stenosante dell'antro.

Per quanto concerne la valutazione del coinvolgimento linfonodale (parametro N), nessun esame risulta particolarmente accurato, neppure la TC. A tal fine essa utilizza un criterio dimensionale, ma la

concreta possibilità di metastasi linfonodali senza incrementi significativi di volume dà l'idea di quanto anche la TC possa essere poco affidabile. Diversa è l'affidabilità che la TC mostra per l'individuazione di eventuali metastasi a distanza (parametro M), in particolare se ultracentimetriche e a carico del fegato e del polmone. La carcinosi peritoneale, ancor più se caratterizzata da nodularità miliariformi, può essere al di sotto del potere di risoluzione della tomografia. Pertanto, a integrazione della TC, a seconda dei parametri stadiativi da approfondire, possono intervenire altre modalità di *imaging*.

L'ecografia addome può essere utile quando il paziente presenta controindicazioni per la somministrazione endovenosa di contrasto (per es. per sensibilizzazioni allergiche o insufficienza renale): essa riesce a individuare lesioni epatiche secondarie (a volte tipizzandole anche in maniera più approfondita rispetto alla stessa TC), la presenza di linfadenopatie celiache, così come di ascite. Tuttavia, complessivamente, non aggiunge dettagli stadiativi particolari a confronto con lo studio TC. Per quanto concerne soprattutto la valutazione dell'interessamento della parete gastrica da parte del tumore primitivo, un sicuro contributo può derivare dall'ecografia endoscopica (EUS). L'EUS riesce a differenziare ancora più accuratamente della TC gli strati che compongono la parete dello stomaco e, quindi, a fornire una stima più affidabile del parametro T (Fig. 19.37); riuscendo per penetranza degli ultrasuoni a superare anche il limite sieroso della parete stessa, talora l'esame permette l'individuazione e la caratterizzazione di alcuni linfonodi perigastrici. In situazione favorevole, sotto guida EUS, essi possono essere biopsiati per via transgastrica. Per i parametri N e M, in qualche caso la TC può trovare un'utile integrazione nello studio mediante tomografia a emissione di positroni (PET). La PET, infatti, quando il tumore primitivo è avido del glucosio marcato con radionuclide (questa evenienza è molto più probabile con l'istotipo intestinale che con il diffuso), riesce a caratterizzare come neoplastiche (classificate come "a elevata attività metabolica") lesioni linfonodali o metastatiche che la TC non riesce a definire come sicuramente patologiche.

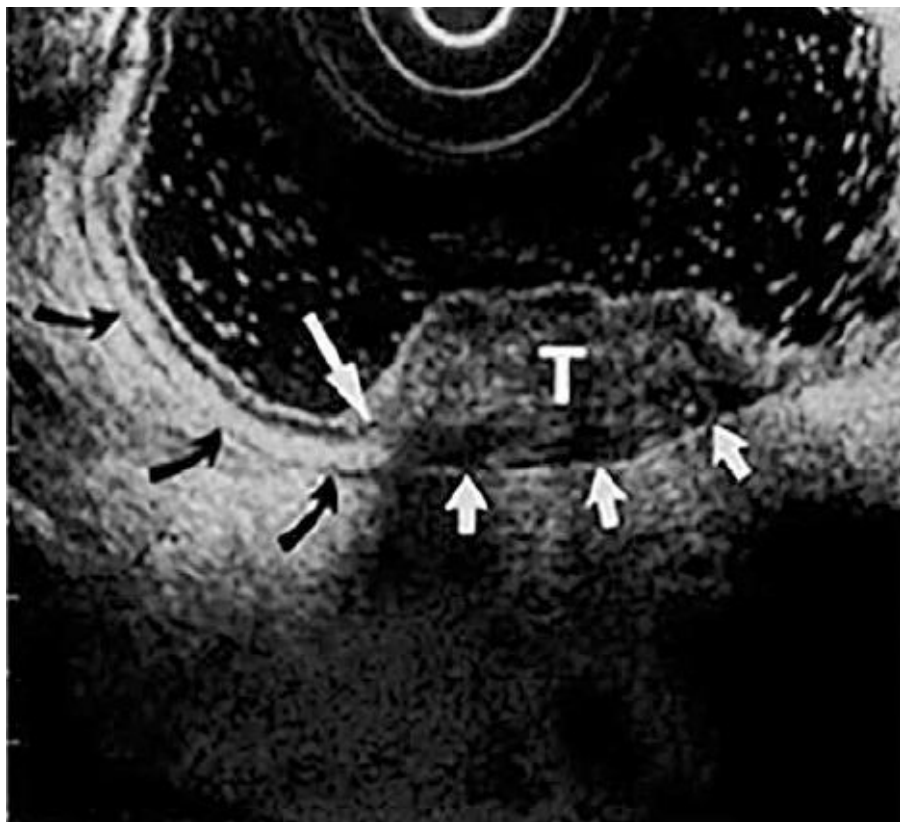


**Fig. 19.37.** Tumore gastrico (T) che destruttura la normale architettura della parete dello stomaco (freccia lunga). Il tumore si estende fino alla muscolare propria, ipoecogena (frecce nere). La tonaca sierosa, iperecogena (frecce corte), è intatta. (EUS magnification range scale = 6 cm.)

Negli ultimi anni, a completare l'iter pretrattamento nell'ambito di un approccio multidisciplinare è stata introdotta la *laparoscopia di stadiazione*. Essa consiste nell'esplorazione laparoscopica della cavità addominale condotta in anestesia generale, con l'obiettivo di individuare eventuali sconfinamenti extrasierosi della neoplasia, la presenza di possibili linfadenopatie da prelevare a scopo biotico e, soprattutto, di documentare la presenza di lesioni metastatiche, principalmente a carico delle superfici peritoneali, reperto sempre poco valutabile dalle altre metodiche sopra descritte. Con buona accuratezza generale, in vista del trattamento, la laparoscopia consente di distinguere una neoplasia localmente avanzata (con interessamento della sierosa o dei linfonodi) o metastatica da una forma precoce.

## Terapia

A differenza di qualche decina di anni fa, attualmente il cancro gastrico rappresenta la principale indicazione alla chirurgia resettiva dello stomaco. La guarigione dal cancro dello stomaco deve necessariamente contemplare un'exeresi chirurgica, talora coadiuvata da chemio- o radioterapia (prima o dopo). Se per l'EGC a basso rischio di metastasi linfonodali (a infiltrazione mucosa o sottomucosa superficiale, diametro < 3 cm, non ulcerato, istotipo intestinale, ben differenziato), può essere presa in considerazione l'asportazione endoscopica a patto che la resezione sia R0 (cioè senza residuo microscopico sui margini), per tutte le altre forme di malattia non metastatica l'intervento curativo (R0 appunto) prevede la gastrectomia con linfoadenectomia. L'asportazione dello stomaco (o parte di esso) senza dissezione linfonodale può trovare indicazione anche a fini palliativi nelle forme più avanzate.

■ **Intervento con finalità curative:** consiste in un'ampia demolizione gastrica con asportazione delle stazioni linfatiche sedi di possibili metastasi. L'exeresi chirurgica può essere più limitata solo nel caso di EGC: per queste forme neoplastiche, diversi autori, prevalentemente giapponesi, hanno introdotto sia tecniche di asportazione endoscopica (tanto per la mucosa, endoscopic mucosal resection, quanto per la sottomucosa, endoscopic submucosal dissection) sia tecniche resettive maggiormente conservative (per es. con risparmio del piloro o associate a tentativi di biopsia del linfonodo sentinella per modulare la dissezione linfonodale). Tali metodiche, tuttavia, soprattutto in Occidente non hanno ancora conosciuto un'estesa diffusione. L'entità della resezione gastrica in ogni caso dipende strettamente dalla sede della neoplasia. Le forme non EGC a localizzazione distale, le più comuni, pur con un ampio margine libero da malattia (5-6 cm), richiedono almeno una gastrectomia subtotala che lascia in sede il terzo prossimale del viscere; invece, quelle con localizzazioni tali da non poter garantire prossimalmente un margine di resezione così ampio richiedono necessariamente una gastrectomia totale. In questi casi, come alternativa sempre gli autori giapponesi hanno proposto la resezione polare superiore (del solo terzo prossimale a includere la lesione) senza particolare successo. In ogni modo, le procedure dirette a tumori a sede prossimale, anche quando meno demolitive, sono gravate da una morbidità postoperatoria più elevata e da una qualità di vita minore, soprattutto in termini di alimentazione e stato nutrizionale.

Quando la neoplasia arriva a interessare i distretti contigui allo stomaco, la chirurgia può essere ancora più demolitiva. In caso di neoplasia della giunzione esofago-gastrica a estrinsecazione all'esofago distale, la resezione gastrica deve estendersi all'esofago intratoracico con accesso toraco-addominale. Qualora risultassero infiltrati colon trasverso, fegato o pancreas, se giudica il paziente adeguato per una chirurgia così demolitiva e la malattia davvero eradicabile, il chirurgo deve essere pronto a resezioni multiviscerali. Generalmente, l'infiltrazione duodenale che coinvolge la seconda porzione e che, quindi, richiederebbe l'asportazione del blocco duodeno-pancreatico associata alla gastrectomia, sia per la complessità dell'intervento, sia per l'elevata possibilità di complicanze postoperatorie, sia per la scarsa prognosi associata a tumori così avanzati, è un reperto che trova indicazione chirurgica solo in casi eccezionali.

Ai fini di una chirurgia curativa, l'exeresi del tumore primitivo deve essere sempre combinata con la dissezione delle stazioni linfonodali potenzialmente drenanti la regione neoplastica, quindi le perigastriche (schematicamente di I livello secondo la classificazione della JRSGC) e quelle dei principali peduncoli vascolari (II livello secondo la classificazione della JRSGC). In realtà, la linfoadenectomia è stata ben codificata da regole che gli autori giapponesi hanno definito a partire dalla seconda metà del secolo scorso. Tuttavia, tale atto chirurgico, cui è stato attribuito un ruolo

tanto curativo quanto stadiativo (al fine di stabilire la prognosi di ciascuna malattia sulla base di una corretta valutazione del parametro N), ha fatto fatica a diffondersi nei Paesi occidentali, sia per la complessità della stessa (la procedura inizialmente codificava le stazioni da asportare a seconda dell'esatta sede del tumore, sia per terzo prossimale, medio o distale, sia per versante della grande o della piccola curvatura), sia per l'assenza di studi su ampia scala che ne validassero l'efficacia. Negli ultimi anni, la linfadenectomia estesa alle stazioni di secondo livello (D2) è entrata di diritto nelle linee guida di terapia delle neoplasie non EGC, poiché nella sua più recente versione semplificata (dipendente dall'exeresi gastrica nelle sue due varianti possibili e non dalla sede del tumore; [Figg.19.38, 19.39](#)) essa ha dimostrato buona efficacia a confronto con la D1 (dissezione linfonodale che include solo le stazioni di I livello, più quella dell'arteria gastrica di sinistra), a parità di morbidità postoperatoria. Studi ulteriori non hanno mostrato invece alcun beneficio per una dissezione linfonodale ancora più estesa (D2+) che comprendesse le stazioni di III livello secondo la classificazione della JRS GC (come le paraortiche). Questo argomento tuttavia in letteratura rimane oggetto di discussione.

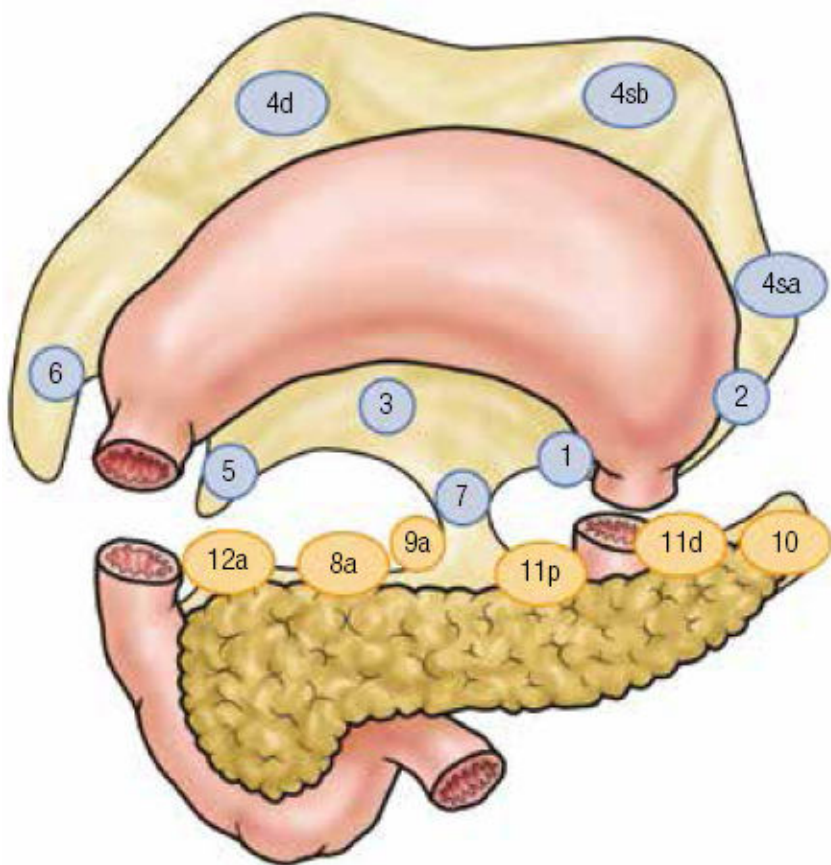


**Fig. 19.38.** Livelli di linfadenectomia associati alla gastrectomia totale. La linfadenectomia D1 prevede l'asportazione delle stazioni in blu, la D2 l'asportazione delle stazioni in blu e in arancio.



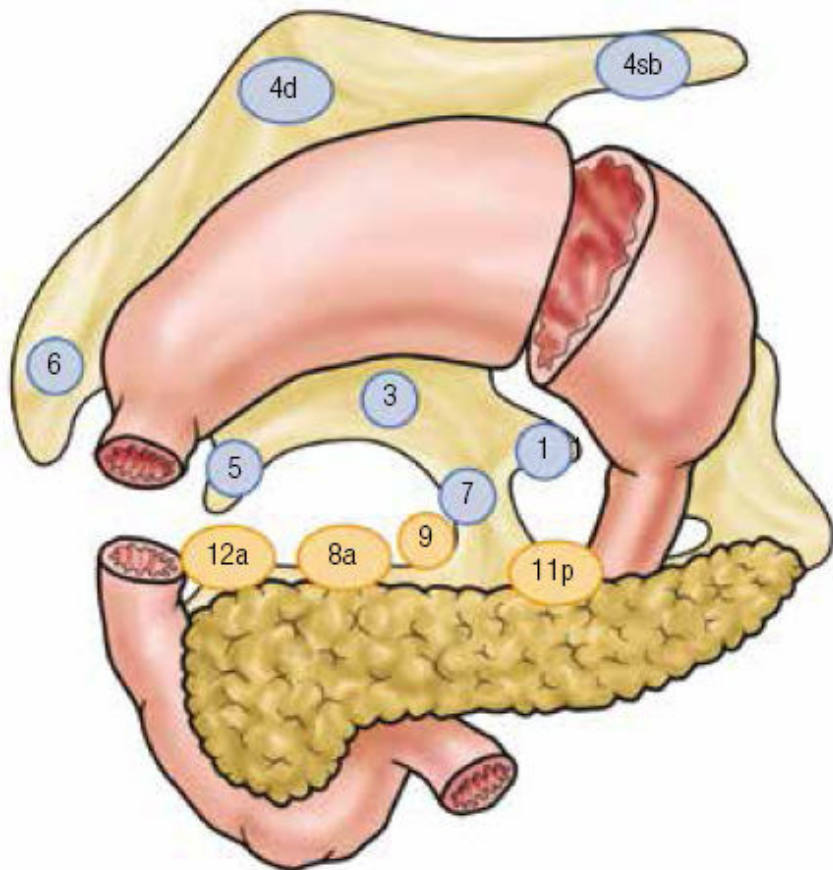


**Fig. 19.39.** Livelli di linfadenectomia associati alla gastrectomia subtotale. La linfadenectomia D1 prevede l'asportazione delle stazioni in blu, la D2 l'asportazione delle stazioni in blu e in arancio.

Relativamente al ripristino della continuità intestinale, sono descritte plurime tecniche di ricostruzione, alcune delle quali sono stati già menzionate in precedenza (Fig. 19.40).

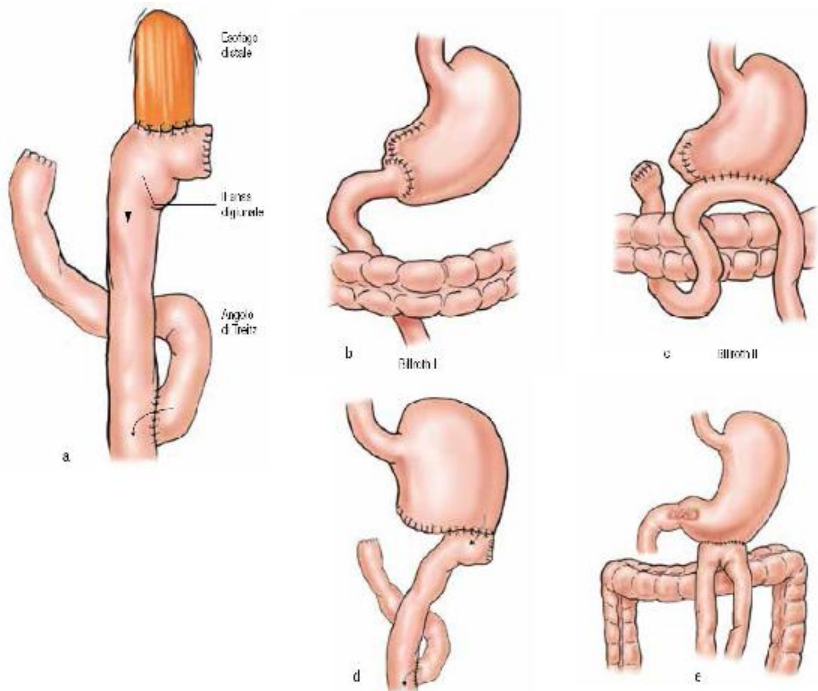


**Fig. 19.40.** Tecniche di ricostruzione più frequentemente utilizzate nella chirurgia gastrica per cancro. (a) Dopo gastrectomia totale: anastomosi esofago-digiunale su ansa a Y secondo Roux; (b) dopo gastrectomia subtotale: anastomosi gastroduodenale secondo Billroth I; (c) dopo gastrectomia subtotale: anastomosi gastro-digiunale secondo Billroth II; (d) dopo gastrectomia subtotale: anastomosi gastro-digiunale su ansa a Y sec. Roux; (e) palliazione di neoplasia stenosante non resecabile: bypass gastro-digiunale.

Sinteticamente, dopo gastrectomia subtotale, lo stomaco può essere anastomizzato direttamente al duodeno (secondo la tecnica definita Billroth I) oppure al digiuno qualche decina di centimetri a valle dalla sutura duodenale (Billroth II). Queste tecniche possono essere ritenute tecnicamente più agevoli (soprattutto la seconda), poiché prevedono una sola anastomosi, ma presentano lo svantaggio dell'afflusso biliare nel moncone gastrico, con i rischi della gastrite alcalina sopra citati e specificatamente del reflusso biliare, capace di condizionare negativamente la qualità di vita del paziente. Al fine di superare questo svantaggio, si è diffuso il ricorso alla ricostruzione con ansa esclusa a Y secondo Roux anche dopo gastrectomia subtotale. Tale intervento, codificato per la gastrectomia totale, consente di allontanare l'anastomosi esofago-digiunale (o gastro-digiunale appunto) dal punto in cui si immette la bile nell'intestino: infatti, la prima o seconda ansa digiunale in continuità con il duodeno suturato viene anastomizzata all'ansa alimentare dopo almeno 40 cm dalla prima anastomosi cosicché la bile, per entrare a contatto con l'esofago (o lo stomaco), dovrebbe, in maniera inverosimile, percorrere in senso antiperistaltico e antigravitario tale distanza. Questa tecnica, benché preveda due anastomosi e una ridotta superficie assorbente dell'intestino tenue (essa viene calcolata solo a partire dal contatto con il secreto bilio-pancreatico), sembra assicurare una migliore qualità di vita postoperatoria.

Tutte le procedure suddette possono essere condotte anche in laparoscopia (con apparente miglioramento dei risultati a breve termine rispetto alla chirurgia convenzionale), ma se la terapia mininvasiva ha dimostrato efficacia negli stadi precoci di malattia, i dubbi sulle possibilità laparoscopiche di ottenere un'adeguata dissezione linfonodale ne frenano ancora la diffusione per gli stadi avanzati.

■ **Trattamenti integrati:** con questi termini si intendono i trattamenti che, integrati tra di loro o con la chirurgia, mirino alla guarigione (quando possibile), o quantomeno al controllo di malattia per migliorare la prognosi dei pazienti affetti da cancro gastrico non precoce (almeno con coinvolgimento della sierosa o dei linfonodi, se non addirittura già metastatico). Benché negli anni scorsi fossero ritenuti non particolarmente efficaci, l'avvento di nuovi farmaci e di nuove modalità di somministrazione ha di fatto consentito che essi rientrassero di diritto tra le opzioni terapeutiche disponibili.

Principalmente consistono in chemioterapia e radioterapia. Possono essere somministrati sia in fase preoperatoria (terapia neoadiuvante) sia postoperatoria (terapia adiuvante). Così come per altre neoplasie solide, anche per il carcinoma dello stomaco il primo approccio ha degli indiscutibili vantaggi teorici, soprattutto per la chemioterapia: migliore compliance di un paziente ancora non gravato da una chirurgia a rischio di morbidità post-operatoria, riduzione dello stadio tumorale di partenza (*downstaging*) per una chirurgia più radicale ed efficace, controllo della malattia micrometastatica prima dell'immunodepressione indotta dall'intervento chirurgico, integrità (prechirurgica) del letto vascolare neoplastico che può quindi essere raggiunto più efficacemente dai farmaci, test di sensibilità tumorale *in vivo* da verificare una volta asportato il pezzo operatorio (così da confermare o modificare la terapia in fase postoperatoria).

A livello farmacologico, la chemioterapia per cancro gastrico prevede quasi sempre l'utilizzo di regimi terapeutici con più farmaci (spesso derivati del fluorouracile e del cisplatino). Recente è l'introduzione di anticorpi monoclonali mirati a molecole (come l'HER2) talora espresse dalla neoplasia, ma gli studi in tal senso sono ancora in fase di validazione. Analogamente sono in fase di validazione anche protocolli che prevedono la somministrazione intraperitoneale di chemioterapici, che, combinata all'ipertermia, sembrerebbe efficace nel migliorare la prognosi dei pazienti con carcinosi peritoneale e, soprattutto, di prevenire la stessa carcinosi peritoneale nei casi di neoplasie a coinvolgimento sieroso.

Per quanto concerne la radioterapia, anch'essa si è dimostrata efficace, soprattutto se combinata alla chemioterapia, ma il controllo di malattia che ne deriva è più locoregionale, poiché il raggio d'azione del trattamento rientra esclusivamente nel campo di irradiazione. Per questo motivo, molti considerano l'opzione della radioterapia a supporto di una chirurgia potenzialmente non radicale. Differenze culturali, nonché biologiche tra neoplasie dei pazienti orientali e occidentali, hanno fatto sì che nelle diverse regioni del mondo si diffondessero differenti trattamenti integrati. Quindi, mentre, come detto sopra, si è giunti a una standardizzazione pressoché unanime per la terapia chirurgica, non è così per l'utilizzo dei trattamenti neo- o adiuvanti. Infatti, se in Occidente le linee guida suggeriscono un approccio chemioterapico perioperatorio (pre- e postintervento) o radioterapico adiuvante, in Oriente consigliano il ricorso a una chemioterapia adiuvante, addirittura con un farmaco somministrabile per bocca.

■ **Terapia palliativa.** Per palliare i sintomi di una neoplasia gastrica già oltre i limiti della curabilità sono disponibili sia terapie mediche sia trattamenti più o meno invasivi. La palliazione farmacologica può essere a base di antidolorifici, ma talora contempla anche l'utilizzo di chemioterapici al fine di ridurre la velocità di

disseminazione della malattia e, quindi, ritardare la comparsa dei sintomi. Palliazione sicuramente più complessa è quella invece che prevede l'esecuzione di una procedura invasiva.

Le condizioni più comuni che possono richiedere questo tipo di approccio sono sostanzialmente l'emorragia a partenza dal tumore, la stenosi neoplastica dello stomaco e la stenosi ab estrinseco della via biliare principale (che si manifesta con colestasi). Se è vero che tutti questi quadri considerano come prima opzione l'endoscopia, vanno fatte alcune specifiche. Una neoplasia sanguinante solo raramente può essere controllata dall'endoscopista che necessariamente si limita a un'emostasi della superficie mucosa. La stenosi neoplastica del canale antropilorico spesso riesce a beneficiarsi del posizionamento endoscopico di uno stent, ma se la stenosi non è serrata e alla sintomatologia occlusiva del paziente contribuisce anche uno sfiancamento dello stomaco non più efficace nello svuotarsi, non è garantito che lo stent rimanga in sede o che comunque risulti efficace. Infine, l'esecuzione di una colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE) attraverso il duodeno dovrebbe consentire di posizionare uno stent biliare, ma anche in questo caso la metodica deve confidare sull'integrità anatomica dell'albero biliare, altrimenti la soluzione dell'ittero potrebbe richiedere un approccio percutaneo transepatico.

Delle tre condizioni descritte, qualora le condizioni generali dei pazienti lo consentano e la prognosi non sia così a breve termine, solo le prime due possono giungere a richiedere una terapia chirurgica. Innanzitutto, una volta verificato il protrarsi del quadro emorragico, in regime d'urgenza il chirurgo può contemplare una gastrectomia palliativa con il fine esclusivo di rimuovere il tumore primitivo fonte del sanguinamento. In secondo luogo, relativamente alla stenosi, anche in questo caso l'opzione chirurgica può consentire la gastrectomia, ma meglio ancora un bypass gastroenterico con una ricostruzione simile a quella di tipo Billroth II (ma senza alcuna resezione) (Fig. 19.40e). Comunque, prima di candidare il paziente occluso da cancro gastrico a questo tipo di interventi andrà obbligatoriamente verificata per quanto possibile l'assenza di carcinosi peritoneale (di per sé potenziale causa di occlusione più distale). A scopi palliativi, gravando anche meno come impatto chirurgico su un paziente già provato dalla propria malattia, la laparoscopia può risultare di beneficio rispetto all'approccio chirurgico convenzionale.

## **Prognosi**

Complessivamente, considerando tutti gli stadi e tutti i tipi di terapia, la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti affetti da cancro gastrico è in lento ma progressivo miglioramento, attestandosi attualmente attorno al 35%, almeno in Italia.

Come desumibile da quanto detto, la prognosi è strettamente dipendente dallo stadio della malattia. La sopravvivenza a 5 anni è nulla in caso di neoplasia oltre i limiti di curabilità già alla diagnosi, ma sfiora e a volte supera il 90% dopo chirurgia in caso di EGC. Le neoplasie più comuni nei Paesi occidentali, e quindi anche in Italia, cioè le forme localmente avanzate, anche quando trattate con chirurgia curativa, integrata ai trattamenti più complessi, presentano una prognosi che non supera il 50%.

Fattori prognostici indipendenti per il carcinoma dello stomaco si sono dimostrati tanto i parametri del sistema TNM, quanto la possibilità di

ottenere un intervento chirurgico curativo (R0) (Fig. 19.41). Questo pone ancora più importanza sulla tempestività della diagnosi e, quindi, sull'individuazione dei soggetti più a rischio di sviluppare la malattia.

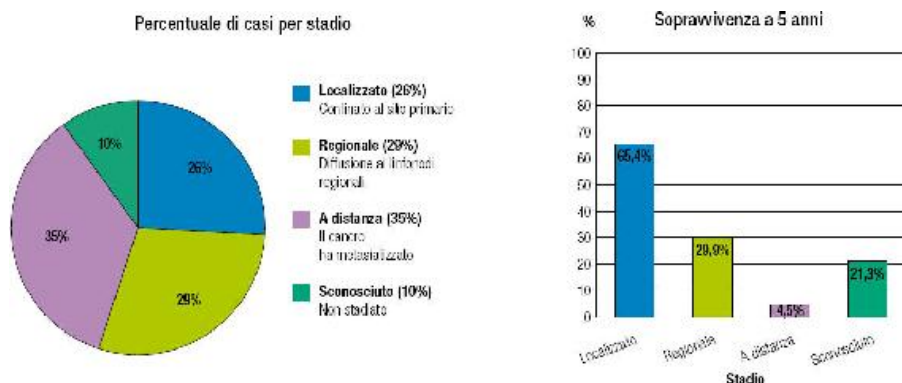


**Fig. 19.41.** Prognosi di pazienti affetti da carcinoma gastrico in relazione allo stadio di malattia.

## Linfoma gastrico

Il linfoma è la seconda neoplasia per incidenza in grado di coinvolgere lo stomaco (5% tra tutte le forme contro l'oltre 90% del carcinoma): lo stomaco può risultare sede di un linfoma polifocale oppure unica localizzazione linfomatosa. Quest'ultima condizione prende il nome di linfoma gastrico primitivo. Esso generalmente rientra tra i linfomi non Hodgkin a cellule B a localizzazione extranodale primitiva, con i criteri di Dawson (esclusiva localizzazione viscerale gastrica con assenza di linfadenopatie periferiche o mediastiniche, di elementi patologici nel sangue periferico o nel midollo osseo e di localizzazione splenica o epatica) a confermarne la primitività gastrica. Di per sé il linfoma non-Hodgkin primitivo del tratto gastrointestinale costituisce il 3-4% delle neoplasie gastroenteriche. La sede più comune è tuttavia proprio lo stomaco (nel 60% dei casi circa), con o senza interessamento dei linfonodi perigastrici.

## Epidemiologia

Il linfoma gastrico primitivo è una patologia abbastanza rara con un'incidenza di 1 ogni 100.000 abitanti nei Paesi occidentali, seppur in progressivo incremento.

L'età più colpita in genere è quella compresa tra i 60 e i 70 anni con una netta predominanza del sesso maschile.

Relativamente ai fattori di rischio, benché senza sicure evidenze, sia la

gastrite atrofica sia la sola infezione da HP sembrano giocare un ruolo significativo, soprattutto se associate a uno stato di immunodepressione. In particolare, l'HP risulta associato allo sviluppo del linfoma a basso grado della zona marginale del tessuto linfatico associato alle mucose (il cosiddetto *MALT*) dello stomaco. L'infezione da HP costituirebbe uno stimolo antigenico cronico che, mediante l'acquisizione di *MALT* ectopico (non quindi nativo dello stomaco stesso), porta allo sviluppo di un linfoma a basso grado, prima, e ad alto grado, successivamente. In alcune situazioni, addirittura, l'infezione da HP, la componente *MALT* a basso grado e il linfoma diffuso a grandi cellule B posso coesistere. A prescindere quindi dall'infezione da HP, queste neoplasie vengono classificate come linfoma diffuso a grandi cellule B con concomitante *MALT* a basso grado. Questo fa supporre che molti linfomi diffusi a grandi cellule B si sviluppino a partire da lesioni a basso grado tipo *MALT* HP-relate. Il ruolo determinante dell'infezione da HP è stato ulteriormente supportato da recenti studi che hanno evidenziato che l'eradicazione del batterio talora può indurre anche una remissione istologica completa del linfoma, pure se di alto grado.

## Anatomia patologica

■ **Morfologia macroscopica:** comunemente, il linfoma gastrico si localizza nella porzione distale dello stomaco, talora coinvolgendolo in toto. A volte caratteristicamente può giungere a interessare il duodeno. La massa tumorale, che origina dal tessuto linfatico sottomucoso mostra frequentemente un aspetto infiltrativo, determinando ispessimento e rigidità della parete gastrica con notevole ingrandimento delle pliche mucose, che appaiono cerebroidi, di consistenza aumentata, nonché spesso ulcerate. Alla visione endoscopica o sul pezzo operatorio asportato il linfoma può apparire come una grossolana lesione ulcerata con un cratere centrale e bordi nodulariformi, con rilevatezze che si spingono fino ai 2 cm, rivestite però da mucosa normale.

■ **Morfologia microscopica:** il linfoma gastrico è quasi sempre rappresentato da una forma non-Hodgkin a cellule B; raramente vengono individuate forme di Hodgkin. A prescindere dai numerosi tentativi classificativi dei linfomi non-Hodgkin che rimangono complessi, sia per i criteri della classificazione *REAL* (*Revised European American Lymphoma*) sia per quelli più volte rivisitati dell'OMS ([Tabb. 19.4](#), [19.5](#)), è importante specificare che il linfoma gastrico primitivo è una neoplasia composta principalmente da grandi cellule (di dimensioni almeno doppie rispetto ai normali linfociti), con nuclei

vescicolari, evidenti nucleoli e citoplasma basofilo. Le lesioni indotte da parte di queste cellule presentano un cospicuo infiltrato nel contesto della lamina propria. Benché la letteratura ne faccia ancora argomento di discussione, non è più ritenuta così eccezionale la presenza concomitante della componente di linfoma a cellule B della zona marginale extranodale a basso grado.

**Tab. 19.4.** Classificazione REAL dei linfomi (Revised European and American Lymphoma).

### **Linfomi non Hodgkin a cellule B**

- I. Linfoma da precursori delle cellule B
- II. Linfoma a cellule B periferiche
  - A. Leucemia cronica a cellule B linfocitica, leucemia prolinfocitica
  - B. Linfoma linfoplasmacitoide/immunocitoma
  - C. Linfoma a cellule mantellari
  - D. Linfoma follicolare
    - 1. Grado citologico:
      - I. piccole cellule
      - II. misto
      - III. grandi cellule
    - 2. *Sottotipo provvisorio: diffuso, predominante a piccole cellule*
  - E. Linfoma della zona marginale
    - 1. Extranodale MALT  $\pm$  cellule B monocitoidi
    - 2. *Provisional subtype: nodal ( $\pm$  monocytoid B cells)*
  - F. Linfoma splenico della zona marginale
  - G. Leucemia a cellule capellute
  - H. Plasmocitoma
  - I. Linfoma diffuso a grandi cellule B
    - 1. Sottotipo provvisorio: linfoma timico
  - J. Linfoma di Burkitt
  - K. Linfoma ad alto grado a cellule B

### **Linfomi non-Hodgkin a cellule T**

- I. Linfoma da precursori di cellule T
- II. Linfoma a cellule T periferiche e cellule NK
  - A. Leucemia cronica a cellule T linfocitica, leucemia prolinfocitica
  - B. Leucemia a grandi cellule
    - 1. a cellule T
    - 2. a cellule NK
  - C. Micosi fungoide/Sindrome di Sézary
  - D. Linfomi a cellule T periferiche non specificati:
    - 1. Categorie provvisorie: cellule medie, cellule miste medie e grandi, grandi cellule, cellule linfo-epitelioidi
    - 2. Sottotipo provvisorio: linfoma epatosplenico a cellule T  $\gamma/\delta$
    - 3. Sottotipo provvisorio: linfoma
  - E. Linfoma T angioimmunoblastico
  - F. Linfoma angiocentrico
  - G. Linfoma T intestinale
  - H. Linfoma/Leucemia a cellule T dell'adulto
  - I. Linfoma anaplastico a grandi cellule
    - 1. cellule CD30+



2. cellule T
3. cellule null-cell

J. Entità provvisoria: linfoma anaplastico a grandi cellule simil-Hodgkin

## Linfomi di Hodgkin

- I. A prevalenza linfocitaria
- II. Sclerosi nodulare
- III. Cellularità mista
- IV. Deplezione linfocitaria
- V. Entità provvisoria: classico linfoma di Hodgkin ricco di linfociti

**Tab. 19.5.** Classificazione OMS dei linfomi.

### Neoplasie dei precursori linfoidi B e T

Leucemia/linfoma linfoblastico dei precursori linfoidi T

### Neoplasie delle cellule B mature

Linfoma a cellule del mantello

Linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL)

- Linfoma diffuso a grandi cellule B, ricco in cellule T/istiociti
- Linfoma diffuso a grandi cellule B primitivo del sistema nervoso centrale
- Linfoma diffuso a grandi cellule B primitivo *leg-type*

Linfoma della zona marginale associato a infiammazione cronica

Granuloma a cellule capillari

Linfoma a grandi cellule B primario del mediastino

Mieloma plasmacellulare intravascolare

Plasmacoma a grandi cellule B ALK positivo

Plasmacoma metastatico

Malattia degli androgli associata a malattia di Castleman multicentrica

Linfoma della zona marginale extranodale

Linfoma della zona marginale nodale

Linfoma B a classificazione intermedia tra DLBCL e linfoma di Burkitt

Linfoma B a classificazione intermedia tra DLBCL e linfoma di Hodgkin

### Neoplasie delle cellule T e NK mature

Linfoma a sottocutaneo panniculitico

Miossinfoglia di linfociti granulari T

Sindrome di Sézary a cellule NK

Malattia linfoproliferativa di tipo T a cellule primitive cutanee

- Papulosi linfomatoidi
- Linfoma anaplastico a grandi cellule primitivo cutaneo

Linfoma a grandi cellule T dell'adulto

Linfoma a grandi cellule T specificato (NAS)

Linfoma T angioimmunoblastico

Linfoma a grandi cellule ALK+ e ALK-

Nei casi in cui la diagnosi differenziale sia da porre con forme anaplastiche di adenocarcinoma (l'accumulo intracellulare di immunoglobuline può addirittura simulare l'aspetto di cellule ad anello con castone), può venire in aiuto l'immunoistochimica. Infatti, come per altri linfomi diffusi a grandi cellule B, anche le cellule monoclonali del linfoma primitivo dello stomaco sono Sig +/- e Cig -/



+ ed esprimono gli antigeni associati ai linfociti B (CD19, CD20, CD22 e CD79), oltre che CD45, CD5, CD10 e CD38. Nel 50% dei casi esse risultano *bcl-6* positive e in un terzo dei pazienti vi si documenta riarrangiamento del gene *bcl-2*.

## **Quadro clinico**

Poiché prevalentemente aspecifica allo stesso modo, la sintomatologia del linfoma non può essere discriminata da quella del cancro gastrico: dolore epigastrico, dispepsia, anoressia, nausea, vomito, disfagia, astenia.

Non è rara l'anemizzazione da stitilicidio ematico; più rara invece è l'emorragia massiva con ematemesi e melena. Ancor meno comune la perforazione dello stomaco, che può avvenire quando la parete gastrica è infiltrata a tutto spessore, talora dopo necrosi neoplastica indotta dai trattamenti radio- o chemioterapici. Poiché in genere il linfoma condiziona meno negativamente l'alimentazione del paziente e, quindi, il suo stato nutrizionale, il calo ponderale è meno frequente e meno spiccato rispetto a quanto si osserva nel carcinoma gastrico. Proprio infrequenti, invece, sono i segni sistemici che spesso accompagnano i linfomi nodali, quali febbre e sudorazione notturna.

Per quanto concerne l'obietività, anche in questo caso, analogamente a quanto avviene per il cancro, anche il linfoma può essere avvertito come massa epigastrica solo nei casi avanzati.

## **Diagnosi e stadiazione**

Le indagini radiologiche ed endoscopiche fanno fatica a distinguere il linfoma dal cancro gastrico (Fig. 19.42). Elementi che possano far sospettare specificatamente la diagnosi di linfoma sono il coinvolgimento del duodeno e l'esteso ispessimento delle pliche gastriche che non restringono il lume. Non di rado neppure le biopsie eseguite durante l'EGDS risultano utili ai fini della diagnosi, poiché le caratteristiche forme infiltrative della lesione si localizzano soprattutto nella sottomucosa. A tal proposito, l'ecoendoscopia può risultare utile sia per la caratterizzazione macroscopica dell'infiltrazione di parete, sia per un campionamento biotico tissutale mirato e più profondo.

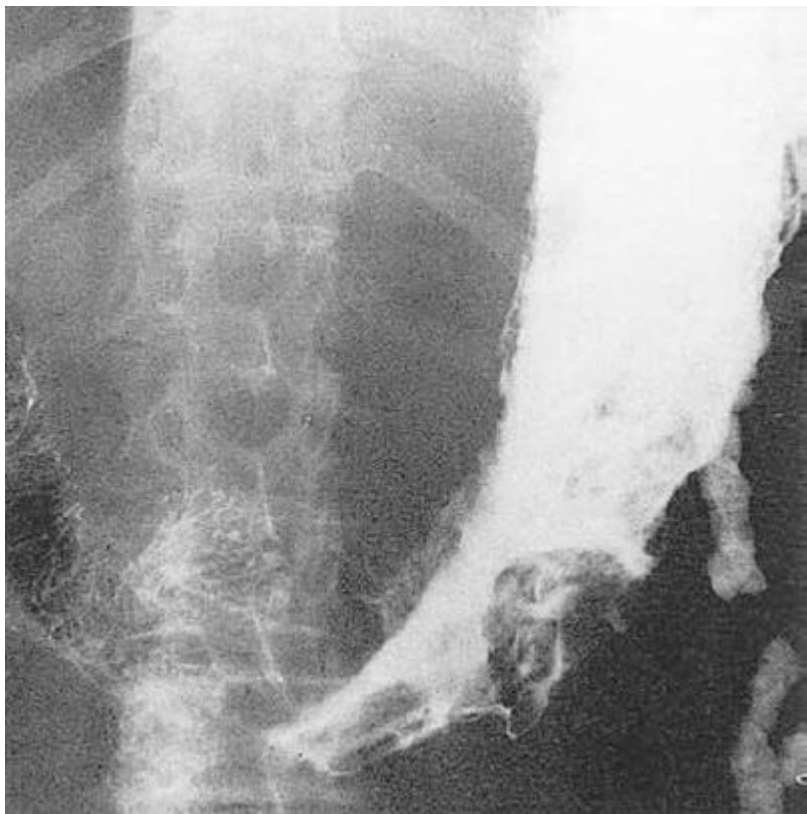


**Fig. 19.42.** Immagine radiografica di linfoma localizzato prevalentemente a livello della grande curvatura.

A livello stadiativo, facendo riferimento allo schema di Ann-Arbor più volte revisionato (Tab. 19.6), il linfoma gastrico richiede numerose indagini: innanzitutto, l'esame obiettivo, che miri specificamente alla valutazione delle stazioni linfonodali superficiali, del fegato e della milza, nonché del tessuto linfatico dell'anello di Waldeyer; in secondo luogo, lo studio del sangue periferico e le biopsie osteomidollari per documentare un eventuale coinvolgimento sistemico (dal punto di vista laboratoristico, può risultare utile il dosaggio della lattato deidrogenasi e della  $\beta_2$ -microglobulina); infine la TC toraco-addominale (talora integrata con l'ecoendoscopia per la valutazione dei linfonodi perigastrici), che consente una più accurata definizione delle lesioni e della loro estensione. A questi esami spesso si deve aggiungere uno studio radiologico e/o endoscopico dell'intestino tenue e del colon per escludere la presenza di eventuali localizzazioni sincrone.

| Stadio    | Classificazione di Lugano | Classificazione Ann Arbor modificata da Musshoff* | Classificazione TNMB di Paris <sup>#</sup> | Estensione del linfoma           |
|-----------|---------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|
| Stadio I  | Stadio I                  | IE1                                               | T1 N0 M0-1 B0                              | Mucosa, sottomucosa              |
|           |                           | IE2                                               | T2 N0 M0-1 B0                              | Muscolatura propria, sottomucosa |
|           |                           | IE2                                               | T3 N0 M0-1 B0                              | Penetrazione sierosa             |
| Stadio II | Stadio II <sub>1</sub>    | IE1                                               | T1-4 N1 M0-1 B0                            | Linfonodi regionali              |
|           | Stadio II <sub>2</sub>    | IE2                                               | T1-4 N2 M0-1 B0                            | Linfonodi intracardiaci distali  |
|           | Stadio II <sub>3</sub>    | IE2                                               | T1-4 N3 M0-1 B0                            | Invasione degli organi vicini    |
| Stadio IV | Stadio IV                 | IE3                                               | T1-4 N3 M1 B0                              | Linfonodi extracardiaci          |
|           |                           | IVF                                               | T1-4 N3-2 M2 B0                            | Esasperazione diffusolinfomatosa |
|           |                           | IVE                                               | T1-4 N3-2 M2 B1                            | Coinvolgimento del midollo osseo |

\* La classificazione Ann Arbor modificata da Musshoff non prende in considerazione la diffusione diretta ai tessuti o organi adiacenti, condizione invece classificata come stadio IIE nella classificazione di Lugano.

# Secondo la classificazione Paris, lo stadio M1 definisce multiple e non contigue aree di coinvolgimento del tratto gastrointestinale, condizione non considerata dagli altri sistemi stadiativi.

La stadiazione chirurgica mediante laparotomia (oggi più probabilmente laparoscopia), un tempo particolarmente indicata poiché ritenuta la più affidabile per la stratificazione prognostica dei pazienti, nonché per la pianificazione terapeutica, oggi è caduta pressoché in disuso, se non consensuale alla terapia chirurgica delle eventuali urgenze.

## Terapia

Il primo approccio terapeutico per il linfoma gastrico, soprattutto se con manifesta componente MALT, è quello della terapia eradicante l'HP. Benché essa sporadicamente sia risultata efficace anche in caso di linfomi ad alto grado, per queste condizioni è raccomandato il ricorso alla chemioterapia secondo il regime CHOP (a base di ciclofosfamide, doxorubicina e vincristina, associati a prednisone), più o meno combinata con la radioterapia. Promettente sembra anche l'aggiunta di anticorpi monoclonali diretti al marcatore CD20. Benché in passato molti pazienti affetti da linfoma gastrico afferissero all'intervento chirurgico, oggi il trattamento invasivo ha perso molte delle indicazioni. In precedenza si accennava alla laparotomia di stadiazione come procedura ormai inutile a fronte dell'accuratezza stadiativa acquisita con gli esami strumentali. Analogamente, l'eccezionalità della perforazione o del sanguinamento gastrici in corrispondenza delle lesioni linfomatose durante chemio-radioterapia ha svilito anche il ruolo profilattico che la chirurgia manteneva in vista di questi stessi trattamenti. A oggi, quindi, oltre che nelle rarissime urgenze perforative o emorragiche, la gastrectomia trova indicazione solo in caso di recidiva limitata alla parete gastrica nel paziente anziano o in caso di presenza di controindicazioni al trattamento chemioterapico (Fig. 19.43).

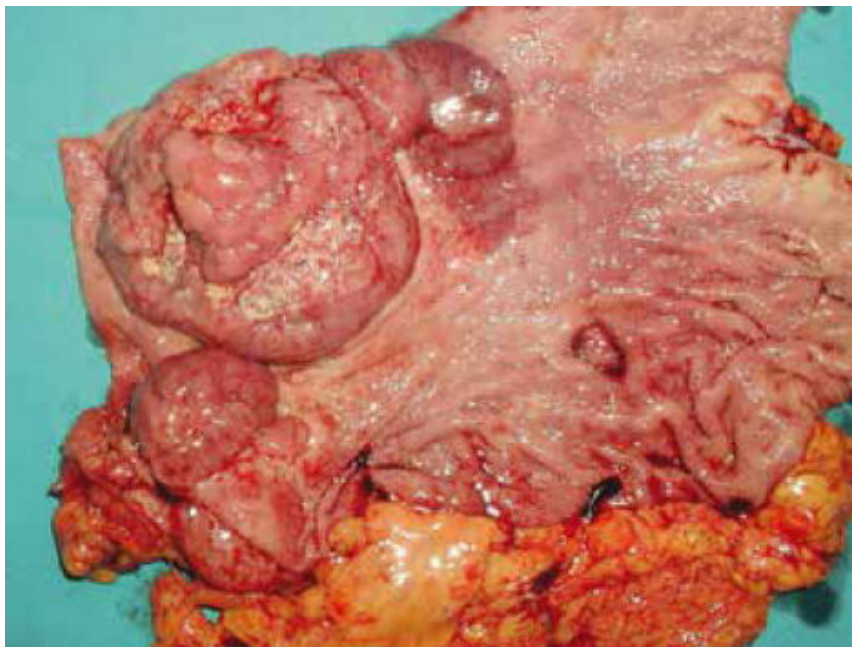


**Fig. 19.43.** Pezzo operatorio di gastrectomia totale e omentectomia eseguita per la terapia di voluminoso linfoma gastrico multifocale sanguinante.

## Prognosi

La sopravvivenza a distanza per i pazienti affetti da linfoma dello stomaco è sicuramente migliore rispetto a quella dei pazienti con cancro gastrico: a 5 anni sembra superare il 50-60%.

Tra i fattori prognostici, oltre allo stadio di malattia, sono stati segnalati il dosaggio dell'LDH e i sintomi sistemici. Dal punto di vista istopatologico sembrano essere associati a una prognosi peggiore anche l'incremento proporzionale delle grandi cellule e la negatività immunoistochimica al marcatore CD10.

## Tumori neuroendocrini

I tumori neuroendocrini (NET, NeuroEndocrine Tumors) possono svilupparsi in tutto il tratto gastroenterico, appendice compresa. Sono sempre neoplasie rare. Se i NET a localizzazione duodenale possono essere accomunati a quelli dell'intestino tenue (a frequenza lievemente più elevata), i NET dello stomaco meritano menzione separata. Essi complessivamente hanno un'incidenza inferiore a 1 caso su 100.000, rappresentando il 2% circa di tutte le neoplasie gastriche e possono essere classificati come NET ben differenziati (originanti dalle cellule enterocromaffini) e NET scarsamente differenziati. I NET ben

differenziati hanno una bassa o bassissima attività proliferativa e una natura meno aggressiva, ma comunque maligna, che può manifestarsi con metastasi, anche molto tempo dopo l'identificazione del tumore primitivo; i NET scarsamente differenziati, invece, hanno un'alta attività proliferativa e un più elevato grado di malignità. Nonostante i NET in passato siano stati accomunati sotto il termine di "carcinoidi", attualmente tale termine è utilizzato solo per le forme associate a sindrome da carcinoide. Da un punto di vista clinico, i NET vengono distinti in NET funzionanti, associati a una sindrome da iperproduzione di un determinato peptide e NET non-funzionanti (circa il 70% del totale), poiché non secernenti. La classificazione più utilizzata in letteratura distingue tre tipi di tumori neuroendocrini.

■ **NET di tipo I:** sono i più frequenti (70-80% di tutti i NET dello stomaco) e colpiscono più comunemente il sesso femminile. Hanno più comunemente sede a livello del terzo medio-prossimale dello stomaco. Sembrano associarsi alla gastrite cronica atrofica che, inducendo una risposta ipergastrinémica con iperplasia delle cellule G, sembra dare il via alla trasformazione in senso neoplastico cui contribuiscono verosimilmente in maniera determinante anche fattori genetici e ormonali, ancora da chiarire. Più spesso essi sono tumori non maligni e plurifocali, dotati di potenziale aggressività (anche metastatica) solo quando di grandi dimensioni e infiltranti gli strati profondi della parete.

■ **NET di tipo II:** rappresentano meno del 10% di tutti i NET dello stomaco e sono associati alla sindrome MEN 1 e alla sindrome di Zollinger-Ellison. Sono caratterizzati da ipergastrinemia, ma, diversamente da quelli di tipo I, possono localizzarsi anche nell'antro gastrico. Sono dotati di potenziale malignità e in un terzo dei casi risultano capaci di dare metastasi. Mutazioni sul cromosoma 11 e l'ipergastrinemia della sindrome di Zollinger-Ellison fanno sì che essi si sviluppino in quasi il 15% dei pazienti con MEN 1. Va qui precisato che, benché con incidenza e quadro clinico-laboratoristico analoghi, essi non corrispondono propriamente al più noto *gastrinoma*, NET secernente gastrina che si localizza più frequentemente nel duodeno (75%, prevalentemente in regione periampollare) o nel pancreas (25%), nel cosiddetto "triangolo del gastrinoma".

■ **NET di tipo III:** costituiscono circa il 15-20% di tutti i NET gastrici, possono avere sede ubiquitaria e sono da considerarsi maligni poiché in grado di metastatizzare in oltre il 50% dei casi. Il loro sviluppo è sporadico e non sono associati ad alterazione dei livelli di gastrinemia. Possono presentare mutazioni di geni oncosoppressori analogamente ad altre neoplasie maligne.

Dal punto di vista clinico, i NET dello stomaco vengono riscontrati mediante endoscopia eseguita per anemizzazione o dispepsia persistente. Poiché più tipicamente situati a livello del fondo, i primi due sottotipi sono pressoché asintomatici. Quando metastatici (soprattutto quelli di tipo III), raramente possono indurre la tipica sindrome da carcinoide (caratterizzata da ipotensione, tachicardia, aritmie, difficoltà respiratorie, flushing cutaneo e disturbi del sistema nervoso centrale) da rilascio di peptidi vasoattivi.

All'EGDS i NET possono apparire come polipi mucosi, anche multipli, ma se aggressivi anche con lesioni polipoidi più grossolane. Alla diagnosi (nonché al loro follow-up dopo terapia) contribuiscono anche il dosaggio della cromogranina A e dell'acido idrossindolacetico. Se l'endoscopia (sicuramente più della radiologia tradizionale) rappresenta come visto il miglior approccio diagnostico, per la stadiazione di malattia si deve ricorrere alla TC toraco-addominale e all'octreoscan (con  $^{111}\text{In}$ -octreotide) per lo studio di eventuali lesioni a distanza e all'ecoendoscopia per la valutazione (nonché per il campionamento biptico) delle forme neoplastiche sottomucose.

La stadiazione anatomopatologica, necessaria per la stratificazione prognostica, fa riferimento principalmente alle dimensioni, al grado di penetrazione nella parete, al numero di mitosi e all'espressione del Ki67 (direttamente proporzionale al grado di malignità).

Per la terapia, una volta chiarito se di tipo I/II o III anche semplicemente in base al dosaggio della gastrinemia, esso varia a seconda delle dimensioni e del numero di lesioni: per i NET di tipo I/II, in caso di meno di 5 lesioni < 1 cm si consiglia asportazione endoscopica, altrimenti terapia chirurgica anche con wedge resection; per i NET di tipo III si raccomanda sempre gastrectomia. La gastrectomia, anche totale, va consigliata comunque in ogni caso di recidiva. In caso di malattia metastatica (principalmente al fegato), analoghi sintetici della somatostatina possono rivelarsi efficaci, più o meno combinati con la chirurgia resettiva epatica.

Prognosticamente, la sopravvivenza complessiva a 5 anni dalla terapia per i NET gastrici arriva a superare il 60%, passando da quella assoluta (100%) dei NET di tipo I a quella intorno al 30% dei NET di tipo III già metastatici.

## **Sequela degli interventi chirurgici sullo stomaco**

### **Complicanze precoci dopo chirurgia gastrica**

L'evenienza della complicanza postoperatoria è insita in qualunque procedura chirurgica si attui: tuttavia è corretto sottolineare che la probabilità con cui essa si verifica è proporzionale all'importanza

dell'intervento, in termini di legature vascolari, di suture e anastomosi gastrointestinali, nonché di grado di contaminazione del campo operatorio. Quindi, per la chirurgia gastrica possiamo individuare interventi a importanza crescente: dalla vagotomia (che non prevede né legature vascolari, né suture su viscere), alla *wegde resection* (che prevede solo suture viscerali, ma non anastomosi, senza alcuna legatura vascolare principale), alla gastrectomia (che prevede legature vascolari principali, così come anastomosi viscerali). Premesso quindi che la gastrectomia, soprattutto se totale, rappresenta l'intervento più demolitivo a carico dello stomaco, gravato potenzialmente dai più alti tassi di morbilità e mortalità postoperatoria, si ricorda anche che esso attualmente trova la sua principale indicazione nel reperto (confermato istologicamente) di neoplasia gastrica, prevalentemente di carcinoma. Quindi, l'area grigia delle indicazioni di chirurgia gastrica elettiva per la patologia peptica ormai fa parte del passato e, in questo caso, il ricorso alla chirurgia è riservato solo alle sue complicanze, in regime d'urgenza. Questo cambiamento di indicazioni, cui si è assistito nelle ultime decadi, e dovuto principalmente all'evoluzione farmacologica, ha modificato anche il tipo di paziente che accede a un intervento di chirurgia gastrica maggiore (anche quando condotto in laparoscopia) come la gastrectomia: il paziente affetto da cancro dello stomaco, infatti, può arrivare al tavolo operatorio in condizioni già fortemente gravate dalla sua malattia, specificatamente per stato nutrizionale. Questo occasionalmente può influenzare negativamente l'outcome chirurgico a breve termine, con il manifestarsi di complicanze anche letali. A scopo descrittivo, è doveroso ricordare che le *complicanze chirurgiche precoci* più comuni nei giorni successivi una gastrectomia (che si verificano generalmente durante la stessa degenza) sono rappresentate da:

- deiscenza delle suture anastomotiche dello stomaco (1-4%);
- deiscenza della sutura del moncone duodenale dopo ricostruzioni secondo Billroth II o con ansa a Y secondo Roux (2%);
- emorragia (2%);
- sviluppo di pancreatite acuta (1,5%).

Se l'emorragia generalmente è la più immediata, manifestandosi più spesso nelle 24-36 ore successive all'intervento, verosimilmente secondaria a un inadeguato controllo intraoperatorio dell'emostasi, a partire dalla prima giornata postoperatoria può manifestarsi anche la pancreatite acuta, documentabile (anche quando asintomatica) con un rialzo di amilasemia/lipasemia, frequentemente proporzionale al trauma pancreatico indotto dall'atto chirurgico al momento della sezione duodenale o dell'estensione della linfadenectomia.



Più tardive, giustificate da un'insufficiente vascolarizzazione del moncone gastrico o duodenale o da un'eccessiva tensione delle suture ivi apposte, sono le deiscenze, che rappresentano tuttavia le complicanze più pericolose per la vita del paziente e sicuramente di più difficile gestione. Non raramente esse richiedono un intervento chirurgico correttivo.

Una volta verificata la corretta emostasi e la tenuta delle suture, abbastanza frequente è la possibilità di un **ritardato svuotamento gastrico**, che induce sfiancamento del viscere e impossibilità alla ripresa della normale alimentazione (con sintomi come nausea, vomito, senso di ripienezza, eruttazioni). Se il quadro è solo funzionale, cioè non determinato da un ridotto calibro dell'anastomosi gastrica o esofagea, la ripresa della normale funzione (anche tardiva) può essere spontanea o stimolata da farmaci procinetici. Se invece il quadro sottintende una stenosi organica (da problematica anastomotica), la soluzione potrebbe richiedere un nuovo intervento chirurgico.

A rendere ulteriormente complesso il decorso postoperatorio di un paziente sottoposto a gastrectomia, e il discorso vale per qualunque intervento chirurgico addominale, possono subentrare complicanze cosiddette "mediche", ovvero derivanti da problematiche non direttamente secondarie alla procedura chirurgica, ma che possono condizionare in maniera del tutto sfavorevole lo stesso risultato chirurgico: in tal senso, le più frequenti e temibili sono rappresentate dalle complicanze respiratorie (polmonite, edema polmonare, versamento pleurico ecc.).

## Complicanze tardive dopo chirurgia gastrica

Se le complicanze precoci possono mettere a repentaglio la vita stessa del paziente, le *complicanze tardive* degli interventi chirurgici sullo stomaco, che si manifestano anche anni dopo la chirurgia (e comunque ben più tardi della relativa dimissione) e più spesso hanno un carattere funzionale ([Tab. 19.7](#)), sicuramente possono peggiorarne la qualità di vita.

**Tab. 19.7.** Sequele degli interventi chirurgici sullo stomaco.

### Sindromi funzionali

- Sindrome post-vagotomica
- Sequele metaboliche e nutrizionali
- Sindrome di tipo dumping
- Sindrome da ritardato svuotamento dell'ansa alla Roux
- Sindrome dell'*overgrowth* batterico o dell'ansa cieca
- Sindrome dell'ansa afferente (o del vomito biliare)



■ **Sindrome post-vagotomica:** la denervazione splancnica secondaria alla vagotomia tronculare può indurre discinesie biliari e disturbi motori e secretori del tenue e del colon. Tali disturbi possono comparire rapidamente dopo l'intervento, ma soprattutto possono persistere per un periodo di tempo non prevedibile fino a configurare una vera e propria *sindrome post-vagotomica*. Essa si caratterizza per cardiospasma, reflusso gastroesofageo, ristagno biliare da atonia colecistica con formazione di fango biliare, reflusso duodeno-biliare per atonia dello sfintere di Oddi, riduzione della secrezione pancreatica esocrina e diarrea. In questi pazienti, la diarrea è sicuramente il disturbo più costante; essa può essere episodica oppure presentarsi con scariche multiple di feci acquose, comunque generalmente controllabile con antidiarroici.

■ **Sequela metaboliche e nutrizionali:** in genere un intervento di gastrectomia subtotale o totale nei primi mesi induce un calo ponderale (di circa il 10%) che si protrae fino ai 3-6 mesi dopo la chirurgia. Se esso può essere ritenuto sostanzialmente fisiologico e secondario alla nuova situazione anatomica che determina necessariamente un iniziale cambiamento delle abitudini alimentari, non può essere ritenuto normale se si associa a disturbi metabolici, come l'anemia (soprattutto se severa) da malassorbimento di ferro e vitamina B<sub>12</sub> o la perdita di densità ossea da malassorbimento del calcio. Infatti, se una lieve steatorrea e azotorrea con ridotto assorbimento di vitamine e minerali sono reperti frequenti dopo chirurgia gastrica, l'accelerato transito gastro- o esofageo-digiunale e la conseguente incoordinazione fra secrezione bilio-pancreatica e transito alimentare, così come la ridotta funzione digestiva dello stomaco, talora rendono le condizioni di malassorbimento così severe da far richiedere supporto esogeno. Addirittura, il paziente può necessitare di un programma di rieducazione alimentare, se non proprio di supporto nutrizionale endovenoso.

■ **Sindrome di tipo *dumping*:** sono sindromi caratterizzate da un rapido svuotamento gastrico secondario alla disregolazione della contrazione pilorica e della distensione gastrica. Esse possono riscontrarsi fino nei due terzi dei pazienti gastrectomizzati, ma solo nell'1-2% dei soggetti esse costituiscono un serio problema clinico. I sintomi precoci della sindrome sono dolore addominale e diarrea entro 30 minuti dall'assunzione del pasto associati a debolezza, vertigini e tachicardia. La comparsa di questa sintomatologia è mediata dalla risposta peristaltica all'improvviso arrivo del bolo

(soprattutto zuccherino) nell'intestino tenue, all'incremento volêmico e alla secrezione di ormoni (come insulina e noradrenalina). La forma tardiva della sindrome (pertanto, quella già descritta può passare sotto il termine di sindrome precoce) si caratterizza invece 2 ore dopo il pasto con gli stessi sintomi dell'ipoglicemia. Pertanto, per la sua spiegazione fisiopatologica si ricorre al carico di glucosio rapidamente assorbito dall'intestino tenue con un'inappropriata risposta insulinica. Alla diagnosi di *dumping syndrome* si arriva mediante test provocativo con 50 grammi di glucosio per bocca.

Le sindromi di tipo dumping, sia precoce sia tardiva, si instaurano dopo ogni procedura che traumatizza (piloromiotomia) o rimuove il piloro, ma sembrano scomparire spontaneamente con il tempo. Apparentemente una ricostruzione chirurgica che preservi il piloro (come quelle descritte per le forme di EGC, benché ancora non del tutto validate sotto il profilo oncologico) potrebbe prevenire la comparsa delle sindromi. Altrimenti l'unica soluzione sembra un'adeguata dietoterapia che miri a frammentare l'introito giornaliero in piccoli pasti, assunti senza liquidi e, comunque, senza eccessivo carico zuccherino (Tab. 19.8). Per i soggetti nei quali si assiste al fallimento della dietoterapia per il controllo dei sintomi è suggerita la terapia con l'octreotide che riduce il rilascio insulinico, rallenta il transito intestinale e inibisce i fenomeni vasomotori post-prandiali. Tuttavia la sua efficacia sembra limitata nel tempo. D'altra parte, le procedure chirurgiche disegnate per la soluzione delle sindromi severe e refrattarie (basate principalmente sull'interposizione di un tratto di digiuno in maniera antiperistaltica al fine di ridurre la velocità di transito) non hanno conosciuto gran successo.

**Tab. 19.8.** Supporto medico-dietetico nel paziente sottoposto a gastrectomia e terapia antidumping.

#### **Misure dietetiche**

- Pasti piccoli
- Cibi ben masticati e deglutiti lentamente
- 6-7 pasti al giorno
- Bevande lontane dai pasti
- Ridurre l'assunzione di carboidrati e aumentare la quota proteica
- Abolire le bevande zuccherate
- Sdraiarsi dopo i pasti
- Ridurre l'introduzione di sali
- Ridurre l'ingestione di latte
- (Aggiunta di pectina agli alimenti)

#### **Misure farmacologiche**

- Antispastici (antiserotoninergici)
- Sedativi
- Integrazione parenterale ciclica di Fe e vitamine
- Integrazione orale di enzimi pancreatici ai pasti

■ **Sindrome da ritardato svuotamento dell'ansa alla Roux:** la diffusione della ricostruzione con ansa a Y secondo Roux, che in diversi studi ha dimostrato un miglioramento della qualità di vita e della ripresa delle normali abitudini alimentari, sia dopo gastrectomia totale sia dopo la subtotala, ha fatto individuare qualche complicanza funzionale tardiva come specifica per questa ricostruzione. Tra queste, sicuramente maggior rilievo va attribuito al ritardato svuotamento dell'ansa alimentare. Questa sindrome sembra derivare dalla perdita di connessione elettrica dell'ansa anastomizzata all'esofago o allo stomaco con il pacemaker duodeno-digiunale. Dal punto di vista clinico presenta disturbi analoghi a quelli descritti per il ritardato svuotamento gastrico.

■ **Sindrome dell'overgrowth batterico o dell'ansa cieca:** è un'altra sindrome che può rientrare tra le specifiche per la ricostruzione secondo Roux, ma che, in verità, si può verificare anche nel caso di una ricostruzione secondo Billroth II. Essa sembra derivare dall'esclusione funzionale o dal rallentato transito nell'ansa esclusa dal tratto alimentare nella ricostruzione di Roux o nell'ansa afferente della Billroth con eccessiva proliferazione batterica al suo interno. La sindrome si presenta con dolore addominale, diarrea o steatorrea, anemia, perdita di peso e deficit vitaminici multipli. Il trattamento è prettamente medico con somministrazione ciclica di antibiotici; diviene chirurgico solo se deriva da una stenosi meccanica (come sotto specificato).

■ **Sindrome dell'ansa afferente (o del vomito biliare):** in qualche maniera simile alla precedente, anche se tale sindrome è causata da un'ostruzione meccanica vera e propria dell'ansa afferente (determinata da un errore tecnico, da una briglia aderenziale, da un volvolo nel caso di ansa afferente eccessivamente lunga) e, quindi, è più tipica dopo una ricostruzione di tipo Billroth II che dopo una Roux. Essa è secondaria a una sovradistensione passiva dell'ansa afferente, che prima determina epigastralgia, più spesso postprandiale, poi vomito esplosivo e copioso di succo biliare (senza alimenti) e con risoluzione della sintomatologia dolorosa. Talora la sindrome si risolve spontaneamente, ma se persiste a distanza dall'intervento la sua terapia in genere è chirurgica.

■ **Sindrome dell'ansa efferente:** è del tutto simile (sia per cause, sia per quadro clinico e terapia) a quella appena descritta, ma il vomito (per l'ostruzione meccanica che "chiude" l'ansa digiunale subito dopo l'anastomosi) può essere anche alimentare.

■ **Gastrite alcalina:** non può essere definita una sindrome; piuttosto essa è un effetto collaterale della ricostruzione scelta dopo gastrectomia subtotale (con ricostruzione secondo Billroth I e II). Infatti, essa è dovuta al reflusso di succo bilio-pancreatico che, entrando a contatto con la mucosa del moncone gastrico, ne provoca una flogosi cronica. La mucosa dello stomaco, infatti, è molto sensibile all'azione irritante degli acidi biliari deconiugati e degli enzimi pancreatici che alterano la barriera muco-epiteliale, con retrodiffusione di idrogenioni. Quando sintomatica, essa si manifesta con dolore epigastrico a insorgenza irregolare e talora accentuato dai pasti e vomito biliare. La diagnosi è essenzialmente endoscopica e biotica. Macroscopicamente la mucosa gastrica vicina all'anastomosi si presenta edematosa, friabile, iperemica e facilmente sanguinante. Il trattamento medico, non sempre efficace, si avvale di farmaci chelanti i sali biliari, properistaltici, antiacidi e gastroprotettori. La ricostruzione con ansa a Y secondo Roux ne rappresenta la migliore modalità di prevenzione o la soluzione chirurgica definitiva (cfr. [Fig. 19.26](#)): la diffusione di questo tipo di ricostruzione soprattutto nei Paesi occidentali ha reso meno frequente la gastrite alcalina. Poiché inoltre essa è sempre stata considerata un fattore di rischio per l'evoluzione metaplasica e displasica verso il successivo sviluppo del carcinoma sul moncone gastrico, la sua riduzione di incidenza ha sicuramente svilito anche l'importanza epidemiologica di questa neoplasia (già in decremento per il progressivo azzeramento delle gastrectomie per malattia peptica).

### **Lettere suggerite**

- Bolton JS, Conway WC. Postgastrectomy syndromes. *Surg Clin North Am* 2011; 91(5):1105.
- Chu KM, Kwok KF, Law S et al. Patients with *Helicobacter pylori* positive and negative duodenal ulcers have distinct clinical characteristics. *World J Gastroenterol* 2005;11:3518.
- Crosby DA, Donohoe CL, Fitzgerald L et al. Gastric neuroendocrine tumours. *Dig Surg* 2012;29(4):33.
- Deng Y, Zhang Y, Guo TK. Laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: a meta-analysis based on seven randomized controlled trials. *Surg Oncol* 2015;24(2):71.
- Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC et al.; European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European *Helicobacter* Study Group; European Society of Pathology; Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012;44(1):74.
- Fletcher C, Berman J, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459.
- Gouzi JL, Pradere B, Bloom E et al. Recent progress in the curative surgical

- treatment of stomach cancer. *Ann Chir* 1999;53:874.
- Hartgrink HM, Bonenkamp HJ, van De Velde CJ. Influence of surgery on outcomes in gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2000;9:97.
- Imamura Y, Yoshimi I. Comparison of cancer mortality (stomach cancer) in five countries: France, Italy, Japan UK and USA from the WHO Mortality Database (1960-2000). *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:103.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011;14(2):113.
- Ku GY, Ilson DH. Management of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30(6):596.
- Lauritsen K, Andersen BN et al. Omeprazole 20 mg three a week and 10 mg daily in prevention of duodenal ulcer relapse. Double-blind comparative trial. *Gastroenterology* 1991;109:663.
- Leong RW. Differences in peptic ulcer between the East and the West. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38(2):363.
- MacGregor JL, Martin P, Meyer JH. Gastric emptying of solid food in normal man and after subtotal gastrectomy and truncal vagotomy with pyloroplasty. *Gastroenterology* 1977;72:206.
- Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009;24;374(9699):1449.
- Ramsoekh D, van Leedam ME, Rauws EA et al. Outcome of peptic ulcer bleeding, nonsteroidal anti-inflammatory drug use and *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:859.
- Roukos DM. Current status and future perspectives in gastric cancer management. *Cancer Treat Rev* 2000;26:243.
- World Health Organization (WHO) Cancer Statistics: <http://www-depdb-iarc.fr/who/who.htm>.
- Zeid MA, Elbedewy AF, Awad I. Primary gastric lymphoma: a clinicopathologic study. *Hepatogastroenterology* 2005;52:649.

# Parete addominale ed ernie

G. Campanelli, M. Cavalli

### Embriologia

La parete addominale si sviluppa precocemente nell'embrione, ma raggiunge la struttura definitiva solo poco prima della nascita.

La parete primitiva è formata dalla somatopleura addominale, costituita da ectoderma e mesoderma senza muscoli, vasi o nervi. Il mesoderma dei miotomi che si sviluppano su entrambi i lati della colonna vertebrale migra ventralmente e lateralmente e si differenzia in diversi piani; contemporaneamente comincia la formazione dei muscoli retti dell'addome.

Dalla settima settimana di sviluppo si possono riconoscere i tre strati muscolari della parete addominale: lo strato più profondo si differenzia come muscolo trasverso dell'addome; lo strato medio come muscolo obliquo interno; lo strato superficiale come muscolo obliquo esterno. I muscoli retti si accrescono e si saldano cranio-caudalmente verso la dodicesima settimana di sviluppo.

Alla fine del terzo mese di vita intrauterina la parete addominale è completamente saldata sulla linea mediana, tranne che in corrispondenza dell'anello ombelicale, attraverso cui passano gli elementi del cordone ombelicale.

Poiché la porzione addominale del tubo digerente aumenta in lunghezza più rapidamente della cavità addominale, una parte dell'intestino si impegna nel difetto della parete addominale e si arresta nel cordone ombelicale. Quando la cavità celomatica è divenuta sufficientemente ampia, così da contenere i visceri addominali, l'ansa intestinale che era all'interno del cordone ombelicale rientra nel cavo addominale. Nell'accrescersi anteriormente la parete addominale chiude la cavità celomatica.

Alla nascita il moncone del cordone ombelicale sezionato costituisce la cicatrice ombelicale.

## Anatomia

La parete addominale, dal punto di vista anatomico-chirurgico, viene distinta in *antero-laterale* e *postero-laterale* o *lombare*.

■ **Parete antero-laterale:** i limiti della parete antero-laterale sono: in alto i margini dell'arcata costale e l'apofisi ensiforme; in basso le creste iliache, i legamenti inguinali e la sinfisi pubica; lateralmente due linee verticali congiungenti le creste iliache con il margine dell'arcata costale.

Dal punto di vista topografico la parete antero-laterale si può suddividere in *nove regioni*, tracciando idealmente due linee orizzontali e due linee verticali (Fig. 20.1): *ipocondrio destro*, *epigastrio*, *ipocondrio sinistro*, *fianco destro*, *mesogastrio* o *regione ombelicale*, *fianco sinistro*, *fossa iliaca destra*, *ipogastrio*, *fossa iliaca sinistra*.

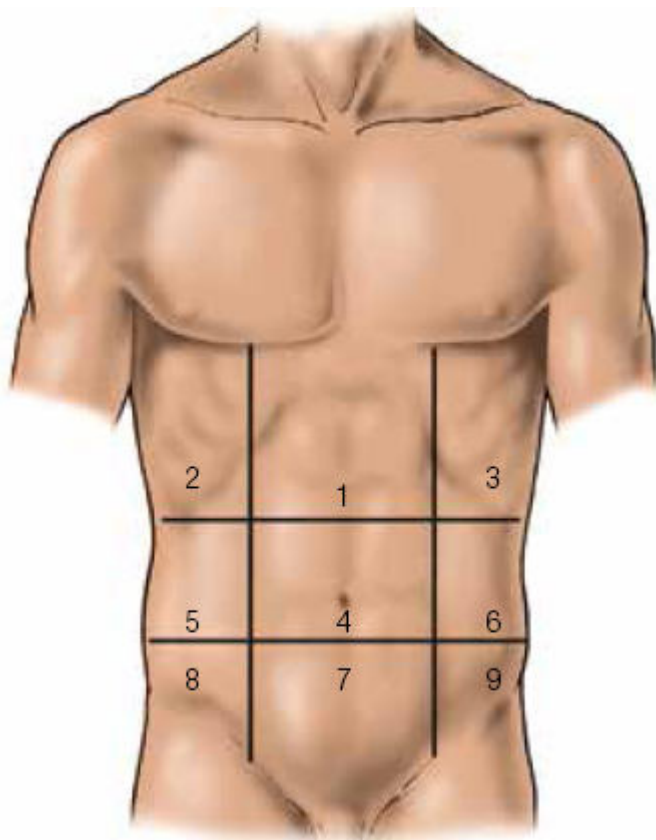


**Fig. 20.1.** Regioni addominali: (1) epigastrio; (2) ipocondrio destro; (3) ipocondrio sinistro; (4) mesogastrio o regione ombelicale; (5) fianco destro; (6) fianco sinistro; (7) ipogastrio; (8) fossa iliaca destra; (9) fossa iliaca sinistra.

In sezione trasversale la parete antero-laterale risulta costituita dai seguenti piani sovrapposti di tessuti:

- cute;
- tessuto sottocutaneo;
- muscoli rivestiti dalle fasce;
- peritoneo.

I muscoli della parete addominale antero-laterale sono sinergici con il diaframma e partecipano attivamente al meccanismo della respirazione, della tosse e della defecazione.

L'anatomia topografica degli strati muscolo-aponeurotici della parete addominale è particolarmente importante poiché è a questo livello che si costituiscono i tramiti di passaggio delle principali ernie addominali.

Da ciascun lato la parete muscolare è costituita dai *muscoli larghi* (muscolo obliquo esterno, muscolo obliquo interno, muscolo trasverso) e dal *muscolo retto* (Fig. 20.2).

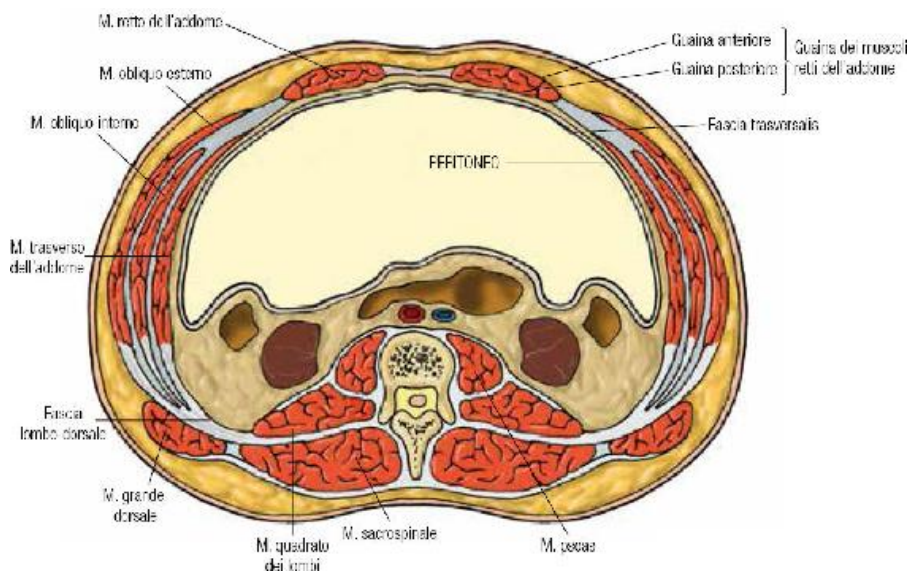


**Fig. 20.2.** Muscoli della parete addominale.

Il *muscolo obliquo esterno* è il più superficiale e presenta fibre dirette dall'alto in basso, dalle regioni laterali verso la linea mediana. Nella parte inferiore dell'addome il muscolo obliquo esterno termina con



un'aponeurosi assai estesa, foggiate a doccia con concavità rivolta verso l'alto, che presenta un orifizio, l'anello inguinale esterno, per il passaggio del funicolo spermatico nell'uomo e del legamento rotondo nella donna. Il limite inferiore dell'aponeurosi del muscolo obliquo esterno è notevolmente ispessito e costituisce il *legamento inguinale di Poupart*, che decorre dalla spina iliaca antero-superiore alla sinfisi del pube. La terminazione aponeurotica mediale del muscolo obliquo esterno contribuisce a costituire la guaina anteriore dei muscoli retti. Il *muscolo obliquo interno* è situato posteriormente al muscolo obliquo esterno e presenta fibre con decorso ortogonale rispetto a quest'ultimo (Fig. 20.3). La terminazione aponeurotica del muscolo obliquo interno si sdoppia al di sopra della linea semicircolare (cfr. paragrafo “[Ernia di Spigelio](#)”) e va a costituire la guaina dei muscoli retti nei suoi foglietti anteriore e posteriore; sotto tale linea le strutture aponeurotiche dei muscoli obliquo esterno e obliquo interno passano completamente davanti ai muscoli retti per formarne la guaina anteriore. Pertanto, al di sotto della linea semicircolare di Spigelio i muscoli retti non presentano fascia posteriore.

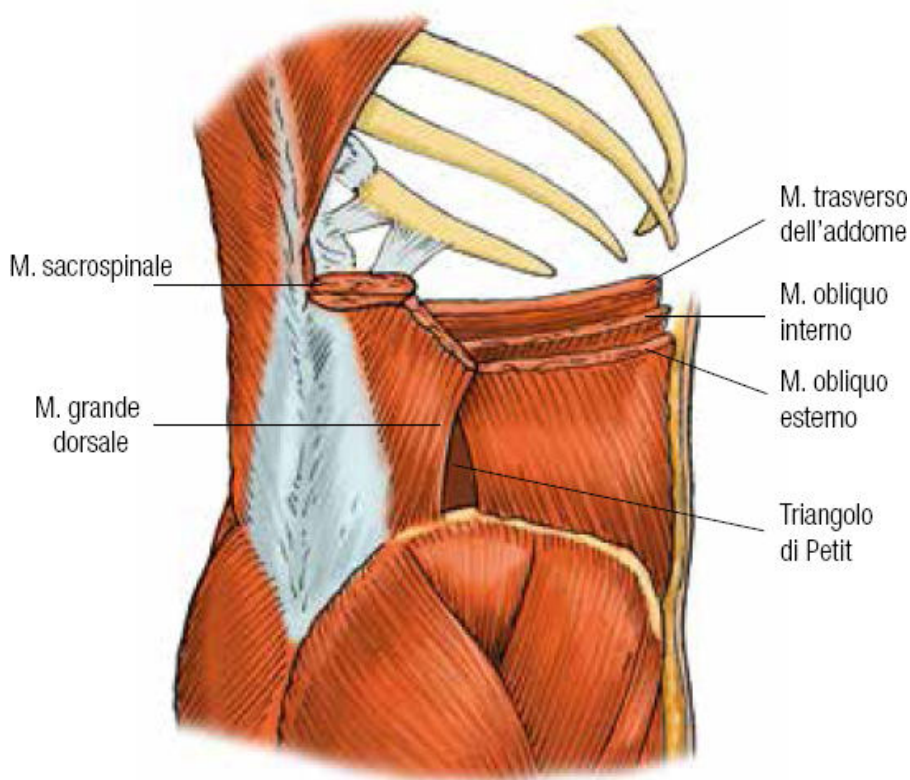


**Fig. 20.3.** Sezione trasversa della parete postero-laterale dell'addome.

Il *muscolo trasverso* origina lateralmente dalla fascia lombo-dorsale e le sue fibre hanno decorso orizzontale. La terminazione aponeurotica mediale partecipa alla costituzione della guaina posteriore del muscolo retto al di sopra della linea semicircolare, mentre al di sotto di questa linea la sua aponeurosi passa interamente davanti al muscolo retto, contribuendo a formarne la guaina anteriore. Una propaggine del muscolo trasverso si inserisce sulla sinfisi pubica per formare con il muscolo obliquo interno il tendine congiunto.

Dietro il muscolo trasverso si trova la *fascia trasversalis* che sotto la linea semicircolare, dove manca la guaina posteriore dei retti, costituisce l'unica struttura fasciale che chiude l'orifizio interno del canale inguinale.

La *fascia trasversalis*, passando dietro e lateralmente al legamento inguinale, si prolunga sui vasi iliaco-femorali. Il peritoneo aderisce lassamente alla *fascia trasversalis*, dalla quale è separato da tessuto adiposo (tessuto adiposo preperitoneale).

Il *muscolo retto* origina dalla superficie anteriore della V-VI-VII costa e si inserisce inferiormente sul margine anteriore della sinfisi pubica. È attraversato orizzontalmente da 5-6 strie tendinee (iscrizioni tendinee) strettamente connesse anteriormente con la guaina muscolare.

Posteriormente il muscolo retto non presenta fissazioni connettivali tra i fasci muscolari e la guaina; pertanto, nelle incisioni laparotomiche longitudinali pararettali o transrettali il muscolo può essere divaricato medialmente o lateralmente senza difficoltà.

La parete antero-laterale dell'addome è vascolarizzata dalle ultime 6 arterie intercostali, dalle 4 arterie lombari e dalle arterie epigastriche superiori e inferiori. I muscoli larghi (con la cute e il sottocute sovrastanti) sono innervati da rami T7-L1. I nervi ileo-inguinale, ileo-ipogastrico e genito-femorale (rami di T12-L2) innervano la regione inguinale e lo scroto.

■ **Parete postero-laterale:** i limiti della regione postero-laterale (Figg. 20.3, 20.4) sono: in alto le ultime due coste; in basso la cresta iliaca; medialmente il rachide lombare; lateralmente una linea verticale che decorre dalla spina iliaca antero-superiore al margine costale.

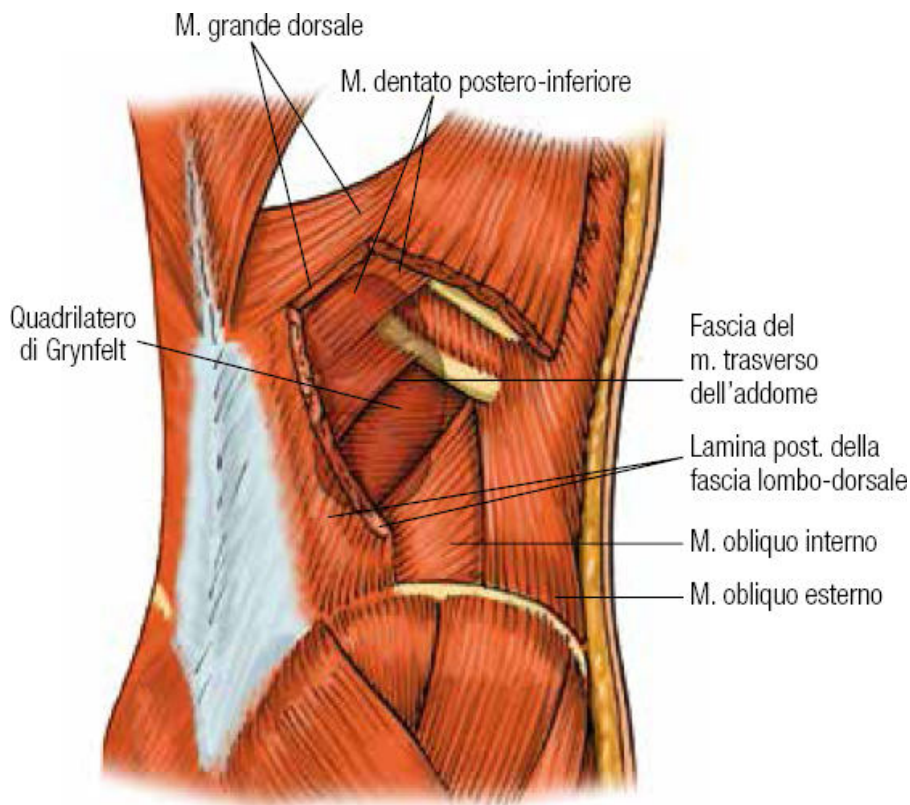


**Fig. 20.4.** Formazioni profonde della parete postero-laterale dell'addome.

La parete postero-laterale presenta tre strati muscolari: *superficiale*, *medio* e *profondo*:

- lo *strato muscolare superficiale* (Figg. 20.3, 20.4) comprende il muscolo grande dorsale (posteriore) e il muscolo obliquo esterno (laterale);
- lo *strato muscolare medio* comprende: il *muscolo sacrospinale*, contenuto in una guaina dei foglietti della fascia lombo-dorsale; il *muscolo obliquo interno*; il *muscolo dentato postero-inferiore*, teso tra la fascia lombo-dorsale e le ultime quattro coste;
- lo *strato muscolare profondo* comprende: il *muscolo quadrato dei lombi* e il *muscolo grande psoas*.

La vascolarizzazione della parete postero-laterale dell'addome è fornita dalla XII arteria intercostale e dalle arterie lombari.

La parete postero-laterale presenta alcune aree di debolezza, attraverso le quali si possono fare strada ernie: il *triangolo di Petit* e il *quadrilatero di Grynfeldt*.

Il triangolo di Petit (triangolo lombare inferiore) è delimitato dal

muscolo grande dorsale, dal muscolo obliquo esterno e dalla cresta iliaca (Fig. 20.3). Il quadrilatero di Grynfelt (Fig. 20.4) è delimitato dal margine laterale dei muscoli spinali e del muscolo quadrato dei lombi, dal margine posteriore del muscolo obliquo interno, dalla XII costa e dal margine inferiore del muscolo dentato postero-inferiore.

## Traumi

I traumi della parete addominale si possono distinguere in *traumi contusivi* e *ferite*.

Una potenziale grave conseguenza di un trauma contusivo è rappresentata da possibili *lesioni viscerali* (lacerazione, schiacciamento, strappamento, scoppio di visceri), a cui si può associare *emoperitoneo* e/o *peritonite*; si può verificare anche la formazione di un ematoma della parete dell'addome, che nella maggior parte dei casi si sviluppa a carico del muscolo retto.

## Ematoma spontaneo e post-traumatico

L'ematoma da rottura spontanea del muscolo retto riconosce alcuni fattori predisponenti e una causa scatenante.

L'assunzione di farmaci anticoagulanti o antiaggreganti, la gravidanza, alcune malattie infettive quali il tifo e le malattie influenzali, assieme alle miopatie croniche predispongono alla formazione dell'ematoma del muscolo retto.

La causa scatenante solitamente è rappresentata da una contrazione brusca della parete addominale (per es. colpo di tosse, conato di vomito, esercizio fisico violento). Ciò determina la rottura di alcune fibre muscolari e, nei casi più gravi, la rottura di rami dei vasi epigastrici, con conseguente formazione di un ematoma; questo ha evoluzione subdola e progressiva, e può raggiungere dimensioni voluminose. È interessante notare che la rottura dei vasi epigastrici è più frequente a destra e posteriormente all'arcata di Douglas, dove manca l'azione contenitiva della fascia posteriore del muscolo retto.

Il paziente affetto da ematoma post-traumatico della parete addominale solitamente giunge all'osservazione con la diagnosi di trauma addominale senza precisazione del tipo e della gravità delle lesioni; spesso si associa irritazione peritoneale, che solleva importanti problemi di diagnostica differenziale con altre lesioni di visceri addominali.

Nel sospetto di ematoma post-traumatico della parete addominale è necessario eseguire l'ecografia, che consente di accertare la diagnosi.

La terapia è differente a seconda delle dimensioni e dell'evoluzione dell'ematoma. Se questo è di piccole dimensioni è sufficiente il trattamento conservativo, con un periodo di osservazione di 2-3 giorni, durante il quale si sospende l'eventuale terapia anticoagulante in atto e si correggono gli eventuali deficit di coagulazione; il monitoraggio viene effettuato mediante esame obiettivo locale, ecografia e controllo dell'esame emocromocitometrico. Nel caso di ematomi in rapido aumento di volume è talora necessario procedere d'urgenza all'incisione della parete, al drenaggio della raccolta ematica e alla legatura dei vasi epigastrici sanguinanti.

## Ferite

---

Le ferite della parete addominale sono di frequente osservazione. Esse possono essere causate da un meccanismo di *compressione*, *schiacciamento* o *arrotamento* da parte di agenti lesivi smussi o taglienti, oppure possono essere da *arma bianca*, da *arma da fuoco* o da *scoppio*. Come in altre sedi, le ferite della parete addominale possono essere a *margini netti* o *lacerato-contuse*; *con* o *senza perdita di sostanza*; *non trapassanti* o *trapassanti*.

### Quadro clinico e diagnosi

Un attento esame clinico e la specillazione cauta della ferita consentono spesso di escludere o confermare la presenza di una comunicazione con la cavità peritoneale. Tuttavia, specie nelle ferite da arma bianca, il coinvolgimento di un organo parenchimatoso (per es. fegato, milza) o di un viscere cavo (per es. stomaco, intestino) non è immediatamente diagnosticabile, per l'*evoluzione inizialmente subdola della sintomatologia*. L'*emorragia* che consegue al trauma può infatti essere inizialmente di modesta entità, ma può prolungarsi nel tempo, dando luogo a un emoperitoneo cospicuo, nel volgere di alcune ore. Analogamente, la *perforazione di un viscere cavo* può essere inizialmente paucisintomatica, per il precoce tamponamento della lesione da parte dell'omento e dei visceri contigui. È importante ricordare che mentre nelle *ferite da arma bianca* il tipo di arma usata e la forma della ferita possono ragionevolmente indicare quali sono i probabili organi lesi, nelle *ferite da arma da fuoco* ciò è molto più difficile. Infatti, una volta superato il piano cutaneo, il proiettile può essere deviato da formazioni ossee (coste, bacino, vertebre), così che il suo tragitto intraddominale non è prevedibile in base alle lesioni esterne; pertanto è necessaria un'ampia laparotomia esplorativa per escludere lesioni anche lontane dai fori di entrata e di uscita del proiettile. Nelle ferite da arma da fuoco ([Figg. 20.5](#) e [20.6](#)) è necessario eseguire un *esame radiografico dell'addome in bianco* e *del torace*, per la ricerca dei segni di perforazione viscerale, di *lesioni toraco-mediastiniche* associate e di ritenzione di frammenti di proiettili

(Fig. 20.7).



**Fig. 20.5.** Ferita da arma da fuoco con foro d'ingresso nella regione iliaca sinistra e foro d'uscita nella regione glutea sinistra (coperto da medicazione) (per gentile concessione del Prof. L. Dominioni).



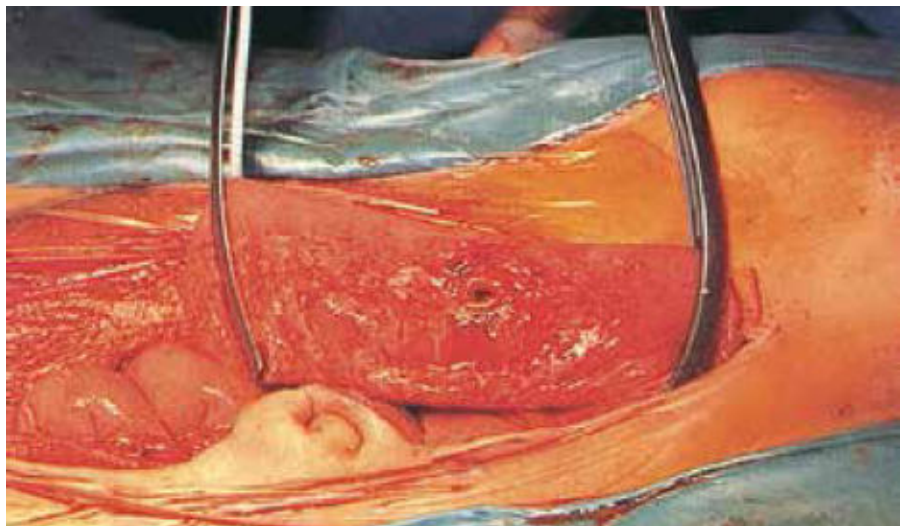


**Fig. 20.6.** Stesso caso della [Figura 20.5](#). Reperto di perforazione dell'intestino tenue da proiettile (per gentile concessione del Prof. L. Dominioni).



**Fig. 20.7.** Esame radiografico dell'addome in bianco in un paziente con ferita d'arma da fuoco all'addome, con foro d'ingresso al fianco sinistro. Si osserva la presenza di un corpo estraneo radiopaco, riferibile a frammento di proiettile, ritenuto nello scavo pelvico a destra (per gentile concessione del Prof. L. Dominioni).

## Terapia

Se si accerta che la ferita interessa solo la parete addominale e se si tratta di una ferita non gravemente contaminata, si può procedere alla toilette chirurgica e alla ricostruzione dei piani della parete.

Nelle ferite sicuramente infette o sospette tali, dopo la toilette chirurgica il tessuto sottocutaneo non viene suturato, ma viene zaffato con garza antisettica, e si appone un drenaggio.

Le ferite non recenti, trascurate o contaminate, comportano la guarigione per seconda intenzione. Nelle ferite addominali con ampia perdita di sostanza in cui si sia verificata eviscerazione, il primo tempo della terapia chirurgica consiste nella contenzione dei visceri con teli e garze sterili e nella loro protezione dall'infezione; a ciò segue una toilette prolungata della ferita, dei visceri e del cavo addominale e, quindi, la sutura della parete.

Per la sintesi della parete addominale, in caso di abbondanti perdite di sostanza è talora necessario procedere all'applicazione di protesi in materiale sintetico, a rete (mersilene, PTFE, prolene).

## Tumori

Tutti i tessuti che concorrono alla formazione della parete addominale possono dare origine a un tumore. Alcune neoplasie benigne della parete addominale, quali i *lipomi*, i *fibromi* e gli *angiomi* sono di osservazione molto frequente. Le neoplasie maligne sono rappresentate prevalentemente dai *sarcomi* (*rabdomiosarcoma*, *liposarcoma*, *angiosarcoma*) e dai *melanomi*.

Inoltre vi sono le *neoplasie metastatiche* a livello della parete addominale, secondarie a tumori primitivi distanti.

L'esame obiettivo consente solitamente di porre il sospetto diagnostico di neoplasia della parete addominale. La diagnosi si può approfondire con l'ecografia, con la TC e con l'esame citologico dell'agoaspirato della neoformazione. La certezza diagnostica si ottiene con l'esame istologico eseguito sul campione biptico o sulla neoplasia asportata.

Vi sono due tipi di neoplasie peculiari della parete addominale: il *tumore desmoide* e i *tumori dell'uraco*.

### Tumore desmoide

È una neoplasia che origina dal tessuto connettivo della parete muscolo-aponeurotica addominale e che ha caratteristiche istologiche



che si collocano al limite tra quelle di malignità e di benignità. Presenta vari gradi di differenziazione; nelle forme più indifferenziate il tumore ha *tendenza alla recidiva locale e all'infiltrazione* dei tessuti circostanti.

Il tumore desmoide si manifesta più frequentemente nelle donne in età fertile ed è stata perciò ipotizzata l'esistenza di una correlazione patogenetica legata alla produzione ormonale estro-progestinica ovarica.

## **Quadro clinico e diagnosi**

Il tumore desmoide è di consistenza duro-fibrosa, di colorito caratteristicamente grigio-argenteo al taglio; non è capsulato e si propaga alle fibre muscolari vicine durante la sua crescita. Può raggiungere dimensioni voluminose, fino a 15 cm di asse maggiore.

È un tumore a lento accrescimento con aggressività locale che, oltre alle modificazioni esteriori della parete addominale, può provocare occasionalmente dolore.

La sede di insorgenza più frequente del tumore desmoide è il quadrante addominale inferiore destro, con origine dalla guaina del muscolo retto, spesso in un'area sede di cicatrice traumatica o chirurgica.

Ai fini della prognosi e della terapia è importante la diagnosi differenziale con i sarcomi della parete addominale.

## **Terapia**

La terapia di scelta per questo tipo di neoplasia è l'exeresi radicale, con margine ampio di tessuto libero da tumore.

## **Tumori dell'uraco**

---

A partenza dai tessuti di origine ectodermica e da quelli di origine mesodermica possono svilupparsi neoplasie dell'uraco. I tumori dell'uraco, sia epiteliali sia connettivali, sono spesso maligni.

Tra le *neoplasie benigne* sono comprese le *cisti dermoidi* ed *epidermoidi*, derivanti da inclusioni di residui cutanei durante il rimaneggiamento strutturale che avviene nella fase di sviluppo embriologico della regione ombelicale.

I *tumori maligni dell'uraco* di derivazione ectodermica comprendono i *carcinomi colloidali* altamente indifferenziati; nel gruppo dei tumori connettivali sono stati descritti il *rabdomiosarcoma* e il *leiomiomasarcoma*.

## **Quadro clinico e diagnosi**

I tumori dell'uraco si manifestano a livello dell'ombelico e si devono differenziare da altre forme di patologia ombelicale del neonato e dell'adulto.

A tale scopo, oltre all'anamnesi e all'esame obiettivo è spesso necessario ricorrere all'ecografia, alla TC e all'esame citologico dell'agoaspirato.

## Terapia

Per la terapia delle neoplasie benigne dell'uraco è sufficiente l'exeresi locale, mentre per le forme maligne si rende necessaria l'asportazione radicale dell'uraco, comprendente anche il peritoneo; la rimozione della porzione distale dell'uraco richiede una plastica della vescica.

## Tumori metastatici della parete addominale

---

Le metastasi alla parete addominale si possono sviluppare per contiguità da neoplasie dei visceri addominali (per es. adenocarcinoma del colon), oppure in seguito a disseminazione metastatica per via linfo-ematica (per es. carcinoma della mammella).

L'ombelico è una delle localizzazioni più frequenti delle *metastasi alla parete addominale*, soprattutto da neoplasie primitive del tubo digerente e dell'apparato genitale femminile.

Nella maggior parte dei casi di metastasi a livello della parete addominale il chirurgo si limita all'esecuzione di biopsie per la tipizzazione della neoplasia.

## Ombelico e regione ombelicale

L'importanza chirurgica della regione ombelicale è legata alla frequenza con cui si manifestano in quest'area le ernie e vari tipi di malformazioni della parete e delle strutture onfalo-mesenteriche, derivanti dalla persistenza postnatale di formazioni anatomiche embrionarie.

La normale configurazione dell'ombelico nell'adulto è dovuta alla *retrazione cicatriziale* a cui vanno incontro alcune strutture che compongono il cordone ombelicale: le *arterie ombelicali*, la *vena ombelicale* e l'*uraco*.

Nella parte superiore dell'anello ombelicale esiste una zona di minore resistenza, dove il tessuto sottocutaneo si trova quasi a contatto con il tessuto adiposo preperitoneale; è quella la sede prediletta dell'ernia ombelicale nell'adulto.

## Onfaliti

---

Il *granuloma* (o *fungo*) *ombelicale* è un'infezione ombelicale cronica, caratterizzata da abbondante secrezione di pus che si associa alla presenza di tessuto infiammatorio di granulazione con aspetto spesso polipoide. Tale lesione va posta in diagnosi differenziale con le fistole congenite ombelicali, anch'esse caratterizzate da secrezione.

La specillazione cauta, eventualmente associata a esame radiologico con mezzo di contrasto iniettato nella cicatrice ombelicale infiammata, risolve il dubbio diagnostico.

La terapia consiste nella medicazione antisettica locale e nella causticazione delle granulazioni con matita al nitrato d'argento.

Grazie all'antibioticoterapia, le forme più gravi di onfalite sono divenute assai rare. Va tuttavia tenuta presente la possibilità che si sviluppi un *ascesso periombelicale* o un ascesso profondo lungo il decorso del legamento rotondo, sostenuto da batteri piogeni.

## Patologia dell'uraco

---

L'*allantoide* si presenta come un diverticolo situato caudalmente al dotto onfalo-mesenterico durante i primi stadi di sviluppo embrionale. L'allantoide è composta da una parte addominale e da una parte extraddominale; dopo la nascita, la parte compresa tra vescica e ombelico va incontro a involuzione, trasformandosi in un cordone fibroso denominato *uraco*.

L'uraco, in caso di mancata involuzione, può rimanere patologicamente pervio per tutta la sua lunghezza, dando origine a un *tragitto fistoloso vescico-ombelicale*, che sbocca a livello dell'ombelico, attraverso il quale fuoriesce urina.

L'*incompleta oblitterazione dell'uraco* può comportare la formazione di *cisti dell'uraco*, in sede extraperitoneale, di dimensioni anche voluminose. Una cisti dell'uraco può fistolizzare all'ombelico; tale *fistola dell'uraco* va distinta dalla fistola ombelicale granulomatosa.

## Patologia dei residui del dotto onfalo-mesenterico

---

All'inizio dello sviluppo dell'embrione il canale alimentare comunica con il *sacco vitellino* per mezzo del *dotto onfalo-mesenterico* o *dotto vitellino*; tale struttura fa parte del peduncolo ombelicale che unisce l'embrione al *corion*. Con l'avvicinamento dei margini della parete addominale sulla linea mediana a livello ombelicale, si verifica il

restringimento progressivo del dotto onfalo-mesenterico. Normalmente, nella fase terminale dello sviluppo, si oblitera ogni comunicazione tra intestino e sacco vitellino; l'intestino trova la sua sede nella cavità addominale e non vi è alcuna traccia della sua precedente connessione a livello ombelicale.

La mancata o incompleta oblitterazione del dotto onfalo-mesenterico e la permanenza nella vita adulta di alcuni suoi tratti può dare origine a diverse patologie malformative, tra le quali si ricordano:

- cisti da torsione del dotto onfalo-mesenterico;
- fistola da pervietà del dotto onfalo-mesenterico;
- cisti ombelicale;
- diverticolo di Meckel.

■ **Cisti da torsione del dotto onfalo-mesenterico:** si può sviluppare quando il dotto stesso va incontro a torsione prima della sua oblitterazione ([Fig. 20.8/1](#)).

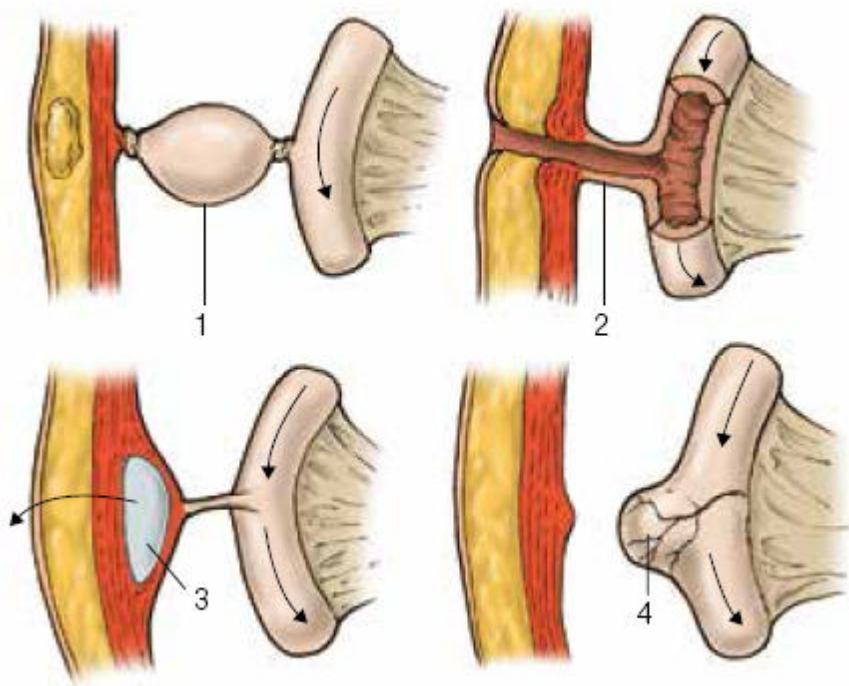


**Fig. 20.8.** Patologia dei residui del dotto onfalo-mesenterico: (1) cisti da torsione del dotto onfalo-mesenterico; (2) pervietà del dotto onfalo-mesenterico; (3) cisti dell'ombelico, dovuta a un residuo del dotto onfalo-mesenterico; (4) diverticolo di Meckel.

■ **Pervietà del dotto onfalo-mesenterico:** è un evento raro, che conduce alla formazione di una fistola ombelicale, dalla quale

fuoriescono feci e muco (Fig. 20.8/2).

■ **Cisti dell'ombelico:** è dovuta alla persistenza della porzione distale del dotto onfalo-mesenterico (Fig. 20.8/3). La cisti ombelicale può comunicare con il bordo antimesenterico di una delle ultime anse ileali per mezzo di un cordoncino fibroso; tale evenienza predispone all'occlusione intestinale in seguito a torsione sul residuo fibroso stesso.

■ **Diverticolo di Meckel:** incompleta obliterazione del dotto onfalo-mesenterico, è una formazione strutturalmente del tutto simile all'intestino; è conformato a dito di guanto ed è inserito sul bordo antimesenterico dell'ileo in prossimità della valvola ileo-cecale (Figg. 20.8/4 e 20.9). La sua lunghezza è variabile, in media da 5 a 8 cm; quando è di modeste dimensioni può apparire come una piccola sporgenza bottoniforme della parete intestinale. Può andare incontro a diverse complicanze, quali infiammazione, perforazione o emorragia, oppure può causare un'occlusione intestinale torcendosi attorno a un'ansa intestinale adiacente. Qualche volta contiene frammenti di mucosa gastrica aberrante (Fig. 20.10) che spiegano i casi, peraltro rari, di sanguinamento e/o di perforazione del diverticolo. L'estremità libera del diverticolo può continuarsi con un tratto fibroso cordoniforme e mantenere rapporti con l'ombelico; questa evenienza è molto rara, ma facilita la torsione del diverticolo e l'insorgenza di occlusione intestinale.



**Fig. 20.9.** Diverticolo di Meckel. Paziente asintomatico; reperto occasionale (per gentile concessione del Prof. L. Dominioni).

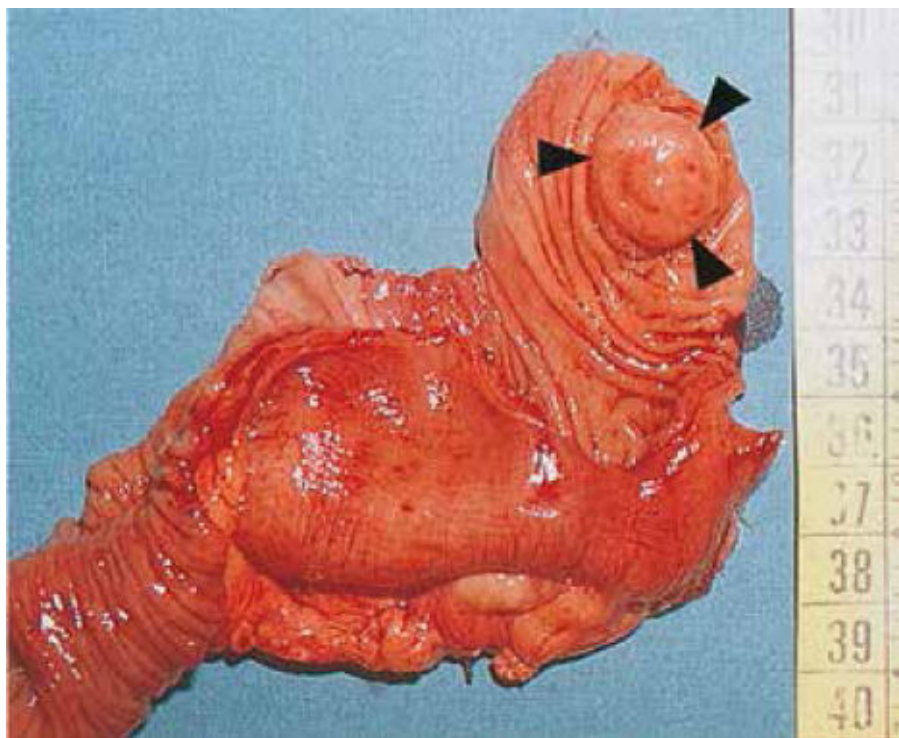


**Fig. 20.10.** Stesso caso della [Figura 21.9](#). All'apertura del diverticolo di Meckel si osserva la presenza di un'area rotondeggiante di mucosa gastrica (conferma istologica) (per gentile concessione del Prof. L. Dominioni).

## Ernie

Si definisce ernia la fuoriuscita di un viscere (o di una parte di viscere), rivestito dai suoi tegumenti, dalla cavità in cui è normalmente contenuto, attraverso un'area di debolezza della parete, o attraverso un orificio o un canale naturale.

Il termine ernia deriva dal greco *hernios* (bocciolo, germoglio) ed è legato all'aspetto della tumefazione erniaria, che si presenta clinicamente come una sporgenza.

Le ernie addominali sono frequenti; si calcola che ne sia affetto circa il 5% della popolazione e ogni anno in Italia sono effettuati più di 150.000 interventi di riparazione di ernie della parete addominale. Le ernie si manifestano a ogni età, con massima incidenza nel neonato e nell'anziano.

## Eziopatogenesi

Le ernie si possono distinguere in *congenite* e *acquisite* ([Tab. 20.1](#)).

**Tab. 20.1.** Classificazione eziopatogenetica, cause predisponenti e cause determinanti delle ernie.

### Eziopatogenesi

- Ernie congenite (arresto dello sviluppo della parete: per es. ernia ombelicale, inguinale obliqua esterna ecc.)
- Ernie acquisite (da debolezza o da sforzo)

### Cause predisponenti

- Malformazioni congenite (per es. pervietà del dotto peritoneo-vaginale)
- Gravidanza
- Fattori ereditari di debolezza della parete
- Età (neonato = congenite; adulto = sforzo; anziano = debolezza)
- Dimagrimento

### Cause determinanti

- Sforzi
- Traumi

■ **Ernie congenite:** derivano dall'arresto di sviluppo di una porzione della parete addominale (per es. a livello ombelicale del dotto onfalo-mesenterico, a livello inguinale del dotto peritoneo-vaginale ecc.), ma possono diventare clinicamente manifeste a ogni età.

■ **Ernie acquisite:** sono dovute a una combinazione tra deficit



metabolici del collagene, predisposizione anatomica e pressione addominale, per cui un'ampiezza anomala di tragitti e di orifizi solitamente attraversati da vasi, nervi e altre formazioni e una relativa debolezza del piano muscolare o aponeurotico non appongono una sufficiente sicurezza alla spinta pressoria dei visceri addominali, specialmente quando si verifica un aumento della pressione intraddominale in occasione per esempio di sforzi fisici, tosse o durante le gravidanze.

Vi sono alcune regioni della parete addominale in cui le ernie si manifestano con massima frequenza, proprio perché in quelle sedi si verificano più frequentemente arresti di sviluppo parziali della parete, o perché la stessa presenta un canale naturale o perché la parete addominale è soggetta a grande pressione.

In ordine di frequenza, si riconoscono i seguenti tipi di ernia:

- ernia inguinale;
- ernia femorale o crurale;
- ernia ombelicale;
- ernia epigastrica;
- ernie rare (di Spigelio, lombari, otturatorie, ischiatiche, perineale).

La regione inguinale rappresenta in assoluto la zona dove si manifestano più frequentemente le ernie (75%), seguita dalle regioni crurale, ombelicale ed epigastrica (Tab. 20.2).

**Tab. 20.2.** Prevalenza dei diversi tipi di ernia addominale.

|             |                   |
|-------------|-------------------|
| 50%         | Inguinale obliqua |
| 25%         | Inguinale diretta |
| 15%         | Crurali           |
| 5%          | Ombelicali        |
| 8%          | Epigastriche      |
| 2%          | Altri tipi        |
| <b>100%</b> | <b>Totale</b>     |

Nella patogenesi delle ernie si riconoscono *cause predisponenti* e *cause determinanti*.

■ **Cause predisponenti:** sono rappresentate dalle malformazioni congenite della parete addominale, quali la pervietà del dotto peritoneo-vaginale nel caso dell'ernia inguinale e l'incompleta chiusura della parete a livello ombelicale nel caso dell'ernia ombelicale.

La *gravidanza* costituisce un'altra causa predisponente, specialmente dell'ernia ombelicale della donna adulta, per l'aumento di pressione endoaddominale e per l'indebolimento della parete. Vi sono certamente *fattori ereditari* di debolezza della parete addominale,



specialmente a livello delle strutture muscolo-aponeurotiche delle regioni inguinale e crurale, che predispongono all'ernia. Nel sesso *maschile* è molto più frequente l'ernia inguinale (circa il 90% dei casi) poiché l'anello inguinale interno, in cui entra il funicolo spermatico, rappresenta un'area di debolezza. Nella donna le ernie crurali rappresentano la varietà più frequente ( $> 80\%$ ) per la conformazione allargata del bacino, mentre nell'uomo sono più rare, anche se in realtà sono più frequenti di quanto venga riportato: infatti una buona parte delle cosiddette "recidive" erniarie è a carico della regione crurale, non trattandosi quindi di vere recidive inguinali, ma di ernie misconosciute durante il primo intervento chirurgico di riparazione. A seconda delle fasce di età, le diverse varietà di ernie si distribuiscono in modo caratteristico: nel neonato prevalgono le ernie congenite, da malformazione, mentre nell'adulto predominano le ernie acquisite, da debolezza e da sforzo. Nell'anziano si verificano l'*assottigliamento* e l'*indebolimento della parete muscolo-aponeurotica*; ciò rappresenta un importante fattore predisponente all'ernia. Anche le condizioni di *rapido dimagrimento* provocano un indebolimento dei tessuti che favorisce la comparsa di ernie.

■ **Cause determinanti:** tra queste si riconoscono gli sforzi che aumentano la pressione endoaddominale (pianto, tosse, defecazione, sollevamento di pesi), l'ascite voluminosa (Fig. 20.11), e l'insufficienza respiratoria cronica.



**Fig. 20.11.** Ernia ombelicale incarcerata sovrastata da cute assottigliata.

Un'altra possibile causa determinante nella formazione di ernie è rappresentata dai *traumi della parete addominale*, che provocano indebolimento o rilasciamento delle normali strutture aponeurotiche.

## Anatomia patologica

Gli elementi costitutivi fondamentali di un'ernia (**Fig. 20.12**) sono:

- *porta*;
- *sacco*;
- *contenuto*.

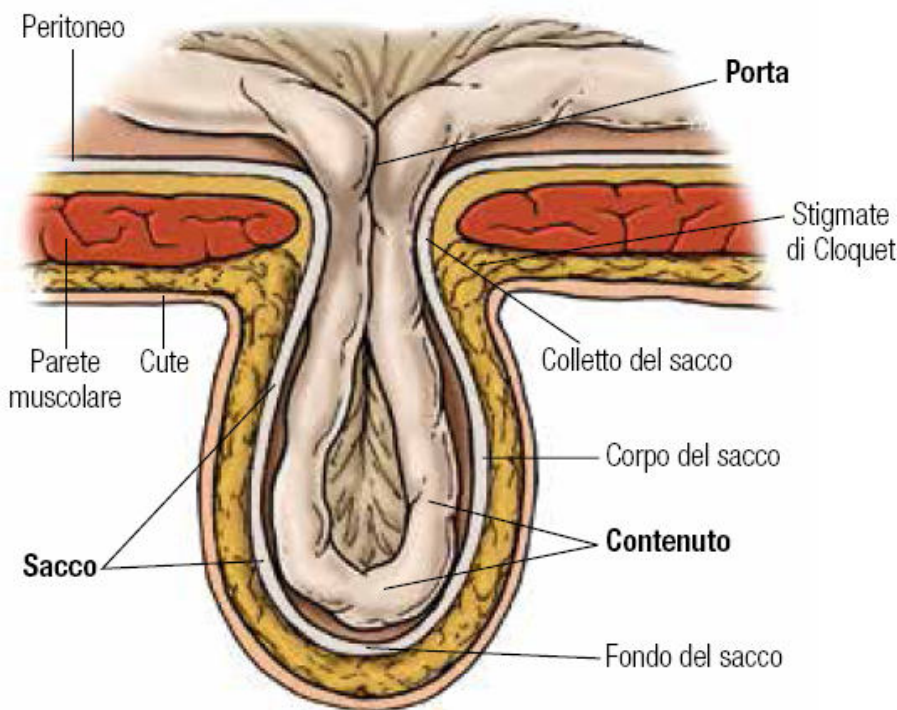


**Fig. 20.12.** Elementi fondamentali dell'ernia: porta, sacco e contenuto.

■ **Porta:** è l'orifizio o il tragitto attraverso il quale fuoriesce il viscere erniato; essa è rappresentata da un anello muscolo-aponeurotico, i cui margini sono denominati pilastri della porta erniaria.

■ **Sacco:** è il rivestimento del viscere erniato, il suo contenitore; esso è rappresentato da un'estroflessione del peritoneo parietale. Il sacco presenta 3 parti: il colletto, cioè la porzione in rapporto con i pilastri della porta erniaria, il corpo e il fondo. Talora il sacco riveste solo parzialmente i visceri erniati, in relazione al fatto che normalmente una parte della superficie di tali visceri è extraperitoneale (per es.

cieco); l'ernia viene allora definita da scivolamento (per es. ernia da scivolamento del cieco). Talora il sacco può mancare completamente (per es. ernia della porzione extraperitoneale della vescica). A livello del colletto il sacco presenta degli ispessimenti determinati da flogosi cicatriziale, denominati stigmate di Cloquet (Fig. 20.12); l'infiammazione e l'ispessimento del colletto possono ridurlo a un cercine anelastico, che ha importanza nella patogenesi di una grave complicanza dell'ernia: lo strozzamento.

■ **Contenuto:** è costituito dai visceri erniati. Quasi tutti i visceri addominali possono erniare, eccetto quelli saldamente fissi in posizione extraperitoneale (per es. pancreas). Particolarmente frequenti sono tuttavia le ernie delle anse dell'intestino tenue e del grande omento, visceri dotati di maggiore mobilità.

L'ernia viene definita *riducibile* se è possibile riposizionare nella cavità addominale il contenuto (si badi bene il contenuto non il sacco); è *irriducibile* nel caso contrario.

Nelle ernie non complicate il contenuto si può riposizionare in cavità addominale con la manovra di riduzione manuale, esercitata dal paziente stesso o dal medico, denominata *taxis*; se i visceri fuoriescono di nuovo nel sacco rapidamente quando il paziente si pone in ortostatismo, oppure in seguito al minimo sforzo che aumenta la pressione endoaddominale, l'ernia viene definita *incontenibile*.

La riduzione delle ernie con la manovra di *taxis* deve essere eseguita con cautela, specie per le ernie voluminose, poiché una riduzione esercitata con manovra o forza inadeguate ed eccessive potrebbe anche lesionare gli organi erniati, con conseguenze assai gravi.

La dimensione delle ernie può essere assai variabile; ve ne sono di molto piccole, che sono asintomatiche e passano inosservate all'esame obiettivo, mentre altre sono di dimensioni enormi; per esempio, le ernie inguinali nell'uomo possono discendere fino a occupare completamente la borsa scrotale e a sospingerla fino quasi a livello delle ginocchia: in tal caso l'ernia viene definita *permagna e in alcuni casi gigante* (Fig. 20.13).



**Fig. 20.13.** (a) Ernia inguinale sinistra di piccole dimensioni; (b) ernia inguinale destra gigante.

Maggiori dettagli di clinica saranno forniti nei paragrafi successivi.

## Complicanze

Vi sono cinque tipi principali di complicanze delle ernie (Tab. 20.3).

**Tab. 20.3.** Complicanze delle ernie.

- Incarceramento
- Infiammazione
- Intasamento\*
- Strozzamento\*
- Rottura\*

\* Urgenze chirurgiche.

■ **Intasamento:** è l'accumulo di contenuto intestinale nelle anse dell'intestino erniato che, per la particolare disposizione dell'ansa intestinale nel sacco, non può progredire nel lume. Clinicamente l'ernia si presenta difficilmente riducibile, successivamente si determina uno stato di occlusione intestinale meccanica che rappresenta un'indicazione all'intervento chirurgico d'urgenza, qualora con caute manovre di taxis non si riesca a ridurre l'ernia intasata. Questa complicanza è più frequente nelle ernie in cui il viscere erniato è rappresentato dal colon, per la maggiore consistenza della massa fecale, e nella 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> età.

■ **Infiammazione:** può essere acuta o cronica, determinata da trauma o da infezione batterica.

L'infiammazione acuta è rara; molto più frequente è la flogosi cronica, determinata dai piccoli traumi, soprattutto nei pazienti portatori di cinto erniario, oppure in caso di ernie incarcerate di vecchia data sovrastate da cute discromica e distrofica. Talora un trauma violento può determinare flogosi acuta del contenuto e del sacco erniario.

■ **Incarceramento:** è di solito tipica delle ernie presenti da diversi anni, in cui il difetto di parete risulta rigido a causa di fibrosi cicatriziale e spesso si formano anche delle aderenze tra contenuto, sacco e porta erniaria, rendendo quindi l'ernia irriducibile. Clinicamente l'ernia anche se irriducibile si presenta ancora di consistenza morbida o teso-elastica. È il preambolo all'urgenza chirurgica dello strozzamento.

■ **Strozzamento:** lo strozzamento (Tab. 20.4; Fig. 20.14) è una complicanza grave che può verificarsi in seguito a sforzo, oppure anche in mancanza apparente di una causa determinante.

### **Diagenesi**

Costrizione del peduncolo del viscere erniario  
Se si tratta di cecocolica, il cecocolico si fletto  
Evoluzione verso la gangrena, il flemmone

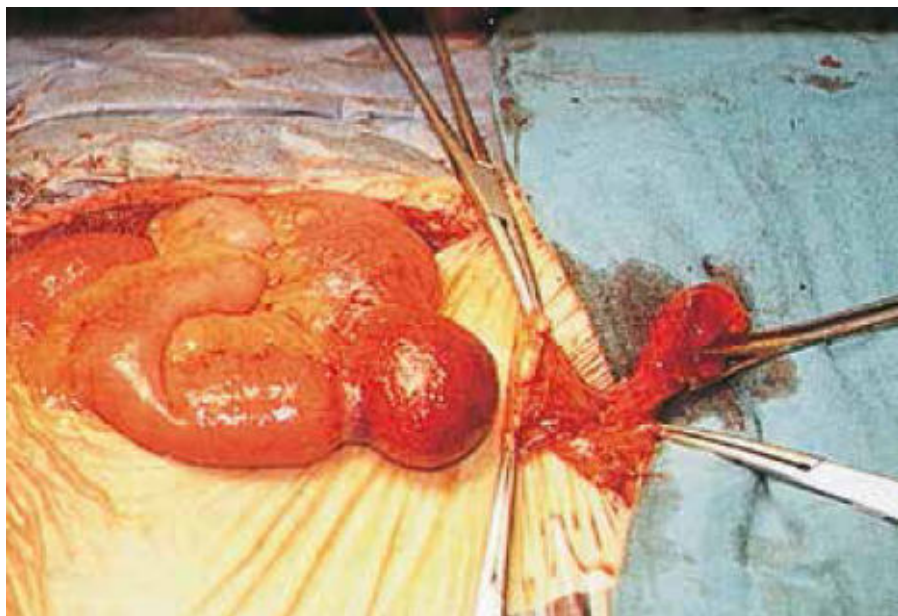


**Fig. 20.14.** Ernia crurale destra strozzata. Si osservi sulla destra il sacco aperto e sulla sinistra l'ansa di ileo strozzata, con l'impronta del cingolo di strozzamento a livello della porta erniaria. Sono state eseguite una laparotomia ombelico-pubica esplorativa e la resezione dell'ansa ileale strozzata (per gentile concessione del Prof. L. Dominioni).

Lo strozzamento si verifica più facilmente nelle ernie con porta erniaria costituita da un cercine muscolo-aponeurotico rigido, quali sono le ernie crurali, le ernie ombelicali e quelle della linea alba e in generale quelle di vecchia data.

È determinato dall'improvvisa costrizione del peduncolo del contenuto erniario a livello della porta; ciò comporta grave ostacolo circolatorio, soprattutto a livello del ritorno venoso, a livello del viscere erniato, che conduce alla gangrena del contenuto in poche ore, in mancanza dell'intervento chirurgico. Lo strozzamento erniario si presenta clinicamente come un'ernia *irriducibile*, dolente spontaneamente e alla palpazione e talora aumentata di volume e soprattutto di consistenza lignea. Compaiono inizialmente i segni e i sintomi dell'*ileo meccanico*; più tardi, per la comparsa di peritonite, si manifesta *ileo paralitico*.

Ulteriori e temibili complicanze dello strozzamento sono la gangrena e

la perforazione del viscere strozzato; ciò comporta una grave peritonite, soprattutto se il contenuto è costituito da un'ansa dell'intestino che può riversare contenuto fecale nel cavo peritoneale, dando origine a una peritonite stercoracea, gravata da un'elevata mortalità per shock settico.

■ **Rottura:** evenienza rara, è una complicanza che si verifica in seguito a grave trauma a carico dell'ernia, che può causare lo scoppio di un'ansa intestinale erniata o la rottura dell'omento erniato. La sintomatologia clinica è caratterizzata da dolore acuto conseguente al trauma, che deve far sospettare la rottura.

## Ernie inguinali

---

### Anatomia

La regione inguinale appartiene alla parete addominale antero-laterale. I limiti anatomici sono rappresentati dal *legamento inguinale*, dal margine laterale del *muscolo retto* e da una linea orizzontale idealmente tracciata dalla spina iliaca antero-superiore al margine laterale del muscolo retto. I *due punti di repere palpabili* della regione inguinale sono la *spina iliaca antero-superiore* e il *tubercolo pubico*. La linea ideale che congiunge tali punti di repere è denominata *linea di Malgaigne* (Fig. 20.15); essa corrisponde alla proiezione del legamento inguinale e serve a delimitare la regione inguinale (posta superiormente) dalla regione crurale (situata inferiormente).



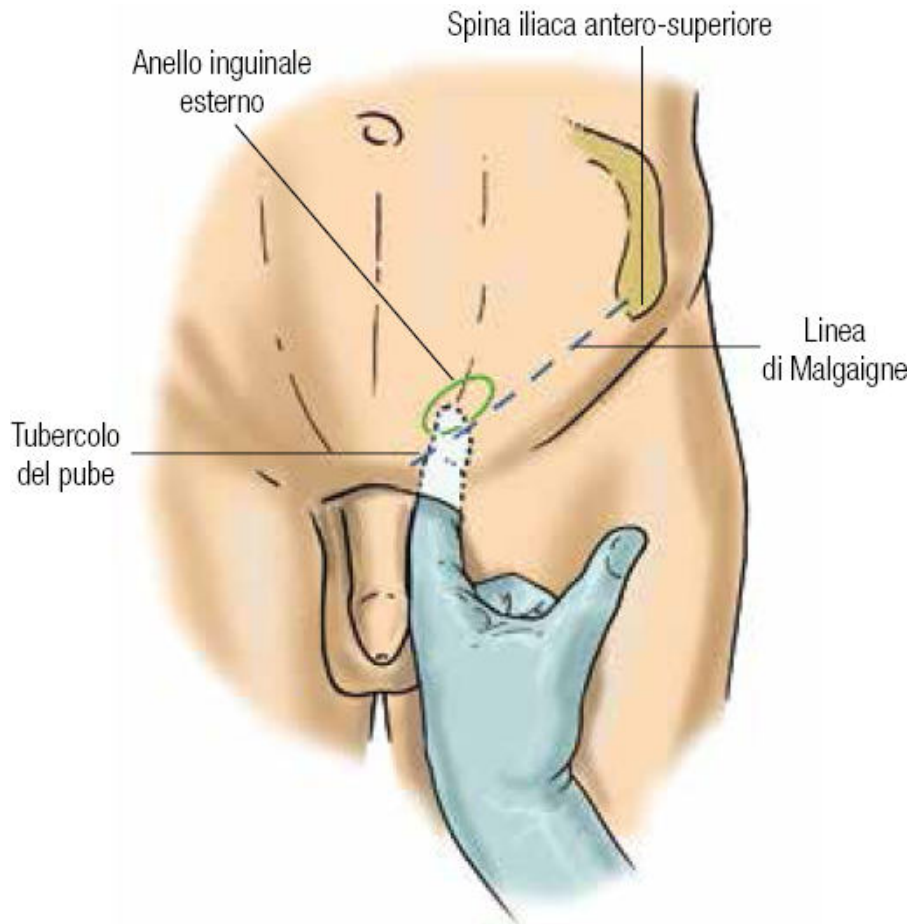


**Fig. 20.15.** Esplorazione del canale inguinale nell'uomo.

La regione inguinale comprende il *canale inguinale* che attraversa a tutto spessore la parete addominale, con decorso obliquo diretto in senso postero-anteriore, verso il basso e medialmente. Il canale inguinale è un tragitto che nell'adulto ha una lunghezza di circa 5 cm; è appiattito e presenta quattro pareti (Fig. 20.16):

- *anteriore*, costituita dall'aponeurosi del muscolo obliquo esterno;
- *posteriore*, costituita dalla *fascia trasversalis*;
- *superiore*, costituita dal *muscolo obliquo interno e trasverso (tendine congiunto)*;
- *inferiore*, costituita dal *legamento inguinale*.



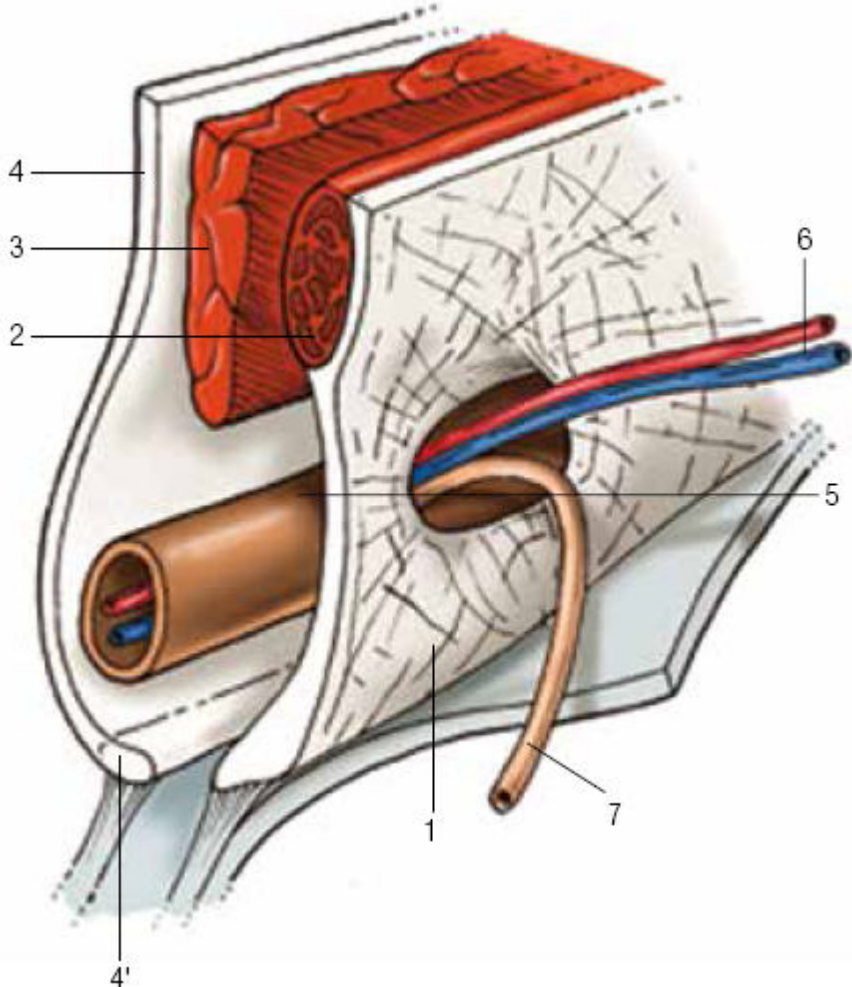


**Fig. 20.16.** Anatomia del canale inguinale nell'uomo: (1) *fascia transversalis*; (2) muscolo trasverso; (3) muscolo obliquo interno; (4) aponeurosi del muscolo obliquo esterno; (4') legamento inguinale; (5) funicolo spermatico; (6) arteria e vena spermatica; (7) dotto deferente.

Il canale inguinale inizia posteriormente con l'*anello inguinale interno*, orifizio situato nel contesto della *fascia transversalis*; questa fascia è di norma abbastanza robusta e costituisce a livello inguinale un'importante barriera alla formazione delle ernie.

■ **Anello inguinale interno:** è protetto in alto e lateralmente dall'arco aponeurotico del muscolo trasverso e dalle fibre del muscolo obliquo interno che, in seguito a contrazione, calano come un sipario sopra l'anello stesso e lo proteggono (*shutter mechanism*). Le fibre dell'aponeurosi del muscolo obliquo esterno medialmente si aprono a costituire i pilastri (mediale e laterale) dell'anello esterno del canale

inguinale.

Nel canale inguinale decorre nell'uomo il *funicolo spermatico* e nella donna il *legamento rotondo*.

Il funicolo spermatico, attraversando il canale inguinale, passa dalla posizione endoaddominale retroperitoneale alla posizione sottocutanea all'ingresso nella borsa scrotale.

■ **Funicolo spermatico:** il funicolo spermatico è avvolto dai seguenti elementi:

- *fascia spermatica interna*, derivante dall'estroflessione della *fascia transversalis*, che il testicolo trascina con sé nella sua migrazione attraverso l'anello inguinale interno;
- *fascia cremasterica*, propaggine della parete inferiore del muscolo obliquo interno.

Esso è composto dalle seguenti formazioni:

- *dotto deferente*, cilindrico, di consistenza duro-elastica e colorito biancastro, facilmente distinguibile con la palpazione;
- *arteria deferenziale*, ramo dell'arteria vescicale superiore, che decorre aderente al deferente;
- *arteria spermatica interna*, ramo dell'aorta;
- *arteria spermatica esterna*, ramo dell'arteria epigastrica inferiore;
- *plesso venoso pampiniforme*, che cranialmente all'anello inguinale interno forma la vena spermatica;
- *vasi linfatici*, che dal testicolo risalgono verso i linfonodi lombo-aortici;
- *nervi ileo-inguinale* e *la branca gentile del nervo genito-femorale* (vedi oltre).

Nella migrazione dalla regione lombare allo scroto, il testicolo spinge in avanti il peritoneo che si estroflette nel dotto peritoneo-vaginale. Questo a sviluppo completo si oblitera nella parte funicolare, mentre nella porzione testicolare rimane pervio e forma la *tunica vaginale del testicolo*. L'*incompleta o mancata oblitterazione* del dotto peritoneo-vaginale è alla base di alcune forme di *ernie inguinali congenite*, di un *idrocele* e di una *cisti del funicolo*.

Se il dotto peritoneo-vaginale resta completamente pervio, il sacco erniario si estende fino allo scroto (ernia inguino-scrotale); se solo una parte del dotto rimane pervia, si avrà un'ernia del funicolo, oppure un'ernia encistica (ernia inguinale che poggia su un idrocele).

Nella donna il contenuto del tragitto inguinale è costituito dal legamento rotondo dell'utero e da un'estroflessione del peritoneo (canale di Nuck), la cui mancata oblitterazione spiega la patogenesi delle ernie congenite oblique esterne e delle cisti del canale di Nuck.

Vista dall'interno dell'addome, sulla superficie peritoneale la parete

della regione inguinale presenta pliche convergenti dalla pelvi verso l'ombelico: la plica mediana è il residuo dell'uraco; lateralmente vi è la plica del residuo dell'arteria ombelicale e ancora più lateralmente vi è la plica dei vasi epigastrici (Figg. 20.17, 20.18 e 20.19).

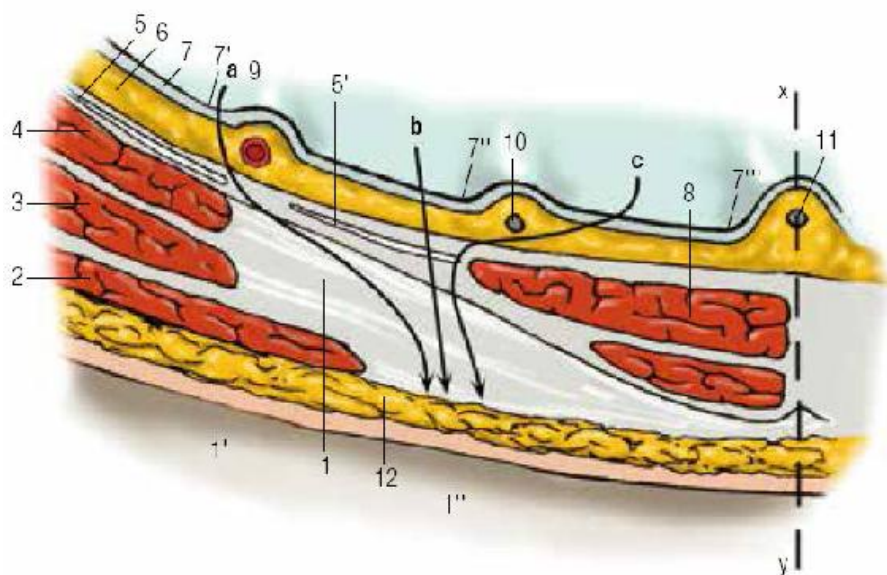


**Fig. 20.17.** Sezione orizzontale della parete addominale a livello del canale inguinale destro (il funicolo spermatico non figura): (1) canale inguinale, con (1') orifizio addominale e (1'') orifizio sottocutaneo; (2) muscolo obliquo esterno; (3) muscolo obliquo interno; (4) muscolo trasverso; (5) *fascia transversalis*, con (5') tendine congiunto; (6) tessuto grasso sottoperitoneale; (7) peritoneo, con (7') fossetta inguinale laterale, (7'') fossetta media e (7''') fossetta interna o vescico-pubica; (8) muscolo retto; (9) arteria epigastrica; (10) legamento ombelicale laterale; (11) legamento ombelicale medio; (12) tela sottocutanea; (x-y) linea mediana. (La freccia a penetrante dalla fossetta laterale, la freccia b penetrante dalla fossetta media e la freccia c penetrante dalla fossetta vescico-pubica indicano il percorso seguito dalle diverse varietà di ernia inguinale.)

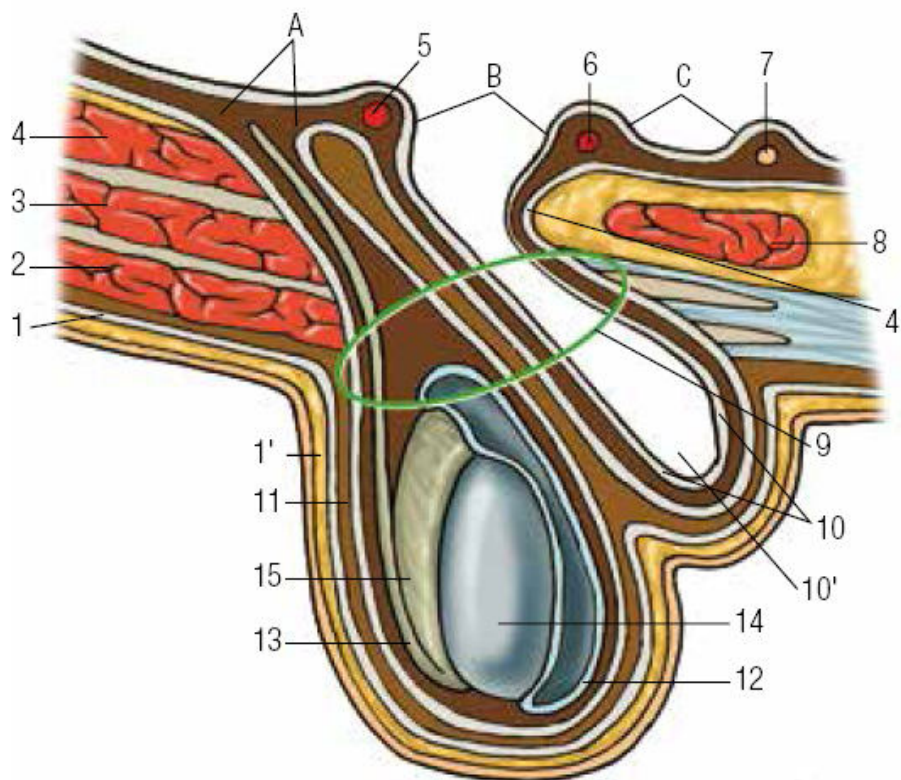


**Fig. 20.18.** Schema dell'ernia inguinale diretta, in sezione trasversale: (1) fascia superficiale; (1') fascia cremasterica; (2) aponeurosi del muscolo obliquo esterno; (3) muscolo obliquo interno; (4) muscolo trasverso; (4') *fascia transversalis*; (5) plica dei vasi epigastrici; (6) plica dell'arteria ombelicale; (7) plica del residuo dell'uraco; (8) muscolo retto; (9) anello inguinale esterno.

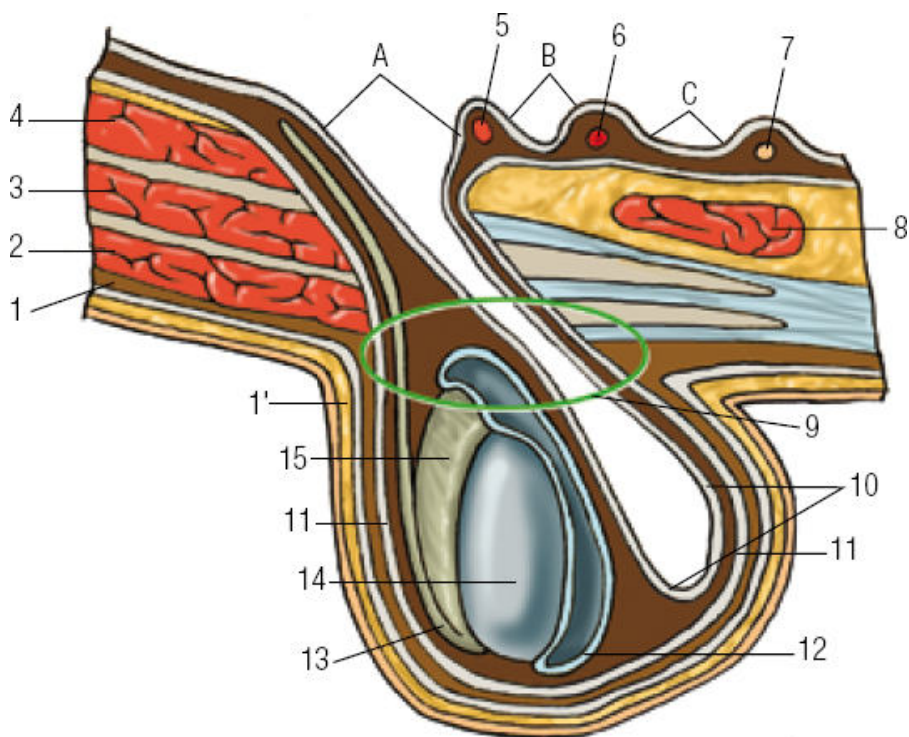


**Fig. 20.19.** Schema dell'ernia inguinale obliqua esterna: (10) sacco erniario; (11) tunica vaginale comune; (12) tunica vaginale propria; (13) dotto deferente; (14) testicolo; (15) epididimo. (A) Fossetta inguinale esterna; (B) fossetta inguinale media; (C) fossetta inguinale interna. L'ernia diretta si fa strada attraverso la fossetta inguinale media.

Tali pliche delimitano bilateralmente *tre fossette*, rilevanti dal punto di vista anatomico-chirurgico:

- *fossetta inguinale esterna*, corrispondente all'anello inguinale interno, attraverso cui protrudono le *ernie inguinali oblique esterne o indirette*. È situata lateralmente alla plica dei vasi epigastrici;
- *fossetta inguinale media*, situata tra i vasi epigastrici (laterali) e il residuo dell'arteria ombelicale (mediale), che corrisponde al triangolo di Hesselbach. Le ernie che penetrano in tale fossetta vengono denominate *ernie dirette*;
- *fossetta inguinale interna*, situata tra il residuo dell'uraco (mediale) e il residuo dell'arteria ombelicale (laterale), che dà passaggio alle *ernie inguinali oblique interne*.

La fossetta interna è rinforzata dal tendine congiunto (muscolo trasverso e muscolo obliquo interno) e dal muscolo retto; ciò spiega la relativa rarità dell'ernia obliqua interna.



■ **Vasi e nervi:** le arterie epigastriche inferiori originano dalle arterie iliache esterne e si dirigono, accompagnate dalle vene omonime, verso l'alto, lungo il margine mediale dell'anello inguinale interno in direzione della linea semilunare (Fig. 20.18).

I nervi più importanti della regione sono il nervo *ileo-ipogastrico*, il nervo *ileo-inguinale* e la branca genitale del nervo *genito-femorale*.

Il nervo ileo-ipogastrico deriva da L1, decorre sulle fibre del muscolo psoas e sulla faccia anteriore del muscolo quadrato dei lombi e attraversa il muscolo trasverso. La branca addominale decorre tra i muscoli trasverso e obliquo interno e attraversa quest'ultimo in un punto a circa 2 cm cranialmente l'anello inguinale interno. Percorre il canale inguinale medialmente al funicolo spermatico, in genere sulla superficie o all'interno del muscolo obliquo interno, e diviene più superficiale perforando l'aponeurosi del muscolo obliquo esterno in un punto al di sopra della sinfisi pubica.

Il nervo ileo-inguinale decorre parallelo all'ileo-ipogastrico, inferiormente e attraversa il muscolo obliquo interno in un punto situato tra l'anello inguinale interno e la spina iliaca antero-superiore. Il nervo attraversa il canale inguinale anteriormente al cordone spermatico e lascia il canale attraverso l'anello inguinale esterno.

Il nervo genito-femorale deriva da L2, decorre sulle fibre del muscolo psoas e lungo l'arteria iliaca esterna. La branca genitale entra nel canale inguinale attraverso l'anello inguinale interno in posizione postero-laterale rispetto al funicolo, in stretta vicinanza con arteria e vena cremasterica (*blue line*); esce dal canale inguinale attraverso l'anello esterno. La branca femorale decorre lateralmente e si inserisce nella lacuna musculorum dell'anello crurale e attraversa la regione crurale.

La conoscenza di queste strutture nervose è importante per poterle identificare e rispettare durante l'intervento chirurgico di riparazione dell'ernia inguinale poiché la loro lesione o il loro intrappolamento può causare importanti nevralgie postoperatorie, come spiegato in seguito.

Esistono tre varietà di ernie inguinali: *obliqua esterna* (o *indiretta*), *diretta*, *obliqua interna* (Figg. 20.17, 20.18 e 20.19), che si distinguono in base alla localizzazione del difetto erniario rispetto ai vasi epigastrici inferiori e il residuo dell'arteria ombelicale.

### ***Ernie inguinali congenite***

Le ernie congenite si formano in seguito alla mancata oblitterazione del dotto peritoneo-vaginale. Non sempre sono presenti alla nascita: infatti un'ernia congenita può anche manifestarsi solo dopo alcuni mesi o anni, trovando nella pervietà del dotto un percorso facilitato e nella stazione eretta un altro importante fattore patogenetico.

Nella donna l'ernia inguinale congenita è molto rara, ed è provocata dalla pervietà del canale di Nuck; il sacco erniario può contenere eccezionalmente un ovaio o una tuba. La chiusura imperfetta di tale canale può determinare invece la comparsa di una cisti del canale di Nuck, che va posta in diagnosi differenziale con l'ernia inguinale.

### ***Ernia inguinale obliqua esterna***

Rappresenta il tipo di ernia che si osserva più frequentemente. Può essere congenita (Fig. 20.19) oppure acquisita. Il sacco entra nel canale inguinale attraverso l'anello inguinale interno, lateralmente alla plica dei vasi epigastrici inferiori.

Il viscere erniato, rivestito dal sacco, può protrudere nel canale inguinale occupandolo in parte o lungo tutta la sua lunghezza e talora può giungere fino allo scroto (ernia inguino-scrotale; Fig. 20.20). Si definisce *punta d'ernia*, quando il sacco occupa appena l'orifizio inguinale interno.



**Fig. 20.20.** Ernia inguino-scrotale sinistra (per gentile concessione del Prof. L. Dominioni).

Spesso l'ernia indiretta è bilaterale.

### ***Ernia inguinale diretta***

È una varietà di ernia inguinale acquisita, legata alla debolezza della parete posteriore del canale inguinale in corrispondenza del triangolo di Hesselbach, là dove l'unico supporto è offerto dalla *fascia transversalis*. La porta erniaria è la fossetta inguinale media, situata medialmente ai vasi epigastrici e lateralmente rispetto al residuo

dell'arteria ombelicale.  
L'ernia diretta aumenta lentamente di volume e non raggiunge solitamente grandi dimensioni perché è contenuta in parte dalla *fascia transversalis* e dall'aponeurosi del muscolo obliquo esterno, quest'ultima poco estensibile. L'ernia inguinale diretta si può associare a un'ernia obliqua esterna omolaterale, costituendo così un'ernia duplice omolaterale, cosiddetta "a pantalone". L'ernia diretta è talora bilaterale. Talvolta l'ernia diretta può contenere parte della vescica.

**Ernia inguinale obliqua interna**

È un'ernia rara, che fuoriuscendo impegna la fossetta inguinale mediale, dirigendosi verso l'orifizio inguinale esterno. La porta d'ingresso è ampia, pertanto l'ernia si strozza raramente. Il contenuto è spesso rappresentato dal tessuto adiposo prevescicale e dalla vescica o da un diverticolo vescicale.

Recentemente la European Hernia Society ha proposto una classificazione semplice e molto intuitiva, basata sulla semplice distinzione dell'ernia in mediale (M) ai vasi epigastrici e laterale (L) ai vasi epigastrici. In tal modo viene a mancare la dicitura di ernia inguinale interna, d'altronde molto rara, che rimane inclusa nelle ernie mediali. La classificazione inoltre prevede la distinzione di ernia femorale (F). Il numero dopo la lettera indica le dimensioni del difetto erniario, valutate in fase intraoperatoria, e corrisponde al numero di dita che entrano nel difetto. Le lettere P e R distinguono le ernie primitive dalle recidive (Tab. 20.5).

**Tab. 20.5.** Classificazione delle ernie inguino-femorali secondo l'European Hernia Society.

| Sede     | Dimensioni |    |    |
|----------|------------|----|----|
|          | 1          | 2  | 3  |
| Laterale | L1         | L2 | L3 |
| Mediale  | M1         | M2 | M3 |
| Femorale | F1         | F2 | F3 |

**Quadro clinico e diagnosi**

L'ernia inguinale si presenta, a paziente in ortostatismo, come una tumefazione che protrude in regione inguinale, rivestita dai tegumenti. In assenza di complicate, l'ernia non è dolente né spontaneamente né alla palpazione; solitamente il paziente riferisce senso di peso o di stiramento o "bruciore" e fastidio in corrispondenza della tumefazione erniaria, soprattutto dopo prolungata stazione eretta o in occasione di sforzi fisici. Talora l'ernia è completamente



asintomatica e rimane ridotta in cavo addominale, fuoriuscendo solo in seguito a sforzi che aumentano la pressione endoaddominale.

La *diagnosi* di ernia si fonda sui reperti dell'anamnesi e dell'esame obiettivo. Solo raramente è necessario ricorrere all'esame ecografico per la diagnosi differenziale tra ernia e tumefazione di altra natura. In tal caso l'ecografia deve essere eseguita da uno specialista sia in fase di riposo sia in fase dinamica.

Nei neonati e nei bambini, anche se l'esame obiettivo è negativo, si deve sospettare l'esistenza di un'ernia se viene riferita dai parenti l'osservazione di una tumefazione in una delle zone erniarie. Nei pazienti che hanno portato a lungo il cinto erniario possono manifestarsi aderenze cicatriziali che rendono difficile l'identificazione di una tumefazione erniaria all'ispezione. Talora è necessario eseguire un nuovo esame obiettivo a distanza di tempo per rivalutare il paziente che riferisce una tumefazione in una delle zone erniarie, nel caso in cui un primo esame obiettivo sia risultato negativo.

L'esame obiettivo si effettua esaminando il paziente inizialmente in posizione ortostatica e successivamente in decubito supino.

All'*esame ispettivo* l'ernia si presenta come una tumefazione di forma variabile ma tendenzialmente rotondeggiante, di dimensioni variabili, con limiti che sfumano nel tessuto sottocutaneo, ricoperta dalla cute. Se il paziente ha portato a lungo il *cinto erniario*, la cute può presentare ecchimosi o segni di dermatite.

Nel caso in cui al momento dell'ispezione non vi sia tumefazione erniaria visibile, ossia l'ernia si presenta ridotta (oppure "nascosta" nel tessuto sottocutaneo nei pazienti in sovrappeso), è opportuno esplorare il canale inguinale, sospingendo la cute dell'emiscroto attraverso l'anello inguinale esterno e invitando il paziente a tossire (**Fig. 20.15**): in tal modo si potrà percepire l'impulso determinato dalla fuoriuscita del contenuto.

In assenza di complicanze, alla palpazione l'ernia presenta una consistenza molle ed elastica, con superficie liscia se il contenuto è intestinale, mentre è di consistenza parenchimatosa con superficie irregolarmente granulosa se il contenuto è l'epiploon. Alla palpazione si apprezza la continuità della tumefazione erniaria con la parete addominale.

Spesso le ernie di piccole o modeste dimensioni si riducono spontaneamente non appena il paziente assume la posizione supina. In caso contrario, si valuterà la sua riducibilità in posizione supina, spingendo delicatamente il contenuto erniato in addome.

## Diagnosi differenziale

Vi sono due aspetti della diagnosi differenziale delle ernie inguinali. Il

primo aspetto concerne la possibilità di differenziare tra *ernia obliqua esterna*, *ernia diretta* ed *ernia obliqua interna*. Ciò si può effettuare valutando la direzione con cui viene percepito dal dito esploratore (Fig. 20.15) l'impulso del sacco erniario, quando il paziente tosse: nell'ernia inguinale obliqua esterna l'impulso viene rilevato dalla punta del dito; nell'ernia diretta viene rilevato dal dorso della prima e della seconda falange del dito; nell'ernia inguinale obliqua interna l'impulso viene percepito più medialmente. Tuttavia tale valutazione preoperatoria non è strettamente necessaria perché non modifica né l'indicazione né il tipo di intervento chirurgico ed è invero assai velleitaria.

Il secondo aspetto riguarda la diagnosi differenziale tra ernia inguinale e tumefazioni di altra natura che si possono manifestare a livello della regione inguinale e dello scroto. Le principali tumefazioni che entrano in diagnosi differenziale con le ernie inguinali sono elencate nella [Tabella 20.6](#).

**Tab. 20.6.** Diagnosi differenziale delle varietà più frequenti di ernie addominali.

**Ernia inguinale**

Idrocele o cisti del funicolo-epididimo

Neoplasie del testicolo

Testicolo ritenuto

Ernia crurale

Linfonodo inguinale

**Ernia scrotale**

Ernia inguinale

Varice della vena safena

**Ernia ombelicale**

Neoplasia dell'ombelico

In caso di ernia inguino-scrotale non riducibile, la manovra della *transilluminazione* ci consente di differenziarla dall'idrocele: l'ernia infatti risulta opaca, mentre l'idrocele non complicato si presenta transilluminabile, eccezione fatta per l'ernia inguinale nel bambino, in cui i tessuti per la loro sottigliezza possono essere transilluminabili.

Nelle neoplasie del testicolo la tumefazione si presenta solitamente confinata alla sacca scrotale, può essere lussata anteriormente verso l'alto e presenta un limite superiore, a differenza dell'ernia il cui sacco è in continuità con la parete addominale.

Situazione particolare, non rara nelle donne giovani, è la localizzazione ectopica di tessuto endometriale (endometriosi) con localizzazione di gettoni di tale tessuto a livello del legamento rotondo, associato o meno alla presenza di piccolo sacco di ernia inguinale. Per tale diagnosi è essenziale un'accurata e attenta

anamnesi: la paziente in tal caso presenterà dolore nei giorni antecedenti e durante il ciclo mestruale perché il tessuto ectopico si comporta come la normale mucosa uterina e subisce gli stimoli da parte degli ormoni ovarici e va incontro a un sanguinamento, determinando così uno stato di infiammazione locale. La diagnosi sarà confermata in fase intraoperatoria con il riscontro di un nodulo di aspetto di solito brunastro, che sarà asportato e inviato per un esame istologico per conferma diagnostica.

## **Prognosi**

L'ernia lasciata a sé aumenta progressivamente di volume e può presentare una delle complicanze precedentemente illustrate ([Tab. 20.3](#)). In caso di strozzamento, la prognosi è legata alla presenza effettiva di necrosi del contenuto erniario e quindi alla necessità di resezione intestinale. Nei casi semplici, non complicati, la prognosi dopo terapia chirurgica è estremamente favorevole.

## **Terapia**

La terapia delle ernie può essere conservativa palliativa o chirurgica. La terapia conservativa consiste nell'applicazione di una contenzione elastica (slip contenitivi) della regione, mediante la quale si può mantenere ridotta l'ernia; è da considerare una terapia palliativa consigliabile solo ai pazienti in condizioni generali compromesse, per i quali l'intervento chirurgico presenta un rischio troppo elevato, o in attesa di programmare l'intervento chirurgico per alleviare parzialmente la sintomatologia dolorosa locale.

Bisogna altresì ricordare che l'applicazione del cinto erniario comporta un trauma cronico da compressione sull'ernia, che può talora determinare l'insorgenza di complicanze quali la flogosi dell'ernia e lo strozzamento.

L'intervento chirurgico gold standard prevede l'isolamento dell'ernia inguinale, la sua riduzione e il posizionamento di una protesi a rinforzo della parete inguinale.

### ***Considerazioni generali e cenni storici***

Decisamente lungo risulta il cammino percorso dal chirurgo attraverso i secoli alla ricerca della cura dell'ernia inguinale. Le prime descrizioni di interesse chirurgico sono da riferirsi a Celso (I secolo): "Se il bubbone è discreto, una sola incisione è sufficiente, se è piuttosto grosso si praticano due incisioni lineari per asportare il funicolo. Si isolano i vasi, si legano, si tagliano".

Risultano evidenti le carenti cognizioni anatomiche del tempo.

Con Galeno (129-199) si ha l'impressione del progresso cognitivo anatomico.

A distanza di 500 anni, con Paolo D'Egina (625-690), si propone l'uso del ferrum caudens (il cauterio) e Paolo descrive: "... un'incisione cutanea inguinale, la divaricazione degli strati sottostanti, la legatura e la sezione del sacco erniario in toto". È evidente che ciò comportava la legatura consensuale del funicolo.

Successivamente Ruggero di Salerno e il suo grande allievo Rolando da Parma (1200) prevedevano l'operando collocato con il corpo e le spalle abbassate e con le gambe sollevate preconizzando la futura posizione di Trendelenburg. Maestro Rolando propone la ferma indicazione a sezionare il funicolo, tendenza questa

quindi largamente diffusa anche tra i medici medievali.

Vale la pena di ricordare Guy De Chauliac (1300) che ordina, dopo l'intervento, 50 giorni di assoluto riposo: ci sono voluti 7 secoli per portare la degenza degli operati di ernia inguinale a 1 ora...

A Guido Lanfranchi (1250-1306) dobbiamo il primo tentativo di salvare il testicolo evitando di sezionare il funicolo.

Solo il Cinquecento, però, nel segno della rinascita anatomica, conduce i chirurghi alla maggiore conoscenza morfologica del corpo umano. D'ora in poi il chirurgo si riprometterà, nella conduzione dell'intervento per ernia, la conservazione del testicolo.

Girolamo Fabrici d'Acquapendente inizia la dissezione del funicolo e separa i vasi spermatici dal sacco che oblitera con fili d'oro.

Il Seicento e gli inizi del Settecento non videro grandi progressi; bisognerà arrivare ad August Gottlieb Richter (1742-1812), che sottolinea per primo l'importanza della chiusura del colletto oltre alla chiusura del sacco.

Da allora si dovrà giungere alla notte di Natale del 1884 per ottenere una svolta decisiva: Edoardo Bassini, chirurgo pavese, opera un'ernia inguinale per la prima volta con il metodo che aveva ideato, basato su una sovrapposizione di piani, essenzialmente suturando il tendine congiunto e il bordo superiore della fascia transversalis aperta (triplice strato) al legamento inguinale.

L'intervento di Bassini ([Fig. 20.21](#)) ha conquistato il mondo e il problema si è progressivamente spostato dalla cura dell'ernia inguinale alla prevenzione delle sue recidive: ecco affacciarsi alla ribalta i chirurghi dello Shouldice Hospital con la loro tecnica (derivata da quella di Bassini) ed ecco l'avvento delle protesi, le cosiddette reti, dapprima d'acciaio o di tantalo, poi di marlex, di mersilene, di PTFE (politetrafluoroetilene espanso). La prima rete fu utilizzata per via anteriore da Usher nel 1958, e poi da Nyhus, Mahorner, Goss, Reed, Rives, Stoppa, Wantz, tutti nomi che hanno contribuito allo sviluppo delle tecniche di riparazione dei difetti della parete addominale.

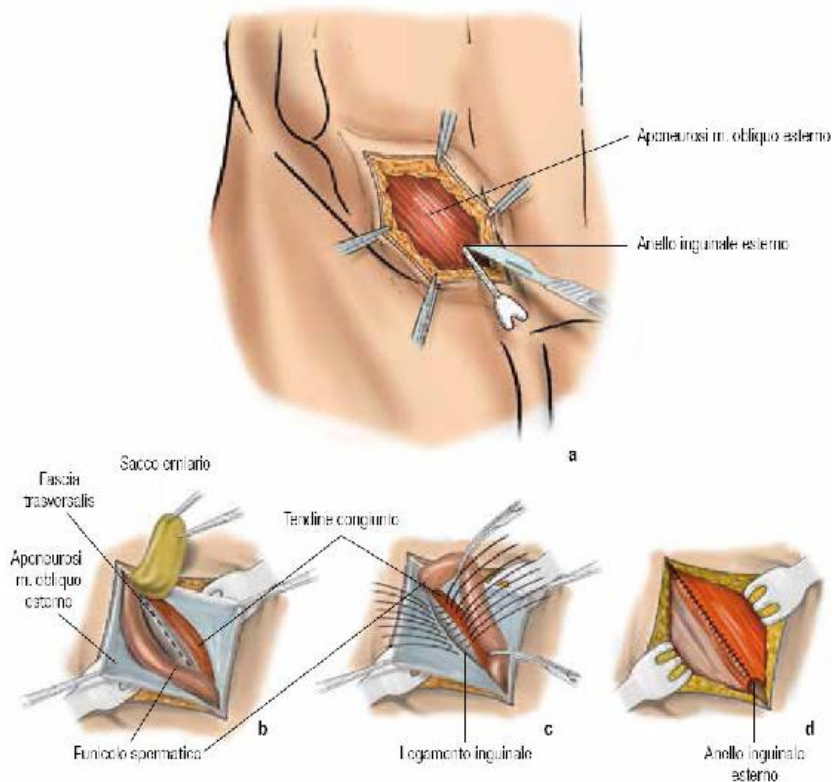


**Fig. 20.21.** Operazione di Bassini per l'ernia inguinale. (a) Incisione dell'aponeurosi del muscolo obliquo esterno (sulla guida di una sonda scanalata introdotta attraverso l'orifizio inguinale esterno); (b) isolamento del sacco dagli elementi del funicolo; incisione della *fascia transversalis*; seguono (non illustrate) l'apertura del sacco, la riduzione del contenuto nel cavo addominale, la legatura del sacco al colletto e l'escissione del corpo e del fondo del sacco; (c) sutura a punti staccati del triplice strato (muscolo obliquo interno, muscolo trasverso [tendine congiunto] e *fascia transversalis*) con il legamento inguinale; (d) sutura dell'aponeurosi del muscolo obliquo esterno davanti al funicolo spermatico.

Agli inizi degli anni Novanta fu introdotta la chirurgia laparoscopica per l'ernia inguinale.

Le moderne tecniche chirurgiche per la cura dell'ernia inguinale si basano sostanzialmente su quattro presupposti razionali:

- assenza di tensione della plastica erniaria (*tension free*);
- anestesia locale, in caso di chirurgia open;
- impiego di protesi: rete (*mesh* o *plug*);
- deambulazione immediata.

### **Assenza di tensione**

Il concetto di plastica erniaria tension-free è scaturito fondamentalmente dalla messa in discussione dell'antico concetto secondo il quale l'unico tessuto aponeurotico valido e utilizzabile che si può reperire superiormente nel canale

inguinale è il tendine congiunto e che solo l'avvicinamento di quest'ultimo al legamento inguinale è l'elemento fondamentale per la tenuta dell'ernioplastica. Purtroppo il tentativo di avvicinare queste strutture così come proposto dalle classiche tecniche di riparazione autologa dell'ernia (Bassini, Shouldice, McVay) causa inevitabilmente tensione sulla linea di sutura. I fautori della tecnica tension-free ritengono che proprio questa tensione sia la causa dell'eventuale rottura della sutura o dei tessuti nonché il primo fattore eziologico della possibile recidiva erniaria. Pertanto, a partire dalla metà degli anni Sessanta, negli Stati Uniti si diffonde, grazie a Lichtenstein, il concetto di riparazione senza tensione, sviluppato e modificato successivamente soprattutto da Wantz, Trabucco, Gilbert e Rutkow. È doveroso ricordare che una delle tecniche tension-free ante litteram è stata proposta anch'essa verso la fine degli anni Sessanta da Stoppa, soprattutto per la cura delle ernie recidive e bilaterali.

L'introduzione di tale principio ha portato a una notevole riduzione del tasso di recidive, riportato oggi in letteratura inferiore all'1% in centri specializzati per questo tipo di chirurgia. La comparsa di recidive può infatti essere ascritta alle stesse cause anatomiche, biologiche e meccaniche che sono all'origine delle ernie primitive, alla tecnica chirurgica utilizzata e alla modalità di esecuzione.

### **Anestesia locale**

L'uso di routine dell'anestesia locale nella riparazione delle ernie inguinali, secondo alcuni autori, è per l'anestesia il gold standard attuale. Anzitutto, l'anestesia locale permette un'immediata deambulazione e consente un rilevante decremento dei costi legato alla ridotta ospedalizzazione. Tuttavia, oltre agli indubbi vantaggi economici, l'anestesia locale risulta anche più sicura degli altri tipi di anestesia. In elezione la mortalità per incidenti anestesiológicos è infatti nulla anche in casistiche che comprendono pazienti molto anziani e in condizioni generali non ottimali (ASA II e III). Rispetto agli altri tipi di anestesia, le complicanze postoperatorie a carico dell'apparato respiratorio e circolatorio e le complicanze di tipo urologico, quali la ritenzione urinaria, frequente per esempio dopo anestesia spinale, sono nettamente ridotte. L'uso dell'anestesia locale, inoltre, consente di mantenere il paziente sveglio, cosciente, in grado quindi di collaborare attivamente effettuando uno stress-test con l'esecuzione della manovra di Valsalva o di un colpo di tosse; ciò permette al chirurgo di valutare intraoperatoriamente la presenza di difetti erniari latenti e la tenuta della riparazione della plastica, riducendo sensibilmente la percentuale di insuccessi chirurgici.

Dal punto di vista tecnico, una volta aperti i piani superficiali adeguatamente infiltrati, è fondamentale l'individuazione dei tre nervi principali della regione (ileo-ipogastrico, ileo-inguinale, branca genitale del nervo genito-femorale), che vanno infiltrati elettivamente.

Successivamente, punti di attenzione anestesiológica sono l'anello inguinale interno, il sacco peritoneale e la sua riflessione, le strutture sovrapubiche, i plessi perideferenziali. L'infiltrazione successiva dei piani di clivaggio consente da un lato una copertura anestesiológica più ampia e, dall'altro, una più semplice "idro-dissezione" dei tessuti.

### **Protesi**

L'adozione del principio di realizzare un'ernioplastica senza tensione implica necessariamente l'utilizzo di materiale protesico sotto forma di rete (mesh) ed eventualmente di un tappo (plug) per occludere e riparare la porta erniaria. Il materiale più utilizzato per la tessitura delle reti attualmente in commercio è il

monofilamento derivato dal nylon (prolene, polipropilene, marlex). Tale materiale, di per sé abbastanza consistente e dotato di una certa memoria di forma, può essere foggiato in diverse forme e dimensioni, che di volta in volta consentono un utilizzo specifico.

Attualmente la maggior parte delle reti viene prodotta presagomata, ossia con una forma che deriva dal progetto dell'autore che l'ha proposta e quindi nella forma più idonea per ciascun tipo di riparazione erniaria.

L'evolversi delle tecniche chirurgiche di riparazione dell'ernia inguinale ha subito l'influenza dei contemporanei sviluppi tecnologici dei materiali protesici e dei loro mezzi di fissaggio. La scelta può orientarsi verso materiali assorbibili o non assorbibili. I materiali non assorbibili sono quelli più utilizzati e si distinguono in base alla dimensione dei pori che compongono la trama protesica: oggi quello maggiormente raccomandato è il polipropilene a maglie larghe e a bassa densità (protesi leggere o *lightweight*). I materiali assorbibili possono essere distinti in sintetici o biologici (da derma cadaverico, da submucosa di intestino di maiale, da pericardio bovino e da derma suino). Questi ultimi rappresentano sicuramente la più recente novità nel settore. Si tratta di materiali cosiddetti "rimodellabili" in quanto dopo il loro impiego vengono sostituiti, dopo un processo di incorporazione, da un tessuto neoformato dell'ospite, che non solo dal punto di vista istologico, ma anche da quello funzionale, assomiglia allo specifico tessuto per cui era stato impiantato.

Tali nuovi presidi sono maggiormente indicati nella riparazione erniaria in campo infetto o nei bambini, ma non trovano ancora risultati di efficacia in termini di prevenzione di rischio di recidiva, garantiti da studi di fase IV con follow-up a lungo termine.

### **Deambulazione immediata**

Il regime ambulatoriale, o meglio regime di *day surgery* (oppure *one-day surgery*, nell'eventualità di una notte di ricovero), rappresenta attualmente la tendenza prevalente nazionale e internazionale. La riduzione della spesa ospedaliera, gli indiscussi vantaggi psicologici per il paziente, la possibilità della creazione di strutture autonome di day surgery, nonché lo smaltimento delle lunghe liste d'attesa solitamente presenti per questa patologia, sono i principali vantaggi del regime ambulatoriale per la cura dell'ernia inguinale. È da sottolineare che tutti i benefici derivanti dalla nuova strategia di ospedalizzazione breve vengono a cadere in mancanza di tre componenti fondamentali:

- organizzazione perfetta;
- adeguata preparazione del paziente clinica e psicologica;
- approfondita e adeguata preparazione tecnica chirurgica e anestesilogica.

### **Tecniche di riparazione**

Le tecniche per la riparazione dell'ernia inguinale possono essere suddivise in tre grandi categorie in base allo spazio in cui è posizionata la protesi:

- *tecniche sublay*: la rete è posizionata nello spazio preperitoneale (Stoppa, Wantz, Rives, Pellissier, Kugel ecc.);
- *tecniche onlay*: la rete è anteriormente alla fascia trasversalis (Lichtenstein, Trabucco ecc.);
- tecniche che prevedono l'uso di plug posizionati nel difetto erniario (Gilbert, Rutkov ecc.).

La protesi può essere posizionata nello spazio preperitoneale tramite diversi approcci: per esempio per via inguinotomica con apertura della fascia trasversalis

(Rives, Pellissier), tramite un'incisione longitudinale mediana (Stoppa), un'incisione trasversale sovrapubica laterale (Wantz) oppure tramite approccio laparoscopico. Quest'ultimo può essere eseguito con accesso in cavità addominale e con la creazione poi di un lembo peritoneale (TAPP, TransAbdominal PrePeritoneal) oppure, tramite l'uso di un particolare trocar, rimanendo al di fuori della cavità peritoneale (TEP, Total Extra Peritoneal).

Al momento attuale, le linee guida internazionali prevedono che il gold standard per la chirurgia riparativa della semplice ernia inguinale primitiva sia l'approccio con protesi in anestesia locale per via anteriore open oppure, in alternativa, la tecnica laparoscopica transperitoneale TAPP, nei centri con sufficiente esperienza.

È da notare che l'accesso allo spazio preperitoneale, sia esso eseguito per via laparotomica, sia per via laparoscopica, permette l'esplorazione anche del canale femorale e del canale otturatorio.

Al momento in Italia sono sicuramente più diffuse le tecniche open che prevedono il posizionamento di una protesi onlay, di cui si riportano sommariamente i tempi chirurgici. Nell'intervento chirurgico open i punti di repere anatomici sono il tubercolo pubico e la spina iliaca antero-superiore. L'incisione può essere classica inguinotomica di 6-7 cm, che inizia poco sopra il tubercolo pubico e termina a livello dell'anello inguinale interno, oppure, preferita dagli Autori, trasversale sovrapubica dallo stesso lato dell'ernia, lunga 5-6 cm.

I tempi chirurgici prevedono le fasi sottoelencate.

- Dissezione del sottocute, apertura della fascia di Scarpa e completamento della dissezione sino alla preparazione della parete anteriore del canale inguinale (l'aponeurosi del muscolo obliquo esterno). Essenziale sono l'accurata emostasi tramite legatura di ogni vaso e manovre gentili e atraumatiche nel caso di anestesia locale.
- Apertura dell'aponeurosi con bisturi freddo (Fig. 20.22a), previa infiltrazione con anestetico locale, lungo la direzione delle fibre sino ad apertura completa dell'anello inguinale esterno. L'aponeurosi viene scollata per via smussa, previa identificazione e preservazione dei nervi ileo-inguinale e ileo-ipogastrico, e caricata su quattro pinze di Klemmer, due per lato. La dissezione del lembo inferiore è completa se si visualizza il legamento inguinale.
- Apertura del muscolo cremastere nel suo lembo mediale e laterale, se possibile senza sezionarlo (talvolta tale passaggio viene rimandato a dopo il riconoscimento delle strutture del funicolo).
- Riconoscimento del sacco erniario e delle strutture del funicolo e suo caricamento su una pinza di Bottini (Fig. 20.22b).
- Identificazione del tipo di ernia inguinale. In caso di sacco indiretto (L), questo viene ridotto nell'anello inguinale interno, nel caso di ernia diretta (M), la parete posteriore del canale inguinale viene preparata e si esegue una plicatura della stessa con una sutura continua in monofilamento riassorbibile con il solo scopo cosmetico. Se è presente un lipoma pre-erniario, questo può essere ridotto oppure resecato alla base.



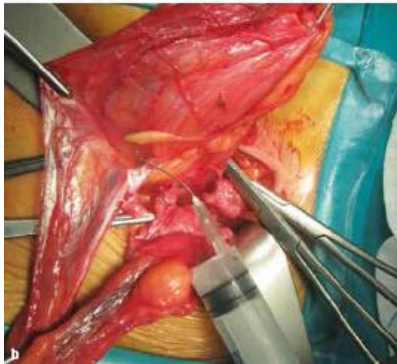


**Fig. 20.22.** Fasi dell'intervento di plastica per ernia inguinale obliqua esterna destra *tension-free* secondo Trabucco. (a) Anestesia selettiva dei nervi della regione (nervi ileo-inguinale e ileo-ipogastrico) e incisione dell'aponeurosi del muscolo obliquo esterno che espone il canale inguinale; (b) isolamento del sacco dal funicolo (anestesia per infiltrazione del nervo genitofemorale); (c) riduzione dell'ernia e chiusura del difetto di parete mediante posizionamento di plug nell'anello inguinale interno; (d) apposizione di rete in polipropilene a rinforzo della parete posteriore del canale inguinale.

In caso di componente diretta, si deve sempre ricercare anche la presenza di un eventuale sacco indiretto, visualizzando la riflessione peritoneale a livello dell'anello inguinale interno: una piccola componente indiretta non trattata potrebbe essere causa di un'ernia recidiva, inoltre andrebbe sempre esplorato il canale crurale. Questi sono i tempi chirurgici comuni nella maggior parte delle tecniche di riparazione open di ernia inguinale, che si differenziano per il tipo di rete e di fissaggio. Ripartiamo le due tecniche al momento più utilizzate.

### **Tecnica di Lichtenstein**

La tecnica di Lichtenstein è stata messa a punto da Irving Lichtenstein nei primi anni Settanta. La protesi viene modellata secondo la direzione del canale inguinale partendo da una rete di circa 8 × 16 cm. La protesi è fissata al legamento inguinale con una sutura continua in polipropilene e presenta un'incisione longitudinale a partenza dal margine craniale della protesi per il passaggio del funicolo. Un solo punto in polipropilene unisce il margine inferiore della coda superiore al margine inferiore della coda inferiore e al legamento inguinale in posizione appena laterale al funicolo. In questo modo si crea un neoanello protesico che avvolge il funicolo alla sua emergenza dall'anello inguinale interno. La sutura della protesi termina con l'apposizione di 2-3 punti in materiale a lento riassorbimento, tra il margine superiore e mediale della protesi e la fascia del muscolo obliquo interno.

Al termine della sutura la protesi copre ampiamente tutta la regione e appare un poco rigonfia e sovradimensionata. Questo garantisce assenza di tensione anche quando il paziente assumerà la posizione eretta. L'intervento si conclude con la chiusura dell'aponeurosi dell'obliquo esterno con punti riassorbibili. Il funicolo viene posizionato nella sua sede naturale (sottofasciale). Recentemente gli Autori hanno proposto una variante della tecnica di Lichtenstein in cui la protesi è fissata esclusivamente con colla di fibrina (TI.ME.LI trial), al fine di evitare l'uso di punti di sutura e quindi la possibilità di comparsa di dolore cronico postoperatorio.

#### ***Tecnica di Trabucco (Figg. 20.22, 20.23)***

Messa a punto da Trabucco nel Trabucco Hernia Institute nei primi anni Novanta, si avvale dell'utilizzo di una rete e di un eventuale plug, a cosiddetta rigidità controllata e memoria chirurgica, concepita nella sua tessitura e nella sua presagomatura da Trabucco stesso.

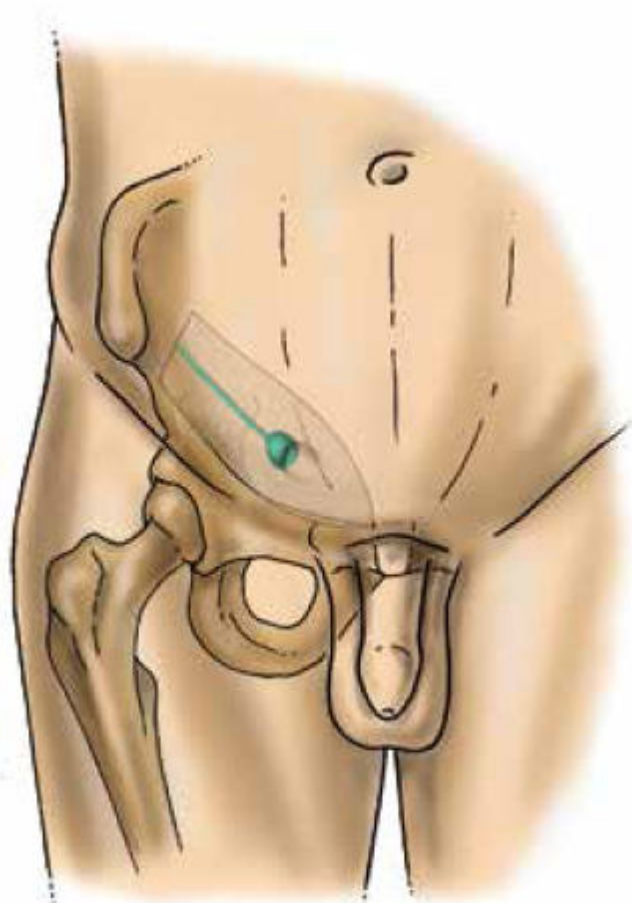


**Fig. 20.23.** Rete protesica posizionata all'interno della regione inguinale.

Nel caso di ernia inguinale laterale o indiretta, effettuata la manovra di riduzione, occorre valutare la tenuta della parete posteriore del canale inguinale,

rappresentata dalla fascia trasversalis. Dopo di che l'anello inguinale interno viene riparato mediante l'inserimento di un plug (tappo) piatto a forma di corona circolare (nelle prime versioni dell'Autore il plug aveva una forma a dardo, e come tale ancora oggi viene largamente utilizzato) nello spazio preperitoneale, intorno all'emergenza delle strutture funicolari.

Nel caso di un'ernia di tipo diretto, invece, in cui il cedimento della fascia trasversalis è il responsabile del difetto erniario, si riduce la componente erniaria e si plica la fascia trasversalis con un paio di punti di sutura riassorbibili.

Sulla parete posteriore del canale inguinale viene posizionata a piatto e senza alcuna sutura la rete presagomata. La rete lascia passare il funicolo attraverso l'orifizio preformato e le due ali posteriori della rete si giustappongono cranialmente a questo; possono essere unite da un unico punto. L'aponeurosi del muscolo obliquo esterno viene richiusa al di sopra della rete e il funicolo viene posizionato nel sottocute.

In tal modo la protesi viene a trovarsi in uno piano ("box"), compreso tra la fascia trasversalis e il tubercolo pubico inferiormente e l'aponeurosi del muscolo obliquo esterno superiormente, nel quale non può muoversi, da qui la non necessità di fissarla.

Negli ultimi anni gli Autori hanno promosso la filosofia della Tailored Surgery, che prevede la scelta del tipo di approccio, del tipo di anestesia, del tipo di materiale protesico ed eventuale fissaggio e anche la scelta della tipologia di ricovero (Day Surgery o ricovero ordinario) in base alle caratteristiche fisiche e sociali del paziente e in base all'anatomia del difetto erniario da trattare. Un centro dedicato alla chirurgia della parete addominale dovrebbe essere in grado di offrire al paziente tutte le diverse tecniche a disposizione perché solo così si potrà scegliere di volta in volta, paziente per paziente, la tecnica più idonea.

L'utilizzo di mesh nella riparazione dell'ernia inguinale ha ridotto l'incidenza di recidive erniarie; la nevralgia postoperatoria risulta attualmente la problematica più comune. Una rassegna sistematica riporta un'incidenza di dolore postoperatorio dell'11%, anche se stime del dolore cronico variano considerevolmente, da 0 al 53%. L'inguinodinia neuropatica postoperatoria cronica è una sindrome complessa che dura più di 3 mesi dopo l'intervento e comprende: dolore (nevralgia); sensazione di bruciore (parestesia); ipoestesia o iperestesia; irradiazione del dolore alla cute dell'emiscroto o del grande labbro e al triangolo di Scarpa. I sintomi sono frequentemente scatenati o aggravati dal cammino, dal chinarsi e dall'iperestensione della coscia, e sono attenuati dalla posizione supina e dalla flessione del tronco: ciò suggerisce che la causa principale della sindrome sia la compromissione dei nervi, sia diretta, sia a causa di cicatrizzazioni anormali sia a causa di dislocazioni e a posizioni scorrette della rete. È stato tuttavia evidenziato che l'identificazione dei tre nervi della regione inguinale, durante l'intervento di ernioplastica, riduce la possibilità di provocarne la lesione.

Poco uniformi sono ancora, in letteratura, i dati circa l'efficacia delle varie procedure proposte per il trattamento della sindrome nevralgica, per la quale gli Autori propongono una flow-chart terapeutica, che culmina nei casi non rispondenti, con un complesso intervento di approccio antero-posteriore, con rimozione delle protesi precedentemente posizionate e *triple neurectomy*.

## **Ernia crurale (o femorale)**

---

È sempre un'ernia acquisita, da debolezza. È più frequente nella donna, probabilmente per motivi di conformazione anatomica; nella

donna infatti la maggiore larghezza del bacino e una lacuna dei vasi femorali più ampia favoriscono la formazione di un'ernia a livello crurale.

L'ernia crurale si manifesta solitamente in età adulta, presentandosi con una sintomatologia caratterizzata da dolori che insorgono prevalentemente durante la stazione eretta o in seguito a sforzi che aumentano la pressione endoaddominale; il dolore si attenua in decubito supino e alla flessione della coscia. All'esame obiettivo si apprezza una tumefazione rotondeggiante di 2-4 cm di diametro, palpabile al di sotto della linea di Malgaigne, che diventa più evidente con le manovre che aumentano la pressione endoaddominale; la superficie della tumefazione è solitamente liscia o granulosa, in relazione al contenuto viscerale o epiploico.

L'ernia crurale nella sua varietà più frequente (ernia della lacuna linfatica) protrude attraverso il canale crurale (detto anche canale femorale), per indebolimento della porzione di *fascia transversalis* che normalmente lo occlude (fascio ileopubico).

Il canale crurale è un tramite corto (1-2 cm), normalmente costituito da uno spazio virtuale, diretto dall'alto in basso, medialmente e anteriormente, delimitato come descritto di seguito:

- superiormente dal legamento inguinale;
- inferiormente dal muscolo pettineo e dal legamento di Cooper;
- medialmente dal legamento lacunare di Gimbernat;
- lateralmente dalla vena femorale.

Queste strutture rappresentano i margini della porta erniaria; a eccezione della vena femorale, essi sono rigidi e la loro inestensibilità favorisce l'incarceramento e lo strozzamento dell'ernia crurale. Il sacco erniario, impegnandosi nel canale crurale, spinge davanti a sé il grasso preperitoneale e la guaina femorale ed emerge attraverso la fascia lata nella fossa ovale, sotto il legamento inguinale e lateralmente al tubercolo pubico. A ridosso del sacco, sul versante laterale si trova costantemente una linfoghiandola denominata *linfonodo di Cloquet*.

Talora il sacco peritoneale trascina per scivolamento parte della parete vescicale o un diverticolo vescicale, unitamente al grasso prevescicale; ciò può facilitare la comparsa di lesioni iatrogene vescicali durante interventi di plastica per ernia crurale. Il contenuto dell'ernia crurale è solitamente costituito da omento e/o da un tratto intestinale.

Altre varietà molto più rare di ernia crurale sono le *ernie femorali-vascolari*, che attraversano la parete addominale a ridosso del fascio vascolare iliaco-femorale, e le *ernie della lacuna muscolare*, la cui porta è localizzata lateralmente alla benderella ileo-pettinea che divide la

*lacuna vasorum* dalla lacuna muscolare.

La diagnosi differenziale dell'ernia crurale si pone con altre tumefazioni, elencate nella [Tabella 20.6](#), che possono interessare la regione crurale o sconfinare in essa. La diagnosi differenziale tra ernia crurale e linfadenopatia può essere talora difficile; in particolare, spesso è impossibile discriminare tra ernia crurale strozzata e linfadenite acuta crurale; in tal caso la diagnosi di certezza si ha solo durante l'intervento chirurgico, che deve essere eseguito in urgenza per trattare tempestivamente l'eventuale strozzamento erniario.

La terapia radicale dell'ernia crurale è chirurgica. Vi sono due vie di accesso, descritte di seguito.

■ **Via crurale:** si effettua un'incisione in corrispondenza della massa erniata a livello crurale ([Fig. 20.24](#)). Previa dissociazione e isolamento degli involucri accessori del sacco si isola accuratamente il sacco fino al colletto, in corrispondenza dell'anello crurale; particolare cura va posta nell'isolamento della vena femorale. Si apre il sacco erniario e si riduce il contenuto in cavo addominale. La chiusura della porta erniaria si ottiene mediante 1-3 punti di sutura (a seconda dell'ampiezza della porta erniaria) che avvicinano il legamento inguinale al legamento di Cooper; ciò comporta l'abbassamento del legamento inguinale verso la branca orizzontale del pube, che oblitera la porta erniaria. In alternativa si può posizionare un plug, possibilmente in materiale riassorbibile, sia sintetico sia biologico, a chiusura del difetto erniario.

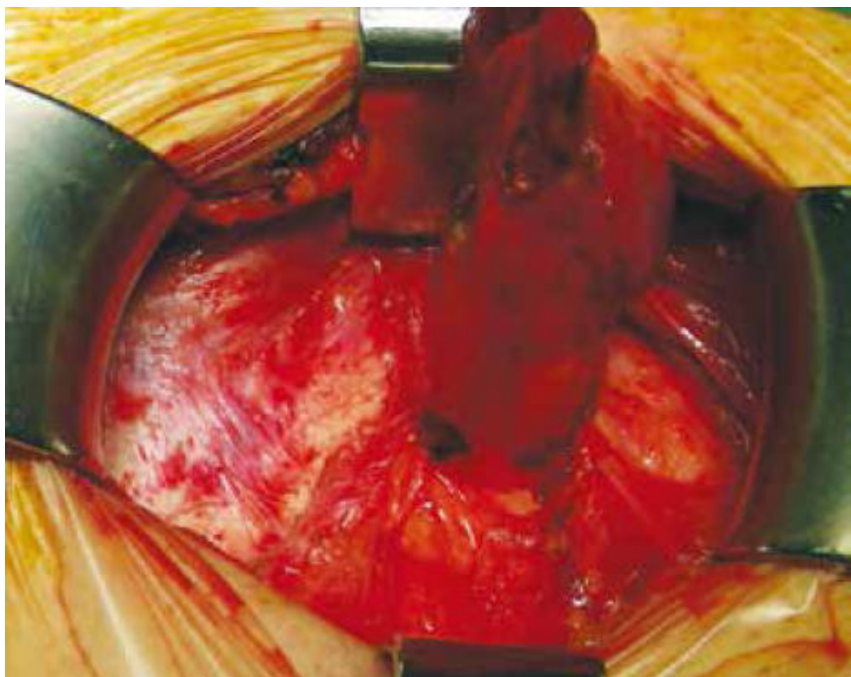


**Fig. 20.24.** Sacco di ernia crurale.

■ **Via peritoneale:** sia per via open, sia per via laparoscopica, l'approccio peritoneale consente l'esplorazione del canale femorale, consensualmente a quello inguinale e otturatorio, e il posizionamento di un'ampia protesi a copertura e rinforzo dell'intera regione. Inoltre nei casi dubbi, con possibile compromissione da strozzamento di anse intestinali, consente un'adeguata esplorazione della cavità peritoneale.

## Ernie ombelicali

Le ernie ombelicali si possono presentare in età neonatale o nell'adulto.

Si distinguono quattro varietà di ernie ombelicali: *embrionale (o onfalocele)*; *fetale*; *neonatale*; *dell'adulto* (Tab. 20.7).

**Tab. 20.7.** Varietà di ernie ombelicali.

|                                  |                                                                     |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>Embrionale (o onfalocele)</b> | peritoneo                                                           |
| <b>Fetale</b>                    | della parete – con peritoneo viscerale                              |
| <b>Neonatale</b>                 | adulta del cordone ombelicale                                       |
|                                  | Metà superiore dell'anello ombelicale                               |
|                                  | Guarigione spontanea                                                |
| <b>Adulto</b>                    | superiore dell'anello ombelicale (tra fascia di Richet e sottocute) |

Esse si differenziano in base all'epoca di insorgenza, agli elementi morfologici costitutivi e alle manifestazioni cliniche.

■ **Ernia embrionale:** è dovuta ad aplasia della parete addominale per arresto di sviluppo. Infatti, se il contenuto del cordone ombelicale non rientra nell'addome e se parte del funicolo ombelicale rimane pervio, si forma un'ernia embrionale o onfalocele. L'ernia è presente alla nascita: attraverso una breccia della parete addominale fuoriescono i visceri rivestiti dall'amnios, poiché è assente il peritoneo parietale.

Si tratta di una malformazione molto grave, soprattutto nei casi in cui l'aplasia della parete è molto estesa e non è possibile ridurre i visceri nella cavità addominale e chiudere la porta erniaria.

■ **Ernia fetale:** è presente alla nascita e appare come un ampio difetto imbutiforme della parte centrale della parete dell'addome.

Origina da una chiusura incompleta della parete addominale, dopo che la cavità peritoneale si è costituita. Il rivestimento dei visceri erniati è pertanto rappresentato solo dal peritoneo e non dalla cute.

La terapia è chirurgica e consiste nella riparazione in due tempi: inizialmente, nelle prime ore di vita, si ricopre la massa dei visceri erniati con la cute; dopo alcuni mesi si esegue il secondo tempo della riparazione con la ricostruzione plastica



della parete addominale.

■ **Ernia ombelicale neonatale:** diversamente dalle due precedenti varietà, è ricoperta da cute e si manifesta entro pochi giorni o poche settimane dalla caduta del moncone ombelicale.

Solitamente di dimensioni modeste, compare nel margine superiore dell'anello ombelicale, è facilmente riducibile e aumenta di volume quando il bambino piange, tossisce o defeca; è asintomatica e raramente si strozza. Il più delle volte è causata da una difettosa adesione tra i residui cicatriziali del cordone e dell'anello ombelicale e tende a guarire spontaneamente con l'aiuto di un tampone compressivo (*truss*).

■ **Ernia ombelicale dell'adulto:** si estrinseca solitamente nella porzione superiore dell'anello ombelicale, a livello del canale ombelicale di Richet. Può essere di dimensioni piccole e asintomatica, ma in genere tende progressivamente ad aumentare di volume; nelle ernie ombelicali voluminose dell'adulto la cute sovrastante è sottile, lucente, talora violacea per la sofferenza causata dalla sovradistensione; può ulcerarsi e infettarsi (Fig. 20.11).

La diagnosi differenziale si pone con le tumefazioni ombelicali e periombelicali: le più frequenti sono i lipomi; talora si deve porre la diagnosi differenziale con le metastasi neoplastiche a livello ombelicale.

Le ernie ombelicali hanno tendenza a incarcerarsi e strozzarsi, anche se di piccole dimensioni.

La terapia radicale delle ernie ombelicali sintomatiche dell'adulto è chirurgica, in elezione. L'ernia ombelicale strozzata richiede l'intervento chirurgico d'urgenza.

Nell'intervento open, una volta isolato il sacco erniario e ridotto, si valuta se eseguire una plastica diretta del difetto erniario, in caso questo sia di piccole dimensioni, oppure se posizionare una protesi a rinforzo della parete addominale (la protesi va posizionata preferibilmente nello spazio preperitoneale o meglio ancora nello spazio retromuscolare, previa apertura della fascia posteriore dei muscoli retti).

Anche l'ernia ombelicale, come le ernie epigastriche e i piccoli laparocele, può essere riparata per via laparoscopica con il posizionamento di una protesi a copertura dei difetti di parete in sede intraddominale (IPOM, IntraPeritoneal Onlay Mesh). La protesi viene fissata con delle "spiralette" assorbibili o non assorbibili.

## Ernie epigastriche (o della linea alba)

---

Si manifestano nel tratto di linea alba compreso tra l'apofisi ensiforme e l'ombelico (Fig. 20.25). Iniziano come una protrusione di tessuto adiposo preperitoneale attraverso smagliature della linea alba,

solitamente in rapporto con l'orifizio di passaggio di un vaso attraverso la parete addominale. Se la soluzione di continuo della linea alba che costituisce la porta erniaria è sufficientemente ampia, oltre al grasso preperitoneale fuoriesce una vera e propria ernia, il cui sacco peritoneale contiene solitamente *omento* e talora *anse intestinali* (ileo o colon trasverso). Sotto la spinta della pressione endoaddominale e a causa dell'inestensibilità dei margini della porta erniaria, l'ernia epigastrica può facilmente andare incontro a *incarceramento* e talora a *strozzamento*.



**Fig. 20.25.** Ernia epigastrica (per gentile concessione del Prof. L. Dominioni).

Clinicamente l'ernia epigastrica si presenta come una tumefazione di dimensioni relativamente piccole (1-4 cm di diametro), talora molto dolente e spesso non riducibile per incarceramento. La complicanza dello strozzamento si accompagna a una sintomatologia clinica più grave, caratterizzata dai segni dell'addome acuto o dell'occlusione intestinale.

Per la diagnosi, oltre alla raccolta dell'anamnesi, è necessario eseguire un accurato esame obiettivo locale per ricercare i segni clinici di tumefazione erniaria e soprattutto per escludere l'insorgenza dello strozzamento erniario, che rappresenta un'indicazione all'intervento chirurgico d'urgenza.

La terapia radicale delle ernie epigastriche è chirurgica.

Si esegue mediante incisione longitudinale mediana lungo la linea alba: si isola il sacco, lo si apre, si riduce il contenuto dopo averne constatato la vitalità, si lega il sacco al colletto e lo si escide. Si sutura quindi l'aponeurosi dei muscoli retti lungo la linea mediana con punti staccati in caso di piccolo difetto di parete (< 1-2 cm). In



alternativa è possibile posizionare una protesi nello spazio retromuscolare (tra i muscoli retti e la loro aponeurosi posteriore).

## Ernia di Spigelio (o della linea semilunare)

Questa varietà di ernia, relativamente poco frequente, ma recentemente spesso identificata, soprattutto nei centri specialistici, è sempre acquisita; si fa strada nel punto in cui si incontrano i vasi epigastrici inferiori e la linea semilunare di Spigelio; l'ernia protrude nell'area in cui i muscoli larghi dell'addome si congiungono con le loro aponeurosi, a livello del margine laterale del retto, all'altezza dell'angolo esterno dell'arcata di Douglas (Fig. 20.26). Il sacco dell'ernia di Spigelio solitamente rimane sottostante all'aponeurosi del muscolo obliquo esterno; l'ernia è difficilmente palpabile sia perché è confinata nello spessore della parete, sia perché è di piccole dimensioni.

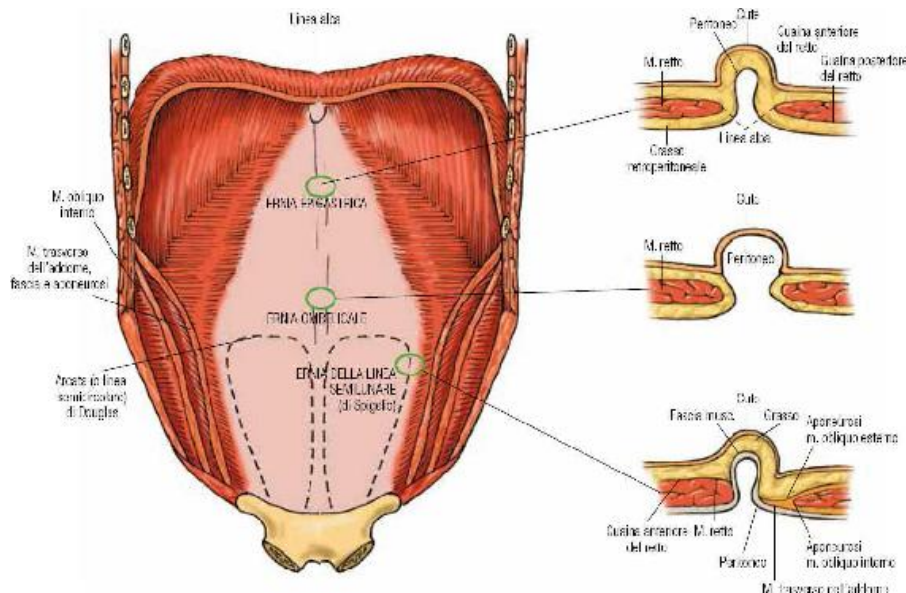


**Fig. 20.26.** La parete addominale anteriore vista dall'interno. Evidenziazione delle porte dell'ernia epigastrica, dell'ernia di Spigelio e dell'ernia ombelicale.

La diagnosi esatta è a volte difficile. La diagnosi differenziale deve essere posta con la rottura del muscolo retto o con il dolore da lipomatosi.

La terapia è chirurgica e consiste nel correggere il difetto di parete: si riduce il contenuto erniario, si resecta il sacco peritoneale e si sutura poi la fascia del muscolo retto con quella dei muscoli larghi oppure si posiziona una protesi nello

spazio preperitoneale (posteriormente ai muscoli larghi).

## Ernie lombari

---

Sono ernie molto rare che si sviluppano in corrispondenza del triangolo di Petit e del quadrilatero di Grynfelt (vedi paragrafo "[Anatomia](#)"). L'ernia si fa strada attraverso un'area di debolezza in tali sedi, solitamente a livello del punto di passaggio di vasi o nervi attraverso la parete lombare. Il contenuto è rappresentato da omento o intestino.

La sintomatologia è caratterizzata da tumefazione e dolore lombare. Le ernie lombari vanno poste in diagnosi differenziale con i molto più comuni lipomi della regione lombare.

## Ernia otturatoria

---

È un'ernia rara che si osserva soprattutto nelle donne anziane. Attraverso l'orifizio interno del canale otturatorio il peritoneo può farsi strada, dando luogo alla formazione di un'ernia che contiene un viscere pelvico (diverticolo vescicale, tuba, ovaio, ansa intestinale); l'ernia, dopo aver attraversato il canale otturatorio, protrude nella regione supero-mediale della coscia, al di sotto del muscolo pettineo. Il canale otturatorio ha una lunghezza di circa 2 cm e un diametro di circa 1 cm; è delimitato come descritto di seguito:

- superiormente dall'osso pubico;
- inferiormente dalla membrana otturatoria e dai muscoli otturatori.

L'orifizio interno del canale otturatorio è extraperitoneale, ricoperto dalla fascia pelvica; quello esterno è situato sotto il muscolo pettineo, medialmente alla vena femorale.

## Quadro clinico e diagnosi

In genere l'ernia otturatoria è di piccole dimensioni; poiché il sacco è ricoperto dal muscolo pettineo, essa può passare inosservata.

L'esordio della sintomatologia è quasi sempre improvviso, con un quadro di occlusione intestinale accompagnato da dolore alla faccia mediale della radice della coscia; nel paziente magro si può evidenziare talora una tumefazione in tale sede. La coscia viene mantenuta flessa in atteggiamento antalgico.

La diagnosi di ernia otturatoria è assai difficile nelle forme non complicate, per la frequente mancanza di una sintomatologia locale patognomonica. La diagnosi di ernia otturatoria viene solitamente

posta allorché questa va incontro a strozzamento, determinando la comparsa dei segni clinici di occlusione intestinale, accompagnati da dolore spontaneo e alla palpazione in corrispondenza del triangolo di Scarpa, e dall'atteggiamento antalgico in flessione della coscia.

## Terapia

La terapia è chirurgica, con via di accesso crurale che consente l'isolamento del sacco erniario a livello del canale otturatorio; si effettua quindi la riduzione del viscere erniato, la legatura e l'exeresi del sacco e la sutura della porta erniaria. Talora è necessario associare un'incisione laparotomica sottombelicale, al fine di esplorare i visceri addominali e pelvici, nel caso di ernia otturatoria strozzata.

## Laparoceli

Per laparocele (o ernia postlaparotomica o ernia incisionale secondo gli autori anglosassoni) si intende la fuoriuscita di visceri addominali attraverso una breccia muscolo-aponeurotica della parete, in corrispondenza di una precedente incisione chirurgica. Se il diametro della breccia erniaria è superiore ai 10 cm, il laparocele si definisce voluminoso. Si parla invece di disastro parietale quando vi è una vasta perdita di tessuto muscolo-fasciale e di peritoneo (perdita reale di sostanza), con quindi una compromissione qualitativa e quantitativa della parete addominale.

Il laparocele ([Fig. 20.27](#)) rappresenta una complicanza postoperatoria che si manifesta in circa il 5% di tutte le laparotomie e degli accessi laparoscopici.

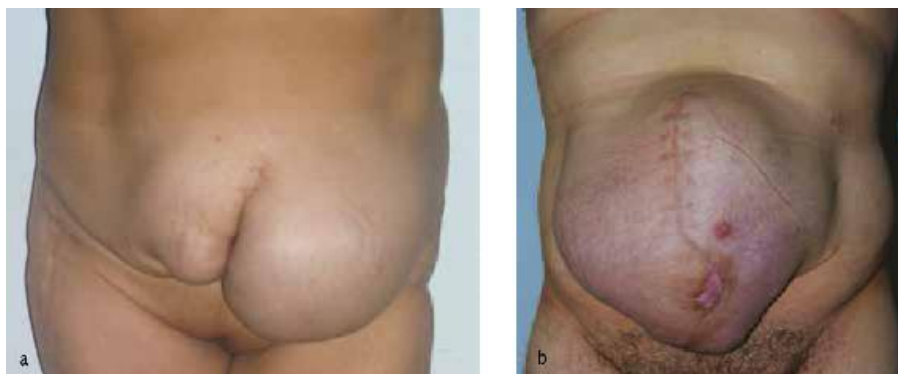


**Fig. 20.27.** (a) Laparocele sottombelicale voluminoso; (b) laparocele xifo-pubico irriducibile con perdita reale di sostanza e con cute sovrastante distrofica e ulcerata.

La sua incidenza è particolarmente frequente in caso di infezione della

ferita chirurgica; in circa il 50% delle laparotomie complicate da infezione suppurativa della ferita si sviluppa in seguito un laparocele. L'infezione comporta infatti il cedimento di parte della sutura del piano muscolo-aponeurotico; a tale livello, dopo la guarigione dell'infezione, residua un'area di debolezza della parete addominale, caratterizzata da mancato avvicinamento dei lembi muscolo-aponeurotici.

Dopo guarigione e consolidamento della ferita a livello cutaneo e sottocutaneo, il contenuto endoaddominale rivestito dal peritoneo, sotto l'impulso della pressione endoaddominale, si fa strada attraverso la breccia del piano muscolo-aponeurotico; si costituisce così un sacco peritoneale che protrude a livello sottocutaneo.

Altri fattori predisponenti all'insorgenza di laparocele sono:

- broncopatia cronica ostruttiva ed episodi di tosse violenta;
- malattie dismetaboliche (diabete, insufficienza renale);
- obesità o malnutrizione;
- difetto di tecnica chirurgica di sutura della laparotomia.

In generale l'evoluzione del laparocele è lenta e progressiva, ma la tumefazione costituita dal sacco e dai visceri protrusi può raggiungere dimensioni assai significative, sino a comportare la fuoriuscita a livello sottocutaneo di buona parte dei visceri addominali, rivestiti dal sacco peritoneale; quest'ultimo è spesso pluriconcamerato e tende a espandersi in corrispondenza delle zone di minor resistenza del tessuto sottocutaneo.

La localizzazione più frequente dei laparoceli è a livello della linea mediana, sia per la maggiore frequenza delle incisioni laparotomiche in tale sede, sia per ragioni di tipo meccanico che verranno illustrate più avanti.

Meno frequenti sono i laparoceli in corrispondenza delle incisioni arciformi sottocostali, delle incisioni della parete postero-laterale e in generale delle laparotomie che vengono suture con sovrapposizione di più piani di sutura ortogonali tra loro (per es. laparotomia nella regione iliaca destra secondo McBurney).

Frequente è la comparsa di laparocele in sede di colostomia o ileostomia, per l'instaurarsi di un'area di debolezza della parete addominale a ridosso dell'enterostomia.

Le incisioni chirurgiche longitudinali presentano un maggior rischio di laparocele rispetto a quelle trasversali perché sono ortogonali alle linee di forza dell'attività contrattile della muscolatura addominale.

La parete addominale muscolo-aponeurotica ha una funzione di contenimento dei visceri che si esplica mediante linee di forza orizzontali e oblique determinate dai muscoli larghi, che sono ancorati posteriormente alla fascia lombo-dorsale e anteriormente ai muscoli retti e alla linea alba.

In corrispondenza di ogni contrattura della parete addominale si verificano un aumento della pressione endoperitoneale e un'azione di compressione sul diaframma che si distende e si innalza.

La perdita di solidità della linea di ancoraggio anteriore dei muscoli larghi sui muscoli retti e sulla linea alba comporta un'*alterazione della dinamica respiratoria*.

In condizioni normali la contrazione diaframmatica è controbilanciata da una pressione endoaddominale di circa 10 cm di H<sub>2</sub>O; in caso di presenza di un laparocele voluminoso della linea mediana, tale pressione tende ad annullarsi per mancanza della contropressione della parete addominale.

Nei laparoceli della linea mediana è importante rilevare che i muscoli retti, con il passare del tempo, ruotano sul loro asse longitudinale di circa 90°, fino ad assumere una posizione ortogonale rispetto a quella originale; tale disposizione sagittale anomala dei muscoli retti non consente di aumentare la pressione endoaddominale e compromette i movimenti del diaframma.

La diagnosi di laparocele si pone in base all'anamnesi di pregresso intervento chirurgico laparotomico e sulla scorta dei reperti dell'esame obiettivo; questo mette in evidenza una *tumefazione a livello di una cicatrice laparotomica*, talora dolente, che protrude in seguito all'aumento della pressione endoaddominale.

La cute sovrastante il sacco, se questo è voluminoso, può presentarsi sottile e discromica, con un tessuto sottocutaneo povero e ischemizzato a causa della compressione da parte degli organi fuoriusciti dalla breccia erniaria.

Le conseguenze più importanti dei laparoceli voluminosi sono:

- insufficienza respiratoria cronica con aumento del lavoro respiratorio;
- insufficienza vascolare venosa, conseguente sia a deficit di pompa per aumentato lavoro respiratorio, sia a diminuito ritorno al cuore;
- tendenza alla distensione dei visceri cavi (soprattutto del colon) e alterazione della peristalsi;
- tendenza all'ipotrofia della muscolatura addominale.

I laparoceli comportano inoltre l'insorgenza di complicanze a livello dei visceri protrusi nel sacco; si costituiscono infatti aderenze connettivali, viscerico-viscerali e viscerico-peritoneali, a livello del sacco e soprattutto del colletto, che possono comportare ulteriori *complicanze*:

- incarcerationamento del laparocele e quindi sua irriducibilità;
- strozzamento del laparocele;
- ulcerazione e/o perforazione della cute sovrastante il laparocele (Fig. 20.27b).

La terapia radicale del laparocele è chirurgica, la terapia conservativa di contenzione mediante fascia elastica è da riservare solo a pazienti ad alto rischio che non possono sopportare l'intervento chirurgico. Infatti l'intervento, nei casi di laparocele voluminoso e soprattutto nei disastri parietali, può essere complicato da un'insufficienza respiratoria acuta nel postoperatorio per improvvisa alterazione della dinamica respiratoria. Pertanto, la valutazione preoperatoria deve essere integrata dalle prove di funzionalità respiratoria, dall'emogasanalisi, oltre ovviamente alla Rx del torace.

Lo scopo dell'intervento chirurgico è quello di ricostruire l'anatomia della parete addominale reintegrando la perdita di tessuto, di ridurre la tensione a livello della linea di sutura e di ripristinare la normale fisiologia della parete addominale. Appare chiaro perciò che solo l'utilizzo di materiale protesico può soddisfare queste esigenze.

L'intervento consiste essenzialmente di due fasi: l'isolamento del sacco del laparocele con riduzione del contenuto e la riparazione del difetto della parete addominale tramite il posizionamento di una o più protesi.

Come già esposto per la terapia chirurgica dell'ernia inguinale, anche nella riparazione dei laparoceli appare utile impiegare il principio della *tailored surgery*, che prevede di scegliere la tecnica e il tipo di protesi più adatti al paziente e al tipo di difetto parietale.

La protesi può essere posizionata in sede:

- soprafasciale o superficiale (tecnica di Chevrel);
- retromuscolare preperitoneale (tecnica di Rives) (Fig. 20.28);
- intraperitoneale.



**Fig. 20.28.** Plastica di laparocele con rete in polipropilene retromuscolare prefasciale.

La tecnica maggiormente consigliata è quella che prevede il posizionamento di una protesi nello spazio retromuscolare, previa apertura della fascia posteriore dei muscoli retti. Tale posizione infatti appare più "fisiologica", evita il contatto diretto tra materiale protesico e i visceri, che potrebbe causare aderenze con anche gravi complicanze.

Nel caso di reale perdita di sostanza, per sopperire alla mancanza di tessuto peritoneale, gli Autori propongono l'utilizzo di una combinazione di due protesi: la prima riassorbibile, in vicryl o in materiale biologico, suturata all'aponeurosi posteriore del muscolo retto al fine di colmare il gap e creare un nuovo spazio preperitoneale, la seconda in polipropilene a rinforzo della parete addominale. In tal modo viene ripristinata anche la meccanica respiratoria, aumentando e ampliando la cavità addominale, piuttosto che comprimendola e riducendola.

In taluni casi, all'intervento chirurgico di riparazione della parete addominale si associa un tempo di dermolipectomia con asportazione della cicatrice precedente o della cute sofferente, che potrebbe complicare o rallentare la guarigione della ferita.

L'impiego sempre più frequente della chirurgia laparoscopica e la disponibilità di nuovi materiali hanno favorito lo sviluppo dell'approccio laparoscopico per la riparazione dei laparoceli (IPOM, IntraPeritoneal Onlay Mesh), per il quale tuttavia sussiste un'indicazione più limitata (laparoceli con diametro massimo di 8 cm, non complicati).

## **Lecture suggerite**

Amid PK. Causes, prevention, and surgical treatment of postherniorrhaphy neuropathic inguinodynia: triple neurectomy with proximal end implantation. *Hernia* 2004;8(4):343-9.

Ansaloni L, Catena F, Coccolini F et al. Inguinal hernia repair with porcine small intestine submucosa: 3-year follow-up results of a randomized controlled trial of Lichtenstein's repair with polypropylene mesh versus Surgisis Inguinal Hernia Matrix. *Am J Surg* 2009;198(3):303-12.

Bassini E. Sopra 100 casi di cura radicale dell'ernia inguinale operata col metodo dell'Autore. *Arch Atti Soc Chir (Ital.)* 1888;5:315.

Campanelli G, Gabrielli F, Cavagnoli R, Bottero L. La chirurgia ambulatoriale dell'ernia inguinale e crurale. Torino: Minerva Medica; 1993.

Campanelli G, Cavagnoli R, Bottero L. Ernia inguinale e crurale recidiva: principi di tattica e tecnica chirurgica. Torino: Minerva Medica; 1995.

Campanelli G, Pettinari D, Cavalli M, Avesani EC. Inguinal hernia recurrence: classification and approach. *Hernia* 2006;10:159-61.

Canziani M, Frattini F, Cavalli M et al. Sutureless mesh fibrin glue incisional hernia repair. *Hernia* 2009;13:625-9.

Condon RE, Carilli S. The biology and anatomy of inguino-femoral hernia. *Semin Laparosc* 1994;1:75-85.

Ducatman BS, Ludwig J, Hunt RD. Fatal rectus sheath hematoma. *JAMA* 1983;249:924.

Felix EL, Michas CA, Gonzalez MH. Laparoscopic hernioplasty: TAPP vs TEP. *Surg Endosc* 1995;9:984-89.

Forbes SS, Eskicioglu C, McLeod RS, Okrainec A. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing open and laparoscopic ventral and incisional hernia repair with mesh. *Br J Surg* 2009;96(8):851-8.

Lichtenstein IL, Shulman AG et al. The tension-free hernioplasty. *Am J Surg* 1989;157:188-93.

Liem MSL, Van Der Graff Y, Van Steensel CJ et al. Comparison of conventional anterior surgery and laparoscopic surgery for inguinal-hernia repair. *N Engl J Med* 1997;336:1541-7.

Nienhuijs S, Staal E, Strobbe L et al. Chronic pain after mesh repair of inguinal hernia: a systematic review. *Am J Surg* 2007;194:394-400.

Papierniak KJ, Wittenstein B, Bartizal JF et al. Diagnosis of Spigelian hernia by

computed tomography. Arch Surg 1983;118:109-10.

Read RC. Bilaterality and the prosthetic repair of large recurrent inguinal hernias. Am J Surg 1979;138:788-93.

Shouldice EE. The treatment of hernia. Ontario Med Rev 1953;20:670-84.

Simons MP, Aufenacker T, Bay-Nielsen M et al. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients. Hernia 2009;13(4):343-403.

Skandalakis JE, Colborn GL, Androulakis JA et al. Embryologic and anatomic basis of inguinal herniorrhaphy. Surg Clin North Am 1993;73:799-836.



# Cavità peritoneale

A. Biondi, M. Vacante, M. Donati, F. Basile

### Retroperitoneo

#### Anatomia

Il retroperitoneo è uno spazio virtuale a primario sviluppo mesodermico situato tra il peritoneo e la fascia trasversalis, che delimita la porzione posteriore della cavità addominale. Lo spazio retroperitoneale risulta occupato da tessuto connettivo adiposo, entro il quale si trovano colon ascendente e discendente, duodeno, pancreas, surreni, reni ed ureteri. Altre importanti strutture anatomiche presenti nel retroperitoneo sono l'aorta addominale e la vena cava inferiore, i vasi spermatici od ovarici, le arterie iliache comuni ed esterne, le vene iliache, i linfonodi iliaci e lombo aortici, e i vasi linfatici tributari della cisterna di Pecquet ([Fig. 21.1](#)). Le strutture del sistema nervoso degne di nota includono la porzione lombare del tronco del simpatico e il plesso celiaco.

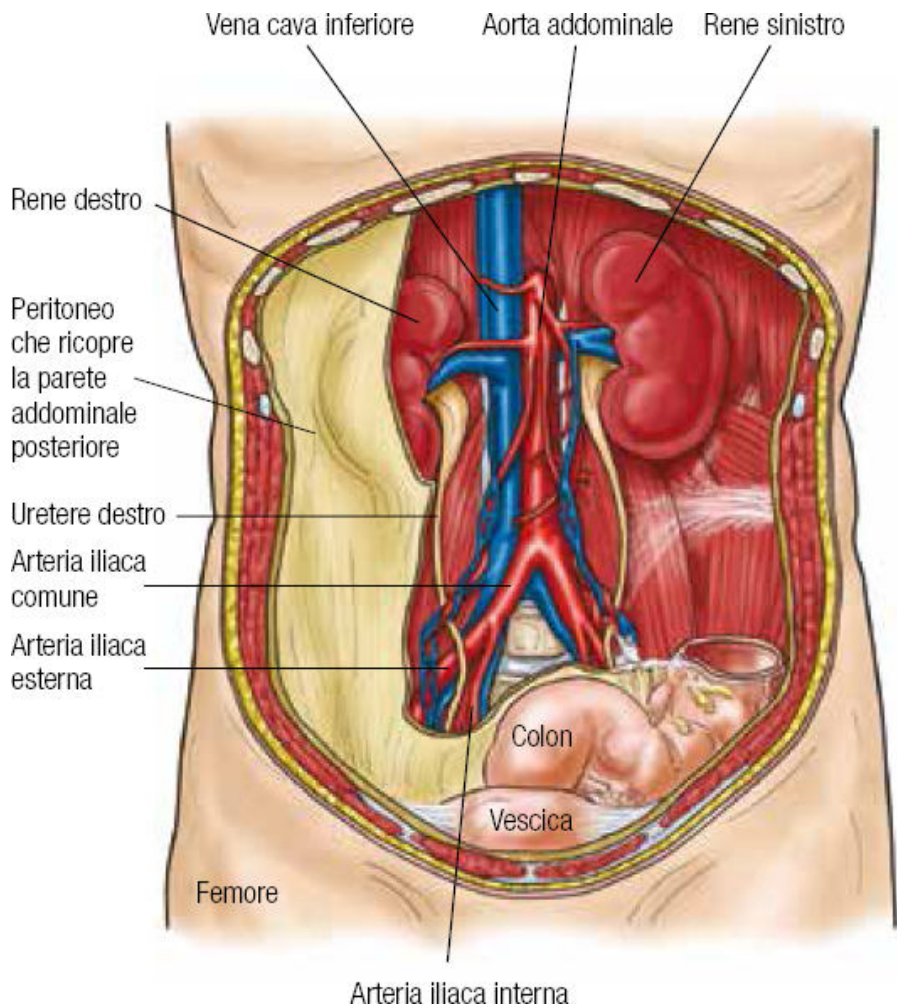


**Fig. 21.1.** Anatomia dello spazio retroperitoneale.

I limiti anatomici del retroperitoneo sono rappresentati in alto dal diaframma, in basso dalla linea innominata, in avanti in massima parte dal versante posteriore del peritoneo parietale e dietro dalla colonna vertebrale fino al coccige, dalle fasce muscolari dell'ileopsoas e del quadrato dei lombi, e infine dalla parete pelvica. Lateralmente il retroperitoneo è delimitato dalle linee ideali che congiungono l'apice della XII costa al punto mediale della cresta iliaca.

La presenza di seimenti fasciali permette di suddividere il retroperitoneo in cinque spazi: perirenale, pararenale anteriore, pararenale posteriore, perivasale e iliaco.

Alcuni Autori suddividono il retroperitoneo in tre differenti aree: retroperitoneale propriamente detta, retrofasciale e pelvica.

La fascia trasversalis separa il retroperitoneo dalla parete muscolare

posteriore costituita da muscoli (come il muscolo ileopsoas) e dalle loro fasce. Nel suo decorso retroperitoneale, l'ileopsoas contrae rapporti con la colonna vertebrale, i reni, il pancreas, la giunzione ileo-cecale, il colon discendente, l'aorta, i linfonodi iliaci.

L'area retroperitoneale pelvica si estende dal sacro, posteriormente, al pube, anteriormente. Nel suo contesto possono essere distinte quattro aree: prevescicale (tra pube e vescica), retrovescicale (tra vescica e retto), presacrale (tra retto e sacro) e perirettale bilaterale.

## Lesioni traumatiche

Tra i problemi principali relativi ai traumi del retroperitoneo è possibile includere:

- *la gestione delle lesioni ai grossi vasi.* Tali lesioni necessitano infatti di trattamento in tempi rapidi ed è stata riscontrata in vari studi una mortalità per lesioni dell'aorta o della vena cava tra il 70 e il 100%;
- *la difficile determinazione del tragitto e la severità delle lesioni* in caso di lesione da corpo penetrante;
- *la diagnostica strumentale* spesso poco affidabile in caso di traumi chiusi.

Gli organi retroperitoneali possono danneggiarsi in caso di traumi chiusi sia per *compressione* (per es. il duodeno o il rene), sia per *strappamento*, in quanto fissati per mezzo di peduncoli vascolari che possono danneggiarsi in caso di brusca decelerazione.

Nei traumi chiusi, oltre alle lesioni ai grossi vasi, sono possibili lesioni ai vasi di calibro più piccolo con comparsa di ematomi retroperitoneali e comparsa di dolore addominale diffuso e ileo paralitico.

Nei traumi aperti la severità del trauma è proporzionale all'interessamento delle strutture vascolari, linfatiche o nervose coinvolte.

La diagnosi si pone tramite l'ecografia, che permette di valutare gli organi retroperitoneali parenchimatosi come reni e pancreas, la presenza di ematomi e, talvolta, il loro drenaggio per via percutanea. Un ruolo fondamentale è svolto dalla TC, che può evidenziare lesioni che altre metodiche strumentali non sono in grado di evidenziare, come quelle del dotto pancreatico o della corticale renale.

Scopi essenziali della terapia sono la *gestione dello shock* e una corretta valutazione dell'intervento chirurgico finalizzato all'*emostasi* e alla *rimozione degli eventuali corpi estranei*.

La radiologia interventistica sta assumendo sempre maggiore importanza nelle lesioni retroperitoneali in considerazione della possibilità di effettuare una diagnosi accurata delle sedi di sanguinamento e contestualmente procedere a terapia mediante embolizzazione. In conclusione è bene ricordare che molte lesioni degli organi retroperitoneali possono essere trattate anche non chirurgicamente e

questo può porre dei problemi di approccio terapeutico. Per esempio le rotture retroperitoneali della vescica, evidenziate tramite uretrocistografia, possono essere trattate tramite il solo posizionamento di un catetere.

## Processi infiammatori acuti

---

In tempi recenti il riscontro di processi infiammatori a carico dello spazio retroperitoneale è divenuto sempre più raro, soprattutto in seguito all'utilizzo della terapia antibiotica. Di fatto, però, le infezioni del retroperitoneo costituiscono una difficile sfida sul piano clinico, a causa di problemi nella diagnosi e nel trattamento, con una mortalità che si aggira intorno al 20%.

Le patologie a carico di reni, colon ascendente e discendente, duodeno, pancreas, ureteri, vasi spermatici od ovarici, aorta addominale e vena cava inferiore sono le principali responsabili delle infezioni retroperitoneali.

Sotto il profilo clinico-anatomico è possibile classificare le infezioni retroperitoneali, che nella maggior parte dei casi si configurano come ascessi, in cinque gruppi: perirenali, retroperitoneali alte, pelviche, combinate (retroperitoneali alte e pelviche), muscolo-scheletriche (muscoli iliaco, psoas, gluteo).

Dal punto di vista eziologico si distinguono forme primitive e forme secondarie: le primitive sono principalmente dovute a *Stafilococcus aureus* (70-90%), streptococchi, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Brucella*. Si manifestano soprattutto in bambini o soggetti immunocompromessi.

Le forme secondarie sono dovute a contaminazione diretta da parte di Gram- e anaerobi di origine gastrointestinale, quali *Escherichia coli* e *Bacteroides fragilis*. Sono più frequenti in soggetti con patologie gastroenteriche (morbo di Crohn, diverticolite, pancreatite, cancro del colon) o renale. Altre cause includono lesioni traumatiche, infezioni postoperatorie, manovre iatrogene. Particolare menzione meritano gli ascessi pararenali e gli ascessi freddi retroperitoneali.

Gli ascessi pararenali si localizzano a livello del tessuto celluloadiposo che si trova nella loggia renale, e possono derivare da processi flogistici localizzati a livello renale come avviene nella piodite stafilococcica, per rottura di un ascesso parenchimale renale. Alcuni di questi ascessi sono dovuti a stafilococchi che giungono in questa sede a seguito di diffusione ematogena a partire da un'altra localizzazione. Altre cause possibili includono interventi chirurgici o un'ostruzione delle vie urinarie. I patogeni responsabili sono aerobi Gram-, sebbene una piccola percentuale delle infezioni sia polimicrobica. Il processo suppurativo può diffondere attraverso numerose vie, anche se più frequentemente la propagazione avviene per via posteriore, tra il rene

e la parete lombare.

Altre possibili vie di diffusione sono le aree di debolezza parietale della regione lombare (spazio quadrilatero di Grynfeldt, triangolo lombare di Petit) e la regione ombelicale. Più rare sono le raccolte ascessuali subfreniche verso l'alto, oppure quelle a livello del triangolo di Scarpa verso il basso. In casi rarissimi un ascesso pararenale può dare luogo a peritonite o alla perforazione in un viscere endoaddominale.

Clinicamente l'ascesso pararenale comporta febbre di tipo settico e dolore addominale al fianco. Talvolta sono presenti nausea, vomito ed ematuria. I segni clinici possono variare in base alla diversa diffusione dell'ascesso, andando da segni a carico del torace, con elevazione dell'emidiaframma interessato e versamento pleurico reattivo, fino all'interessamento dei muscoli psoas, con contrattura e atteggiamento in flessione della coscia.

Il riscontro di leucocitosi e piuria è comune, ma non è presente in tutti i casi. L'urinocoltura è positiva in una grande percentuale di pazienti, ma l'emocoltura risulta positiva in appena il 20-40% dei soggetti. La diagnostica strumentale si avvale dell'ecografia, della TC e della scintigrafia con leucociti marcati con  $^{111}\text{In}$  e immunoglobuline policlonali marcate con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

I cardini della terapia chirurgica sono rappresentati dal drenaggio percutaneo dell'ascesso sotto guida ecografica per ascessi di piccole dimensioni (soprattutto quelli localizzati nel compartimento perirenale e retrofasciale) o dal drenaggio chirurgico. In quest'ultimo caso le vie d'accesso preferenziali sono quelle extraperitoneali, sul fianco destro o sinistro con eventuale lombotomia.

In alcuni casi, se il coinvolgimento renale è esteso, si rende necessaria la nefrectomia. La terapia antibiotica si avvale in prima istanza della somministrazione di cefalosporine di terza generazione come il ceftazidime, in combinazione o meno con un aminoglicoside. I risultati delle emocolture, delle urinocolture e delle colture sul liquido prelevato dagli ascessi possono fornire indicazioni preziose per guidare al meglio la terapia.

Gli ascessi freddi del retroperitoneo sono complicazioni della spondilite tubercolare localizzata in sede dorso-lombare (morbo di Pott). Il termine ascesso freddo si riferisce all'assenza degli aspetti tipici del processo infiammatorio, come l'arrossamento e l'aumento della temperatura della zona interessata. Grazie all'avvento di antibiotici e chemioterapici efficaci contro l'infezione tubercolare la loro incidenza si è drasticamente ridotta nel tempo.

Le vie di propagazione dell'ascesso freddo sono rappresentate principalmente dal legamento vertebrale anteriore e dal muscolo psoas. Similmente agli ascessi pararenali, queste raccolte possono presentarsi in regione inguinale, posteriormente nella coscia e a livello del triangolo di Scarpa. Frequentemente si può osservare

fistolizzazione spontanea.

È bene ricordare che i processi flogistici acuti localizzati in sede retroperitoneale, se non trattati in tempi rapidi, si accompagnano ad alta morbilità e mortalità. Infatti le infezioni di questa regione si diffondono facilmente a causa del tessuto linfatico estremamente sviluppato e della contiguità degli organi del piccolo bacino.

## **Fibrosi retroperitoneale**

---

La fibrosi retroperitoneale (o malattia di Ormond) è una rara condizione caratterizzata dalla formazione di tessuto infiammatorio e fibroso che spesso ingloba gli ureteri e gli altri organi presenti nel retroperitoneo. L'eziologia della fibrosi retroperitoneale non è chiara, anche se in circa un quinto dei casi descritti sembra essere coinvolta la metisergide, un antagonista della serotonina utilizzato nella profilassi della cefalea vascolare. La malattia è più frequente nel sesso maschile, in soggetti tra i 40 e i 60 anni di età.

In circa il 70% dei casi è possibile descrivere una fibrosi retroperitoneale idiopatica. I restanti casi sono secondari ad altre condizioni, per esempio in caso di "periaortite cronica", caratterizzata da infiammazione e formazione di tessuto fibrotico che circonda l'aorta e le arterie iliache e che può portare ad aneurismi aortici addominali. In questo caso la patologia potrebbe essere conseguenza di una malattia autoimmune sistemica, come suggerito dall'aumento degli indici di flogosi e dalla presenza di autoanticorpi. Altre possibili cause sono radioterapia, infezioni, neoplasie e interventi chirurgici. È stata inoltre descritta una sua possibile correlazione con la schistosomiasi.

Istologicamente si osserva neoformazione di tessuto collagene e sovente anche di granulomi infiammatori periarteriolari, caratteristici di fenomeni vasculitici acuti e che sembrano suggerire la possibile patogenesi immunologica del processo fibrotico. La fibrosi tende a distruggere le strutture nervose e linfatiche ma non invade la parete dell'uretere se non in casi eccezionali.

La fibrosi si estende bilateralmente nella maggior parte dei casi e presenta colorito bianco-grigiastro, con localizzazione a livello della quarta-quinta vertebra lombare, al di sopra dei grossi vasi. Il suo spessore varia da qualche millimetro a un massimo di circa 10-12 cm. I vasi venosi interessati dal processo fibrotico possono essere sede di flebiti e trombosi.

Clinicamente il sintomo più frequente è rappresentato dal dolore di tipo sordo e costante ai fianchi, al dorso o all'addome. In caso di coinvolgimento ureterale il dolore può essere di tipo colico e possono

presentarsi infezioni delle vie urinarie, ematuria e poliuria. In caso di ostruzione ureterale si può verificare idronefrosi, oliguria e sintomi legati all'uremia come astenia, sintomi gastrointestinali e prurito. La compressione dei vasi linfatici e venosi può comportare insorgenza di edemi agli arti inferiori, allo scroto, varicocele e trombosi venose profonde. La compressione dei vasi arteriosi può provocare insufficienza celiaco-mesenterica, insufficienza arteriosa degli arti inferiori, trombosi arteriosa, sindrome di Leriche. Possibile anche l'interessamento dell'apparato digerente, per estensione della fibrosi al peduncolo epatico (con ittero e ipertensione portale) o al retto-sigma (sindromi subocclusive da stenosi). Nelle forme idiopatiche possono essere presenti febbre, astenia, mancanza di appetito e incremento degli indici di infiammazione.

La diagnostica strumentale in passato si avvaleva soprattutto dell'utilizzo dell'urografia intravenosa, capace di evidenziare deviazione mediale degli ureteri, compressione estrinseca e idronefrosi. In ogni caso, però, tali evidenze non sono specifiche essendo riconducibili esclusivamente all'effetto massa determinato dalla fibrosi e pertanto presenti anche in caso di neoplasie, processi infiammatori e adenopatie. Di utilizzo più frequente l'ecografia, la TC e la RM. L'ecografia in particolare permette di identificare una massa ipoecogena spesso con reperto consequenziale accessorio di idronefrosi.

La diagnosi differenziale spesso è difficoltosa e contempla linfomi, neoplasie maligne come esito di localizzazioni metastatiche o di diffusione per contiguità, emorragie, infezioni e amiloidosi. Si deve inoltre porre attenzione alle ostruzioni ureterali intrinseche (calcolosi, stenosi infiammatoria o neoplastica), o di natura infiammatoria (per es. ascessi o morbo di Crohn). La diagnosi definitiva, comunque, si pone esclusivamente mediante biopsia.

La fibrosi retroperitoneale ha un andamento poco prevedibile, ma in genere progredisce per mesi o anni fino a determinare ostruzione degli ureteri e insufficienza renale. Sono stati descritti miglioramenti dopo sospensione di metisergide nei soggetti che assumevano tale farmaco.

Per la terapia della fibrosi retroperitoneale non è possibile identificare in letteratura un orientamento univoco. Spesso la combinazione tra terapia medica e chirurgica rappresenta la migliore scelta terapeutica. La chirurgia ha l'obiettivo di salvaguardare la funzione renale e ristabilire un valido deflusso ureterale mediante inserzione di stent o ureterolisi. La terapia medica si avvale dell'utilizzo dei corticosteroidi che rappresentano farmaci di prima scelta, affiancati recentemente dalla terapia immunosoppressiva e antiestrogenica.

## Neoplasie

---

I tumori retroperitoneali sono rari, rappresentando circa lo 0,07-0,2% di tutti i tumori nell'adulto. Sono invece più frequenti in età pediatrica attestandosi su percentuali vicine al 5%.

Le neoplasie primitive del retroperitoneo possono prendere origine da tessuto connettivo, nervoso ed embrionale. In questa definizione non sono compresi tumori che derivano da organi compresi nel retroperitoneo, come duodeno o reni.

I tumori mesenchimali rappresentano il 75-80% del totale e derivano per la maggior parte da tessuto adiposo. La restante percentuale è costituita da tumori neuroectodermici (per es. schwannomi, feocromocitomi, neuroblastomi, neurinomi), da tumori embrionali (con origine da residui dei canali di Wolff e Müller, da residui embrionali ectopici, dalla notocorda) e da teratomi. Importante ricordare anche i paragangliomi che originano invece da residui ectopici della midollare del surrene o dai corpi di Zuckerkandl.

Tra i tumori mesenchimali, i più frequenti risultano essere i tumori del tessuto adiposo, divisi in forme *lipomatose* e *liposarcomatose*.

I liposarcomi sono caratterizzati da un'elevata tendenza alla recidiva locoregionale, ma raramente metastatizzano. In letteratura è riportata una percentuale di recidiva locale dopo chirurgia radicale compresa tra il 35 e l'85%.

Da un punto di vista anatomopatologico i liposarcomi possono essere suddivisi in: liposarcomi ben differenziati, liposarcomi mixoidi, liposarcomi a cellule rotonde, liposarcomi pleomorfi (altamente indifferenziati e anaplastici). I liposarcomi a cellule rotonde e quelli pleomorfi possono essere altamente aggressivi, dare recidive locoregionali con elevata frequenza e talvolta anche metastasi a distanza. Tali neoplasie spesso sono circondate da una pseudocapsula, anche se è possibile che l'infiltrazione tumorale la superi.

La prognosi dei liposarcomi è molto severa, con una sopravvivenza a 5 anni compresa tra il 12 e il 50% dopo asportazione chirurgica radicale e intorno al 5% se l'exeresi non è stata radicale.

Altri tumori del mesenchima sono i *leiomiomi* e i *leiomiosarcomi*, di natura muscolare, ipervascolarizzati e con spiccata tendenza all'adesione e alla penetrazione negli organi circostanti. Tumori di *origine vascolare* meritevoli di nota sono gli emangiopericitomi, i linfangiomi, gli emangiomi e gli emangiosarcomi. I fibromi e i fibrosarcomi retroperitoneali sono rari e possono essere confusi con la fibrosi e la fibromatosi retroperitoneale. Dal mesenchima indifferenziato primitivo prendono invece origine i mixomi e i mixosarcomi.

Clinicamente la sintomatologia è rappresentata spesso da dolore lombare che può assumere diverse caratteristiche, da sfumato a persistente, gravativo o lancinante. Alla palpazione può essere



apprezzabile una massa “addominale” e può essere presente una sintomatologia variegata, correlata all’occupazione di spazio e alla compressione, dislocazione e talora infiltrazione degli organi vicini: segni digestivi (come vomito, disturbi di transito, emorragie digestive), urinari (disuria, ritenzione di urina, ematuria), neurologici (sciatalgia, paralisi, paraplegia), segni e sintomi di interessamento venoso (edemi degli arti inferiori, trombosi acuta, embolia polmonare, varicocele, ascite), ripercussioni generali (perdita di peso, febbre persistente a carattere ondulante) e sindromi paraneoplastiche dovute a ipoglicemia o a ipercalcemia.

Gli esami di laboratorio possono essere utili nell’individuazione di elevati livelli di catecolamine e per la ricerca nelle urine dell’acido vanilmandelico nelle neoplasie di origine ectodermica, soprattutto i paragangliomi. L’antigene carcinoembrionario (CEA) risulta elevato in alcuni casi. Nei tumori embrionali il dosaggio dell’ $\alpha$ -fetoproteina può evidenziare un incremento dei livelli circolanti in circa il 75% dei casi. La diagnostica strumentale si avvale della radiografia diretta, in grado di identificare opacità calcificate, e dell’urografia, capace di evidenziare fenomeni di compressione a carico delle vie urinarie. Altre metodiche sono l’ecografia, l’esame contrastografico del tubo digerente, la TC e la RM. La diagnosi di certezza si può effettuare tramite biopsia sotto guida ecografica o TC.

La terapia delle neoplasie retroperitoneali è generalmente rappresentata dall’exeresi chirurgica, ad eccezione delle forme sarcomatose linfoidi in cui si ricorre alla radioterapia. In casi particolari, per esempio nel neuroblastoma infantile, è possibile fare ricorso a chemioterapia e radioterapia.

## Peritoneo

### Embriologia

Il peritoneo, come tutte le cavità sierose, deriva dalla primitiva cavità celomatica. Questa prende origine dal mesoderma, comparso inizialmente al di fuori del corpo embrionale e poi al suo interno. Nel corso del secondo mese di vita intrauterina, la porzione toracica del celoma si divide da quella addominale a seguito della formazione del diaframma, che divide le primitive cavità pleuriche e pericardica da quella peritoneale. La parte di mesoderma vicina alle pareti del corpo andrà a costituire il peritoneo parietale, invece quella che riveste le due superfici mediali aderirà alla superficie esterna dell’intestino primitivo rivestendolo e dando origine al peritoneo viscerale. In questa fase si formano i mesi primitivi, dorsale e ventrale, che uniscono l’abbozzo intestinale alla parete dorsale e ventrale del corpo. In seguito queste strutture si differenziano nell’intestino primitivo e

negli altri organi addominali connessi, come fegato, pancreas e milza (Fig. 21.2).

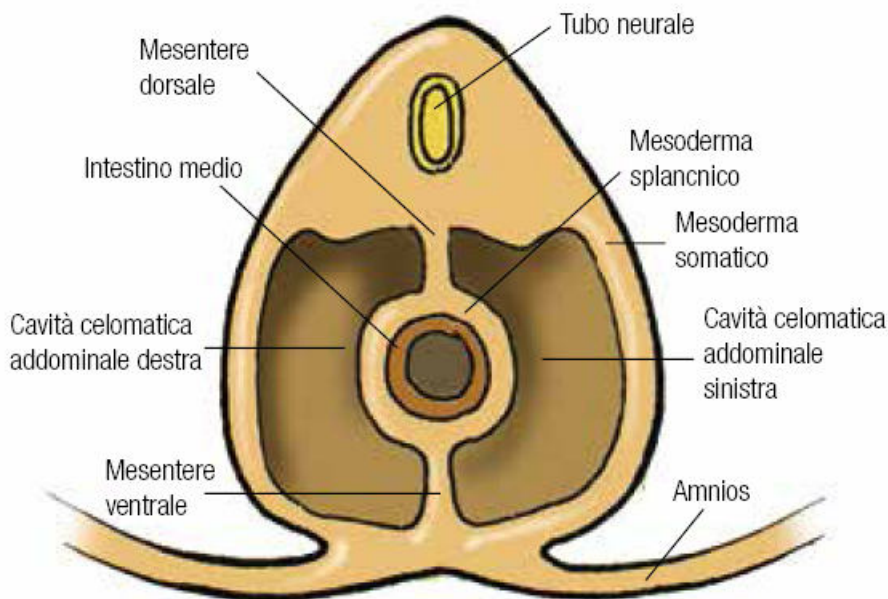


**Fig. 21.2.** Sezione trasversale di embrione di 3 settimane. Il peritoneo deriva dal mesoderma che riveste la cavità celomatica addominale.

## Anatomia

Il peritoneo è una membrana sierosa che riveste le pareti della cavità addominale e in parte anche la cavità pelvica, avvolgendo più o meno completamente la superficie degli organi in esse contenuti.

Il peritoneo è la sierosa più estesa del corpo umano, raggiungendo i 1700 cm<sup>2</sup> di superficie. La membrana peritoneale che riveste le pareti delle cavità addominale e pelvica è detta *peritoneo parietale*, mentre quella che avvolge gli organi contenuti in tali cavità è detta *peritoneo viscerale*.

Il foglietto parietale e quello viscerale sono in continuità tra loro tramite formazioni dette mesi, legamenti ed epiploon od omenti. Queste strutture sono costituite dalle due lamine peritoneali che si separano in prossimità delle pareti per tappezzare la cavità addomino-pelvica e vicino ai visceri per avvolgere i singoli organi in essa contenuti. I mesi contengono vasi e nervi diretti ai visceri, mentre i legamenti rappresentano strutture di sostegno e fissità per gli organi. Nella cavità peritoneale è contenuta una modesta quantità di liquido sieroso, detto liquido peritoneale, che permette lo scorrimento della sierosa.

Tra gli organi rivestiti interamente o quasi dal peritoneo viscerale ricordiamo stomaco, fegato, milza, digiuno-ileo, colon trasverso e sigma. Invece reni, pancreas, esofago addominale, duodeno, colon ascendente e discendente, utero, vescica, retto e vescicole seminali sono rivestiti solo in parte.

Il mesocolon trasverso è un vasto setto trasversale che divide la cavità addominale in due spazi, uno sovramesocolico (in cui si trovano stomaco e primo tratto del duodeno, fegato e milza) e uno sottomesocolico (che accoglie la maggior parte dell'intestino) (Fig. 21.3). Lo spazio sottomesocolico è diviso ulteriormente dal piano pelvico per mezzo del mesocolon ileo-pelvico.

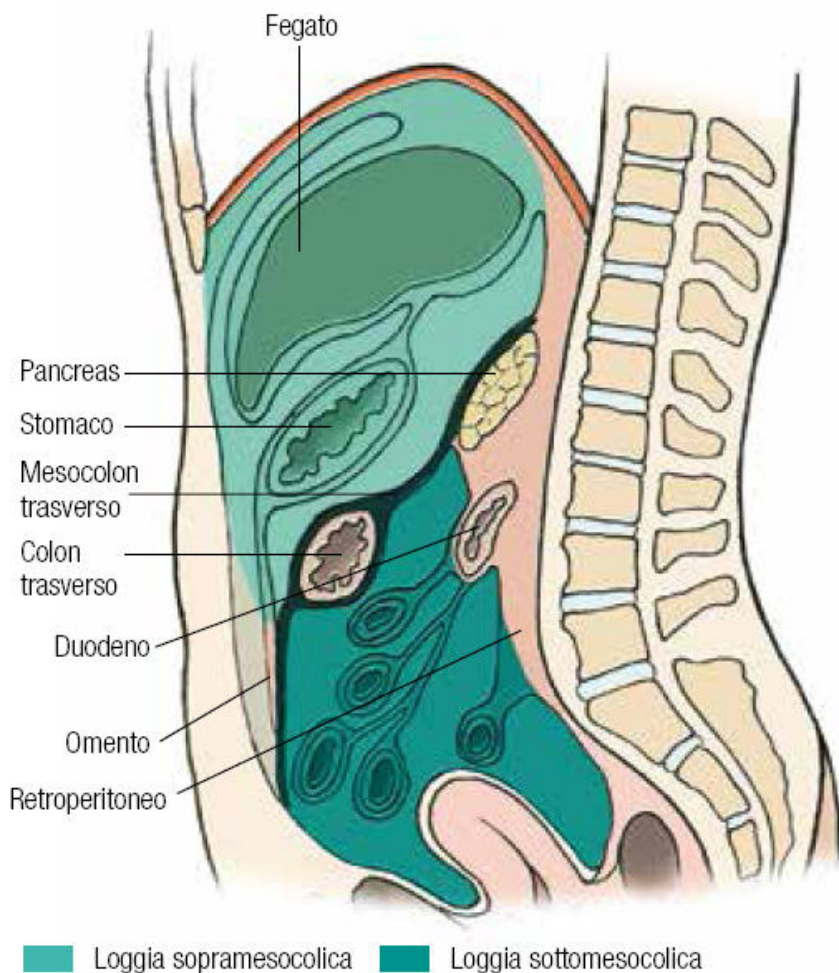


**Fig. 21.3.** Sezione sagittale dell'addome. Suddivisione in loggia sovramesocolica e sottomesocolica.

Da destra a sinistra nello spazio sovramesocolico si trovano la loggia epatica, la loggia gastrica e la loggia splenica. Tra queste logge si delimita un recesso della cavità peritoneale detto retrocavità degli epiploon (o borsa omentale) che comunica con la grande cavità peritoneale attraverso uno stretto orifizio, il forame epiploico (o di Winslow).

Nello spazio sottomesocolico è possibile individuare il mesocolon ascendente, il mesentere e il mesocolon discendente, che delimitano quattro spazi: mesenterico-colico destro, mesenterico-colico sinistro, parieto-colico destro e parieto-colico sinistro (Fig. 21.4). L'importanza di queste aree risiede nel fatto che rappresentano sedi di raccolta dei versamenti addominali e di localizzazione di ascessi peritoneali.

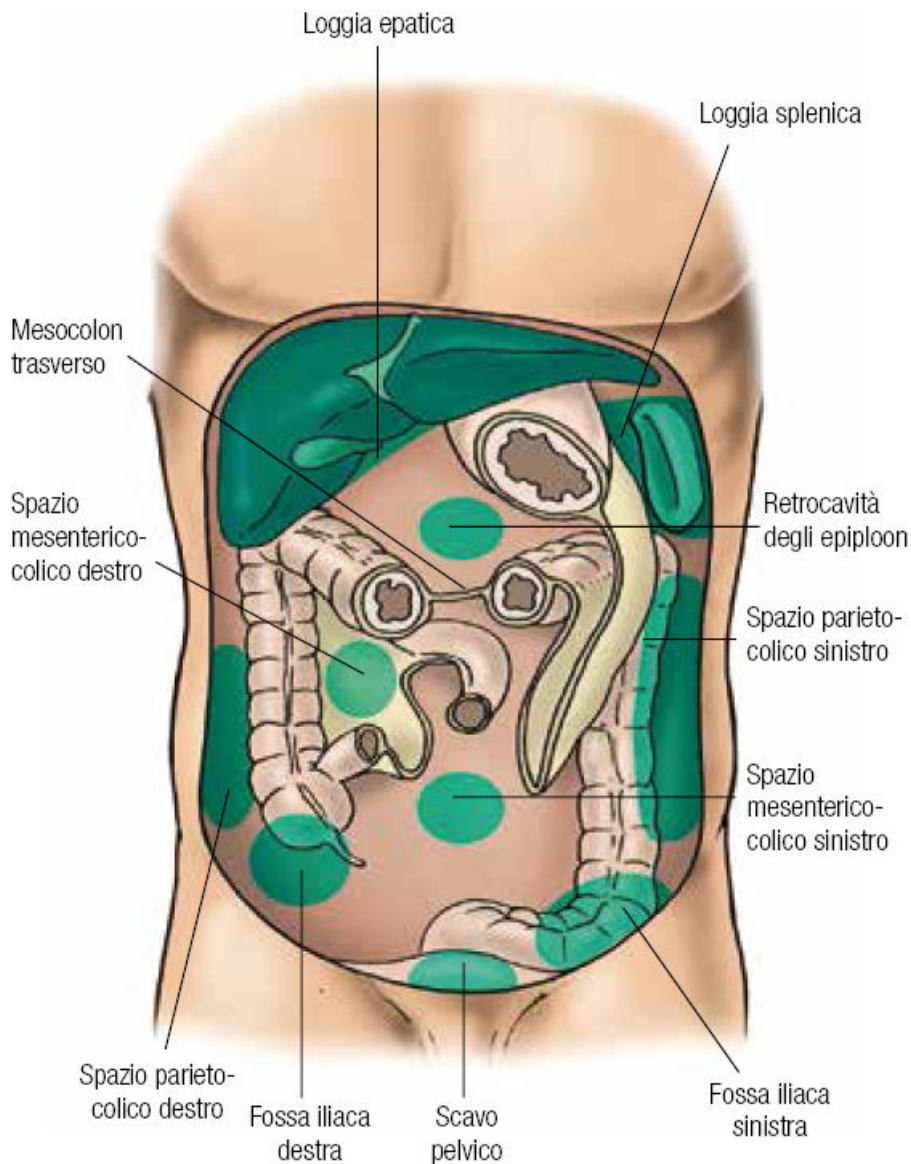


**Fig. 21.4.** Suddivisione dei principali spazi e delle logge addominali.

L'omento è una struttura mobile costituita da un'ampia plica del peritoneo che si pone similmente a un grembiule davanti agli organi addominali. Le sedi preferenziali di raccolta dei versamenti peritoneali sono rappresentate dallo spazio retto-vescicale nell'uomo e dallo spazio retto-uterino (detto cavo di Douglas) nella donna. Altre sedi sono la retrocavità degli epiploon e gli spazi subfrenici (Fig. 21.5).

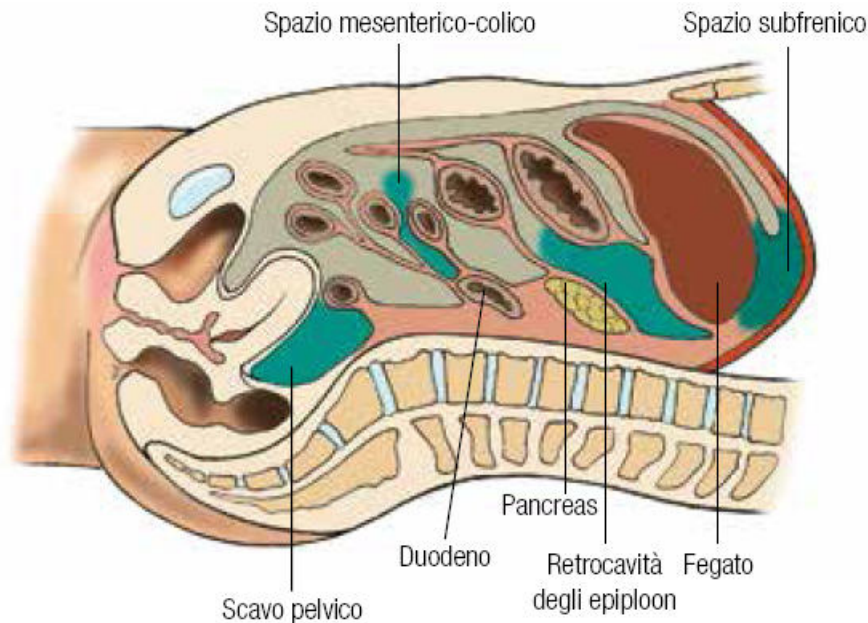


**Fig. 21.5.** Spazi peritoneali nei quali più facilmente si raccolgono per gravità i liquidi.

I vasi arteriosi del peritoneo si dispongono secondo due reti, superficiale e profonda a livello sottosieroso, collegate da numerose anastomosi. Il foglietto parietale riceve le proprie arterie da quelle delle pareti addominali e pelviche. Il foglietto viscerale invece dipende per la vascolarizzazione dagli organi rivestiti. Il piccolo e il grande omento sono forniti di rete vascolare propria.

I vasi linfatici peritoneali drenano nel dotto toracico. La possibile propagazione di infezioni o neoplasie tra la cavità addominale e quella pleurica potrebbe essere spiegata con la comunicazione esistente attraverso il diaframma tra sistema linfatico peritoneale e quello pleurico.

I nervi sono disposti in plessi da cui originano fibre mieliniche che terminano liberamente nella sierosa. Sono presenti anche terminazioni con corpuscoli di Pacini. I nervi del foglietto parietale fanno parte del sistema dei nervi spinali (intercostali e dai rami del plesso lombare e sacrale), quelli del foglietto viscerale dipendono dal sistema simpatico. A livello del diaframma il peritoneo è innervato dal nervo frenico.

## Fisiologia

La funzione primaria del peritoneo è quella di *rivestire e lubrificare* i visceri addominali. Ciò permette agli organi della cavità addomino-pelvica di adattarsi allo spazio a loro disposizione creando rapporti di contiguità. Inoltre, grazie ai meseri, il peritoneo è capace di fissare i



visceri tra loro e alla parete addominale.

Da un punto di vista fisico, il peritoneo si comporta come una membrana semipermeabile, rendendo possibile il passaggio di acqua e soluti secondo un gradiente osmotico. Tutto ciò giustifica la grande capacità di assorbimento per via capillare e linfatica della sierosa peritoneale.

Un'altra importante funzione è rappresentata dalla difesa esercitata sia da meccanismi cellulari (linfociti e macrofagi) sia umorali (anticorpi), che hanno lo scopo di mantenere sterile la cavità peritoneale. In caso di contaminazione peritoneale, per esempio a seguito della perforazione di un viscere addominale, si verifica infatti una peritonite settica. Il grande epiploon, il mesentere e le anse del tenue contribuiscono alla circoscrizione di focolai settici e al tamponamento di lesioni del tratto gastroenterico.

A seguito di traumi o altre condizioni patologiche come le perforazioni di visceri, nel cavo peritoneale si possono raccogliere gas (pneumoperitoneo) o liquidi (emoperitoneo, ascite, essudati). In caso di ascite il volume di liquido peritoneale può raggiungere anche i 20 L.

Un'inflammazione del peritoneo può essere dovuta a numerose noxae patogene, come processi infiammatori acuti viscerali, infezioni e traumi, e a effetto di liquidi e secreti provenienti da lesioni del tubo digerente. La risposta del peritoneo consiste in un'iperemia seguita da trasudazione di liquidi dal comparto interstiziale extracellulare nella cavità addominale. L'aumento della permeabilità peritoneale comporta passaggio di fibrina e altre proteine plasmatiche con formazione di aderenze peritoneali che tendono a circoscrivere le aree di flogosi con possibile formazione di ascessi (cfr. [Cap. 36](#) per la trattazione delle peritoniti).

## Ascessi endoaddominali

Un ascesso endoaddominale è costituito da una *raccolta circoscritta di pus* che si forma all'interno della cavità peritoneale. Manifestazioni cliniche pressoché costanti sono rappresentate da febbre e dolore addominale di varia intensità che si localizza solitamente vicino alla zona interessata dall'ascesso. È frequente lo sviluppo di ileo paralitico accompagnato da nausea, vomito, diarrea o stipsi.

Le cause più frequenti sono rappresentate da soluzioni di continuo del tratto gastrointestinale dovute a perforazione o processi flogistici. Gli ascessi intraddominali si formano nel 5% dei soggetti sottoposti a intervento di chirurgia maggiore. I responsabili sono batteri sia aerobi sia anerobi presenti nella normale flora intestinale: tra i Gram-ricordiamo *Escherichia coli* e *Klebsiella*, tra gli anaerobi invece *Bacteroides fragilis*.

Più frequentemente gli ascessi intraddominali si formano a livello dello spazio subfrenico, della loggia sottoepatica, delle docce parietocoliche e delle fosse iliache destra e sinistra, in sede pelvica e nella retrocavità degli epiploon (Fig. 21.6).

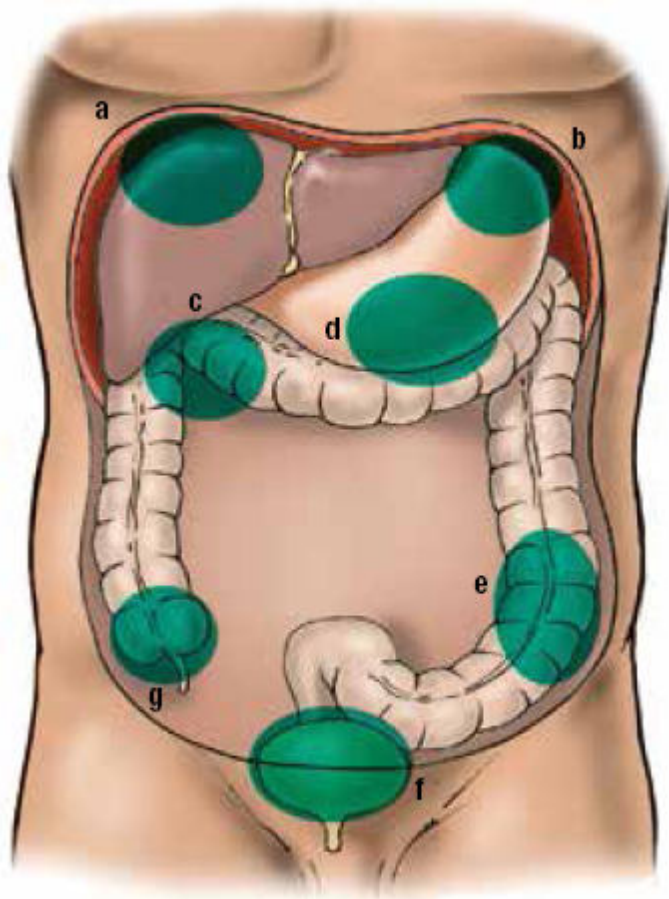


**Fig. 21.6.** Spazi in cui si localizzano più frequentemente gli ascessi addominali. (a) Subfrenico destro; (b) subfrenico sinistro; (c) sottoepatico; (d) retrocavità degli epiploon; (e) parieto-colico sinistro e fossa iliaca sinistra; (f) pelvico; (g) fossa iliaca destra.

L'ascesso subfrenico, nella quasi totalità dei casi, rappresenta la complicanza di una peritonite. Si tratta spesso di una complicanza postoperatoria di interventi su tratto biliare, duodeno o stomaco, anche se l'infezione può diffondersi attraverso la cavità peritoneale da una sede distante come in caso di appendicite. In questi casi l'essudato peritoneale infetto si raccoglie sotto il diaframma a causa del gradiente pressorio dovuto agli atti respiratori e per la maggiore pressione intraddominale presente nella porzione inferiore



dell'addome.

Gli ascessi mesoaddominali si localizzano tra il colon trasverso e la pelvi, e comprendono ascessi del quadrante inferiore destro e sinistro e ascessi delle anse intestinali.

Le patologie più spesso chiamate in causa nella genesi degli ascessi dei quadranti addominali di destra sono l'ulcera peptica perforata, la colecistite suppurata e l'appendicite; invece gli ascessi dei quadranti sinistri possono originare da neoplasie gastriche o perforazioni di ulcera gastrica, diverticoli del colon perforati, tumori del colon o pancreatiti suppurate. Gli ascessi delle anse intestinali si formano per lo più come complicanze del morbo di Crohn o perforazioni intestinali, presentando caratteristiche cliniche spesso di ardua interpretazione.

Gli ascessi intraddominali possono inoltre originare da fegato (ascesso epatico, cisti da echinococco suppurata), milza, rene o strutture dell'apparato genitale femminile.

Tra le cause più importanti di ascesso pelvico si annoverano l'appendicite acuta, la diverticolite del colon e la malattia infiammatoria pelvica.

La diagnosi di ascesso addominale si avvale di un'attenta anamnesi, dell'esame clinico, dei dati di laboratorio e di indagini radiologiche. È molto importante indagare sull'esecuzione di precedenti interventi chirurgici o processi infiammatori del peritoneo. Spesso l'unico sintomo presente è la febbre, con caratteristiche di febbre remittente, accompagnata da calo ponderale e anoressia. La localizzazione subfrenica dell'ascesso può dare tosse, dolore toracico e dispnea con rantoli, ronchi o sfregamenti all'auscultazione. È possibile il riscontro di una massa o di tratti fistolosi nella sede di una precedente incisione chirurgica. In caso di ileo paralitico si ha diminuzione della peristalsi apprezzabile con l'auscultazione. Gli ascessi del cavo di Douglas possono manifestarsi con diarrea per la vicinanza al colon o con pollachiuria e stranguria per la prossimità con la vescica. Solitamente è possibile palpare l'ascesso all'esame vaginale o rettale.

Gli esami ematochimici utili a indirizzare la diagnosi comprendono il riscontro di leucocitosi, aumento della VES e talvolta anemia ed emocolture positive. Tramite l'esame colturale sul liquido prelevato da una raccolta ascessuale è talvolta possibile individuare i patogeni responsabili e istituire un'adeguata terapia antibiotica supportata dall'antibiogramma.

La diagnostica strumentale comprende radiografie del torace e dell'addome, ecografia, TC e scintigrafia con leucociti marcati con <sup>111</sup>In o <sup>99m</sup>Tc. La radiografia del torace può evidenziare versamenti pleurici, elevazione dell'emidiaframma interessato, infiltrati dei lobi inferiori e atelettasia. La radiografia dell'addome può invece rivelare

livelli idroaerei extraintestinali o densità nel contesto dei tessuti molli dovuti a raccolte ascessuali.

L'ecografia presenta il vantaggio di potere effettuare il drenaggio dell'ascesso durante l'esecuzione dell'esame. La TC comunque rappresenta l'esame più sensibile per la diagnosi degli ascessi intraddominali.

La terapia prevede il drenaggio chirurgico (per via transperitoneale o per via extraperitoneale) o per mezzo di cateteri percutanei posizionati sotto guida dell'ecografia o della TC (Figg. 21.7-21.9). È di fondamentale importanza anche il trattamento della sede primitiva di infezione, per esempio in caso di ascesso da morbo di Crohn si asporta anche il segmento intestinale coinvolto.

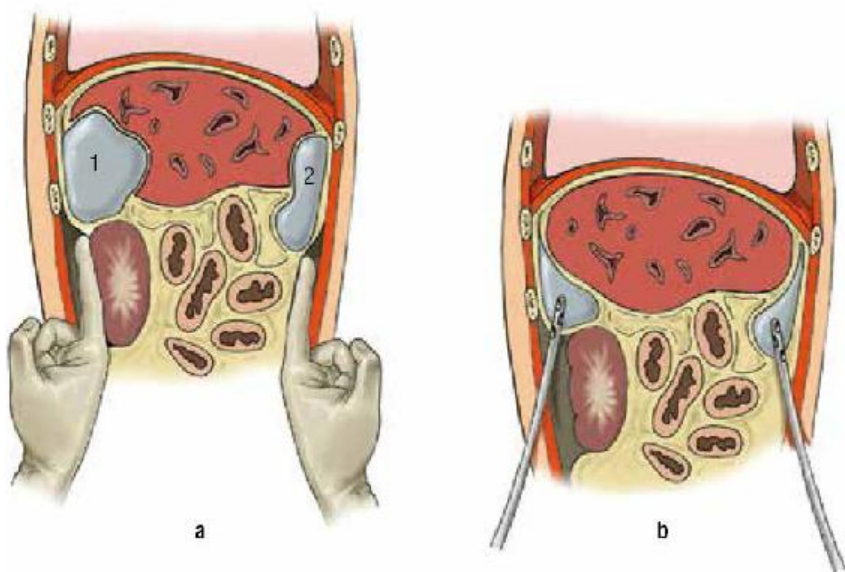


**Fig. 21.7.** (a) Via di accesso extraperitoneale per il drenaggio di ascesso sottodiaframmatico posteriore (1) e anteriore (2); (b) tubi di drenaggio *in situ* dopo incisione e svuotamento degli ascessi.

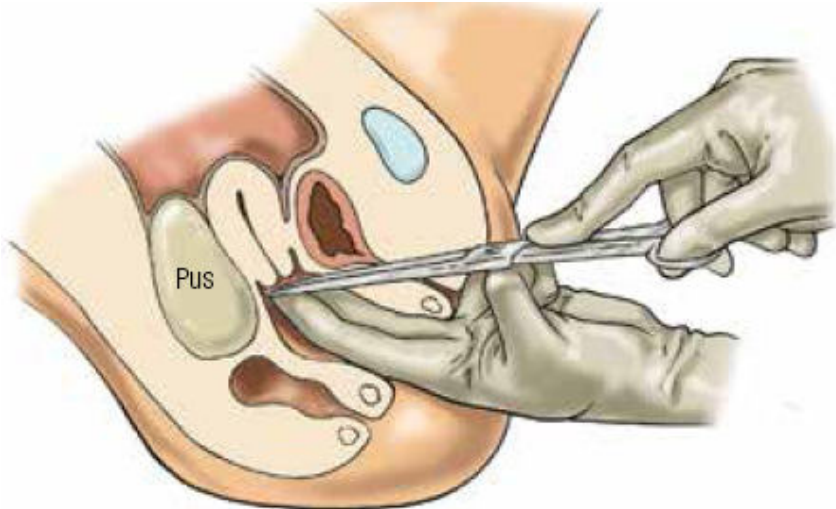


**Fig. 21.8.** Drenaggio di ascesso del cavo di Douglas nella donna. Accesso per via del fornice vaginale posteriore.

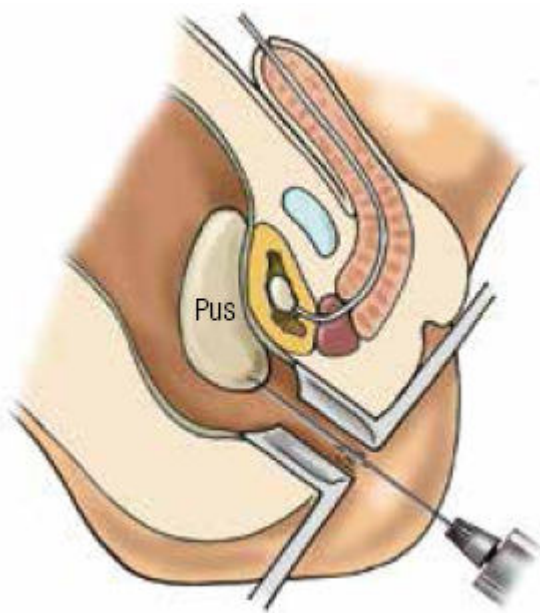


**Fig. 21.9.** Puntura esplorativa e drenaggio di ascesso del cavo pelvico nell'uomo. Accesso per via transrettale.

La terapia antibiotica richiede farmaci attivi contro i microrganismi responsabili come una combinazione di un aminoglicoside assieme alla clindamicina o, in alternativa, può essere utilizzata una cefalosporina di terza generazione associata a metronidazolo. Il drenaggio chirurgico è associato a un alto rischio di mortalità (circa il 20-40%). Il drenaggio percutaneo invece ha minore morbidità con un'efficacia comparabile a quello chirurgico. Il tasso di efficacia del drenaggio

percutaneo si aggira intorno al 60-80%. L'eventuale inefficacia del drenaggio percutaneo è legata a particolari condizioni, come la presenza di una cavità ascessuale multiloculata o di essudato con elevata densità; in tali casi risulta necessario il ricorso al drenaggio chirurgico.

In caso di drenaggio chirurgico la via di accesso extraperitoneale è da preferire, rappresentando la procedura di prima scelta in caso di ascessi subfrenici, di ascessi adiacenti alla parete addominale e in quelli pelvici in prossimità di retto o vagina. Negli altri casi i risultati migliori sono dati dalla laparotomia, utilizzando quindi la via di accesso transperitoneale.

Durante la laparotomia è possibile eseguire una toilette accurata del focolaio settico con rimozione dei visceri che hanno caudato il focolaio, il drenaggio delle raccolte ascessuali, la rimozione di tessuti necrotici, il lavaggio con abbondante soluzione fisiologica o antisettica (polivinilpirrolidone-iodio diluito al 10%).

Inoltre, per permettere la toilette ripetuta del peritoneo in caso di gravi infezioni diffuse, è possibile realizzare una cerniera laparotomica temporanea.

## Ascite chilosa

---

L'ascite chilosa (o chiloperitoneo) è data dalla presenza di un *versamento di chilo* all'interno della cavità peritoneale. L'ascite chilosa idiopatica si manifesta nel periodo neonatale ed è causata dalla presenza di displasia ed ectasie dei collettori linfatici e chiliferi, con insufficienza valvolare degli stessi e mancato deflusso della linfa verso la cisterna del dotto toracico. Questa patologia comporta mancato assorbimento dal lume intestinale di proteine e grassi con conseguenze fatali. Le manifestazioni principali sono rappresentate da ascite, dolore e diarrea accompagnata da severe alterazioni metaboliche.

L'ascite chilosa traumatica è dovuta a lesioni penetranti, iatrogene, o traumi chiusi del dotto toracico o della cisterna di Pecquet. Ulteriori possibili cause di chiloperitoneo secondario comprendono la cirrosi epatica, la tubercolosi, la pancreatite e la filariasi.

Clinicamente sono presenti distensione addominale progressiva e diarrea. L'ipoproteinemia, caratteristica di questa patologia, è dovuta a una enteropatia essudativa protido-disperdente. È anche possibile l'insorgenza di dolore addominale acuto da reazione di tipo peritonitico, dovuto allo stravasamento di chilo nel peritoneo, che può mimare altre patologie, inclusa l'appendicite acuta.

Agli esami di laboratorio si riscontrano leucocitosi, linfocitopenia con ipoalbuminemia, causate dal sequestro di linfa. Risulta utile l'esecuzione dell'elettroforesi proteica e del test d'iperlipidemia con lipidogramma. Il liquido peritoneale in caso di ascite chilosa presenta colore lattescente ed elevata concentrazione di trigliceridi. La diagnostica strumentale prevede l'impiego di ecografia, linfoscintigrafia degli arti inferiori, linfografia convenzionale con complemento TC e laparoscopia.

Dal punto di vista terapeutico si preferisce intervenire chirurgicamente solo dopo avere reintegrato l'apporto proteico e limitato quello lipidico esclusivamente ai trigliceridi a catena media, che seguono la via del sistema portale, invece dei vasi chiliferi intestinali. In casi gravi si può ricorrere alla nutrizione parenterale totale. L'approccio videolaparoscopico, con posizionamento di drenaggi peritoneali, e associato a tecniche microchirurgiche laser-assistite, si è dimostrato il più efficace nel trattamento di questa patologia. Il chiloperitoneo post-traumatico può risolversi spontaneamente dopo alcuni giorni a seguito della guarigione delle vie linfatiche danneggiate. Le forme secondarie a tumori hanno prognosi grave e talvolta trova indicazione la radioterapia. In casi gravi e recidivanti una terapia alternativa è rappresentata dallo shunt peritoneo-giugulare.

## Ascite carcinomatosa

---

Si definisce ascite carcinomatosa un *versamento peritoneale che contiene cellule neoplastiche*.

I tumori primitivi del peritoneo sono rari e sono rappresentati soprattutto da sarcomi e mesoteliomi.

Le cellule neoplastiche che si impiantano sul peritoneo provengono per lo più da diffusione metastatica di neoplasie della cavità addominale (per es. apparato digerente, utero e ovaie), attraverso il liquido peritoneale o per propagazione per contiguità. È stato suggerito che la formazione dell'ascite sia dovuta all'associazione tra alterata permeabilità vascolare e ostruzione al drenaggio linfatico. La sierosa peritoneale è costituita da cinque strati che hanno lo scopo di impedire lo spostamento delle proteine dallo spazio intravascolare. Questi strati sono l'endotelio capillare, la membrana basale capillare, lo stroma interstiziale, la membrana basale mesoteliale e le cellule mesoteliali. Meccanismi meccanici e selettivi, incluse le tight junctions, formano una barriera efficace contro la perdita di proteine nella cavità peritoneale. Macromolecole, proteine e cellule, si accumulano nella cavità peritoneale e possono ritornare verso la circolazione sistemica attraverso il sistema linfatico peritoneale.

Il colore del liquido dell'ascite carcinomatosa è siero-ematico tendente al torbido, e il suo riscontro permette di identificare un tumore fino ad allora sconosciuto. Clinicamente, in presenza di ascite carcinomatosa, può essere presente cachessia e occlusione intestinale con vomito, dolore e alvo chiuso alle feci e ai gas.

L'esame citologico del liquido ascitico orienta la diagnosi di certezza. Le caratteristiche del liquido in pazienti con ascite carcinomatosa sono tipiche, con citologia positiva, elevata concentrazione di proteine e ridotto gradiente di albumina tra il siero e il liquido ascitico. I marcatori tumorali, come CEA, CA-125 e  $\alpha$ -fetoproteina, sebbene non siano affidabili nella diagnosi di neoplasia, possono contribuire a identificare il tumore primario causa di ascite carcinomatosa.

Spesso si deve ricorrere a laparoscopia o laparotomia esplorativa poiché gli unici sintomi presenti sono rappresentati da vaga dolenzia, alvo irregolare e calo ponderale. La presenza di ascite carcinomatosa rappresenta un segno prognostico sfavorevole. La sopravvivenza in questi pazienti è bassa, circa 5 mesi dalla diagnosi, ma la qualità della vita può essere migliorata attraverso procedure palliative.

La terapia dell'ascite carcinomatosa è rappresentata dalla paracentesi e dalla somministrazione di diuretici come spironolattone, il cui scopo è quello di ridurre la quantità di liquido libero in addome. In alcuni casi si possono infondere chemioterapici antitumorali tramite catetere a permanenza.

## Ernie interne

---

Si definisce ernia interna la *protrusione di un viscere* attraverso un'apertura peritoneale o mesenterica, normale o patologica, all'interno della cavità peritoneale. L'orifizio può essere sia acquisito, per esempio a seguito di interventi chirurgici, traumi o processi flogistici, oppure congenito, includendo sia aperture fisiologiche come il forame di Winslow, sia aperture patologiche originate da anomalie nella rotazione interna e nelle strutture di fissità del peritoneo. Le ernie interne sono sprovviste di sacco erniario; sono rare, con un'incidenza di circa l'1%.

Questo tipo di ernie è responsabile di ostruzioni intestinali in una percentuale che raggiunge il 5,8%, con una mortalità superiore al 50% in caso di strozzamento. Si distinguono ernie paraduodenali, del forame di Winslow, transmesenteriche e transmesocoliche, intersigmoidee e retroanastomotiche.

Le ernie paraduodenali sono il tipo più comune di ernie interne, rappresentando circa il 53% di tutti i casi. Si presentano con maggiore frequenza negli uomini, e nel 75% dei casi si localizzano a sinistra. Sono ernie congenite, causate dal prollasso dell'intestino attraverso la fossa di Landzert, un'apertura presente in circa il 2% della popolazione. Oltre alla sintomatologia tipica delle ernie interne, questi pazienti presentano dolore postprandiale, tipicamente cronico, che anamnesticamente risale all'età giovanile. Anche le ernie paraduodenali di destra sono dovute a difetti congeniti. Hanno un'incidenza del 13% e si formano quando l'intestino si dispone attraverso la fossa di Waldeyer, dietro l'arteria mesenterica superiore e sotto alla porzione trasversale del duodeno. Questa zona è presente in meno dell'1% della popolazione.

Le ernie pericecali costituiscono il 13% di tutte le ernie interne. La fossa pericecale si trova dietro il cieco e il colon ascendente ed è delimitata all'esterno dalla piega parietocecale e all'interno da quella

mesentericocecale. Frequentemente l'ansa erniata è rappresentata da un segmento ileale che protrude attraverso un'apertura nel mesentere cecale.

Le ernie del forame di Winslow sono molto rare, si stima che in letteratura siano stati riportati meno di 200 casi. Diversi difetti anatomici possono essere considerati come fattori predisponenti all'erniazione di un viscere attraverso il forame di Winslow: tra questi ricordiamo la larghezza eccessiva del forame, la presenza di un mesentere insolitamente lungo a livello dell'intestino tenue, un lobo epatico destro allungato che potrebbe guidare un'ansa intestinale all'interno del forame, la mancata fusione tra il cieco o il colon ascendente al peritoneo parietale, un difetto del legamento gastroepatico e infine la malrotazione intestinale.

Clinicamente le ernie interne possono essere asintomatiche o essere responsabili di vaga sintomatologia addominale, caratterizzata principalmente da dolore, nausea, vomito. In caso di strozzamento si assiste a un quadro di ostruzione intestinale.

La diagnosi clinica è spesso ardua, e importanti informazioni vengono fornite dalla TC della zona interessata e dallo studio radiologico con bario.

La terapia dell'ernia interna sintomatica è chirurgica. Si deve liberare il viscere da eventuali aderenze, riposizionarlo nella sua sede naturale e quindi riparare la breccia. Se è presente strangolamento si deve asportare il viscere non più vitale. Negli ultimi anni si è assistito a un aumento dell'incidenza delle ernie interne a seguito del crescente numero di particolari procedure chirurgiche, come il trapianto di fegato e gli interventi di bypass gastrico.

## Aderenze peritoneali

---

Le aderenze peritoneali si formano in seguito a vari tipi di *trauma della sierosa peritoneale*: meccanico, termico, chimico, infettivo o ischemico. L'effetto di questo insulti è rappresentato dalla deposizione di un essudato ricco di fibrina a livello peritoneale con conseguente adesione dei visceri tra loro o con il peritoneo parietale. In questo processo sono coinvolte numerose cellule e mediatori biochimici (citochine, attivatori e inibitori del processo fibrinolitico, processi di chemiotassi). In condizioni normali il peritoneo elimina gli essudati fibrinosi, ma in caso di fibrinolisi insufficiente e presenza nel primitivo essudato fibrinoso di eritrociti, eosinofili, materiali necrotici o corpi estranei, la formazione di aderenze risulta facilitata.

Le aderenze postoperatorie determinano i quadri patologici più rilevanti. Si stima che la formazione di aderenze postchirurgiche interessi fino al 70% dei soggetti sottoposti a intervento di chirurgia

addominale.

Le aderenze costituiscono la prima causa di dolore pelvico cronico (40% di tutti i casi) e sono coinvolte in circa il 75% delle occlusioni intestinali. Particolare importanza assume quindi la prevenzione della formazione di aderenze peritoneali; è infatti importante prestare particolare cautela durante la manipolazione dei tessuti riducendo al minimo il rischio di traumi. Anche la gestione dell'emostasi assume notevole rilevanza, in quanto diminuisce la formazione di coaguli endoperitoneali che sono in grado di stimolare la formazione di tessuto connettivale.

Durante il lavaggio della cavità peritoneale, l'aggiunta di soluzioni antisettiche può avere effetti tossici sulle cellule mesoteliali, come dimostra la presenza di radicali liberi di ossigeno, lattico deidrogenasi e IL-8. Anche il lavaggio con soluzione fisiologica a temperatura non adeguata risulta dannoso per il mesotelio.

La sutura del peritoneo può creare aderenze dovute alla formazione di aree di ischemia o di necrosi causate da fenomeni di devascolarizzazione. Il danno termico a seguito di diatermocoagulazione rappresenta un'altra causa importante di aderenze. Infatti, a livello delle aree di peritoneo diatermocoagulato, si assiste a un prolungamento del processo flogistico con rallentata sintesi di collagene, necrosi e stravasamento emorragico submesoteliale.

Nella maggior parte dei casi le aderenze addominali sono asintomatiche, ma il sintomo più frequente è il dolore addominale o pelvico cronico. Le aderenze peritoneali possono inoltre determinare occlusione intestinale meccanica e infertilità femminile impedendo agli ovuli fecondati di raggiungere l'utero. La conferma diagnostica è data soltanto dall'esplorazione chirurgica laparoscopica o tramite laparotomia.

Nei casi in cui i sintomi non siano gravi, la terapia medica con antispastici e dieta liquida o povera di scorie può apportare benefici. Se invece la sintomatologia prevalente è quella di una subocclusione dell'intestino, è opportuno un intervento chirurgico di tipo esplorativo (per es. tramite laparoscopia) che permette di confermare la diagnosi ed eventualmente trattare le aderenze. In caso di occlusione intestinale meccanica si rende necessario un intervento laparotomico in urgenza.

La diffusione dell'approccio laparoscopico ha diminuito l'incidenza delle aderenze peritoneali negli ultimi anni, anche se in misura minore rispetto a quanto atteso. Infatti la laparoscopia comporta un trauma peritoneale diretto di minore entità rispetto alla chirurgia tradizionale, ma gli strumenti utilizzati sono comunque responsabili di traumatismi. È stato osservato che le aderenze peritoneali in laparoscopia sono soprattutto visceroparietali e possiedono una diversa disposizione rispetto a quelle dovute a chirurgia "aperta".

L'utilizzo nella chirurgia open del *Seprafilm*®<sup>®</sup>, una combinazione di acido ialuronico e carbossimetilcellulosa, determina un effetto barriera e una modifica



della risposta al trauma chirurgico, come testimoniato dal riscontro di alti livelli di t-

PA nel cavo peritoneale. I tempi di riassorbimento del *Seprafilm*® variano da 1 a 4 settimane con bassa incidenza di reazioni flogistiche.

## Tumori del peritoneo

---

Si distinguono tumori peritoneali primitivi, benigni e maligni, e tumori secondari o metastatici. I tumori benigni del peritoneo sono rari e comprendono lipomi, fibromi, miomi, mixomi e neurinomi. Sono state inoltre descritte neoformazioni cistiche del peritoneo con carattere di benignità, che si presentano nell'età adulta come cisti uniche o multiple di diametro variabile da 1 a 20 cm circa. In base all'istologia è possibile distinguere linfangiomi, duplicazioni enteriche cistiche e cisti mesoteliali. Clinicamente si possono manifestare con dolore addominale o con sintomi legati a compressione di altre strutture. La diagnosi si effettua con ecografia o TC. Nelle condizioni in cui sia eseguibile, la FNAB (Fine Needle Aspiration Biopsy) fornisce un contributo essenziale alla diagnosi. La resezione chirurgica rappresenta il trattamento di scelta. Nei casi in cui l'asportazione non sia completa possono verificarsi recidive locali.

I tumori maligni primitivi del peritoneo sono detti *mesoteliomi*. Sono patologie rare, che si manifestano soprattutto nel sesso maschile.

La correlazione con l'esposizione a fibre di asbesto è ancora oggetto di studio, contrariamente ai mesoteliomi pleurici in cui invece è stata definitivamente chiarita. La neoplasia può avere origine sia da peritoneo parietale sia da quello viscerale, ed è spesso diagnosticata quando giunge a uno stadio avanzato. I segni clinici comprendono la presenza di una massa addominale, il calo ponderale e l'ascite.

L'esecuzione dell'ecografia e della TC aiuta la diagnosi. Le immagini ottenute tramite TC non sono sufficienti a porre diagnosi di certezza di mesotelioma peritoneale, però la TC è utile per individuare, caratterizzare, stadare e guidare la biopsia delle masse peritoneali. La conferma istologica su biopsia tissutale si ottiene tramite i risultati dell'immunocolorazione, che risulta positiva per la calretinina e negativa per il CEA.

Marker tumorali i cui livelli aumentano in corso di mesotelioma includono il peptide solubile correlato alla mesotelina (SMRP), elevato nell'84% dei casi e con una sensibilità alla diagnosi del 60%, il CA-125, il CA 15-3, l'acido ialuronico e l'osteopontina.

Occasionalmente la diagnosi è accidentale in corso di laparoscopia. Il mesotelioma può manifestarsi con sindromi paraneoplastiche che includono la trombocitosi, l'ipoglicemia, la trombosi venosa e l'epatopatia paraneoplastica.

La diagnosi differenziale include la carcinomatosi peritoneale secondaria al tumore del colon-retto o dello stomaco. I mesoteliomi tendono a metastatizzare tardivamente, mostrando invece una più marcata invasività locale.

La terapia è rappresentata da una combinazione di chirurgia citoriduttiva (asportazione degli organi coinvolti e peritonectomia) e chemioterapia ipertermica intraperitoneale. I criteri di selezione dei pazienti includono un buono stato di salute generale e una massa tumorale di dimensioni contenute. A fini palliativi può essere adottata la chemioterapia sistemica.

I tumori metastatici del peritoneo possono derivare da neoplasie maligne per contiguità o per disseminazione metastatica, detta carcinosi peritoneale. La carcinosi peritoneale si osserva principalmente in caso di metastasi da carcinomi del colon, stomaco, pancreas e ovaio. È possibile anche la formazione di metastasi a partenza da neoplasie extraaddominali, per esempio tumori mammari e della tiroide.

Clinicamente la presenza di noduli tumorali sulla superficie peritoneale può essere causa di disturbi addominali aspecifici, subocclusione o occlusione intestinale, formazione di ascite.

La presenza di cellule neoplastiche nel liquido ascitico può essere dimostrata con l'esame citologico dopo paracentesi.

La terapia della carcinosi peritoneale si è avvalsa in tempi recenti dell'associazione tra peritonectomia e della chemio-ipertermia locoregionale intraoperatoria. Questa ultima procedura consiste nella somministrazione di farmaci chemioterapici intraoperatoriamente ad alte temperature. Il calore e il contatto diretto con il tumore aumentano l'efficacia rispetto alla chemioterapia normale, riducendo gli effetti collaterali.

Un raro tumore metastatico del peritoneo è lo *pseudomixoma*, derivante da carcinomi mucosecarnenti appendicolari (90% dei casi) o ovarici (7%). In minime percentuali, può derivare anche da tumori del colon, dello stomaco e del pancreas. La sua incidenza annuale è stimata intorno a 1 caso su 1.000.000/anno, con una prevalenza nel sesso femminile e una diagnosi effettuata solitamente dopo i 40 anni. Lo pseudomixoma peritoneale appare come una massa sessile o pedunculata di consistenza gelatinosa.

La clinica è caratterizzata da dolore addominale, calo ponderale, sintomi urinari, stipsi e vomito. Il tumore può restare asintomatico per diverso tempo. La diagnosi viene eseguita tramite esame TC o anatomopatologico.

La terapia dello pseudomixoma è chirurgica citoriduttiva associata a chemioterapia e radioterapia. La progressione del tumore è spesso lenta e sono possibili recidive

## Pneumoperitoneo

---

Con il termine pneumoperitoneo si indica una condizione caratterizzata dalla *presenza di aria libera in cavità peritoneale* secondaria di norma alla perforazione di un viscere cavo. Frequentemente la perforazione riguarda un'ulcera gastrica o duodenale, in misura minore intestino tenue e colon. Lo pneumoperitoneo si riscontra con frequenza variabile dal 4 al 15% anche in assenza di perforazioni viscerali.

All'esame obiettivo, la percussione mette in evidenza la scomparsa dell'ottusità dell'aia epatica, dovuta ad accumulo di aria libera. La radiografia diretta dell'addome permette l'identificazione dello pneumoperitoneo e la conferma del sospetto clinico di perforazione di un viscere. In ortostatismo il gas libero appare come una falce iperdiafana in sede sottodiaframmatica.

Talvolta l'endoscopia e gli studi contrastografici del tubo digerente sono capaci di evidenziare l'eventuale sede della perforazione viscerale. La TC dell'addome fornisce importanti informazioni, confermando la presenza di aria libera e, in alcuni casi, identificando il viscere perforato.

Il quadro clinico può essere caratterizzato da febbre, dolore addominale, peritonite e leucocitosi. In caso di perforazione viscerale, pneumoperitoneo e quadro clinico di peritonite è indicato l'intervento chirurgico in urgenza.

Tra le cause non chirurgiche che comportano formazione di pneumoperitoneo si possono elencare recenti interventi chirurgici, sia in laparotomia sia in laparoscopia. Nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica con regimi di pressione positiva intermittente è possibile il passaggio diretto dell'aria dalla cavità toracica a quella addominale attraverso microscopici difetti delle pleure e del diaframma. Condizioni favorevoli sono rappresentate dalla broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e dalla sindrome da distress respiratorio (RDS).

Tra le cause di pneumoperitoneo spontaneo rientra anche la *pneumatosi cistica addominale* o enfisema entero-mesenterico. In questa condizione si osservano cisti intramurali multiple ripiene di gas che possono essere localizzate in ogni segmento del tubo digerente e, in seguito a rottura, dare luogo a pneumoperitoneo. Questa condizione non possiede eziopatogenesi ancora chiara ed è frequentemente associata con BPCO, malattie infiammatorie croniche intestinali e malattie del collagene.

Infine, anche le manipolazioni intestinali in corso di procedure endoscopiche possono provocare il passaggio di aria nella cavità addominale tramite microperforazioni della parete intestinale. Il rischio aumenta in caso di notevole insufflazione d'aria associata a coagulazione estesa e prolungata.

La considerazione di una possibile origine non chirurgica dello pneumoperitoneo e il suo rapido riconoscimento possono ridurre al minimo le laparotomie non necessarie; oltretutto questi pazienti spesso presentano quadri clinici di criticità o importanti malattie di base. È sempre auspicabile un'attesa vigile, prendendo in considerazione le diverse cause di pneumoperitoneo al fine di evitare con successo una laparotomia non necessaria e la morbidità e la mortalità ad essa legate.

## Emoperitoneo

---

Per emoperitoneo si intende la *presenza di sangue libero nella cavità addominale*. Le cause sono molteplici e includono traumi penetranti, rottura di aneurisma dell'aorta addominale, dell'utero o di neoplasie addominali, perforazione di ulcera gastrica o di visceri addominali, gravidanza ectopica, rottura del corpo luteo, coagulazione intravascolare disseminata (CID), lesioni epatiche o spleniche.

Il segno clinico cardine è rappresentato dall'anemia, che si instaura acutamente e impone un trattamento immediato. Se l'emorragia è grave si può manifestare un quadro di shock emorragico. Si utilizza il termine *shock* per descrivere la condizione in cui il flusso ematico verso i tessuti periferici risulta inadeguato al mantenimento delle funzioni vitali. Clinicamente è associato a ipotensione e oliguria. Il dolore non è un sintomo costante e la sua insorgenza dipende dalla causa e dalla sede dell'emorragia. Se la lesione è localizzata al fegato o alla milza, il dolore è localizzato in sede ipocondriale e si può irradiare in aree diverse (per es. in caso di rottura di milza è tipica l'irradiazione alla spalla sinistra, detta *segno di Kehr*). In caso di emoperitoneo, il sangue tende a raccogliersi nel cavo pelvico ed è apprezzabile tramite esplorazione rettale come una massa fluttuante e dolente. La diagnosi si avvale di ecografia e TC che sono in grado di individuare il versamento.

Caratteristiche dello shock ipovolemico dovuto a sanguinamento grave sono: aspetto sofferente o stato mentale alterato, frequenza cardiaca  $> 100$  battiti al minuto, frequenza respiratoria  $> 22$  atti al minuto (o  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg), BE  $< -5$  mEq/L o lattati  $> 4$  mmol, diuresi  $< 0,5$  mL/kg/ora, ipotensione arteriosa. La possibilità di reintegrare la perdita di liquidi tramite un accesso venoso centrale è indispensabile in questi casi. È possibile fare ricorso a trasfusioni di sangue intero o,

in caso di emorragie meno gravi, di plasma expander, soluzione fisiologica o Ringer.

L'ecografia, eseguita da un operatore esperto, è in grado di individuare alterazioni ecostrutturali (ematomi sottocapsulari, intraparenchimali, fratture, lacerazioni) degli organi parenchimatosi. In ogni caso, l'esame TC rappresenta il gold standard, permettendo di individuare lesioni traumatiche, valutarne la gravità e stabilire la gravità dell'emoperitoneo. Una corretta valutazione tramite diagnostica strumentale permette di scegliere il trattamento più indicato.

L'indicazione alla laparotomia in urgenza in caso di emoperitoneo rappresenta ancora argomento di discussione tra gli specialisti. Un approccio conservativo è realizzabile in caso di pazienti emodinamicamente stabili con assenza di lesioni associate. Risulta di fondamentale importanza il monitoraggio continuo dei parametri vitali, il riposo con mobilizzazione non appena le condizioni cliniche lo rendano possibile e il monitoraggio strumentale tramite ecografia e TC. L'angioembolizzazione rappresenta un'opzione terapeutica per i pazienti in terapia conservativa. L'obiettivo è quello di arrestare l'emorragia attiva e prevenire ulteriori sanguinamenti futuri, migliorando in questo modo il successo della terapia.

In tempi recenti, sta trovando sempre più indicazione la terapia conservativa dell'emoperitoneo dovuto a lesioni epatiche o spleniche.

Le emorragie da traumi epatici si arrestano spontaneamente in percentuali variabili dal 50 all'80% e quindi nei traumi epatici con emodinamica stabile si tende a preferire l'atteggiamento conservativo non chirurgico. Fattori che condizionano il successo della terapia conservativa includono la stabilità emodinamica, l'assenza di peritonismo, il basso grado delle lesioni con emoperitoneo < 125 mL. Alcuni studi testimoniano l'efficacia di questo tipo di approccio anche in traumi più gravi.

In caso di traumi alla milza, il trattamento di prima scelta è tradizionalmente quello conservativo nei pazienti pediatrici. Lo scopo è principalmente quello di evitare le conseguenze della splenectomia. La terapia conservativa può essere complicata da nuovi episodi di sanguinamento, formazione di ascessi e pseudoaneurismi.

Nei casi in cui la perdita ematica sia > 1 L esiste indicazione alla laparotomia esplorativa d'urgenza per la terapia dell'emoperitoneo. In questo caso il sangue deve essere trasfuso immediatamente.

## **Lettere suggerite**

Gutierrez A, Lee H, Sands BE. Outcome of surgical versus percutaneous drainage of abdominal and pelvic abscesses in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2283-9.

Kermani TA, Crowson CS, Achenbach SJ, Luthra HS. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective review of clinical presentation, treatment, and outcomes. *Mayo Clin Proc* 2011;86:297-303.

Levy AD, Arnáiz J, Shaw JC, Sobin LH. From the archives of the AFIP: primary peritoneal tumors: imaging features with pathologic correlation. *Radiographics* 2008;28:583-607.

Levy AD, Shaw JC, Sobin LH. Secondary tumors and tumorlike lesions of the peritoneal cavity: imaging features with pathologic correlation. *Radiographics* 2009;29:347-73.

Manzini N, Madiba TE. The management of retroperitoneal haematoma discovered

- at laparotomy for trauma. *Injury* 2014;45:1378-83.
- Martin LC, Merkle EM, Thompson WM. Review of internal hernias: radiographic and clinical findings. *Am J Roentgenol* 2006;186:703-17.
- Rout S, Renehan AG, Parkinson MF et al. Treatments and outcomes of peritoneal surface tumors through a centralized national service (United kingdom). *Dis Colon Rectum* 2009;52:1705-14.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:133-64.
- van der Wal JB, Jeekel J. Biology of the peritoneum in normal homeostasis and after surgical trauma. *Colorectal Dis* 2007;9:9-13.
- Van Oudheusden TR, Grull H, Dankers PY, De Hingh IH. Targeting the peritoneum with novel drug delivery systems in peritoneal carcinomatosis: a review of the literature. *Anticancer Res* 2015;35:627-34.
- Weldon MJ, Joseph AEA et al. Comparison of 99m-technetium hexamethylpropylene-amine oxide labelled leucocyte with 111-indium tropolonate labeled granulocyte scanning and ultrasound in the diagnosis of intra-abdominal abscess. *Gut* 1995;37:557-64.

# Fegato

R. Dionigi, A. Benevento

### Embriologia

Il fegato si forma a partire dalla quarta settimana di vita intrauterina come un'estroflessione diverticolare del pavimento ventrale dell'endoderma dell'intestino primitivo a livello della sede che corrisponderà alla formazione del duodeno. La porzione caudale del diverticolo dà origine al dotto cistico e alla colecisti; la porzione cefalica dà invece origine a una massa cellulare (il parenchima epatico) che si estende ventralmente nel mesoderma splancnico del *septum transversum*. Parte di questo setto dà origine al diaframma, mentre la porzione inferiore è la sede di formazione del fegato. L'ammasso cellulare endodermico che darà origine alle cellule epatiche è circondato da un ricco plesso capillare posto tra la vena vitellina sinistra (che proviene dal sacco vitellino) e la vena vitellina destra (che va all'abbozzo cardiaco) in stretta connessione con la vena ombelicale (che proviene dalla placenta). In seguito le vene vitelline diverranno la vena porta e le vene sovraepatiche, mentre la vena ombelicale si oblitera andando a costituire il legamento rotondo che connette il fegato all'ombelico e quindi alla parete addominale.

Le cellule endoteliali del plesso capillare daranno origine alle cellule di Kupffer; dal mesenchima origina il tessuto connettivo che andrà a formare la capsula di Glisson e le diramazioni connettivali periportalì. I capillari biliari e i dotti intraepatici si formano a partire dalla quinta-setta settimana di vita.

### Anatomia

## Anatomia microscopica

Il fegato è ricoperto da una sottile lamina di collagene e fibre elastiche contenente terminazioni nervose sensitive (*capsula di Glisson*): essa si estende nel parenchima attorno alle strutture vascolari e biliari che costituiscono gli spazi portal; le vene sovraepatiche non sono invece ricoperte dalla glissoniana.

Il parenchima epatico è costituito da una massa spongiosa di cellule epatiche poste in stretta connessione con una complessa rete capillare costituita dai *sinusoidi*. I sinusoidi differiscono dai capillari classici per la presenza sull'endotelio di fagociti specializzati (*cellule di Kupffer*) e per una maggiore permeabilità alle macromolecole. All'esame microscopico il parenchima epatico appare suddiviso in *lobuli*; al centro del lobulo è presente una struttura venosa tributaria del sistema sovraepatico che porta il sangue filtrato dal fegato al cuore destro attraverso la vena cava inferiore. Alla periferia, in connessione con altri lobuli, è presente il cosiddetto *spazio portale*, rivestito da connettivo, che contiene le ramificazioni della vena porta, dell'arteria epatica e dei dotti biliari. Le ramificazioni vascolari vanno a formare i sinusoidi epatici; i dotti biliari originano come fini canalicoli che sono parte della membrana cellulare degli epatociti (Fig. 22.1).

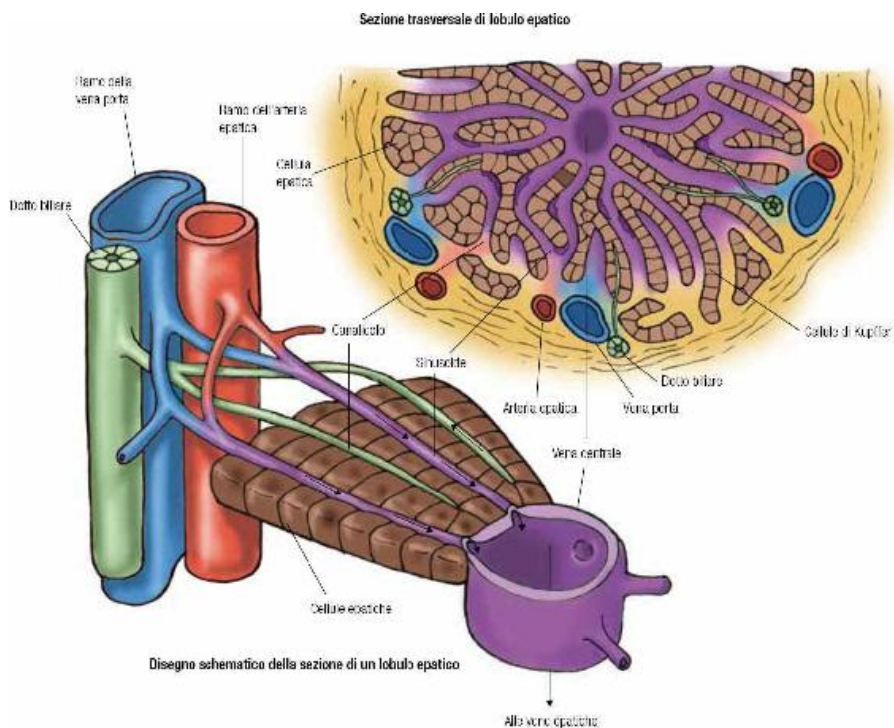


**Fig. 22.1.** Nella sezione di un lobulo epatico sono illustrati i sinusoidi epatici, la sede delle vene epatiche, le cellule epatiche (epatociti), i rami della vena porta e dell'arteria epatica.



## Anatomia topografica

Il peso del fegato nell'individuo adulto sano è di 1.200-1.600 g. Il fegato è sito in posizione sottodiaframmatica destra e occupa l'ipocondrio destro e l'epigastrio.

È fissato alle strutture circostanti da una serie di legamenti che, durante interventi resettivi, devono essere sezionati per ottenere la completa mobilizzazione del viscere:

- il **legamento falciforme** trattiene il fegato al diaframma e alla parete addominale continuandosi nel *legamento rotondo* sino all'ombelico;
- i **legamenti gastroepatico ed epatoduodenale** fanno parte del piccolo omento che si estende dal fegato verso la piccola curva gastrica e il duodeno prossimale. Essi contengono l'arteria epatica, la vena porta e la via biliare principale, oltre a strutture linfatiche e plessi nervosi (Fig. 22.2);
- i **legamenti coronari** destro e sinistro, anteriore e posteriore sono formati dalle riflessioni del peritoneo viscerale sul diaframma;
- i **legamenti triangolari** destro e sinistro derivano dalla fusione dei foglietti peritoneali dei legamenti coronarici anteriori e posteriori a livello del bordo destro e sinistro del fegato.

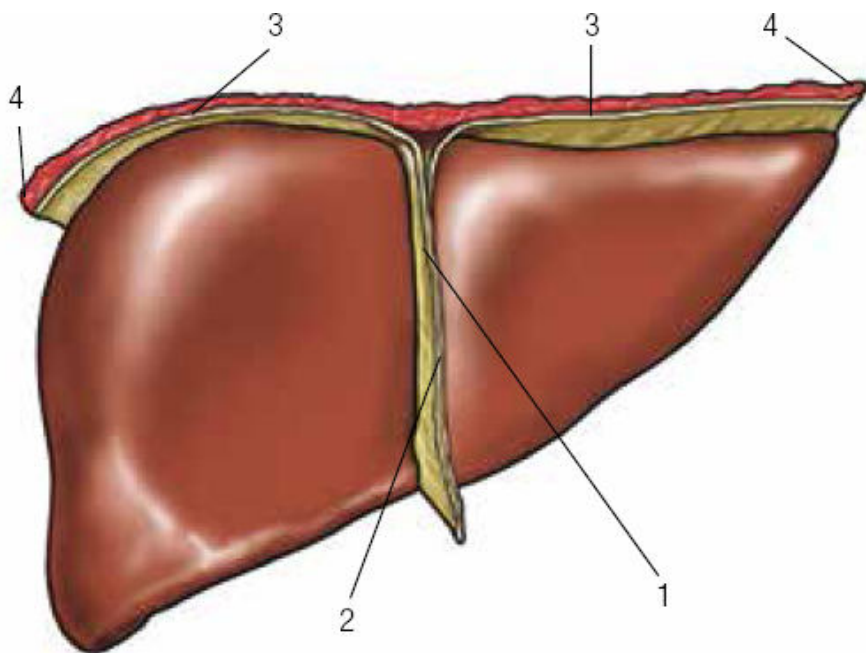


**Fig. 22.2.** Legamenti del fegato: (1) falciforme; (2) rotondo; (3) coronario; (4) triangolare.

Il legamento falciforme divide la faccia superiore del fegato in due

lobi, destro e sinistro.

Sulla faccia inferiore del fegato sono presenti degli avvallamenti creati dal contatto con gli organi sottostanti: colon destro, duodeno e rene a destra, stomaco a sinistra. La presenza della scissura longitudinale sinistra (che corrisponde al legamento falciforme della faccia superiore), della scissura longitudinale destra (che corrisponde all'asse colecisti-cava) e dell'asse ilare trasversale (che contiene l'arteria epatica, la vena porta e il dotto epatico comune) crea sulla faccia inferiore del fegato un'immagine ad H che demarca due lobi addizionali, definiti lobo quadrato (anteriore) e lobo caudato (posteriore) (Fig. 22.3).

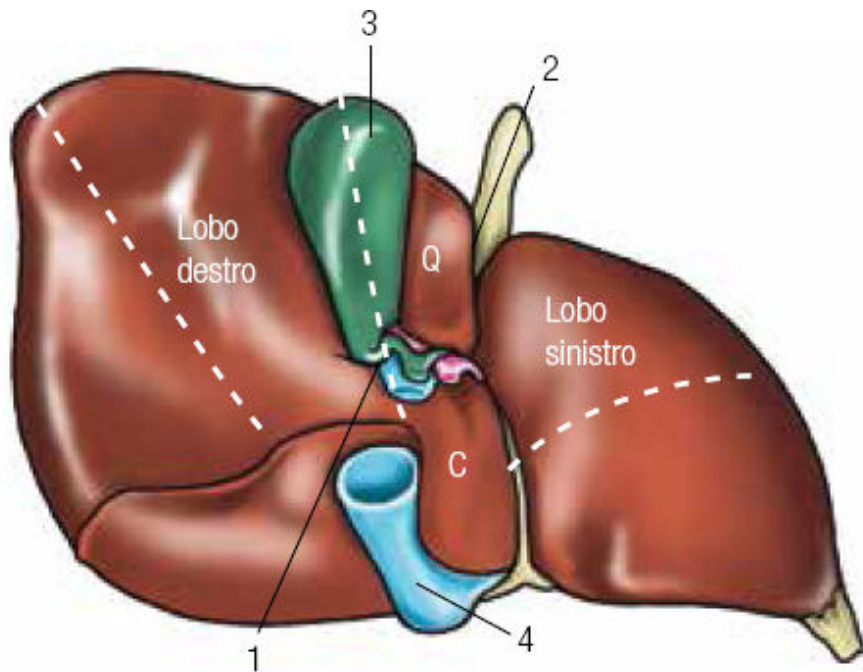


**Fig. 22.3.** Faccia inferiore del fegato. Lobo destro e sinistro, lobo quadrato (Q) e lobo caudato (C); (1) ilo epatico; (2) solco ombelicale; (3) colecisti; (4) vena cava inferiore.

### Anatomia funzionale e chirurgica

Questa suddivisione in lobi secondo l'anatomia classica topografica non è corretta dal punto di vista funzionale e quindi chirurgico.

Il fegato infatti, similmente al polmone, viene suddiviso in segmenti sulla base della ramificazione portale, arteriosa e biliare; ognuno dei segmenti ha quindi un proprio peduncolo vascolare che lo rende un'unità a sé stante. Il sistema venoso sovraepatico drena il sangue da segmenti epatici contigui, intersecandosi quindi con il sistema portale. La conoscenza della suddivisione anatomica su criteri funzionali è la

base delle moderne tecniche di chirurgia resettiva epatica.

La proiezione sulla superficie superiore del fegato del decorso della vena sovraepatica media (*scissura portale principale* corrispondente alla linea ideale che congiunge il margine sinistro della cava al fondo della colecisti) divide il fegato in due emifegati destro e sinistro, dotati di apporto vascolare e biliare autonomo. I due emifegati sono a loro volta divisi in due settori (secondo la nomenclatura descritta da Coinaud nel 1957) dalle scissure portali destra e sinistra.

La *scissura portale destra* corrisponde al decorso della vena sovraepatica destra e si proietta su una linea ideale che dal margine destro della cava si porta anteriormente nel punto di mezzo tra il margine destro del fegato e il margine destro della colecisti (Fig. 22.4).

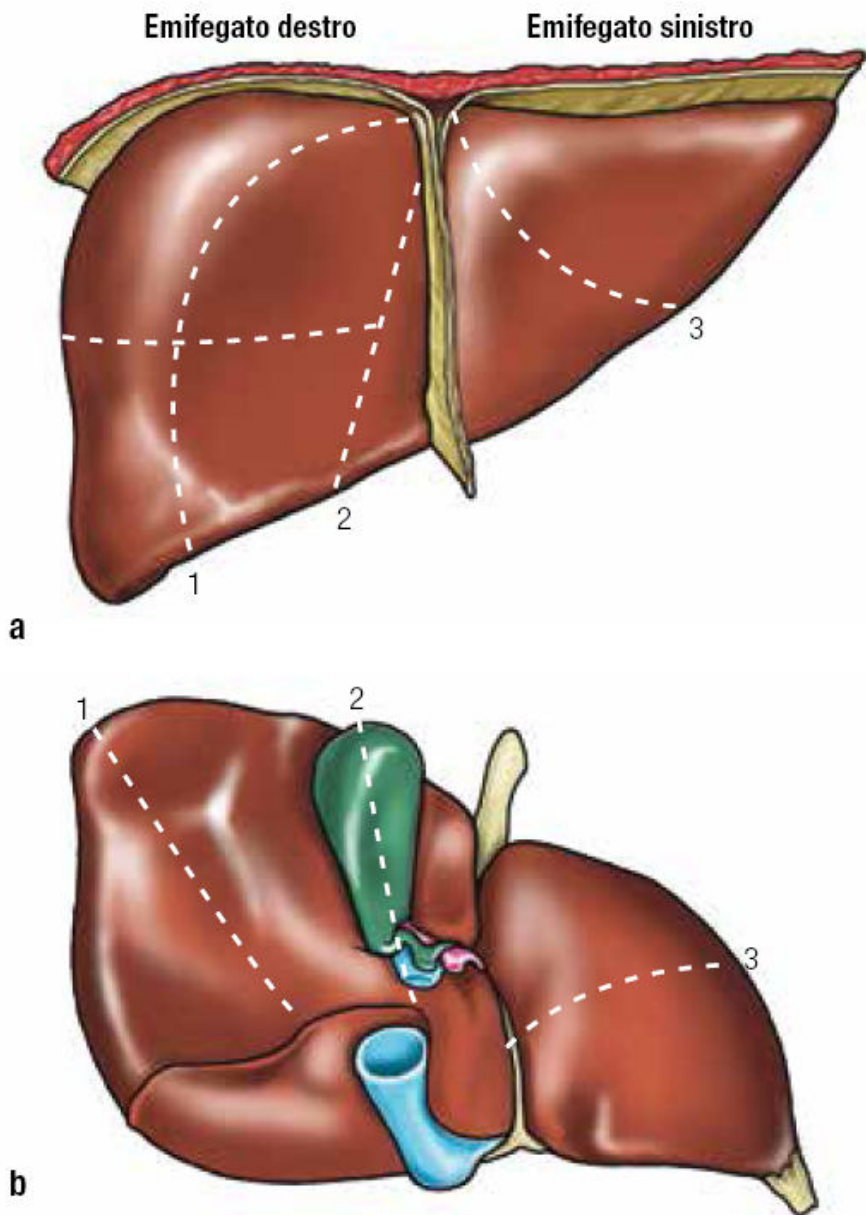


**Fig. 22.4.** Rappresentazione sulla faccia superiore (a) e inferiore (b) del fegato delle scissure portalì e della suddivisione in segmenti: (1) scissura portale destra; (2) scissura portale principale o mediana; (3) scissura portale sinistra.

La *scissura portale sinistra* corrisponde al decorso della vena sovraepatica sinistra e si proietta su una linea ideale che dal margine sinistro della cava raggiunge il punto di mezzo del margine sinistro del fegato.

I due settori destri sono a loro volta divisi ognuno in due segmenti: il settore antero-mediale nel segmento inferiore (V) e superiore (VIII); il settore postero-laterale nel segmento inferiore (VI) e superiore (VII).

Dei due settori sinistri, il settore anteriore è diviso in due segmenti dal legamento falciforme: il segmento mediale (IV) e il segmento laterale (III); il settore posteriore è invece costituito da un unico segmento (II) (Fig. 22.5).

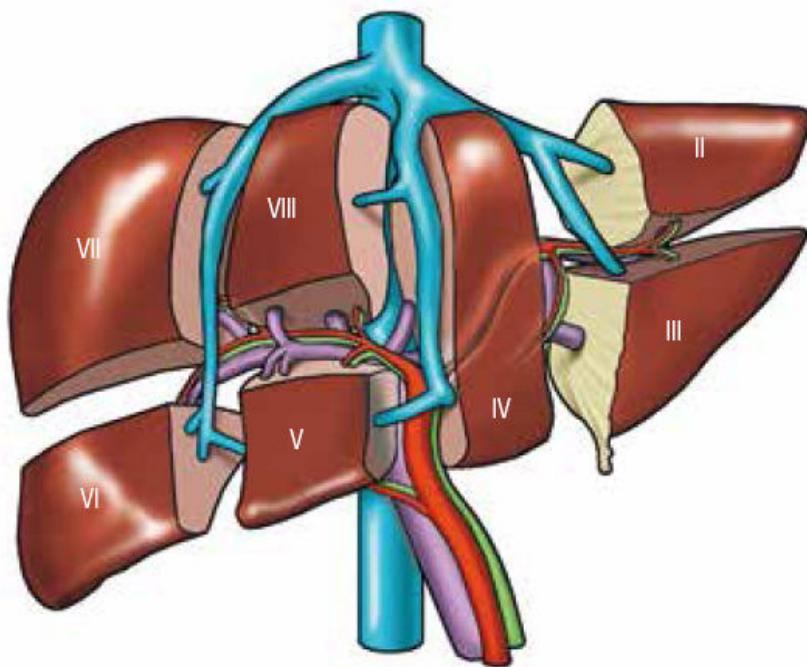


**Fig. 22.5.** Suddivisione funzionale del fegato in segmenti secondo Coinaud.

Il lobo di Spigelio, o lobo caudato, o segmento I, è un segmento autonomo indipendente dalla suddivisione portale o sovraepatica; riceve apporti vascolari dal sistema destro e sinistro, mentre le sue vene epatiche drenano direttamente nella vena cava inferiore.

La suddivisione qui descritta secondo Coinaud viene utilizzata dagli autori di lingua francese, mentre gli autori di lingua anglosassone seguono la nomenclatura di Goldsmith e Woodburne (1957), in cui i settori descritti sono chiamati segmenti, e i segmenti sono definiti subsegmenti. Questa differenza di nomenclatura genera spesso confusione nella definizione della sede di lesioni epatiche e nella descrizione degli interventi di resezione.

## **Vascolarizzazione, drenaggio linfatico e innervazione**

■ **Arteria epatica comune:** origina dal tripode celiaco assieme

all'arteria gastrica di sinistra e all'arteria splenica; da qui si dirige al fegato nel piccolo omento, essendo posta a sinistra del coledoco e anteriormente rispetto alla vena porta. Dopo aver dato tre rami principali – l'arteria gastroduodenale, la sopraduodenale e la gastrica di destra – si divide in due rami, destro e sinistro. Il ramo destro passa dietro il dotto epatico comune e dà origine all'arteria cistica. Variabili anatomiche sono presenti nel 40% dei casi (Fig. 22.6).

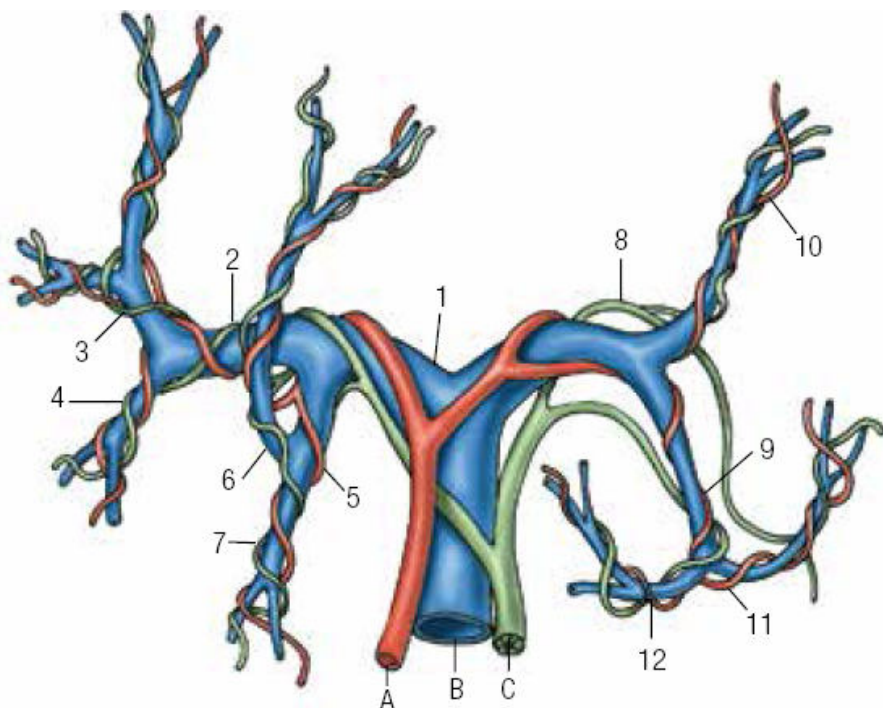


**Fig. 22.6.** Rappresentazione schematica della vascolarizzazione del fegato: (A) arteria epatica; (B) vena porta; (C) via biliare; (1) peduncolo destro di I ordine; (2) peduncolo laterale destro di II ordine; (3) peduncolo per il segmento VII; (4) peduncolo per il segmento VI; (5) peduncolo paramediano destro; (6) peduncolo per il segmento VIII; (7) peduncolo per il segmento V; (8) peduncolo sinistro di I ordine; (9) peduncolo paramediano sinistro di II ordine; (10) peduncolo laterale sinistro di II ordine (segmento II); (11) peduncolo per il segmento III (corno sinistro del recesso di Rex); (12) peduncolo per il segmento IV (corno destro del recesso di Rex).

■ **Vena porta:** confluisce al fegato il sangue proveniente dallo stomaco, da tutto l'intestino, dal pancreas e dalla milza. Origina posteriormente alla testa del pancreas dall'unione della vena mesenterica superiore con la vena splenica; nel legamento epatoduodenale è sita in un piano posteriore rispetto all'arteria e al coledoco.

Le diramazioni di I, II e III ordine intraparenchimali dell'arteria



epatica, della vena porta e delle vie biliari si distribuiscono rispettivamente ai due emifegati, ai quattro settori epatici e ai sette segmenti. Il segmento I, come già detto, ha una vascolarizzazione autonoma.

Il sistema di efflusso venoso del fegato origina dalle vene centrolobulari, le quali drenano nelle sublobulari e quindi nelle tre vene sovraepatiche maggiori che separatamente, o spesso confluenndo tra di loro, si portano nella vena cava a livello diaframmatico. Sono inoltre presenti alcune vene epatiche minori, come quelle provenienti dal segmento I, che sboccano separatamente nella cava inferiore.

■ **Vene sovraepatiche:** la *vena sovraepatica destra* drena il sangue refluo dei due settori destri del fegato (segmenti V, VI, VII e VIII); la *vena sovraepatica media* riceve sangue dal settore anteriore destro (segmenti V e VIII) e dal settore mediano sinistro (segmento IV); la *vena sovraepatica sinistra* dai due settori sinistri (II, III e IV) (**Fig. 22.7**).

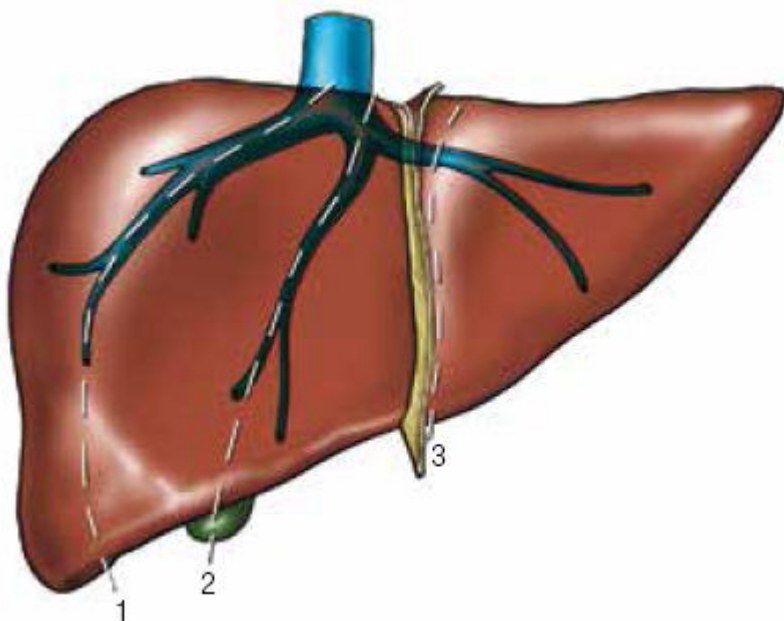


**Fig. 22.7.** Proiezioni della vena sovraepatica destra (1), media (2) e sinistra (3) sulla faccia superiore del fegato.

■ **Drenaggio linfatico:** segue la ramificazione dei dotti biliari dagli spazi portalì, alla periferia dei lobuli, sino all'ilo epatico; da qui i collettori linfatici si dirigono lungo il piccolo omento alla *cisterna chyli*. I linfonodi tributari di questo sistema si trovano a livello dell'ilo epatico, lungo il piccolo omento e sono connessi con i linfonodi del

tripode celiaco, della vena cava inferiore e sopraduodenali. Altri linfatici seguono il decorso delle sovraepatiche, attraversano il diaframma e sboccano nel dotto toracico.

■ **Innervazione del fegato:** consiste in fibre simpatiche provenienti dal VII al X ganglio spinale toracico. Le fibre simpatiche passano attraverso il ganglio celiaco e formano un plesso a livello dell'ilo portale, seguendo poi la distribuzione vascolare e biliare intraepatica degli spazi portalì. L'innervazione parasimpatica è fornita dai nervi vaghi destro e sinistro. L'innervazione afferente viaggia nei nervi splanchnici e nel nervo frenico destro.

## Drenaggio biliare

L'anatomia dell'albero biliare è descritta nel [Capitolo 23](#).

## Fisiologia

### Funzioni metaboliche

In confronto a quelle degli altri organi, le funzioni del fegato sono di gran lunga le più numerose e complesse, e in parte ancora sconosciute.

La maggior parte delle sostanze di interesse vitale viene sintetizzata, elaborata, immagazzinata, catabolizzata ed escreta dal fegato, che risulta così avere un ruolo centrale nelle varie vie metaboliche. Verranno di seguito schematicamente riportate alcune delle più importanti funzioni metaboliche svolte dal fegato.

■ **Sintesi ed escrezione della bile:** cfr. [Capitolo 23](#).

■ **Metabolismo glucidico:** il fegato, unitamente al tessuto muscolare, è la principale sede di deposito dei carboidrati. I carboidrati vengono immagazzinati sotto forma di glicogeno, a partire da esosi e pentosi assorbiti nell'intestino, mediante un meccanismo enzimatico detto gluconeogenesi. Il glicogeno viene successivamente trasformato, mediante glicogenolisi, in glucosio, quando l'organismo ne fa richiesta.

■ **Metabolismo lipidico:** gli acidi grassi, gli acidi neutri, il colesterolo e i suoi esteri, i fosfolipidi, sono sintetizzati, immagazzinati (in parte) ed eliminati principalmente dal fegato. Dopo l'assorbimento a livello intestinale, gli acidi grassi e il colesterolo vengono complessati a livello epatico a costituire le lipoproteine, con dei vettori specifici che ne permettono il trasporto nel torrente circolatorio. Le lipoproteine consentiranno una ridistribuzione dei lipidi ai diversi tessuti periferici.



Il fegato utilizza anche direttamente gli acidi grassi, trasformandoli in composti a quattro atomi di carbonio (corpi chetonici) e a due atomi di carbonio (acetato attivo). Anche il glicerolo, derivato dal catabolismo dei trigliceridi in acidi grassi a catena lunga, viene trasformato in acetato attivo, e viceversa. Infine il fegato è il luogo principale di sintesi ed esterificazione di colesterolo endogeno, oltre a essere deputato, unico organo, al suo smaltimento.

■ **Metabolismo proteico:** la sintesi proteica avviene nel fegato a partire dagli aminoacidi. Questi ultimi vengono assorbiti a livello intestinale direttamente sotto tale forma oppure elaborati da composti non azotati (acido ossalacetico, acido piruvico e i loro precursori) attraverso un processo enzimatico detto transaminazione. Sempre a partire dagli aminoacidi il fegato è in grado di produrre, per deaminazione, zuccheri e acidi grassi. Nel fegato, dunque, gli aminoacidi vengono assemblati in proteine, che verranno poi rese più specifiche per il compito cui sono deputate mediante aggiunta di particolari gruppi prostetici di varia natura: acidi nucleici, glucidi, lipidi, sostanze colorate ecc. Vengono così ottenute proteine strutturali, anticorpali, di trasporto, nucleoproteine, ormoni peptidici, enzimi, fattori della coagulazione ecc. Il fegato è l'unico organo in grado di produrre albumina e  $\alpha$ -globuline plasmatiche, oltre a  $\beta$ - e  $\gamma$ -globuline. Il prodotto terminale del metabolismo proteico è l'urea.

■ **Fattori della coagulazione:** i fattori della coagulazione sono una particolare classe di proteine che intervengono nei meccanismi dell'emostasi. Il fegato è il principale produttore di fibrinogeno, protrombina, fattori V, VII, VIII, IX, X, XI, XII. Per alcuni di essi (protrombina, fattori VII, IX, X) è inoltre necessaria la presenza di sufficienti quantità di vitamina K. Il fegato interviene poi direttamente nei meccanismi che controllano la coagulazione rimuovendo dal torrente circolatorio gli attivatori del plasminogeno e prevenendo così una fibrinolisi incontrollata.

■ **Metabolismo vitaminico:** il fegato è il principale luogo di deposito e utilizzo delle vitamine. Una volta assunte con la dieta, per divenire attive, esse devono essere più o meno rimaneggiate e quindi affiancate agli enzimi di cui risultano essere attivatori o catalizzatori.

## **Funzione detossificante**

Il fegato è, insieme all'emuntorio renale, il principale organo deputato alla rimozione dal sangue di tutte le scorie metaboliche dell'organismo che in esso si accumulano al passaggio nei tessuti. Esse possono essere di origine endogena (per es. ormoni steroidei, metalli derivati da

degradazione proteica ecc.) o esogena (farmaci e sostanze chimiche); queste sostanze vengono inattivate, rese solubili o degradate attraverso svariati meccanismi di riduzione, ossidazione, acetilazione, metilazione, esterificazione e coniugazione.

## **Funzione immunitaria**

La partecipazione del fegato alle attività del sistema immunitario è mediata dalle cellule di Kupffer, costituenti del sistema reticolo-endoteliale. Esse fanno del fegato un efficiente filtro che rimuove dal circolo ematico batteri, pigmenti e altre scorie.

## **Emodinamica**

Misure dirette e indirette del flusso nel fegato hanno dimostrato che esso riceve circa un quarto della gittata cardiaca; di tale quantità un quarto proviene dall'arteria epatica e tre quarti provengono dalla vena porta. Nel complesso si ha un flusso di sangue di circa 1.500 mL/min.

La pressione del sangue nel circolo arterioso epatico corrisponde a quella sistemica; quella nella vena porta è di 7-10 mmHg. Nei sinusoidi epatici, dove i due circoli vengono a contatto, la pressione è di 2-6 mmHg, e scende a 1-5 mmHg a livello delle vene sovraepatiche. Ne deriva un gradiente pressorio che orienta e mantiene il flusso ematico in direzione del cuore.

Nel complesso, il 25-30% in volume del fegato è costituito da sangue e circa la metà di questo sangue può essere rapidamente messa in circolo dal fegato quando la situazione lo richieda. Risulta chiaro come il fegato (e più in generale il distretto splancnico) giochi un ruolo fondamentale nell'omeostasi volemica.

Le modificazioni di circolo sono sotto il controllo neurormonale (innervazione epatica e catecolamine); i due sistemi arterioso e portale sono integrati in modo da mantenere reciprocamente e costantemente una sufficiente irrorazione epatica.

Il fegato presenta altresì un'elevata capacità di estrazione di ossigeno da qualsiasi substrato.

## **Rigenerazione epatica**

La capacità rigenerante del parenchima epatico è un fenomeno di fondamentale significato biologico la cui conoscenza è la base necessaria per lo studio e il trattamento delle malattie del fegato.

L'epatocita normale di un fegato adulto mostra un minimo ritmo di duplicazione di DNA, con basso indice mitotico e una vita media paragonabile a quella di un individuo adulto. La distruzione o la rimozione di una parte del parenchima dà l'avvio a un'attività

mitotica e a un ritmo rapido di replicazione del DNA tale per cui, nel volgere di settimane o mesi, si assiste a un processo di ipertrofia compensatoria del parenchima residuo sino al ripristino della massa globale, con un recupero totale di tutte le funzioni metaboliche.

In seguito alla rimozione dei due terzi del fegato si assiste alla completa rigenerazione dell'organo in circa 15-20 giorni nel ratto e in circa 2-3 mesi nell'uomo, sempre che il fegato residuo sia normale. Il processo di rigenerazione prosegue sino a che lo spazio a disposizione nell'addome non viene occupato da questa ipertrofia compensatoria. Le cellule in cui si osservano i processi mitotici non sono nuove cellule staminali, ma epatociti maturi. Il processo di rigenerazione epatica avviene più lentamente qualora il fegato sia deconnesso dal sistema venoso portale. Ciò farebbe presumere la presenza di un fattore epatotrofico esterno al fegato che vi giunge con il sangue portale. La rimozione di una parte di parenchima comporterebbe un maggiore afflusso di sangue portale al fegato residuo e quindi l'attivazione del processo rigenerativo.

Alcuni studi hanno dimostrato come sia importante l'afflusso di sangue venoso di provenienza pancreatica, proponendo l'insulina e il glucagone quali sostanze ormonali a effetto epatotrofico. Si può quindi ritenere che nel processo di rigenerazione epatica siano implicati vari fattori, la cui natura però è ancora da determinare.

Molteplici sono gli studi che hanno cercato di identificare il fattore responsabile del segnale di inizio e di regolazione di questo intenso processo rigenerativo. Varie ipotesi sono state formulate sull'esistenza di un *fattore epatotrofico* presente nel fegato normale e stimolato dalla perdita di tessuto epatico; un'altra ipotesi riguarda la possibile rimozione di un fattore inibente la moltiplicazione dell'epatocita in conseguenza della riduzione del parenchima totale. L'attivazione di questi fattori potrebbe essere mediata dalla variazione dell'omeostasi interna del volume ematico del fegato.

## Quadro clinico

L'indagine anamnestica che precede l'esame obiettivo deve indagare sull'eventuale presenza di sintomi da riferire ad alterazioni di una delle seguenti funzioni epatiche:

- *funzione digestiva*: inappetenza, pesantezza postprandiale, dispepsia (soprattutto per i cibi grassi), flatulenza, calo ponderale;
- *funzione emocateretica*: subittero o ittero franco scleromucocutaneo associato o meno a prurito; ipo- o acolia delle feci e ipercromia delle urine;
- *funzione detossificante*: perdita della libido, ginecomastia e perdita

della normale peluria da iperestrogenismo nel maschio; segni di accumulo di quei farmaci catabolizzati a livello epatico;

- *funzione emocoagulativa*: raramente avvertibile dal paziente se non come sanguinamenti accidentali (epistassi, ecchimosi).

Una patologia epatica può esprimersi attraverso un gran numero di manifestazioni cliniche, variamente associate. Si possono registrare sintomi vaghi e aspecifici come anoressia, nausea, sindrome dispeptica, calo ponderale, alterazioni delle abitudini intestinali, astenia. Più frequentemente i sintomi e segni sono chiaramente e direttamente correlabili con alterazioni delle funzioni epatiche metaboliche e di deposito.

I segni clinici più frequentemente rilevabili in presenza di una malattia del fegato (Tab. 22.1) sono i seguenti.

**Tab. 22.1.** Sintomi e segni riscontrabili nelle malattie del fegato.

### **Sintomi**

Ittero, urine ipercromiche, prurito  
Epatomegalia  
Splenomegalia  
Astenia  
Distensione addominale superiore  
Agoalini stellati  
Eritema palmare  
Eritema nodulare  
Eritema nodulare  
Disturbi mentali, amnesia, confusione mi  
Bilancio della massa muscolare  
Raffreddore ed epistassi  
Ginecomastia, atrofia testicolare, perdita dei peli  
Porpora

■ **Ittero**: cfr. [Capitolo 23](#).

■ **Epatomegalia**: l'aumento di volume del fegato può essere sostenuto da varie cause:

- congestione venosa di origine cardiocircolatoria (scompenso congestizio, pericardite costrittiva, insufficienza tricuspidale, ostruzione della vena cava inferiore o delle vene sovraepatiche, come nella sindrome di Budd-Chiari);
- processi degenerativi come la cirrosi, le epatiti chimiche o farmacologiche;
- malattie da accumulo, quali la steatosi, l'amiloidosi, l'emocromatosi e le gangliosidosi;
- infezioni virali (epatite virale), batteriche (ascessi piogenici, lue, tubercolosi, brucellosi), protozoarie (ascessi amebici, echinococchi, leptospirosi);
- ostruzione delle vie biliari da litiasi intra- ed extraepatica, da

stenosi del coledoco, da neoplasie pancreatiche e delle vie biliari;

- tumori primitivi (epatomi, colangiocarcinomi) e secondari (metastasi, leucemie, linfomi).

■ **Ascite:** è tipica, ma non esclusiva, delle epatopatie, in particolare di quelle croniche. La sua presenza dipende dalla coesistenza di alcune condizioni: aumento della pressione venosa portale; ipoalbuminemia da diminuita sintesi epatica; aumentata produzione e trasudazione epatica di linfa; squilibrio idroelettrolitico, generalmente di origine iperaldosteronica secondaria (Tab. 22.2).

**Tab. 22.2.** Cause di ascite.

#### **Da ridotta eliminazione di liquidi**

- Ipertensione venosa portale
  - Cirrosi (da epatiti virali, alcolica, biliare primaria e secondaria, cardiaca, malattia di Wilson, deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina)
  - Schistosomiasi
  - Trombosi della vena porta
- Ipertensione delle vene epatiche
  - Sindrome di Budd-Chiari
  - Ostruzione (alta) della vena cava inferiore
- Ipoalbuminemia
- Ostruzione linfatica (ascite chilosa)

#### **Da aumentata produzione di liquidi**

- Tumori maligni addominali
- Ascite pancreatica
- Malattie ginecologiche
- Infettiva (tubercolare, parassitaria)

#### **Di altra origine**

- Dialisi
- Mixedema

■ **Ipertensione portale:** è una delle più gravi conseguenze di alcune epatopatie (soprattutto cirrosi epatica). Si associa alla presenza di formazioni varicose esofagee, emorroidarie e sottocutanee nella regione ombelicale, ovvero nelle sedi di shunt (cfr. Cap. 24) tra circolazione sistemica e portale.

■ **Encefalopatia epatica:** è un complesso di alterazioni neuropsichiche dovute alla disfunzione epatocellulare e agli shunt artero-venosi che si vengono a creare nel fegato a scopo decompressivo.

Si ha così l'accumulo di sostanze dannose quali ammonio, tossine di origine intestinale e particolari aminoacidi aromatici che agirebbero come falsi neurotrasmettitori a livello delle terminazioni adrenergiche.

Nell'epatopatico cronico è evidente la contrapposizione tra l'addome disteso e la magrezza di arti e torace, così come la presenza di ittero e di disturbi del microcircolo periferico (eritema palmare, *spider naevi*, soffusioni ecchimotiche). Solamente nei casi più gravi sono invece presenti alterazioni della coscienza, iporeflessia e ipoeccitabilità, *flapping tremor* e *foetor epaticus*.

■ **Ispezione:** è diretta alla rilevazione dello stato nutrizionale del paziente, della presenza di ittero, di circoli collaterali venosi addominali, degli angiomi stellati e di eventuali soffusioni ecchimotiche, di eritema palmare e di tremori; solo in individui molto magri è possibile notare all'ispezione, durante la fase di inspirazione forzata, un fegato notevolmente aumentato di volume che deborda sotto l'arcata costale destra. La presenza di ascite può essere sospettata quando l'addome si presenti diffusamente disteso, con aspetto svasato sui fianchi (addome "batraciano"), in individui che peraltro mostrano una netta riduzione delle masse muscolari.

■ **Palpazione:** è di grande utilità. Stando alla destra del paziente, posto in posizione supina e rilassata, l'esaminatore inizia la palpazione dai quadranti inferiori dell'addome per poi risalire verso l'ipocondrio destro, dove esplora il margine del fegato, i suoi limiti, la sua superficie, la sua consistenza e l'eventuale dolorabilità (Fig. 22.8). Esistono due tecniche differenti per eseguire questa manovra. Si pone la mano destra a piatto sull'addome, con le dita unite dirette verso l'arcata costale, e la si affonda con dolcezza spingendola verso l'alto mentre il paziente esegue un'inspirazione profonda. Questa manovra consente la discesa del fegato, spinto dall'escursione del diaframma verso il basso; i polpastrelli delle dita possono così apprezzare il margine epatico. Una palpazione bimanuale, cioè con una mano sovrapposta all'altra, può essere utile in caso di soggetti molto robusti, o per l'esplorazione di masse profonde.



**a**



**b**

**Fig. 22.8.** Metodo di palpazione del fegato. (a) Palpazione a piatto; (b) manovra di uncinamento dell'arcata costale.

In alternativa si può eseguire la manovra di “uncinamento”: l'esaminatore, posto dietro le spalle del paziente, pone le mani in ipocondrio destro e tenta di percepire il margine epatico affondando le mani ed eseguendo un movimento di flessione delle dita. In taluni casi la discesa del margine libero del fegato è favorita dalla posizione semiseduta del paziente.

Nel soggetto normale il *margine* del lobo epatico destro risulta appena

apprezzabile all'arcata costale e quello di sinistra si palpa in corrispondenza della metà della linea xifo-ombelicale.

Il margine epatico inferiore risulterà apprezzabile alcune dita sotto l'arcata costale in caso di epatomegalia (malattie epatiche, malattie di cuore o di pericardio con stasi circolatoria a monte), in caso di voluminose neoformazioni del fegato e quando l'organo risulti dislocato verso il basso da malattie pleuro-polmonari, da voluminose raccolte sottodiaframmatiche e da ptosi del viscere. Irregolarità grossolane del margine, di norma liscio e leggermente arrotondato, testimoniano la presenza di processi flogistici parassitari, tumorali o disontogenetici; un margine duro e tagliente è tipico della cirrosi in fase iniziale; un margine arrotondato e turgido è presente nelle flogosi o nel "fegato da stasi".

La *superficie* del fegato è, come il margine, liscia. Diviene irregolare nei processi che causano un sovvertimento strutturale dell'organo, come nella cirrosi, mentre risulta nettamente deformata in presenza di processi sostitutivi o di cisti parassitarie (in questo caso la massa può essere fluttuante o deprimibile a seconda del grado di distensione della cisti). La *consistenza* del fegato viene caratteristicamente definita "parenchimatosa". Essa aumenta diffusamente in caso di cirrosi e congestione ematica cronica, in modo più circoscritto nelle neoplasie primitive e secondarie e nei processi infiltrativi o granulomatosi; diminuisce quando si riduce la quota cellulare (atrofia giallo-acuta, epatiti acute) e nelle stasi congestizie acute.

Può infine essere ricercata con una delicata manovra palpatoria la presenza di *pulsatilità*, con le mani poste a piatto l'una sulla superficie anteriore del viscere e l'altra contro le ultime coste. È importante ricordare che la palpazione risulta dolorosa solo quando la capsula glissoniana è distesa per un processo acuto (epatite, stasi congestizia, ascesso epatico).

■ **Percussione:** viene correttamente eseguita dalla linea paravertebrale destra verso l'aa cardiaca, per linee verticali dall'alto verso il basso; ha lo scopo di ricercare la posizione del margine epatico superiore.

Con una percussione leggera sul dito plessimetro, posto parallelamente al margine da delimitare, si ottiene la cosiddetta area di "ottusità assoluta" (cioè l'area occupata dal fegato, senza sovrapposizione del polmone), i cui limiti normali vanno dalla XI costa sulla linea paravertebrale destra alla IX sull'angolo scapolare, alla VII sull'ascellare media, alla V sulla linea parasternale (Fig. 22.9).



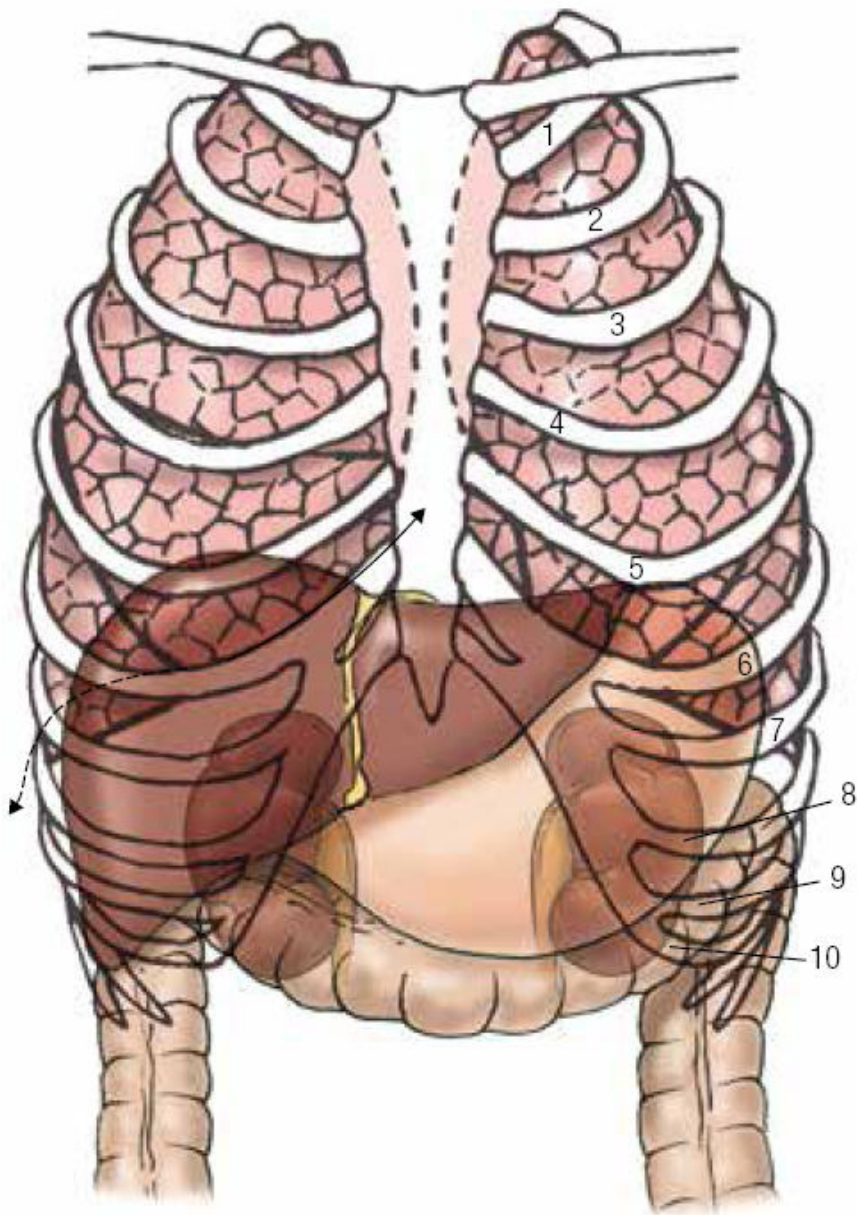


**Fig. 22.9.** Percussione del fegato: l'area in marrone corrisponde all'areadi ottusità epatica divisa dalla freccia in assoluta (inferiore) e relativa (superiore) per la presenza di parenchima polmonare a contenuto aereo. Nel polmone si riscontra il suono chiaro polmonare. Nei visceri addominali circostanti la percussione assume la caratteristica del suono timpanico.

Una percussione eseguita con maggior vigore permette di evidenziare un margine parallelo al precedente ma di 3-4 cm più alto, corrispondente alla proiezione della cupola epatica coperta da

parenchima polmonare, che individua l'area di "ottusità relativa". Si ha una risalita dell'area di ottusità epatica in caso di epatomegalia, di sollevamento dell'emidiaframma destro o del fegato, di versamenti pleurici o di ascessi sovraepatici, di addensamento polmonare nelle zone esaminate. Questa risulta invece dislocata verso il basso in caso di riduzione della massa epatica, di aumento del contenuto aereo del polmone o di pneumotorace; viene completamente abolita e sostituita da suono timpanico quando ci sia presenza di aria libera subfrenica, come nei casi di perforazione di un viscere cavo.

■ **Auscultazione:** è utile per indagare la presenza di soffi vascolari in corrispondenza dell'area epatica, come può avvenire in caso di voluminosi angiomi o epatocarcinomi, per la presenza di importanti shunt artero-venosi. Sfregamenti della cupola epatica con il diaframma si possono auscultare in caso di ascessi epatici e di cisti da echinococco localizzati sulla superficie superiore e quindi aderenti al diaframma.

## Diagnosi funzionale

### Indagini bioumorali

L'integrità anatomica e funzionale del fegato può essere indagata mediante le cosiddette prove di funzionalità epatica: esse sono una serie di test biochimici effettuabili su un campione di plasma. Per la valutazione dello stato fisico degli epatociti si fa ricorso al dosaggio plasmatico di un gruppo di enzimi che si trovano normalmente all'interno delle cellule e sono assenti in circolo, se non in una concentrazione minima dovuta al normale turnover cellulare.

L'innalzamento dei loro livelli plasmatici è quindi un indice attendibile di alterazione della normale permeabilità della membrana cellulare, oltre a essere in linea di massima proporzionale all'entità del danno (che può variare da una semplice sofferenza a una necrosi massiva). Occorre inoltre ricordare che tali dosaggi, pur sensibili, non sono altrettanto specifici, in quanto tali enzimi non sono contenuti solo negli epatociti, ma anche nel tessuto muscolare e in quello osseo, e possono aumentare anche in corso di malattie che comportino un incremento del ricambio cellulare (neoplasie, leucemie, anemie emolitiche).

■ **Transaminasi glutammico-ossalacetica (SGOT: v.n. 0-29 UI/L) e transaminasi glutammico-piruvica (SGPT: v.n. 0-36 UI/L):** sono enzimi citoplasmatici diffusi in molti tessuti e hanno quindi una bassa specificità. Costituiscono unicamente un indice attendibile di danno cellulare. Possono essere maggiormente indicative di danno epatico

quando:

- i valori sono molto elevati (500-1.000 UI/L) e permangono tali per più di 24-48 ore;
- l'aumento maggiore è a carico della SGPT (> specificità);
- la creatin-fosfochinasi (CPK, enzima specifico di necrosi muscolare) è normale.

■ **Fosfatasi alcalina (v.n. 20-28 mUI/mL):** è un enzima sintetizzato dal tessuto osseo, dall'intestino, dal rene e, in minor grado, dagli epatociti. L'elevazione della sua concentrazione sierica è indice di colestasi.

■  **$\gamma$ -glutamyltranspeptidasi ( $\gamma$ -GT: v.n. 6-28 mUI/mL nell'uomo e 4-18 mUI/mL nella donna):** è l'enzima che facilita il trasporto degli aminoacidi attraverso la membrana cellulare degli epatociti. Il suo aumento nel siero è indice di danno cellulare, di colestasi e di tossicità da alcol e/o da farmaci colestatici.

■ **Lattico-deidrogenasi (LDH: v.n. < 200 mUI/mL), leucinamino-peptidasi (LAP: v.n. 19 mUI/mL), aldolasi (v.n. 1-6, 5 mUI/mL), ornitin-carbossitransferasi (OCT: v.n. < 100 mUI/mL):** sono analoghi alle transaminasi e sono tutti indici di grave necrosi epatocellulare.

Un secondo gruppo di esami serve invece a esplorare lo stato funzionale degli epatociti, nei due distinti momenti della sintesi e dell'escrezione.

Le attività sintetiche del fegato sono ovviamente correlate alla presenza nel plasma dei prodotti delle diverse vie metaboliche.

La presenza di un'alterata funzione epatocitaria può essere responsabile di una riduzione nel plasma di quelle proteine ed enzimi sintetizzati unicamente nel fegato.

Sebbene esistano metodi per la determinazione sierica del *fibrinogeno*, dei *fattori V e VIII* e della *protrombina*, essi non sono comunemente utilizzati come indice di danno epatico. Si preferisce infatti ricorrere all'esame dell'**attività protrombinica** (v.n.: 80-100%): una riduzione percentuale che non si corregge con la somministrazione di vitamina K indica una ridotta sintesi epatocellulare; un valore alterato causato da un ridotto assorbimento di vitamina K in corso di colestasi si corregge invece con la somministrazione della vitamina per via parenterale.

I dosaggi della *bilirubinemia totale* (v.n.: 0,8-1,0 mg/100 mL) e *frazionata* (diretta: 0-0,2 mg/100 mL; indiretta: 0,2-0,8 mg/100 mL), *urobilinuria* e il *test di escrezione con bromosulfonftaleina e verde di indocianina* sono utilizzati per la valutazione della capacità escretoria dell'epatocita (cfr. [Cap. 23](#)).

Gli epatociti provvedono all'esterificazione del colesterolo con gli

acidi grassi; una riduzione del *colesterolo esterificato* e del rapporto colesterolo totale:colesterolo esterificato indica un'insufficienza funzionale dell'epatocita.

La *pseudocolinesterasi* (v.n.: 1.900 mUI/L) è un enzima sintetizzato dal fegato: è quindi ridotta in presenza di un danno epatocellulare.

Un altro indice di alterato metabolismo epatico è l'innalzamento dell'*ammoniemia*. Essa deriva in parte dal metabolismo proteico, ma soprattutto, attraverso il circolo portale, dall'intestino, ove è elaborata dalla flora batterica durante la digestione delle proteine alimentari. Deriva in parte anche dai tubuli renali.

Normalmente essa è trasformata nel fegato in urea, prodotto idrosolubile non tossico.

Ogniqualvolta, però, vi sia un deficit a carico del metabolismo epatico, la concentrazione di ammoniaca plasmatica aumenta (va ricordato che la produzione di ammoniaca è favorita dall'alimentazione carnea, dalla somministrazione di aminoacidi, dalle emorragie gastrointestinali, dalla proliferazione della flora batterica intestinale). Si suppone abbia un ruolo preminente nell'encefalopatia epatica e in quella che occasionalmente si osserva dopo derivazione portosistemica.

Sebbene il fegato svolga un ruolo centrale nel metabolismo glucidico, gli esami ematochimici che valutano questa funzione epatica sono di valore limitato nelle malattie epatiche. L'unico ad avere un certo valore nelle diagnosi di disfunzione epatica è il *test di Bauer del galattosio*, che valuta la capacità specifica del fegato di convertire il galattosio in glucosio. Dopo somministrazione per os o per via endovenosa di 40 g di galattosio se ne valuta la clearance dal sangue; normalmente il galattosio scompare dal sangue in circa 1 ora e la sua eliminazione urinaria, nelle prime 4 ore dopo la somministrazione, è < 3 g; un aumento di tale valore nelle urine indica un danno epatocellulare.

Nel siero fetale è presente una globulina, la  *$\alpha$ -fetoproteina*, prodotta dal fegato embrionale e dal sacco vitellino. Questa proteina è presente ancora in piccole quantità nel siero dopo la nascita, ma è assente nell'individuo adulto normale. In una percentuale variabile dal 46 all'82% dei pazienti affetti da carcinoma primitivo del fegato si è riscontrata la presenza di alti valori sierici di  *$\alpha$ -fetoproteina*. Essa pertanto è stata ritenuta un marcatore biologico specifico dei tumori primitivi del fegato.

In effetti la presenza nel siero di  *$\alpha$ -fetoproteina* è stata riscontrata anche in pazienti affetti da tumori embrionici dell'ovaio e del testicolo, in tumori metastatici del fegato, nelle cirrosi, nelle epatiti, nelle colangiti sclerosanti e in alcuni casi di cancro dello stomaco. L'applicazione di nuovi dosaggi radioimmunologici nel siero ha

contribuito a rendere più specifica la metodica, escludendo un discreto numero di falsi positivi.

La proteinemia totale e frazionata e l'elettroforesi sierica forniscono preziose informazioni sulla capacità sintetica dell'epatocita.

I valori sierici delle **proteine totali** (v.n.: 6,3-7,9 g/100 mL), dell'**albumina** (v.n.: 3,2-4,5 g/100 mL) e delle  **$\alpha_1$ -globuline** sono ridotti in situazioni di grave scompenso epatico (cirrosi e neoplasie in fase avanzata); un aumento delle  **$\alpha_2$ -globuline** e delle  **$\beta$ -globuline** è indice di colestasi; un aumento delle  **$\gamma$ -globuline** (prodotte dalle cellule del sistema reticolo-endoteliale) con picco elettroforetico a larga base è indice di un'alterazione dell'attività anticorpopoietica, come si riscontra nei casi di epatite cronica attiva. Infine un'inversione del **rapporto albuminaglobuline** è indice di grave danno parenchimale.

■ **Alterata funzione cellulare:** è rilevabile dalle alterazioni di

- proteinemia totale e frazionata (elettroforesi e protidogramma);
- colesterolo esterificato (rapporto con colesterolo totale);
- ammoniemia;
- bilirubinemia (totale e frazionata);
- attività protrombinica del plasma (tempo di Quick);
- pseudocolinesterasi sierica;
- test di Bauer;
- test di escrezione di BSF.

■ **Necrosi cellulare:** si associa a elevazione di

- bilirubinemia (totale e frazionata);
- SGOT, SGPT, LDH, OCT,  $\gamma$ -GT, aldolasi;
- sideremia.

■ **Colestasi:** induce aumento della concentrazione di

- bilirubinemia (totale e diretta);
- colesterolemia totale;
- LAP,  $\gamma$ -GT, fosfatasi alcalina;
- $\beta$ -globuline;
- urobilinuria;
- cupremia.

## Diagnosi strumentale

La diagnosi di una lesione occupante spazio nel parenchima epatico si è raffinata in questi ultimi anni grazie all'evoluzione tecnologica di metodiche non invasive quali l'ecotomografia, la TC e la RM.

Le indagini radiografiche (colangiografia, arteriografia) hanno perso gran parte del ruolo diagnostico che avevano in passato e sono utilizzate oggi per ulteriori precisazioni sull'anatomia dell'albero biliare, arterioso e venoso, per una migliore definizione strategica di un intervento chirurgico. Ecografia e TC, oltre ad avere un altissimo potere di risoluzione sulle neoformazioni epatiche (riconoscono masse del diametro di 1 cm), sono indagini di basso costo e ripetibili nel tempo, senza rischi per il paziente, quando si voglia seguire a distanza l'evoluzione di una neoformazione benigna (per es. un angioma) o controllare la possibile evoluzione maligna di una malattia epatica a rischio (comparsa di carcinoma su fegato cirrotico).

## **Radiografia diretta dell'addome**

Può mettere in evidenza un'epatomegalia per un aumento dell'ombra epatica in ipocondrio destro e soprattutto la presenza di calcificazioni nell'ambito epatico, riferibili a litiasi intraepatica o pareti calcifiche di cisti da echinococco.

## **Radiografia con mezzo di contrasto del tubo digerente**

L'esofagografia può mettere in evidenza difetti di riempimento a livello della mucosa del tratto terminale dell'esofago; sono solitamente immagini che si riferiscono alla presenza di varici esofagee in pazienti con ipertensione portale. Questa indagine è attualmente sostituita dall'esame endoscopico, ma può essere utilizzata in pazienti defedati ad alto rischio di sanguinamento.

I radiogrammi dello stomaco possono rilevare lo spostamento dello stomaco in senso laterale e posteriore, per la presenza di una massa occupante spazio, soprattutto se a livello del lobo epatico sinistro.

## **Colangiografia**

Questa indagine permette di visualizzare l'anatomia delle vie biliari intra- ed extraepatiche mediante introduzione nelle stesse di mezzo di contrasto radiopaco iodato.

La colangiografia permette di valutare la sede della lesione e, nei casi di patologia neoplastica, la possibile infiltrazione delle vie biliari.

L'indagine può essere eseguita con diverse tecniche.

■ **Colangiografia endovenosa:** il mezzo di contrasto viene introdotto per via venosa ed essendo eliminato dal fegato con la bile, opacizza le vie biliari mettendo in evidenza la presenza di difetti di riempimento (calcoli) o deviazioni dei rami biliari (da compressione estrinseca). È un esame che può essere eseguito solo quando la funzione dell'epatocita sia integra; non deve quindi essere eseguito nel paziente itterico.

■ **Colangiografia percutanea transepatica:** in caso di ittero

ostruttivo per ostacoli meccanici a livello della via biliare principale con dimostrazione ecografica di vie biliari intraepatiche dilatate, il mezzo di contrasto viene introdotto nelle vie biliari attraverso un ago inserito nel fegato per via percutanea. È una tecnica di importanza fondamentale nella valutazione morfologica dell'albero biliare intraepatico qualora l'ostruzione sia serrata e si trovi nel coledoco distale. L'esame permette una perfetta e completa visualizzazione delle ramificazioni di tutto l'albero biliare con la possibilità di evidenziare sia lesioni di tipo compressivo sia di tipo infiltrativo. Questa indagine è controindicata in pazienti con difetti della coagulazione, per la possibile insorgenza di emoperitoneo e/o emobilia legati all'azione traumatica dell'ago. La colangiografia transepatica può essere utilizzata quale terapia palliativa di neoplasie inoperabili stenosanti e infiltranti le vie biliari principali. Il posizionamento di drenaggi a permanenza interni o esterni (cfr. [Cap. 23](#)) o di protesi trans-stenotiche permette una risoluzione dell'ittero e un miglioramento in termini di qualità di vita.

■ **Colangiografia retrograda endoscopica:** ha le stesse indicazioni descritte in precedenza; in questo caso il mezzo di contrasto viene introdotto dopo cateterizzazione selettiva transpapillare del coledoco attraverso un endoscopio a visione laterale introdotto nel duodeno. Anche con questa metodica è possibile posizionare protesi interne trans-stenotiche per una decompressione palliativa delle vie biliari.

■ **Colangiografia intraoperatoria:** questa tecnica viene utilizzata durante un intervento chirurgico; il mezzo di contrasto viene introdotto direttamente nelle vie biliari attraverso il dotto cistico o per puntura diretta del coledoco. Si esegue questa indagine per accertarsi della pervietà e del libero deflusso della bile in duodeno o per controllare possibili perdite di bile da una trancia di resezione epatica dopo intervento demolitivo.

## Ecografia

L'ecografia è la metodica più utilizzata nella diagnosi di malattie epatobiliari, soprattutto nei pazienti con ittero. È una tecnica non invasiva, di basso costo e di rapido impiego; essa peraltro richiede un notevole grado di abilità individuale nell'esecuzione e, soprattutto, nell'interpretazione dei dati, con un'attendibilità che è direttamente proporzionale all'esperienza dell'investigatore.

Nei pazienti itterici l'evidenza di vie biliari dilatate indirizza verso una diagnosi di patologia organica ostruttiva; l'assenza di dilatazione dell'albero biliare induce a pensare a una malattia epatocellulare. In quest'ultimo caso, l'ecografia permette di valutare le dimensioni del

fegato, la regolarità o meno dei margini, la presenza di nodularità diffuse ecogenicamente disomogenee, reperti che si riscontrano nei casi di cirrosi epatica. L'ecografia ha un'elevata sensibilità nella diagnosi di lesioni produttive epatiche e consente un'accurata definizione di sede, dimensioni (è in grado di evidenziare formazioni del diametro minimo di 1 cm), numero e rapporti con strutture vascolari.

Le raccolte di materiale liquido si presentano come aree anecogene nel contesto del parenchima epatico, con un caratteristico cono d'ombra sottostante dovuto al libero passaggio degli ultrasuoni attraverso il mezzo liquido. Le caratteristiche ecografiche del contenuto permettono spesso la differenziazione dei vari tipi di liquido: le cisti sierose sono completamente anecogene e presentano una capsula sottile e dai contorni netti; gli ascessi epatici in fase colliquativa hanno un contenuto più denso (ipoecogeno) per la presenza in essi di liquido corpuscolato; gli ematomi in fase iniziale si riconoscono per i diffusi echi interni dovuti agli elementi figurati del sangue; le cisti di echinococco sono spesso plurilobulate e plurisetate; la loro capsula può essere iperecogena se sono presenti calcificazioni, e nel loro interno si possono riconoscere formazioni multiple ipo-anecogene (cisti figlie).

Gli emangiomi si presentano all'ecografia come neoformazioni più spesso iperecogene a margini indistinti; in caso di dubbio diagnostico è indicata l'esecuzione di un'angio-TC per evidenziarne il contenuto ematico.

I tumori solidi benigni e maligni, primitivi e secondari, presentano caratteristiche ecografiche di non univoca interpretazione, potendo presentarsi come aree ipoecogene, iperecogene e talvolta anche isoecogene rispetto al parenchima normale. In questi casi la diagnosi è affidata all'agobiopsia condotta sotto guida ecografica.

L'ecografia riconosce i propri limiti nei pazienti obesi o qualora l'interposizione di aria contenuta in anse intestinali distese ostacoli il flusso degli ultrasuoni; in presenza di cirrosi o steatosi un diffuso aspetto traslucido ostacola il riconoscimento di noduli di possibile significato maligno.

## **Ecografia intraoperatoria**

L'adozione di questa metodica deve essere considerata indispensabile nella pianificazione strategica di ogni intervento resettivo epatico. La sensibilità diagnostica è superiore a quella dell'ecografia preoperatoria per la possibilità di appoggiare direttamente la sonda ecografica sull'organo da esplorare.

Fornisce innanzitutto immagini indispensabili per l'interpretazione della vascularizzazione segmentaria epatica; essa, inoltre, dà utili



informazioni sulla presenza di piccoli noduli satelliti eventualmente presenti attorno a un focolaio neoplastico apparentemente unico, sulla possibile infiltrazione neoplastica dei vasi venosi portali e sovraepatici, sulla distanza del tumore dalla trancia di resezione, permettendo così di regolare estemporaneamente l'estensione della resezione epatica.

### **Tomografia computerizzata**

Ha le stesse indicazioni dell'ecografia e possibilità diagnostiche assai simili. La sensibilità nel riconoscere piccole lesioni intraparenchimali è inferiore all'ecografia, ma la specificità è, talvolta, maggiore. La possibilità di introdurre durante l'esecuzione dell'indagine un mezzo di contrasto nei vasi, nelle vie biliari o nel tubo digerente permette una più accurata definizione dei rapporti esistenti tra tessuti normali e patologici. La TC consente una precisa localizzazione topografica della lesione e identifica le possibili infiltrazioni di tumori epatici in organi adiacenti (diaframma, parete dello stomaco, rene destro, flessura epatica del colon ecc.) da parte di lesioni neoplastiche. Permette, inoltre, di valutare l'eventuale infiltrazione metastatica di stazioni linfatiche a livello del legamento epatoduodenale, del tripode celiaco, paraortiche e paracavali che, spesso, costituiscono una controindicazione all'intervento resettivo.

La TC volumetrica consente di calcolare il volume epatico totale (TLV) e il parenchima epatico residuo (FLR) con ottima accuratezza (95%). Il FLR è un fattore prognostico maggiore per predire la funzionalità epatica postoperatoria e il decorso clinico (criterio di operabilità indispensabile in caso di epatectomia maggiore, chemioterapia neoadiuvante o patologia epatica preesistente).

### **Risonanza magnetica**

La RM si è dimostrata superiore alla TC e all'ecografia nell'identificazione e nella caratterizzazione di alcune lesioni epatiche. Sebbene meno dannosa per il paziente, presenta costi molto più elevati e tempi di esecuzione più lunghi rispetto alla TC; la sensibilità dell'indagine è ridotta per la dispersione del segnale che si verifica durante i movimenti del fegato. Di più recente applicazione è la colangio-RM, che permette un accurato studio delle vie biliari intra ed extraepatiche.

### **Biopsia epatica**

L'ecografia e la TC sono indagini certamente assai accurate, ma la precisione diagnostica può essere ottenuta esclusivamente su prelievo tramite agobiopsia su guida ecografica o durante TC. L'aspirazione di

tessuto con ago sottile è manovra meno traumatica dell'agobiopsia con ago tranciante, ma spesso non consente di ottenere materiale cellulare sufficiente per consentire una precisa diagnosi differenziale (per es. tra adenoma, iperplasia nodulare focale ed epatoma) o tra differenti tipi di carcinomi (carcinoma epatocellulare, colangiocellulare o metastatico). Nelle lesioni cistiche l'agoaspirato viene utilizzato per valutare le caratteristiche nel contenuto (sieroso, biliare o ematico) e per eseguire un esame colturale nel caso di ascessi.

L'esecuzione dell'agobiopsia percutanea è controindicata nel sospetto di cisti da echinococco, per una possibile reazione anafilattica derivante dalla contaminazione peritoneale del contenuto della cisti, e nel sospetto di angioma epatico per il rischio di emorragie intra- ed extraparenchimali.

La biopsia epatica è inoltre fondamentale nella diagnosi differenziale e nel follow-up di diverse malattie epatiche (epatiti acute e croniche, cirrosi) e nella diagnosi precoce di reazione di rigetto nei fegati trapiantati.

L'agobiopsia è controindicata in presenza di gravi difetti della coagulazione, di ascite, di anemia grave, di affezioni pleuro-polmonari e di colangite settica.

## **Angiografia**

Per molto tempo è stata considerata l'esame fondamentale per definire la localizzazione esatta, il numero, l'estensione e la caratterizzazione di una neoformazione epatica. Attualmente l'angiografia è considerata un'indagine conoscitiva che può fornire al chirurgo informazioni essenziali per la programmazione definitiva dell'intervento e della sua estensione. Il significato diagnostico di questa indagine è stato certamente superato dalla TC e dall'ecografia.

■ **Arteriografia selettiva epatica:** questa tecnica viene eseguita tramite puntura dell'arteria femorale e introduzione di un catetere che viene fatto proseguire, sotto controllo radioscopico, in aorta sino a livello del tripode celiaco (Fig. 22.10). L'introduzione del mezzo di contrasto, a questo livello, permette la visualizzazione in tre fasi (arteriosa, parenchimale e venosa) di tutte le ramificazioni arteriose epatiche e del circolo venoso portale.

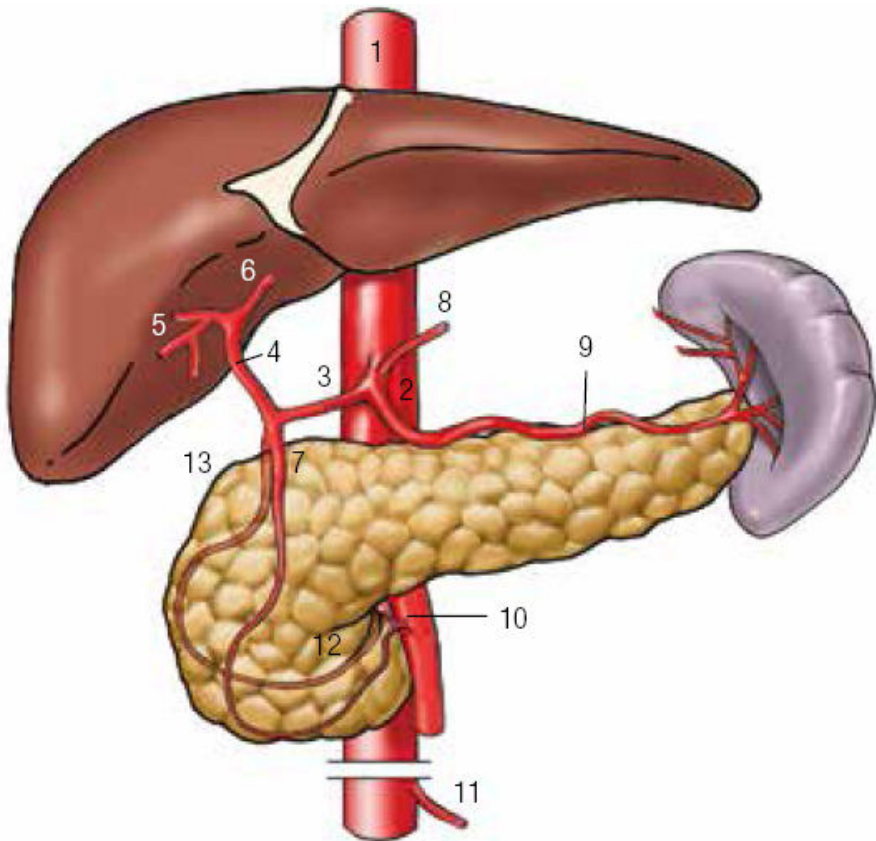


**Fig. 22.10.** Vascolarizzazione arteriosa dell'addome superiore: (1) aorta addominale; (2) asse celiaco; (3) arteria epatica comune; (4) arteria epatica propria; (5) arteria epatica destra; (6) arteria epatica sinistra; (7) arteria gastroduodenale; (8) arteria gastrica sinistra; (9) arteria splenica; (10) arteria mesenterica superiore; (11) arteria mesenterica inferiore; (12) arteria pancreaticoduodenale inferiore; (13) arteria pancreaticoduodenale superiore anteriore e posteriore.

La visualizzazione della fase arteriosa permette di rilevare la presenza di circoli patologici definendo la sede, la forma, l'estensione, le dimensioni e talvolta la natura di neoformazioni epatiche, soprattutto in casi in cui la presenza di una patologia epatica di base (cirrosi, steatosi) renda difficile questo tipo di valutazione con l'ecografia o con la TC. In presenza di cisti o di ascessi epatici (formazioni avascolari) si osserva una distribuzione vascolare alla periferia della lesione, con dislocazione e compressione delle ramificazioni arteriose, con assenza di circoli patologici neoformati e infiltrazione della parete vasale.

I tumori primitivi sono riconoscibili per la presenza di noduli ipervascularizzati con circoli neoformati costituiti da vasi disposti disordinatamente, piccoli e tortuosi, che spesso si interrompono bruscamente per la presenza di aree necrotiche all'interno della

neoplasia. I tumori metastatici hanno più frequentemente un circolo neoformato disposto alla periferia con una vasta area ipo- o avascolare centrale costituita da tessuto necrotico. Più difficile appare la differenziazione tra lesioni solide benigne e maligne; in questi casi bisognerà ricorrere a un'agobiopsia. Gli emangiomi hanno invece un caratteristico aspetto "a fiocchi di neve" chiaramente evidenziabile soprattutto nella fase parenchimale.

L'arteriografia rimane di importanza fondamentale nella scelta della strategia chirurgica. La conoscenza di varianti anatomiche dei rami arteriosi primari può evitare, nel corso di un intervento di resezione, lesioni ischemiche di settori e segmenti epatici sani.

L'immagine angiografica può essere potenziata e può fornire informazioni ancor più precise utilizzando come mezzo di contrasto una sostanza non idrosolubile, il *Lipiodol*, che induce un fenomeno di microembolizzazione delle arteriole epatiche. Il *Lipiodol* inoltre è captato elettivamente a livello delle arterie dei circoli patologici tumorali e a livello delle cellule del sistema reticolo-endoteliale in più stretta connessione con le lesioni neoplastiche. Il potere di risoluzione dell'embolizzazione angiografica con *Lipiodol* consente di evidenziare eventuali noduli satelliti sfuggiti a precedenti indagini. Inoltre la necrosi intratumorale prodotta dalla microembolizzazione arteriosa distrettuale da parte delle particelle lipidiche realizza anche un effetto terapeutico. Il *Lipiodol*, infine, può anche essere usato per veicolare nella massa neoplastica farmaci antiblastici, che possono così raggiungere il tumore in concentrazioni più elevate.

■ **Venografia della cava inferiore:** l'introduzione di mezzo di contrasto nella vena cava inferiore e nelle vene sovraepatiche può essere indicata nella definizione preoperatoria del tipo di intervento chirurgico che dovrà essere eseguito. In taluni casi può dare informazioni decisive sull'operabilità della lesione.

■ **Splenoportografia:** l'introduzione diretta del mezzo di contrasto nella vena porta, oggi attuata per puntura transcutanea sotto guida ecografica, è un'indagine che trova indicazione in pazienti con ipertensione portale candidati a intervento di derivazione portosistemica. Si ottengono così informazioni fondamentali sulla pervietà della vena porta, sulla distribuzione del circolo venoso e sui valori di pressione intraportale. Gli interventi di derivazione portosistemica, con il miglioramento delle tecniche di scleroterapia delle varici, sono diventati sempre meno frequenti, riducendo così le indicazioni alla splenoportografia.

## Laparoscopia

Consiste nell'esplorazione visiva diretta del fegato tramite introduzione endoaddominale di un sistema ottico. L'ottica laparoscopica viene introdotta dopo la realizzazione di uno pneumoperitoneo artificiale con CO<sub>2</sub> che consente di realizzare spazi di manovra per il sistema ottico e lo strumento biptico. L'indagine è eseguita in anestesia locale e talvolta anche generale. Permette una valutazione macroscopica diretta delle lesioni circoscritte o diffuse sulla superficie epatica (cirrosi) che possono quindi essere biopsiate. L'avvento dell'ecografia ha praticamente fatto cadere in disuso questa tecnica.

### **Scintigrafia epatica**

Non più utilizzata come tecnica di immagine, in quanto superata dall'avvento di ecografia e TC, la scintigrafia è attualmente considerata un'indagine di tipo funzionale.

Le principali informazioni fornite dalla metodica riguardano la forma, il volume e la localizzazione topografica di una lesione epatica. L'omogeneità di fissazione del tracciante radioattivo nel contesto dell'organo è in relazione alla capacità dell'epatocita e delle cellule del sistema reticolo-endoteliale di captare e fissare il composto marcato.

Alcuni composti marcati come il radio-oro e il radio-tecnecio colloidali si fissano solo nelle zone di parenchima normale, dando origine ad aree "fredde" qualora nel fegato siano presenti lesioni tumorali. Altri radioisotopi come il gallio o composti come la seleniomietionina marcata si fissano in maggiore quantità nelle lesioni tumorali rispetto al tessuto sano, dando origine ad aree "calde" di significato patologico.

Nelle epatopatie a evoluzione cirrogenera con segni iniziali di ipertensione portale, la distribuzione del radiocolloide è caratteristicamente irregolare con maggiore captazione di tracciante a livello splenico.

L'utilizzo dell'acido dimetil-imino-acetico (HIDA), che viene captato ed eliminato dai dotti biliari anche in presenza di bilirubina modicamente elevata, viene utilizzato per la visualizzazione della pervietà di anastomosi biliodigestive.

Di recente le indicazioni allo studio delle vie biliari con questa tecnica sono state sostituite dall'avvento della colangio-RM.

### **Chirurgia resettiva epatica**

La chirurgia resettiva epatica viene eseguita con sempre maggiore frequenza. La spiegazione più ovvia della diffusione di questo tipo di chirurgia è data dall'osservazione che alcuni tumori primitivi del fegato sono operabili e la loro

corretta asportazione comporta un aumento della sopravvivenza del paziente; analogamente la resezione di metastasi epatiche di tumori del tubo digerente contribuisce al prolungamento della sopravvivenza, soprattutto nei pazienti affetti da metastasi da neoplasia del colon-retto.

Queste affermazioni preliminari, per poter essere proposte nel contesto di un corretto razionale terapeutico, devono essere ulteriormente definite da una serie di osservazioni che non possono essere mai trascurate.

1. La chirurgia resettiva epatica deve essere considerata **chirurgia maggiore**, ad alto rischio, e pertanto riservata a quei centri nei quali vi siano la competenza, l'esperienza e la disponibilità di strutture e attrezzature che, utilizzate con modalità interdisciplinare, consentano il migliore dei risultati. Attualmente la mortalità dopo interventi di resezione epatica maggiore è, nei centri di riferimento, del 3%; quando tale chirurgia è eseguita occasionalmente la mortalità, anche oggi, può essere simile a quella di 15 anni or sono (20%) (Tab. 22.3). Ciò non esime il chirurgo generale dal conoscere in tutti i dettagli una tecnica di resezione epatica per procedere eventualmente all'exeresi di metastasi epatiche facilmente aggredibili.

**Tab. 22.3.** Controindicazioni a resezioni epatiche maggiori.

Le controindicazioni generali a resezioni epatiche maggiori sono date dalla presenza di uno o più dei seguenti segni clinici e dati di laboratorio.

- Encefalopatia
- Emorragia da varici esofagee
- Ascite
- Ittero ostruttivo
- Ridotta funzionalità epatica:
  - albuminemia < 2,5 g%
  - tempodi protrombina < 60%
  - pseudocolinesterasi < 1.500 UI/L
  - ritenzione di bromosulfonfaleina > 35%

Ad alcuni di questi parametri è stato attribuito un punteggio in modo da ottenere una quantificazione del rischio per il paziente (classificazione di Child modificata da Pugh; Tab. 22.4). I pazienti Child C non dovrebbero essere sottoposti a resezioni epatiche; i pazienti Child B non dovrebbero essere sottoposti a resezioni epatiche estese; i pazienti Child A possono sopportare resezioni estese di parenchima.

2. Le **difficoltà tecniche** che si incontrano nella chirurgia resettiva epatica sono di diverso tipo. Esse dipendono fondamentalmente dal *tipo* della lesione, dal *numero*, dalle *dimensioni*, dalla *localizzazione* e dalle condizioni *morfofunzionali* del fegato del paziente.

■ **Tipo della lesione:** condiziona la tecnica chirurgica. Le lesioni neoplastiche primitive e secondarie devono essere asportate seguendo i principi della chirurgia oncologica (sezioni di parenchima sano a distanza di almeno 1 cm dai margini del tumore – minima manipolazione e spremitura della massa neoplastica – legatura primaria dei vasi efferenti). La tecnica di asportazione di lesioni di altro tipo (emangiomi, cisti da echinococco) non deve seguire tali criteri, ma si basa sulla ricerca di un piano di clivaggio tra parenchima sano e neoformazione.

Se il tumore è di tipo metastatico, oggi si ritiene che i risultati migliori, in termini di sopravvivenza, si ottengano in casi di metastasi da carcinoma del grosso intestino

e da tumori neuroendocrini. Solo in particolari circostanze, che il chirurgo identificherà di volta in volta, può esserci indicazione alla resezione di metastasi da carcinoma mammario, da carcinoma testicolare e da sarcomi e leiomiiosarcomi a primitiva sede addominale. Non vi è indicazione, a eccezione di alcuni casi particolari, per metastasi da neoplasie particolarmente aggressive come il carcinoma gastrico, quello polmonare e quello pancreatico.

Le metastasi epatiche possono essere *sincrone* (rilevate durante l'esecuzione dell'intervento sul tumore primitivo) o *metacrone* (comparse a distanza di tempo). Parrebbe non esistere differenza, per quanto riguarda la sopravvivenza, tra una resezione sincrona e una metacrona. Le metastasi sincrone dovrebbero essere resecate solo se di piccole dimensioni, se localizzate al lobo sinistro o sulla superficie dell'organo. Qualora le metastasi siano localizzate su segmenti epatici posteriori e siano di dimensioni maggiori, richiedendo un'ampia epatectomia, la resezione dovrebbe essere ritardata di qualche mese per ridurre il rischio operatorio.

■ **Numero e dimensioni delle metastasi:** hanno un importante significato prognostico. Maggiori sono il numero e le dimensioni delle lesioni, minore sarà l'efficacia oncologica dell'intervento resettivo. Sebbene vi siano ancora alcune controversie, oggi si ritiene che il numero massimo di metastasi asportabili sia non superiore a 3.

■ **Localizzazione:** le difficoltà tecniche che si incontrano durante un intervento resettivo sono di diversa entità in relazione alla localizzazione delle lesioni.

Le resezioni di sinistra sono più semplici di quelle di destra; le maggiori difficoltà che si incontrano a destra sono prevalentemente dovute alle maggiori dimensioni del "fegato di destra", alla sua maggiore fissità e al maggior numero di connessioni vascolari con la vena cava inferiore. L'asportazione di una neoformazione è più semplice se superficiale e anteriore; è molto più complessa se profonda e posteriore.

■ **Presenza di cirrosi:** l'elevata incidenza degli epatocarcinomi in pazienti cirrotici ha comportato una diffusione delle tecniche resettive anche su fegato cirrotico.

Le *alterazioni morfofunzionali* del fegato cirrotico comportano difficoltà resettive intraoperatorie maggiori e, ovviamente, un aumento della mortalità postoperatoria. I risultati migliori si ottengono nelle exeresi limitate per lesioni di modeste dimensioni. Nelle resezioni più ampie aumenta il rischio di gravi emorragie, coagulopatie, sepsi e insufficienza epatica con encefalopatia.

3. Anche i tumori epatici primitivi metastatizzano per via linfatica dando localizzazioni secondarie ai linfonodi dell'arteria epatica, del tripode celiaco e ad alcune stazioni sovradiaframmatiche. È pertanto opportuno accertarsi, con indagini preoperatorie e con l'istologia intraoperatoria, dell'eventuale presenza di linfadenopatia metastatica locoregionale, che potrebbe vanificare o comunque rendere discutibile l'indicazione chirurgica alle resezioni maggiori.

Le *resezioni epatiche tipiche "maggiori"* più comunemente attuate sono le seguenti:

- epatectomia destra: è la resezione del parenchima epatico (60-70% di tutto il fegato) situato a destra della scissura portale principale (segmenti V, VI, VII, VIII) (Fig. 22.11);
- epatectomia sinistra: è la resezione del parenchima epatico sito a sinistra della scissura portale principale (segmenti II, III, IV) (Fig. 22.12);
- epatectomia destra allargata (*trisegmentectomia* o *lobectomia destra*): viene resecato il parenchima epatico sito a destra del legamento falciforme (segmenti



V, VI, VII, VIII e segmento IV). È l'intervento più demolitivo, in quanto asporta sino all'80-85% del parenchima epatico (Fig. 22.13).

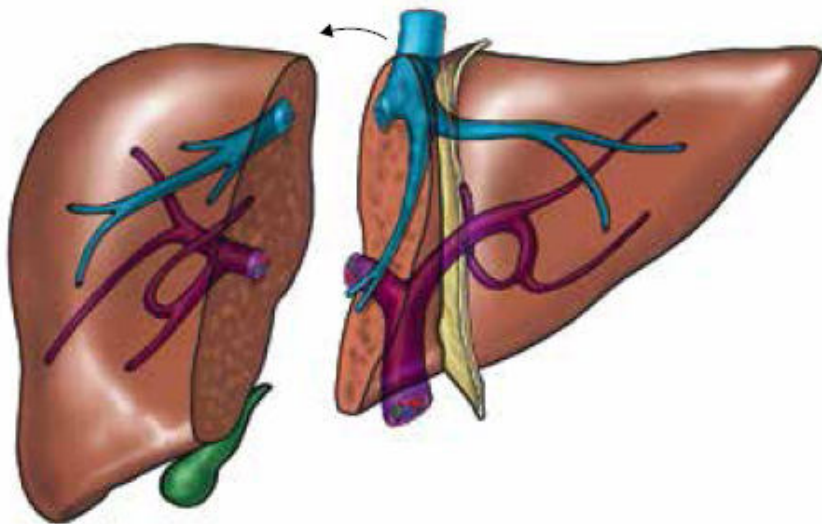


**Fig. 22.11.** Epatectomia destra: resezione del parenchima epatico sito a destra della scissura principale mediana; sezione della vena sovraepatica destra e del peduncolo portale di I ordine destro.

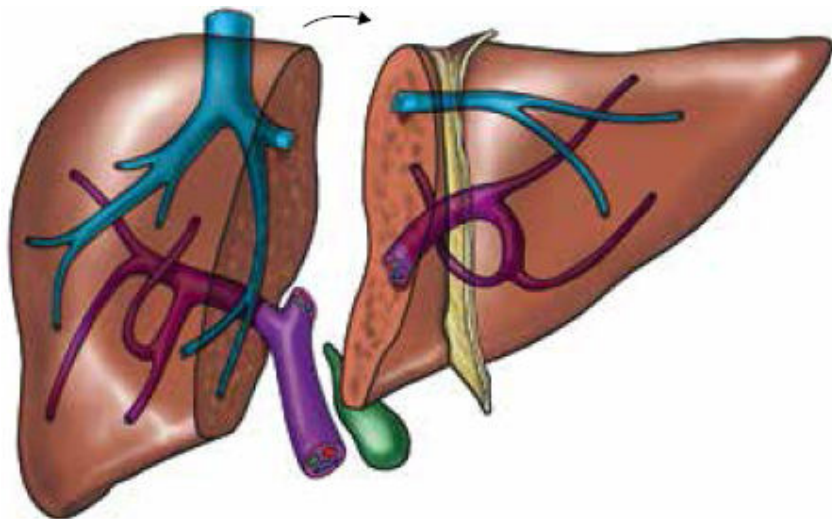


**Fig. 22.12.** Epatectomia sinistra: resezione del parenchima sito a sinistra della scissura principale mediana; resezione della vena sovraepatica sinistra e del peduncolo portale di I ordine sinistro.



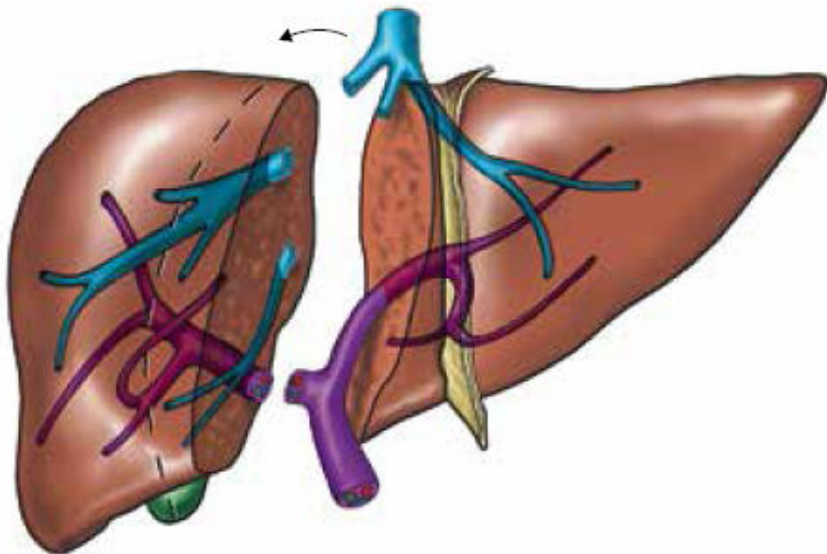


**Fig. 22.13.** Epatectomia destra allargata: resezione del parenchima sito a destra del legamento falciforme; sezione delle vene sovraepatiche destra e media, del peduncolo di I ordine destro e del peduncolo di III ordine per il segmento IV.

La resezione del parenchima epatico posto a sinistra del legamento falciforme viene definita *segmentectomia laterale sinistra*; da un punto di vista anatomico tale termine è improprio, in quanto il segmento laterale sinistro vero corrisponde solo al II segmento. È quindi più corretto il termine *bisegmentectomia sinistra del II e III segmento* (Fig. 22.14).

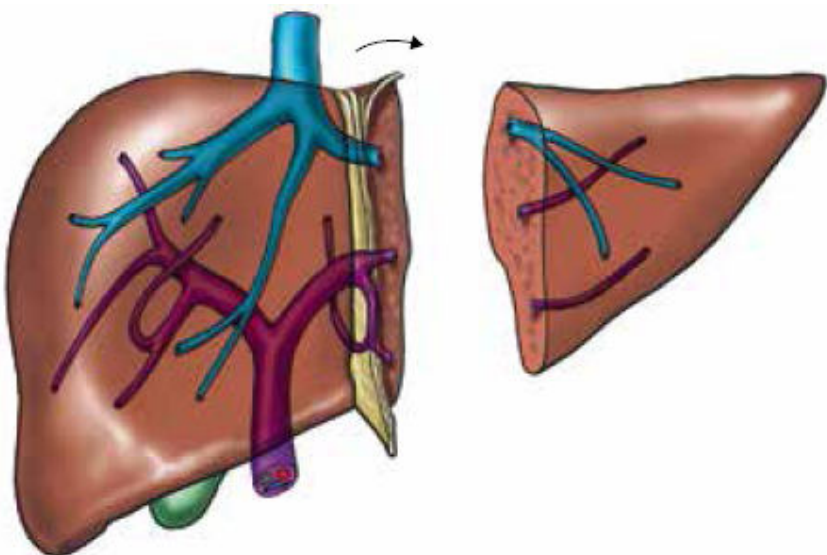


**Fig. 22.14.** Bisegmentectomia del II e III: resezione del parenchima sito a sinistra del legamento falciforme; resezione distale dei rami della vena sovraepatica

sinistra e dei peduncoli portali di III ordine per i due segmenti laterali sinistri.

Gli interventi di resezione epatica vengono classificati in base a criteri di ordine anatomico in resezioni cosiddette “tipiche o regolate” e in resezioni “atipiche”.

■ **Resezioni “tipiche”:** vengono eseguite basandosi sui criteri di suddivisione anatomica funzionale del fegato descritti in precedenza; queste resezioni sono quindi definite epatectomie (destre o sinistre), settoriectomie e segmentectomie.

■ **Resezioni “atipiche” (resezioni segmentarie, cuneiformi, *wedge resection*):** vengono eseguite senza rispetto dei piani scissurali anatomici; sono usualmente resezioni di piccole lesioni periferiche o superficiali del fegato, non in vicinanza di strutture vascolari e biliari di grosso calibro.

I termini lobectomia destra e sinistra dovrebbero essere abbandonati, in quanto generano confusione per la differenza già descritta tra l'anatomia classica topografica e l'anatomia funzionale del fegato.

Le *resezioni tipiche “minori”* comportano la resezione di settori o di segmenti anatomici epatici singoli o associati e vengono quindi definite settoriectomie, segmentectomie o bisegmentectomie con l'indicazione del segmento asportato (per es. segmentectomia del III segmento) (Fig. 22.15).

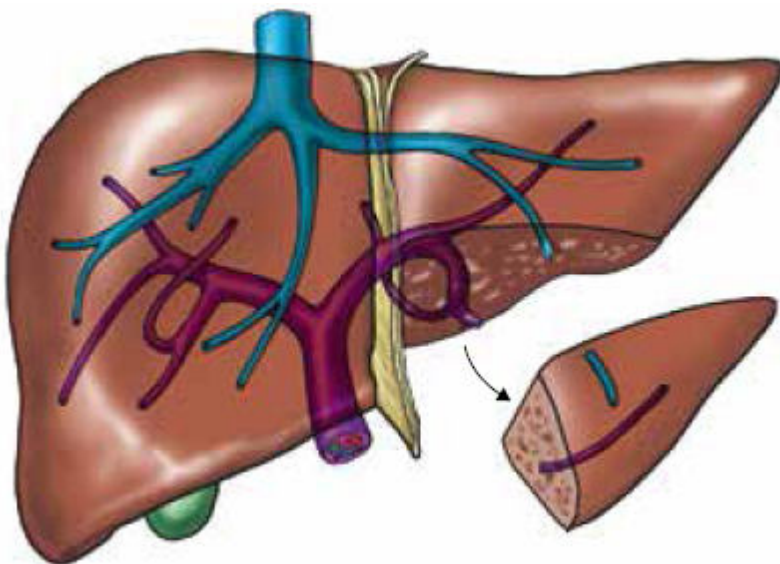


**Fig. 22.15.** Segmentectomia del III: sezione del peduncolo portale di III ordine e del ramo terminale della vena sovraepatica sinistra.

Le resezioni epatiche maggiori possono essere eseguite seguendo le tre tecniche fondamentali proposte da **Lortat-Jacob** (preparazione preventiva della cava sovra- e infraepatica – legatura delle strutture vascolari ilari di destra o di sinistra – sezione parenchimale), da **Bismuth** (preparazione delle strutture ilari e clampaggio vascolo-biliare destro o sinistro – sezione parenchimale – legatura e sezione delle strutture vascolo-biliari – legatura e sezione della vena sovraepatica) e da **Ton That Tung** (sezione parenchimale – legatura intraparenchimale delle strutture vascolo-biliari – legatura intraparenchimale della vena sovraepatica).

### ***Epatectomia con controllo vascolare preliminare***

Questa tecnica prevede la legatura e la sezione del ramo portale e della vena sovraepatica prima della sezione del parenchima.

In un'epatectomia destra, per esempio, questa resezione inizia con la legatura dell'arteria epatica, della vena porta e del dotto epatico di destra a livello dell'ilo epatico; quindi si esegue la legatura della vena sovraepatica destra a livello extraepatico al suo sbocco nella cava; solo a questo punto inizia la dissezione del parenchima (Fig. 22.16). La sezione della vena sovraepatica non sempre è agevole per la sua fragilità e brevità. Per tale motivo la tecnica originale, descritta da Lortat-Jacob nel 1952, prevedeva il controllo emostatico della cava inferiore sovra- e sottoepatica prima della dissezione della vena sovraepatica destra.

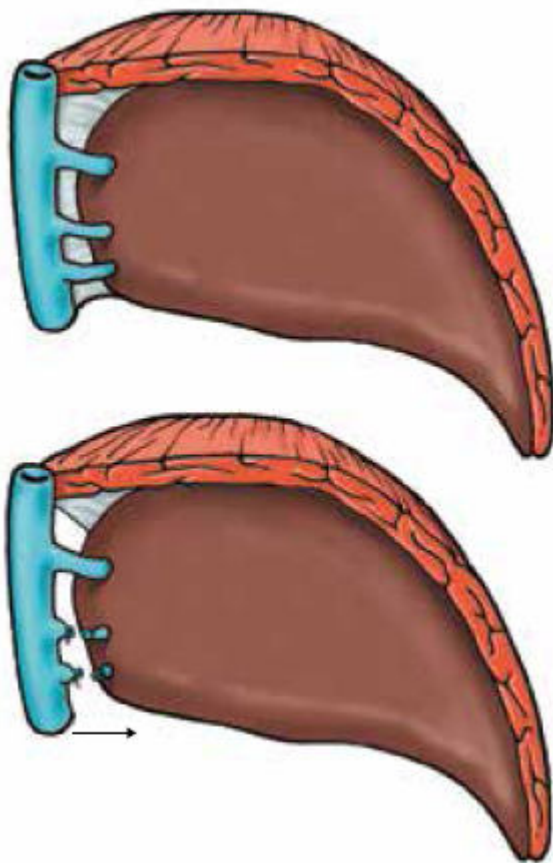


**Fig. 22.16.** Isolamento della vena cava inferiore retroepatica: legatura di piccole vene epatiche accessorie e preparazione della vena sovraepatica maggiore.

Questa tecnica ha due vantaggi: il controllo vascolare all'ilo permette la visualizzazione della linea di transezione epatica tramite la demarcazione ischemica che si riscontra sulla superficie del parenchima epatico, una volta legate le strutture vascolari principali tributarie ai segmenti da resecare; inoltre permette una riduzione delle perdite ematiche durante la transezione del parenchima.

Gli svantaggi sono rappresentati dal pericolo di una lesione della vena sovraepatica e dalla possibile presenza di una variante anatomica delle strutture vascolari all'ilo che porterebbe alla devitalizzazione di segmenti epatici da mantenere (per es. un ramo portale o arterioso per il IV segmento che nasce dal peduncolo vascolare destro invece che dal sinistro).

### ***Epatectomia per transezione parenchimale primaria***

Questa tecnica, descritta da Ton That Tung nel 1979, prevede la sezione primaria del parenchima lungo le linee ideali delle scissure. Gli elementi ilari vengono legati all'interno del fegato e la sezione della vena sovraepatica viene eseguita al termine della transezione parenchimale all'interno del fegato.

I vantaggi sono rappresentati dal poter eseguire resezioni a seconda della natura e della localizzazione delle lesioni epatiche, senza correre il rischio di legare strutture vascolari vitali per altri segmenti non interessati alla resezione.

Molti chirurghi, ecletticamente, adottano una tecnica di resezione che risulta da una combinazione delle varie tecniche descritte.

La strategia intraoperatoria deve comunque essere tale da:

- ridurre il più possibile il tempo di ischemia calda del fegato;
- limitare al minimo le perdite ematiche.

La riduzione del tempo di ischemia il più delle volte è in relazione alla corretta mobilitazione del parenchima epatico da resecare, ma soprattutto all'abilità ed esperienza dell'équipe chirurgica.

La maggior parte delle resezioni può essere eseguita con un tempo di ischemia inferiore ai 30 minuti; molti chirurghi che si dedicano a questo tipo di chirurgia hanno peraltro constatato che il fegato può sopportare anche ischemie superiori ai 60 minuti, tempo talora necessario per demolizioni complesse. La tolleranza ischemica del fegato cirrotico è ovviamente inferiore.

La riduzione delle perdite ematiche non rappresenta un problema nelle resezioni semplici, ma può presentare difficoltà nei gravi traumi epatici o nelle ampie resezioni complesse. In questi casi la tecnica chirurgica può prevedere manovre preventive semplici (occlusione manuale o strumentale di tutto il peduncolo vascolo-biliare – ilare – manovra di Pringle) (Fig. 22.17), oppure più complesse, con occlusione vascolare completa cavo-aortica-portale in modo da operare su fegato completamente ischemico. In alcune situazioni particolari, peraltro di rara evenienza, il danno ischemico protratto per un'esclusione vascolare completa può essere limitato dalla perfusione di soluzioni fredde sia *in situ* sia *ex vivo* (chirurgia epatica da banco).

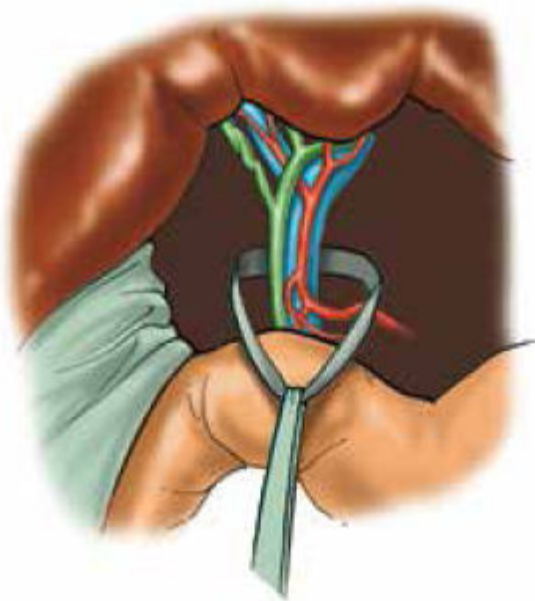
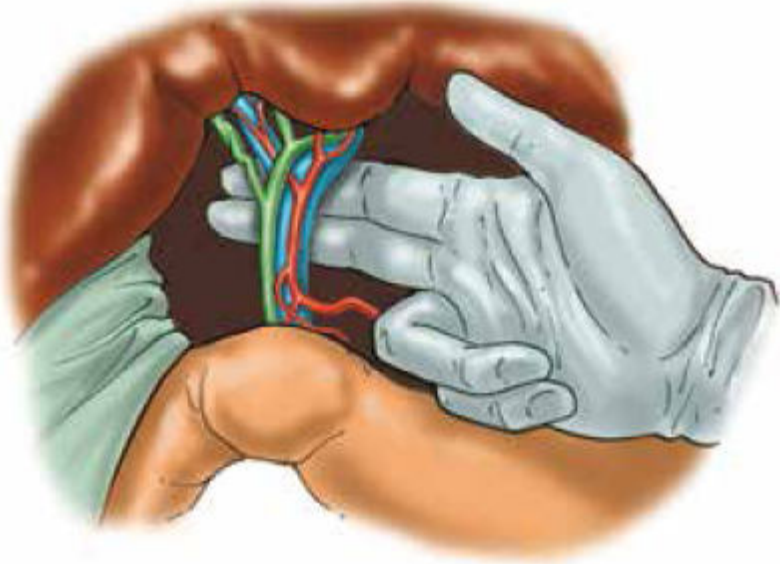


**Fig. 22.17.** Isolamento e clampaggio dell'ilo epatico (manovra di Pringle).

### ***Resecabilità delle lesioni***

Gli interventi di resezione epatica rappresentano un momento destabilizzante l'equilibrio delle molteplici delicate funzioni svolte dal fegato. In presenza di alcune lesioni circoscritte (voluminosi tumori benigni) il fegato può trovarsi già in condizioni di relativo compenso; più frequentemente, la presenza di una lesione (soprattutto se maligna) o le malattie epatiche che ne costituiscono il terreno

predisponente (cirrosi) comportano alterazioni delle funzioni epatiche che riducono ulteriormente la capacità del fegato di mantenere l'omeostasi dell'organismo in un momento critico come quello provocato dallo stress chirurgico.

La decisione di intraprendere un intervento di resezione epatica deve quindi essere preceduta, oltre che da un'accurata valutazione delle condizioni generali, da un'analisi attenta dei seguenti fattori (cfr. [Tabb. 22.3](#) e [22.4](#)):

- *possibile insufficienza epatica di base;*
- *resecabilità della massa epatica;*
- *quantità e funzionalità del parenchima epatico residuo dopo resezione.*

**Tab. 22.4.** Classificazione di Child modificata.

| Parametri                                       | Punteggio |         |            |
|-------------------------------------------------|-----------|---------|------------|
|                                                 | 1         | 2       | 3          |
| Bilirubinemia (mg/100 mL)                       | 1-2       | 2-3     | > 3        |
| Albuminemia (mg/L)                              | > 3,5     | 2,5-3,5 | < 2,5      |
| Tempo di protrombina<br>(incremento in secondi) | 1-4       | 4-6     | > 6        |
| Encefalopatia (grado)                           | Assente   | 1-2     | 3-4        |
| Ascite                                          | Assente   | Scarsa  | Abbondante |

Suddivisione in gruppi: A = 5-6 punti; B = 7-9 punti; C = 10-15 punti.

Da un punto di vista clinico l'insufficienza epatica può essere:

- **conclamata:** quando l'omeostasi interna non sia più assicurata e ciò sia rilevabile dalla presenza di encefalopatia, ipertensione portale con ascite, edemi ed episodi di emorragia da varici esofagee;
- **subclinica:** quando le alterazioni della funzionalità epatica possono essere rilevate solo con analisi strumentali e biochimiche; in questi casi una richiesta improvvisa e massimale di adeguamento energetico e metabolico allo stress chirurgico può ulteriormente compromettere le funzioni del fegato;
- **latente:** quando pur non essendo presenti segni clinici o biochimico-strumentali un'incapacità di risposta adeguata della funzionalità epatica, questa possa essere rilevata dall'intervento chirurgico.

L'intervento chirurgico induce inoltre alterazioni di tipo quantitativo e qualitativo che devono essere previste e possibilmente valutate prima di ogni decisione chirurgica.

Per la transezione del parenchima epatico vengono utilizzate tecniche diverse:

- la **digitoclasia** consiste nello spappolamento del parenchima epatico tra i polpastrelli delle dita, senza ledere le strutture vascolari e biliari, che, avendo una consistenza maggiore, vengono apprezzate al tatto e quindi legate e sezionate successivamente ([Fig. 22.18](#));
- la **kellyclasia**, così chiamata per analogia con la digitoclasia, attua la stessa tecnica ottenuta con le dita per mezzo di una pinza atraumatica (pinza di Kelly);
- negli ultimi anni queste tecniche sono state sostituite da alcuni chirurghi dall'uso di **bisturi laser** e **cavitatori a ultrasuoni** che permettono la distruzione delle cellule epatiche con risparmio accurato di vasi e vie biliari, che vengono



quindi legati successivamente, permettendo un'ulteriore riduzione del sanguinamento della trancia di resezione. Non è peraltro dimostrato che tali tecniche siano effettivamente superiori alla più tradizionale metodica digitoclasica.

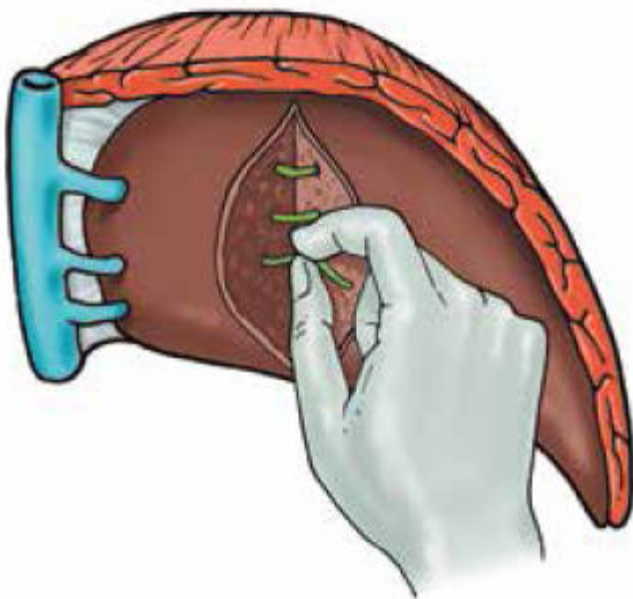


**Fig. 22.18.** Tecnica di digitoclasia: la resezione viene condotta mediante spapolamento del parenchima tra i due polpastrelli delle dita. Vengono apprezzati i vasi e i dotti biliari maggiori che vengono legati separatamente.

■ **Alterazioni di tipo quantitativo:** sono ovviamente proporzionali alla quantità di parenchima funzionante resecato. Una neoformazione a lento accrescimento, che progressivamente abbia occupato ampio spazio (per es. un emangioma gigante), condiziona una reazione compensatoria con aumento del volume e mantenimento delle funzioni del parenchima residuo sano.

Al contrario, una piccola lesione neoplastica maligna che richieda per ragioni di localizzazione (per es. VIII segmento) e di radicalità oncologica un'ampia demolizione di parenchima funzionante, comporterà un maggiore rischio di insufficienza epatica sostenuta esclusivamente dalla riduzione quantitativa del parenchima funzionante. In questo caso, l'eccesso di substrati non metabolizzabili e la carente elaborazione metabolica instaurano un quadro di insufficienza epatica conclamata (con aumento della bilirubinemia, di aminoacidi aromatici e di corpi chetonici e riduzione di aminoacidi a catena ramificata, albumina, fattori della coagulazione, ipoglicemia da ridotta glicogenolisi e neoglucogenesi) che esita in emorragie gastrointestinali, stato di coma e insufficienza multiorgano.

■ **Alterazioni epatiche di tipo qualitativo:** possono essere indotte da eventi, fattori, farmaci o situazioni intraoperatorie. Esse sono di entità variabile e solo occasionalmente presenti. Una perdita ematica massiva intraoperatoria, la denervazione simpatica del fegato con conseguente possibile incapacità di vasocostrizione, la riduzione complessiva della vascolarizzazione epatica conseguente alla demolizione e l'ipertensione portale relativa che talora ne

conseguire, l'ipossia epatica perioperatoria e la riduzione e il consumo dei fattori della coagulazione sono responsabili di quelle complicanze emorragiche che, sebbene raramente, compaiono e sono di difficile controllo. La somministrazione di farmaci anestetici concorre ad aggravare il deficit metabolico.

Le raccolte biliari, se la legatura dei dotti non è avvenuta scrupolosamente, e la necrosi parcellare di parenchima epatico possono contribuire alla formazione di raccolte negli spazi vuoti residui che, in associazione al deficit metabolico e all'immunodepressione postoperatoria, possono condizionare la comparsa di deiscenze di suture e grave sepsi.

Di fondamentale importanza nella valutazione di resecabilità di una lesione epatica è l'efficienza dei meccanismi di attivazione della riserva funzionale di rigenerazione tissutale che si instaurano dopo la resezione. Dopo exeresi limitate e in assenza di insufficienza epatica, le capacità di compensazione funzionale sono rapidamente attivate e in 5-6 giorni vi è già una normalizzazione delle alterazioni cliniche e biochimiche associate all'intervento demolitivo.

Se l'intervento è condotto su fegato cirrotico, anche resezioni limitate possono dare origine a una situazione di scompenso, latente prima dell'intervento, caratterizzata da ipoalbuminemia e ipoglobulinemia, aumento delle transaminasi, riduzione dei fattori della coagulazione, iperbilirubinemia, iperammoniemia; queste alterazioni non sempre sono reversibili e la loro normalizzazione non è facilmente prevedibile nella valutazione preoperatoria. Nel fegato cirrotico, inoltre, la rigenerazione epatica risulta essere ridotta.

L'iperplasia epatica del parenchima residuo è un fenomeno costante quando la resezione è limitata e condotta su fegato sano; può essere parziale e insufficiente se la resezione supera l'85% dell'intero organo e il parenchima residuo sia pari al 10-15% della massa iniziale.

Le osservazioni sin qui esposte sottolineano le difficoltà che spesso si incontrano nella valutazione preoperatoria di resecabilità di una lesione epatica. Alcune linee guida, oltre a quelle generali già discusse, possono comunque essere enunciate. In alcune circostanze (per es. tumori di grosse dimensioni a localizzazione posteriore) la valutazione di resecabilità della lesione deve essere integrata dall'indagine angiografica.

La fase arteriosa deve prevedere lo studio del tripode celiaco e dell'asse mesenterico allo scopo di evidenziare eventuali anomalie anatomiche dell'arteria epatica, che sono presenti nel 20% circa dei casi. Un'anomalia di frequente riscontro è la derivazione di un'arteria epatica di destra dall'arteria mesenterica superiore o di un'arteria epatica sinistra direttamente dall'arteria gastrica di sinistra. Queste variazioni, se non riconosciute preoperatoriamente, potrebbero portare a una sezione accidentale di una delle arterie aberranti con devitalizzazione non voluta di estese parti di parenchima residuo.

Nella fase venosa dell'angiografia, grande attenzione deve essere posta nel riconoscimento di un'infiltrazione neoplastica della biforcazione portale, evenienza che preclude la possibilità di una resezione radicale.

L'esecuzione di un'angiografia della vena cava inferiore e delle vene sovraepatiche è indicata in presenza di voluminosi tumori localizzati nei segmenti superiori del fegato. Spesso però non è facile distinguere tra una semplice compressione di queste strutture e la presenza di infiltrazione che controindica l'intervento.

La resecabilità di una lesione neoplastica maligna deve essere valutata non solo in base ai sopra accennati principi di carattere generale, ma anche secondo i tradizionali criteri di stadiazione oncologica.



L'approccio laparoscopico nella chirurgia resettiva epatica è di recente introduzione nella pratica clinica e non ha ancora raggiunto la diffusione e la standardizzazione di altri ambiti della chirurgia generale a causa di peculiari caratteristiche: difficoltà tecniche di mobilizzazione e transezione del fegato, complicanze emorragiche intraoperatorie. Ciononostante, una recente metanalisi ha dimostrato i vantaggi della chirurgia laparoscopica rispetto alla chirurgia open in termini di perdite ematiche intraoperatorie, degenza postoperatoria, morbidità complessiva.

Le esperienze iniziali hanno soprattutto riguardato lesioni benigne, ma oggi si eseguono anche resezioni per lesioni maligne (carcinomi epatocellulari e metastasi epatiche). Se eseguita su pazienti selezionati e in casi di lesioni in sede particolari e di dimensioni adeguate (segmenti anteriori e laterali, diametro < 5 cm, a distanza dall'ilo e dalla vena cava), l'exeresi laparoscopica si è dimostrata fattibile e sicura. Queste lesioni rappresentano in generale meno del 20% delle indicazioni alle resezioni. Si tratta di solito di resezioni limitate (< 3 segmenti); se l'intervento è eseguito in centri con adeguata esperienza, sono realizzabili anche epatectomie maggiori. Tra le resezioni epatiche laparoscopiche la lobectomia sinistra è la procedura più frequentemente eseguita.

I vantaggi sono quelli di tutte le procedure laparoscopiche (assenza di laparotomia e precoce ritorno alle attività precedenti), riduzione della morbidità nel cirrotico e semplificazione di eventuali reinterventi (epatectomia iterativa o trapianto del fegato). Tre sono i punti fondamentali da tenere sempre in considerazione nel proporre al paziente la resezione epatica per via laparoscopica:

- le indicazioni alla resezione, in particolare per lesione benigna, non devono essere influenzate dalla possibilità di un accesso laparoscopico;
- la selezione dei pazienti deve essere rigorosa;
- la formazione dei chirurghi che propongono questa tecnica deve essere certa, poiché al chirurgo si richiedono sia esperienza nella chirurgia del fegato per via aperta sia capacità per interventi di laparoscopia.

## Ascessi

Gli ascessi epatici sono dovuti nella maggior parte dei casi a infezioni da germi piogeni. Meno del 20% degli ascessi che si riscontrano in aree industrializzate è da riferire a infezione amebica.

### Ascessi da piogeni

Gli ascessi epatici insorgono generalmente in pazienti di età > 40 anni e con malattie che compromettono gravemente le condizioni generali. Si tratta di una patologia grave, con mortalità pari al 40%. Le raccolte ascessuali possono essere singole o multiple, e di diametro variabile da pochi millimetri a parecchi centimetri.

A livello epatico l'ascesso non insorge sempre come lesione primitiva, ma può essere la conseguenza di un'infezione di una cisti da echinococco, di ematomi intraepatici o di aree necrotiche all'interno di lesioni neoplastiche. Talvolta non è possibile identificare alcun fatto

settico precedente l'insorgenza dell'ascesso, né riconoscere la modalità di contaminazione del fegato da parte dei piogeni; in questi casi l'ascesso epatico viene definito *criptogenetico* (Tab. 22.5). La patogenesi degli ascessi criptogenetici, la cui frequenza appare in aumento, sarebbe da ascrivere all'infezione di focolai microinfartuali del fegato conseguenti a tromboembolia di provenienza splancnica.

**Tab. 22.5.** Provenienza dei microrganismi piogeni negli ascessi epatici.

|     |                          |
|-----|--------------------------|
| 51% | Vie biliari              |
| 34% | Sangue portale           |
| 06% | Contiguità               |
| 03% | Criptogenetico           |
| 02% | Disseminazione ematogena |
| 01% | Infezione di cisti       |
| 01% | Tumori metastatici       |
| 01% | Trauma                   |

L'insorgenza di ascessi epatici può correlarsi anche con un deficit del sistema immunitario, come dimostrato dalla maggiore incidenza nei soggetti affetti da granulomatosi cronica, leucemia, diabete mellito, AIDS.

In passato la maggior parte degli ascessi epatici conseguiva all'embolizzazione epatica di piogeni provenienti con il sangue portale da focolai settici addominali. Attualmente il più comune meccanismo di infezione epatica da piogeni è rappresentato dalla colangite suppurativa associata all'ostruzione delle vie biliari indotta da neoplasie benigne o maligne (Tab. 22.6).

**Tab. 22.6.** Patogenesi degli ascessi epatici da piogeni.

| Patogenesi          | Localizzazione               | Infezioni precedenti                     | Batteri identificati                   |
|---------------------|------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|
| Circolo portale     | Lobo destro                  | Infezioni addominali di                  | Polimicrobiche, Gram+ e Gram-          |
| Circolo arterioso   | Un lobo (singolo)            | Infezioni sistemiche                     | <i>Staphylococcus aureus</i>           |
| Vie biliari         | Due lobi (multiplici)        | Colangiti ascendenti, ostruzione biliare | <i>Escherichia coli</i>                |
| Criptogenetica      | Lobo destro                  | Sarcosine                                | <i>Bacteroides fragilis</i> (anaerobi) |
| Primario nel fegato | Area del trauma o del tumore | Infezioni intestinali                    | Gram-                                  |

I microrganismi più frequentemente isolati in caso di ascesso epatico sono: *Escherichia coli* (30%), gli streptococchi Gram+ (20%), *Staphylococcus aureus* (20%); *infezioni polimicrobiche con presenza di anaerobi (Bacteroides)* nei restanti casi.

La distribuzione maschi/femmine è all'incirca uguale. L'età di massima incidenza è attualmente rappresentata dalla sesta-settima decade di vita.

I germi piogeni possono raggiungere il fegato con diversi meccanismi:

- *per diffusione diretta* da focolai settici contigui, come le linfadeniti

- suppurative dell'ilo epatico, l'empiema pleurico destro, l'ascesso perirenale destro ecc.;
- *per via ascendente* lungo le vie biliari, in corso di colangite suppurativa;
  - *per diffusione ematogena attraverso l'arteria epatica*, in corso di endocardite batterica, ascessi polmonari, batteriemie e setticemie conseguenti alla presenza di altri focolai suppurativi;
  - *per diffusione con il sangue portale*, in pazienti con appendicite acuta flemmonosa, colecistite acuta suppurativa, enterite regionale, peritoniti da perforazione gastrica o colica, diverticoliti acute;
  - *da contaminazione esterna* per ferite penetranti del fegato o in conseguenza di traumi;
  - *per infezione del cordone ombelicale* nel neonato.

L'ascesso da piogeni, quando è unico, si localizza preferenzialmente nel lobo epatico destro a livello del segmento postero-superiore (VII) in stretta vicinanza del diaframma. Il lobo sinistro è sede di ascessi solo nel 5% dei casi. Ascessi multipli sono presenti nel 40% dei casi.

### Diagnosi clinica e strumentale

La sintomatologia caratteristica comprende febbre di tipo settico (remittente o continua), episodi di brivido scuotente, anoressia, dolore in ipocondrio destro irradiato alla spalla destra; vi è spesso grave compromissione delle condizioni generali (Tab. 22.7). All'esame obiettivo è frequente, a questo stadio, il riscontro di aggravamento del dolore alla palpazione in ipocondrio destro con presenza di reazione di difesa della parete addominale, di epatomegalia e, talora, splenomegalia. La comparsa di un versamento pleurico e di segni clinici di colestasi e di insufficienza epatica può precedere l'insorgenza della sintomatologia dolorosa.

**Tab. 22.7.** Segni e sintomi degli ascessi epatici.

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| Febbre                | 83% |
| Dolore                | 60% |
| Costa                 | 50% |
| Nausea e vomito       | 27% |
| Diminuzione ponderale | 52% |
| Anoressia             | 77% |

Talvolta, però, la sintomatologia può risultare estremamente sfumata; in questi casi l'accurata raccolta dell'anamnesi può fornire utili indizi: una storia di recenti infezioni endoaddominali, di colangite, di traumi addominali, di malattie croniche debilitanti o neoplastiche può costituire un indice di sospetto.

L'ascesso epatico può essere all'origine di una febbre di origine sconosciuta.

Le indagini di laboratorio dimostrano la presenza di leucocitosi in un terzo dei casi; l'assenza di leucocitosi, peraltro, non deve escludere la diagnosi di ascesso epatico. L'innalzamento dei valori delle transaminasi, delle  $\gamma$ -GT e della fosfatasi alcalina, un'ipoalbuminemia e iperbilirubinemia sono talvolta presenti, soprattutto se la causa è data da un'ostruzione delle vie biliari.

Le emocolture eseguite per la ricerca di aerobi e anaerobi possono fornire utili suggerimenti sia diagnostici sia terapeutici. Infatti, la natura del microrganismo responsabile e la sua sensibilità agli antibiotici sono informazioni indispensabili per l'impostazione di una corretta antibioticoterapia. Le emocolture devono essere eseguite in corrispondenza degli episodi batteriemici (brivido).

L'esame radiologico del torace può evidenziare atelettasia basale destra, sopraelevazione e ridotta mobilità dell'emidiaframma di destra e l'eventuale presenza di versamento pleurico.

L'esame radiologico diretto dell'addome superiore può evidenziare un'epatomegalia e, talvolta, la presenza di un'immagine di livello idroaereo nel contesto del parenchima epatico.

All'ecografia gli ascessi epatici appaiono come lesioni ipoecogene, di aspetto disomogeneo, dai margini irregolari e mal definiti, contenenti spesso numerose sepimentazioni. Talvolta può essere riscontrata la presenza di contenuto gassoso. In seguito al trattamento e all'evoluzione naturale della patologia, il contenuto dell'ascesso può andare incontro a ulteriore colliquazione e la lesione assumere un aspetto cistico, con il tipico rinforzo posteriore dell'ecogenicità.

L'esame TC è utile per precisare la localizzazione e le dimensioni dell'ascesso, e valutare la presenza di altre lesioni eventualmente associate (Fig. 22.19). Il marcato aumento dell'opacità dopo l'infusione di contrasto e la fugace formazione di un orletto di elevata densità alla periferia della lesione rappresentano segni tomodensitometrici tipici dell'ascesso e permettono di differenziarlo dalle metastasi colliquate e dalle neoplasie primitive del fegato.

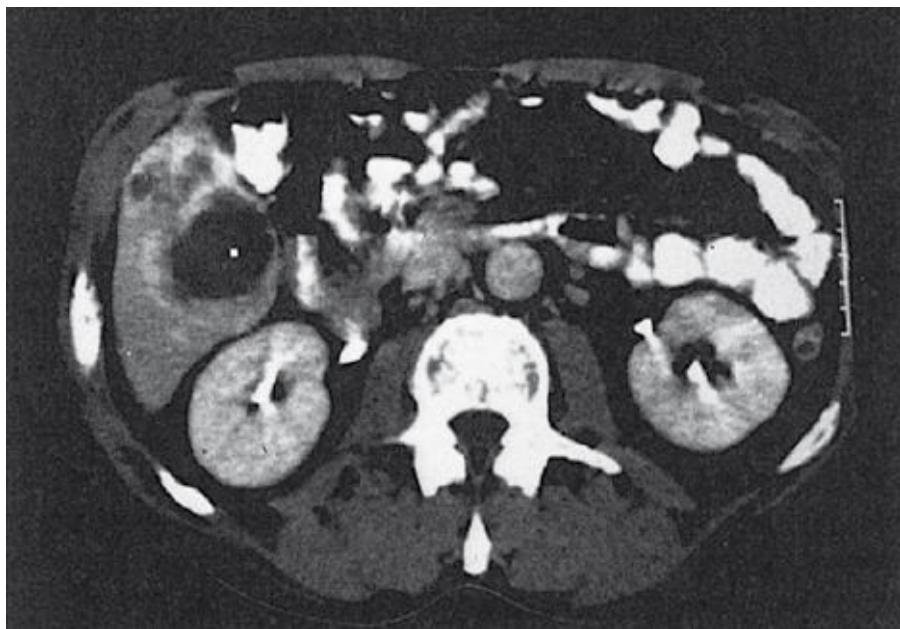


**Fig. 22.19.** Aspetto TC di un ascesso epatico della faccia inferiore del lobo epatico destro: lesione ipodensa a contenuto fluido con orletto disomogeneo di densità aumentata.

La cavità ascessuale può essere facilmente evidenziata con la scintigrafia epatica eseguita con isotopi del gallio o del tecnezio. All'esame scintigrafico la cavità ascessuale appare come un'area genericamente ipocaptante, non distinguibile, per esempio, da una lesione metastatica. Inoltre lesioni di diametro  $< 2$  cm possono non risultare apprezzabili. Anche l'impiego di leucociti autologhi marcati con indio, in grado di concentrarsi a livello dell'ascesso, non appare una metodica altamente sensibile, dato che il normale accumulo di tali cellule nel fegato può interferire con la visualizzazione delle aree ascessuali.

Le complicanze di un ascesso epatico sono legate alla possibilità di contrarre estese aderenze con organi contigui: gli ascessi localizzati sulla superficie superiore del fegato possono dare luogo a estesi processi infiltrativi nel diaframma e nella pleura; gli ascessi della faccia inferiore del fegato possono aderire al colon ascendente o al rene destro; gli ascessi siti in profondità del parenchima possono provocare compressioni delle vie biliari. La fistolizzazione è evento peraltro raro. La complicanza più temibile è comunque lo scompenso emodinamico con evoluzione in shock settico.

## Terapia

La terapia dell'ascesso epatico è rappresentata dal drenaggio chirurgico della raccolta colliquata e dall'antibioticoterapia eseguita sulla guida dell'antibiogramma. Nell'attesa dell'antibiogramma va istituita una terapia antibiotica ad ampio spettro contro aerobi e anaerobi.

Le metodiche di drenaggio percutaneo sono utili in caso di ascessi di diametro < 3 cm.

Il drenaggio chirurgico della raccolta risulta generalmente semplice in caso di grosse raccolte ascessuali. Estremamente difficile risulta, invece, la terapia chirurgica dei pazienti con ascessi multipli e di piccole dimensioni, come si verifica spesso in età avanzata.

In passato la mortalità in caso di ascesso epatico si aggirava attorno al 75%. Nonostante l'avvento dell'antibioticoterapia e delle tecniche di drenaggio chirurgico, oltre all'affinamento delle metodiche diagnostiche, la mortalità è tuttora elevata, e si aggira attorno al 5% in caso di ascesso singolo. Essa aumenta notevolmente in caso di ascessi multipli, in presenza di infezioni polimicrobiche e nei pazienti in età avanzata.

## Ascesso amebico

---

L'*Entamoeba histolytica* può essere isolata con discreta frequenza dall'intestino di pazienti provenienti dalle aree geografiche più disparate, ma particolarmente dalle regioni tropicali e subtropicali. Negli Stati Uniti l'incidenza dell'*Entamoeba* varierebbe dall'1,4 al 40% e questa variabilità è in relazione alle regioni geografiche e alle condizioni di vita dei pazienti.

La massima incidenza è registrata infatti nelle aree economicamente depresse abitate in prevalenza da immigrati provenienti da regioni a endemia amebica. In ogni caso l'incidenza e la gravità dell'infezione, che si trasmette per via orofecale, sono correlate in maniera diretta con la precarietà delle condizioni igieniche e il sovraffollamento urbano. Le epidemie di dissenteria amebica conseguono solitamente a contaminazione fecale dell'acqua potabile.

L'insorgenza di un ascesso amebico epatico in pazienti con dissenteria amebica si verifica nel 3-4% dei casi, con ampi limiti di variabilità (1-25%) a seconda delle casistiche.

Tale variabilità può derivare dal fatto che molte casistiche includono i casi di epatite acuta amebica; questa, infatti, sarebbe la conseguenza di multiple piccole aree ascessuali miliariformi che regrediscono in seguito all'istituzione di opportuna terapia, prima di dare luogo ad ascessi di dimensioni maggiori.

## Eziopatogenesi

L'insorgenza dell'ascesso amebico è più frequente nella terza-quinta decade di vita. Per ragioni non ancora conosciute la patologia è più frequente nel sesso maschile, con un rapporto M:F di 10:1. L'infezione amebica avviene tramite l'ingestione di cisti amebiche. I trofozoiti,

che rappresentano la forma attiva del parassita e che sono i responsabili delle lesioni tissutali, vengono liberati dalle cisti in corrispondenza del tenue distale e del grosso intestino, dove sopravvivono nutrendosi di batteri commensali e di metaboliti presenti nel contenuto intestinale.

I trofozoiti raggiungono il fegato attraverso il sangue portale e solitamente vanno incontro a distruzione non appena raggiunta la rete capillare epatica. Studi sperimentali condotti su modelli animali hanno dimostrato che la localizzazione dei trofozoiti a livello dei capillari portali induce la formazione di ascessi epatici solo in presenza di un'infezione intestinale persistente o cronica, con passaggio ripetuto di trofozoiti nel sangue portale, o in caso di pregressa sensibilizzazione ad antigeni amebici.

In questi casi l'occlusione trombotica indotta dalla presenza dei parassiti a livello delle più fini diramazioni portali conduce a necrosi della parete vascolare e disseminazione intraepatica dei trofozoiti.

Gli enzimi litici e la probabile attività citolitica del parassita causano la colliquazione di piccole aree epatiche, dalla confluenza delle quali origina l'ascesso epatico vero e proprio.

## **Istopatologia**

L'ascesso amebico è solitamente una lesione sferoidale singola o multipla, del diametro di qualche centimetro, circondata da una capsula dello spessore di pochi millimetri costituita da tessuto di granulazione e da una scarsa reazione fibrotica.

La sede più tipica di localizzazione dell'ascesso amebico è rappresentata dal lobo epatico di destra, coinvolto circa 10 volte più frequentemente del sinistro. Il contenuto dell'ascesso può apparire relativamente fluido o gelatinoso, di colore variabile dal giallastro, al rosa, al marrone. La pigmentazione bruna del materiale ascessuale è in genere conseguenza della presenza di un notevole numero di emazie fagocitate dai trofozoiti.

Il materiale colliquo raccolto all'interno dell'ascesso amebico è batteriologicamente sterile.

La presenza di batteri indica di solito una superinfezione conseguente all'apertura della cavità ascessuale per drenaggio chirurgico o agoaspirazione.

## **Diagnosi clinica e strumentale**

L'esordio clinico dell'ascesso amebico può essere drammatico oppure insidioso, con considerevoli differenze nell'intensità e nella durata della sintomatologia.

I sintomi possono insorgere acutamente ed essere presenti da pochi giorni al momento della diagnosi, oppure persistere in maniera sfumata da qualche mese. Formulare il sospetto diagnostico può essere difficile: infatti, benché l'ascesso epatico sia secondario all'infezione intestinale, la diagnosi deve talvolta essere posta senza l'evidenza del processo infettivo primario. Inoltre la ricerca di cisti amebiche e trofozoiti nelle feci può risultare positiva solo nel 15% dei soggetti con localizzazioni epatiche del parassita, rendendo ulteriormente difficile la diagnosi.

Il dolore in ipocondrio o epigastrio, la perdita di peso, la febbre e la compromissione delle condizioni generali sono le manifestazioni cliniche più frequenti. Il dolore, che può essere molto intenso ed è in genere esacerbato dalla palpazione dell'addome, è l'elemento più comune ed è presente in oltre il 90% dei pazienti; è di tipo continuo, solitamente avvertito in ipocondrio destro, in caso di localizzazione al lobo di destra, o in epigastrio, se l'ascesso si localizza al lobo di sinistra.

Negli ascessi del lobo destro localizzati in prossimità della cupola epatica è frequente l'irradiazione all'arcata costale, alla spalla destra e alla regione laterale destra del collo. Talvolta queste irradiazioni del dolore possono comparire anche in assenza di dolore in ipocondrio. Il



dolore in questi casi può assumere anche un connotato “pleurico”, cioè localizzarsi alla base del torace e risultare esacerbato dagli atti della respirazione. Una tosse non produttiva è presente nel 50% dei casi. La febbre può risultare elevata (40 °C) e accompagnarsi occasionalmente a brivido.

La sintomatologia gastrointestinale, dominata da nausea e vomito, è presente nel 15% circa dei casi.

All'esame obiettivo dell'addome il fegato risulta incrementato di volume in oltre la metà dei casi. Talvolta alla palpazione si possono apprezzare in ipocondrio o in epigastrio masse solidali con il fegato.

La sopraelevazione e la ridotta mobilità dell'emidiaframma possono comportare una mancata espansione dei lobi polmonari inferiori, con evidenza all'esame obiettivo di ridotta escursione delle basi polmonari e di riduzione dei rumori respiratori fisiologici. L'ittero, poco frequente, compare praticamente solo in caso di compressione delle vie biliari da parte di una grossa massa ascessuale localizzata sulla superficie inferiore del fegato in corrispondenza dell'ilo epatico.

Una spiccata leucocitosi è presente nel 75% dei casi. Anemia e ipoalbuminemia compaiono nel 50%. Iperbilirubinemia compare nel 10% dei pazienti con ascesso amebico, ma gli indici di funzionalità epatica appaiono alterati, seppure di poco, almeno nel 25% dei casi. Raramente si assiste a un aumento significativo delle transaminasi.

I test sierologici per la ricerca di anticorpi contro *Entamoeba histolytica*, eseguiti con la metodica di emoagglutinazione indiretta, fissazione del complemento o gel-diffusione, risultano tutti marcatamente positivi (positività > 98%) in pazienti con ascesso amebico; qualora risultassero negativi, devono far escludere l'origine amebica dell'interessamento epatico. I test di intradermoreazione agli antigeni amebici non si sono rivelati validi dal punto di vista diagnostico.

Gli studi parassitologici finalizzati a individuare *Entamoeba histolytica* nel pus ascessuale hanno scarso significato, in quanto i trofozoiti non risultano facilmente identificabili nel materiale aspirato dagli ascessi. Tuttavia l'aspirazione di materiale necrotico color cioccolato e privo di batteri, anche nel caso risulti impossibile identificare il parassita nel suo contesto, viene ritenuta sufficiente per la diagnosi di ascesso amebico.

L'esame ecografico e la TC del fegato permettono in genere di rilevare accuratamente la presenza dell'ascesso, che però spesso presenta caratteristiche indistinguibili da quelle di un ascesso da piogeni o di una metastasi colliquata; la positività di test sierologici e la rapida risposta alla terapia medica con metronidazolo confermeranno il sospetto diagnostico.

La scintigrafia con tecnezio o con gallio, pur consentendo di rilevare la

presenza di lesioni intraparenchimali ipocaptanti, non è specifica per l'ascesso amebico.

In caso di sospetto diagnostico la ricerca del parassita nelle feci andrebbe eseguita più volte, dato l'elevato numero di falsi negativi, possibilmente dopo somministrazione di catartici salini.

Le complicanze dell'ascesso amebico sono frequentemente letali. Se non trattato l'ascesso continua a estendersi concentricamente, in virtù della scarsa reazione circostante, fino a raggiungere la superficie del fegato e a rompersi nella cavità peritoneale, oppure a estendersi per contiguità agli organi vicini. Le complicanze più frequenti sono quelle pleuropolmonari, e conducono alla rottura transdiaframmatica dell'ascesso all'interno del cavo pleurico o addirittura dell'albero bronchiale. La rottura dell'ascesso amebico nel peritoneo, che avviene più frequentemente nel caso di ascessi del lobo sinistro, date le ridotte dimensioni di esso, si instaura di solito acutamente, con comparsa di addome acuto e shock.

Gli ascessi amebici cerebrali, singoli o multipli, insorgono in seguito alla diffusione ematogena del parassita a partire da un ascesso epatico. Si tratta di una complicanza gravata da altissima mortalità e priva di segni e sintomi distintivi. I segni di ipertensione endocranica o di lesioni neurologiche focali in un paziente con sospetta amebiasi devono far temere subito lo sviluppo di tale drammatica complicanza.

## Terapia

La terapia dell'ascesso amebico verte sostanzialmente su tre principi:

- utilizzodi *farmaci amebicidi* in ogni caso di sospetto ascesso amebico prima di ricorrere a qualsiasi manovra invasiva;
- in caso si renda necessaria l'evacuazione dell'ascesso, il *drenaggio "chiuso"*, tramite l'aspirazione del contenuto, rappresenta la procedura di elezione;
- il *drenaggio "aperto"* va riservato ai casi di superinfezione batterica dell'ascesso.

La terapia con amebicidi prevede l'impiego di metronidazolo come farmaco di scelta; esso risulta infatti altamente efficace sia sui parassiti intestinali sia su quelli localizzati a livello epatico, sicuro e privo di significativi effetti collaterali. Altri farmaci amebicidi, attualmente meno impiegati, sono l'emetina e la cloroquina.

Il drenaggio chiuso dell'ascesso tramite aspirazione percutanea con ago va considerato la metodica di elezione, perché è una procedura semplice ed efficace nel conseguire la guarigione dell'ascesso amebico se eseguita in associazione alla terapia farmacologica. Andrebbe riservato a pazienti con ascessi di grandi dimensioni e che non mostrano alcun beneficio dopo almeno 72 ore dall'inizio della terapia amebicida.

La laparotomia si rende necessaria al fine di eseguire il drenaggio chiuso di ascessi non facilmente accessibili per via percutanea o in caso di ascessi multipli e di piccole dimensioni.

Le cisti epatiche sono neoformazioni benigne del fegato, dotate di capsula propria, che le separa nettamente dal parenchima epatico, e contenenti liquido; sono di derivazione disontogenetica o parassitaria.

## **Cisti sierose**

---

Si riscontrano in circa l'1% della popolazione. Si tratta di lesioni solitarie, asintomatiche, uniloculari, di diametro variabile da pochi millimetri a parecchi centimetri, delimitate da un epitelio cuboidale monostratificato e circondate da una scarsa reazione connettivale. Macroscopicamente appaiono di colore dal bianco al bluastro e di consistenza molle. La loro localizzazione all'interno del parenchima epatico non è caratteristica. Il contenuto delle cisti è rappresentato da liquido di colore variabile dal citrino al marrone scuro, acellulare, dalle caratteristiche compositive simili a quelle della linfa o della bile. Le cisti sono solitamente di diametro modesto; in alcuni casi, però, possono raggiungere dimensioni tali da divenire palpabili e causare la comparsa di sensazione di peso e dolore in ipocondrio destro. Voluminose cisti possono causare compressione delle vie biliari con comparsa di ittero colestatico. Raramente si può presentare una rottura intraperitoneale della cisti o un'emorragia intracistica. Il follow-up ecografico di queste lesioni ha dimostrato che raramente tendono ad aumentare di volume, ma il motivo per cui alcune lesioni cistiche assumono dimensioni cospicue non è noto; è quindi difficile poter stabilire con certezza l'evoluzione di queste neoformazioni.

## **Diagnosi clinica e strumentale**

La funzionalità epatica non appare alterata, anche nei pazienti portatori di cisti di grosse dimensioni. L'individuazione delle cisti epatiche spesso è occasionale nel corso di un esame ecografico o TC dell'addome, richiesto per altri motivi.

All'ecografia appaiono come strutture anecogene, dai contorni regolari e ben definiti, con un incremento posteriore degli echi dovuto alla più facile penetrazione del fascio di ultrasuoni attraverso il contenuto liquido. La forma è solitamente sferoidale; la presenza di irregolarità dei profili è quasi sempre attribuibile alla presenza di cisti più piccole nelle immediate adiacenze di quella maggiore.

All'esame TC le cisti appaiono come lesioni dai contorni regolari e francamente ipodense, che restano immodificate dopo la somministrazione del contrasto endovenoso.

La diagnosi differenziale include le cisti idatidee, la malattia

policistica epatorenale, il cistoadenoma e il cistoadenocarcinoma, le pseudocisti epatiche e le lesioni maligne primitive o secondarie del fegato contenenti aree di colliquazione necrotica. Il melanoma, i tumori carcinoidi e i tumori dell'ovaio possono talvolta dare origine a metastasi epatiche di natura cistica; esse, però, sono sempre associate alla presenza di metastasi solide. Allo stato attuale delle conoscenze non sembra necessario procedere all'agoaspirazione e alla biopsia di tutte le cisti epatiche.

L'esame ecografico e la TC sono in genere sufficienti per definire i caratteri di benignità di una lesione cistica.

## **Terapia**

L'evacuazione del contenuto liquido della cisti, condotta mediante l'introduzione di un ago sotto guida ecografica, non appare terapeutica, poiché quasi sempre si ha riformazione del liquido. L'aspirazione del liquido cistico andrebbe quindi riservata al caso di pazienti sintomatici con rischio operatorio troppo elevato.

Le cisti di piccole dimensioni richiedono solo di essere controllate nel tempo con l'esecuzione di ecografie periodiche.

Le formazioni di grosse dimensioni o francamente sintomatiche vengono trattate chirurgicamente mediante marsupializzazione. Solo in casi selezionati si rende necessaria la resezione epatica.

La defenestrazione laparoscopica di cisti epatiche solitarie è stata descritta per la prima volta nel 1991. È associata a una migliore compliance del paziente e a un decorso postoperatorio più breve e agevole.

## **Malattia policistica del fegato**

---

È una malattia a carattere ereditario trasmessa con modalità mendeliana. La presenza di fegato policistico si riscontra sempre in associazione con una o più delle seguenti lesioni epatiche: microamartomi (complessi di von Meyenberg), fibrosi epatica congenita, malattia di Caroli, coledocoele. Nel 50% dei casi si associa a policistosi renale e spesso alla presenza di lesioni cistiche anche in altri organi: pancreas, polmone, milza, ovaio.

Le cisti hanno dimensioni variabili da pochi millimetri a qualche centimetro e possono coinvolgere diffusamente il parenchima epatico oppure limitarsi a settori di esso. Sono limitate da una sottile parete epiteliale e circondate da una capsula fibrosa. Le cisti di diametro > 10 cm risultano in genere dalla confluenza di cisti più piccole, dopo la rottura dei setti di divisione. Il contenuto delle cisti è rappresentato da un liquido di colore variabile dal chiaro al bruno, con composizione elettrolitica simile a quella della bile.

## **Diagnosi clinica e strumentale**

In molti pazienti il decorso è asintomatico. Nelle forme autosomiche recessive la malattia può essere evidente già alla nascita o manifestarsi nella prima infanzia; in questi casi la prognosi è legata alla gravità della fibrosi epatica e dell'interessamento renale, che risultano costantemente presenti.

Nelle forme a eredità autosomica dominante, la sintomatologia insorge di solito nella quarta o quinta decade di vita, ed è rappresentata da dolore e senso di peso in ipocondrio destro, talvolta associati a dispepsia. Raramente la compressione delle vie biliari può determinare la comparsa di ittero. I segni di insufficienza epatica e di ipertensione portale sono di solito assenti. All'esame obiettivo il fegato può apparire di volume normale o aumentato, con superficie irregolare. La diagnosi può essere sospettata in base alla familiarità e al riscontro di un fegato aumentato di volume o dal margine irregolare in un paziente con funzionalità epatica normale. La conferma si ottiene con un'indagine ecografica che ben evidenzia la presenza di formazioni dotate di sottile capsula, a contenuto liquido, presenti nei due lobi epatici, nei reni e talvolta in altri organi. La prognosi è generalmente buona e dipende sostanzialmente dalla gravità delle lesioni renali associate.

## **Terapia**

In presenza di sintomi, l'aspirazione ecoguidata del contenuto delle cisti di maggiori dimensioni può dare sollievo al paziente; raramente però le cisti raggiungono dimensioni tali da giustificarne il drenaggio. Inoltre l'evacuazione può essere resa difficile dal fatto che ciò che all'esame ecografico appare come un'ampia lesione cistica, può in realtà essere un ammasso di cisti piccole e separate da sepiamenti sottili.

L'intervento chirurgico va riservato alle cisti di diametro > 10 cm, sintomatiche e facilmente accessibili per il chirurgo. Solitamente si esegue l'escissione o la marsupializzazione delle lesioni cistiche di diametro maggiore. Nei rari casi di malattia molto avanzata in cui il parenchima epatico normale è sostituito totalmente da una moltitudine di cisti vi può essere indicazione al trapianto di fegato.

## **Cisti da echinococco (idatidea)**

---

Il 50-70% delle cisti da echinococco nell'uomo si localizza a livello epatico.

A causa del ciclo di vita del parassita la malattia è più comune in nazioni i cui abitanti sono dediti alla pastorizia: Australia, Argentina, Iran e Grecia, Italia, Francia e Spagna tra le nazioni europee. In Italia la malattia è endemica in Sardegna, Sicilia, Campania e Puglia.

Il parassita esiste in due forme distinte a seconda dell'ospite in cui si

annida. L'*ospite primario* appartiene generalmente alla razza canina (cani, lupi, volpi). Nel cane il parassita ha la forma di un cestode di 4-6 mm di lunghezza, con 4-5 segmenti al di sotto della testa. La testa si annida nella parete dell'intestino mentre la coda gravida sporge nel lume intestinale. Quando gli embrioni vengono eliminati con le feci, essi possono contaminare l'erba e la terra infettando i ruminanti (pecore, mucche) qualora vengano ingeriti durante il pascolo; questi animali costituiscono i cosiddetti *ospiti intermedi*. Un cane che si cibi di visceri di animali infetti ristabilisce il ciclo di vita dell'echinococco.

L'uomo costituisce un *ospite intermedio occasionale* qualora contragga la malattia tramite il contatto con cani infetti o feci di animali infetti. Le mani sporche portate alla bocca consentono al parassita di penetrare nell'intestino dell'uomo. I succhi gastrici e pancreatici sciolgono la membrana esterna dell'embrione, che diviene attivo e penetra la parete dello stomaco e dell'intestino. Il parassita raggiunge quindi il circolo portale e il distretto capillare epatico, dove dà luogo a una reazione infiammatoria con richiamo di cellule mononucleate ed eosinofili. La maggior parte dei parassiti viene distrutta, ma gli elementi che sopravvivono danno luogo immancabilmente alla formazione delle cisti.

La cisti idatidea è circoscritta da una parete costituita da tre strati concentrici.

■ **Strato periferico (detto pericistio):** è una membrana fibrosa costituita dalla proliferazione di fibroblasti del fegato e contenente cellule giganti, macrofagi ed eosinofili. Esso rappresenta la risposta infiammatoria del fegato alla presenza del parassita.

■ **Strato intermedio (o membrana chitinoso):** è costituito dalla deposizione di materiale amorfo prodotto dal parassita e disposto in una struttura lamellare concentrica, facilmente disseccabile.

■ **Strato interno (o germinativo):** è rappresentato da un unico strato di cellule parassitarie, costituenti la cosiddetta membrana proligerica. Dalla proliferazione di questi elementi nucleati si originano proiezioni digitiformi, che vanno incontro a successiva cavitazione. All'interno delle vescicole proligeriche che così si costituiscono avviene lo sviluppo degli scolici del parassita.

Le vescicole proligeriche si rompono nel lume della cisti, riversando in essa gli scolici maturi, i quali, insieme ai residui delle cisti proligeriche, vanno a costituire sul fondo della cisti un precipitato di aspetto sabbioso (sabbia idatidea). Il distacco dalla membrana proligerica di frammenti dell'epitelio germinativo, che vanno poi incontro a proliferazione, comporta la formazione di cisti figlie endogene, fluttuanti nel lume della cisti principale.

L'aumento di volume dell'idatide può comportare lo stiramento e l'assottigliamento del pericistio, così da rendere possibile la protrusione della membrana chitinoso e dell'epitelio germinale, e la formazione di cisti figlie esogene.

Il liquido idatideo contenuto nella cisti è limpido e incolore. In caso di morte del parassita esso diviene però denso e poltaceo.

Nel caso di infezione da *echinococco granuloso* i meccanismi di difesa dell'organismo appaiono in grado di contrastare piuttosto efficacemente la crescita del parassita e lo sviluppo delle cisti è lento. In alcuni casi lo sviluppo si arresta in seguito alla morte del parassita e alla successiva calcificazione della parete della cisti; ciò si verifica frequentemente in conseguenza di necrosi asettica o di superinfezione batterica della cisti, cui seguono il distacco degli strati più interni dal pericistio, la scomparsa dell'epitelio germinativo e la deposizione di sali di calcio nella membrana chitinoso. Le cisti da *echinococco granuloso* hanno uno sviluppo graduale e progressivo e possono raggiungere dimensioni cospicue (25 cm).

All'infezione da *echinococco multiloculare*, più diffusa nelle regioni centroeuropee, consegue la formazione di cisti multiple tendenti a invadere il parenchima epatico e a erodere l'albero biliare e i vasi sanguigni, tramite i quali può diffondere anche a distanza.

Il coinvolgimento dei dotti biliari può comportare la frequente insorgenza di ittero. Le cisti, dal contenuto gelatinoso, sono di diametro modesto e la reazione fibroblastica circostante è estremamente povera. La progressione della malattia è nettamente più rapida di quella da *echinococco granuloso*.

## **Diagnosi clinica e strumentale**

Il 25% dei pazienti è asintomatico. Talvolta l'idatide è palpabile direttamente in ipocondrio destro. Più spesso però la cisti si sviluppa spingendo verso il basso il fegato, il cui margine deborda dall'arcata costale.

I pazienti riferiscono dolore persistente e sensazione di peso in ipocondrio destro o alla porzione inferiore dell'emitorace destro. In una piccola percentuale di pazienti la malattia esordisce con sintomatologia allergica: prurito generalizzato, rash orticarioide, episodi di asma bronchiale, shock anafilattico conseguente alla rottura accidentale della cisti. L'ittero è raro in assenza di complicanze. Il sospetto di idatidosi può essere formulato in base all'anamnesi e alla provenienza geografica del paziente, e nel caso di riscontro di due o più cisti epatiche.

L'intradermoreazione di Casoni è attualmente considerata un esame superato e il riscontro di eosinofilia si ha solo nel 40% dei soggetti; la diagnosi strumentale viene quindi suffragata con l'esecuzione di test

sierologici specifici (ELISA, RAST), che possono però risultare negativi se il parassita è morto. Una radiografia diretta dell'addome può evidenziare la presenza di calcificazioni a contorni circolari che si proiettano a livello dell'aia epatica nel caso di cisti di vecchia data a parete calcifica.

L'aspetto all'ecografia e alla TC delle cisti da echinococco è variabile (Fig. 22.20): le cisti di recente formazione possono risultare del tutto simili alle cisti epatiche semplici, mentre quelle di più vecchia origine presentano modificazioni nello spessore della parete, che può assumere un aspetto pluristratificato o divenire calcifica, e mostrano frequentemente la presenza di cisti figlie endogene o esogene e di sabbia idatidea.



**Fig. 22.20.** Aspetto TC di voluminosa cisti da echinococco del lobo sinistro del fegato: lesione ipodensa, capsulata, multiloculata per la presenza di setti fibrosi al suo interno.

All'esame TC le cisti idatidee non captano il contrasto iodato e mostrano quindi densità invariata nelle scansioni eseguite prima e dopo l'iniezione del contrasto.

Nel sospetto di malattia attribuibile a echinococco multiloculare va eseguita anche un'angiografia, al fine di evidenziare eventuali coinvolgimenti della rete vasale epatica.



## **Complicanze**

La presenza di cisti idatidee epatiche può esporre il paziente al rischio di diverse complicanze.

In seguito a traumi toraco-addominali, le cisti, soprattutto quelle adiacenti alla superficie del fegato, possono rompersi direttamente nella cavità peritoneale, causando gravi reazioni anafilattiche e la disseminazione della malattia all'intera cavità sierosa.

Analoghi effetti possono conseguire allo spandimento di liquido idatideo in corso di laparotomia o di puntura esplorativa della cisti.

Alcune cisti localizzate nei segmenti epatici adesi al diaframma possono erodere la struttura muscolare e la pleura, obliterata in seguito alla reazione infiammatoria, e rompersi all'interno di un bronco; a ciò fa seguito costantemente la formazione di una fistola broncobiliare. Più frequente, però, è la rottura della cisti nell'albero biliare, segnalata dalla comparsa di colica biliare e ittero colestatico, e frequentemente seguita dallo sviluppo di colangite. In seguito si verifica spesso la colonizzazione batterica della cisti, con formazione di un ascesso epatico.

La rottura della cisti e la colonizzazione batterica si accompagnano in genere alla morte del parassita. Nei pazienti affetti da idatidosi può svilupparsi glomerulonefrite, conseguente alla deposizione di antigeni idatidei a livello renale.

## **Terapia**

La terapia delle cisti epatiche da echinococco varia a seconda dei casi. Cisti piccole e profondamente indovate nel parenchima del fegato richiedono in genere un atteggiamento conservativo. Anche le cisti calcificate non richiedono l'intervento chirurgico se non sintomatiche, perché considerate non attive. Il trattamento medico con farmaci benzimidazolici (mebendazolo, albendazolo) ad alte dosi si è dimostrato discretamente efficace nell'indurre un miglioramento clinico, contenendo lo sviluppo numerico e dimensionale delle cisti. I dati riportati a questo riguardo non sono però univoci, le concentrazioni raggiunte dai principi attivi a livello del liquido idatideo sono incostanti e la ripresa di attività della malattia alla sospensione del farmaco è frequente. L'intervento chirurgico appare necessario per le cisti in posizione sottocapsulare o molto voluminose, esposte a un maggior rischio di complicanze, e in pazienti giovani in buone condizioni generali (Fig. 22.21). Gli interventi chirurgici attualmente in uso mirano a rimuovere completamente la cisti, evitando la contaminazione del peritoneo, e a obliterare la cavità residua.

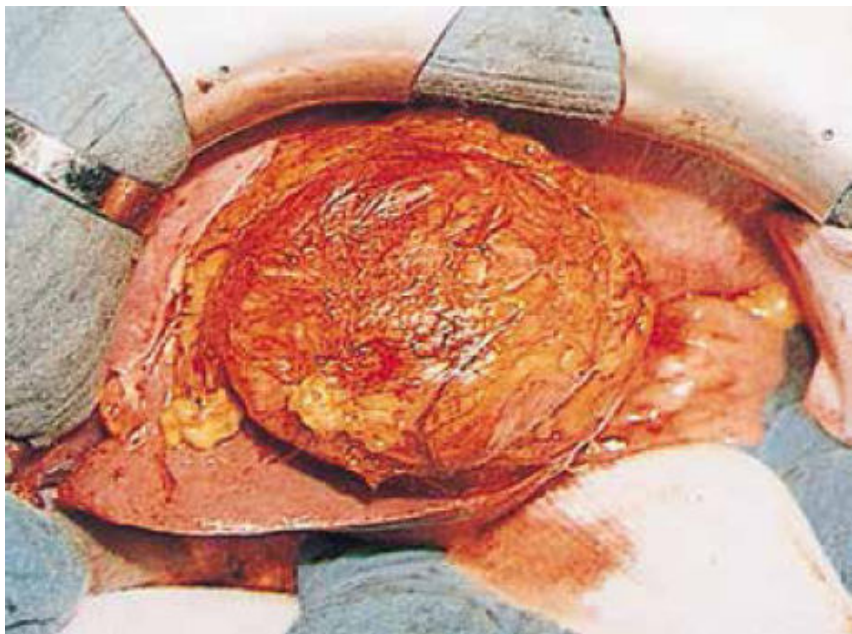


**Fig. 22.21.** Aspetto alla laparotomia della figura precedente: voluminosa cisti da echinococco che cresce sulla superficie del lobo sinistro del fegato occupando l'intero epigastrio.

L'intervento più comunemente eseguito è la pericistectomia, che consiste nell'enucleoresezione della cisti dal parenchima epatico seguendo il piano di clivaggio costituito dalla parete della cisti (Fig. 22.22). La resezione epatica è raramente necessaria e va riservata alle cisti recidive dopo terapia chirurgica, qualora più di una cisti sia presente nello stesso lobo del fegato, e alle gravi manifestazioni dell'echinococco multiloculare. Le cisti idatidee suppurate vanno trattate come un comune ascesso epatico. L'iniezione intralesionale di sostanze scolicide nel corso dell'intervento serve per prevenire la diffusione della patologia in caso di versamento di liquido idatideo, mentre la somministrazione preoperatoria di corticosteroidi è utile ad attenuare l'entità di eventuali fenomeni anafilattici.

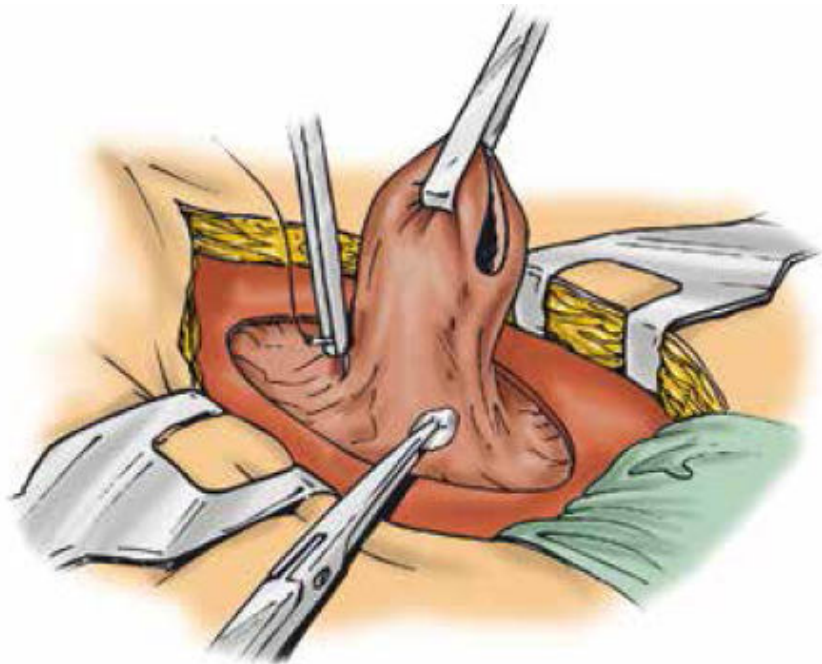


**Fig. 22.22.** Tecnica della cisto-pericistectomia: seguendo il piano di clivaggio costituito dalla parete della cisti, questa viene resecata sezionando e legando i vasi e i dotti biliari adesi alla parete.

La tecnica di marsupializzazione e drenaggio della cisti è stata progressivamente abbandonata; trova ancora indicazioni in pazienti defedati e in presenza di cisti multiple di grosse dimensioni non resecabili senza il rischio di defunzionizzare una parte cospicua di parenchima epatico sano.

## Pseudocisti

---

Sono lesioni localizzate preferenzialmente in sede sottocapsulare e costituiscono quasi sempre l'esito di pregressi traumi epatici occorsi molto tempo addietro. Si tratta di cavità sferoidali o lenticolari, di consistenza molle, a contenuto liquido o gelatinoso di colore variabile dal citrino al bruno. La parete è costituita solo da un sottile strato fibroso. Si ritiene che le pseudocisti derivino dall'evoluzione di ematomi, di aree di colliquazione tissutale o di stravasi biliari post-traumatici. L'ecografia mostra un'immagine transonica o marcatamente ipoecogena, a pareti lisce. All'esame TC le pseudocisti possono talvolta essere scambiate per lesioni metastatiche; a differenza di queste, però, non mostrano aumento di densità dopo infusione endovenosa di mezzo di contrasto. Nei casi dubbi la diagnosi definitiva viene raggiunta tramite biopsia ecoguidata.

La terapia chirurgica risulta necessaria solo in presenza di gravi disturbi o sintomi da compressione. L'intervento solitamente eseguito, vista la localizzazione superficiale delle lesioni, è la marsupializzazione.

Tumori benigni

Il frequente riscontro di neoformazioni epatiche benigne, conseguente all'affinamento delle metodiche diagnostiche di immagine, rende necessaria una conoscenza approfondita delle loro modalità di presentazione clinica e strumentale, al fine di porre una diagnosi differenziale e istituire una terapia adeguata. Le neoformazioni benigne del fegato possono assumere forma cistica o solida (Tab. 22.8). Tra le prime, già trattate precedentemente, si annoverano le cisti semplici, le cisti idatidee, le cisti da malattia policistica epatorenale, le lesioni pseudocistiche a contenuto sieroematico o gelatinoso, i cistoadenomi, gli ematomi intraparenchimali e gli ascessi epatici. Lesioni solide benigne sono: gli angiomi, gli adenomi epatici, gli amartomi mesenchimali e l'iperplasia focale nodulare. Nella maggior parte delle lesioni solide si rende necessario, per una più precisa definizione diagnostica, il ricorso all'agobiopsia ecoguidata; le immagini radiologiche ed ecografiche di alcune lesioni cistiche e degli emangiomi cavernosi, invece, sono in genere sufficienti per porre la diagnosi senza che si renda necessario il ricorso alla biopsia. L'iter diagnostico deve essere seguito fino al raggiungimento di una ragionevole certezza sulla natura benigna delle lesioni e l'utilità di una terapia chirurgica va sempre presa in considerazione.

Tab. 22.8. Classificazione dei tumori benigni del fegato.

|                                     |                                                                                                     |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Epatocellulare</b>               | iperplasia nodulare focale                                                                          |
| <b>Cotangioepiteliale</b>           | Microamartoma biliare (complesso di von Meyenburg)<br>Cistoadenoma biliare<br>Papillomatosi biliare |
| <b>Vascolare</b>                    | Emangioendotelioma infantile<br>Teleangectasia emorragica ereditaria                                |
| <b>Mesenchimale (non vascolare)</b> | Lipoma<br>Mielolipoma<br>Angiomiolipoma                                                             |
| <b>Misti</b>                        | Mistoma mesenchimale                                                                                |
|                                     | Teratoma benigno                                                                                    |

## Adenoma

È una neoplasia benigna con incidenza 40 volte minore rispetto a quella dell'epatocarcinoma. È più frequente nelle donne in età fertile e l'aumento di frequenza riscontrato negli ultimi anni è stato da molti autori messo in correlazione con l'assunzione di anticoncezionali estroprogestinici. Numerose casistiche hanno evidenziato la possibilità di regressione dell'adenoma dopo la sospensione del trattamento con estroprogestinici.

Macroscopicamente il tumore si presenta come una lesione capsulata sferoidale, a superficie liscia, del diametro di 5 cm o più, frequentemente localizzata in sede sottocapsulare. La consistenza è molle e il colore variabile dal giallo al marrone. Nel 30% dei casi sono presenti lesioni multiple.

Microscopicamente la neoformazione appare costituita da epatociti maturi e ben differenziati, privi di grossolane atipie nucleari e citoplasmatiche, riuniti in strutture trabecolari. Caratteristica dell'adenoma è la totale assenza di spazi portalì e di dotti biliari nel suo contesto.

All'interno del tumore possono osservarsi aree di raccolta biliare, di emorragia intratumorale o di zone infartuali. I vasi sanguigni nel tumore non risultano infiltrati e questo costituisce un criterio differenziale nei confronti dell'adenocarcinoma a cellule ben differenziate.

Non sono noti casi di trasformazione maligna dell'adenoma epatico.

### Diagnosi clinica e strumentale

Circa la metà dei pazienti è asintomatica. I pazienti con sintomi riferiscono di solito dolore vago al quadrante addominale superiore di destra, accompagnato talvolta da epatomegalia e/o massa palpabile in ipocondrio (Tab. 22.9). La sintomatologia può esordire con la comparsa improvvisa di dolore acuto, indicativo del verificarsi di un episodio infartuale o emorragico intratumorale. La successiva rottura del tumore può avvenire in sede sottoglissoniana, con formazione di un ematoma sottocapsulare, oppure in cavità peritoneale, con formazione di emoperitoneo e di grave shock emorragico. Da più autori è stata segnalata una correlazione cronologica tra la rottura spontanea del tumore e l'inizio del ciclo mestruale. Anche la gravidanza appare correlarsi a un maggiore rischio di rottura spontanea.

**Tab. 22.9.** Sintomatologia di esordio dell'adenoma epatico e dell'iperplasia nodulare focale (INF).

## **Adenoma**

Bassa

Emorragia intraperitoneale

Dolore

Riscontro occasionale in l

Riscontro occasionale in e

dei pazienti esaminati

In presenza di adenoma, la funzionalità epatica è solitamente inalterata. La necrosi intratumorale e la rottura del tumore possono però correlarsi ad aumenti della fosfatasi alcalina e della transaminasi. I valori dell' $\alpha$ -fetoproteina sierica sono nella norma.

La scoperta del tumore può essere casuale nei pazienti asintomatici; la diagnosi viene generalmente posta con l'esame ecografico o TC dell'addome superiore. All'ecografia l'adenoma epatico può presentarsi come una lesione nodulare iperecogena, dai margini ben definiti, talvolta contenente una o più aree centrali anecogene.

All'esame TC l'adenoma appare invece come una struttura ipodensa che, in virtù della ricca vascolarizzazione, mostra un marcato aumento di densità dopo l'iniezione endovenosa di mezzo di contrasto (Fig. 22.23). L'ecografia da sola permette raramente di distinguere tra adenoma epatico, epatocarcinoma e lesioni metastatiche; l'esame TC risulta invece più specifico. L'agoaspirazione ecoguidata della neoformazione è metodica sicura che consente di dirimere il dubbio diagnostico.

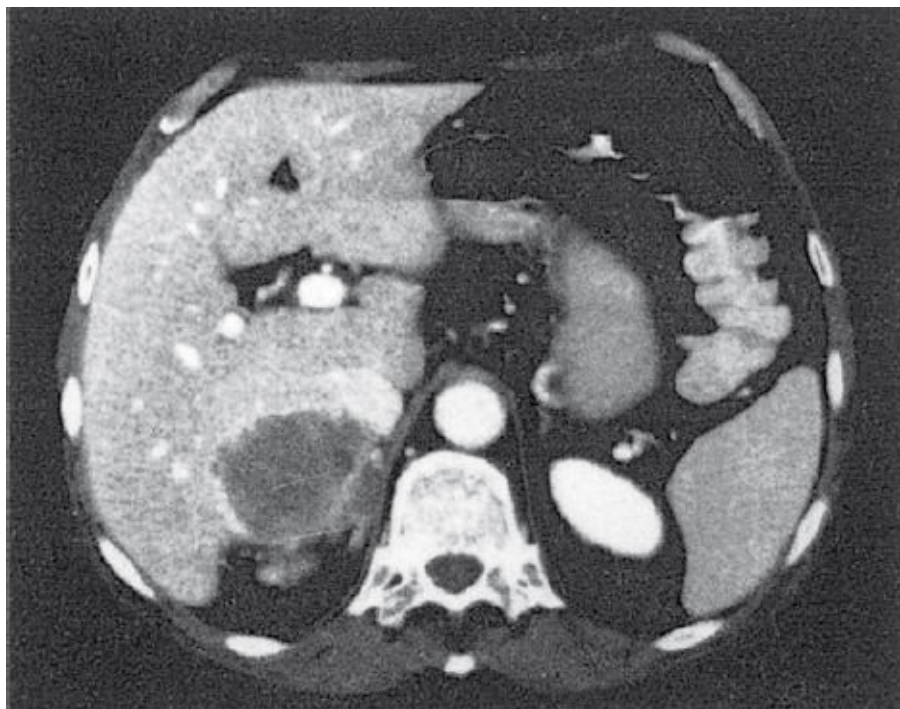


**Fig. 22.23.** Aspetto TC di adenoma del lobo epatico destro: lesione ipodensa ben delimitata.

## Terapia

Gli adenomi sintomatici o complicati da emorragia richiedono una terapia chirurgica resettiva. In caso di gravi sanguinamenti l'intervento chirurgico deve essere spesso eseguito in condizioni d'urgenza. Se il tumore è asintomatico e di dimensioni modeste (diametro < 6 cm), in assenza di complicanze può essere giustificato un atteggiamento conservativo, purché il paziente venga sottoposto a frequenti controlli ecografici. Qualsiasi trattamento con estroprogestinici va sospeso. Gli adenomi di grosse dimensioni andrebbero asportati senza eccessiva attesa, per l'elevato rischio di complicanze.

## Iperplasia nodulare focale

---

È una lesione nodulare solitamente unica, priva di potenziale maligno, che insorge in un fegato normale. L'età media dei pazienti è di 40 anni, ma può essere riscontrata anche nell'infanzia. Le donne sono colpite in proporzione doppia rispetto agli uomini. Nonostante in qualche caso possano riscontrarsi analogie con l'adenoma, le due patologie sembrano configurarsi come entità a sé stanti. Macroscopicamente l'iperplasia nodulare focale appare come una lesione ben circoscritta e irrorata da vasi tortuosi e molto evidenti che decorrono sulla sua superficie. Il colore è rosso scuro o marrone e il diametro medio è di 2-3 cm; nei pazienti sintomatici supera però i 5 cm. Nel 20% dei casi si riscontrano lesioni multiple. Il parenchima epatico circostante appare compresso. La superficie di taglio mostra un aspetto a noduli multipli, separati da sepimenti di connettivo compatto disposti a raggiera attorno a un'area fibrosa centrale. All'osservazione microscopica i noduli appaiono costituiti da epatociti maturi e ben differenziati; gli spazi portali sono assenti, ma è possibile riscontrare un discreto numero di dotti biliari di piccolo calibro. La lesione non appare circondata da capsula fibrosa. L'esatta natura e l'eziologia dell'iperplasia nodulare focale non sono ancora conosciute. È stato ipotizzato che possa trattarsi di un amartoma o di un fatto riparativo conseguente a un'anomalia vascolare.

## Diagnosi clinica e strumentale

La maggior parte dei pazienti è asintomatica. I pazienti sintomatici riferiscono solitamente dolore e sensazione di peso in ipocondrio destro. A differenza dell'adenoma, sanguinamento e infarto intralesionale sono poco frequenti. I test di funzionalità epatica e l' $\alpha$ -fetoproteina sono nella norma.



L'ecostruttura della lesione è piuttosto simile a quella del parenchima normale e quindi l'esame ecografico può non rivelarne la presenza. L'esame TC e la RM individuano la lesione con notevole precisione. La biopsia è talvolta necessaria per differenziare la lesione, di prognosi favorevole, dai tumori maligni e secondari del fegato.

## **Terapia**

L'iperplasia nodulare focale non necessita di terapia, trattandosi di lesione priva di potenzialità maligna. Solo in pazienti gravemente sintomatici per le dimensioni della lesione e nei casi di diagnosi incerta è indicato l'intervento chirurgico.

## **Adenoma biliare**

---

È tuttora discusso se questa lesione debba essere considerata di natura neoformativa benigna o amartomatosa. Si presenta come un nodulo duro, bianco-grigiastro, in sede sottocapsulare, di diametro generalmente < 2 cm. L'età media dei pazienti è di 50 anni. L'istologia dell'adenoma biliare è caratterizzata da stroma fibroso compatto contenente strutture similduttulari a sviluppo dall'epitelio delle vie biliari. La lesione non ha grande rilevanza clinica se non per la diagnosi differenziale con le metastasi da adenocarcinoma. La diagnosi viene posta con la biopsia ecoguidata.

L'adenoma biliare, in quanto privo di potenzialità maligna e non soggetto a incrementi di volume, non richiede alcuna terapia.

Strutture di probabile natura amartomatosa sono invece i complessi di von Meyenburg, noduli multipli del diametro di pochi millimetri, di colore bruno-verdastro, a localizzazione prevalentemente sottocapsulare. Si associano spesso alla malattia policistica del fegato o all'iperplasia nodulare focale. Microscopicamente risultano costituiti da un intreccio di duttuli biliari dilatati circondati da scarso tessuto fibroso e contenenti concrezioni biliari di colore scuro. Sono di riscontro occasionale e non hanno significato patologico. La diagnosi differenziale è con le lesioni metastatiche.

## **Cistoadenoma biliare**

---

Si tratta solitamente di lesioni cistiche pluriloculate delimitate da un epitelio colonnare e circondate da una vivace proliferazione connettivale. Il contenuto è liquido con caratteristiche variabili dal sieroso al gelatinoso. La lesione, che è localizzata più frequentemente



nel lobo destro, si accresce con lentezza e può mantenere i caratteri di una proliferazione non invasiva per mesi o anni dopo la sua scoperta. La trasformazione maligna è comunque rara. Il riscontro è più frequente nei pazienti di sesso femminile di età compresa tra 50 e 70 anni. La scoperta della neoformazione avviene solitamente nel corso di un esame ecografico del fegato, che evidenzia una lesione cistica pluriloculata con irregolare ispessimento della parete. La diagnosi differenziale con le cisti sierose e con il rarissimo cistoadenocarcinoma può presentarsi difficile: la diagnosi definitiva di cistoadenoma può essere conseguita con una biopsia ecoguidata.

L'indicazione chirurgica viene posta nei pazienti sintomatici o qualora il risultato della biopsia sia dubbio. L'enucleazione della neoformazione, quando essa si trova in prossimità di strutture vitali del fegato, o la resezione epatica comprendente la lesione sono da considerarsi interventi radicali se consentono la rimozione di tutto l'epitelio neoformato.

## Emangioma

---

L'emangioma è la neoformazione epatica benigna di più frequente riscontro; esso costituisce un reperto occasionale nel 5-7% delle autopsie. È 6 volte più frequente nelle donne rispetto agli uomini. Solitamente si tratta di lesioni nodulari, singole o multiple, di consistenza molle, del diametro medio di 1-3 cm. Alcuni angiomi possono però assumere dimensioni cospicue, sino a 10-20 cm. Il colore è variabile dal rosso, al bluastro, al grigio, in rapporto alla quantità di connettivo presente. Frequentemente si localizza a livello sottocapsulare, lungo la superficie convessa del fegato, in corrispondenza del lobo destro.

Gli angiomi epatici possono associarsi alla presenza di lesioni analoghe anche in altri organi. Microscopicamente sono costituiti da una rete di canali tappezzati da endotelio e ripieni di sangue. Parte delle strutture pseudovascolari va incontro a obliterazione e viene sostituita da connettivo fibroso. Il tumore appare separato dal parenchima da una capsula fibrosa continua. L'*emangioma cavernoso*, costituito da ampi spazi vascolari comunicanti, rappresenta, secondo alcuni autori, un'anomalia congenita; è di riscontro meno comune e può raggiungere dimensioni ragguardevoli. L'aumento di volume dell'angioma nel tempo avviene sostanzialmente per dilatazione degli spazi vascolari esistenti, per cui gli angiomi di vecchia data assumono quasi sempre un aspetto cavernoso.

## Diagnosi clinica e strumentale

La maggior parte dei pazienti è asintomatica. Angiomi di diametro >

4 cm possono però indurre la comparsa di dolore e sensazione di peso, accompagnati dalla presenza di massa palpabile in ipocondrio destro. La presenza dell'angioma può segnalarsi per la comparsa di complicanze, le più frequenti delle quali sono la trombosi acuta, con intrappolamento di elementi figurati e rischio di embolia polmonare (sindrome di Kasabach-Merritt), e la rottura spontanea, evenienza rarissima, o post-traumatica in cavità peritoneale. Una presentazione atipica, sebbene non rara, è la presenza di uno scompenso cardiaco con episodi lipotimici recidivanti; questa sintomatologia si rileva in pazienti affetti da voluminosi angiomi cavernosi sedi di importanti shunt artero-venosi che sequestrano notevoli quantità di sangue.

La diagnosi di angioma epatico viene posta solitamente in base al risultato degli esami strumentali. All'ecografia gli angiomi appaiono come aree iperecogene irregolari, ben delimitate rispetto al parenchima circostante.

All'esame TC appaiono invece come lesioni ipodense, con caratteristico e persistente aumento della densità dopo iniezione endovenosa del mezzo di contrasto. Le scansioni ecografiche e TC sono nella maggior parte dei casi sufficienti per porre la diagnosi ([Fig. 22.24](#)). Nei casi dubbi la conferma può essere ottenuta con l'angiografia selettiva dell'arteria epatica comune, che dimostra la presenza di lesione tondeggianti nel contesto della quale si dimostrano vasi irregolari, lacune vascolari e persistenza del contrasto oltre la fase venosa dell'esame ([Fig. 22.25](#)).

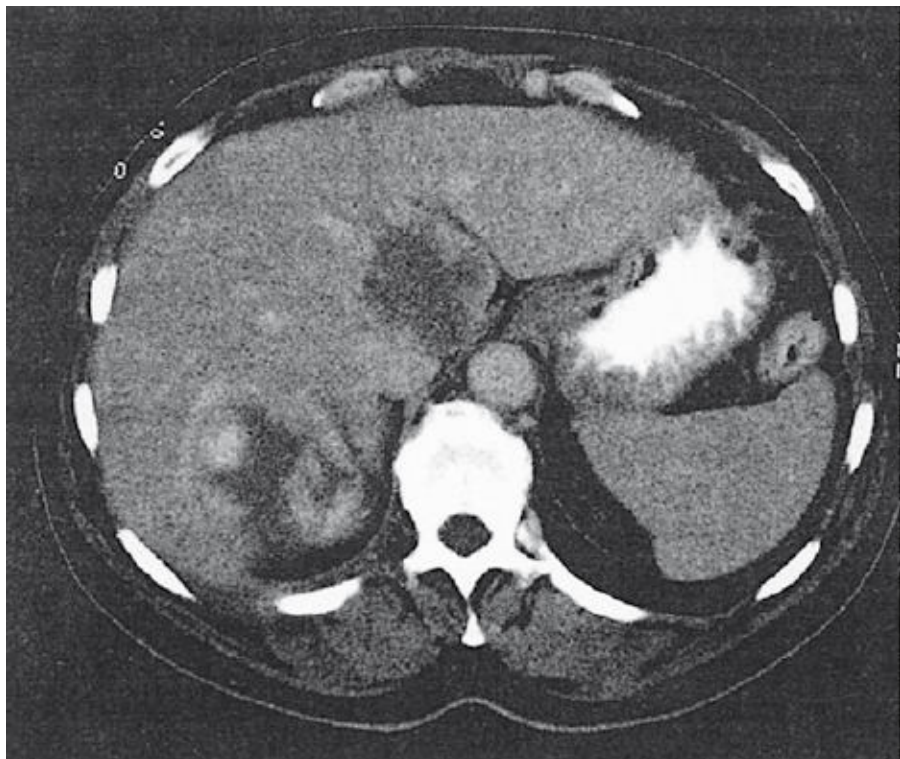


**Fig. 22.24.** Voluminosi angiomi del segmento I e del lobo destro. Le lesioni sono ipodense e si impregnano disomogeneamente di mezzo di contrasto introdotto per via endovenosa.

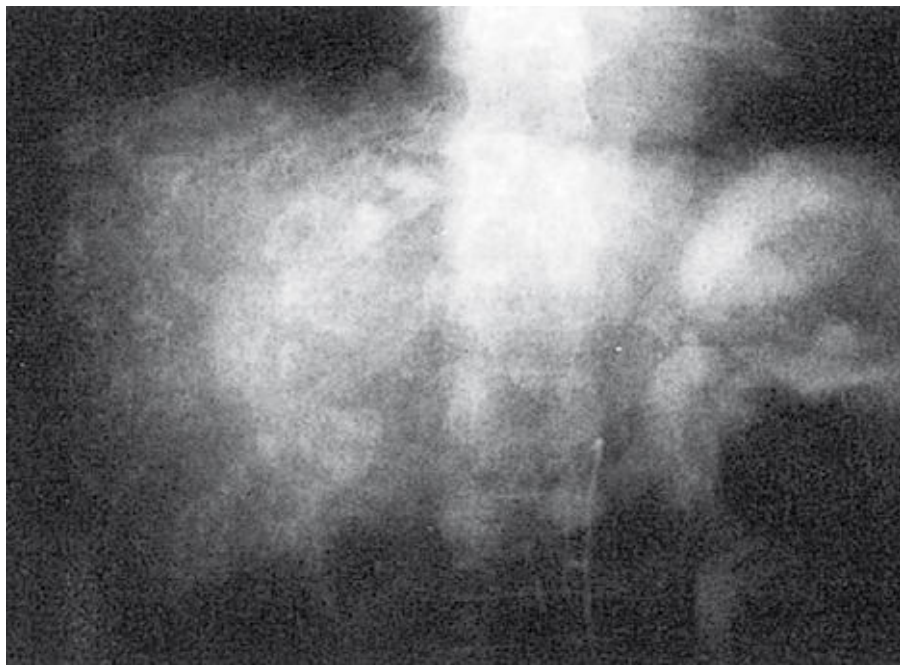


**Fig. 22.25.** Arteriografia selettiva dell'arteria epatica: caratteristico aspetto a fiocchi di neve nella fase parenchimale di un voluminoso angioma cavernoso che occupa interamente il lobo destro.

Raramente si rende necessaria la diagnosi istologica basata sull'agoaspirazione ecoguidata della lesione.

Questa, se può risultare utile a escludere la natura maligna della lesione, non fornisce di solito materiale sufficiente per stabilire con certezza la natura della lesione e costituisce manovra a rischio di rottura dell'angioma con conseguente sanguinamento.

La prognosi è benigna: non è stata dimostrata la possibilità di trasformazione maligna. Il follow-up ecografico di queste lesioni ha dimostrato che gli angiomi vanno incontro a un aumento di volume lento e progressivo.

## Terapia

L'intervento chirurgico va riservato ai casi sintomatici o esposti a rischio di complicanze, per via delle cospicue dimensioni del tumore.

Esso consiste nella resezione dei segmenti interessati dalla neoformazione con risparmio accurato di parenchima epatico sano, trattandosi di un tumore senza capacità di trasformazione maligna.

Trattamenti alternativi alla chirurgia, basati sull'embolizzazione dei rami arteriosi afferenti all'angioma, sull'irradiazione o sull'infusione intralesionale di corticosteroidi, non si sono rivelati in grado di modificare significativamente la storia naturale della patologia e andrebbero riservati a pazienti sintomatici non in

condizioni di essere sottoposti a intervento.

## **Amartoma mesenchimale**

---

È una lesione benigna rara, generalmente riscontrata in età pediatrica, che origina dal connettivo degli spazi portalì. L'aspetto macroscopico è quello di una neoformazione sferica, di colore scuro, talvolta peduncolata, di diametro variabile. Istologicamente appare costituita da strutture duttali ben differenziate, circondate da abbondante tessuto connettivale.

La terapia chirurgica è in genere necessaria per la tendenza della massa ad accrescersi in volume.

## **Tumori rari**

---

Molto raramente sono stati riscontrati teratomi del fegato; si tratta di lesioni capsulate, di diametro variabile, spesso contenenti cavità dall'aspetto cistico.

È indicata la resezione chirurgica.

Sono riportati anche rari casi di lipomi, angiomiolipomi, leiomiomi e mixomi a sede epatica. La diagnosi è basata sull'agobiopsia.

Se il fegato non è cirrotico e il paziente è in buone condizioni generali, tutte queste neoformazioni andrebbero resecate, anche in assenza di sintomi, per timore di una possibile presenza nel loro ambito di focolai di malignità.

## **Tumori maligni**

---

I tumori maligni primitivi del fegato rappresentano una delle neoplasie di più frequente riscontro nel mondo e sicuramente costituiscono la prima causa di morte per cancro in alcune aree geografiche dell'Asia e dell'Africa.

Sebbene considerata relativamente rara in Europa o nel Nord America, sino a poco meno di 20 anni fa questa neoplasia si presentava spesso al chirurgo in uno stadio talmente avanzato di diffusione intra- ed extraepatica da rendere inutile ogni tentativo di terapia chirurgica; la sopravvivenza di questi pazienti raramente superava i 2-3 mesi dal momento della diagnosi.

Tecniche diagnostiche altamente sensibili per il riscontro di lesioni

epatiche, non invasive e di basso costo, quali l'ecografia e la TC, permettono oggi una diagnosi precoce della neoplasia e quindi un intervento chirurgico conservativo, oggi non più gravato da quelle alte morbilità e mortalità che costituivano evento frequente sino a qualche anno fa.

Tuttavia il miglioramento della prognosi di questi pazienti non è solo dovuto all'avanzamento delle tecniche diagnostiche, anestesologiche e chirurgiche. Forse in nessun altro campo dell'oncologia gli studi epidemiologici hanno potuto mostrare una correlazione diretta del tumore del fegato con fattori geografici e razziali e, soprattutto, la frequente insorgenza in presenza di due patologie del fegato, distinte ma interdipendenti, quali l'epatite cronica da virus B e la cirrosi epatica.

Queste due malattie croniche del fegato sono infatti associate nel 90% degli epatocarcinomi. Il riconoscimento di questi e altri fattori di rischio ha permesso di individuare una popolazione a rischio da sottoporre a periodici controlli ecografici aumentando le possibilità di una diagnosi precoce di epatocarcinomi.

La vaccinazione della popolazione a rischio di infezione da epatite da virus B potrebbe essere in grado, in futuro, di ridurre l'incidenza dei tumori primitivi del fegato.

I tumori maligni del fegato di più frequente riscontro sono i tumori metastatici; i tumori del colon, dello stomaco e del pancreas sono, in ordine di frequenza, le neoplasie addominali che, attraverso il sangue portale, metastatizzano a livello epatico.

Il carcinoma epatocellulare costituisce il tumore primitivo di più frequente riscontro (oltre l'80%); il carcinoma colangiocellulare e i tumori maligni di derivazione mesenchimale sono più rari, ma hanno una prognosi decisamente peggiore (Tab. 22.10).

**Tab. 22.10.** Classificazione dei tumori maligni del fegato.

#### **Carcinomi**

- Epatocellulare
- Colangiocellulare
- Misto e anaplastico

#### **Metastatici**

#### **Sarcomi**

– Endoteloma

– Rabbdomiosarcoma

– Leiomiosarcoma

– Linfoma

#### **Teratoma maligno**

## **Carcinoma epatocellulare (epatocarcinoma)**

## Epidemiologia

L'epatocarcinoma è stimato come causa responsabile di circa 1.200.000 decessi nel mondo ogni anno. Gli studi di epidemiologia hanno messo in evidenza alcuni fattori di rischio.

■ **Razza:** l'incidenza della neoplasia è drammaticamente alta in alcune popolazioni dell'Asia e dell'Africa ([Tab. 22.11](#)) dove rappresenta il tumore più frequente in assoluto. Nel Mozambico e a Taiwan si osserva la più alta incidenza: 100 casi ogni 100.000 abitanti all'anno; negli Stati Uniti e nel Nord America l'epatocarcinoma si può considerare un tumore raro: 1 caso ogni 100.000 abitanti all'anno, costituendo meno del 2% di tutti i tumori maligni. Anche in Europa si osserva un divario di incidenza a seconda delle nazioni; alta incidenza (8-10 casi ogni 100.000 abitanti/anno) in Svizzera e Polonia. L'Italia si pone tra i Paesi europei ad alta incidenza: 6,9 ogni 100.000 abitanti di sesso maschile e 2,7 ogni 100.000 abitanti di sesso femminile (dati del Registro Tumori di Varese). Gli studi sulle popolazioni emigrate hanno confermato che l'incidenza è chiaramente legata alla razza e solo in parte all'ambiente: le popolazioni cinesi emigrate negli Stati Uniti e la progenie nata nella nuova nazione mantengono un'incidenza di tumore simile a quella del Paese di origine.

**Tab. 22.11.** Incidenza del carcinoma epatocellulare in differenti aree geografiche.

| Nazione     |             | Incidenza<br>(casi/100.000 abitanti/anno) |         |
|-------------|-------------|-------------------------------------------|---------|
|             |             | Maschi                                    | Femmine |
| Africa      | Mozambico   | 113                                       | 31      |
|             | Zimbabwe    | 65                                        | 25      |
|             | Sud Africa  |                                           |         |
|             | – Neri      | 28                                        | 7       |
|             | – Bianchi   | 1,5                                       | 0,6     |
|             | – Meticci   | 1,7                                       | 0,7     |
|             | Algeria     | 1,6                                       | 1,4     |
| Asia        | Taiwan      | 100                                       | 25      |
|             | Singapore   | 34                                        | 7       |
|             | Cina        | 32                                        | 9       |
|             | Giappone    | 7                                         | 2       |
| Stati Uniti | Bianchi     | 2                                         | 1       |
|             | Neri        | 8                                         | 4       |
|             | Cinesi      | 15                                        | 4       |
| Europa      | Romania     | 12                                        | 8       |
|             | Svizzera    | 10                                        | 1       |
|             | Polonia     | 9                                         | 5       |
|             | Spagna      | 7                                         | 5       |
|             | Italia      | 7                                         | 3       |
|             | Francia     | 3                                         | 1       |
|             | Germania    | 3                                         | 1       |
|             | Inghilterra | 1                                         | 0,4     |

D'altra parte i bianchi di origine inglese del Sud Africa hanno una bassa incidenza, sovrapponibile a quella del Paese di origine, a differenza dell'alta incidenza riscontrata nella popolazione di colore della stessa nazione.

■ **Sesso:** il sesso maschile ha un'incidenza di epatocarcinoma nettamente superiore a quella del sesso femminile con un rapporto che varia da 3:1 sino a 8:1.

■ **Età:** l'incidenza varia a seconda delle zone di rischio, oltre i 60 anni in quelle a basso rischio; oltre i 40 anni nelle zone ad alto rischio.



■ **Tendenza evolutiva:** nei Paesi occidentali gli studi a lungo termine dell'incidenza dell'epatocarcinoma mostrano un costante aumento del riscontro di questo tumore nella popolazione.

## Eziopatogenesi

Numerosi sono i fattori di rischio implicati nella patogenesi dell'epatocarcinoma (Tab. 22.12): malnutrizione, carcinogeni presenti nella dieta, infezioni da parassiti, tossine, cirrosi epatica di varia natura, tabacco, ormoni sessuali.

**Tab. 22.12.** Agenti eziologici del carcinoma epatocellulare.

- Virus dell'epatite B
- Cirrosi epatica
- Aflatossina
- Emocromatosi
- Ostruzione cronica del deflusso venoso del fegato
- Alcol
- Tabacco
- Arsenico
- Irradiazione
- Cloridrato di vinile
- Androgeni
- Estrogeni
- Deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina

Il maggiore fattore di rischio è sicuramente rappresentato dall'infezione cronica da virus dell'epatite B. La coesistenza dell'infezione da virus B e di cirrosi è riscontrata nel 90% dei pazienti affetti da epatocarcinoma.

■ **Epatite da virus B:** molti studi epidemiologici e ricerche di laboratorio hanno dimostrato che tra epatite cronica da virus B ed epatocarcinoma vi è un legame stretto e specifico. Gli studi epidemiologici hanno chiaramente rilevato come nelle zone ad alto rischio di incidenza di carcinoma esista la percentuale più alta di popolazione portatrice di infezione cronica da virus B. L'HBsAg è presente nei pazienti affetti da epatocarcinoma dal 20%, nelle zone a basso rischio, sino al 90% nelle zone ad alto rischio.

Cicli ripetuti di morte e rigenerazione cellulare sono alla base della patogenesi degli epatocarcinomi correlati a infezione virale B e C. La frequenti mutazioni indotte durante i continui e prolungati cicli di divisione cellulare sono responsabili della trasformazione maligna dell'epatocita.

In questi casi di cancro associato a infezione da virus da epatite B o C, il DNA virale risulta essere integrato nel genoma della cellula epatica

ospite e nelle cellule di epatocarcinoma. Questa integrazione produce un'instabilità genomica che presiede alla trasformazione maligna.

■ **Aflatossina:** l'aflatossina è una micotossina elaborata dall'*Aspergillus flavus*. Questa tossina è un potente carcinogeno ed è in grado di indurre l'insorgenza di epatocarcinoma in un gran numero di specie animali con un meccanismo dose-dipendente. Anche nell'uomo l'esposizione cronica alla tossina sembrerebbe essere in grado di predisporre all'insorgenza del tumore.

Un possibile effetto sinergico dell'aflatossina e del virus B è potenzialmente presente in alcune popolazioni africane ad alta incidenza di epatocarcinoma, cronicamente esposte ai due potenziali carcinogeni.

■ **Alcol, tabacco:** alcuni studi epidemiologici hanno dimostrato un'associazione tra consumo cronico di queste sostanze ed epatocarcinoma. Non vi sono evidenze dirette di un effetto carcinogenico dell'alcol a livello epatico, mentre questo è sicuramente più verosimile per l'insorgenza del cancro della bocca, della laringe e dell'esofago. L'etilismo cronico porta a un'epatite alcolica che degenera in una forma particolare di cirrosi epatica (cirrosi di Laennec).

La cirrosi alcolica presenta un aumentato rischio di insorgenza di epatocarcinoma, sebbene questo rischio sia notevolmente più basso che nelle cirrosi postepatite B.

■ **Cirrosi:** l'associazione tra varie forme di cirrosi epatica ed epatocarcinoma è da tempo dimostrata ma non ancora chiarita; la cirrosi è presente nel 60-90% dei pazienti con epatocarcinoma in Asia e in Africa.

Non è stata dimostrata nessuna correlazione tra la mortalità per cirrosi e quella per epatocarcinoma; la più alta mortalità per cirrosi si osserva in popolazioni del Cile, Messico, Portogallo, Francia, Portorico, Italia e Irlanda, che sono zone a basso rischio di insorgenza di epatocarcinoma.

La cirrosi macronodulare è frequente nelle zone ad alto rischio di epatocarcinoma (Asia, Africa) e rappresenta l'evoluzione di un'epatite cronica di tipo B; la forma micronodulare è riscontrata con maggiore frequenza negli Stati Uniti e in Europa, zone a basso rischio di tumore del fegato, ed è spesso a eziologia alcolica. Non esistono dati sicuri sul potenziale oncogenico dei differenti tipi di cirrosi.

Il punto essenziale da chiarire è se l'agente eziologico della cirrosi sia in grado di favorire l'insorgenza del tumore o se il processo rigenerativo presente in ogni tipo di cirrosi possa favorire la crescita neoplastica, o ancora se entrambi i meccanismi siano implicati. I dati

Un aumentato rischio di tumore è stato riscontrato in pazienti affetti da emocromatosi (un raro difetto metabolico ereditario) che sopravvivano abbastanza a lungo da sviluppare una cirrosi epatica.

L'associazione tra epatocarcinoma e agenti cancerogeni quali l'arsenico, il cloridrato di vinile e mezzi di contrasto radioattivi, utilizzati in passato, è rilevante. Un aumento del rischio di insorgenza di questo tumore è stato anche rilevato in pazienti affetti da schistosomiasi e da deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina.

L'apparenza macroscopica del tumore può variare da una massa singola di grosse dimensioni, che può essere ben circoscritta o infiltrante, alla forma multicentrica, multinodulare. La consistenza del tumore è soffice, la qual cosa spiega la possibilità di rottura intraperitoneale del tumore. All'interno del tumore sono presenti aree di necrosi e di emorragia, specialmente nelle lesioni di grosse dimensioni. La forma multinodulare si riscontra più frequentemente nei fegati cirrotici; spesso non è agevole differenziare i noduli tumorali dai noduli di rigenerazione sia all'ecografia sia alla palpazione intraoperatoria.

Le varianti istologiche dell'epatocarcinoma sono distinte in base alle caratteristiche riportate nella [Tabella 22.13](#).

**Stabilità** (sinusoidale)  
Pseudoghiandolare  
Solido

Scirroso

### Differenziazione cellulare (grading)

Modicamente differenziato

Indifferenziato

### Varianti cellulari

A cellule giganti

A citoplasma con inclusioni ialine

A produzione di bile

A cellule grasse

A pleiomorfismo cellulare

Gli epatocarcinomi tendono a invadere precocemente le strutture venose portalì dando origine a trombi neoplastici retrogradi responsabili di metastasi diffuse intraparenchimali.

Le metastasi extraepatiche si diffondono per via ematogena nel 50% dei casi e si localizzano, in ordine di frequenza, al polmone (95%), alla ghiandola surrenale, all'intestino, alle ossa, alla milza, al cuore e al rene.

Le metastasi per via linfatica si localizzano all'ilo epatico, ai linfonodi peripancreatici, al retroperitoneo, al mediastino e ai linfonodi paraortici.

## Diagnosi clinica e strumentale

L'epatocarcinoma si può presentare con aspetti clinici diversi in relazione alle caratteristiche biologiche differenti tra le aree ad alta e bassa incidenza (Tab. 22.14) e per la presenza di un grande numero di fenomeni paraneoplastici che spesso precedono le manifestazioni locali del tumore.

**Tab. 22.14.** Caratteristiche del carcinoma epatocellulare nelle aree ad alta e bassa incidenza.

### Alta e bassa incidenza

Area geografica

Asia, Neri

Età: 40-50

Neri: 20-30

Manifesta dei sintomi

50-60% addominale

Diminuzione e calo ponderal

Emorragie da rottura

60-80%

5-10% evolvente in carcinoma

Macroemilia

Etologia: HBV cirrosi

95-100% associazione con epatite

70-100% dell'epatite B

Esposizione ad aflatossina

70-80% proteina > 400 ng/m

Spesso il tumore è in fase già avanzata quando il paziente giunge al medico. Questo fenomeno è spiegato da una serie di fattori: alcuni di questi tumori hanno una rapida crescita cellulare con un tempo di duplicazione pari a 10 giorni; il tumore deve raggiungere discrete dimensioni per dare segno della sua presenza; le considerevoli capacità di riserva del fegato rendono manifesta un'insufficienza epatica solo quando avviene la sostituzione della maggior parte del parenchima; la diffusione metastatica in organi a distanza è rara e tardiva; la presenza di una malattia epatica di base può mascherare per lungo tempo i sintomi riferibili al tumore.

L'esordio clinico del carcinoma epatocellulare è quindi insidioso; la malattia decorre silente nei primi stadi rendendo difficile una diagnosi precoce.

L'assenza di sintomi e di segni patognomonic, la posizione profonda del fegato sotto l'arcata costale, che lo rende inaccessibile all'esame manuale, e l'aspecificità dei test biochimici di funzionalità epatica contribuiscono a rendere la diagnosi tardiva. Come risultato finale, il riscontro di grosse neoplasie al momento della diagnosi e la presenza di una grave patologia cronica di base comportano ancora oggi una prognosi estremamente severa dell'epatocarcinoma.

I sintomi più comuni (Tab. 22.15) sono rappresentati dal dolore sordo, profondo e ingravescente in ipocondrio destro e in epigastrio, e da sintomi aspecifici quali febbre, malessere generale, anoressia, senso di ripienezza postprandiale, calo ponderale.

**Tab. 22.15.** Esordio clinico dell'epatocarcinoma.

#### **Sintomi (%)**

Dolore addominale  
Calo ponderale  
Sfianchezza  
Anoressia/distensione gastrica postprandiale  
Addome acuto  
Nausea, vomito  
Dolore osseo  
Ematemesi

#### **Segni**

Epatomegalia  
Ascite  
Splenomegalia  
Febbre  
Tircoli venosi superficiali addominali  
Ictero  
Soffio vascolare  
Cachessia

Altri sintomi, presenti con frequenza minore, sono da riferire a

peculiari localizzazioni del tumore: ittero, se la neoplasia comprime le vie biliari principali; forti dolori addominali, se vi è una distensione della capsula di Glisson o qualora la neoplasia si rompa in peritoneo; sintomatologia a carico dell'apparato respiratorio, in caso di grosse masse a localizzazione sottodiaframmatica. È da ricordare che la presenza di una malattia cronica di base, spesso in fase avanzata, può comportare tutto il corredo di sintomi attribuibili a un'insufficienza epatica.

L'epatomegalia è il segno clinico di più frequente riscontro; talvolta la massa epatica può essere apprezzata come una tumefazione al di sotto dell'arcata costale di consistenza dura e più o meno dolente alla palpazione in relazione a possibili reazioni infiammatorie concomitanti. Una pulsazione proveniente da un tumore riccamente vascolarizzato può essere apprezzata alla palpazione; in soggetti magri questo segno deve essere distinto dalla pulsazione trasmessa dalla massa che comprime l'aorta. Ascite e splenomegalia sono presenti in caso di cirrosi concomitanti.

L'epatocarcinoma è inoltre capace di provocare un gran numero di fenomeni paraneoplastici (Tab. 22.16). La maggior parte delle sindromi paraneoplastiche comporta delle caratteristiche variazioni biochimiche che spesso precedono la comparsa della sintomatologia tipica locale. Il riscontro improvviso di una di queste alterazioni in un paziente affetto da una malattia cronica del fegato può far pensare all'insorgenza del carcinoma. La spiegazione più plausibile, anche se non ancora accertata, è che il tumore produca sostanze che stimolano la produzione dei differenti ormoni implicati nella patogenesi di queste manifestazioni.

**Tab. 22.16.** Sindromi paraneoplastiche nel carcinoma epatocellulare.

- Glicemia alta
- Sindrome da carcinoide
- Osteoartropatia ipertrofica
- Policitemia
- Ipofosfatemia
- Ipofosfatemia tardiva
- Ipofosfatemia

Gli esami sierologici di funzionalità epatica non sono specifici per la diagnosi di epatocarcinoma; essi evidenziano la presenza di una più o meno marcata insufficienza epatica che è in relazione alla quantità di parenchima epatico sostituito dalla neoplasia e alla presenza di una malattia cronica di base.

L' $\alpha$ -fetoproteina è l'unico marker sierologico attendibile e specifico per la diagnosi di epatocarcinoma; essa è presente in quantità

superiori alla norma nel 40-80% dei pazienti con epatocarcinoma. Altri marker tumorali quali CEA e CA 19-9 non sono presenti nell'epatocarcinoma, mentre i loro valori sierici sono usualmente elevati nelle metastasi epatiche da carcinoma dell'intestino e nel colangiocarcinoma. I livelli di  $\alpha$ -fetoproteina sono in rapporto alle dimensioni della neoplasia (Tab.22.17). Dopo resezione radicale del tumore si ottiene la normalizzazione dei valori di questo marker in circa 20 giorni. La ricomparsa dell' $\alpha$ -fetoproteina a distanza di tempo dall'intervento chirurgico pone un forte sospetto di recidiva locale della neoplasia.

**Tab. 22.17.** Accuratezza delle metodiche di indagine nella diagnosi di carcinoma epatocellulare (dati relativi a 71 pazienti).

| Dimensioni<br>del tumore<br>(cm) | $\alpha$ -fetoproteina (ng/mL) |        |       | Diagnosi (%) |     |             |
|----------------------------------|--------------------------------|--------|-------|--------------|-----|-------------|
|                                  | < 20                           | 20-499 | > 500 | Ecografia    | TC  | Angiografia |
| < 2                              | 12                             | 7      | –     | 75           | 92  | 67          |
| < 3                              | 19                             | 7      | 2     | 93           | 93  | 80          |
| < 5                              | 5                              | 13     | 5     | 100          | 94  | 95          |
| > 5                              | 3                              | 4      | 10    | 100          | 100 | 100         |

L'ecografia con ultrasuoni occupa oggi un posto di rilievo tra le metodiche diagnostiche nello studio dei tumori del fegato. L'accuratezza diagnostica, il basso costo e la non invasività del metodo fanno sì che essa sia la metodica di prima scelta nella diagnosi delle neoplasie maligne del fegato.

Talvolta la diagnosi differenziale con i noduli solidi benigni (adenoma, iperplasia nodulare focale, angioma) o con le metastasi epatiche non risulta agevole. In questi casi è indicata un'agobiopsia della massa per ottenere una conferma istologica. I reperti ecografici in corso di epatocarcinoma possono presentare le caratteristiche seguenti.

■ **Lesioni nodulari:** sono alterazioni disomogenee iperecogene del parenchima epatico, solitarie o multiple, solitamente di discrete dimensioni con aree ipoecogene centrali, legate alla presenza di necrosi ed emorragie intratumorali, e talvolta circondate da un orletto ipoecogeno corrispondente a una pseudocapsula.

■ **Lesioni diffuse:** è presente un'epatomegalia con alterazioni diffuse della normale architettura epatica. Possono essere individuate delle aree multiple di ecogenicità aumentata nel contesto di un parenchima disomogeneo, senza la possibilità di localizzare alcuna massa distinta

(cancro cirrosi).

■ **Quadro misto:** consiste in una combinazione del tipo nodulare e diffuso. È caratterizzato da una grande massa fortemente ecogenica nel contesto di una malattia epatica diffusa che interessa il restante parenchima epatico (epatocarcinoma su cirrosi).

Nella valutazione preoperatoria del tipo di intervento di resezione da adottare, l'ecografia è in grado di valutare i rapporti della neoplasia con le strutture venose portalì e sovraepatiche, permettendo di rilevare una possibile infiltrazione di queste strutture. L'ecografia identifica, inoltre, la presenza di ascite e linfadenopatie dell'ilo epatico, del tripode celiaco e paraortiche, quadri che controindicano l'intervento chirurgico di resezione.

Mentre l'ecografia è una tecnica di immagine dinamica, la cui sensibilità diagnostica è strettamente correlata all'esperienza dell'operatore, la TC ottiene immagini anatomiche in sezione trasversa con un'eccellente risoluzione spaziale ed è particolarmente utile al chirurgo per la programmazione della tecnica di resezione. La TC con somministrazione di mezzo di contrasto per via endovenosa (angio-TC) consente una distinzione accurata tra strutture vascolari e biliari e permette di distinguere tra tessuto sano e patologico.

Nelle scansioni senza contrasto la neoplasia può essere ipodensa o isodensa rispetto al tessuto epatico normale (Fig. 22.26). Calcificazioni intratumorali sono riportate nel 20% dei casi. L'iniezione in bolo di mezzo di contrasto è utile per identificare i tumori isodensi e per valutare l'interessamento della vena porta, delle vene sovraepatiche e della vena cava inferiore. I segni di coinvolgimento della vena porta sono costituiti da un aumento del diametro del vaso, dalla presenza di ipodensità nel suo contesto, dalla non visualizzazione di un ramo portale lobare, dalla presenza di un'ipervascolarizzazione periportale.



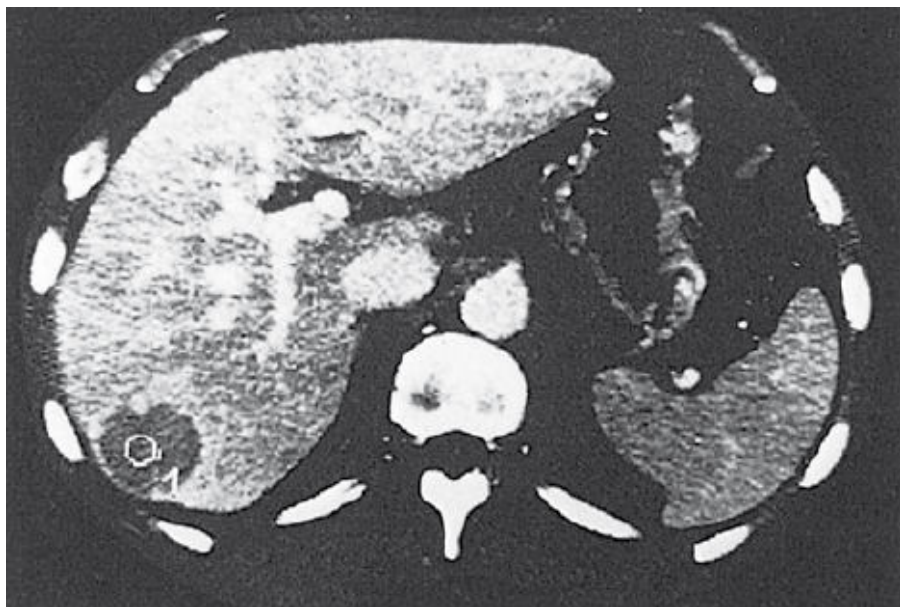


**Fig. 22.26.** Aspetto angio-TC dell'epatocarcinoma: lesione ipodensa del lobo destro che infiltra i rami portali.

La tecnica arteriografica di embolizzazione con *Lipiodol*, seguita dalle scansioni tomografiche, permette una migliore localizzazione delle lesioni epatiche (Fig. 22.27). L'assorbimento preferenziale del *Lipiodol* da parte della massa neoplastica dà luogo a un netto aumento di densità diffusa in tutto il contesto del tessuto neoplastico a causa della ricca vascolarizzazione dell'epatocarcinoma. Nelle metastasi epatiche il *Lipiodol* si localizza solo alla periferia della lesione, per la presenza di estese zone di necrosi centrale.

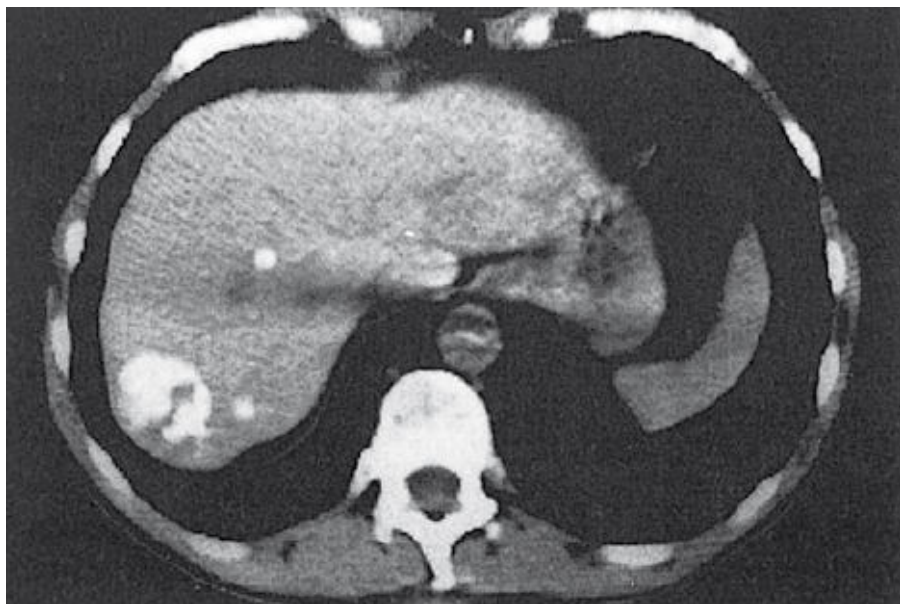


**Fig. 22.27.** Aspetto TC della lesione precedente dopo somministrazione di *Lipiodol* attraverso l'arteria epatica: la lesione è diventata nettamente iperdensa con distribuzione omogenea interna del mezzo di contrasto; si identificano due piccole lesioni satelliti non evidenziate all'esame precedente.

La presenza di dilatazione delle vie biliari intra- o extraepatiche segnala l'ostruzione del sistema duttale da parte della neoplasia. Linfadenopatie distrettuali e paraortiche sono meglio evidenziabili con la TC che con l'ecografia. I reperti tomografici dell'epatocarcinoma non sono spesso specifici e possono essere simili a quelli che si evidenziano in altre lesioni benigne e maligne del fegato. Sotto guida TC è possibile eseguire biopsie epatiche mirate nei soggetti in cui l'ecografia, per ragioni tecniche o di localizzazione della lesione, non sia attendibile.

I risultati ottenuti con la RM nelle malattie del fegato sono paragonabili a quelli ottenuti con la TC e l'ecografia. A differenza di quanto si verifica in neurologia e nello studio della pelvi, la qualità delle immagini che si ottengono a livello dell'addome superiore è soggetta a diverse cause di artefatti e degradazioni.

I movimenti respiratori, le pulsazioni cardiache e arteriose, l'attività peristaltica e i movimenti del paziente durante l'esecuzione dell'esame alterano spesso i risultati dell'esame stesso. Non essendovi indicazioni specifiche rispetto alla TC e all'ecografia, la RM viene raramente utilizzata nella diagnosi degli epatocarcinomi.

L'utilità dell'angiografia nei tumori del fegato è già stata ampiamente illustrata nel paragrafo dedicato alla semeiotica strumentale e in quello sulla valutazione preoperatoria del paziente da sottoporre a

resezione epatica. Essa rappresenta l'esame conclusivo per valutare l'estensione, la possibile multicentricità e soprattutto l'invasione vascolare di un tumore maligno del fegato (Figg. 22.28, 22.29). A completamento del quadro diagnostico devono essere eseguite una radiografia del torace, una scintigrafia ossea e, in caso di disturbi a carico del SNC, una TC dell'encefalo per escludere la presenza di metastasi a distanza.

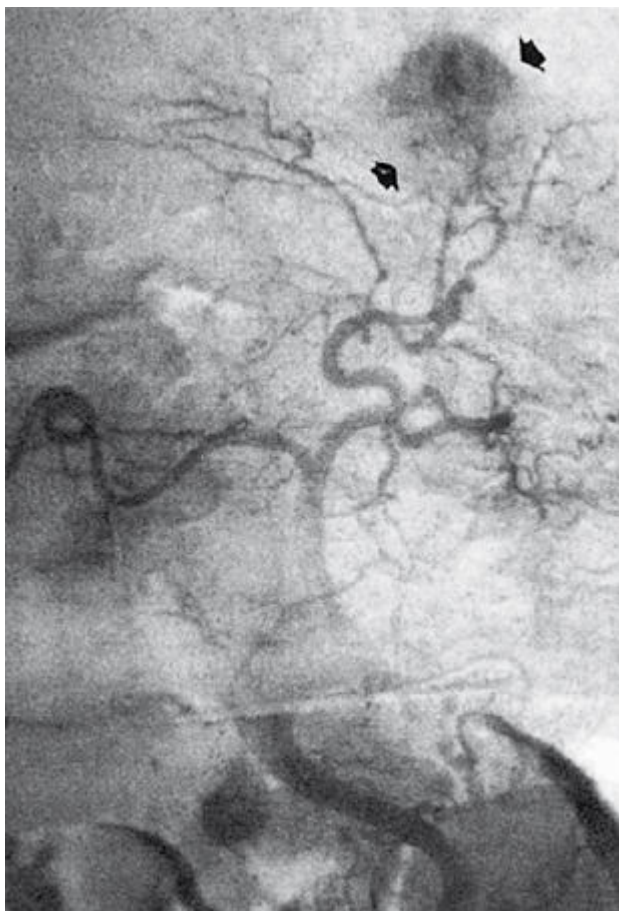


**Fig. 22.28.** Aspetto arterioso di un epatocarcinoma del segmento VIII: vascolarizzazione anomala della lesione che si identifica come nodulo rotondeggiante ripieno di mezzo di contrasto.

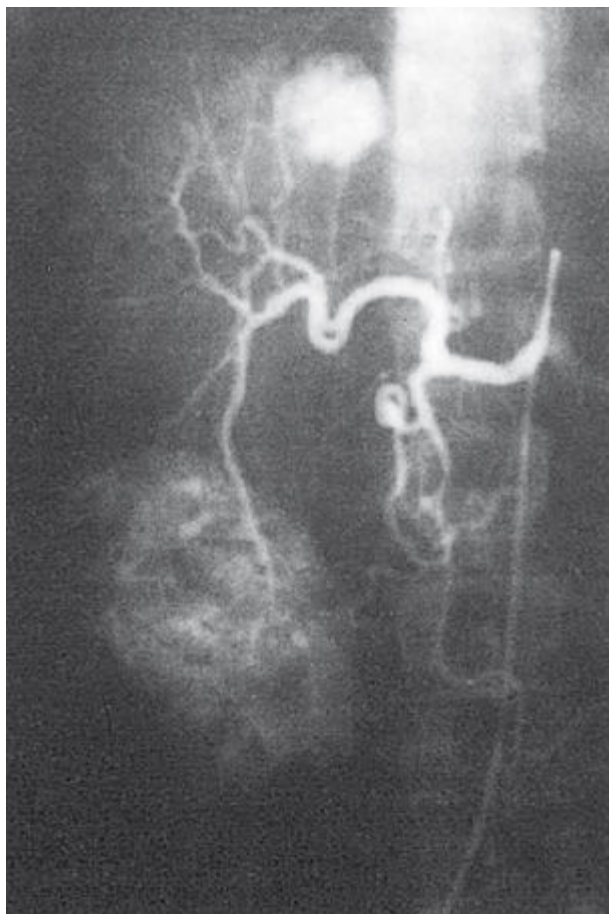


**Fig. 22.29.** Aspetto arteriografico di due voluminosi epatocarcinomi del fegato destro dopo somministrazione di *Lipiodol*; il mezzo di contrasto si localizza preferenzialmente nel contesto della lesione rendendola più evidente.

Nelle [Tabelle 22.18](#) e [22.19](#) sono riportati i criteri di stadiazione (staging) internazionale del carcinoma epatocellulare, dettati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

**Tab. 22.18.** Sintesi della classificazione clinica TNM.

#### **Neoplasia primitiva**

Unico, < 2 cm, senza invasione vascolare

Unico, < 2 cm, con invasione vascolare

Multipli, un lobo, < 2 cm, senza invasione vascolare

Unico, > 2 cm, senza invasione vascolare

Unico, > 2 cm, con invasione vascolare

Multipli, un lobo, < 2 cm, con invasione vascolare

Multipli, un lobo, > 2 cm, con o senza invasione vascolare

Multipli, più lobi

Invasione di un ramo principale della vena porta o delle vene epatiche

**Nin**fonodi locoregionali

**Nin**fonodi regionali

**Metastasi a distanza**

**Metastasi a distanza**

**Tab. 22.19.** Suddivisione in stadi dei tumori del fegato.

**Stadio** I, M0

**Stadio** II, M0

**Stadio** III, M0

T2, N1, M0

T3, N0, M0

T3, N1, M0

**Stadio** IV, M0

**Stadio** V, N1, M1

## Terapia

La resezione chirurgica rappresenta la terapia di scelta del carcinoma epatocellulare. La percentuale di resecabilità di questo tumore, al momento della diagnosi, è pari al 20-30%, una delle più basse di tutti i tumori dell'addome.

Ogni paziente deve essere attentamente valutato non solo da un punto di vista di resecabilità della massa (estensione, multicentricità, invasione venosa e biliare, metastasi a distanza), ma soprattutto dal punto di vista della funzionalità epatica.

Poiché la maggior parte degli epatocarcinomi insorge su una malattia cronica epatica, evidente o latente, il fegato residuo dopo resezione potrà non essere in grado di attivare la sua riserva funzionale o un proficuo processo di rigenerazione epatica, innescando uno stato di insufficienza epatica postoperatoria irreversibile. Il paziente con cirrosi epatica è quindi un paziente fragile, in cui lo stress chirurgico può comunque portare a una serie di complicanze quali l'emorragia e la sepsi.

In caso di fegati cirrotici ([Figg. 22.30, 22.31](#)) l'intervento di resezione deve prevedere il risparmio della maggiore quantità possibile di parenchima: le resezioni atipiche, con margine di resezione dal tumore di almeno 1-2 cm, le resezioni periferiche e le segmentectomie sono gli interventi di scelta. La sopravvivenza media in pazienti con epatocarcinoma sottoposti a resezione radicale, seguendo questi criteri, è del 69% a 1 anno, del 35% a 3 anni e del 21% a 5 anni. La mortalità postoperatoria varia dal 3 al 20%, a seconda dello stadio del tumore, dell'eventuale presenza di cirrosi e dell'esperienza dell'équipe chirurgica.



**Fig. 22.30.** Pezzo operatorio di una bisegmentectomia per epatocarcinoma su fegato cirrotico.



**Fig. 22.31.** Tecnica di resezione atipica di un epatocarcinoma su fegato affetto da importante cirrosi micronodulare mediante utilizzazione del cavitatore a ultrasuoni. Lo strumento distrugge il parenchima risparmiando i vasi e i dotti biliari, che vengono sezionati e legati separatamente.



In presenza di voluminose masse tumorali o di lesioni anche piccole che per la loro localizzazione richiedono l'esecuzione di epatectomie maggiori, la mortalità postoperatoria è talmente elevata che spesso si preferisce ricorrere a metodiche terapeutiche alternative alla chirurgia. In caso di carcinomi epatocellulari insorti su fegato sano si possono invece eseguire anche interventi più estesi che conservino però almeno il 50% del parenchima epatico.

Il carcinoma epatocellulare ha costituito in passato una delle indicazioni al trapianto di fegato. L'esame delle casistiche più ampie ha messo però in evidenza come la sopravvivenza di questi pazienti dopo il trapianto sia estremamente ridotta. Circa il 50% dei pazienti trapiantati presentava a 1 anno una recidiva tumorale a distanza (polmone) o nel fegato trapiantato, con una sopravvivenza media inferiore a 18 mesi.

Nei casi in cui la diffusione della neoplasia sia tale da richiedere un sacrificio importante di parenchima funzionale non neoplastico, per esempio quando si prevede un'epatectomia destra allargata, è possibile indurre un'ipertrofia controlaterale del fegato di sinistra ricorrendo a un'embolizzazione del ramo portale destro. Prima dell'embolizzazione si esegue uno studio volumetrico che viene poi ripetuto ogni 2 settimane. Esistono dei sistemi di calcolo computerizzati che sono in grado di misurare con sufficiente precisione i volumi del fegato e, quindi, di rilevare quanto il fegato sia cresciuto.

Questa procedura ha prevalentemente lo scopo di ridurre le complicità legate all'insufficienza epatica postoperatoria causata dalla ridotta quantità di fegato residuo dopo l'intervento. Solitamente si esegue in sala angiografica ed è eseguita da un radiologo interventista. Dopo l'esecuzione dell'angiografia convenzionale del fegato per studiare la vascularizzazione arteriosa e quella portale, in anestesia locale si procede a inserire attraverso la parete addominale un catetere nella vena porta e si studia nuovamente l'anatomia delle vena porta e delle sue diramazioni iniettando mezzo di contrasto.

Si identificano i rami da embolizzare. Se ci si propone la crescita di volume del lobo sinistro bisognerà embolizzare i rami di destra o, più raramente, quelli di sinistra. Si posiziona quindi il catetere nei rami prescelti e si inietta il materiale che deve chiudere il vaso.

Il tempo necessario per indurre l'ipertrofia è di circa 3-4 settimane, trascorso questo periodo si esegue una seconda TC addominale con mezzo di contrasto per verificare l'avvenuta crescita.

Questa tecnica, permettendo di ipertrofizzare in modo selettivo la porzione di fegato da conservare, ha contribuito ad accrescere la resecabilità dei tumori del fegato.

Poiché la maggior parte dei pazienti con epatocarcinoma non viene ritenuta operabile, varie metodiche terapeutiche alternative alla chirurgia sono state sperimentate. La chemioterapia sistemica e locoregionale attraverso l'arteria epatica non si è dimostrata di alcun aiuto nel migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita di questi pazienti. Agenti alchilanti, antimetaboliti, alcaloidi vegetali e antibiotici, anche in associazione, hanno ottenuto una risposta parziale in meno del 20% dei pazienti. Non si ritiene utile quindi, se non in trial clinici controllati, sottoporre pazienti con epatocarcinoma a chemioterapia sistemica.

Data la ricca vascularizzazione arteriosa, caratteristica di questa neoplasia, risultati incoraggianti sono stati ottenuti dalla tecnica di embolizzazione selettiva dell'arteria epatica con microsferine biodegradabili o sostanze in emulsione lipidica (*Lipiodol*). Queste sostanze provocano una microembolizzazione dei piccoli vasi arteriosi intratumorali con conseguente necrosi di estese zone tumorali.

Nel caso del *Lipiodol*, questa sostanza viene trattenuta a lungo, da 20 a 40 giorni, a livello intratumorale, mentre viene depurata rapidamente dalle zone di fegato

normale. È stato prospettato che questo effetto sia dovuto alla peculiarità della struttura vascolare neoformata e alla scomparsa delle cellule di Kupffer (macrofagi specializzati) nell'area tumorale.

Questo effetto è stato sfruttato legando al *Lipiodol* agenti chemioterapici, quali i coniugati maleici della neocarzinostatina (SMANCS) e i derivati dell'adriamicina (epirubicina, doxorubicina). La permanenza del *Lipiodol* nel tumore permette al farmaco di esplicare per un periodo prolungato l'azione tossica sulle cellule neoplastiche. In alcuni pazienti è stata osservata, dopo un certo numero di cicli, una necrosi completa del tumore, con una regressione completa documentabile alle indagini TC.

Metodiche potenzialmente curative alternative all'intervento chirurgico sono anche le tecniche di **terapia interstiziale**, in cui il tessuto tumorale viene distrutto attraverso il contatto diretto per via percutanea o intraoperatoria con agenti fisico-chimici inseriti tramite aghi o sonde per via transepatica su guida ecografica.

■ **Alcolizzazione percutanea (PEI, Percutaneous Ethanol Injection):** è la tecnica alternativa alla chirurgia più utilizzata nella terapia dell'epatocarcinoma. L'alcol etilico iniettato all'interno di una lesione tumorale determina una necrosi coagulativa da disidratazione del citoplasma associata a denaturazione proteica, necrosi endoteliale con aggregazione piastrinica, trombosi e occlusione di piccoli vasi sanguigni.

La tecnica prevede l'iniezione intratumorale sotto guida ecografica di etanolo 90-95% in quantità variabile in relazione alla dimensione del tumore. Si può optare per una metodica ambulatoriale, senza necessità di anestesia, con iniezione per via percutanea di etanolo frazionato in più cicli di sedute; oppure procedere per via percutanea o intraoperatoria a cielo aperto in unica seduta (*one shot*) in anestesia generale.

In mani esperte l'alcolizzazione si è dimostrata capace di distruggere completamente piccoli noduli di diametro da 3 a 5 cm di epatocarcinoma, permettendo di raggiungere un risultato paragonabile a quello della resezione chirurgica, con risparmio del restante parenchima epatico e con un'incidenza di complicanze molto bassa.

La terapia di metastasi epatiche con PEI si è rivelata molto meno efficace rispetto a quella dell'epatocarcinoma per la ridotta vascolarizzazione che limita la diffusione dell'etanolo; inoltre la mancanza di capsula tumorale, così come l'insorgenza di queste lesioni in fegati sani, non consente il confinamento dell'alcol all'interno del tumore, che defluisce nel fegato sano e viene rapidamente diluito.

Le più recenti tecniche di crioablazione e ipertermia interstiziale si pongono con lo stesso razionale dell'alcolizzazione.

■ **Crioterapia:** si basa sull'uso di basse temperature che inducono la morte cellulare attraverso la formazione di cristalli di ghiaccio. Sono stati realizzati strumenti in grado di veicolare nitrogeno liquido in maniera controllata sino a raggiungere temperature di -196 °C attraverso sonde inserite nella lesione epatica da trattare. Le sonde possono essere introdotte nel fegato ad addome aperto, per via transcutanea e ultimamente anche in laparoscopia; il trattamento viene condotto su guida ecografica onde controllare il posizionamento della sonda nella lesione e il diametro della zona di congelamento ottenuta. Cicli ripetuti di congelamento e riscaldamento nella stessa seduta sono più efficaci del trattamento singolo, in quanto si è in grado di ottenere una zona sferica di congelamento centrata sulla punta della sonda. Questa terapia viene indicata in caso di lesioni di diametro > 5 cm, di numero non superiore a 4. La zona necrotica risultante è più demarcata e controllabile rispetto al trattamento con alcolizzazione,



sebbene la tecnica sia molto più costosa e gravata di complicanze di ordine generale (riduzione della temperatura corporea). La criochirurgia ha il vantaggio di poter essere utilizzata per la terapia di lesioni tumorali anche di diametro elevato (> 5 cm); la maggiore limitazione attuale è il fatto di essere una procedura invasiva, che richiede una laparotomia e anestesia generale per le dimensioni delle sonde criogeniche.

■ **Tecniche di ipertermia interstiziale:** si basano sulla conversione di onde elettromagnetiche in calore che, diffondendosi nel tessuto circostante, induce morte cellulare tramite meccanismi diversi in base alla temperatura ottenuta.

Tra le tecniche di ipertermia interstiziale negli ultimi anni ha destato crescente interesse la tecnica di ablazione di tessuto neoplastico tramite **radiofrequenza**.

Nel corso del trattamento si raggiungono temperature molto elevate, comprese tra 80 e 110 °C; ciò determina come risultato la necrosi coagulativa del tessuto neoplastico. Questa metodica è indipendente dal tipo di tessuto tumorale, risultando quindi (diversamente dalla PEI) applicabile anche al trattamento delle metastasi epatiche. L'efficacia, la scarsa invasività e la bassa percentuale di complicanze hanno comportato una rapida diffusione della metodica, che può essere utilizzata anche più volte in caso di trattamento primario non radicale o di malattia recidiva. Il trattamento con radiofrequenza si basa sulla distruzione delle neoplasie mediante necrosi coagulativa determinata dal calore prodotto dal passaggio di onde elettromagnetiche attraverso il tessuto tumorale. Il circuito è costituito da un generatore di radiofrequenza capace di sviluppare una potenza di 100 watt, che è in grado di convertire l'energia elettrica in energia elettromagnetica a frequenza elevata (intorno ai 500 kHz). Al generatore sono collegati un elettrodo attivo, costituito da un ago la cui superficie è isolata con una guaina di cloruro di polivinile sino a una distanza dalla punta che varia da 2 a 4 cm, che andrà inserito nella lesione da trattare, e un elettrodo neutro dispersivo, di maggiori dimensioni, che rappresenta la messa a terra, che viene applicato su una superficie glabra del paziente.

La corrente passa dall'elettrodo attivo a quello dispersivo, attraversando il corpo, che diviene quindi parte del circuito elettrico. La radiofrequenza emessa dalla punta esposta dell'elettrodo attraversa il tessuto provocando un'agitazione degli ioni in esso presenti, responsabile della produzione di calore. Nel corso del trattamento la temperatura viene costantemente controllata da un termistore posizionato sulla punta dell'elettrodo. La quantità di calore prodotta nel tessuto circostante, e quindi le dimensioni e la morfologia delle lesioni che si ottengono, dipendono dalla distanza dall'elettrodo, dall'intensità della corrente e dalla durata dell'applicazione. Per quanto riguarda il primo fattore, il calore prodotto è minore quanto più ci si allontana dalla punta dell'elettrodo; di conseguenza la lesione avrà una morfologia ellissoidale, con asse maggiore corrispondente alla lunghezza della punta esposta.

Le dimensioni dell'elettrodo influenzano l'area di necrosi; mentre l'incremento del calibro dell'ago determina l'aumento del diametro della lesione, la lunghezza della punta esposta ne fa incrementare prevalentemente l'asse longitudinale, minimamente il trasversale. L'intensità della corrente applicata condiziona le dimensioni della lesione ed entro certi limiti il suo incremento determina un aumento dell'area di necrosi coagulativa. Con intensità troppo elevate si verificano nel tessuto circostante l'elettrodo fenomeni di carbonizzazione e vaporizzazione che determinano aumento dell'impedenza tissutale, con conseguente impossibilità di ulteriore diffusione della radiofrequenza. Anche le variazioni dell'impedenza vengono costantemente monitorate nel corso del trattamento; questo permette di modulare l'intensità della corrente somministrata.

Da quando la termoablazione con radiofrequenza ha cominciato a essere utilizzata nella pratica clinica, si è verificata un'evoluzione continua nella tecnologia, per aumentare, in modo prevedibile e riproducibile, il volume di necrosi indotto nel tessuto trattato.

- **Tecnica unipolare convenzionale:** tramite l'inserimento di un unico ago da 12 G, consente di indurre lesioni necrotiche con estensione longitudinale anche di 7-8 cm, con un diametro massimo di 1,5 cm. Con questa metodica sono pertanto necessarie ripetute applicazioni per trattare una lesione sferica anche di dimensioni limitate (diametro < 3 cm), con aumentato rischio di complicanze, specie emorragiche.

- **Tecnica multipolare:** nella lesione da trattare vengono inseriti contemporaneamente 3 o 4 elettrodi, con distanza massima tra loro di 1,5 cm, disposti a forma di triangolo o di quadrato; questa tecnica consente di ottenere un diametro di necrosi maggiore rispetto alla tecnica unipolare; il posizionamento degli elettrodi richiede esperienza e abilità, con notevole allungamento dei tempi di trattamento.

- **Tecnica RITA (Radiofrequency Interstitial Tissue Ablation):** questa tecnica utilizza un interessante espediente per aumentare la superficie attiva dell'elettrodo; essa si basa sull'utilizzo di uncini estraibili. L'elettrodo, isolato per tutta la sua lunghezza eccetto il centimetro distale, viene posizionato all'interno del nodulo da trattare; gli uncini di nichel-titanio, di solito 4, vengono estratti gradualmente dalla punta cava dell'elettrodo grazie a un comando manuale situato sull'impugnatura; ciò aumenta il raggio di necrosi ottenibile in una sola seduta fino a 3 cm di diametro.

- **Tecnica con elettrodi a perfusione (o aghi a punta fredda):** questi elettrodi sono costituiti da due cannule coassiali e dall'elettrodo di radiofrequenza; la cannula esterna (18 G) è isolata per tutta la sua lunghezza, eccetto i 2-4 cm terminali, mentre la cannula interna (22 G) ha la punta aperta e contiene l'elettrodo di radiofrequenza. Le due cannule sono collegate, all'estremità prossimale, a una pompa peristaltica che veicola una soluzione salina a 0 °C nel lume interno; attraverso il foro all'estremità distale il liquido passa nella cannula esterna, viene aspirato dalla pompa e raccolto all'esterno in una bacinella. Una termocoppia contenuta nell'elettrodo è collegata a un termometro digitale e a un circuito per la misurazione dell'impedenza. Con un circuito di raffreddamento di questo tipo è possibile mantenere in modo costante la punta dell'elettrodo a una temperatura di 20-25 °C, riducendo la carbonizzazione nelle immediate vicinanze della punta dell'elettrodo. Ciò consente la diffusione del calore in profondità e l'applicazione di energia e potenza maggiori rispetto agli elettrodi convenzionali senza un eccessivo aumento dell'impedenza. Con questa tecnica si possono ottenere aree di necrosi di 2,5-3 cm con una singola applicazione. Una recente evoluzione degli elettrodi a perfusione è il cluster, costituito da 3 elettrodi raffreddati, montati su un sostegno alla distanza di 0,5 cm l'uno dall'altro e attivati contemporaneamente. La distanza ravvicinata degli elettrodi consente l'inserzione degli stessi anche per via transcostale e garantisce la produzione di un'area di necrosi omogeneamente sferica di 4,5-7 cm di diametro.

■ **Ablazione con microonde:** la tecnologia dell'ablazione con microonde utilizza onde elettromagnetiche che vengono prodotte da un generatore e, attraverso un cavo, raggiungono un'antenna da 17 G inserita nel tumore e qui, interagendo con le molecole d'acqua presenti nei tessuti, producono una serie di oscillazioni delle stesse con conseguente aumento della temperatura oltre i 60 °C, che causa la morte delle cellule tumorali. In ambito epatico le microonde possono essere utilizzate per l'ablazione di lesioni primitive o di metastasi e rispetto ad altre

tecniche termoablativie, come la radiofrequenza, presentano alcuni vantaggi: permettono di trattare lesioni di dimensioni maggiori, poiché è possibile l'utilizzo simultaneo di 2 o 3 antenne inserite nella stessa lesione; necessitano di minori tempi di ablazione (un terzo rispetto alla radiofrequenza con conseguente riduzione dei tempi operatori e possibilità di effettuare il trattamento di più lesioni nella stessa seduta, riduzione dei costi e migliore compliance del paziente; l'applicazione delle microonde dura infatti 10 minuti dopo l'inserzione dell'antenna nel tumore); determinano minore dolore intraprocedurale, in quanto il paziente non è inserito in un circuito elettrico come avviene per la radiofrequenza; la procedura risulta sicura ed efficace anche per lesioni in adiacenza a vasi con diametro  $\geq 3$  mm (la vicinanza della lesione a vasi di medio e grosso calibro costituisce infatti un limite di altre terapie termoablativie, in quanto a tale livello si verifica una dispersione di calore che non avviene con le microonde, la quale non consente il raggiungimento della temperatura di necrosi con conseguente aumento del rischio di recidiva).

La termoablazione con microonde delle lesioni epatiche può essere effettuata con tre diversi approcci: percutaneo, laparoscopico o laparotomico. Per quanto riguarda l'approccio percutaneo, può essere realizzato con la guida di diverse metodiche di imaging: la guida ecografica o ecografica con mezzo di contrasto è la più utilizzata; in casi selezionati, per lesioni non visualizzabili ecograficamente, può essere utilizzata la guida TC; recentemente è stata introdotta una nuova metodica di imaging applicata alle macchine angiografiche, la C-arm cone beam TC, integrata da un sistema di centratura della lesione che può essere utilizzata come unica metodica di guida o, più spesso, in associazione alla guida ecografica. Per gli approcci laparoscopico e laparotomico viene utilizzata esclusivamente la guida ecografica con sonde intraoperatorie ad alta frequenza.

## Carcinoma fibrolamellare

---

Il carcinoma fibrolamellare è una variante del carcinoma epatocellulare con caratteristiche cliniche e istologiche peculiari nettamente diverse da quelle comunemente osservate nella forma epatocellulare. Questo tumore costituisce solo l'1% dei carcinomi epatici, si riscontra in fegati non affetti da cirrosi, in pazienti giovani, usualmente sotto i 35 anni. L'incidenza è egualmente distribuita nei due sessi; non vi è correlazione con l'infezione da virus dell'epatite B. L'aspetto macroscopico del tumore è quello di una massa solida unica circoscritta da una capsula, al cui interno sono presenti setti fibrosi raggiati verso la periferia. La fibrosi è cospicua in questa neoplasia, mentre è praticamente assente nella forma epatocellulare. Le cellule neoplastiche presentano un citoplasma fortemente eosinofilo. La sintomatologia clinica è molto sfumata e spesso questo tumore raggiunge grosse dimensioni prima della diagnosi. L' $\alpha$ -fetoproteina è elevata solo nel 10% dei pazienti con carcinoma fibrolamellare, mentre si può riscontrare un'elevazione del CEA sierico. Una caratteristica di questo carcinoma, assente nel carcinoma epatocellulare, è la presenza di calcificazioni nel contesto della massa

tumorale che possono essere rilevate con una radiografia diretta dell'addome. L'aspetto del tumore all'ecografia e alla TC non si discosta da quello descritto per la forma epatocellulare se non per la presenza della cicatrice centrale raggiata, simile a quella riscontrabile nell'iperplasia nodulare focale. La prognosi di questa neoplasia è nettamente migliore rispetto al carcinoma epatocellulare.

La neoplasia è resecabile nel 50-75% dei casi contro il 10-20% dell'altra forma. La sopravvivenza dopo resezione del tumore è nettamente superiore e la sopravvivenza media nei casi non operabili è di 32-68 mesi contro i 2-6 mesi del carcinoma epatocellulare.

## Carcinoma colangiocellulare

---

Rappresenta il 10-20% dei tumori maligni primitivi del fegato e ha origine dall'epitelio dei dotti biliari intraepatici. L'incidenza è più alta nelle zone a basso rischio di epatocarcinoma con un rapporto M:F pari a 1,5:1. L'età di insorgenza è più alta rispetto alla forma epatocellulare; non si sviluppa su fegati cirrotici.

Alcuni fattori eziologici sono stati proposti anche nel caso del colangiocarcinoma: una maggiore incidenza è stata osservata dopo l'uso del diossido di torio (mezzo di contrasto usato in radiologia sino al 1940) e in associazione con litiasi dei dotti intraepatici, con infezioni del parassita *Clonorchis sinensis* e con malattie infiammatorie croniche dell'intestino come la rettocolite ulcerosa.

Il carcinoma colangiocellulare si presenta come una massa solida, solitamente di grosse dimensioni, di colorito rosso-grigio per la presenza di un abbondante stroma fibroso (Fig. 22.32). A seconda dell'aspetto macroscopico viene suddiviso in una forma infiltrante, nodulare e diffusa. In tutte le forme sono frequentemente presenti, al momento della diagnosi, metastasi intraparenchimali diffuse a tutto il fegato.



**Fig. 22.32.** Pezzo operatorio di epatectomia destra per carcinoma colangiocellulare.

Dal punto di vista istologico il colangiocarcinoma è un adenocarcinoma con abbondante stroma fibroso; si riconoscono le forme papillare, tubulare, scarsamente differenziata, mucinosa; forme più rare sono il carcinoma adenosquamoso, mucoepidermoide e carcinoide.

La presentazione clinica è sfumata e non si discosta da quella del carcinoma epatocellulare se non per la presenza in maggior numero di casi di ittero, qualora il carcinoma abbia origine da uno dei dotti biliari sito in vicinanza dell'ilo epatico. La tendenza a dare metastasi intraparenchimali, linfonodali e a distanza è più elevata rispetto alla forma epatocellulare. La diagnosi strumentale si avvale delle stesse metodiche descritte per l'epatocarcinoma, da cui è differenziabile solo dopo esame istologico mediante biopsia epatica ([Fig. 22.33](#)).

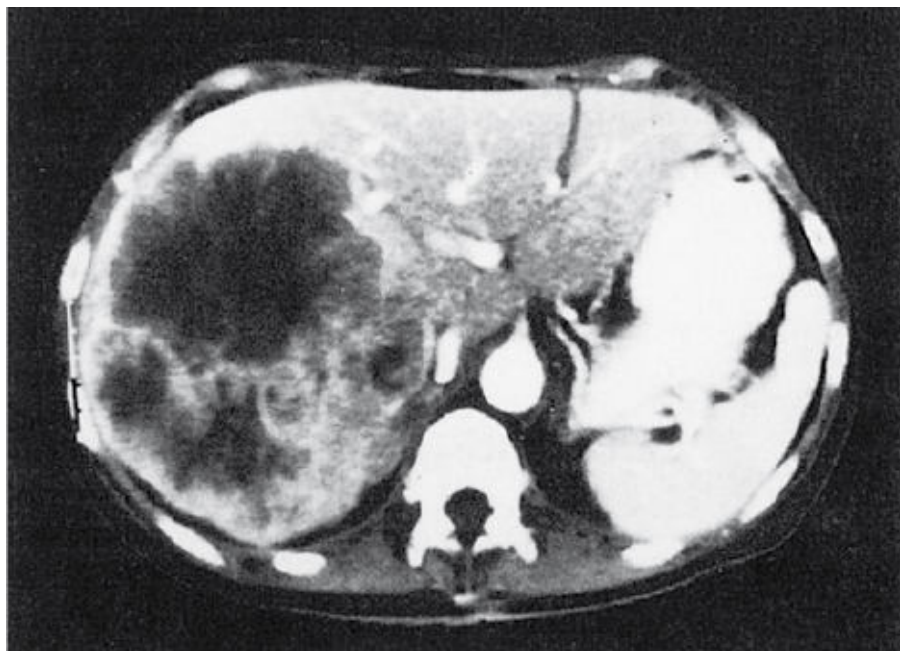


**Fig. 22.33.** Aspetto TC di un voluminoso colangiocarcinoma del fegato destro: lesione disomogenea, a limiti indistinti, con estese aree necrotiche centrali.

La resecabilità della massa tumorale è inferiore al 10%; il tumore non risponde a terapie palliative quali la chemioembolizzazione arteriosa e la chemioterapia locoregionale e sistemica; la prognosi è nettamente peggiore rispetto al carcinoma epatocellulare.

## **Tumori di derivazione mesenchimale**

---

Sono neoplasie molto rare: costituiscono l'1% dei tumori maligni primitivi del fegato. Di questi il 36% sono angiosarcomi, il 12% miosarcomi e il 7% fibrosarcomi, mentre i rimanenti sono costituiti da forme sarcomatose aspecifiche. Sono tumori a rapida crescita, raramente resecabili e a prognosi infausta.

## **Tumori metastatici**

---

I tumori metastatici costituiscono le lesioni maligne di più frequente riscontro nel fegato. Il fegato è l'organo più interessato da metastasi a distanza, se si escludono le metastasi linfonodali. Studi autoptici hanno rilevato la presenza di metastasi epatiche nel 41% dei pazienti deceduti per cancro, indipendentemente dal tipo di neoplasia. Nel

50-75% dei casi il fegato è il primo filtro di metastasi provenienti da neoplasie primitive di organi tributari del circolo portale, quali colon, retto, stomaco e pancreas, ma anche organi non tributari quali esofago, mammella, polmone, prostata, testicolo, ossa, sistema linfatico, cute (melanoma) possono avere nel fegato la sede preferenziale di lesioni metastatiche. Tumori a secrezione endocrina di origine pancreatica (insulinoma, gastrinoma, VIPoma) e di origine intestinale (carcinoidi) possono dare luogo a metastasi epatiche secernenti gli stessi ormoni prodotti dal tumore primitivo. Tali metastasi costituiscono talvolta l'unica sede evidenziabile clinicamente di neoplasie endocrine.

Il rilievo di metastasi solitaria è raro (10-15% in caso di tumori del colon); molto più frequente è la diagnosi di noduli multipli interessanti i due lobi del fegato. Nel 70% dei casi la metastasi si localizza all'emifegato destro in ragione di una via preferenziale dovuta alla continuazione diretta della vena porta con la diramazione destra di I ordine, mentre il ramo portale sinistro si dirama ad angolo acuto dal tronco comune. In una percentuale che varia dal 15 al 25% dei tumori del colon-retto, le metastasi epatiche sono già presenti al momento della diagnosi del tumore primitivo (metastasi sincrone); nei pazienti in cui il tumore primitivo è stato resecato, la probabilità di sviluppare metastasi epatiche 3 anni dopo l'intervento è del 20-40%, a seconda dello stadio del tumore primitivo (metastasi metacrone).

L'aspetto macroscopico della metastasi è quello di una lesione solida, dura, di colorito biancastro al taglio, con estese aree di tessuto necrotico, presenti soprattutto nelle lesioni di grosse dimensioni.

### **Diagnosi clinica e strumentale**

Le metastasi epatiche sono, di solito, completamente asintomatiche. Insorgendo su un fegato sano, non affetto da malattie croniche, le metastasi danno origine a una sintomatologia caratteristica dell'insufficienza epatica solo in uno stadio avanzato, qualora venga sostituito il 90% del parenchima epatico funzionante. Solo metastasi di grosse dimensioni vengono apprezzate alla palpazione come masse sottocostali in ipocondrio destro o in epigastrio, dure, non dolenti, mobili con gli atti respiratori.

Anche gli indici di funzionalità epatica si modificano, in maniera aspecifica, a seconda della quantità di parenchima sostituito; aumenti dei valori sierici di fosfatasi alcalina, di  $\gamma$ -GT e di lattico-deidrogenasi sono considerati i test più attendibili di una possibile presenza di metastasi epatiche.

Dal momento che la maggior parte delle metastasi epatiche proviene dal tratto gastrointestinale, il CEA sierico costituisce il marcatore tumorale più attendibile; un CEA elevato è presente nell'80% dei



pazienti con metastasi epatiche.

I valori più elevati si riscontrano in pazienti che, oltre al tumore primitivo, presentano metastasi epatiche sincrone. Dopo un intervento di resezione del tumore primitivo, una nuova elevazione del CEA indica la presenza di una recidiva tumorale, con maggiore probabilità, in sede epatica. L' $\alpha$ -fetoproteina non si eleva in caso di metastasi epatica da neoplasie non primitive del fegato.

Talvolta la diagnosi di metastasi epatica viene posta occasionalmente durante l'esecuzione di un'ecografia epatica richiesta per altri motivi; si tratta spesso di tumori asintomatici del colon o del pancreas in cui l'evidenziazione di metastasi epatiche precede la diagnosi della malattia primitiva.

Molto spesso le metastasi epatiche vengono riscontrate nel corso degli esami di follow-up di pazienti sottoposti a resezione per tumori del colon, dello stomaco o del pancreas.

Per semplicità di esecuzione, possibilità di ripetizione frequente e basso costo, l'esame più comunemente utilizzato nella ricerca di metastasi epatiche è l'ecografia. Le metastasi appaiono come noduli solidi con caratteristiche soniche variabili: possono infatti essere iso-, ipo- o iperecogeni e talvolta assumere l'aspetto "a bersaglio" per la presenza di una zona ipoecogena centrale, dovuta alla necrosi, e un orletto periferico iperecogeno. Se il completamento delle indagini diagnostiche non mette in evidenza un tumore primitivo, bisognerà sempre eseguire una biopsia della lesione epatica per la diagnosi istologica, poiché i reperti ecografici non sono spesso specifici.

Per quanto riguarda l'indicazione all'intervento chirurgico, in termini di identificazione del numero, dimensioni minime della lesione, sede e rapporto con le strutture vascolari, l'ecografia sembrerebbe più sensibile e specifica della TC (Tab. 22.20).

**Tab. 22.20.** Accuratezza delle metodiche di indagine nella diagnosi di metastasi epatiche.

|                           | Dimensione minima (cm) | Sensibilità (%) | Specificità (%) |
|---------------------------|------------------------|-----------------|-----------------|
| Ecografia preoperatoria   | 1-2                    | 60-80           | 60-70           |
| TC                        | 3-5                    | 40-60           | 50-60           |
| Angiografia               | 3-5                    | 40-50           | 80-90           |
| Ecografia intraoperatoria | 0,5-1                  | 90-95           | 80-90           |

Anche all'esame TC le metastasi epatiche possono rivelarsi come lesioni con densità variabile; la sensibilità e la specificità della TC sono spesso inferiori a quelle di un'ecografia eseguita da persona



esperta (Fig. 22.34).

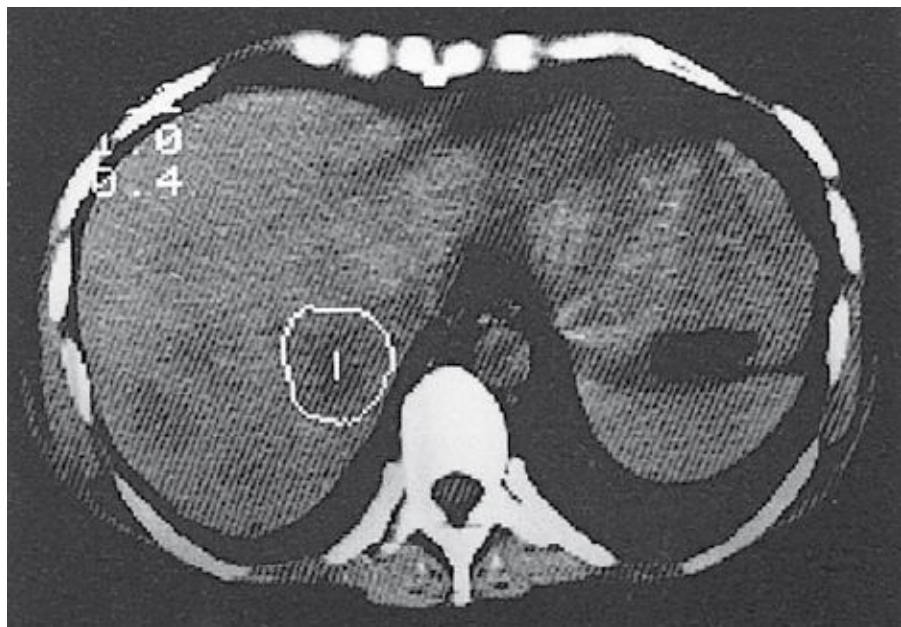


**Fig. 22.34.** Aspetto TC delle metastasi epatiche: il fegato appare costellato da numerose lesioni epatiche di densità ridotta rispetto al parenchima circostante, in parte confluenti tra loro.

L'angiografia non viene più utilizzata nella diagnosi di metastasi epatiche se non come valutazione in vista di un intervento di resezione epatica o prima del posizionamento di un catetere per chemioterapia locoregionale; un'angiografia selettiva dell'arteria epatica viene eseguita come mezzo diagnostico-terapeutico per permettere un'embolizzazione selettiva dell'arteria epatica con *Lipiodol*.

Al controllo TC successivo si osserva una distribuzione caratteristica del mezzo di contrasto alla periferia della lesione, mentre l'area necrotica centrale non viene contrastata (Fig. 22.35).

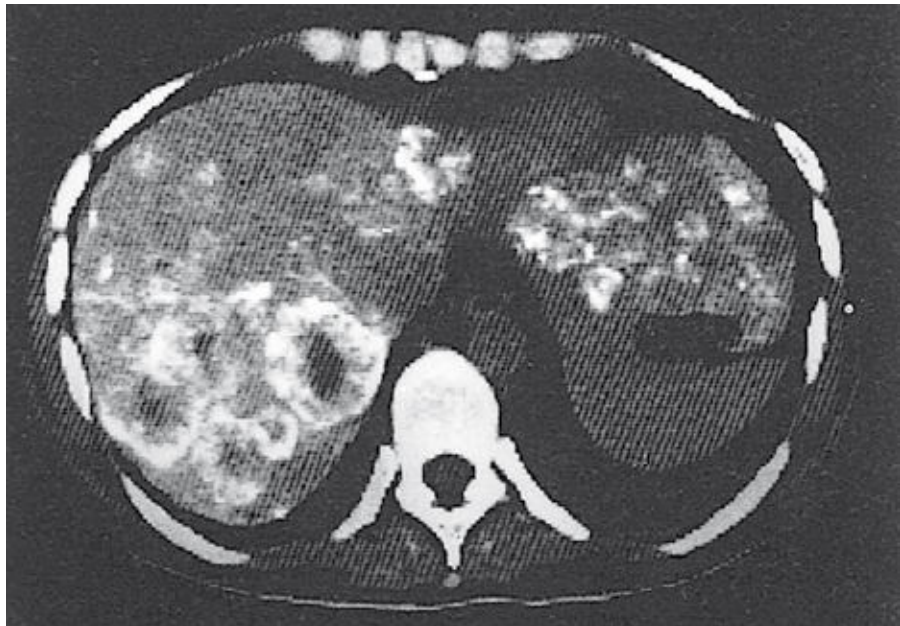


**Fig. 22.35.** Aspetto TC del caso precedente dopo somministrazione di *Lipiodol*; netto aumento di densità delle lesioni con distribuzione periferica del mezzo di contrasto.

## Terapia

■ **Metastasi da tumore del colon-retto:** nei pazienti con metastasi epatiche da tumori del colon-retto, in relazione alla lenta evoluzione della malattia rispetto ad altre neoplasie a evoluzione più rapida, l'intervento di resezione epatica costituisce la terapia di elezione.

È stato stimato che solo il 5% dei pazienti con tumore del colon-retto ha metastasi epatiche resecabili al momento della diagnosi. In questi pazienti la resezione delle metastasi può rappresentare il solo metodo per raggiungere un risultato curativo o per aumentarne significativamente la sopravvivenza. La sopravvivenza di pazienti con metastasi epatiche non sottoposti ad alcun tipo di terapia varia dai 6 ai 18 mesi, a seconda della quantità di parenchima epatico sostituito dal tumore. Pazienti con metastasi epatiche resecate chirurgicamente hanno una sopravvivenza dell'80% a 1 anno, del 50% a 2 anni, del 20% a 3 anni e alcuni di essi sono ancora vivi a 5 anni dall'intervento. Anche la resezione di una recidiva metastatica al fegato (chirurgia epatica reiterativa) sembra in grado di aumentare la sopravvivenza.

L'ormai lunga esperienza nel settore delle resezioni epatiche per metastasi ha chiarito i criteri di identificazione dei pazienti da sottoporre a intervento di resezione epatica per metastasi con una ragionevole aspettativa di vita.

I migliori risultati si ottengono nei casi di lesione unica, di piccole dimensioni, limitata a un lobo epatico, con resezione condotta a una distanza > 1 cm dal tessuto tumorale (Fig. 22.36).

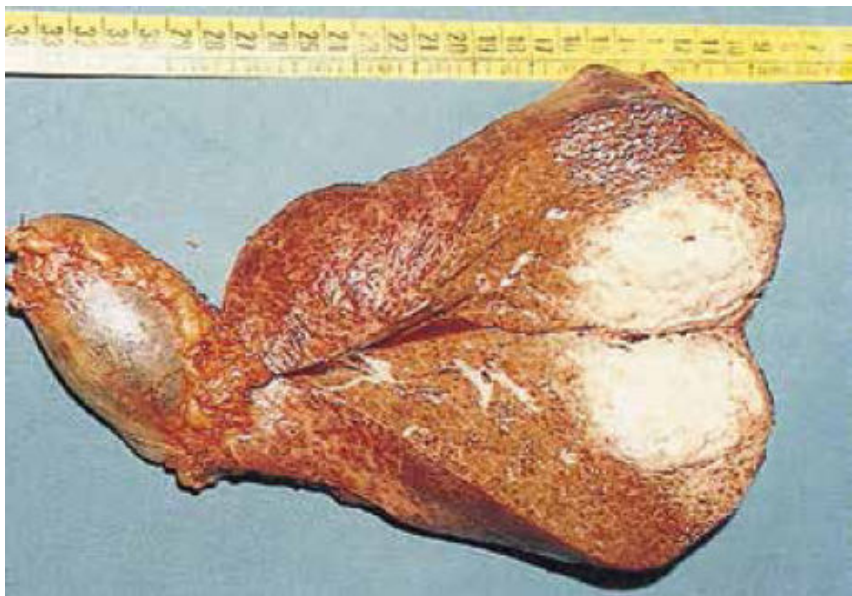


**Fig. 22.36.** Pezzo operatorio di epatectomia destra per metastasi epatica: al taglio la lesione appare biancastra con area centrale necrotica.

Lo stadio del tumore primitivo influisce invece sulla possibile recidiva in sede extraepatica. Altri chirurghi hanno rilevato come anche metastasi plurime, ma non superiori a 3, indipendentemente dal fatto che siano localizzate in uno solo o in entrambi i lobi del fegato, possano essere resecate con buoni risultati a distanza. È stato inoltre dimostrato che l'entità della resezione chirurgica (resezione epatica maggiore, segmentectomia o metastasectomia) non influenza la sopravvivenza, purché sia rispettato un margine di sicurezza dal tessuto neoplastico  $> 1$  cm.

La recidiva può presentarsi nel 65% dei pazienti sottoposti a resezione epatica per metastasi. Circa il 20% di questi pazienti presenta metastasi coinvolgenti solamente il fegato e pertanto passibili di una resezione reiterata. La ripresa intraepatica di malattia dopo resezione di metastasi può essere dovuta a insufficienti margini di resezione o a malattia residua metastatica microscopica. I tassi di morbidità e mortalità dopo ri-resezioni epatiche per metastasi sono sorprendentemente sovrapponibili a quelle per la resezione iniziale. Anche la sopravvivenza calcolata su ampie serie di pazienti sottoposti a resezioni ripetute è molto simile a quella calcolata dopo il primo intervento.

Nel caso di metastasi epatiche non resecabili, alcuni trattamenti alternativi alla resezione sono stati proposti e applicati con risultati incoraggianti (Fig. 22.37).

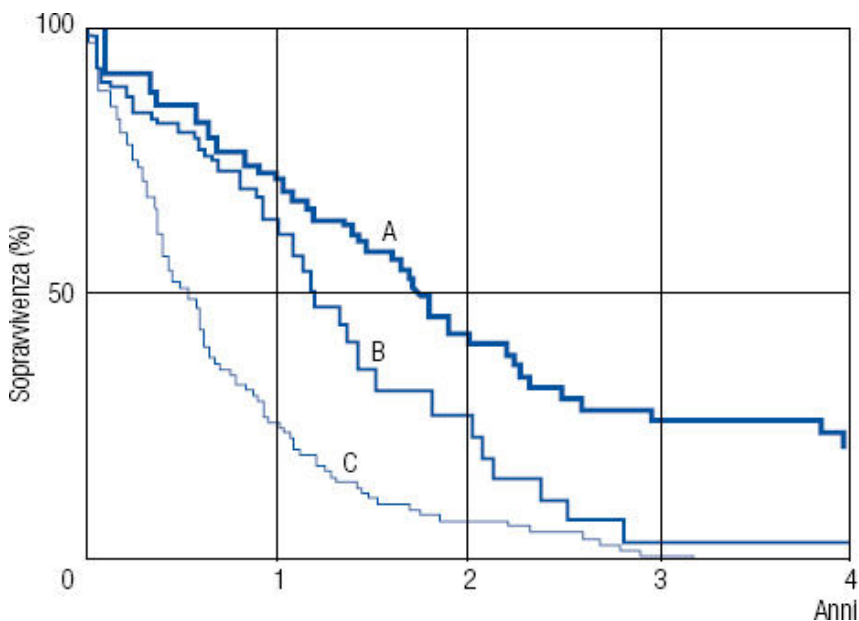


**Fig. 22.37.** Grafico di sopravvivenza di pazienti affetti da metastasi epatiche da tumore del colon-retto. (A) Pazienti sottoposti a resezione epatica; (B) trattamento chemioterapico locoregionale; (C) pazienti non sottoposti a terapia medica o chirurgica.

Sono stati quindi realizzati sistemi per la realizzazione di una chemioterapia locoregionale epatica da affiancare eventualmente a quella sistemica.

La tecnica prevede il posizionamento chirurgico di un catetere nell'arteria gastroduodenale, la cui punta raggiunge l'arteria epatica comune, o nella vena porta. Questi cateteri sono collegati a un piccolo serbatoio che viene alloggiato nel tessuto sottocutaneo della parete toracica o della parete addominale. È quindi possibile eseguire, attraverso un ago introdotto nella membrana di materiale plastico che fa da tetto al serbatoio, somministrazioni ripetute del chemioterapico nelle dosi e nei tempi voluti. Il farmaco raggiungerà in dosi efficaci il fegato senza dare luogo agli effetti collaterali tipici del farmaco somministrato per via sistemica.

I farmaci che hanno dato i migliori risultati nei tumori del colon-retto sono il 5-fluorouracile (5-FU) e la floxuridina (FUDR). Dato che la vascularizzazione delle metastasi epatiche è di provenienza eminentemente arteriosa, si preferisce utilizzare la tecnica di somministrazione arteriosa, che oltretutto pone meno problemi di occlusione del catetere e di trombosi del vaso. Risultati clinici recenti hanno dimostrato che il trattamento continuo prolungato in determinate ore del giorno è più efficace di un trattamento intermittente. A tale scopo sono state realizzate pompe infusionali miniaturizzate a impianto totalmente sottocutaneo. Una volta caricate a intervalli di 1 o 2 mesi, la somministrazione del farmaco avviene a intervalli e tempi prestabiliti e programmati via radio da un computer esterno.

La dearterializzazione delle metastasi epatiche mediante legatura dell'arteria epatica comune si è rivelata metodica inefficace sia per il rischio di necrosi e sepsi nel parenchima sano, sia per il rapido instaurarsi di circoli collaterali arteriosi. La dearterializzazione intermittente si è invece dimostrata più efficace: viene realizzata mediante posizionamento chirurgico, intorno all'arteria epatica, di un

palloncino comandato dall'esterno, che chiude l'arteria per tempi brevi e ripetuti. Si evita così l'instaurarsi di circoli collaterali; l'effetto terapeutico è dovuto agli insulti ischemici ripetuti che si verificano a livello del tessuto tumorale. Questa tecnica si è dimostrata particolarmente efficace nelle metastasi da tumori endocrini.

Migliori risultati si sono ottenuti con le tecniche di radiofrequenza e di crioterapia descritte in precedenza.

Sebbene in alcuni dei casi trattati sia stata documentata una regressione completa delle metastasi, i risultati definitivi, ottenuti con queste tecniche alternative alla chirurgia, sono ancora oggetto di trial clinici internazionali che coinvolgono un grande numero di pazienti. L'interesse e l'attenzione per queste tecniche sono relativi al fatto che nella maggior parte dei pazienti con metastasi epatiche la diffusione della malattia è tale che l'intervento di resezione non può essere preso in considerazione.

■ **Metastasi da tumori non del colon-retto:** le metastasi epatiche da tumori dello stomaco, del pancreas e della mammella hanno una prognosi nettamente peggiore rispetto a quelle da tumori del colon. L'evoluzione, che è funzione della differente biologia di questi tumori, è molto più rapida in termini di sostituzione tumorale di ampie zone di parenchima epatico. Anche se viene talvolta posta indicazione all'intervento di resezione epatica, la recidiva locale si presenta immancabilmente a breve distanza di tempo. Le terapie locoregionali non si sono dimostrate efficaci in questi tumori. Una migliore risposta si ottiene con le terapie embolizzanti.

Le metastasi epatiche da tumori maligni endocrini presentano una percentuale elevata di recidiva nel fegato dopo resezione chirurgica. A differenza degli altri tumori, rispondono bene all'infusione chemioterapica locoregionale, alla tecnica di dearterializzazione intermittente e alle terapie sistemiche con analoghi della somatostatina.

## **Lecture suggerite**

- Blumgart LH. Surgery of the liver and biliary tract. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000.
- Boni L, Dionigi G, Rovera F, Di Giuseppe M. Laparoscopic left liver sectoriectomy of Caroli's disease limited to segment II and III. J Vis Exp 2009 Feb 27;(24).
- Buell JF, Cherqui D, Geller DA et al. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. Ann Surg. 2009;250:825-30.
- Dionigi G, Boni L, Rovera F et al. Effect of perioperative blood transfusion on clinical outcomes in hepatic surgery for cancer. W J Gastroenterol 2009;15(32):3976-83.
- Dionigi R. Recent advances in liver surgery. Austen, Texas: Landes Bioscience; 2009.
- Dionigi R, Madariaga J. New technologies in liver resections. Basel: Landes-Karger; 1997.
- Kim KH, Jung DH, Park KM et al. Comparison of open and laparoscopic live donor left lateral sectionectomy. Br J Surg 2011;98:1302-8.
- Mirnezami R, Mirnezami AH, Chandrakumaran K et al. Short- and long-term outcomes after laparoscopic and open hepatic resection: systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford) 2011;13:295-308.
- Park J, Kim S, Song I, Chun K. Experience of laparoscopic liver resection for various liver diseases. Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg 2014 Nov;18(4):112-7.
- Sato Y, Matsushima S, Inaba Y et al. Preoperative estimation of future remnant liver function following portal vein embolization using relative enhancement on gadoxetic Acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging. Korean J Radiol 2015 May-Jun;16(3):523-30.

- Shah SA, Cleary SP, Wei AC et al. Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: risk factors, treatment, and outcomes. *Surgery* 2007;141(3):330-9.
- Shah SA, Wei AC, Cleary SP et al. Prognosis and results after resection of very large (> or = 10 cm) hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2007;11(5):589-95.
- Shimozawa N, Hanazaki K. Longterm prognosis after hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2004;198(3):356-65.
- Smoot RL, Nagorney DM, Chandan VS et al. Resection of hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis. *Br J Surg* 2011 May;98(5):697-703.
- Traussnigg S, Kienbacher C, Halilbasic E et al. Challenges and management of liver cirrhosis: practical issues in the therapy of patients with cirrhosis due to NAFLD and NASH. *Dig Dis* 2015;33(4):598-607.
- Tzanis D, Shivathirthan N, Laurent A et al. European experience of laparoscopic major hepatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:120-4.
- Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Ann Surg* 2015 Apr;261(4):619-29.
- Yun D, Kim S, Song I et al. Comparative analysis of Laparoscopic versus open surgical radiofrequency ablation for malignant liver tumors. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2014 Nov;18(4):122-8.

# Vie biliari

G. Di Candio, L. Morelli, F. Mosca

### Anatomia

Le vie biliari si dividono in intra- ed extraepatiche. Le prime ripercorrono fedelmente la segmentazione all'interno del fegato, alla quale rimandiamo (cfr. [Cap. 22](#)); le seconde iniziano alla placca ilare, ispessimento connettivale della fascia epatica di Glisson, che verso l'alto avvolge e accompagna all'interno del fegato gli elementi vascolari, biliari, linfatici e nervosi; in basso si estende nel legamento epatoduodenale per avvolgere vena porta, arteria epatica e via biliare. Le vie biliari extraepatiche sono caratterizzate da una notevole variabilità anatomica e la disposizione cosiddetta "classica" è presente in percentuali di poco superiori al 50% dei casi ([Fig. 23.1](#)).



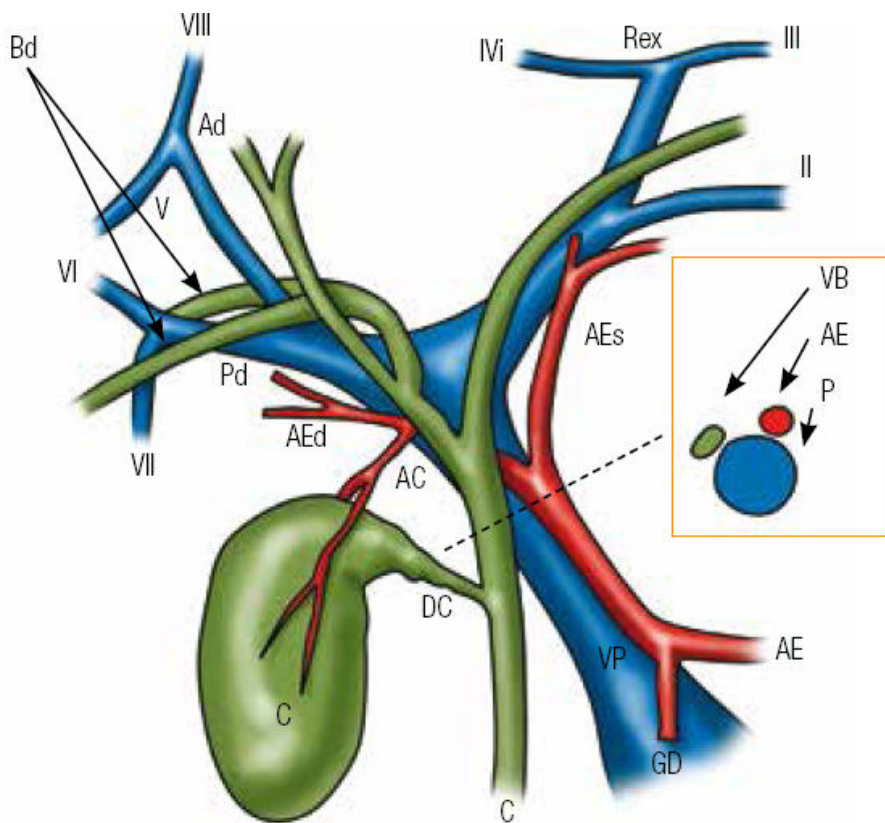


**Fig. 23.1.** Anatomia con disposizione classica degli elementi all'ilo epatico. C: colecisti; DC: dotto cistico; VP: vena porta; AE: arteria epatica comune che, dopo l'emergenza dell'arteria gastroduodenale (GD), diventa arteria epatica propria; AC: arteria cistica; AEd: arteria epatica destra; AEs: arteria epatica sinistra; Pd-Ad: ramo portale destro che si divide in un ramo anteriore destro (Ad) e posteriore destro (Pd); il primo si divide ulteriormente in ramo superiore e inferiore per i segmenti VIII e V, il secondo in un ramo superiore e inferiore per i segmenti VII e VI; Bd: ramo biliare posteriore destro in due varianti con passaggio davanti e dietro il ramo portale anteriore destro (Ad). Dal ramo portale sinistro emergono i rami per il IVs (IV superiore, non segnalato), il ramo per il II segmento e quelli del III e IVi (IV inferiore), rispettivamente a sinistra e a destra del recesso del Rex. Nel riquadro a destra si osserva la sezione radiologica tipica di TC e US del legamento epatoduodenale con la disposizione tipica degli elementi che lo compongono. VB: via biliare principale; AE: arteria epatica propria; P: tronco portale.

La via biliare principale o *dotto epatico comune* deriva dall'unione del dotto biliare destro, corto (1-1,5 cm) a decorso quasi verticale, con il dotto epatico di sinistra, più lungo e inclinato (3 cm nella sua porzione extraepatica).

Il dotto epatico destro si divide rapidamente nei due dotti principali: anteriore (decorso verticale, sul margine sinistro del ramo portale anteriore destro) e posteriore destro (decorso orizzontale, che decorre



inizialmente davanti o, nel 20% dei casi, dietro il ramo portale anteriore destro). Entrambi si dividono in un dotto inferiore e superiore, rispettivamente per i segmenti epatici V e VIII (anteriore destro) e VI e VII (posteriore destro).

Dal dotto epatico di sinistra origina dapprima il ramo per il II segmento e uno o più rami per il IV segmento superiore o IVa; a ridosso del recesso di Rex – cioè il cul di sacco del ramo sinistro della vena porta da cui origina la vena ombelicale fetale e nell'adulto il legamento rotondo – si osserva la divisione nei due rami per il segmento III (a sinistra) e IV inferiore o IVb (a destra).

Entrambi i dotti, ma in particolare il sinistro, presentano poi diramazioni per il segmento I o lobo caudato. Con un'ideale scansione cranio-caudale, la via biliare principale si dirige *posteriormente, in basso e a destra*, passando dietro la prima porzione duodenale e fra i vasi pilorici e pancreaticoduodenali. Qui inizia la sua porzione retropancreatica, con decorso in una doccia più o meno profonda sulla superficie posteriore della testa del pancreas, fino a sboccare nella papilla di Vater nella seconda porzione duodenale. Il tronco portale ha direzione opposta, *in avanti e in basso a sinistra* (verso la confluenza mesenterico-portale). In una sezione trasversale del legamento epatoduodenale, tipica delle immagini ecografiche (US) e della tomografia computerizzata (TC), la via biliare è anteriore destra, l'arteria epatica anteriore sinistra e la vena porta posteriore ( riquadro Fig. 23.1).

L'arteria epatica propria decorre davanti e a sinistra della vena porta e la sua biforcazione in ramo destro e sinistro cade ad altezza variabile del legamento epatoduodenale: precoce, quindi con un'arteria epatica propria piuttosto corta, o tardiva, con un'arteria epatica propria lunga che si divide in alto nella placca ilare. È caratteristico il passaggio del ramo destro dell'arteria epatica dietro la via biliare principale; a questo livello origina anche la piccola arteria cistica, di solito corta (75% dei casi). L'arteria cistica presenta numerose varianti: da ricordare la doppia arteria; la variante lunga, con passaggio davanti alla via biliare e origine dall'epatica propria o dal suo ramo sinistro; l'origine dall'arteria mesenterica superiore; la variante corta, da un ramo epatico destro che forma una pericolosa ansa a ridosso della colecisti. In questo caso un'eccessiva trazione intraoperatoria della colecisti può favorire una sezione accidentale del ramo destro dell'arteria epatica (“*caterpillar*” hump degli autori anglosassoni).

Degni di nota sono poi i rapporti tra l'arcata arteriosa pancreaticoduodenale e il coledoco. Dall'alto in basso l'arteria pancreaticoduodenale posteriore-superiore incrocia la porzione retropancreatica del coledoco due volte, dapprima ventralmente, poi dorsalmente, mentre si dirige verso l'arcata pancreaticoduodenale

posteriore-inferiore, tributaria dell'arteria mesenterica superiore. La variabilità anatomica dei dotti è notevole: si passa da anomalie cosiddette *aberranti* a quelle *accessorie* (Fig. 23.2). La differenza consiste, dal punto strettamente chirurgico, nel danno funzionale che può derivare dal non riconoscerle durante gli interventi sulle vie biliari, a partire dalla colecistectomia. I dotti aberranti drenano uno o più segmenti epatici e la loro legatura accidentale comporta il blocco secretivo dei rispettivi segmenti/subsegmenti. La legatura di un dotto accessorio non ha invece conseguenze sul flusso perché si scarica comunque nell'albero biliare. Ovviamente la sezione accidentale intraoperatoria, senza legatura, comporta per entrambi una fistola biliare postchirurgica, più complessa da trattare in caso di dotto aberrante perché costante nel tempo, in quanto è l'unica via di deflusso della bile prodotta dal segmento corrispondente. Nel caso del dotto accessorio vi è una possibilità di guarigione spontanea o favorita da una detensione temporanea della via biliare mediante sfinterotomia endoscopica e posizionamento di stent.

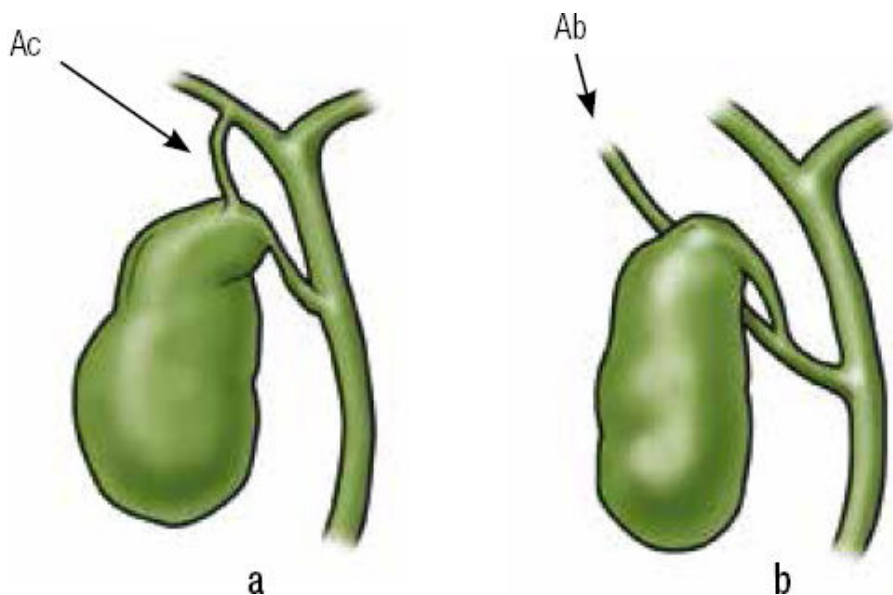


**Fig. 23.2.** Due esempi di anomalie delle vie biliari: (a) dotto accessorio che sbocca nella colecisti (Ac) a partire da una ramificazione di destra. A questa famiglia appartiene per esempio il dotto di Luska del letto della colecisti; (b) dotto aberrante, in questo caso il ramo biliare posteriore destro, nel quale sbocca il dotto cistico (Ab) prima di unirsi all'epatico comune.

Uno dei punti cruciali della dissezione alla placca ilare è il riconoscimento delle variazioni anatomiche dei rami biliari di destra e sinistra. Ve ne sono numerose, ma ricorderemo solo le più frequenti.

Due sono le anomalie principali del dotto biliare destro: l'inserzione del suo ramo posteriore destro (più frequente) o dell'anteriore destro (più rara) nel dotto sinistro (Fig. 23.3). Non riconoscere questi rami, in corso di resezione del lobo sinistro, espone al rischio di sezioni accidentali, difficili da riparare e, in caso di legatura, di sofferenza colestatica di ampie porzioni del fegato destro.

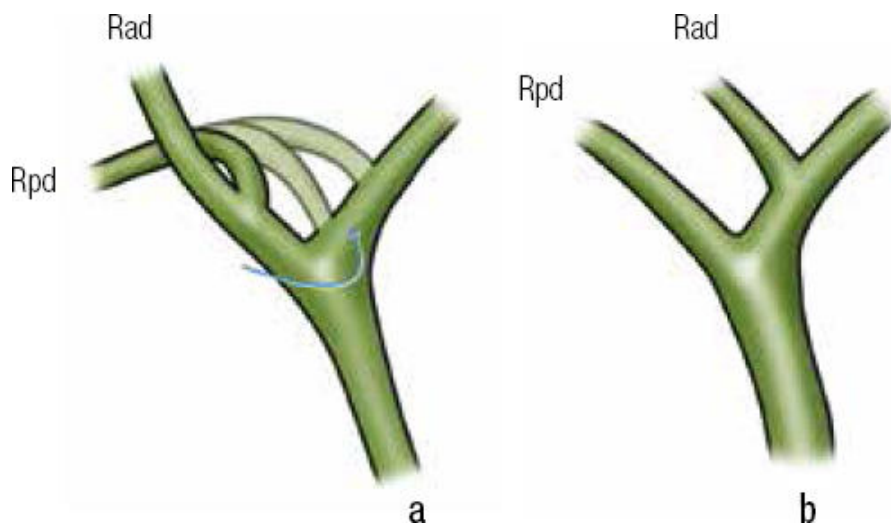


**Fig. 23.3.** (a) Inserzione variabile del ramo posteriore destro (Rpd) alla confluenza nel ramo principale sinistro; (b) inserzione del ramo anteriore destro (Rad) nel ramo principale di sinistra.

Un'altra variante è la confluenza del dotto biliare destro o di una sua diramazione settoriale, segmentaria o subsegmentale, lungo la via biliare principale, nel dotto cistico o nella colecisti (Fig. 23.4). È chiaro il pericolo che rappresentano questi dotti aberranti a confluenza distale durante la colecistectomia, qualunque sia l'approccio chirurgico scelto.

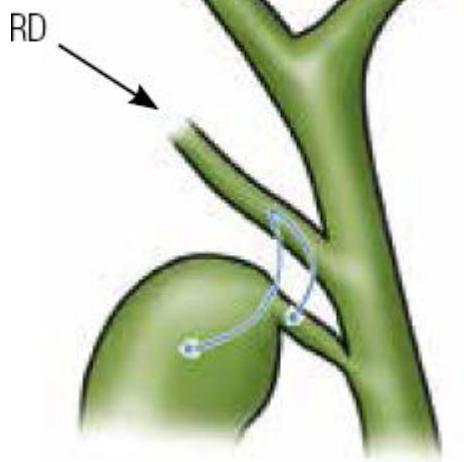


**Fig. 23.4.** Ramo aberrante dei segmenti di destra (RD) che sbocca nel dotto epatico comune a monte del dotto cistico. Ulteriori variabili sono lo sbocco nella colecisti (freccia grande) o lungo il dotto cistico (freccia piccola).

Il dotto epatico di sinistra presenta un'anatomia “classica” in circa un terzo dei casi con l'emergenza precoce del dotto per il IVs, cui fa seguito il ramo per i segmenti laterali II e, al Rex, per i segmenti III e IVi.

Le variabili sono rappresentate dall'emergenza precoce del ramo per il IV, che può originare addirittura dal ramo destro, alla presenza di più dotti per il segmento IV ([Fig. 23.5](#)).

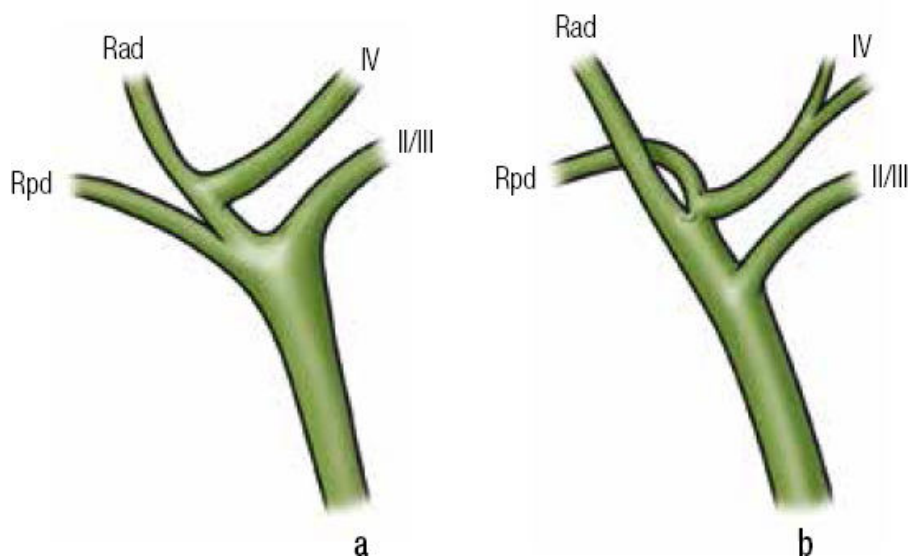


**Fig. 23.5.** Anomalie di emergenza del ramo per il IV segmento: in (a) dal ramo anteriore destro (Rad) per il segmento V e VIII; in (b) dal ramo posteriore destro (Rpd) per i segmenti VI e VII.

Nell'8% dei casi, secondo Coineaud, la biforcazione destro/sinistro è sostituita da una triforcazione: il ramo destro, il ramo per il IV segmento e il ramo per i segmenti II e III.

## Vascularizzazione arteriosa

Le vie biliari sono irrorate da rami dell'arteria epatica propria, in particolare dalle arterie marginali (tre le principali: una a ridosso della confluenza a decorso trasversale, che si potranno posizionare idealmente a ore 12, e due a ore 3 e 9 lungo la via biliare principale) che nascono dai rami di destra e sinistra dell'arteria epatica propria e da piccoli vasi tributari dell'arteria cistica, dell'arteria gastroduodenale e dell'arteria pancreaticoduodenale postero-superiore. Dalle tre marginali origina un ricco plesso arterioso epicoledocico che avvolge la via biliare principale e i dotti destro e sinistro (Fig. 23.6). Occorre rispettare questa vascularizzazione durante la dissezione delle vie biliari. I vasi sono infatti disposti fra dotti e placca ilare, per cui qualsiasi dissezione deve avvenire su un piano che eviti uno scollamento fra il tessuto connettivale della placca, che contiene il plesso arterioso, e la via biliare. Qualsiasi eccesso di scheletrizzazione può ischemizzare la via biliare e il rischio aumenta con la lunghezza del moncone residuo, ed è quindi buona

norma mantenerlo corto. I monconi ischemici possono essere sia prossimali, per esempio in caso di resezione biliare per un colangiocarcinoma peri-ilare, sia distali, per esempio nell'anastomosi coledoco-coledocica dei trapianti di fegato.

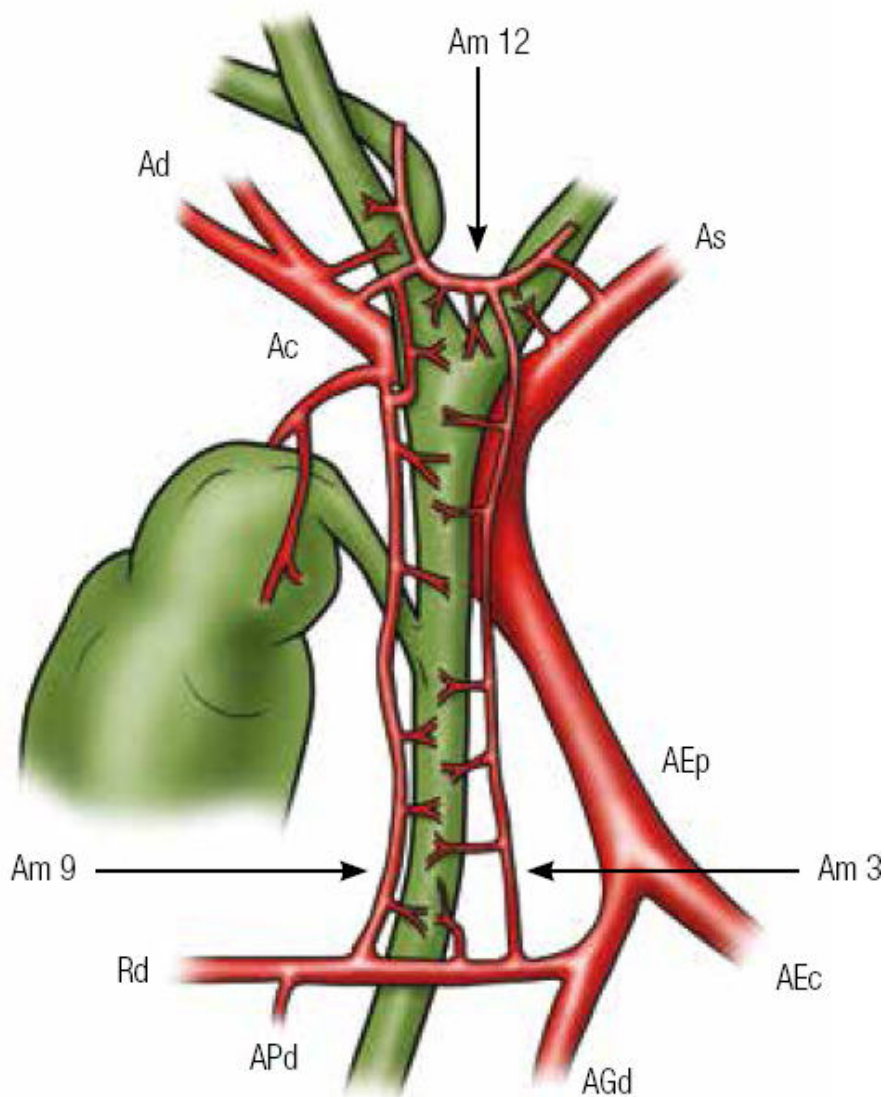


**Fig. 23.6.** Vascolarizzazione arteriosa delle vie biliari. Ac: arteria cistica; Ad: rami dell'arteria epatica destra; AEp: arteria epatica propria; AEd: arteria epatica destra; AGd: arteria gastroduodenale; Am 3, 9, 12: arterie marginali della via biliare; APd: arteria pancreaticoduodenale; ARd: arteria retroduodenale; As: rami dell'arteria epatica sinistra.

## Colecisti

La parete anteriore della colecisti è posta a diretto contatto con il parenchima della faccia inferiore del fegato, o “letto della colecisti”, separata da questo da un sottile strato connettivale. La sua posizione di solito è superficiale, ma può approfondirsi nel parenchima fino a risultarne completamente coperta. Il peritoneo la avvolge parzialmente nella sua parete posteriore, anche se vi sono varianti di veri e propri mesi che distanziano colecisti e letto epatico (*colecisti pendula*). La faccia posteriore e il suo fondo, che deborda per 1-2 cm dal margine inferiore del fegato, prendono contatto con l'angolo colico destro e il trasverso prossimale e, medialmente, con il ginocchio superiore del duodeno. Il piano anatomico sagittale ideale che unisce letto della colecisti e margine sinistro della vena cava, alla confluenza delle vene sovraepatiche mediana e sinistra, rappresenta la scissura mediana del fegato, vero piano di divisione anatomo-funzionale dei due lobi. Questo piano, con una modesta variabilità, corrisponde al decorso della vena sovraepatica media. È un metodo empirico di identificazione intraoperatoria dei due lobi, anche se in corso di chirurgia complessa del fegato si dovrebbe superare la variabilità individuale mediante l'identificazione precisa dei piani vascolari ottenuta con l'ecografia di contatto intraoperatoria (IOUS).

La colecisti si divide in tre porzioni, *fondo*, *corpo*, *infundibolo*; da quest'ultimo si diparte il dotto cistico che sbocca nella via biliare principale. Il tratto terminale dell'infundibolo presenta un piccolo rigonfiamento o tasca di Hartmann. Fra questo rigonfiamento e il dotto cistico è presente un linfonodo (linfonodo cistico di Morgagni, di Lund, o di Calot per la sua posizione nel contesto dell'omonimo triangolo). Vi è una marcata variabilità nelle misure della colecisti: di solito raggiunge i 9-10 cm di lunghezza e il diametro non supera, in condizioni di massimo riempimento fisiologico, i 4 cm. Il contenuto medio è di circa 50 mL di bile concentrata. La parete è sottile con uno spessore di 2-3 mm e la mucosa presenta un epitelio colonnare semplice. Sottostante, senza una vera sottomucosa, si osserva un unico strato muscolare liscio con fibre a disposizione longitudinale, circolare e obliqua. Il punto di sbocco del dotto cistico nella via biliare principale definisce il passaggio fra il *dotto epatico comune*, in alto, e il *coledoco*, in basso. Il dotto cistico ha decorso e lunghezza variabili: solitamente è corto (1-2 cm) e sbocca ad angolo acuto, altre volte è più lungo (anche 5 cm, fino a sboccare direttamente nell'ampolla di Vater) e decorre parallelo alla via biliare principale o la circonda con una spirale anteriore o posteriore e sbocca al suo margine sinistro (Fig. 23.7). Al suo interno sono presenti una o più valvole mucose, scoperte da Heister nel 1732, la cui funzione è tuttora poco compresa, probabilmente è quella di mantenere pervio il lume corto e tortuoso;



non è confermata un'azione sfinteriale o propulsiva delle poche e disorganizzate fibre muscolari lisce (in passato noto come *sfintere di Lütkens*), come del resto in tutte le altre sezioni dell'albero biliare.

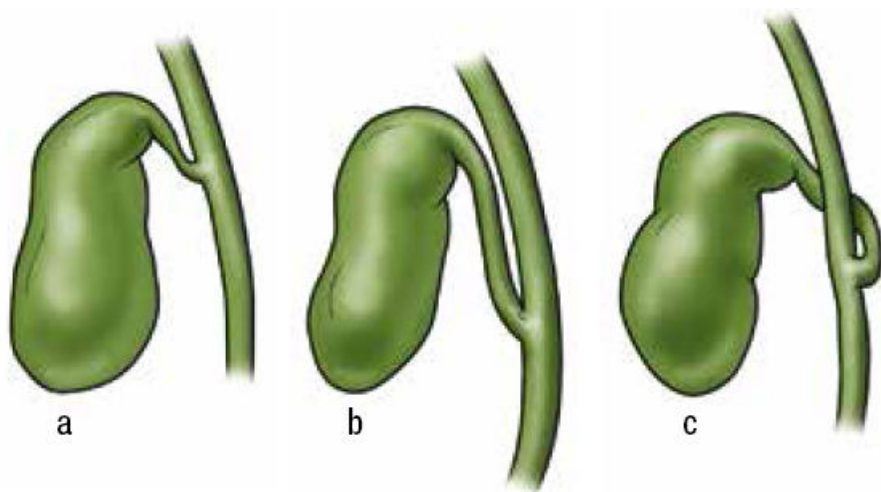


**Fig. 23.7.** Variabilità di sbocco del dotto cistico nella via biliare principale. (a) Sbocco corto; (b) sbocco lungo, parallelo al dotto epatico comune. In questo caso lo sbocco può arrivare fino alla papilla di Vater; (c) sbocco sul margine sinistro dopo un decorso spiraliforme anteriore o posteriore.

### Via biliare principale

Il coledoco è diviso in quattro segmenti, in senso cranio-caudale: *sopraduodenale*, *retroduodenale*, *retropancreatico* e *intramurale*; sbocca in duodeno, nell'ampolla di Vater, attraverso il complesso apparato sfinteriale di Oddi. Con l'endoscopio a visione laterale, quest'ultima è identificabile da una plica mucosa longitudinale (o frenulo) che si incrocia con le pliche trasversali tipiche del duodeno, formando un disegno simile a una T, a distanza di 8-9 cm dal piloro.

La porzione terminale o intramurale del coledoco attraversa obliquamente la parete duodenale insieme con il dotto pancreatico principale o di Wirsung. Durante questo tragitto, lungo in media 1,5 cm, il coledoco riduce progressivamente il proprio calibro. Lo stesso accade per il dotto di Wirsung. La via biliare principale, craniale, e il Wirsung, caudale, decorrono appaiati per alcuni millimetri, circondati da una tunica avventiziale, e sboccano, insieme o separati, a livello della papilla duodenale maggiore con un rigonfiamento, detto *infundibulum*, che contiene il complesso apparato sfinteriale di Oddi.

Seguendo la classificazione proposta da Michels, tre sono le varianti della confluenza pancreaticobiliare (Fig. 23.8):

- **tipo I (85%):** il dotto pancreatico e la via biliare si uniscono a una distanza variabile dalla papilla (sbocco a Y), quindi con un tratto



terminale comune;

- *tipo II* (5%): il dotto pancreatico e la via biliare sboccano uno accanto all'altra senza un tratto comune (sbocco a V);
- *tipo III* (9%): il dotto pancreatico e la via biliare sboccano separatamente, in punti diversi della papilla (sbocco a U).

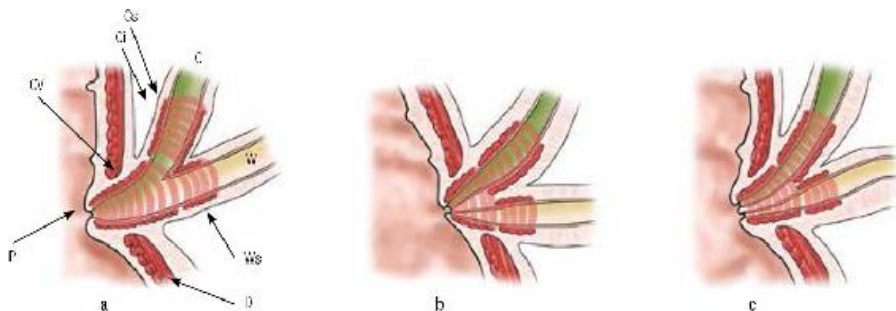


**Fig. 23.8.** Varianti dello sbocco in papilla del coledoco e del dotto di Wirsung. (a) Sbocco con canale comune (85%); (b) sbocco comune senza common channel (5%); (c) sbocchi separati (9%). C: coledoco; Ci e Cs: sfintere proprio del coledoco rispettivamente inferiore e superiore; CV: sfintere comune o ampollare; D: parete duodenale; P: papilla di Vater; W: dotto di Wirsung; Ws: sfintere proprio del dotto pancreatico principale di Wirsung.

## Sfintere di Oddi

Lo sfintere di Oddi è costituito da quattro gruppi di fibre muscolari lisce che, a decorso spirale o circolare, circondano la porzione terminale della via biliare e del Wirsung.

In particolare, sulla base dei rapporti che i singoli gruppi di fibre contraggono con i dotti biliare e pancreatico, è possibile identificare quattro sfinteri:

- sfintere coledocico superiore;
- sfintere coledocico inferiore;
- sfintere pancreatico;
- sfintere comune o ampollare.

La lunghezza dell'intero sfintere varia da 6 a 30 mm, in base all'angolo di attraversamento della parete duodenale. Talvolta lo sfintere può estendersi anche al di fuori della parete duodenale avvolgendo la porzione retropancreatica della via biliare principale.

## Malformazioni della colecisti

La colecisti può presentare anomalie di numero, di forma, di sede. Fra le prime ricordiamo l'agenesia e la doppia colecisti; nelle anomalie di forma troviamo la presenza di setti, plicature, diverticoli parietali.

L'agenesia è rara e colpisce lo 0,02% dei casi: è determinata da un errore nella fase di divisione embrionale del diverticolo epatico primitivo. Vi sono varianti con e senza residuo del dotto cistico. Di solito si accompagna ad anomalie di altri distretti (anomalie cardiovascolari, ano imperforato ecc.) e a patologie di apparato in oltre il 30% dei casi (per es. colelitiasi extraepatica). La presenza di un lungo mesentere può essere all'origine di una *colecisti migrante*, capace di torcersi o di impegnarsi nel forame di Winslow. La sintomatologia è caratterizzata da un dolore acuto e continuo, che può ripetersi nel tempo in caso di erniazione o progredire fino alla necrosi parietale e alla perforazione della colecisti in caso di torsione. La presenza di setti all'interno della colecisti predispone alla stasi biliare e alla conseguente formazione di calcoli.

I diverticoli della colecisti sono dei veri diverticoli (tutti gli strati parietali sono rappresentati) e sono per lo più privi di rilievo clinico.

Le principali anomalie di sede della colecisti sono quella intraepatica, ovvero un "eccesso" di profondità del letto epatico che avvolge in vari gradi la fellea, e quelle sovraepatica, sopradiaframmatica e retroperitoneale. Se dislocata a sinistra è spesso presente il *situs viscerum inversus*.

## Anomalie cistiche delle vie biliari

Le cisti delle vie biliari sono rare, in particolare in Europa (1:100.000 nascite), 10 volte più frequenti negli Stati Uniti, 100 volte più frequenti in Asia, con marcata prevalenza femminile (3-4:1).

Benché considerate malattie congenite (la diagnosi viene posta nel 75% dei casi in bambini al di sotto dei 10 anni), la loro scoperta può essere incidentale nel corso di esami strumentali eseguiti per altra patologia o perché diventano sintomatiche, a qualsiasi età.

Molte le teorie sulla patogenesi: in particolare quella proposta da Babbitt nel 1969, in cui si ipotizza il ruolo eziologico delle anomalie di giunzione fra coledoco e dotto pancreatico principale: come già sottolineato, nell'85% è a Y, con un canale comune di circa 0,2-1 cm. Le cisti deriverebbero da un'unione precoce, al di fuori della parete duodenale, con un canale comune più lungo (anche 1,5 cm e oltre). Dato che l'apparato sfinteriale della papilla si viene a trovare a valle del punto di unione dei due dotti, la sua contrazione può generare un reflusso di succo pancreatico, fisiologicamente a pressione maggiore, nella via biliare. Il reflusso causa un danno cronico della parete coledocica, un suo progressivo indebolimento, una dilatazione permanente associata a desquamazione epiteliale, erosioni, displasia, fino alla formazione di papille e cancerizzazione. Altri autori

ritengono responsabili le disfunzioni sfinteriali su base nervosa autonoma dell'apparato sfinteriale di Oddi, altri imputano la genesi a errori di vacuolizzazione della fase embrionaria solida delle vie biliari extraepatiche. Qualsiasi teoria sopra esposta è comunque incapace di spiegare tutte le anomalie cistiche dell'infanzia e dell'adulto. Per esempio, non sempre è presente l'anomalia di giunzione e/o sfinteriale né un'elevata concentrazione di enzimi pancreatici all'interno delle cisti.

Le anomalie del *common channel* sono state classificate da Komi in tre gruppi: nel *tipo Ia* il coledoco si unisce a 90° con il dotto di Wirsung; nel *tipo IIa* l'angolo è acuto, come di norma. Le *tipologie Ib* e *Ib* sono identiche alle precedenti ma presentano dilatazione anche del *common channel* (Fig. 23.9a). Nel *tipo III* si osservano alterazioni più complesse: nel *IIIa* si osserva la classica conformazione del *pancreas divisum*; nel *IIIb* manca il dotto di Wirsung (Fig. 23.9b); nel *tipo IIIc1* si osserva una comunicazione molto sottile fra dotto pancreatico principale e accessorio o di Santorini, con scarico prevalente in duodeno attraverso quest'ultimo; nel *tipo IIIc2* si osservano i dotti accessorio pancreatico e principale di calibro simile; nel *IIIc3* la conformazione è simile al *IIIc2* ma i dotti sono tutti malformati (Fig. 23.9c).

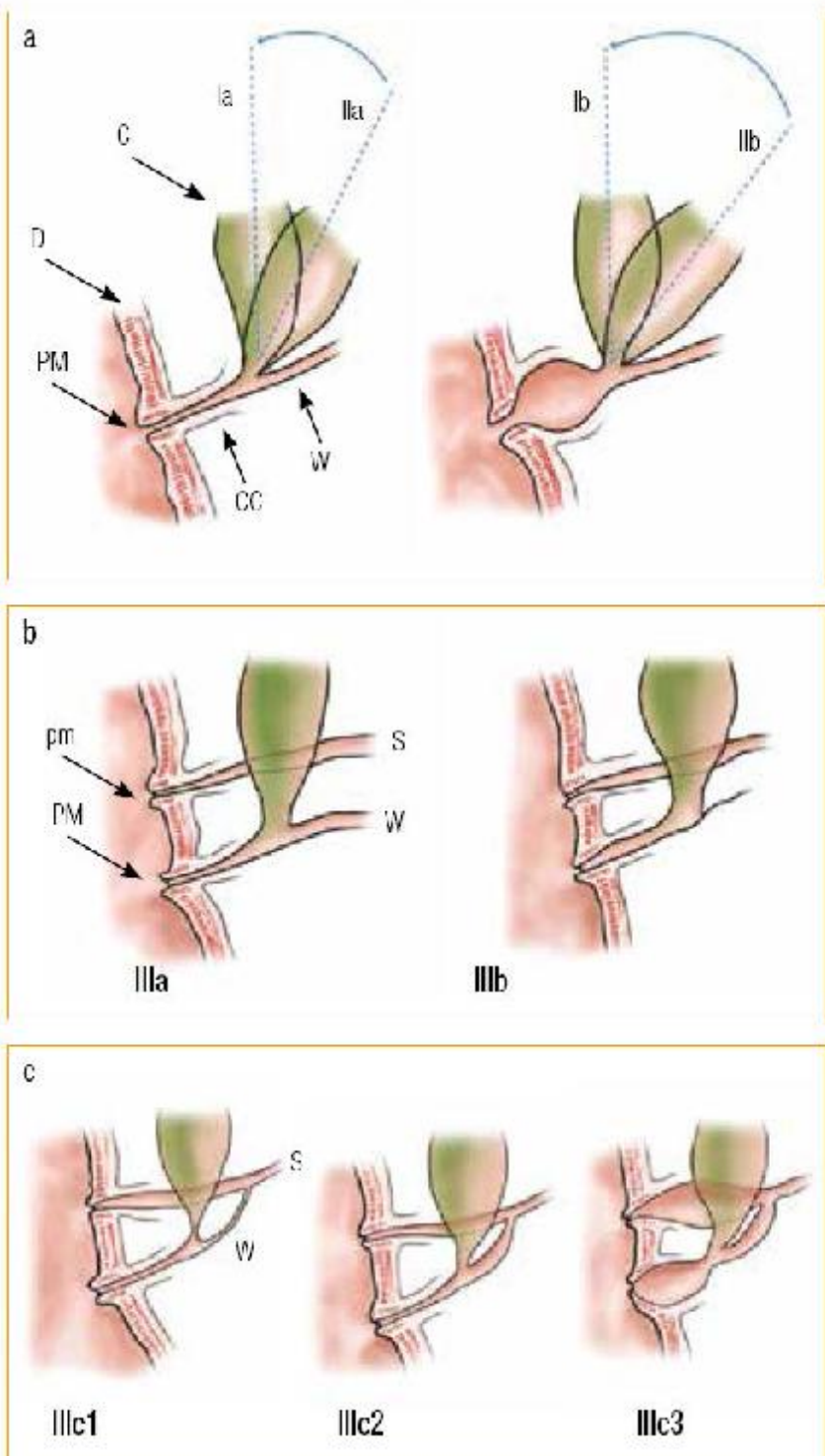


**Fig. 23.9.** (a) Anomalie di giunzione fra coledoco (C) e dotto pancreatico (W) con un

lungo *common channel* (CC). Ia-Ib: la cisti della via biliare si inserisce a 90° sul dotto pancreatico; in Ib è presente una dilatazione del dotto comune; in IIa e IIb la cisti si inserisce nel dotto pancreatico con inclinazione regolare, angolata; nella forma IIb è presente la cisti anche del tratto comune. PM: papilla maior, di Vater; D: parete duodenale. (b) Anomalie di giunzione fra coledoco e dotto pancreatico. IIIa: conformazione tipica del *pancreas divisum*; i due dotti di Wirsung (W) e di Santorini (S) sboccano con un decorso non condiviso rispettivamente nella papilla maior (PM) e minor (pm); IIIb: atrofia del dotto di Wirsung. (c) Anomalie di giunzione fra coledoco e dotto di Wirsung. IIIc1: minima comunicazione fra il dotto di Wirsung (W) e il Santorini (S); si osserva il dotto di Wirsung atrofico; IIIc2: il dotto di Wirsung sbocca nel Santorini con calibro normale; IIIc3: si osserva una dilatazione di tutte le componenti duttali.

La classificazione delle cisti biliari congenite più utilizzata è quella di Todani del 1977, modifica di quella di Alonso-Lei del 1959 ([Fig. 23.10](#)).

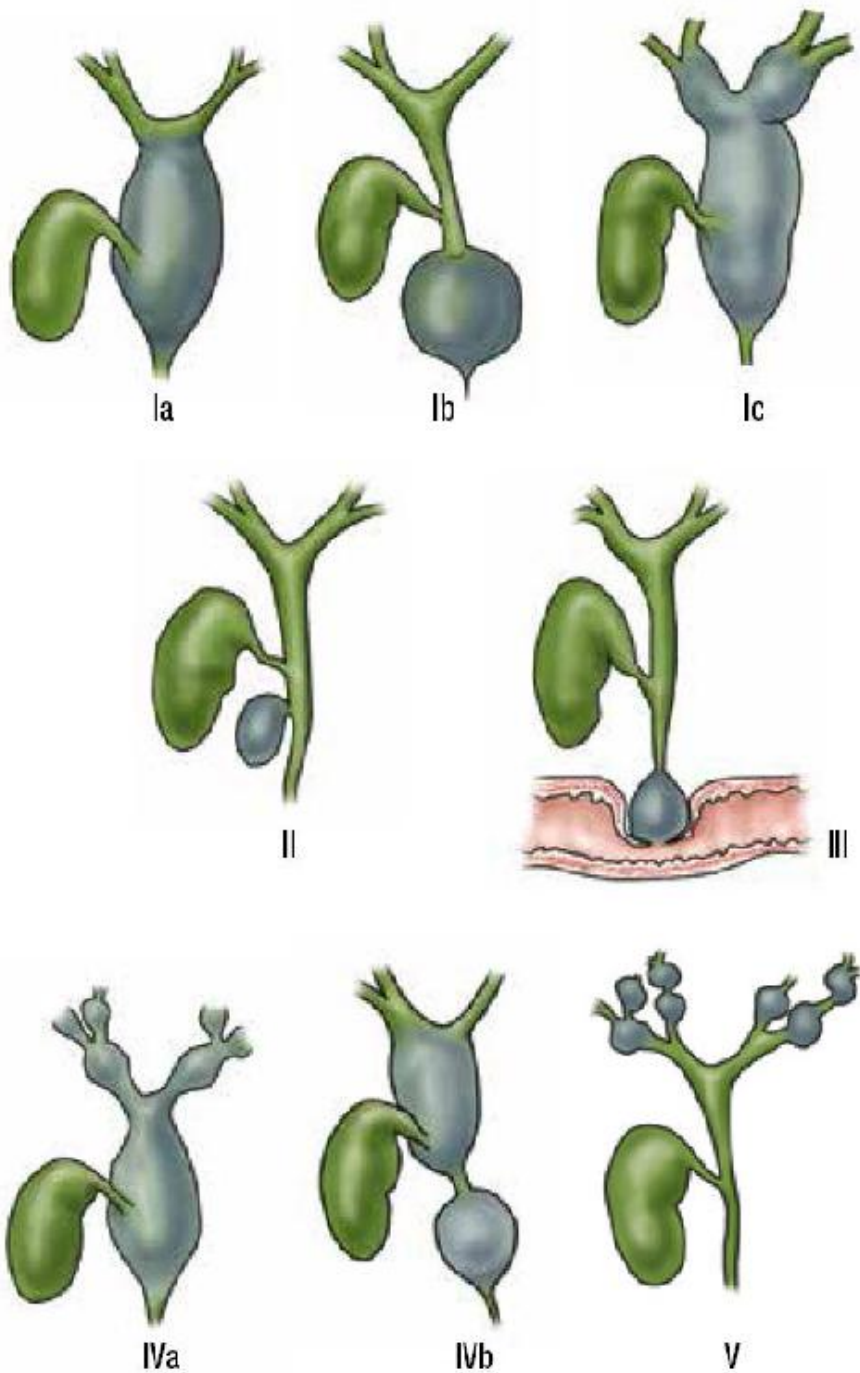


**Fig. 23.10.** Classificazione di Todani delle malformazioni cistiche delle vie biliari (vedi testo).

Le cisti sono divise in base al quadro radiologico in cinque gruppi e in

sottogruppi.

■ **Tipo I:** il tipo I è il più frequente (50-85%), interessa solo il tratto extraepatico della via biliare ed è suddiviso in tre sottogruppi: *Ia*, la dilatazione colpisce tutta la via biliare extraepatica, il dotto cistico sbocca pertanto in un tratto colpito dall'anomalia; *Ib*, la dilatazione è segmentaria e, benché potenzialmente distribuita lungo tutta la via biliare, colpisce con maggiore frequenza il coledoco; in questo caso il dotto cistico sbocca in un tratto indenne; il tipo *Ic* è caratterizzato da una dilatazione fusiforme, estesa dalla giunzione biliopancreatica alle vie biliari intraepatiche, di solito i dotti epatici destro e sinistro e le loro diramazioni di prim'ordine ([Figg. 23.11-23.13](#)).

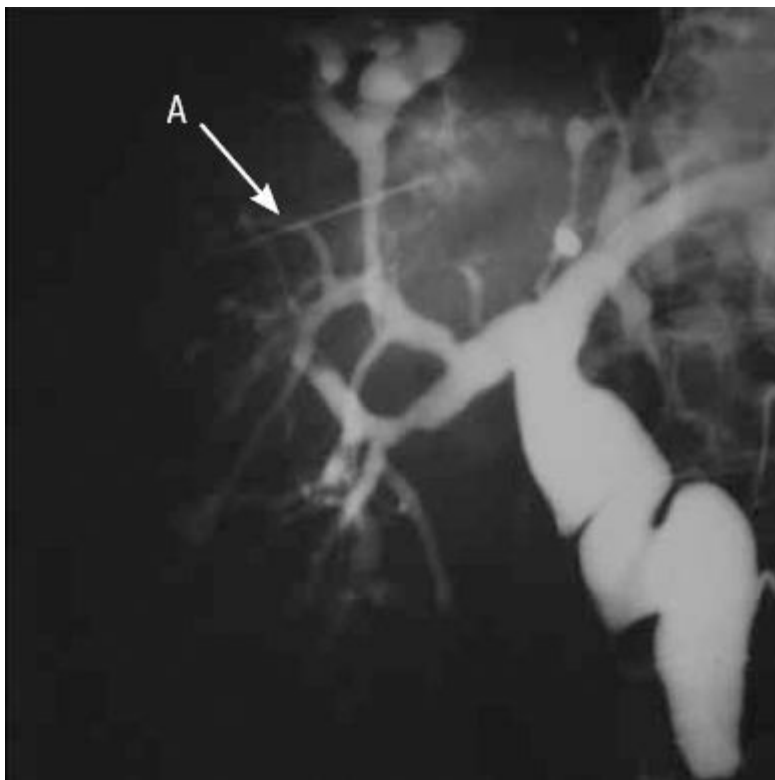


**Fig. 23.11.** Colangiografia percutanea transepatica (PTC) che evidenzia una dilatazione complessa delle vie biliari che interessa tutti i distretti, sia intra- sia extraepatici. A: ago di Chiba da 21 G. (Per gentile concessione di E. Mazza, Dipartimento di Radiologia, Università degli Studi di Firenze.)

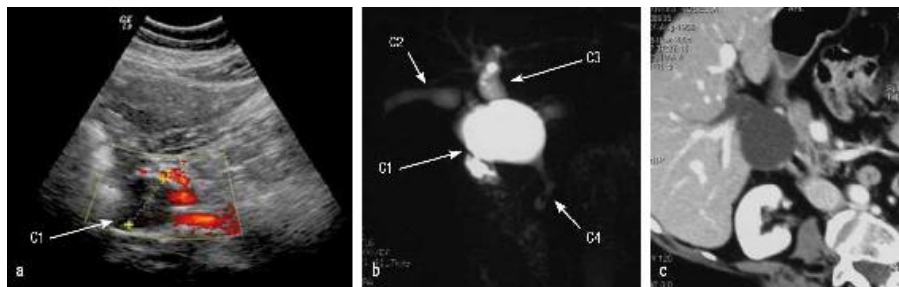


**Fig. 23.12.** (a) Ecografia addominale; (b) colangio-RM: dilatazione cistica (3,5 cm) delle vie biliari intra- ed extraepatiche, estesa dall'epatico comune (C1) ai due rami biliari destro (C2) e sinistro (C3); il coledoco ha un calibro regolare, dilatazione associata del *common channel* (C4); tipo IVa di Todani; (c) TC addominale che evidenzia la cisti della via biliare principale con la dilatazione dei dotti di destra e sinistra alla biforcazione; tipo IV di Todani.

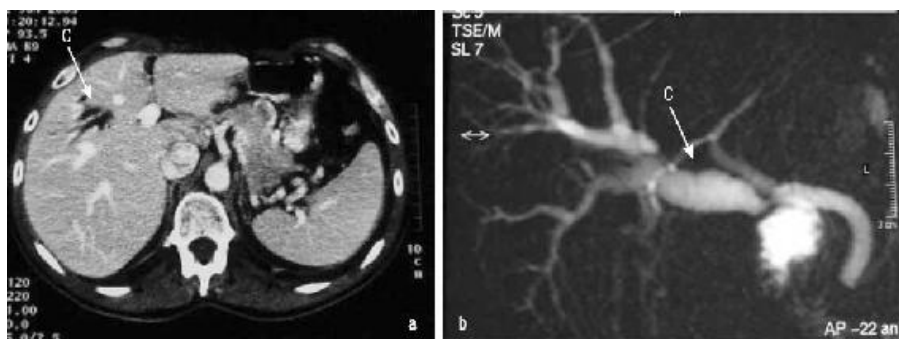


**Fig. 23.13.** (a) TC; (b) colangio-RM: dilatazione cistica delle diramazioni di destra delle vie biliari. (Per gentile concessione di E. Mazza, Dipartimento di Radiologia, Università degli Studi di Firenze.)

■ **Tipo II:** nel tipo II è presente un diverticolo della parete che comunica con un tramite, di calibro e lunghezza variabili, con la via biliare principale.

■ **Tipo III:** il tipo III o *coledocoele* è una dilatazione del tratto terminale del coledoco che determina una salienza della mucosa duodenale, a ridosso della papilla; può essere voluminoso tanto da determinare sindromi ostruttive.

■ **Tipo IV:** nel tipo IVa le dilatazioni cistiche, plurisegmentarie, coinvolgono le vie biliari intra- ed extraepatiche; nel IVb colpiscono il solo tratto extraepatico.

■ **Tipo V:** il tipo V, infine, è rappresentato dalla malattia di Caroli (Fig. 23.14), cioè da dilatazioni cistiche diffuse o a distribuzione



segmentaria dell'albero biliare intraepatico. La malattia di Caroli si può associare alla fibrosi intraepatica congenita, all'atresia delle vie biliari e alla malattia policistica del rene.

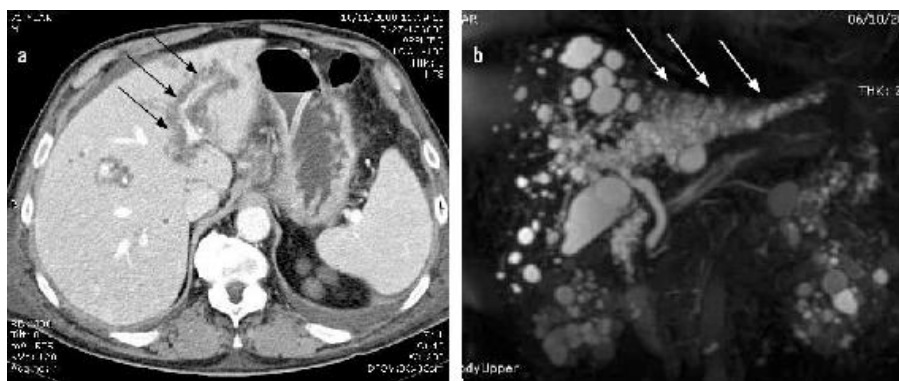


**Fig. 23.14.** (a) TC; (b) colangio-RM: malattia di Caroli diffusa a entrambi i lobi, cisti distribuite in modo casuale a destra e ad andamento perivascolare a sinistra (freccie).

Le cisti congenite delle vie biliari tendono a degenerare in neoplasie più precoci, più frequenti con il passare dell'età e con istologia scarsamente differenziata nel 20% dei casi. Nella maggior parte dei casi si tratta di adenocarcinomi (70%), seguono le neoplasie squamose (5%) e altre più rare. La neoplasia origina di solito dal tratto dilatato, benché nelle forme incomplete, ovvero nelle anomalie della giunzione biliopancreatica senza cisti, si osserva più spesso nella colecisti. Questo è a favore dell'ipotesi che la causa della trasformazione oncologica sia il reflusso pancreatico che irrita cronicamente per stasi la cisti (se è presente) o la colecisti (se la cisti è assente).

### Quadro clinico

La sintomatologia può insorgere sia in epoca neonatale, entro i 12 mesi (la diagnosi può essere occasionale), sia in tarda età.

La triade classica comprende dolore addominale, specifico, quindi epigastrico irradiato a destra, oppure addominale generico, ittero colestatico e massa palpabile, ma il quadro clinico è completo in meno del 20% dei casi.

La sintomatologia è legata alla stasi biliare e al reflusso di liquido pancreatico per l'anomalia giunzionale già descritta. Da qui l'ispessimento della bile con formazione di sabbia, calcoli, la sovrainfezione con colangiti e pancreatiti ricorrenti: per l'impegno di microcalcoli nel *common channel*, per la formazione di *plug* proteici nel coledoco e nel dotto di Wirsung, per la displasia e la metaplasia epiteliale che favorisce l'ipersecrezione di mucina.

Le colangiti possono evolvere in ascessi epatici e sepsi generalizzate,

specie nelle cisti delle vie biliari intraepatiche, cioè nelle forme IVa e V di Todani. Nel tempo, la colestasi cronica, le ripetute infezioni, l'evoluzione in stenosi dei tratti non dilatati, causano una cirrosi biliare con i segni tipici dell'ipertensione portale: ascite, splenomegalia con spleno-inibizione, sanguinamenti da varici esofagee ecc. È rara la rottura spontanea della cisti con peritonite saccata o diffusa per la fuoriuscita di bile infetta e la conferma diagnostica può essere ottenuta con una paracentesi US o TC-guidata. Le cisti di tipo III, o *coledococoele*, se giganti ostacolano il transito duodenale con una sindrome da ostacolato scarico gastrico, caratterizzata da colestasi/ittero, dolore epigastrico e vomito rapido postprandiale.

## Diagnosi

Gli *esami di laboratorio* sono normali nei periodi di quiescenza clinica della malattia, oppure confermano la colestasi biochimica con elevazione di  $\gamma$ -GT e fosfatasi alcalina, l'incremento di amilasi e lipasi in caso di pancreatite acuta, dei parametri di sepsi biliare (GOT, GPT, leucocitosi, proteina C-reattiva) in caso di colangite ascendente.

Il primo approccio con l'imaging è quello *ecografico*. Benché l'esame sia operatore-dipendente e sensibilmente influenzato dalla conformazione del paziente e dal gas intraddominale, è possibile identificare il tratto anomalo in oltre il 90% dei casi, a eccezione del tipo III che richiede accorgimenti tecnici di riempimento idrico del duodeno. L'immagine è quella di una lesione, anecogena, a pareti regolari se non degenerata, contenuto liquido, in continuità con la via biliare principale (tipi I, II, III, IV) o da questa separata da un sottile tramite, oppure di cisti multiple e localizzate nel contesto del parenchima epatico (tipo V), dove assumono l'aspetto di lesioni a corona di rosario o a grappolo d'uva. Al sospetto ecografico deve far seguito un esame di conferma che delinei meglio la malformazione, la sua posizione nell'albero biliare, l'anatomia dei tratti non colpiti.

L'*ERCP* non trova oggi un ruolo in questa fase, per i rischi di pancreatite acuta post-procedura e di colangite ascendente, molto elevata nei pazienti portatori di cisti poiché l'ambiente è contaminato dalla stasi, e la procedura rischia di essere più lunga e complessa per la presenza delle anomalie giunzionali e del lungo *common channel*. Mantiene un ruolo nella fase preoperatoria nelle forme complesse che coinvolgono la regione papillare (tipo III).

In tutte le altre fasi è sostituita dalla *colangio-RM*, che evidenzia la comunicazione fra cisti e via biliare, l'estensione della malattia e l'anatomia dei tratti non colpiti. In questo è superiore alla TC, che è lo standard per le lesioni solide. I dubbi di comunicazione, nella diagnosi differenziale con cisti congenite dell'addome situate a ridosso dell'albero biliare, possono essere risolti anche con la scintigrafia con

<sup>99m</sup>Tc-HIDA. È un tracciante a secrezione biliare che positivizza le cisti comunicanti con l'albero biliare. I risultati migliori si ottengono nelle cisti di tipo I, i peggiori in quelle di tipo IVa, per la bassa concentrazione del tracciante, diluito dall'ampiezza della malformazione. La scintigrafia con HIDA è utile nel periodo neonatale per differenziare atresia biliare e cisti coledociche: in entrambi i casi le immagini possono risultare simili agli ultrasuoni. Nell'atresia mancherà il segnale del tracciante all'interno del duodeno e del tenue. Lo *studio ecoendoscopico* viene utilizzato di rado, in particolare nelle forme di tipo II, quando si pone la diagnosi differenziale fra cisti coledocica e cisti della regione pancreatica: cisti esofitiche del pancreas, sia di tipo semplice, sieroso, sia mucinose in caso di neoplasie papillari intraduttali (IPMN) nella variante *branch duct*. Trova indicazione anche nel coledococoele, per la posizione di contatto del trasduttore ecografico, protetto dal profilattico riempito di acqua deareata, con l'area papillare tumefatta. La diagnosi differenziale si pone con le duplicazioni intestinali, i diverticoli paravateriani e le distrofie cistiche della parete duodenale in pancreas ectopico.

## Terapia

In passato, la terapia chirurgica delle cisti congenite della via biliare extraepatica consisteva nell'anastomizzare la cisti, *in toto* o in parte rimodellata per ridurre la stasi, con il duodeno o il digiuno. I risultati erano insoddisfacenti perché gravati:

- dal ripresentarsi della sintomatologia, con frequenti reinterventi per stasi e reflusso enterobiliare e conseguenti colangiti ascendenti con sepsi fino agli ascessi epatici oppure per stenosi dell'anastomosi (colestasi e ittero fino alla cirrosi biliare);
- dal ladegenerazione neoplastica della cisti, lasciata *in toto* o in parte *in situ*, che colpiva il 25% dei pazienti.

La terapia chirurgica prevede oggi interventi diversi a seconda del tipo di cisti. In ogni caso tende alla rimozione di tutto il tratto anomalo e alla ricostruzione con un'anastomosi biliodigestiva, preferendo al duodeno l'ansa digiunale secondo Roux. In tal modo si separano bile e succo pancreatico e si elimina tutta la dilatazione cistica con il suo potenziale oncologico. L'escissione deve essere completa: se impossibile per sopravvenute aderenze serrate in regione cefalopancreatica si deve procedere a un'escissione parziale della cisti e all'inattivazione biologica dell'epitelio residuo: stripping della mucosa, bisturi ad Argon ecc.

Le complicanze postchirurgiche sono più frequenti nei pazienti anziani, per cui si preferisce operare precocemente, anche se la cisti è asintomatica. Tra quelle *precoci* vi è la deiscenza anastomotica con spandimento di bile e liquido enterico in addome, le fistole pancreatiche per lesione iatrogena della testa o del dotto pancreatico, le occlusioni del tenue per aderenze precoci o angolazioni improprie delle anse. Quelle *tardive* sono rappresentate dal reflusso biliodigestivo e colangite ascendente, dalla sclerosi con stenosi dell'anastomosi, dalle occlusioni intestinali su briglia aderenziale.

Lo sviluppo di neoplasie dopo un'escissione apparentemente completa della cisti

ha due possibili cause:

- il tumore era già presente al precedente intervento;
- il tumore si è sviluppato in seguito, per asportazione incompleta della malformazione.

Per minimizzare il rischio e decidere i livelli congrui di resezione a monte e a valle della dilatazione, è consigliato lo studio istologico estemporaneo dei margini di resezione biliari prossimali e distali per identificare displasie severe o neoplasie microscopiche. Queste obbligano, entrambe, a estendere l'intervento fino a raggiungere margini di resezione biliari indenni.

Il follow-up deve essere a vita, benché l'intervento, se ben condotto, azzeri il rischio oncologico. L'intervento viene eseguito con approccio laparotomico ma si sono moltiplicate, negli ultimi dieci anni, le segnalazioni di procedure laparoscopiche e, ancora più recentemente, robotiche; con l'esperienza i tempi si sono accorciati, fino a uguagliare quelli della chirurgia tradizionale.

Quella che abbiamo descritto è prevalentemente la terapia delle cisti di tipo I e IVb. In caso di anastomosi molto alta, alla placca ilare, è consigliato asportare tutta la via biliare, dalla porzione retropancreatica del coledoco fino alla confluenza il cui diametro viene allargato ai due lati, fino a raggiungere 2-2,5 cm di larghezza, per un'anastomosi termino-laterale più ampia con il digiuno.

Le cisti di tipo II richiedono l'asportazione del diverticolo, del tramite che lo unisce alla via biliare e comunque della colecisti, anche se il dotto cistico sbocca in un tratto indenne di via biliare.

Le cisti di tipo III, se piccole, si risolvono con la sfinterotomia endoscopica; se di grandi dimensioni e sintomatiche (stenosi del lume intestinale, stenosi biliare, ripercussioni dello scarico pancreatico) richiedono la duodenotomia e l'escissione totale.

Le cisti di tipo IVa, se localizzate in un lobo, prevedono la resezione epatica omolaterale e una dutto-digiunostomia. Le cisti della malattia di Caroli, se localizzate, vengono curate con la resezione epatica corrispondente. In caso di malattia di Caroli, quindi in associazione con la fibrosi epatica, l'unica opzione è il trapianto di fegato.

Data la complessità dei quadri rappresentati (esordio occasionale, esordio acuto, esordio "cronico") e la tipologia dei pazienti (dal neonato all'anziano) occorre ricordare che è indispensabile:

- operare quanto prima, in elezione, per ridurre la difficoltà dell'intervento (terreno indenne da pregresse colangiti e pancreatiti); questo accorgimento riduce sensibilmente le complicanze postoperatorie;
- poter disporre di tutte le opzioni interventistiche percutanee ed endoscopiche (drenaggi biliari, drenaggi di ascessi, drenaggi combinati) per trattare gli esordi acuti e complicati e per rinviare l'intervento chirurgico; le stesse procedure saranno poi utili per trattare in modo conservativo le eventuali complicanze;
- raccogliere questi rari casi in centri di riferimento per la chirurgia epato-bilio-pancreatica.

## Atresia delle vie biliari

### Quadro clinico

L'atresia delle vie biliari è una malattia neonatale, progressiva, caratterizzata principalmente da una colangiopatia sclerotica e

occludente che colpisce le vie biliari intra- ed extraepatiche. Ne deriva un rapido blocco della secrezione biliare con colestasi e ittero. La progressione è inesorabile: dalla fibrosi si passa alla cirrosi epatica e all'ipertensione portale, quindi all'insufficienza epatica. Il decesso di solito avviene entro i primi 24 mesi di vita. Nel mondo occidentale l'atresia delle vie biliari colpisce 1:15-20.000 neonati; più alto il rapporto nei Paesi asiatici (fino a 1:5.000 a Taiwan). La malattia si associa, nel 20% dei casi, ad altre anomalie, in particolare spleniche.

Si distinguono tre tipi di atresia:

- *I tipo* (dal 5 al 10%), dove l'ostruzione è limitata al coledoco;
- *II tipo* (dal 5 al 20%), dove l'ostruzione interessa il dotto epatico comune;
- *III tipo* (dal 70 al 90% dei casi), dove la malattia colpisce le diramazioni prossimali delle vie biliari extraepatiche con estensione variabile nei dotti intraepatici.

Nel III tipo si può anche associare la presenza di residui cistici delle vie biliari extraepatiche. Sempre nel III tipo si osservano, nel contesto della placca ilare, dei microduttuli biliari residui che sono alla base dell'intervento di derivazione biliodigestiva proposta da Kasai nel 1959. In caso di insuccesso, l'unica opzione chirurgica è quella del trapianto epatico: i due terzi di quelli eseguiti nella popolazione pediatrica al di sotto dei 2 anni ha infatti questa indicazione.

Occorre sottolineare che la malattia non ha una trasmissione genetica e che l'eziologia è multifattoriale. Si associa a numerose malformazioni: le più frequenti sono quelle spleniche (assenza della milza o *asplenia*, milze soprannumerarie o *polisplenia*), seguono le malformazioni del decorso portale, del decorso della vena cava inferiore, la malrotazione intestinale eccetera.

Fra le cause ipotizzate in passato citiamo quella dell'infezione virale perinatale, ma non si può escludere un'alterazione virus-mediata del sistema immunitario che scatena una reazione contro l'albero biliare. A livello microscopico, infatti, si osserva un infiltrato periduttale linfocitario associato ad alti livelli di molecole di coesione cellulare.

## Diagnosi

La diagnosi è clinica e si basa sull'osservazione precoce della colestasi con ittero, feci acoliche, colaluria. Si distinguono due tipi di presentazione:

- una, più grave e meno frequente, *fetale*, dove l'ittero è presente da subito, associato ad altre malformazioni;
- la seconda, *neonatale*, dove l'ittero cosiddetto "fisiologico" non regredisce e la bilirubina diretta si mantiene elevata, oltre le 3 settimane.

I segni precoci della disfunzione del fegato sono quelli emorragici da ipovitaminosi K per malassorbimento; più tardivamente, di solito dopo i 3 mesi, compaiono i segni dell'ipertensione portale: ascite, splenomegalia, varici esofagee eccetera.

Dal punto di vista bioumorale si elevano gli enzimi della colestasi,  $\gamma$ -GT e fosfatasi alcalina, e le transaminasi, in particolare la GPT, espressione della sofferenza delle cellule epatiche. L' $\alpha$ -fetoproteina è nella norma.

La diagnosi va posta precocemente, prima che si verifichino danni epatici irreversibili. La sequenza prevede, oltre i test bioumorali già citati, l'ecografia addominale, la colangio-RM, la scintigrafia epatica con  $^{99m}\text{Tc}$ -HIDA, la gastroscopia per la ricerca di bile nello stomaco e nel duodeno, l'eventuale ERCP. Quest'ultima non è di routine, ma limitata ai soli casi lasciati sospesi dalla RM nella definizione anatomica della via biliare. Durante l'intervento, occorre utilizzare tutti gli strumenti a disposizione del chirurgo pediatrico: IOUS, colangiografia intraoperatoria transcolecistica, se la colecisti è presente e comunicante con l'albero biliare. La diagnosi differenziale deve essere posta con tutte le forme di colestasi neonatale alternative all'atresia biliare: metaboliche, infettive (toxoplasmosi, citomegalovirus, herpes simplex), tossiche, genetiche come la *sindrome di Alagille*, cioè l'ipoplasia delle vie biliari intraepatiche a livello di dotti interlobulari, il deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina, la fibrosi cistica.

Il quadro ecografico si compone di tre segni che, se simultaneamente presenti, consentono di porre il sospetto in oltre il 90% dei casi: aspetto iperecogeno triangolare dell'ilo epatico (*triangular cord sign*), assenza o ipoplasia della colecisti, scarsa motilità/contrattilità della stessa dopo esami seriati nelle 12 ore. In alcuni casi si può osservare la presenza di cisti all'ilo epatico, quindi dovrà essere posta la diagnosi differenziale fra cisti della via biliare e cisti associate all'atresia biliare.

La biopsia epatica deve essere eseguita utilizzando la guida ecografica e aghi a ghigliottina tipo tru-cut di calibro adeguato, di solito è sufficiente il 18 G. Le controindicazioni principali sono i disordini piastrinici, eventualmente associati alle malformazioni spleniche, e quelli coagulativi da insufficienza epatica e malassorbimento della vitamina K. All'esame istologico si osservano colestasi, flogosi periduttale e proliferazione dei dotti che hanno calibro ridotto, una fibrosi portale che varia da forme lievi fino alla cirrosi conclamata.

## Terapia

L'intervento, detto di portoenteroanastomosi, proposto da Morio Kasai alla fine degli anni Cinquanta, resta l'opzione chirurgica di scelta, limitando agli insuccessi il

trapianto di fegato, di solito segmentario (II e III segmento) da cadavere o da donatore vivente. È preferibile sottoporre precocemente i bambini all'intervento di Kasai, anche se la gran parte di essi necessiterà poi di un trapianto. I vantaggi sono almeno tre:

- il trapianto sarà tecnicamente più semplice in un adolescente o in un giovane adulto;
- la disponibilità di organi sarà proporzionalmente maggiore;
- sarà sensibilmente ridotta l'insorgenza di effetti collaterali, anche gravi, indotti da una prolungata immunosoppressione.

Il fine dell'intervento di Kasai è quello di consentire il drenaggio della bile nell'intestino sfruttando i piccoli vasi biliari, ipoplasici ma ancora pervi, presenti nella porzione craniale della placca ilare.

L'intervento richiede una piccola incisione esplorativa sottocostale destra, estesa poi a sinistra nei casi giudicati "operabili" (circa il 10% dei pazienti). Sono diventate sempre più numerose, negli ultimi 10 anni, le segnalazioni di interventi laparoscopici e ancor più, data la complessità tecnica dell'anastomosi all'ilo, di chirurgia robot-assistita, per la semplificazione delle manovre di sutura. Inoltre si riducono le aderenze serrate, tipiche dell'intervento open, che ostacolano il successivo trapianto.

Tecnicamente l'intervento di Kasai inizia con la colecistectomia, seguita dalla sezione della via biliare scleroatrofica. Questa viene isolata accuratamente dal basso verso l'alto, fino al profilo superiore della biforcazione portale dall'anastomosi fra la placca ilare. Il cono che ne risulta viene sezionato in alto e anastomizzato con un'ansa digiunale lunga 40-60 cm defunzionalizzata alla Roux, retrocolica. La liberazione e la sezione della placca devono essere accurate, tutte le piccole ramificazioni portali devono essere identificate e legate evitando coagulazioni con il bisturi elettrico che danneggerebbero i piccoli dotti biliari residui, necessari a ripristinare un flusso biliare adeguato.

Nel 20% circa dei pazienti, la presenza di una colecisti e di un coledoco pervi consente di semplificare l'intervento: si mobilizza la colecisti e la si utilizza per l'anastomosi con i piccoli dotti della placca ilare (porto-colecistostomia). Si riducono così i rischi del reflusso biliodigestivo tipici delle anastomosi con l'intestino. Per favorire il rimodellamento del dotto cistico e dell'epatocoledoco e la progressiva dilatazione dei microdottuli, si può posizionare un drenaggio colecistostomico di silastic, introdotto dal fondo della colecisti, che può essere rimosso dopo circa 3 mesi.

Chi va incontro al trapianto? Sono coloro che, nonostante l'intervento decompressivo, manifestano un'insufficienza epatica progressiva con ascite, ittero, scompensi della coagulazione, sanguinamenti da varici esofagee oppure ritardi dell'accrescimento e complicanze legate alla portoenteroanastomosi, per esempio le colangiti ricorrenti.

## Litiasi delle vie biliari

### Cenni di fisiologia

Il fegato ha un ruolo fondamentale nel metabolismo del colesterolo: è in pratica il maggior produttore di quello circolante (75-80%) poiché l'apporto alimentare copre solo il 20-25% del fabbisogno giornaliero:

- nell'epatocita la *biosintesi del colesterolo* è regolata da un'inibizione

competitiva tipo feedback da parte dell'acido mevalonico, prodotto intermedio di sintesi da parte della HMG-CoA-reduttasi e dello stesso colesterolo, e dall'equilibrio ormonale fra insulina e glucagone, rispettivamente favorente e inibente l'attivazione della HMG-CoA-reduttasi;

- la sintesi è regolata anche dalla *quantità di colesterolo introdotta con il metabolismo*. Nella cellula epatica, il colesterolo, liberato dai chilomicroni e dalle LDL, riduce la trascrizione del gene della HMG-CoA-reduttasi, quindi la sua stessa sintesi. Il meccanismo è mediato da una proteina transmembrana specifica, legata al reticolo endoplasmatico e alla membrana nucleare, la SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Protein);
- la *sintesi degli acidi biliari* è garantita dal fegato per sopperire la perdita intestinale ed è mediata dai sali biliari circolanti. Il fegato gestisce in modo differente il colesterolo introdotto con la dieta da quello sintetizzato che, a seguito di una  $7\alpha$ -idrossilazione, viene canalizzato nella bile sotto forma di sali biliari e non più esterificato.

Nelle 24 ore il fegato produce una quantità di bile variabile da 600 a 1.000 cc. È un liquido verdastro e denso quello accumulato e concentrato in colecisti; più chiaro, con le tonalità giallo-ambra, quello che, con flusso continuo, defluisce dal fegato. La bile è composta prevalentemente da acqua (90%) e da soluti: principalmente acidi biliari (67%), prodotti a partire dal colesterolo attraverso un processo di coniugazione con glicina o taurina; fosfolipidi (22%, in prevalenza lecitina); seguono il colesterolo (4%), la bilirubina (0,3%) e proteine (circa il 4%). I tre principali acidi biliari sono l'acido colico, il chenodesossicolico e il desossicolico che rappresentano il 95% degli acidi biliari nella bile. Solo il 5% è rappresentato dagli acidi litocolico e ursodesossicolico. In caso di somministrazione farmacologica la proporzione di acido ursodesossicolico nella bile può raggiungere il 40%. L'azione degli acidi biliari è fondamentale per l'emulsione dei grassi introdotti con la dieta e renderli accessibili all'azione digestiva delle lipasi, ma anche per impedire la cristallizzazione del colesterolo nella bile: riducono la tensione superficiale perché tendono, insieme ai fosfolipidi, ad aggregarsi in micelle e vescicole. Sono strutture complesse *anfipatiche*, presentano cioè un doppio polo, idrofilico e idrofobico; il polo idrofilico resta all'esterno della micella mentre quello idrofobico è all'interno, dove sono raccolti fosfolipidi e colesterolo. La solubilità del colesterolo nella bile dipende pertanto dell'equilibrio fra la sua concentrazione e quella dei sali biliari e dei fosfolipidi ed esistono modelli grafici sul rischio litogenico al variare delle tre componenti (Fig. 23.15). Raggiunto l'intestino, i sali biliari subiscono una conversione da parte di enzimi batterici



(deconiugazione) e da acidi biliari *primari* diventano *secondari*: l'acido colico si trasforma in acido desossicolico, quello chenodesossicolico in litocolico e in minima parte ursodesossicolico.

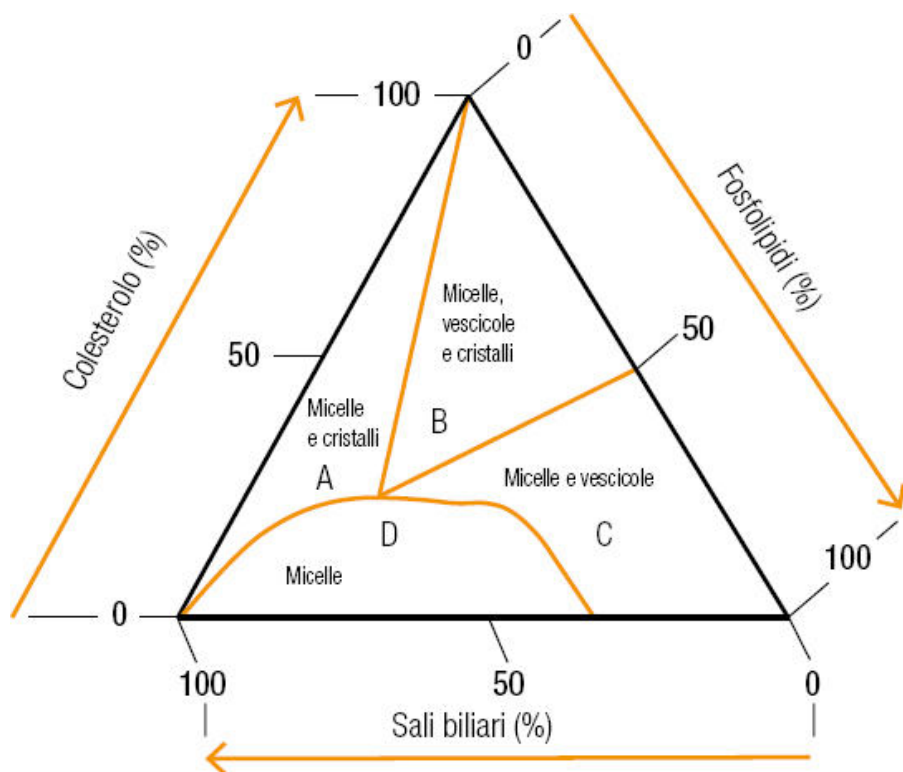


**Fig. 23.15.** Diagramma dell'equilibrio dei soluti nella bile. La bile è composta per il 90% da acqua. Contiene prodotti altamente solubili, i sali biliari e prodotti altamente insolubili, fosfolipidi e colesterolo. Gli acidi biliari si trovano sotto forma di monomeri fino al superamento della concentrazione di 1-3  $\mu\text{mol}$  (micromoli), oltre la quale si aggregano in micelle semplici (diametro di 3 nm) capaci di legare una molecola di colesterolo. Questo passaggio aumenta l'idrosolubilità del colesterolo. I fosfolipidi in soluzione acquosa tendono ad aggregarsi in vescicole lineari a doppio strato sfruttando le loro caratteristiche anfipatiche, con la porzione idrofila rivolta verso il liquido e quella idrofoba all'interno, dette micelle miste (diametro da 4 a 8 nm). Il rapporto normale tra micelle semplici e micelle miste è di 1:5. Le vescicole unilamellari sono carrier sferici (40-100 nm) formati da pareti di fosfolipidi in doppio strato capaci di contenere maggiori quantità di colesterolo al loro interno. Il rapporto fra vescicole unilamellari e micelle dipende dalla concentrazione di fosfolipidi e acidi biliari: maggiore in caso di basse concentrazioni di acidi biliari e alta concentrazione di fosfolipidi. In questo caso si formano anche le vescicole multilamellari (fino a 500 nm di diametro) o cristalli liquidi. Alte concentrazioni di sali biliari sciolgono invece queste formazioni sferiche uni- e multilamellari per formare micelle miste. Il triangolo delle variabili di colesterolo, acidi biliari e fosfolipidi (a 37 °C e pH 7) dimostra i diversi stati di aggregazione a seconda delle concentrazioni biliari. Nella zona D, detta area fisiologica, sono presenti solo le micelle semplici e miste; nella zona A le micelle appaiono sature di colesterolo e si associano a cristalli "plate-like" di colesterolo; nella zona B si osservano micelle sature, vescicole e cristalli di colesterolo; nella

zona C micelle e vescicole uni- e multilamellari o cristalli liquidi, mentre i cristalli solidi non si formano mai.

La gran parte degli acidi biliari e dei loro sali (di sodio e di potassio), se deconjugati, sono assorbiti nel tenue attraverso una diffusione non ionica. Oltre il 90% delle forme coniugate trova invece nel tenue terminale la sede attiva di riassorbimento. Solo il 5-10% passa nel colon dove viene convertito nei sali degli acidi deossicolico e litocolico. Mentre il primo viene riassorbito, il secondo, insolubile, viene disperso con le feci.

Dopo riassorbimento intestinale, gli acidi biliari vengono riportati al fegato (*circolo entero-epatico degli acidi biliari*) attraverso il sistema portale, legati a lipoproteine e albumina e riconvertiti da quest'ultimo ad acidi biliari primari per compensare la quota dispersa con le feci, circa 0,3-0,4 g ogni 24 ore. Una minima quantità di acidi biliari resta comunque nel circolo sistemico per un difetto di *uptake* da parte della cellula epatica nello spazio perisinusoidale di Disse.

Il fegato è capace di compensare, attraverso il circolo enteroepatico dei sali biliari, una perdita giornaliera fino al 20% del pool circolante. Perdite superiori determinano una riduzione della concentrazione dei sali biliari nella bile e una maggiore tendenza alla sedimentazione di soluti con formazione di sabbia, fango e microlitiasi.

La bilirubina si forma dall'emoglobina dopo distruzione dei globuli rossi nel sistema reticolo-endoteliale (80% e oltre), per il resto dal catabolismo di emoproteine (mioglobina, citocromi ecc.). Il primo prodotto di degradazione è la biliverdina, poi trasformata in bilirubina dalla *biliverdina riduttasi*. La bilirubina si lega nel circolo all'albumina e viene liberata a ridosso delle cellule epatiche che la captano attivamente con un polipeptide trasportatore di membrana. Una volta entrata nella cellula, si lega a proteine citoplasmatiche. Qui viene coniugata con l'acido glucuronico grazie a due molecole dell'enzima *glucuronil transferasi* e diventa bilirubina diglucuronide, nettamente più idrosolubile della forma non coniugata. La bilirubina coniugata, o diretta, viene quindi attivamente trasportata verso il polo biliare della cellula epatica ed escreta nel lume duodenale. Una frazione minima di bilirubina diretta, per gradiente osmotico, sfugge a questo meccanismo attivo di trasporto e passa nel sistema circolatorio, finisce nel filtro renale e viene escreta con le urine.

La bilirubina diretta passa con difficoltà la barriera intestinale, al contrario di quella indiretta e degli urobilinogeni, questi ultimi una serie di prodotti incolore dell'azione batterica intestinale, tramite la *β-glucuronidasi*, sulla bilirubina diretta. La maggior parte di questi viene successivamente ossidata dai batteri a urobilina, mesobilina e stercobilina, che sono sostanze colorate. In presenza di alterazioni

della flora intestinale, la bilirubina non viene adeguatamente convertita nei bilinogeni, ma piuttosto ossidata a biliverdina, conferendo una colorazione verdastra alle feci.

Pertanto si osserva un circolo entero-epatico anche della bilirubina (prevalentemente indiretta) e dell'urobilinogeno, che vengono riassorbiti e rimaneggiati dal fegato. L'urobilinogeno circolante viene poi in parte filtrato dal glomerulo renale ed escreto nelle urine.

Dal punto di vista funzionale vi è una completa concatenazione di eventi che coinvolge i dotti epatici, la colecisti e lo sfintere di Oddi. Gli enterormoni influenzano la secrezione biliare e la motilità della colecisti in vario modo: la *secretina*, oltre a stimolare la secrezione pancreatica di acqua e bicarbonati, stimola anche la secrezione biliare; un'azione stimolante è favorita anche dalla *colecistochinina* e dalla *gastrina*. Occorre ricordare come tutto l'epitelio delle vie biliari, e in particolare della colecisti, sia capace di concentrare i soluti della bile attraverso un meccanismo attivo di trasporto transmembrana Na-Cl, cui fa seguito un flusso passivo osmotico di acqua. Il risultato è l'aumento della concentrazione dei soluti anche di cinque volte, in particolare del colesterolo e del calcio. Quest'ultimo, benché attivamente assorbito, lo è in maniera meno efficace del trasporto di Na. Con l'aumento della concentrazione di colesterolo aumenta anche il rischio della sua nucleazione in cristalli, in particolare della sua forma vescicolare più che micellare. Con l'aumento della concentrazione dei soluti si osserva anche un riassorbimento di sali biliari non coniugati che può danneggiare la mucosa della colecisti e provocare un aumento indiscriminato di riassorbimento di altri soluti. Questo può avvenire anche per effetto della deconiugazione dei sali biliari da parte di batteri eventualmente presenti nella bile.

La colecisti non solo concentra la bile ma secerne nella stessa ioni idrogeno, per cui la bile colecistica risulta più acida di quella che defluisce continuamente dal fegato (questa modifica favorisce la solubilità degli ioni di calcio) e glicoproteine, mucina in particolare, che possono fungere da nucleo di cristallizzazione del colesterolo in sospensione.

La dinamica di svuotamento della colecisti è coordinata con le fasi di tonicità e rilasciamento dell'apparato sfinteriale di Oddi. Durante il digiuno, per esempio, la contrazione tonica dell'Oddi mantiene una pressione di circa 10-15 mmHg all'interno della via biliare, che favorisce il riempimento colecistico. La bile colecistica viene ricambiata di continuo per contrazioni minori della colecisti, che si svuota per il 10-15% del suo contenuto, indipendentemente dall'assunzione dei pasti, e queste contrazioni, mediate dalla *motilina*, si associano ad altrettanti rilasciamenti dello sfintere di Oddi.

Questo fenomeno, che rientra nelle contrazioni spontanee

interdigestive del *complesso motorio migrante* (nella cosiddetta III fase) è finalizzato a impedire il ristagno cronico della bile e la precipitazione di sabbia, rilevabile in colecisti anche solo dopo un digiuno di 3-4 giorni. La contrazione tonica dell'Oddi è finalizzata anche a impedire qualsiasi reflusso dal lume duodenale verso il coledoco e il dotto pancreatico. Durante il pasto la distensione dello stomaco e della parete duodenale libera una serie di enterormoni, fra questi la *gastrina* che, oltre a stimolare la produzione di succo gastrico, ha un'azione rilassante sull'Oddi. L'azione più efficace è controllata dalla *colecistochinina*, prodotta dalle cellule I duodenali e del tenue: stimola la secrezione pancreatica e favorisce contrazioni più efficaci della colecisti, che si svuota dell'80% circa del suo contenuto in circa 40 minuti (tempo variabile da paziente a paziente, in base al carico alimentare e alla tipologia degli alimenti). Il *peptide intestinale vasoattivo* (VIP), il *polipeptide pancreatico* (PP) e in misura minore la *somatostatina*, prodotta dalle cellule neurali intramurali e dalle cellule D duodenali, del tenue prossimale e gastriche, hanno un'azione opposta a quella della *colecistochinina*.

## Prevalenza

La diffusione della calcolosi biliare è elevata. Probabilmente è la condizione clinica più frequente che richiede un'ospedalizzazione e rappresenta uno dei maggiori capitoli di spesa sanitaria nel mondo occidentale. Negli Stati Uniti, per esempio, si eseguono oltre 500.000 colecistectomie/anno, con una spesa totale che supera i 5 miliardi di dollari. Dagli studi epidemiologici ecografici condotti già negli anni Ottanta dal gruppo gastroenterologico diretto da L. Barbara (progetto Sirmione), poco è cambiato nei numeri. Lo studio evidenziò una prevalenza dell'11% con una percentuale doppia delle donne (14,6) rispetto gli uomini (6,7). Questi dati si affiancavano a quelli, leggermente superiori, dei reperti autoptici (24 e 12% rispettivamente). La malattia colpisce pertanto centinaia di milioni di pazienti in tutto il mondo e negli Stati Uniti vengono previsti almeno un milione di nuovi casi ogni anno.

La formazione dei calcoli nella colecisti è dovuta a errori del metabolismo del colesterolo, della bilirubina e degli acidi biliari. I calcoli delle vie biliari intraepatiche, epatocoledoco, vie biliari operate, hanno patogenesi più complessa, multifattoriale, caratterizzata da infezioni, infestazioni, problematiche postchirurgiche come stenosi anastomotiche e reflussi biliodigestivi.

Oltre la razza, il sesso e la storia familiare, che vede le donne prevalere con percentuali doppie rispetto agli uomini, altri fattori eziologici sono l'età (è nota una relazione inversa fra età e produzione epatica di sali biliari, una relazione diretta fra età e secrezione di

colesterolo con la bile), il BMI (alto apporto calorico giornaliero, ricco di colesterolo, carboidrati semplici, grassi, povero di fibre), i rapidi dimagramenti (per es. dopo interventi di chirurgia bariatrica), il diabete mellito, l'insulino-resistenza, l'ipertrigliceridemia, le gravidanze multiple, i contraccettivi orali e la terapia estrogenica protratta, la terapia parenterale totale, la cirrosi epatica (la percentuale sale in questi casi al 30%), la malattia di Crohn a localizzazione ileale, alcuni farmaci (per es. la terapia protratta con cortisone e derivati, con analoghi della somatostatina), interventi chirurgici sullo stomaco, le fistole biliari ad alta portata eccetera.

Tra i fattori che favoriscono la nucleazione e la precipitazione del colesterolo troviamo le *mucine*, che vengono cronicamente prodotte dalla mucosa della colecisti; se ipersecrete, per esempio in presenza di una bile litogenica o infetta, la viscosità aumenta e favorisce la formazione di precipitati, il cui range ecografico va dalla *sabbia*, che tende a livellarsi, al *fango* biliare, che tende a formare pseudomasse (Fig. 23.16). Con l'aumento della viscosità, per la presenza di mucina, aumenta anche il tempo di permanenza della bile nella colecisti, la sua concentrazione e la nucleazione di cristalli di colesterolo. Anche dopo un semplice digiuno di 48-72 ore, che impone un'ipomobilità della colecisti, i cristalli di colesterolo inglobati in un gel di mucina sono già individuabili sia a un'analisi chimica della bile sia all'esame ecografico. Lo svuotamento della colecisti, sia fasico, cioè postprandiale, sia continuo, cioè del 10% del volume più volte nell'arco delle 24 ore, garantisce invece un ricambio efficace della bile e la rimozione dei cristalli e delle mucine. I pazienti con calcolosi dimostrano invece un difetto della motilità e un'insufficienza di questo meccanismo di clearance, con una volumetria colecistica basale maggiore rispetto a quella della popolazione sana.

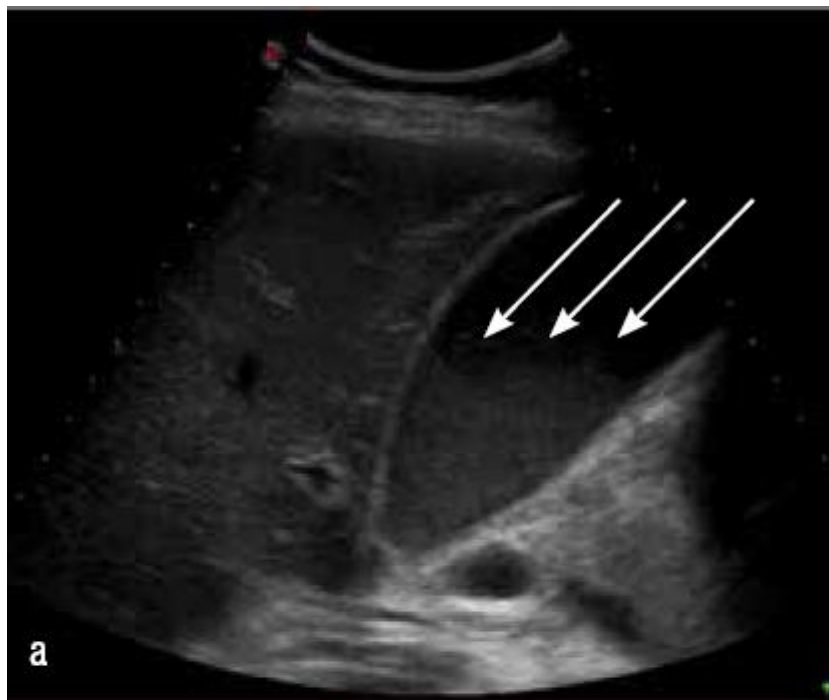


**Fig. 23.16.** (a) Scansione ecografica intercostale destra che evidenzia un livello di sabbia biliare (freccce); (b) la scansione sottocostale destra dimostra la presenza di fango biliare che si sta muovendo lentamente verso la regione infundibolare (freccia) dentro la colecisti. Da notare l'assenza di cono d'ombra posteriore.

## Tipologia di calcoli delle vie biliari

Vi sono due categorie principali di calcoli della colecisti:

- calcoli di colesterolo (oltre il 75% dei calcoli della colecisti);
- calcoli pigmentari (25%).

I calcoli di colesterolo si dividono a loro volta in *calcoli puri* (10-15%), talvolta unici e voluminosi, a superficie rotonda o ovale, lisci, biancastri, raggiati alla sezione per la naturale tendenza ad allinearsi dei cristalli di colesterolo, e *calcoli misti* (60-65%), dove il colesterolo è la componente maggiore insieme ad altri minerali, in particolare il calcio che in concentrazioni adeguate li rende radiopachi (10% dei casi). Al taglio la superficie ha un aspetto lamellare.

I calcoli puri galleggiano nei liquidi e se accesi bruciano con una fiamma particolarmente luminosa.

I calcoli misti sono spesso multipli, sfaccettati per il mutuo contatto, con superficie variabile in base alla composizione chimica, da liscia a moriforme, e colore da giallo a brunastro. La colorazione è determinata dalla disposizione prevalentemente periferica della bilirubina, mentre proteine e colesterolo sono ubiquitari, come rilevato da studi di microscopia elettronica e analisi fotocromatica con programmi specifici di editing fotografico.

I calcoli pigmentari, il 25% dei calcoli della colecisti, contengono meno del 20-30% di colesterolo e variano per forma e consistenza: da piccoli, multipli, compatti e fragili, di colore nerastro, *black*, a grandi e friabili, di colore bruno scuro o *brown*. Contengono tutti una quantità variabile di glicoproteine come “matrix” aggregante. I calcoli *black* si sviluppano in presenza di una bile sovrasatura di bilirubina non coniugata e di ioni di calcio. Questo avviene in alcune condizioni:

- aumento dell'escrezione di bilirubina indiretta per emolisi (sovraccarico) o difetti della coniugazione da parte dell'epatocita;
- incremento dell'idrolisi della bilirubina diretta nelle vie biliari e in particolare nella colecisti, da parte della  $\beta$ -glucuronidasi batterica;
- attenuata acidificazione della bile da iperproduzione di mucina;
- riduzione della concentrazione dei sali biliari che favorisce la precipitazione degli anioni di bilirubinato;
- incremento indotto di ricircolo enteroepatico di bilirubina non coniugata; nel cirrotico, per esempio, tale incremento è favorito sia dalla dieta ipoproteica sia dall'assunzione di alcol.

Questi calcoli vengono definiti anche calcoli *metabolici* e li ritroviamo in seguito a quadri di sovraccarico “sterile” di prodotti di emocateresi, come nelle anemie emolitiche o nelle cirrosi, in particolare a eziologia alcolica, dove la percentuale di calcolosi della colecisti è doppia rispetto alla popolazione generale e i calcoli *black* rappresentano oltre il 70% delle litiasi.

I calcoli *brown* vengono definiti anche *infettivi* in quanto secondari a infezioni/infestazioni della colecisti e delle vie biliari. Molto frequenti nei Paesi asiatici, si formano in seguito a stasi biliare, parassiti (per es. *Ascaris lumbricoides*, *Clonorchis sinensis*) e infezioni batteriche delle vie biliari. Possono insorgere nella colecisti, ma la loro sede elettiva è nelle vie biliari intra- ed extraepatiche. Nei Paesi occidentali la presenza di calcoli *brown* è tipica dei pazienti operati di epatico-digiunostomia; l'anastomosi può andare incontro a substenosi, stasi biliare, reflusso senza deflusso, contaminazione batterica e colangiti ascendenti ricorrenti. Sono composti misti di bilirubinato di calcio, colesterolo e acidi grassi.

## **Quadro clinico**

Solo una piccola percentuale di portatori di litiasi della colecisti diventa sintomatica: ogni anno dall'1 al 4%; in pratica nell'80% dei casi i calcoli restano silenti per tutta la vita. Il 20% svilupperà invece sintomi biliari e una percentuale nettamente inferiore potrà avere esordi e decorsi complessi.

È dimostrato che il rischio di sviluppare sintomi aumenta nei giovani, nei pazienti con litiasi multipla e di piccola taglia. Dalla litiasi della colecisti, sia sintomatica sia silente, in modo imprevedibile, possono poi insorgere le evoluzioni complesse, fra queste la colecistite "cronica", la colecistite "acuta", la sindrome di Mirizzi per compressione infiammatoria della regione infundibolocistica sulla via biliare, la colica biliare da impegno dei calcoli nell'epatocoledoco, la pancreatite biliare. Più raro e controverso è il rapporto fra litiasi e carcinoma della colecisti. Occorre sottolineare che, a fronte di questa potenziale imprevedibilità, che impedisce a chiunque di assicurare del tutto i propri pazienti ancora asintomatici, è anche vero che la maggior parte delle complicanze è preceduta da sintomi, anche modesti, ed è raro un esordio immediatamente complicato della litiasi. Vari studi randomizzati hanno tentato di comparare i risultati immediati e a distanza su gruppi di pazienti portatori di litiasi asintomatica, trattati o meno con la colecistectomia profilattica. Nessuno degli studi ha visto prevalere in modo significativo la chirurgia perciò, a oggi, è consigliato mantenere un atteggiamento conservativo nella litiasi silente, salvo indicazioni particolari.

## **Calcolosi asintomatica - Colecistectomia profilattica**

Gli ultrasuoni e il loro impiego in strati sempre più vasti della popolazione, per screening spontanei o mirati, hanno fatto emergere un numero sempre crescente di pazienti affetti da colelitiasi asintomatica. Una delle variabili che spesso hanno giustificato in passato il ricorso alla colecistectomia profilattica è stata la dimensione



dei calcoli:

- piccoli ( $< 5$  mm) potenzialmente migrabili nella via biliare principale;
- grandi ( $> 3$  cm) capaci di determinare una stimolazione cronica di parete e con essa un processo displastico fino al carcinoma.

A oggi non vi sono studi che hanno legittimato l'intervento sulla base del criterio dimensionale. L'età, invece, influenza il rischio di sviluppare una litiasi sintomatica: maggiore in un paziente giovane (a partire ovviamente dalle forme pediatriche) rispetto all'anziano.

Il problema è diverso quando ci troviamo di fronte a un paziente con calcolosi della colecisti asintomatica programmato per un intervento chirurgico addominale. In tal caso la colecistectomia, se non impone modifiche della condotta chirurgica (tipologia di incisione addominale, posizionamento dei trocar laparoscopici e dei bracci robotici) dovrebbe essere presa in considerazione, ancor più in caso di chirurgia bariatrica, per esempio nei bypass gastrici e nelle diversioni biliodigestive; alcuni chirurghi la eseguono di routine, addirittura in assenza di calcoli. Infatti:

- la colecistectomia richiede un lieve e ininfluyente aumento del tempo operatorio;
- le complicanze in mani esperte sono infrequenti;
- l'eventuale colecistectomia successiva potrebbe risultare più difficile proprio per le aderenze del pregresso intervento sovramesocolico e richiedere un approccio tradizionale;
- il calo ponderale postchirurgico induce la formazione di calcoli in percentuali nettamente maggiori rispetto alla popolazione generale;
- eventuali migrazioni di calcoli nella via biliare principale potrebbero trovare difficoltà tecniche al loro trattamento endoscopico per le modifiche anatomiche degli interventi di tipo restrittivo/derivativo.

Uno dei fattori che ha influenzato negli ultimi anni medici e pazienti asintomatici a indicare e ad accettare l'intervento di colecistectomia è stato lo sviluppo delle tecniche mininvasive, che hanno ridotto i tempi di degenza (di recente sono comparsi studi pilota in *day care*), diminuito il dolore postoperatorio e accelerato i tempi di ripresa delle normali attività lavorative. La colecistectomia, in particolare quella mininvasiva, resta comunque un intervento che richiede linee guida di applicazione severe perché, se è vero che nella maggior parte dei casi risolve definitivamente la calcolosi della colecisti, può comunque complicarsi, anche seriamente, e richiedere reinterventi o correzioni endoscopiche e di radiologia interventistica.

Altre indicazioni non obbligate, ma possibili, alla colecistectomia, anche in assenza di calcoli, sono la resezione gastrica e la

gastrectomia totale per le implicazioni dinamiche causate dalla vagotomia e dalla diversione duodenale del cibo, causa di ipomobilità colecistica, oppure gli interventi di resezione epatica per metastasi. Le ragioni sono tre: la prima è preventiva, poiché i pazienti con metastasi da carcinoma neuroendocrino possono sviluppare, come già detto, una calcolosi farmaco-indotta dalla terapia prolungata con analoghi della somatostatina; la seconda è un'eventuale chemioterapia locale attraverso l'arteria epatica (TAE, TACE, SIR ecc.) che può embolizzare incidentalmente l'arteria cistica e determinare una colecistite acuta su base ischemica; la terza è il possibile ricorso alla termoablazione intraoperatoria o percutanea (radiofrequenza RF, microonde MW) per nuove localizzazioni nei segmenti pericolecistici. In tal caso si può ledere la parete della colecisti e determinare una colecistite o una necrosi parietale fino alla perforazione. Altri gruppi di pazienti, portatori di calcoli asintomatici, sono candidati alla colecistectomia profilattica: per esempio i trapiantati di cuore e polmoni, per l'elevato rischio di sviluppare una colecistite acuta, favorito e aggravato dalla terapia immunosoppressiva; i pazienti con emoglobinopatia (per es. nella sferocitosi ereditaria) nei quali la colelitiasi tende a diventare rapidamente sintomatica: l'eventuale splenectomia, preferibilmente laparoscopica, dovrebbe essere associata alla colecistectomia.

Altre volte l'indicazione non è strettamente scientifica, ma legata al buon senso, per esempio nei portatori asintomatici che hanno necessità di assentarsi per lunghi periodi da aree sanitarie di qualità verso Paesi in via di sviluppo e ostili: missionari, lavoratori, militari.

### ***Colica biliare***

Occorre interrogare attentamente il paziente portatore di calcolosi della colecisti per separare soggetti sintomatici e non. È possibile, infatti, attribuire alla colecisti sintomi dispeptici da gastroduodenite peptica o batterica (*Helicobacter pylori*), da patologia colica psicosomatica, da reflusso gastroesofageo eccetera. Questo ha influito e influisce, insieme al passaggio laparotomia-laparoscopia, all'incremento registrato negli ultimi 20 anni del numero di colecistectomie. La persistenza di tali sintomi, nota anche come *sindrome postcolecistectomia*, può colpire anche un quarto dei pazienti trattati ed è spesso dovuta a un'approssimativa raccolta anamnestica di sintomi non in relazione con la calcolosi.

La calcolosi sintomatica varia come quadro clinico e gravità a seconda dei punti in cui un calcolo mobile si sposta nel lungo percorso dalla colecisti alla papilla di Vater. Questo può avvenire a livello infundibolare, cistico, nella via biliare principale fino a raggiungere la papilla. In ognuna di queste posizioni, la sintomatologia e il quadro anatomo-patologico variano: da forme di vago malessere non ben

definibile dal paziente, alla colica colecistica classica, alla colecistite acuta, alla colangite, alla pancreatite biliare (Fig. 23.17).

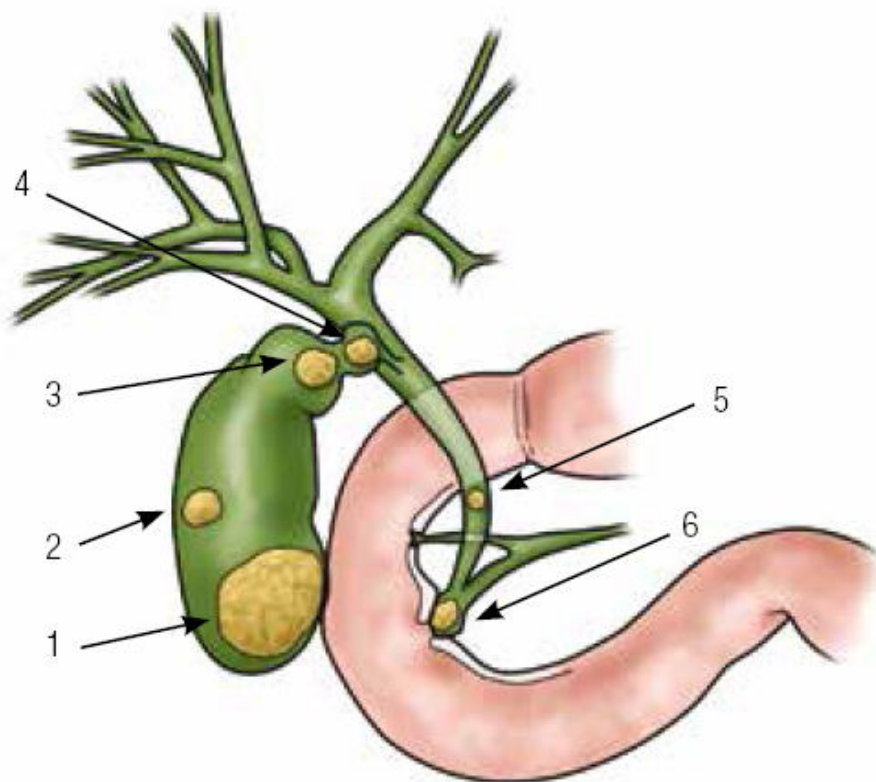


**Fig. 23.17.** Vari modi di evoluzione di una litiasi della colecisti. 1: macrolitiasi che può favorire come cofattore lo sviluppo di una neoplasia della colecisti o di una colecistite cronica con erosione della parete e fistolizzazione in duodeno; 2: litiasi mobile e asintomatica; 3: litiasi incuneata transitoriamente nella regione infundibolare che provoca una colica biliare; 4: litiasi incuneata permanentemente nella regione infundibolo-cistica che determina una colecistite acuta e la possibile compressione *ab extrinseco* della via biliare principale (sindrome di Mirizzi); 5: migrazione del calcolo nella via biliare principale che provoca una colica biliare e una colangite acuta; 6: blocco del calcolo a livello della papilla che determina una colica biliare associata a una pancreatite acuta.

La colica biliare classica è dovuta all'impegno del calcolo a livello infundibolare/cistico: ne consegue una contrazione reattiva e dolorosa della colecisti e un aumento della pressione al suo interno. Si verifica spesso a seguito di un pasto ricco di grassi: dopo 30-120 minuti il dolore raggiunge il suo acme, associato a distensione gastrica, eruttazioni, pirosi, nausea fino al vomito alimentare. In realtà, l'associazione con il pasto non è sempre presente o comunque non è necessariamente legata a un pasto grasso e abbondante. Si osservano,

infatti, coliche insorte prima dei pasti o notturne. Il dolore è spesso continuo, dura circa 1,5-2 ore, non ha pertanto le caratteristiche intermittenti e crampiformi tipiche di una “vera” colica. La localizzazione più frequente è epigastrica e a livello dell'ipocondrio destro. L'irradiazione tipica, se presente, è alla spalla e alla regione scapolare destra. Raramente il dolore ha una sede retrosternale. Molti pazienti riferiscono un dolore pressorio che nasce in epigastrio e che raggiunge in 15-30 minuti il suo apice. Il protrarsi della sintomatologia per oltre 5-6 ore deve far pensare a una possibile evoluzione verso la colecistite acuta o la pancreatite acuta a impronta biliare. Durante la colica, il dolore può aumentare se si palpa profondamente la regione sottocostale destra. La febbre non è presente e gli esami ematochimici non dimostrano alterazioni delle transaminasi, degli enzimi della colestasi, né rialzo dei globuli bianchi; sono in pratica tutti nella norma.

La cosiddetta “colica” biliare è imprevedibile nella sua periodicità. Può essere un episodio unico nella storia clinica del paziente oppure ripetersi in modo capriccioso nell'arco degli anni. Coliche subentranti, aggravate dall'alimentazione, devono far pensare a un calcolo stabilmente impegnato nella regione infundibolo-cistica con *idropi* della colecisti, ovvero un quadro di dilatazione stabilizzata del viscere, oppure a una litiasi migrata nella via biliare principale.

La colecisti, al momento dell'intervento in elezione è, dal punto di vista anatomo-patologico, il riflesso di ciò che si è verificato nel tempo: le pareti possono essere pressoché normali oppure ispessite, sclerotiche e retratte, talvolta ricche di aderenze con gli organi circostanti (angolo colico destro, ginocchio superiore del duodeno, elementi dell'ilo epatico). Il lume può essere normale o virtuale per la sclerosi e contenere solo i calcoli, oppure disteso per un idrope cronico e datato. A tutti questi aspetti si può giungere attraverso un percorso clinico ricco di sintomi, ma anche paucisintomatico.

## Diagnosi

La diagnostica di riferimento della calcolosi della colecisti è l'ultrasonografia (US).

La sensibilità è molto elevata, superando il 95% dei casi: in mani esperte non vi sono falsi positivi se si rispettano tutte le regole di identificazione dei calcoli:

- una formazione endoluminale iperecogena;
- mobile al variare del decubito;
- con cono d'ombra posteriore più o meno accentuato (Fig. 23.18).

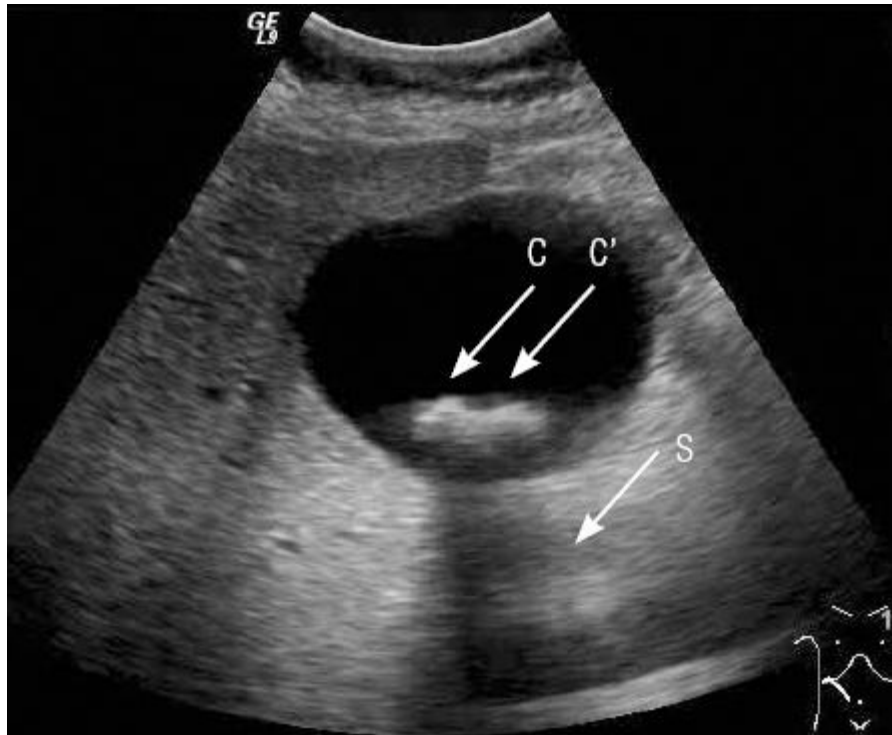


**Fig. 23.18.** Scansione sottocostale destra: due calcoli in colecisti (C, C') con il tipico cono d'ombra posteriore (S).

I falsi negativi sono dovuti a calcoli molto piccoli che si nascondono nell'infundibolo di soggetti scarsamente ecogenici (gas endoaddominale, obesità), difficili da identificare anche modificando la posizione del paziente durante l'esame (supino, decubito laterale sinistro, ortostatismo). Le tre regole presentano rare eccezioni, che esulano dalla nostra trattazione, dovute al diametro e alla struttura dei calcoli: ecogenicità ridotta, cono d'ombra sfumato o assente ([Fig. 23.19](#)). La parola calcolo implicherebbe la presenza di calcio; in realtà i calcoli biliari sono radiopachi solo nel 10% dei casi. Da qui il vantaggio degli ultrasuoni rispetto a tutte le altre metodiche, perché capaci di identificare tutte le concrezioni solide all'interno della colecisti, non solo quelle calcifiche, a partire dalla sabbia biliare che può riempire tutto il lume della colecisti (*aspetto a latte di calce*) ([Fig. 23.20](#)). Quando la colecisti è totalmente riempita di calcoli appare agli ultrasuoni come un menisco convesso iperecogeno con cono d'ombra posteriore per lo sbarramento che crea alla propagazione degli ultrasuoni. Lo studio ecografico, in mani esperte consente di visualizzare:

- numero e dimensioni dei calcoli;

- lo stato delle pareti della colecisti da normali a ispessite per una colecistite cronica litiasica ([Fig. 23.21](#));
- il calibro delle vie biliari sia intra- sia extraepatiche.

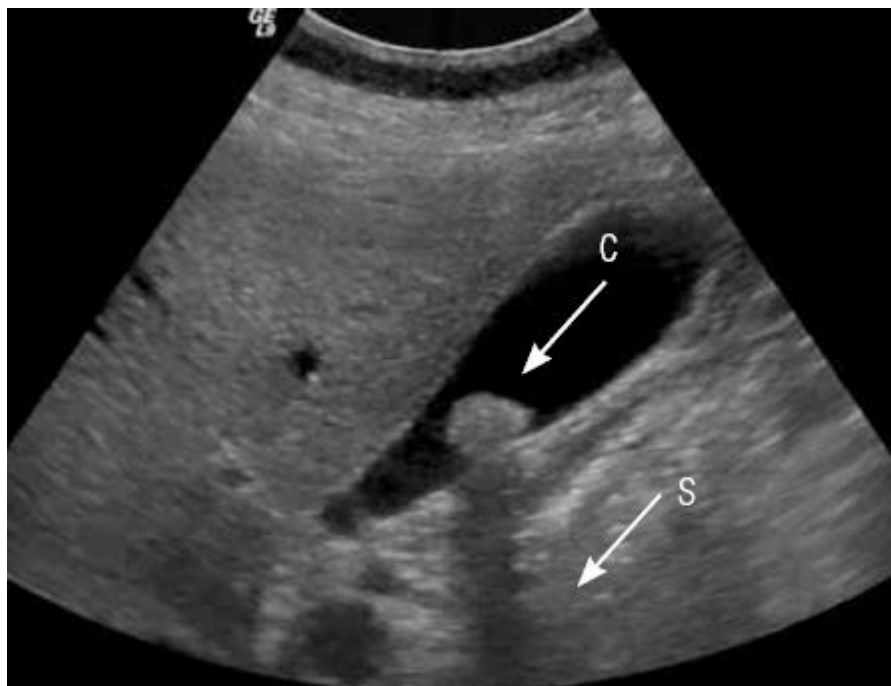


**Fig. 23.19.** Calcolosi unica “molle” (C), che determina un aspetto lievemente ecogeno e un cono debole d’ombra (S).



**Fig. 23.20.** Lume (L) della colecisti completamente riempito da detriti biliari con aspetto a latte di calce.



**Fig. 23.21.** Colecistite cronica con tesaurosismi (T) della parete e adenomiomatosi (A) del fondo/corpo con aspetto a “clessidra” del lume. La regione infundibolare è occupata da un grosso calcolo (C).

Superflui, nello studio della calcolosi semplice, gli apporti diagnostici delle altre metodiche, quindi spesso l'ecografia è l'unico esame strumentale richiesto nella preparazione all'intervento in elezione. Colangio-RM, TC con mezzo di contrasto, ERCP operativa ed ecoendoscopia sono invece necessarie per definire i casi caratterizzati da vie biliari anche minimamente dilatate, colestasi biochimica e/o clinica in atto o pregressa, alterazioni sospette della parete eccetera.

## Terapia

La colecistectomia è l'unica terapia proponibile nella colelitiasi sintomatica. Inefficaci e potenzialmente rischiose sia la terapia farmacologica sia la polverizzazione dei calcoli con le onde d'urto che avevano trovato sostenitori alla fine degli anni Ottanta. Occorre essere molto precisi su questo punto per evitare atteggiamenti ondivaghi e possibilisti.

D'altra parte, la colecistectomia laparoscopica ha favorito negli ultimi 20 anni la scelta chirurgica con un incremento dal 20 al 30% degli interventi in elezione; non deve essere comunque la mininvasività il criterio di scelta per eseguire un intervento che non presenta indicazioni cliniche.

### ***Colecistectomia tradizionale***

Nell'era laparoscopica la colecistectomia “open” ha tuttora le sue indicazioni e deve far parte del *training* del giovane chirurgo. Talvolta è utilizzata in caso di conversione da una colecistectomia laparoscopica “difficile” o complicata. In altre è scelta di principio sulla base di considerazioni generali, per esempio controindicazioni di tipo internistico allo pneumoperitoneo, o strettamente chirurgiche, per interventi pregressi maggiori in ambito addominale che facciano ipotizzare aderenze serrate già a partire dall'induzione dello pneumoperitoneo, oppure nel sospetto di un carcinoma della colecisti. Un'ulteriore indicazione per la chirurgia tradizionale, comunque rischiosa, è la presenza di una cirrosi epatica con deficit coagulativo e ipertensione portale.

Nella preparazione all'intervento deve essere posta attenzione a raccogliere un'anamnesi che evidenzi i segni clinici o bioumorali della colestasi, anche se risolti nel tempo: subittero, ittero, urine ipercromiche e/o feci acoliche, elevazione dell'amilasi. Anche una via biliare dilatata all'ecografia (di solido oltre gli 8 mm) deve essere considerata sospetta. In tal caso è necessaria una colangio-RM che chiarisca anatomia e contenuto delle vie biliari. La presenza di litiasi delle vie biliari richiederà un trattamento endoscopico pre- o intraoperatorio di bonifica. Se la diagnosi di litiasi delle vie biliari è scoperta all'intervento con una colangiografia è preferibile procedere subito alla bonifica con cateteri di Dormia o Fogarty introdotti per via transcistica o attraverso una coledocotomia.

Nella colecistectomia laparotomica l'incisione cutanea può essere sottocostale trasversa, oppure obliqua (incisione di Kocher). Non vi è consenso, in particolare dopo lo sviluppo di tecniche laparoscopiche, sul ricorso alle mini-incisioni, fra i 3 e gli 8 cm di lunghezza; l'approccio open ha oggi un suo razionale proprio nei casi



“difficili”, quando cioè occorrerebbe una maggiore esposizione del campo chirurgico.

Aperto l'addome, la colecistectomia può essere eseguita utilizzando una via anterograda o retrograda, definita cioè in base alla direzione del flusso biliare:

- la tecnica *retrograda* (dall'ilo verso il fondo) è lo standard;
- l'*anterograda* (dal fondo verso l'ilo) è riservata ai casi in cui è difficile identificare le strutture anatomiche.

L'esposizione dell'ilo viene ottenuta dopo lisi di eventuali aderenze fra corpo/fondo della colecisti e il colon destro/trasverso e fra l'infundibolo e il ginocchio superiore del duodeno.

La trazione sulla tasca di Hartmann consente di tendere il dotto cistico, distanziare la colecisti dalla via biliare principale, tempo indispensabile prima di sezionare e posizionare clip su qualsiasi struttura anatomica. Un'area di riferimento per la colecistectomia “senza rischi” è il *triangolo isoscele di Jean François Calot*, chirurgo francese che l'ha descritto nel 1890 nella sua tesi di dottorato “De la Cholecystectomie”, insistendo sul fatto che «il chirurgo deve muoversi con la vista e non con la fede». Il triangolo nella sua definizione originale è composto da un lato superiore (l'arteria cistica), uno inferiore (il dotto cistico) e una base (la via biliare principale) (Fig. 23.22).

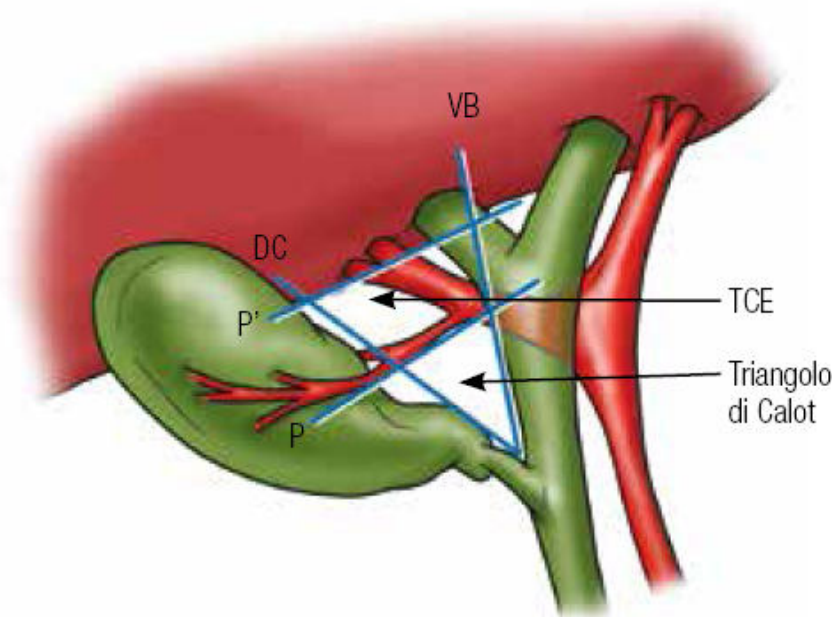


**Fig. 23.22.** Diagramma dei riferimenti anatomici del triangolo di Calot e del triangolo epatocistico (TCE). Il primo, che rappresenta la porzione inferiore del secondo, è costituito in alto dall'arteria cistica (piano P) dal dotto cistico (DC) e dalla via biliare principale (VB). Il secondo, più ampio, vede il suo limite superiore nella faccia inferiore del segmento IV (piano P').

Calot descrive che in un terzo dei casi l'arteria epatica destra contribuisce alla formazione del limite superiore del suo triangolo. Più utilizzato è il *triangolo*

*epatocistico* composto dal margine inferiore del fegato in alto, il dotto cistico in basso e a destra e la via biliare principale a sinistra. In pratica, il triangolo di Calot corrisponde alla metà inferiore del triangolo epatocistico. All'interno del triangolo epatocistico troviamo il ramo destro dell'arteria epatica, l'arteria cistica che, a ridosso della colecisti, si divide nei due rami anteriore e posteriore, quest'ultimo con un decorso più o meno lungo a ridosso del viscere e nel letto epatico, il linfonodo cistico, i dotti linfatici. Ovviamente il lato sinistro, rappresentato dalla via biliare principale, è quello che va salvaguardato.

Identificati l'arteria cistica e il dotto cistico, in questo aiutati dalla trazione della tasca di Hartmann, si passa alla loro chiusura con clip e successiva sezione. Poi la colecisti viene mobilizzata dal suo letto epatico mediante diatermo-escissione, evitando di perforarla e cercando di individuare eventuali dotti biliari accessori (*dotti di Luscka*) che la penetrano a partire dal fegato. Questi, se misconosciuti, possono dare origine a fistole biliari postoperatorie con risoluzione spontanea o favorita da un periodo di decompressione biliare ottenuta con sfinterotomia endoscopica ed eventuale stent.

La tecnica anterograda prevede la diatermo-escissione dal fondo. In tal modo è facilitata l'esposizione delle strutture che compongono il triangolo di Calot, in particolare se edematose o sclerosate per colecistite acuta/cronica.

Le manovre sul dotto cistico devono essere delicate per evitare pinzature, compressioni che facilitano la progressione di eventuali calcoli in transito verso il dotto epatico. Nei casi dubbi di calcolosi coledocica, non risolti dalla colangio-RM preoperatoria, si utilizzano l'ecografia intraoperatoria, quindi la colangiografia intraoperatoria ([Fig. 23.23](#)). In quest'ultimo caso si isola il dotto cistico prima della colecistectomia, lo si incide a circa 1,5-2 cm dal dotto epatico, si lega il dotto cistico a monte e si introduce un catetere di silastic da 6/7 F che permette di iniettare a valle il mezzo di contrasto idrosolubile. Prima dell'iniezione occorrerà verificare l'assenza di microbolle d'aria nel catetere che, spinte nella via biliare, possono alterare l'immagine radiologica-radioscopica, mimando la presenza di calcoli. La radiografia/scopia permette di valutare l'anatomia biliare, la presenza di calcoli e il regolare deflusso del mezzo di contrasto in duodeno.

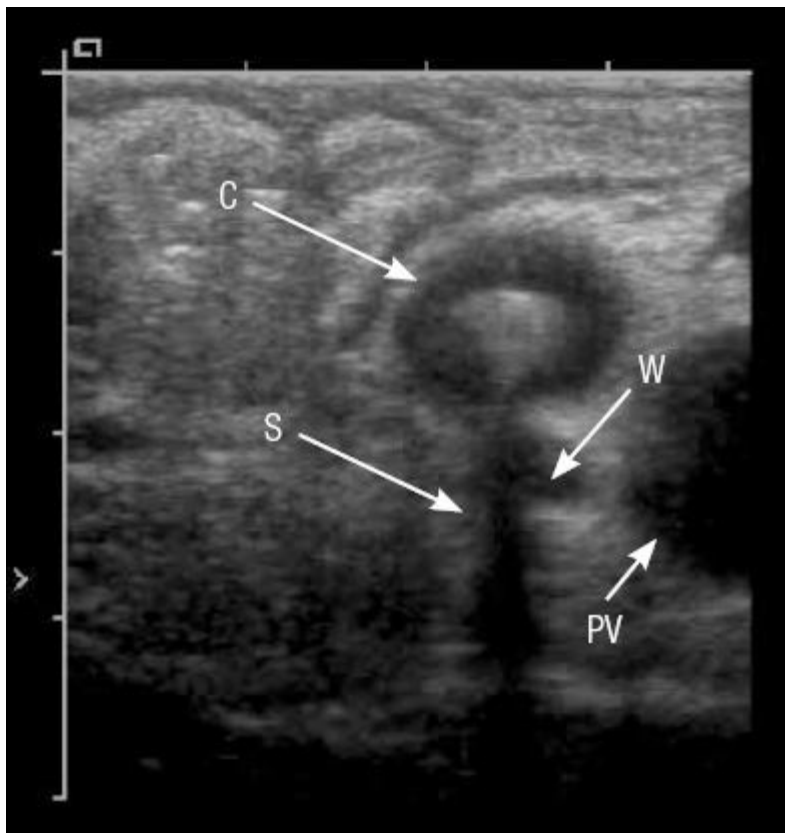


**Fig. 23.23.** Ecografia intraoperatoria di contatto in scansione trasversale sulla via biliare principale retropancreatica. Si identifica un calcolo (C) con i classici segni della semeiotica ultrasonografica: iperecogeno e con cono d'ombra (S). PV: tronco portale; W: dotto di Wirsung.

Anche se è un evento eccezionale, può essere difficile asportare tutta la colecisti, per esempio in caso di flogosi acuta associata a una posizione intraepatica; in tal caso si ricorre alla colecistectomia parziale o subtotale con apertura del lume, identificazione e legatura del dotto cistico con punto transfixo a livello infundibolare e diatermolezione dell'eventuale mucosa residua. Il letto della colecisti viene in questo caso drenato con tubi in silastic di calibro adeguato (10-12 F).

La presenza di calcoli nella via biliare, rilevati alla colangiografia, impone la bonifica attraverso il dotto cistico. In alternativa è possibile un trattamento combinato con *rendez-vous* endoscopico; il chirurgo inserisce una guida metallica a J transcistica che, superata la papilla, viene utilizzata da un endoscopio a visione laterale come guida per una sfinterotomia e la successiva rimozione transpapillare dei calcoli. Se tutti i tentativi precedenti falliscono, si può eseguire una bonifica della via biliare mediante coledocotomia longitudinale nel suo tratto sopraduodenale; attraverso questa si può introdurre un coledocoscopio e rimuovere i calcoli con il cestello di Dormia o il catetere di Fogarty. Una colangiografia di controllo verificherà l'assenza dei calcoli e il regolare deflusso del mezzo di contrasto in duodeno. L'incisione coledocica andrà suturata con

materiale monofilamento riassorbibile (per es. PDF 5-6/0). In alternativa si intuberà la via biliare con un catetere a T di Kehr di calibro adeguato in PVC (da 10 a 12 F), radiopaco, morbido. La branca superiore della T alloggia nell'epatico comune, quella inferiore nel coledoco. La via biliare verrà suturata attorno al punto di ingresso del Kehr con punti staccati. Il Kehr andrà rimosso dopo 4-5 settimane, previa una verifica colangiografica, quando cioè lo spazio pericoledocico sarà consolidato da aderenze che evitano spandimenti di bile in peritoneo.

Utilizzata in passato, è sempre più raro il ricorso alla sfinterotomia transduodenale con o senza papillo-sfinteroplastica. La tecnica è difficile, potenzialmente pericolosa, specialmente in mani non esperte per i danni che si possono arrecare al deflusso pancreatico con conseguente pancreatite postoperatoria. La coledoco-duodenostomia e l'epatico-digiunostomia su ansa alla Roux trovano indicazione prevalentemente nelle riparazioni dei danni iatrogeni della via biliare, in particolare nelle sue sezioni complete con perdita di sostanza. La prima si complica frequentemente per il facile reflusso alimentare in via biliare, per questo si preferisce utilizzare l'ansa digiunale defunzionalizzata e lunga alla Roux.

### ***Colecistectomia mininvasiva***

La colecistectomia laparoscopica nasce in Germania grazie a Kurt Semm, ginecologo e ingegnere, che sperimenta l'approccio laparoscopico per neoformazioni ovariche e miomi uterini. Nel 1980 esegue un'appendicectomia laparoscopica e, nel 1982, ne pubblica i primi risultati. Gli strumenti sono inadeguati, ma l'intervento di colecistectomia ha successo. Il chirurgo generale Muhe, influenzato dall'esperienza di Semm, utilizza uno strumentario dedicato ma rudimentale, introdotto attraverso l'ombelico. Esegue nel 1985 la sua prima colecistectomia laparoscopica, seguita da altre anche con approccio "gasless", cioè senza pneumoperitoneo.

Nell'aprile del 1986 presenta i primi risultati alla Società Tedesca di Chirurgia: non raccoglie un particolare entusiasmo e la sua viene descritta come una chirurgia di Topolino ("Micky Mouse Surgery"). Ci vorranno almeno 7 anni perché la Società Tedesca porga le scuse a Muhe riconoscendogli la paternità della colecistectomia laparoscopica. Nel 1987, il chirurgo di Lione Mouret esegue un intervento laparoscopico di viscerolisi ginecologica e colecistectomia in una donna di 50 anni. È un chirurgo esperto in laparoscopia con oltre 8.000 procedure e almeno 100 appendicectomie. Al termine della lisi pelvica, modifica la posizione della paziente in anti-Trendelenburg e inizia l'esplorazione della regione colecistica. Esegue una colecistectomia anterograda, cauterizza l'arteria cistica e seziona il dotto cistico fra clip metalliche.

All'epoca l'endoscopio non era associato alla telecamera; l'operatore era pertanto costretto a guardare il campo chirurgico direttamente dall'ottica del laparoscopio, con evidente difficoltà nei movimenti. Mouret si descrive stressato dall'intervento e dalle sue possibili ripercussioni legali, in particolare in un campo, quello della colecistectomia, in cui l'intervento tradizionale ha raggiunto la

perfezione. Il giorno dopo è costretto a rivalutare le sue perplessità: la paziente lo riceve nella sua stanza, in piedi, vestita e pronta per lasciare l'ospedale e irritata con lui perché non crede che le abbia asportato la colecisti, come promesso. L'incontro di Mouret con due chirurghi, Dubois (Parigi) e Perissat (Bordeaux) entusiasti della nuova metodica, ne consentirà sviluppo tecnologico e diffusione internazionale.

Il percorso non sarà semplice e molte, anche feroci, le opposizioni iniziali dei chirurghi tradizionali.

Oggi la colecistectomia mininvasiva è la terapia di scelta della litiasi sintomatica, lasciando alla chirurgia open le conversioni laparoscopiche o i casi più complessi.

La chirurgia laparoscopica è in continua evoluzione: aumentano le indicazioni e le patologie trattate, migliorano le strumentazioni. Di recente sono stati introdotti video e telecamere full-HD e ultra-HD (4K) con risoluzione superiore a quella dell'occhio. Sono in fase di studio monitor 3D che non richiedono occhiali dedicati e telecamere flessibili che sostituiranno le ottiche rigide da 0 e 30°, capaci di angolarsi da 0 a 100° su tutta la loro circonferenza. La strumentazione operativa è stata miniaturizzata: il calibro si è ridotto da 10 a 5 e infine a 2 mm; a seguire quello dei trocar e, ovviamente, delle rispettive incisioni cutanee.

La preparazione all'intervento richiede una profilassi antibiotica *short term* nei diabetici, anziani, portatori di protesi eccetera, 1-2 ore prima dell'induzione dello pneumoperitoneo; è necessaria anche la profilassi della trombosi venosa profonda (TVP) con eparine a basso peso molecolare nei soggetti a rischio. Di solito si posiziona un sondino nasogastrico per decomprimere stomaco e duodeno, che possono creare ostacolo, se distesi, alla visualizzazione del triangolo epatocistico, e un catetere vescicale per il monitoraggio della diuresi. Entrambi possono essere rimossi al termine dell'intervento.

La posizione degli operatori varia a seconda della Scuola chirurgica. In quella francese il paziente è supino e a gambe allargate. Fra queste si posiziona l'operatore. A sinistra l'aiuto e a destra, se necessario, l'assistente. In quella anglosassone il paziente è supino e a gambe unite. L'operatore è a sinistra del paziente, al suo fianco sinistro si pone l'assistente alla telecamera e di fronte, a destra, se necessario, il secondo assistente. La colonna laparoscopica, con tutte le strumentazioni di insufflazione della CO<sub>2</sub>, fonte luce per l'ottica e video per la telecamera, viene posta indifferentemente a destra o sinistra e gestita dal personale di sala operatoria. I monitor devono essere due, ai lati del paziente, all'incirca a livello delle sue spalle.

La prima fase dell'intervento è l'induzione dello pneumoperitoneo, per creare la camera gassosa di sicurezza nella quale inserire il primo

trocar, quello ottico. È la fase più pericolosa perché può causare danni vascolari (vasi intra- e retroperitoneali), la cui gravità dipende dal tipo (arteria/vena) e dal calibro del vaso interessato; oppure lesioni viscerali, più subdole perché possono non essere immediatamente riconosciute e causare una peritonite da perforazione intestinale nei primi giorni postoperatori, con una mortalità che supera il 15-20%.

Tre sono le tecniche utilizzate per introdurre il primo trocar, quello ombelicale:

- la tecnica *chiusa*, con l'ago di Veress inserito al margine inferiore dell'ombelico, sollevato al suo margine superiore con la mano non dominante: in questo modo si facilita il passaggio dell'ago nei piani fasciali e si allontana la parete addominale dal piano aortico. Si induce lo pneumoperitoneo fino a raggiungere la pressione intraddominale di 15 mmHg, si estrae l'ago, si incide la cute per 10 mm e si introduce il primo trocar (Fig. 23.24);
- la tecnica *aperta* o *di Hasson*, con una minilaparotomia sottombelicale di 1,5 cm e l'introduzione a vista del trocar. Le varie comparazioni in letteratura non hanno mai trovato differenze significative fra le due tecniche, anche se quella di Hasson è apparentemente più sicura perché a vista: resta tuttora una scelta di Scuola;
- la terza tecnica prevede l'introduzione *diretta*, alla cieca, del trocar ombelicale. Si solleva la parete addominale con due suture poste ai lati di un'incisione di 10 mm sottombelicale che sezioni anche il piano fasciale, in modo da facilitare la successiva introduzione del primo trocar. Il vantaggio, rispetto alla tecnica chiusa, è di avere solo una procedura alla cieca invece delle tre con ago di Veress, in sequenza: introduzione dell'ago, induzione dello pneumoperitoneo, successiva introduzione del trocar.

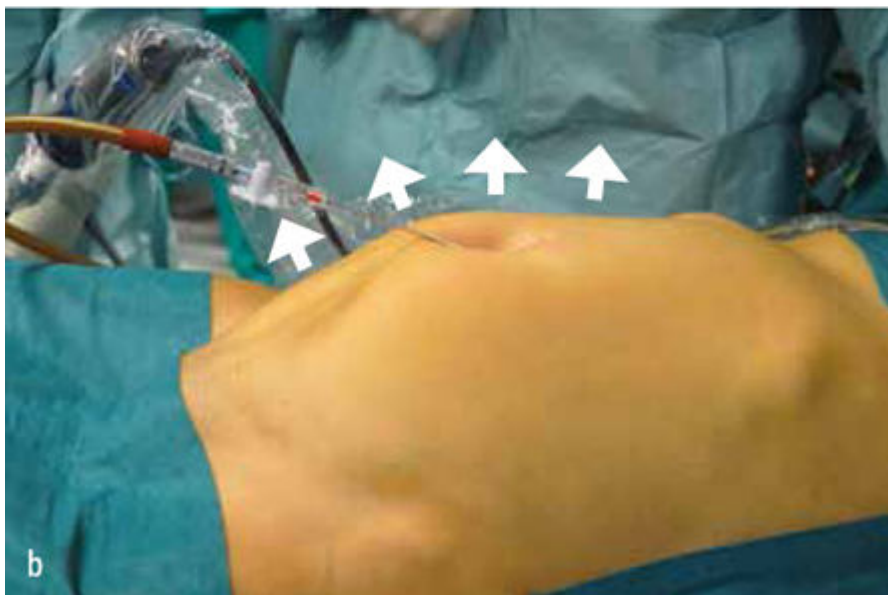


**Fig. 23.24.** Induzione dello pneumoperitoneo. (a) Introduzione dell'ago di Veress previa incisione con bisturi triangolare al margine inferiore dell'ombelico; (b) massima espansione a 15 mmHg con la parete addominale pronta per l'inserimento del primo trocar, quello ottico.

L'ombelico è il punto di ingresso ideale perché è minima la distanza fra cute e peritoneo parietale anteriore. In alcune condizioni è suggerito (pazienti con pregresse laparotomie mediane), fortemente consigliato (soggetti obesi con BMI superiore a 30) o obbligato (terzo tentativo fallito nel punto ombelicale) un differente punto di

inserzione dell'ago di Veress. È il punto di Palmer, posto a circa 3 cm dall'arcata costale sinistra, sul piano emiclaveare. Da qui verrà poi inserito un trocar da 10 mm.

L'ago, ideato in realtà da Goetze ben vent'anni prima, quindi modificato da Veress nel 1938, ha una forma caratteristica: una cannula tagliente a becco di flauto e un mandrino a punta smussa con foro laterale da cui fuoriesce la CO<sub>2</sub>.

Il mandrino supera la cannula di alcuni millimetri con meccanismo a molla, così da cedere e retrarsi se trova strutture resistenti (le fasce della parete addominale) e permetterne il taglio; per l'assenza di resistenza scatta in avanti una volta entrato in cavità addominale, evitando traumi sulle pareti delicate dei visceri (Fig. 23.25).

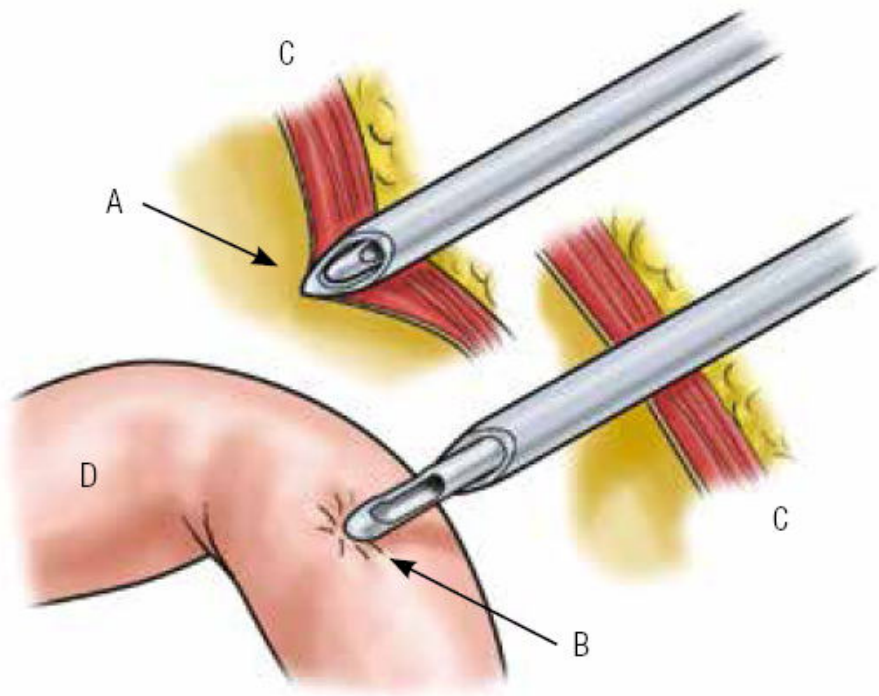


**Fig. 23.25.** Ago di Veress introdotto attraverso la parete. Durante la penetrazione, la parete addominale (C) offre una resistenza al mandrino interno il quale si retrae esponendo la punta tagliente (A) che consente di tagliare le strutture fasciali. Una volta superata la parete (C), il mandrino non trova più resistenza e riprende la sua posizione (B), impedendo all'ago di lesionare la parete del viscere (D).

Una volta introdotto in addome, si inizia a insufflare la CO<sub>2</sub> e si verifica la posizione intraperitoneale della punta del Veress: una delle tecniche più utilizzate è la registrazione della pressione endoaddominale che deve risultare molto bassa, al di sotto dei 3-5



mmHg.

Lo pneumoperitoneo si ottiene insufflando la CO<sub>2</sub>, inizialmente 1-2 L/min, fino a raggiungere una pressione endoaddominale di 15 mmHg (Fig. 23.26). Questa crea un'adeguata resistenza del piano addominale, uniformemente disteso, che favorisce l'introduzione senza rischi del trocar ombelicale; la CO<sub>2</sub> viene quindi insufflata più velocemente, 5 L/min, e la pressione endoaddominale viene mantenuta a 10-12 mmHg per tutto l'intervento. Pressioni superiori possono alterare l'emodinamica del paziente e aumentare il dolore postoperatorio. I vantaggi della CO<sub>2</sub> sono: non è combustibile, quindi è ideale per il bisturi elettrico; si riassorbe rapidamente attraverso la membrana peritoneale. Quest'ultimo rappresenta anche uno svantaggio perché, se in eccesso, il riassorbimento genera ipercarbia e acidosi respiratoria, in particolare nei pazienti con problemi cardiaci e polmonari.

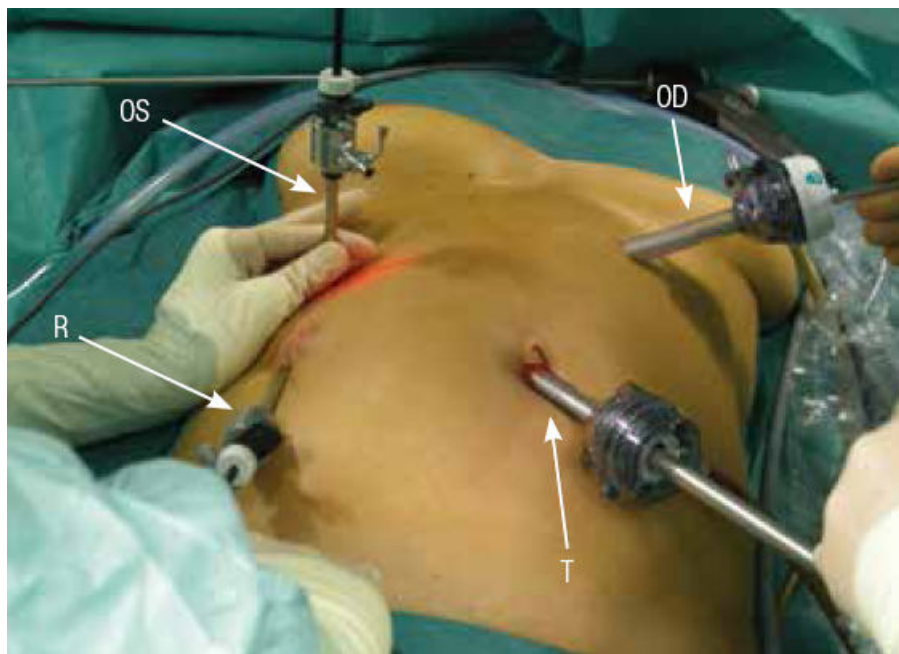


**Fig. 23.26.** Disposizione nella tecnica a 4 trocar. OS: strumento per la mano sinistra dell'operatore; OD: strumento per la mano destra; T: trocar ottico per la telecamera; R: trocar retrattore del fondo della colecisti.

Una volta introdotto il primo trocar, lo si collega alla pompa della CO<sub>2</sub> e si introduce la telecamera: si esplora tutta la cavità addominale, si verifica l'assenza di danni sui visceri, di sanguinamenti parietali, viscerali e retroperitoneali e la presenza di aderenze. Queste ultime, rarissime nei soggetti non operati, aumentano al 10-15% nei pazienti

con pregresso intervento laparoscopico, fino al 60% negli operati con incisione mediana. Gli ulteriori strumenti (tecnica a 3 e a 4 trocar) vengono introdotti sotto diretta visione della telecamera, avvalendosi anche della transilluminazione che disegna sulla cute i vasi di maggiore calibro, in particolare i vasi epigastrici superiori e inferiori. Nella tecnica a 4 trocar, oltre a quello ombelicale per la telecamera, 2 da 5 mm sono in posizione sottocostale destra e fianco destro (il primo per gli strumenti della mano sinistra dell'operatore, il secondo per il retrattore della colecisti), il quarto, sottocostale sinistro da 10 mm, per gli strumenti della mano destra dell'operatore (Fig. 23.26). Di recente sono stati prodotti trocar non taglienti che non sezionano ma dissociano le strutture mentre vengono inseriti nell'addome. Questi riducono i sanguinamenti delle porte di ingresso e il dolore postoperatorio.

Il paziente viene quindi messo in posizione anti-Trendelenburg e ruotato verso sinistra per raccogliere le anse intestinali in fossa iliaca e fianco sinistro, liberando lo spazio sottoepatico.

La corretta esposizione del triangolo di Calot si ottiene mediante retrazione in alto del fondo della colecisti con una pinza a scatto e blocco del suo morso (Fig. 23.27). Si inizia la dissezione all'ilo epatico per identificare l'arteria cistica, il dotto cistico e la via biliare principale. L'intervento è di solito condotto con tecnica retrograda, ovvero si mobilizza la colecisti dal suo letto epatico a partire dall'infundibolo solo dopo la sezione e il clippaggio dell'arteria cistica e del dotto cistico. A tale scopo molti autori preferiscono clip non metalliche in materiale plastico e con blocco a scatto, di calibro

adeguato (tipo Hem-o-Lock®). Completata la mobilizzazione, la colecisti viene introdotta in un sacchetto di plastica (*endobag*) ed estratta, dopo aver rimosso il trocar sottocostale sinistro da 10 mm, sotto controllo della telecamera ombelicale. Altri autori utilizzano la porta ombelicale. Il sacchetto riduce i rischi della contaminazione settica degli accessi addominali e della cavità peritoneale, che aumentano se si verificano lacerazioni accidentali della parete colecistica con fuoriuscita di bile e calcoli. Questi ultimi sono tutti da recuperare perché infetti per definizione e nucleo di contaminazione della regione operata. Al termine dell'intervento si verifica l'assenza di sanguinamento alla rimozione di tutti i trocar e si suturano le fasce nei punti di ingresso da 10 mm per evitare eventuali laparoceli. Questi ultimi sono pericolosi proprio per le dimensioni esigue della porta erniaria che possono strangolare l'ansa, anche con meccanismo tangenziale, quindi senza occlusione del lume, caratteristica delle ernie di Richter.

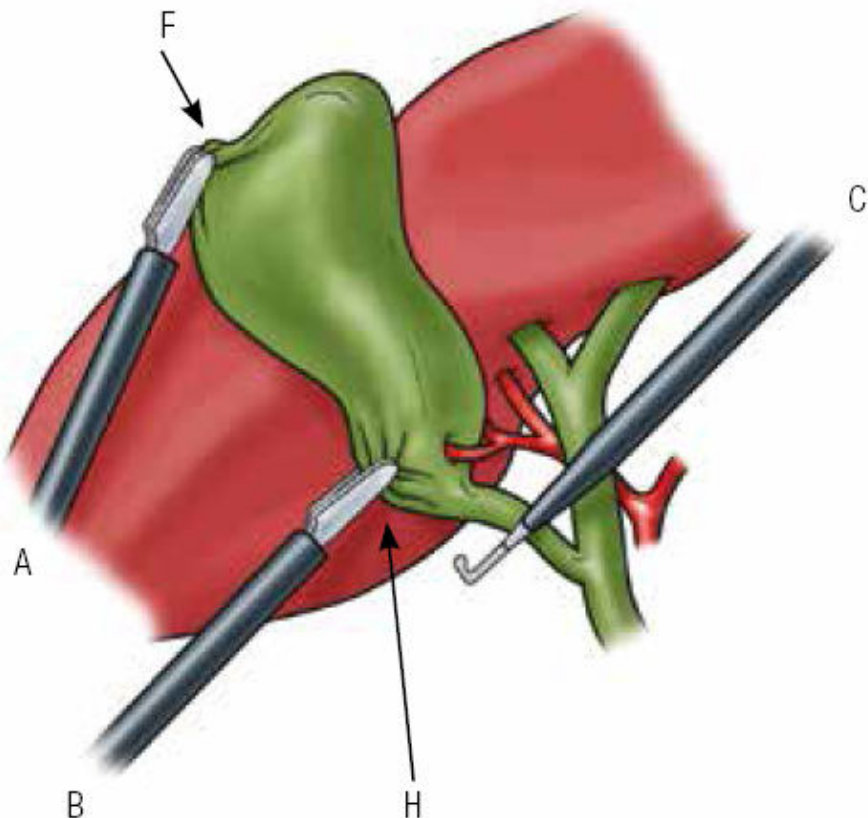


**Fig. 23.27.** Disposizione degli strumenti laparoscopici durante l'esposizione del triangolo di Calot. A: pinza con morso bloccato per la trazione in alto del fondo della colecisti (F); B: pinza sinistra dell'operatore che esercita una delicata trazione sulla tasca di Hartman (H) in modo da tendere il dotto cistico e aprire il triangolo di Calot; C: strumento operatore della mano destra, in questo caso rappresentato da un uncino.

## Colecistite acuta

### Quadro clinico

La colecistite acuta rappresenta una delle possibili evoluzioni sfavorevoli della litiasi della colecisti, per l'impegno protratto di un calcolo nell'infundibolo-cistico (Fig. 23.28), cui fanno seguito l'ipertensione endoluminale, la flogosi parietale e la possibile progressione verso la necrosi ischemica per eccessiva distensione della parete, quindi la sovrapposizione batterica (*idrope* e successivo *empiema*) fino alla perforazione con peritonite localizzata (ascesso sottoepatico, Fig. 23.29) o diffusa.

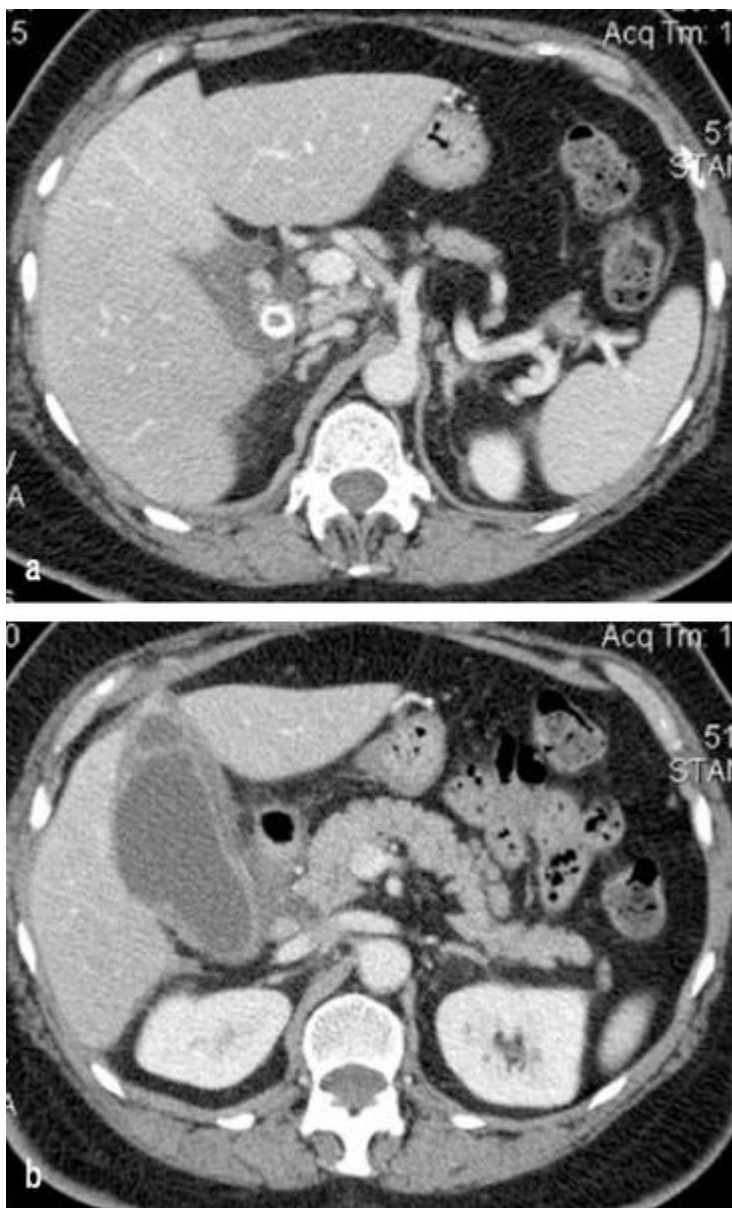


**Fig. 23.28.** Colecistite acuta da calcolo incuneato nell'infundibolo. (a) Si osserva il calcolo incuneato con liquido pericolecistico, maggiormente evidente in (b), dove il fluido si accumula in particolare a livello del fondo della colecisti.

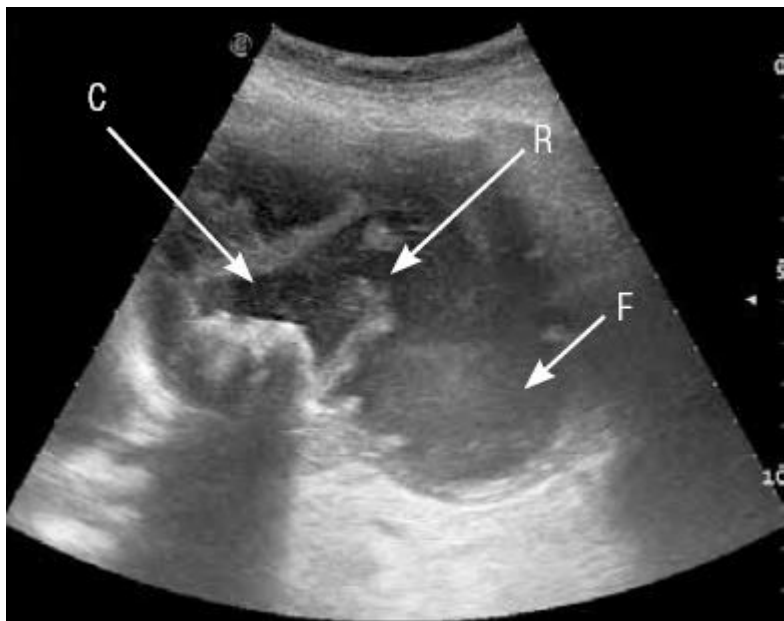


**Fig. 23.29.** Colecistite acuta litiasica con trattamento conservativo domiciliare protratto. La paziente, ultranovantenne, presenta la rottura della colecisti e un ascesso grossolano sottoepatico che viene drenato per via percutanea. C: calcoli multipli nel lume della colecisti; F: raccolta purulenta pericolecistica; R: punto di rottura della parete della colecisti.

In alcuni casi la necrosi ischemica favorisce lo sviluppo di una flora batterica gas-produttore che dà origine a una *colecistite enfisematosa* (Fig. 23.30); il gas si livella all'altezza del lume della colecisti o ne disegna le pareti per uno sviluppo intramurale. Se il dotto cistico si ricanalizza può comparire l'*aerobilia* che disegna le vie biliari intra- ed extraepatiche, rilevata da tutte le metodiche di imaging, a partire dalla semplice radiografia diretta dell'addome (Fig. 23.31).



**Fig. 23.30.** (a) TC che dimostra la rottura della parete della colecisti da colecistite acuta alitiasica; (b) le pinze del chirurgo vengono introdotte, allargandola, attraverso la perforazione.

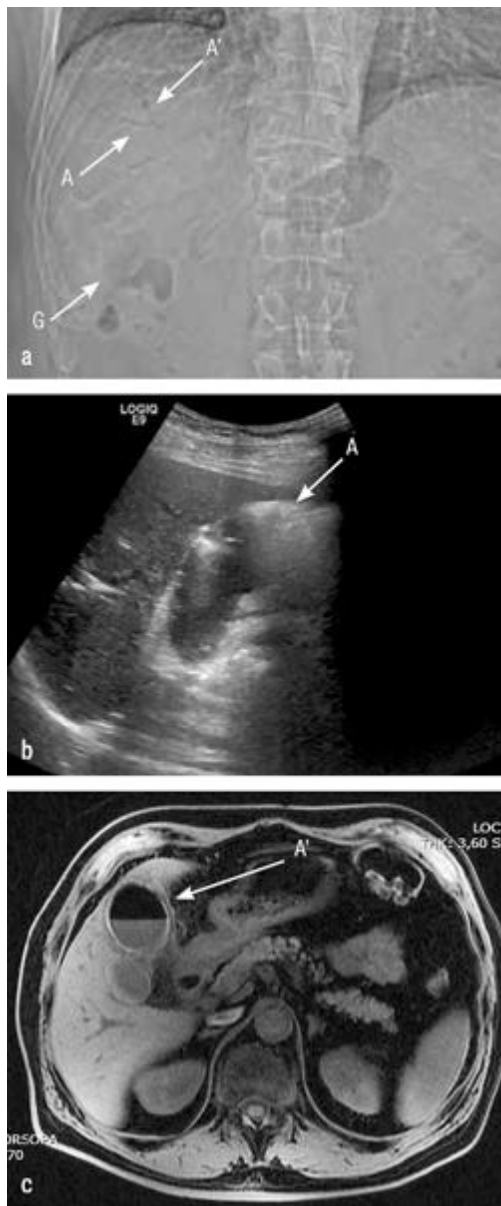


**Fig. 23.31.** (a) Scout TC in un paziente con colecistite acuta enfisematosa e aerobilia associata. A-A': aria nelle diramazioni periferiche della via biliare intraepatica; G: aria nella colecisti, non livellata per la posizione clinostatica del paziente; (b) scansione ecografica in paziente con colecistite enfisematosa; da notare la bolla aerea (A) all'interno del lume colecistico, confermata in (c) dalla RM (A').

Quella descritta è la forma *litiasica*, la più frequente. Più rara e insidiosa quella *alitisica*, circa il 10% delle colecistiti, a genesi multifattoriale, in particolare l'*inspissatio* della bile che ostruisce il dotto cistico con sabbia/fango biliare. L'ipertensione endoluminale



determina un'ischemia parietale ed è più frequente, rispetto alla forma litiasica, l'evoluzione verso la necrosi ischemica, la gangrena e la perforazione. Colpisce spesso i pazienti immunodepressi anziani fragili, in particolare se ricoverati in Terapia Intensiva per chirurgia maggiore, ustioni o comunque con decorsi complicati e prolungati. In questi casi il digiuno e il ricorso alla terapia parenterale totale prolungata impongono un lungo periodo di adinamia della colecisti. La diagnosi è più difficile per la scarsa collaborazione dei pazienti nel riferire i sintomi, in particolare se sottoposti a ventilazione meccanica o a depressione farmacologica della coscienza. Una febbre di difficile spiegazione, una leucocitosi neutrofila e una scarsa obiettività caratterizzano il quadro clinico, per cui è bene sospettarla di principio in qualsiasi paziente che sviluppi una sepsi di incerta origine. Il ritardo diagnostico è fatale in circa il 65% dei pazienti per una precoce evoluzione verso la perforazione; se prontamente riconosciuta e trattata, la mortalità da colecistite acuta alitiasica crolla al 7%. La diagnosi deve essere pertanto precoce, così come la terapia.

I sintomi sono quelli già descritti della colica biliare, associati ai segni della flogosi: nausea, vomito, dolore epigastrico o all'ipocondrio destro con irradiazione posteriore in alto verso la scapola, la cui durata supera le 4 ore, ma anche febbre, tachicardia e un'irritazione peritoneale per l'infiammazione della sierosa colecistica. Il segno tipico è una difesa localizzata in regione sottocostale destra riassunta nel segno di Murphy: un brusco arresto inspiratorio di difesa provocato dall'esacerbarsi del dolore quando il fondo della colecisti viene a contatto con le dita della mano che palpano al di sotto dell'arcata costale destra. Questo segno può mancare, sostituito dalla percezione di una massa in regione colecistica, dolorabile alla palpazione profonda, fino a quadri di peritonite e difesa generalizzata nelle forme perforate.

Nel 2007, nella Consensus Conference di Tokyo, rivista nel 2013, sono state definite le linee guida e i criteri clinici con cui graduare la colecistite acuta:

■ **I grado – Colecistite lieve:** insorge in un soggetto sano, senza segni di disfunzione di apparato, caratterizzata da modifiche infiammatorie della parete della colecisti e che trova nella colecistectomia precoce la terapia corretta e a basso rischio.

■ **II grado – Colecistite moderata:** i segni classici della colecistite si associano a una delle seguenti alterazioni:

- leucocitosi neutrofila elevata (oltre 18.000/mm<sup>3</sup>);
- massa palpabile in tensione nel quadrante addominale superiore destro;
- inizio dei dolori da oltre 72 ore;



- segni locali di flogosi (colecistite gangrenosa, enfisematosa, raccolta pericolecistica, ascessi epatici, peritonite biliare).

■ **III grado – Colecistite severa:** la colecistite acuta di II grado si aggrava con uno o più segni di disfunzione di apparato:

- cardiovascolare → ipotensione che richiede trattamento con dopamina  $> 5 \mu\text{g/mL/min}$  o qualsiasi dose di noradrenalina;
- neurologica → riduzione del livello di coscienza;
- respiratoria →  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ;
- renale → oliguria e aumento della creatininemia  $> 2 \text{ mg/dL}$ ;
- epatica →  $\text{PT-INR} > 1,5$ ;
- ematologica → piastrinemia ridotta  $< 100.000/\text{mm}^3$ .

Se è presente anche colestasi o ittero, oltre alla litiasi delle vie biliari, deve essere sospettata la *sindrome di Pablo Luis Mirizzi*, chirurgo argentino (1893-1964) noto per l'introduzione dello studio colangiografico intraoperatorio. Si tratta della compressione *ab extrinseco* della via biliare da parte di una reazione infiammatoria acuta o cronica iperplastica della tasca di Hartmann o della regione infundibulo-cistica, occupata da un calcolo (Mirizzi tipo I sec. McSherry). La compressione determina una erosione/necrosi della parete e una fistolizzazione con la via biliare (Mirizzi tipo II sec. McSherry) (Fig. 23.32). La forma cronica iperplastica della sindrome di Mirizzi ha un andamento più subdolo e determina una colestasi fino all'ittero simile a quello delle neoplasie delle vie biliari, da cui non sempre è agevole differenziarla se non fosse per la storia infettiva che la caratterizza (colangiti pregresse o in atto) (Fig. 23.33). Occorre sottolineare la difficoltà che tale condizione può creare nell'identificazione degli elementi dell'ilo epatico in corso di colecistectomia. La flogosi attira la colecisti alla via biliare, la fonde con essa ed è molto difficile identificare il dotto cistico. In questi casi la laparoscopia è controindicata e le difficoltà possono essere presenti anche in caso di chirurgia tradizionale, open, tanto che alcune volte occorre limitare l'intervento a una colecistectomia parziale, mentre in altre si deve ricorrere a una epatico-digiunostomia su ansa alla Roux.

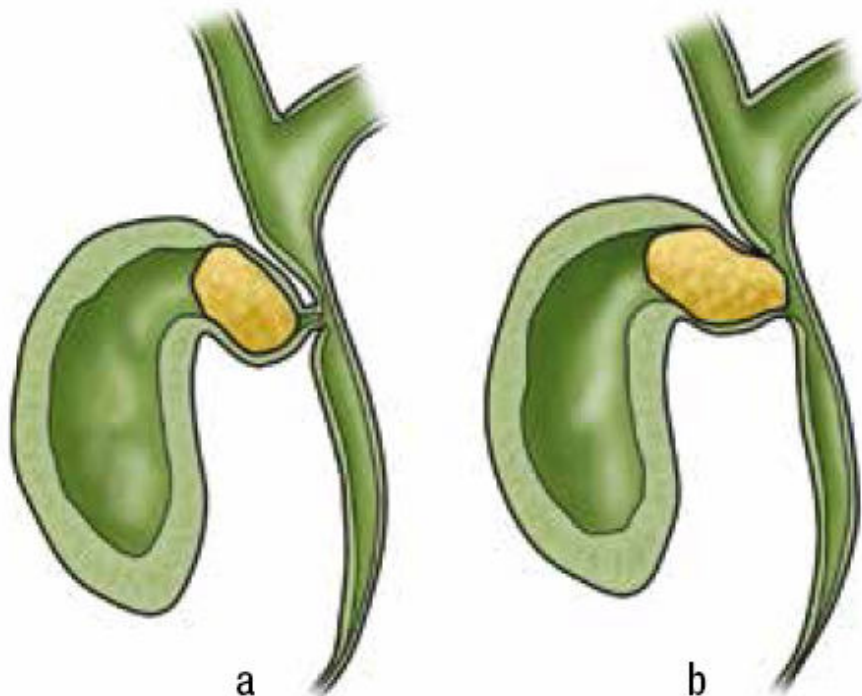


**Fig. 23.32.** Sindrome di Mirizzi. (a) Il calcolo determina una compressione mediata dalla parete dell'infundibolo e del cistico sulla via biliare principale (Mirizzi tipo I); (b) si osserva l'erosione della parete della colecisti e della via biliare con formazione di un tramite fistoloso cronico (Mirizzi tipo II).

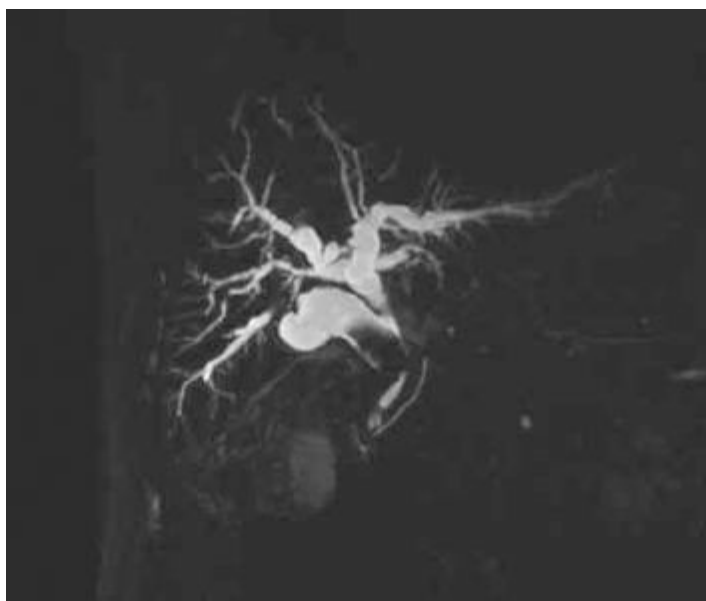


**Fig. 23.33.** Colangio-RM che mostra una compressione della parete dell'epatico

comune da parte di un grosso calcolo infundibolare. Le vie biliari a monte appaiono dilatate.

## Diagnosi

La diagnosi differenziale della colecistite acuta va posta con tutte le malattie infiammatorie che determinano dolore acuto nell'epigastrio e nell'ipocondrio destro: diverticolite dell'angolo colico destro e del trasverso, appendicite sottoepatica, infezioni focali del rene (ascessi, infarti), pancreatite acuta, ascesso epatico, polmonite basale destra eccetera.

Gli esami di laboratorio, normali nella colica biliare, rilevano qui un aumento della VES, della PCR, dei globuli bianchi con leucocitosi neutrofila. Più raro il movimento delle transaminasi per il coinvolgimento del tratto di fegato adiacente al letto della colecisti. L'elevazione degli enzimi della colestasi deve far pensare al passaggio di calcoli nella via biliare e conseguente colangite, oppure alla sindrome di Mirizzi. In ogni caso è buona norma verificare i livelli di amilasi e lipasi per la diagnosi differenziale con la pancreatite acuta a eziologia biliare.

La diagnosi strumentale parte da un'ecografia eseguita da personale esperto, capace di identificare sia la litiasi "bloccata" in regione infundibolare-cistica, sia la distensione della colecisti e i segni di progressiva sofferenza della parete. Questi vanno dall'ispessimento parietale, oltre 5 mm, alla presenza di fluido pericolecistico, al dolore evocato dalla pressione della sonda sul fondo della colecisti (*segno di Murphy ecografico*), fino alla perforazione con interruzione dell'integrità del viscere. Estremamente più vaghi i segni della colecistite acuta alitiasica, talvolta rappresentati in fase iniziale dalla sola distensione della colecisti. La scintigrafia con HIDA dimostra l'assenza di tracciante nella colecisti per il blocco meccanico del dotto cistico. La TC segue l'esame ecografico e offre un quadro spaziale migliore della regione sottoepatica e delle possibili ripercussioni locali della flogosi colecistica, ma deve essere utilizzata solo nelle forme complesse in quanto l'ecografia è sufficiente a porre diagnosi e indicazione all'intervento. La colangio-RM è indicata in tutte le forme associate a colestasi per differenziare sindrome di Mirizzi, litiasi della via biliare e neoplasie delle vie biliari per le forme croniche.

Una volta posta la diagnosi e iniziata la terapia antibiotica ad ampio spettro (in oltre il 50% dei casi la bilicoltura è positiva per una flora mista con *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* ecc.), il paziente deve essere sottoposto a intervento chirurgico.

## Terapia

È preferibile operare precocemente, entro le 72 ore dall'esordio clinico della malattia: in questo lasso di tempo l'approccio laparoscopico è più semplice perché:

- non si sono ancora sviluppate aderenze che ostacolano il riconoscimento delle strutture biliari e vascolari all'ilo;
- vi è un minor ricorso alla conversione open, comunque elevato rispetto alla colecistectomia semplice (20% e oltre);
- si evitano le possibili evoluzioni complesse della malattia con perforazione e sviluppo di ascessi sottoepatici.

Rispetto all'intervento per colelitiasi non complicata, è più difficile riconoscere le strutture nel triangolo epatocistico e un'eventuale colangiografia intraoperatoria, attraverso il dotto cistico o transcolecistica, può aiutare nel definire l'anatomia dell'ilo ed evidenziare calcoli nella via biliare.

Il riscontro di litiasi della via biliare impone la sua bonifica mediante cateteri introdotti per via transcistica o dopo coledocotomia. In caso di fallimento, si può ricorrere a una ERCP intraoperatoria tradizionale o con la tecnica del *rendez-vous*: la guida metallica è introdotta dal chirurgo per via transcistica e utilizzata dall'endoscopista per procedere alla sfinterotomia. Un'ulteriore possibilità prevede l'introduzione dello sfinterotomo da parte del chirurgo per via transcistica e il controllo endoscopico della successiva sfinterotomia. La scelta di bonificare la via biliare nei giorni successivi con una ERCP operativa espone comunque al rischio di un fallimento e alla necessità di procedure ben più complesse. La scelta terapeutica varia a seconda del calibro della via biliare e delle dimensioni del calcolo; talvolta è sufficiente il semplice lavaggio della via biliare associato a un miolitico dello sfintere dell'Oddi, in particolare per calcoli di piccole dimensioni (2-3 mm), che comunque tenderebbero a passare spontaneamente in duodeno; sono necessarie manovre più complesse per calcoli di dimensioni maggiori in vie biliari dilatate.

Durante l'intervento di colecistectomia open, per fallimento dell'approccio laparoscopico o di scelta per interventi pregressi o complicanze segnalate dall'ecografia e dalla TC, il chirurgo può incontrare difficoltà locali tali da costringerlo a limitare l'intervento a una colecistectomia parziale o a un semplice drenaggio colecistostomico.

La colecistostomia percutanea può essere la prima scelta per temporizzare l'intervento in pazienti anziani, defedati, ad alto rischio chirurgico. In tal caso la manovra, eseguita con guida ecografica, consente nel 95% dei casi il posizionamento in colecisti di un catetere pigtail da 10-12 F con passaggio percutaneo transepatico intercostale o sottocostale destro. La manovra è palliativa, ritarda l'intervento chirurgico e permette di riequilibrare il paziente per operarlo in condizioni cliniche più favorevoli (Fig. 23.34). Il drenaggio percutaneo è indicato per esempio nella colecistite acuta alitiasica, in presenza di complicanze, con e senza calcoli, come gli ascessi e le rotture della colecisti con ascesso saccato sottoepatico.

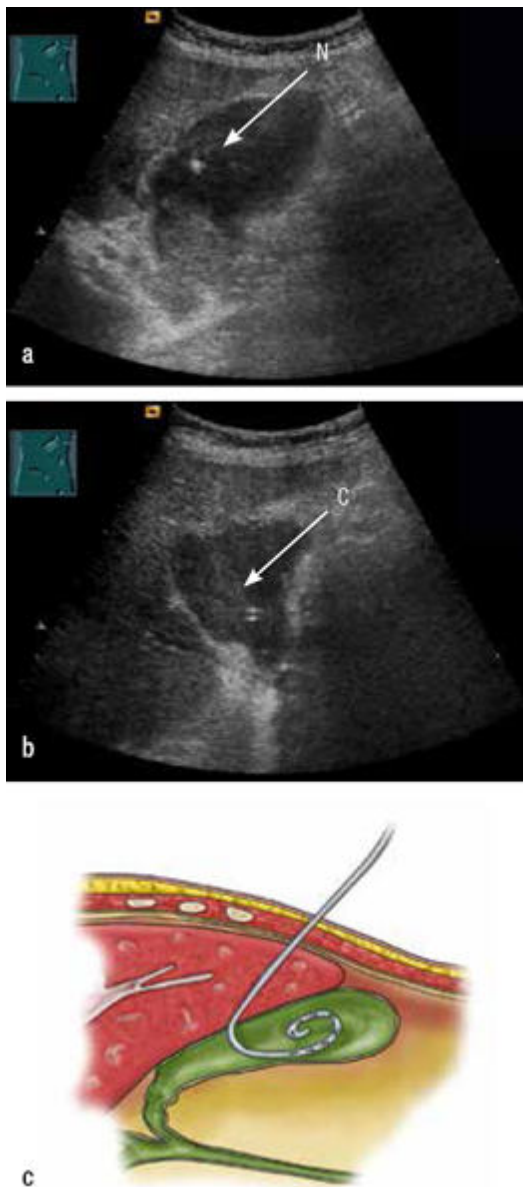


**Fig. 23.34.** (a) Colecistite acuta alitiasica con bile infetta al suo interno. N: ago da 18 G introdotto per via intercostale e con passaggio transepatico (attraverso il segmento V del fegato); (b) catetere colecistostomico; (c) colecistostomia percutanea.

L'evacuazione immediata del pus riduce il rischio di contaminazione del successivo campo operatorio, tradizionale o mininvasivo.

Fra le sequele della colecistectomia in senso lato e, più frequenti, della colecistite acuta, vi sono le lesioni delle vie biliari, riconosciute all'intervento in meno del 25% dei casi, e quelle vascolari che possono comportare stenosi ischemiche dell'albero biliare extraepatico, anche a distanza di mesi/anni dall'intervento. I danni biliari

vanno dal mancato riconoscimento di un dotto accessorio di Luscka, alla sezione di dotti aberranti dei segmenti di destra, alla dislocazione accidentale di clip mal posizionate sul dotto cistico fino a lesioni dell'epatocoledoco e del dotto epatico destro (clip stenosanti o occludenti, sezioni minime, ampie o complete della via biliare). Queste richiedono un intervento da parte di chirurghi esperti, capaci di identificarle e ripararle fino a dover ricorrere a derivazioni biliodigestive su ansa defunzionizzata alla Roux. È pertanto consigliato, nella difficoltà, drenare lo spazio sottoepatico, eventualmente la via biliare, con un tubo a C transcistico o un tubo di Kehr (se la lesione è della via biliare principale), e affidare successivamente il paziente al centro chirurgico di riferimento.

Le lesioni vascolari si dividono in arteriose e venose. Le prime interessano di solito il ramo destro dell'arteria epatica con un'emorragia difficile da controllare e che costringe spesso alla conversione. In caso di substenosi o stenosi da mal posizione delle clip, l'ischemia può decorrere a lungo silente: in un recente lavoro autoptico, ben il 7% dei soggetti asintomatici, sottoposti in precedenza a colecistectomia laparoscopica, presentavano un danno occludente dell'arteria epatica destra. In tutti gli altri casi si determina invece un'ischemia parietale della via biliare con successiva stenosi più o meno estesa. Più grave il danno portale, con meno di 20 casi riportati in letteratura e una mortalità che supera il 50% dei casi per emorragie non controllabili o infarti estesi del parenchima epatico.

Le lesioni laparoscopiche sono classificate in base alla gravità (Fig. 23.35a-d) e nel 2003 Way e Stewart le hanno divise in quattro categorie:

- la I è rappresentata dalle lesioni del dotto cistico e dalle minime incisioni della via biliare;
- la II si riferisce ai danni marginali, più o meno estesi, della via biliare, con riduzione del suo calibro, e ai danni da clip (substenosi, stenosi complete);
- la III è rappresentata dalla sezione completa della via biliare a vari livelli: coledoco, epatico comune o rami destro e, raramente, sinistro (Fig. 23.36);
- la IV categoria raccoglie gli errori di identificazione del dotto cistico, confuso con il ramo epatico destro o dell'arteria cistica con il ramo destro dell'arteria epatica.

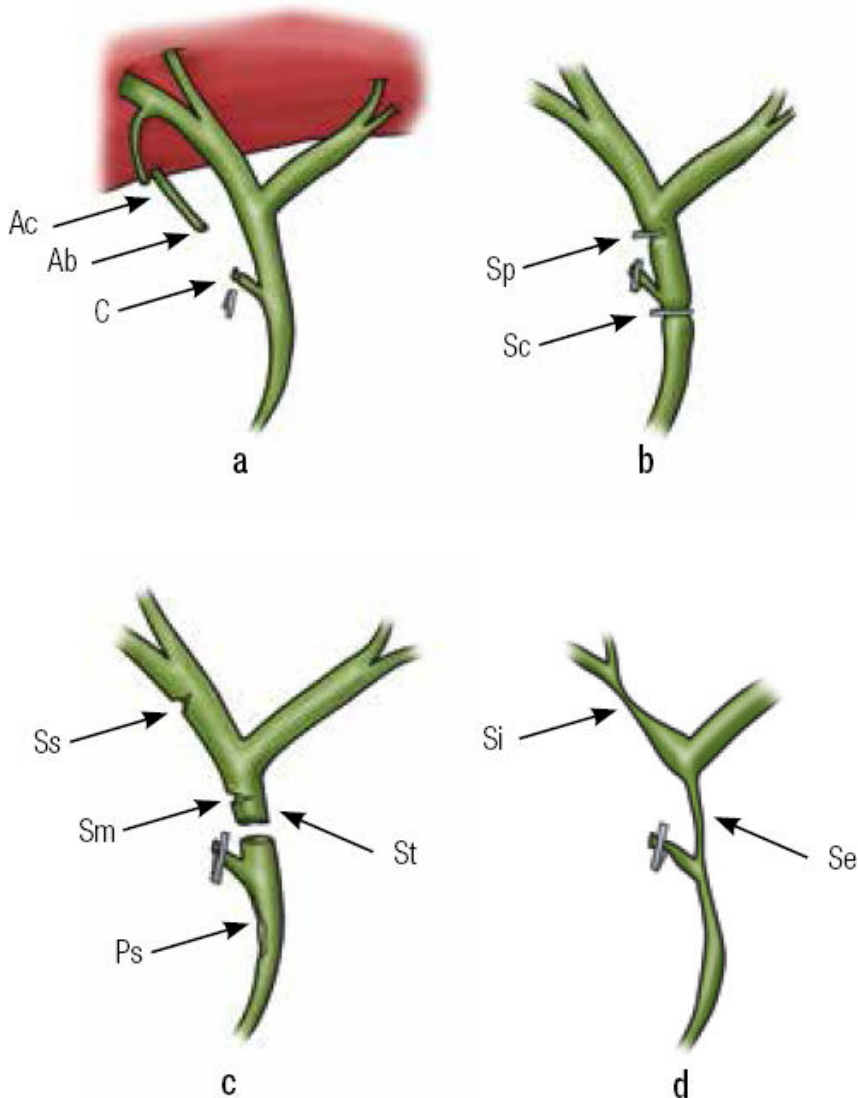


**Fig. 23.35** (a) Dotto accessorio di Luscka (Ac) pervio. Ab: dotto aberrante del lobo destro; dislocazione di una clip dal moncone del cistico (C); (b) malposizionamento delle clip con stenosi parziale (Sp) e sezione totale della via biliare principale (Sc); (c) lesioni marginali piccole (Ss), medie (Sm) e totali (St) delle vie biliari extraepatiche; lacerazione laterale e lunga della via biliare (Ps); (d) stenosi da lesione ischemica delle vie biliari che interessano il dotto epatico comune (Se) e uno o entrambi i dotti principali (Si).

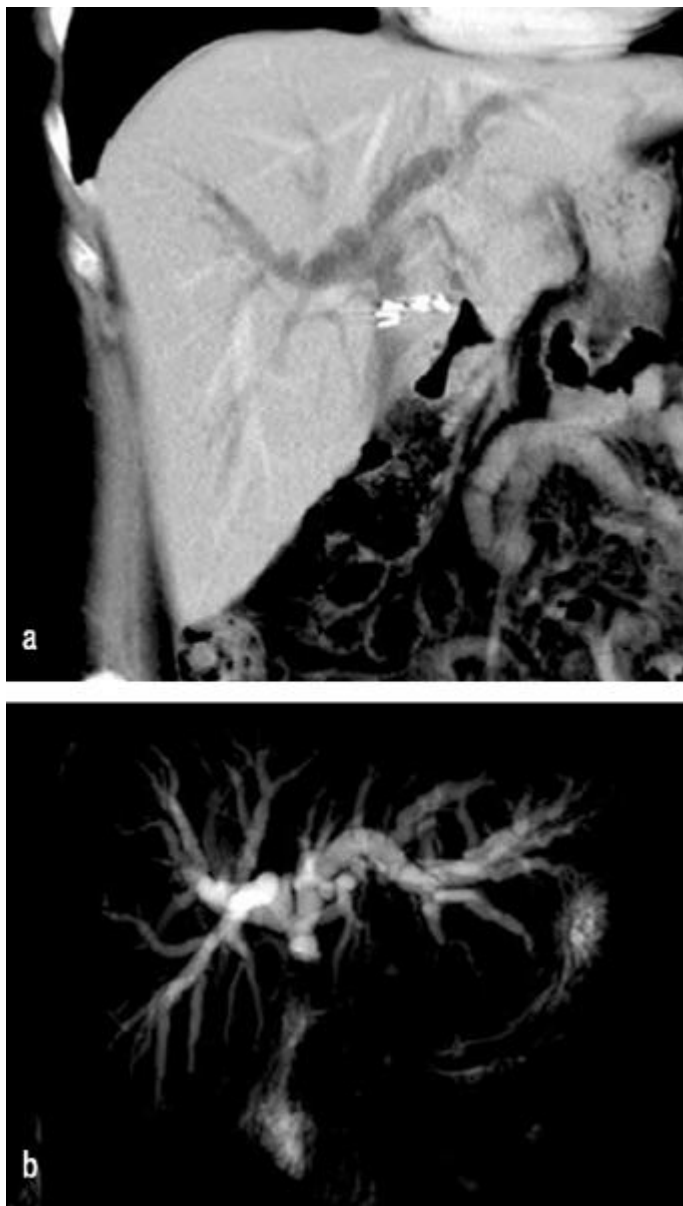


**Fig. 23.36.** (a) TC con ricostruzione frontale di danno iatrogeno della via biliare principale con sezione completa del dotto epatico comune fra tre clip, due a monte e una a valle; si osserva la dilatazione marcata di tutto l'albero biliare; (b) colangio-RM della stessa paziente che conferma lo stop completo a livello del dotto epatico a circa 15 mm dalla biforcazione.

Le stenosi ischemiche tardive sono graduabili in base alla sede e all'estensione: dalle più semplici della via biliare principale, corte o lunghe (> 5 mm), alle più complesse che coinvolgono la biforcazione o i rami principali e segmentari.



Fra le ostruzioni meccaniche dell'intestino, l'ileo biliare è raro, circa il 2% dei casi. È causato dal passaggio di un calcolo, attraverso un tramite fistoloso, dalla colecisti al lume intestinale. Il tratto più frequentemente interessato è il duodeno: da qui il calcolo, spinto dalla peristalsi, in base alle dimensioni viene espulso con le feci o può bloccarsi nel segmento gastroduodenale, fino al Treitz (*sindrome di Bouveret*).

### Quadro clinico

L'ostacolo, alto, provoca vomito rapido e incoercibile. Passato il Treitz, il successivo stop è a livello della valvola ileocecale o comunque di qualunque tratto del tenue e del colon che abbia un lume ristretto (pregresse anastomosi, malattia di Crohn, briglie aderenziali, angolazioni da precedenti interventi ecc.). Più rara la fistola diretta con l'angolo colico destro. La fistola enterica è favorita da calcoli di grosse dimensioni che provocano un danno cronico, da frizione, della parete colecistica con flogosi cronica, ischemia parietale ed erosione/necrosi. Dopo il passaggio del calcolo, la fistola può rimanere pervia o chiudersi spontaneamente; in tal caso resterà a sua testimonianza una tenace aderenza fra colecisti e viscere. L'intervento di colecistectomia sarà in tal caso più complesso, con rischio di lacerazioni viscerali durante la mobilizzazione dalle strutture circostanti.

### Diagnosi

Posta la diagnosi di ileo meccanico (distensione addominale in caso di blocco ileale distale; nausea e vomito incoercibile nel blocco duodenale), la sua natura biliare può essere sospettata per l'anamnesi positiva per pregresse coliche biliari o di colecistiti trattate conservativamente. Talvolta non è rilevabile alcun episodio specifico e l'ileo biliare rappresenta l'esordio della malattia litiasica. La radiografia diretta dell'addome, eseguita in ortostatismo alla ricerca dei classici livelli idroaerei dell'ileo meccanico, offre quadri tipici nel 20% circa dei casi, con livello idroaereo nella colecisti e aerobilia diffusa; questo se la fistola è pervia e se il dotto cistico è pervio; oppure la visualizzazione diretta di un calcolo radiopaco in sede anomala, duodenale o in fossa iliaca destra. La distensione delle anse con livelli idroaerei colpisce il tratto a monte dell'ostruzione e la clinica varia da un dolore mesogastrico continuo a un dolore crampiforme giustificato dall'intermittenza dell'ostruzione del calcolo mobile (con meccanismo "ball valve").

Agli ultrasuoni la colecisti si presenta con pareti ispessite, il lume può

essere privo di calcoli. La diagnosi di ileo biliare è in tal caso facilitata se la litiasi della colecisti era nota nei pregressi esami ecografici. La bile colecistica è densa e presenta un livello idroaereo. L'aerobilia intra- ed extraepatica completa il quadro ecografico. Con operatori esperti è possibile anche individuare la sede della stenosi e visualizzare il calcolo ostruente. La TC è spesso risolutiva, dimostrando contemporaneamente i tre segni che compongono la *triade di Rigler*: aerobilia, distensione del tenue con livelli e visione diretta del calcolo, facilitata da un'elevata percentuale di calcio.

## Terapia

In oltre il 90% dei casi falliscono i tentativi suggeriti in letteratura di terapia mininvasiva (litotrixxia percutanea, endoscopia operativa) e si rende quindi necessario l'intervento. Il chirurgo è qui chiamato a risolvere tre problemi:

- l'ostruzione meccanica;
- la malattia colecistica;
- la fistola bilioenterica.

La fistola di solito non costituisce un problema urgente; lo è invece l'*ostruzione*, che è pertanto prioritaria. In caso di stenosi alla valvola ileocecale si esegue una tomia longitudinale sul tenue a monte, si estrae il calcolo e si chiude la tomia con sutura trasversale per evitare cicatrici stenosanti. Lo stesso può essere fatto se il calcolo è bloccato al Treiz o lungo il duodeno, con tomie rispettivamente digiunali e gastriche. Raramente è richiesta una resezione intestinale per i danni parietali irreversibili provocati dal calcolo stenosante.

La colecistectomia può essere programmata successivamente. Le fistole infatti si chiudono in modo spontaneo nella gran parte dei casi ed è rara la recidiva dell'occlusione. L'intervento in due tempi riduce la morbidità di una colecistectomia effettuata in ambiente non più flogistico, e in particolare i danni sulla via biliare e sul duodeno.

L'approccio chirurgico simultaneo può essere indicato nei soggetti in cui l'ileo meccanico si associa a una colangite acuta, che obbliga il chirurgo a risolvere ileo meccanico e fistola, causa della sepsi.

## Innovazioni tecnologiche e nuovi approcci mininvasivi

La litiasi della colecisti è tuttora un terreno sperimentale per nuovi approcci mininvasivi. Si è accennato alla riduzione di calibro delle telecamere (da 10 a 5 mm) e della strumentazione (da 5 a 2 mm) e delle relative incisioni cutanee e muscolo-fasciali. Tuttora in fase di validazione la SILS (Single Incision Laparoscopic Surgery), nel caso specifico la SILC, dove C è acronimo di *cholecistectomy*, introdotta per primo da Navarra nel 1997. Egli utilizzò l'accesso sottomelicale per introdurre due trocar, quindi con tre suture di trazione epatica e/o colecistica transaddominali, per esporre l'area colecistica.

L'industria medica ha ottimizzato dispositivi dedicati, in parte derivati

dalla tecnica *hand assisted*, ovvero dai port in gel utilizzati per introdurre la mano dell'operatore in addome e facilitare la laparoscopia oncologica. Questi dispositivi, più larghi e multicanale (*multiport*), consentono l'introduzione simultanea di più strumenti (Fig. 23.37). Nel tempo la disposizione degli strumenti è passata da una visione triangolare, tipica della laparoscopia, a quella coassiale, a quella incrociata con strumenti rettilinei e, di recente, a strumenti curvilinei. Nella visione incrociata gli strumenti a destra del campo ottico vengono manovrati con la mano sinistra e viceversa. Le critiche mosse a questa metodica, in fase di sperimentazione randomizzata in molti istituti di riferimento, sono:

- tempi chirurgici maggiori rispetto alla colecistectomia laparoscopica;
- *learning curve* più lunga;
- necessità di strumenti flessibili e angolati per cui aumenta il rischio di contatto e di collisione durante la procedura;
- scarsa esposizione del triangolo epatocistico.



**Fig. 23.37.** Tecnica mininvasiva SILS con approccio percutaneo unico attraverso un dispositivo dedicato multiport ombelicale.

I vantaggi ipotizzati sono principalmente due: un risultato estetico migliore e un minor dolore postoperatorio.

In realtà, non sempre il dolore è ridotto ed è ipotizzabile un numero maggiore di laparoceli ombelicali. Quindi la procedura, di per sé

attrattiva, deve tuttora dimostrare tutte le sue reali potenzialità. L'ulteriore evoluzione è l'assenza di incisioni cutanee, rappresentata dalla NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery), introdotta da Reddy e Rao nel 2004. L'accesso alla regione sottoepatica avviene con strumenti introdotti per via transvaginale (maggiormente utilizzata in Occidente) o transorale (maggiormente utilizzata in Oriente, transgastrica o addirittura transcolica). Il punto d'ingresso transgastrico è al terzo distale dello stomaco, sulla sua parete anteriore, evitando lesioni dei vasi gastroepiploici. A dispetto di un iniziale entusiasmo, in particolare nella sperimentazione animale, l'applicazione clinica è tuttora limitata a pochi centri di chirurgia mininvasiva. La tecnica è più complessa e il tasso di conversione si aggira intorno al 5% dei casi. Le complicanze sono prevalentemente correlate al punto di ingresso, con lesioni del retto o della vescica oppure infezioni e sanguinamenti vaginali. Le difficoltà ottiche nascono dalla correlazione spaziale fra campo operatorio e operatività, per cui l'apprendimento è facilitato se il chirurgo ha una buona esperienza di endoscopia operativa.

Queste difficoltà hanno limitato la diffusione della NOTES pura a favore di tecniche ibride, associate cioè all'utilizzo di uno o più accessi transaddominali. Un'ulteriore limitazione all'impiego della NOTES transgastrica è il diametro dei calcoli da estrarre attraverso l'esofago, che non deve superare i 25-30 mm. I tentativi di frazionamento di calcoli di queste dimensioni possono risultare indaginosi, mentre il loro passaggio forzato può causare lacerazioni a livello sia della gastrotomia sia degli sfinteri esofagei inferiore e cervicale.

## Calcolosi delle vie biliari intra- ed extraepatiche

Nimura e il Gruppo giapponese di ricerca sulla litiasi epatica proposero, nel 2005, una classificazione basata sulla distribuzione anatomica dei calcoli:

- tipo I, *calcolosi intraepatica*;
- tipo IE, *calcolosi intra- ed extraepatica*.

Segue la distribuzione lobare: *R*, lobo destro; *L*, lobo sinistro; *RL*, entrambi i lobi; *C*, lobo caudato.

Nei Paesi dell'Est asiatico i gruppi I e IE si equivalgono in percentuale con una distribuzione prevalente *L*, cioè del lobo sinistro. Come già descritto, si tratta in gran parte di calcoli pigmentari "brown" o "infettivi", composti da bilirubinato di calcio, colesterolo e acidi grassi. Più rari i calcoli di colesterolo puro.

## Calcolosi intraepatica

La calcolosi intraepatica colpisce in alte percentuali le popolazioni dell'Asia e in particolare alcune regioni della Thailandia del Nord, della Corea del Sud, della Cina (area di Shanghai) e del Giappone. Di recente, sono aumentate le segnalazioni nei Paesi occidentali, pur rappresentando, queste ultime, una modesta percentuale sul numero mondiale.

Per definizione, sono intraepatici tutti i calcoli localizzati dalle più fini diramazioni delle vie biliari alla biforcazione dei rami principali destro e sinistro. Oltre questo livello, si parla di calcolosi delle vie biliari extraepatiche, o *choledocolitiasis* degli autori anglosassoni.

Il quadro anatomico-patologico macroscopico è quello di una litiasi associata a stenosi infiammatoria a valle del calcolo e a dilatazione del corrispettivo albero biliare. Nel tempo, distretti più o meno estesi di parenchima possono andare incontro ad atrofia per l'ipertensione duttale, per il danno parenchimale da colangiti acute ricorrenti e per gli eventuali ascessi piogenici.

Al microscopio si osservano le alterazioni prodotte da una colangite *proliferativa* con infiltrazione linfocitica e incremento dell'attività mucosecernente dei dotti, *suppurativa* con ulcerazione della parete duttale e *granulomatosa*, in vari stadi evolutivi.

L'insulto parietale cronico provocato dai calcoli è il punto di partenza verso l'iperproliferazione papillare intraduttale, la displasia moderata e severa, il carcinoma *in situ* e il colangiocarcinoma, di solito la variante mucosecernente. La degenerazione neoplastica colpisce il 2-3% dei pazienti al momento dell'intervento; la percentuale aumenta nei rari casi descritti in Europa (8%, Nuzzo 2008). La tendenza a sviluppare il colangiocarcinoma permane purtroppo anche dopo risoluzione del quadro litiasico, dopo resezione epatica o bonifica endoscopica delle vie biliari.

All'origine della formazione dei calcoli vi è l'infezione biliare (elevata percentuale di pazienti con batteriobilia da *Escherichia coli*, *Clostridium*, *Bacteroides*): le  $\beta$ -glucuronidasi e fosfolipasi batteriche favoriscono l'idrolisi della bilirubina coniugata e della lecitina, dei sali di colesterolo e acidi biliari. La  $\beta$ -glucuronidasi catalizza l'idrolisi della bilirubina da diretta a indiretta, non coniugata. La bilirubina indiretta è insolubile e si lega al calcio formando calcoli di bilirubinato di calcio, che rappresentano l'80% dell'epatolitiasi. L'altra causa è l'infestazione da elminti delle vie biliari e della colecisti (*Clonorchis sinensis*, *Ascaris lumbricoides* ecc.); la correlazione, benché non totalmente confermata, è sospetta e in molti calcoli si ritrovano i

nuclei di formazione rappresentati da detriti e uova di parassita. La distribuzione è tipicamente negli strati di popolazione indigente e in condizioni igieniche precarie. Lo dimostra la sensibile diminuzione dei casi osservati nelle ultime generazioni asiatiche, a fronte dei miglioramenti ambientali e socioeconomici (Fig. 23.38).

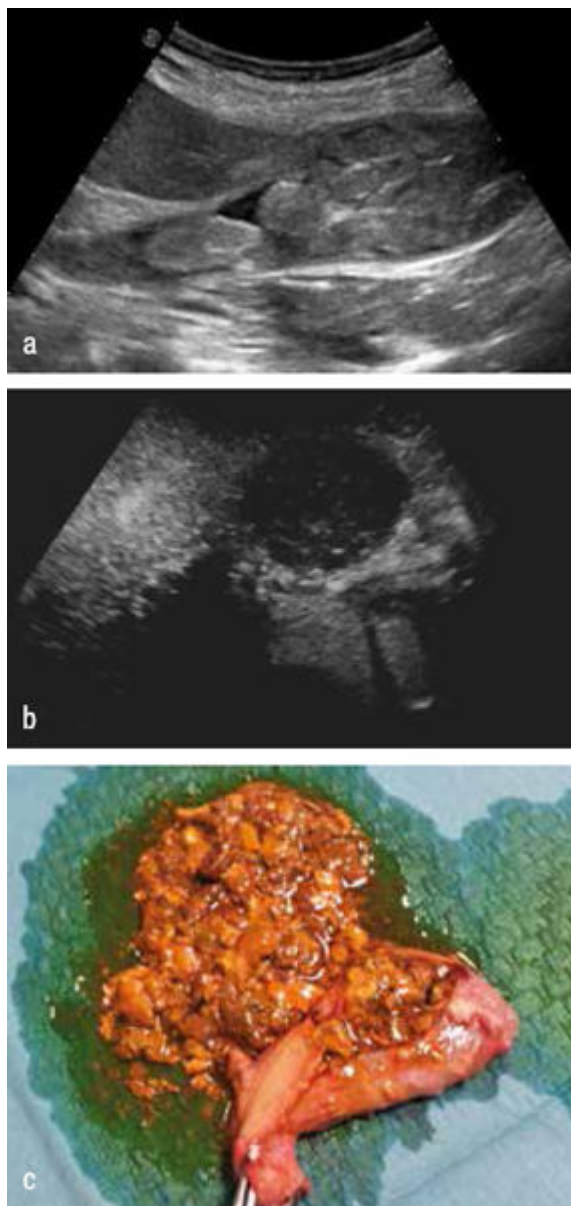


**Fig. 23.38.** (a) Scansione sottocostale destra che evidenzia una colecisti piena di materiale ecogeno tubulare e strutturato; (b) l'esame con mezzo di contrasto conferma la completa assenza di enhancement contrastografico dopo la somministrazione di mezzo di contrasto ecografico; (c) dopo intervento di

colecistectomia laparoscopica, all'apertura della colecisti si osserva il materiale contenuto e costituito da carcasse di nematodi morti e maleodoranti.

All'infezione si associa la stasi biliare, che colpisce anche le diramazioni apparentemente indenni da litiasi. La prevalenza lobare sinistra, studiata con scintigrafia con HIDA, è la probabile conseguenza di un tempo di dismissione del tracciante che, anche nei soggetti normali, è più prolungato rispetto al destro.

Ulteriori cause di litiasi intra- ed extraepatica sono rappresentate dalle malformazioni delle vie biliari, dagli esiti della chirurgia bilioderivativa e dell'endoscopia/radiologia interventistica. In questi casi l'azione dello sfintere è abolita (derivazioni chirurgiche) o ridotta (sfinterotomie endoscopiche) e il gioco fra reflusso e ostacolato deflusso (substenosi) dà origine alla stasi e alla sovrainfezione della bile con colangiti ricorrenti e ascessi piogenici multipli.

Le vie biliari intra- ed extraepatiche possono essere sede di evoluzioni sfavorevoli dell'idatidosi epatica, per infezione, rottura spontanea o traumatica delle cisti. Si distinguono tre tipi differenti di rottura:

- la *rottura contenuta* evidenzia segni di sofferenza da distacco più o meno ampio della *membrana proliger*a; la si osserva anche come risposta alla terapia medica;
- nella *rottura diretta* la soluzione di continuo interessa le due membrane, *proliger*a e *chitinos*a e l'apertura della cisti provoca lo sversamento di materiale idatideo nel peritoneo o in visceri cavi;
- la *forma comunicante* implica l'erosione di piccoli vasi biliari coinvolti nel *pericistio*; ne deriva un passaggio di piccole cisti e di sabbia idatidea nell'albero biliare con sintomi che ricordano la coledocolitiasi, associata alle possibili manifestazioni generali dell'anafilassi, proprie dell'idatidosi.

## Quadro clinico e diagnosi

Il quadro clinico della calcolosi delle vie biliari è caratterizzata da coliche epatiche ricorrenti di lunga durata, associate a febbre di tipo settico con elevazione sia degli enzimi della colestasi sia delle transaminasi. Vi è infatti sofferenza dell'epatocita per l'ipertensione duttale e la sovrainfezione, fino a sviluppare micro- e macroascessi multipli, in particolare nei soggetti anergici (Fig. 23.39). La diagnosi, ipotizzabile con l'ecografia (Fig. 23.40), è confermata dalla colangio-RM, meno invasiva dell'ERCP (Fig. 23.41). La RM è pertanto fondamentale nella descrizione del quadro anatomico e nella pianificazione del successivo intervento. L'ERCP mantiene un ruolo operativo, se indicata, nella bonifica (Figg. 23.42, 23.43).

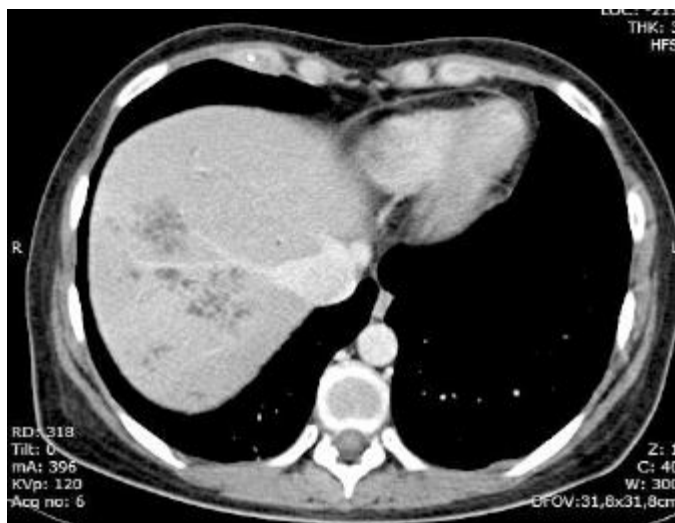


**Fig. 23.39.** TC che dimostra la presenza di ascessi epatici multipli dopo ripetuti attacchi di colangite acuta da reflusso in paziente sottoposto a epatico-digiunostomia.



**Fig. 23.40.** Scansione ecografica che evidenzia la presenza di un voluminoso calcolo nel tratto sopraduodenale del coledoco.





**Fig. 23.41.** Colangio-RM che evidenzia un calcolo di piccole dimensioni (C), stabilmente presente a oltre 2 mesi dall'episodio di colica biliare. Da notare come il calcolo fosse l'unico contenuto nella colecisti, al momento indenne da litiasi.

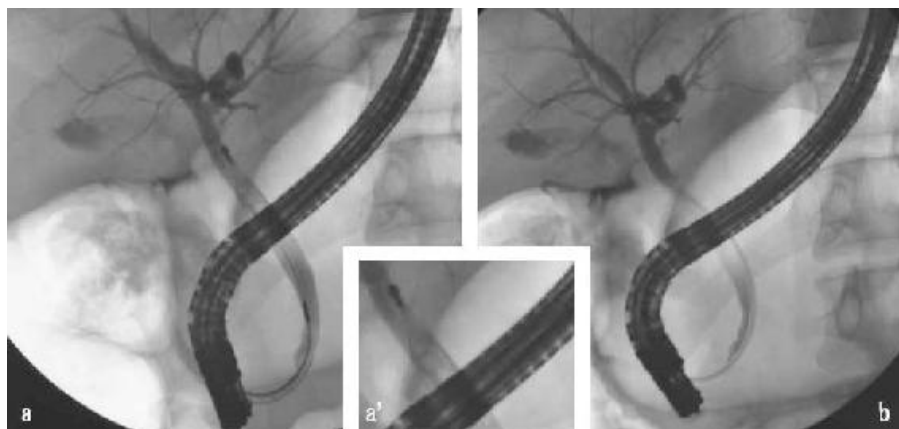


**Fig. 23.42.** (a) ERCP operativa con cestello di Dormia che contorna tre piccole formazioni litiasiche; (a') ingrandimento con visualizzazione dei tre piccoli calcoli nella via biliare intrappolati nel cestello di Dormia; (b) radioscopia di controllo al termine di una completa bonifica.

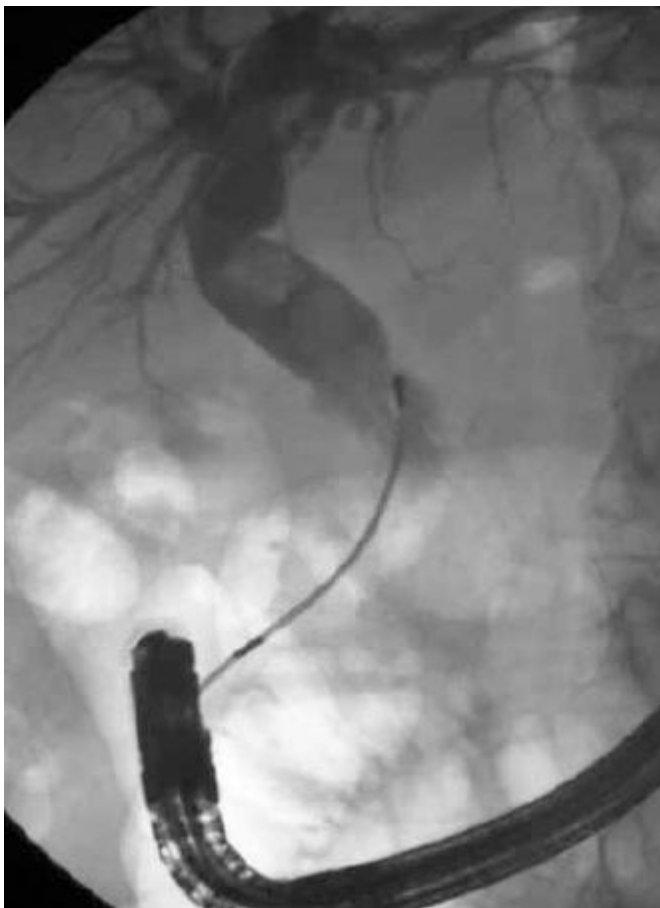


**Fig. 23.43.** ERPC operativa che dimostra un “impietramento” della via biliare principale in un soggetto colecistectomizzato. Si osservano almeno tre calcoli voluminosi di diametro massimo di 12 mm fra loro a mutuo contatto.

## Litiasi extraepatica

---

La litiasi extraepatica, pur essendo una modalità di presentazione della litiasi, nella variante IE di Nimura può, in Occidente, rappresentare una forma a se stante, localizzata nella via biliare principale, fino ai due dotti principali di destra e sinistra. Qui le percentuali Oriente/Occidente si riequilibrano; cambia l'eziologia, che in Occidente è la litiasi della colecisti, di cui rappresenta una complicanza.

## Quadro clinico

La colica da litiasi del coledoco è caratterizzata da dolore all'ipocondrio destro con irradiazione alla regione scapolare destra,

febbre, subittero e ittero (*triade di Charcot*). Se sono presenti anche lo shock settico e l'alterazione dello stato mentale si completano i *cinque segni di Reynold* della colangite settica. Le feci si presentano ipocoliche e le urine ipercromiche. La colecisti, in presenza di ittero, è distesa (segno di Curvoisier, ovvero la palpazione della colecisti in un paziente con ittero colestatico). Il segno, caratteristico delle stenosi neoplastiche del distretto bilio-duodeno-pancreatico a valle dello sbocco del dotto cistico, non è ovviamente presente nei colecistectomizzati, ma non è rilevato neanche in caso di colecistite cronica litiasica, dove la parete è rigida, ispessita e inestensibile.

La colica può risolversi per il passaggio spontaneo di un piccolo calcolo in duodeno oppure per disimpegno del calcolo dalla regione iuxtapapillare e ripristino temporaneo del flusso con meccanismo *ball valve*. La fluttuazione dell'ittero che ne segue è tipica delle forme non neoplastiche: il calcolo si disimpegna ma resta nella via biliare. Le complicanze sono nell'immediato la pancreatite biliare (il 25% circa delle pancreatiti acute) e la colangite settica con lo sviluppo di ascessi epatici, nel lungo periodo le coliche ripetute e la cronicizzazione della colestasi biochimica e delle microinfezioni, che possono esitare nella cirrosi biliare.

La calcolosi della via biliare non sempre esordisce con un quadro acuto; anzi, nella maggior parte dei casi ha un decorso silente, anche per decenni. Non è raro, infatti, diagnosticare condizioni paradossali di litiasi multipla fino all'impietramento del coledoco in pazienti anziani i cui esami di laboratorio non evidenziano neanche forme lievi di colestasi.

## Diagnosi

La diagnosi della litiasi della via biliare principale è possibile con un'ecografia di secondo livello, che può identificare i segni indiretti di una dilatazione del coledoco fino ai quadri conclamati di occlusione con dilatazione delle vie biliari intra- ed extraepatiche. Più complessa è la visualizzazione diretta del o dei calcoli: il calibro della via biliare è la variabile che influenza i risultati ecografici; nel 50% dei casi il calcolo è visibile solo se il coledoco supera i 10 mm di diametro. Se l'ecografia evidenzia una via biliare di calibro normale, lo score probabilistico di una coledocolitiasi è basso e resta tale per vie biliari con iniziale dilatazione (7-8 mm).

L'esame di riferimento, anche in questo caso, è la colangio-RM seguita, solo a scopo operativo, dall'ERCP. Nei casi lasciati dubbi dalla colangio-RM è indicata l'ecoendoscopia, per l'accuratezza con cui studia ad alta frequenza il tratto retropancreatico e iuxtapapillare del coledoco, evidenziando microcalcoli che possono sfuggire alle macchine pesanti.

Durante gli interventi open o laparoscopici, il chirurgo ha bisogno di conoscere anatomia e contenuto della via biliare; per tale motivo si avvale di strumenti diagnostici come la colangiografia con mezzo di contrasto idrosolubile, l'ecografia di contatto intraoperatoria e la coledocoscopia.

Se la scoperta della coledocolitiasi avviene in fase preoperatoria, si può bonificare la via biliare con una ERCP operativa, eseguita nelle 48-72 ore che precedono l'intervento. Intervalli più lunghi aumentano il rischio di conversione e di complicanze biliari per la flogosi indotta dal trattamento endoscopico nel legamento epatoduodenale; questa trova la sua massima espressione fra la seconda e la sesta settimana. Questo trattamento è definito *sequenziale* e, benché diffuso, presenta alcune criticità: la principale è la necessità di una doppia seduta anestesiológica, endoscopica e chirurgica, e di una doppia ospedalizzazione con i relativi costi. Meno indicato e rischioso è il trattamento *sequenziale inverso*, ovvero l'endoscopia operativa eseguita dopo la colecistectomia laparoscopica: in questi casi diventa difficile risolvere il problema di fronte a un insuccesso dell'endoscopia. Il trattamento può essere *simultaneo* all'intervento per scelta: coledocolitiasi nota oppure scoperta durante la colecistectomia, e ciò avviene nel 5-10% dei casi delle colecistectomie. Come già descritto, si effettuano tentativi di rimozione con cateteri per via transcistica attraverso il dotto cistico; la manovra è efficace se i calcoli sono di piccola taglia (5-6 mm) e il calibro della via biliare è regolare. In questi casi, in particolare se residuano dei frammenti, si può lasciare nella via biliare un catetere transcistico da 6 F (*C Tube*) per decomprimerla, e utilizzarlo come accesso percutaneo di successive manovre interventistiche. Se la procedura attraverso il dotto cistico fallisce, si può optare per un approccio combinato endoscopico, con o senza sfinterotomia, detto *rendez-vous*: il chirurgo introduce una guida metallica attraverso il dotto cistico e la fa passare in duodeno, l'endoscopista la pesca e la utilizza per una sfinterotomia e successiva bonifica. Il *rendez-vous* riduce i tempi operatori e le possibili sequele pancreatiche della ERCP tradizionale. Il *rendez-vous* è possibile anche nelle litiasi a distanza dall'intervento, se sopraggiungono colangiti con dilatazione delle vie biliari intra- ed extraepatiche. Di fronte a eventuali difficoltà dell'ERCP nel cannulare la papilla, si può effettuare un drenaggio biliare percutaneo decompressivo e risolutivo della fase acuta colangitica. Da qui sarà possibile inserire una guida metallica che, pescata dall'endoscopista, potrà aiutarlo nel cannulamento della papilla e nelle successive manovre di bonifica.

Ritornando all'intervento open o laparoscopico, se la via biliare è di calibro adeguato, almeno 8 mm, si può ricorrere alla coledocotomia sopraduodenale. Rimossi i calcoli, la coledocotomia può essere suturata immediatamente, in tal caso si parla di *coledocotomia ideale*.

Questo è possibile solo se non vi sono segni d'infezione della bile (pus), se la bonifica è completa, se si osserva un regolare deflusso del mezzo di contrasto in duodeno, se la via biliare non è sottile e ha pareti resistenti per una buona sutura. Negli altri casi è buona norma proteggere il coledoco con un tubo di Kehr (*T Tube*) per almeno 4 settimane: questo consente di decomprimere la via biliare nell'immediato e di garantirsi un accesso per successive manovre interventistiche. Altre condizioni che giustificano un insuccesso o l'impossibilità di eseguire una ERCP sono le pregresse resezioni gastriche con ricostruzione secondo Billroth II o con ansa digiunale alla Roux; pregressi interventi di derivazione biliodigestiva, sempre su ansa digiunale alla Roux, patologie infiammatorie o tumorali della papilla, stenosi duodenali da sclerosi per pregressa patologia ulcerativa, diverticoli paravateriani.

Anche in questi casi, è possibile superare queste difficoltà modificando la via di ingresso dell'endoscopio: con approccio percutaneo e laparoscopico si raggiunge la papilla o la neoanastomosi (per es. nei bypass gastrici della chirurgia bariatrica o nelle stenosi/litiasi delle anastomosi epaticodigünali) mediante gastrotomia e digiunotomia.

## **Neoplasie della colecisti e delle vie biliari**

### **Polipi della colecisti**

I polipi sono proiezioni sessili o peduncolate della mucosa colecistica. Sono diagnosticati incidentalmente nel 5-7% delle ecografie dell'addome e nel 10-12% delle colecisti asportate per litiasi. In gran parte i polipi sono benigni e non richiedono terapia o controlli, altri devono essere seguiti nel tempo, altri ancora richiedono immediatamente l'intervento di colecistectomia. Agli ultrasuoni i polipi devono essere differenziati dai calcoli: i polipi restano ancorati alla parete, non hanno cono d'ombra; i calcoli, il fango e la sabbia biliare si spostano invece durante l'esame modificando la posizione del paziente (Fig. 23.44). Se di dimensioni adeguate, i polipi possono essere studiati con eco-color-Doppler, il quale dimostra flussi vascolari al loro interno (Fig. 23.45). Più sensibile a tale riguardo è la CEUS (Contrast Enhanced Ultrasounds), ovvero la somministrazione endovenosa di contrasto ecografico (microbolle di esafluoruro di zolfo con pareti fosfolipidiche) che esalta la visualizzazione in tempo reale del network microvascolare (Fig. 23.46).

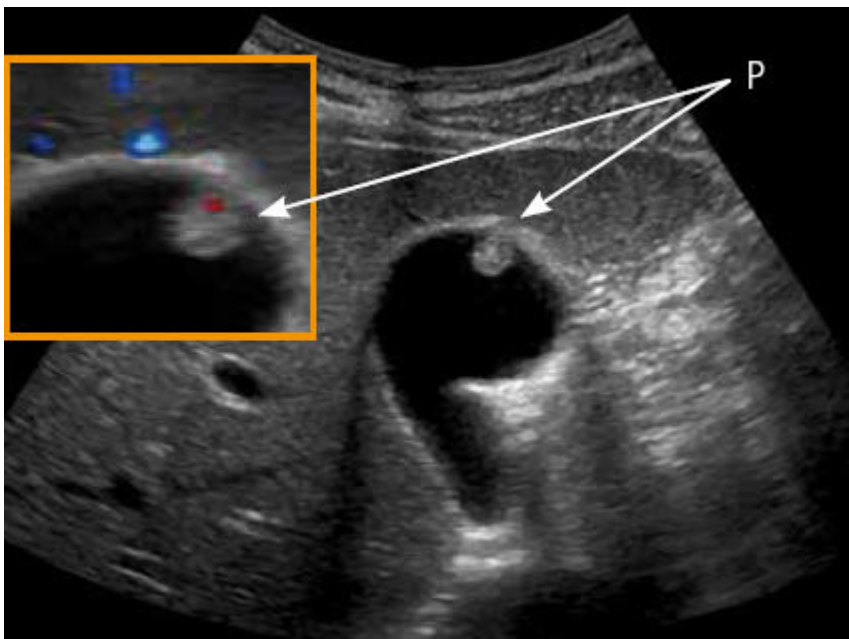


**Fig. 23.44.** Scansione intercostale destra con sonda da 4 MHz che evidenzia un polipo (P) di 8 mm di diametro del fondo della colecisti. Nel riquadro (esame eco-color-Doppler eseguito con sonda ad alta definizione da 10 MHz) si osserva la presenza di un piccolo vaso al piede del polipo.



**Fig. 23.45.** Scansione sottocostale destra che dimostra una neoformazione colecistica fortemente vascolarizzata all'eco-color-Doppler: metastasi colecistica da

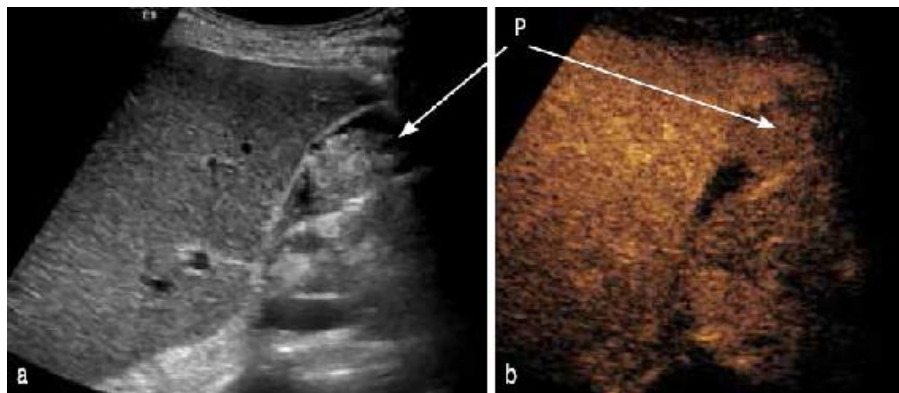


**Fig. 23.46.** (a) Polipo a larga base d'impianto di oltre 3 cm di diametro della colecisti (P); (b) si osserva il comportamento del polipo dopo somministrazione endovenosa di SonoVue. Il polipo acquisisce rapidamente il mezzo di contrasto con un *washout* lungo. L'esame istologico evidenzia un'iperplasia strutturale associata a una lieve displasia.

La diagnostica più pesante (RM, TC, PET) è indicata solo nei casi sospetti per carcinoma agli US e comunque nella stadiazione delle neoplasie conclamate.

Le neoformazioni della colecisti si dividono in:

- pseudotumori: polipi *colesterinici*, *infiammatori*, *adenomiomi*;
- neoplasie: *leiomiomi*, *lipomi*, *fibromi*, *adenomi*, *adenocarcinomi*, *metastasi* e *linfomi*.

■ **Polipi colesterinici:** sono i più frequenti, fino al 60% dei polipi della colecisti, in particolare nelle donne di mezza età; sono caratterizzati da piccole escrescenze millimetriche giallastre e rotondeggianti, parzialmente indovate nella mucosa della colecisti, con un aspetto caratteristico detto “a fragola”. Non evolvono e non richiedono pertanto un follow-up.

■ **Polipi infiammatori:** i polipi infiammatori rappresentano il 10% dei polipi della colecisti, di solito inferiori a 10 mm di diametro. Sono spesso associati alla litiasi e ai depositi intramurali di colesterolo che irritano cronicamente la mucosa della colecisti. Non hanno aspetti caratteristici agli ultrasuoni.

■ **Adenomiomi:** l'adenomioma della colecisti rappresenta il 20% dei polipi, interessa focalmente la parete del fondo oppure il corpo, con andamento segmentario e circolare, conferendo un tipico aspetto a clessidra (cfr. Fig. 23.24). Sono presenti i diverticoli intramurali di

Rokitansky-Aschoff, ricchi di concrezioni biliari e di micropapille, che penetrano il tessuto muscolare iperplastico in probabile relazione a un tonico aumento della pressione endoluminale. Le recenti acquisizioni di istopatologia negherebbero un rapporto adenomioma-carcinoma, se non la condivisione dello stesso terreno di insorgenza, cioè la colecistite cronica.

■ **Polipi adenomatosi:** i polipi adenomatosi rappresentano il 5% dei polipi. Al contrario di quelli colici, dove la progressione verso la displasia severa e il carcinoma del colon è ben codificata, per i polipi adenomatosi della colecisti tale rapporto è tuttora controverso. L'istologia può avere un aspetto ghiandolare di tipo pilorico, foveolare, intestinale o biliare. Le dimensioni possono raggiungere anche 2 cm di diametro. In base alla forma si distinguono in sessili e peduncolati e presentano segnali vascolari all'eco-color-Doppler e alla CEUS (Figg. 23.44-23.46).

■ **Polipi maligni:** il polipo maligno (*adenocarcinoma*) della colecisti ha una prognosi infausta perché di solito la sua diagnosi è tardiva. Il rapporto con la litiasi è molto stretto benché dibattuto: da una parte vi è l'enorme differenza di incidenza fra litiasi e carcinoma, dall'altra l'elevata percentuale di neoplasie associate ai calcoli (oltre il 90%).

■ **Polipi metastatici:** i polipi metastatici derivano in prevalenza dal melanoma e dal cancro gastrico; teoricamente tutte le neoplasie possono sviluppare metastasi nella colecisti. Il linfoma può essere primitivo: in tal caso è preceduto da una colecistite cronica, vista l'assenza di tessuto linfatico nella colecisti, o metastatico.

La gestione dei polipi della colecisti è un problema di economia sanitaria: è di frequente osservazione e richiede esami seriati nel tempo; dall'altro lato vi è il rischio di una chirurgia inappropriata nei portatori asintomatici di forme non evolutive.

Dimensioni e dinamica di accrescimento sono i parametri che devono guidare il clinico nelle scelte. Polipi di oltre 10 mm di diametro, in particolare se la colecisti presenta i segni di un ispessimento diffuso della parete da colecistite cronica litiasica asintomatica, richiedono la colecistectomia profilattica. I risultati della letteratura prevedono in tal caso la scoperta di carcinomi nel 7% circa dei casi, in particolare nei soggetti di oltre 60 anni. I polipi da 5 a 10 mm andrebbero seguiti nel tempo con ritmo annuale, per evidenziare incrementi del diametro. Al di sotto dei 5 mm il controllo può essere ulteriormente allungato, anche a 24 mesi, e in alcuni casi abbandonato alla prima verifica di stabilità: la maggior parte di questi micropolipi o non vengono confermati all'intervento oppure non vengono più visualizzati negli esami successivi (fino al 25% dei casi) per errori interpretativi di fango aderente o di polipi colesterinici che si sono staccati dalla parete.



L'adenocarcinoma della colecisti è una neoplasia scarsamente trattabile: aggressiva, resistente a radio- e chemioterapia, a lungo silente e diagnosticata in stadi avanzati. All'esordio, meno del 10% dei pazienti è resecabile. Nei pochi casi operabili l'intervento è complesso, gravato da morbidità e mortalità tipiche delle resezioni epatiche, dalle difficoltà tecniche delle neoplasie all'ilo epatico, dai rischi di ottenere resezioni solo R1 (cfr. [pag. 504](#)). È frequente infatti lasciare residui neoplastici microscopici che giustificano le precoci recidive, prevalentemente locali, e una sopravvivenza a 5 anni paragonabile a quella del carcinoma pancreatico, spesso inferiore al 5%.

È un tumore raro, ma è il più frequente delle vie biliari; colpisce prevalentemente le donne e gli anziani; fra i fattori predisponenti da citare la colecistite cronica, che in Occidente si traduce nella presenza inveterata di calcoli.

Occorre menzionare anche le malformazioni della giunzione pancreaticobiliare che abbiamo visto all'origine della patologia cistica delle vie biliari. Queste provocano un reflusso di succo pancreatico nelle vie biliari con irritazione cronica dell'epitelio e la tipica sequenza flogosi-displasia-carcinoma. Circa il 10% dei pazienti affetti da neoplasia della colecisti presenta questa anomalia; negli altri è comunque presente un *common channel* di oltre 8 mm nel 38% dei casi, un dato significativo se confrontato al 3% della popolazione generale.

Sono coinvolti anche fattori ambientali, etnici e genetici, la colangite sclerosante, l'esposizione a metalli pesanti, a farmaci, il fumo, le infezioni e le infestazioni delle vie biliari (*Helicobacter pylori*, *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* ecc.).

Se da un lato la relazione cancro-litiasi non è chiara, dall'altro è tuttavia dimostrato che:

- la presenza di calcoli aumenta di oltre 8 volte il rischio di sviluppare una neoplasia rispetto alla popolazione generale;
- i calcoli di grosse dimensioni (oltre i 25-30 mm) si associano più spesso al cancro, probabilmente per un meccanismo cronico di irritazione della mucosa;
- fino all'1,5% dei colecistectomizzati per litiasi presenta un carcinoma incidentale della colecisti.

La *colecisti a porcellana* è una rara manifestazione della colecistite cronica che si traduce in una colecisti con pareti friabili, bianco-bluestre calcificate. Vi sono due modi di osservare precipitati di calcio nella parete della colecisti:

- il primo è caratterizzato da una banda calcifica continua

*intramurale* che interessa in particolare lo strato muscolare;

- il secondo da microlitiasi nella *mucosa* delle ghiandole e dei seni di Rokitansky-Aschoff.

Negli anni Cinquanta-Sessanta si riteneva che il carcinoma della colecisti potesse originare fino al 62% da colecisti a porcellana. Le ricerche più recenti hanno in qualche modo attenuato la relazione, che si attesterebbe sul 5-10%, comunque elevata rispetto alla popolazione generale. Di recente si è analizzata la relazione fra calcificazioni della parete e carcinoma evidenziando che la forma maggiormente correlata con la neoplasia è quella mucosa con microlitiasi delle ghiandole e dei seni di Rokitansky-Aschoff, mentre la forma diffusa intramurale non rappresenterebbe un fattore di rischio. L'atteggiamento chirurgico odierno resta quello di intervenire con la colecistectomia mininvasiva in caso di colecisti a porcellana; in questo aiutati dalla clinica, poiché circa il 70% dei portatori è comunque sintomatico.

L'esordio clinico prevede tre scenari:

- scoperta occasionale in caso di colecistectomia laparoscopica eseguita per litiasi;
- conferma istologica dopo colecistectomia eseguita per polipo/poliposi della colecisti;
- intervento chirurgico per sospetta neoplasia della colecisti, associata o meno a ittero ostruttivo.

Negli ultimi 20 anni si sono registrati alcuni miglioramenti nei risultati grazie a un diverso approccio, più aggressivo, nella malattia resecabile. Il carcinoma della colecisti, nato a livello della mucosa, si diffonde localmente infiltrando gli strati di una parete di per sé sottile. Se la paragoniamo a quella intestinale, qui la sottomucosa è quasi inesistente e lo strato muscolare è unico. Superata la parete, filtra la sierosa che copre la faccia posteriore della colecisti e da qui, per via celomatica, il peritoneo. Dalla faccia anteriore, non peritoneizzata, invade il letto epatico, posto fra i segmenti IV e V, per contiguità o continuità mediata da linfatici, vasi venosi, guaine perineurali. Rapido anche l'interessamento dei linfonodi all'ilo epatico, a partire dal linfonodo cistico per poi interessare le successive stazioni: legamento epatoduodenale, regione cefalo-pancreatica, tripode celiaco. Per contiguità si osserva l'infiltrazione della via biliare principale, dell'arteria epatica, della vena porta, del duodeno al ginocchio superiore e dell'angolo colico destro/trasverso. Questo tipo di diffusione codifica i principi della colecistectomia oncologica.

La neoplasia origina, in oltre la metà dei casi, a livello del fondo; seguono corpo e infundibolo. Si tratta in prevalenza di un adenocarcinoma, ma sono possibili varianti più rare: ci limitiamo a segnalare, per la prognosi migliore, quella papillare.

La *stadiazione di Nevin* ([Tab. 23.1](#)) è semplice e immediata e viene spesso utilizzata in ambito chirurgico.

**Tab. 23.1.** Stadiazione di Nevin.

|                   |                                                          |
|-------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Stadio I</b>   | invade la mucosa                                         |
| <b>Stadio II</b>  | invade la tonaca muscolare                               |
| <b>Stadio III</b> | invade la sottosierosa                                   |
| <b>Stadio IV</b>  | invade tutti gli strati parietali e il linfonodo cistico |
| <b>Stadio V</b>   | infiltra il letto epatico o presenta metastasi           |

L'ultima revisione del *TNM*, la VII edizione dell'AJCC del 2010, classifica il tumore con i criteri esposti nella [Tabella 23.2](#). I pazienti con stadio I (T1s e T1a) hanno una sopravvivenza a 5 anni vicina al 100%; la sola infiltrazione della tonaca muscolare e oltre questa fa crollare la sopravvivenza al 15%.

**Tab. 23.2.** Classificazione TNM del carcinoma della colecisti (VII edizione dell'AJCC del 2010).

|            |                                                                                                                                                                                                               |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tx</b>  | impossibilità di valutare il T (per es. una neoplasia misconosciuta all'intervento di colecistectomia in cui non è stato eseguito l'esame istologico della neoplasia, poi recidivata localmente o a distanza) |
| <b>T0</b>  | non si osserva tumore all'esame istologico della colecisti                                                                                                                                                    |
| <b>Tis</b> | carcinoma <i>in situ</i>                                                                                                                                                                                      |
| <b>T1</b>  | infiltrazione della lamina propria (T1a) e della <i>tunica</i> muscolare (T1b)                                                                                                                                |
| <b>T2</b>  | infiltrazione della <i>tunica</i> muscolare fino alla sottosierosa, fegato non infiltrato                                                                                                                     |
| <b>T3</b>  | infiltrazione della sierosa, del parenchima epatico o di uno degli organi pericolecistici (omento, pancreas, duodeno, stomaco, vie biliari extraepatiche)                                                     |
| <b>T4</b>  | infiltrazione dell'arteria epatica o della vena porta o di due organi pericolecistici                                                                                                                         |
| <b>Nx</b>  | impossibilità di stadare i linfonodi (per es. dopo colecistectomia laparoscopica e scoperta accidentale di un piccolo tumore T1)                                                                              |
| <b>N0</b>  | linfonodi negativi                                                                                                                                                                                            |
| <b>N1</b>  | linfonodi locali positivi (linfonodi all'ilo epatico e lungo l'arteria epatica)                                                                                                                               |
| <b>N2</b>  | linfonodi a distanza positivi (pericavali, mesenterici superiori, celiaci)                                                                                                                                    |
| <b>M0</b>  | assenza di metastasi a distanza                                                                                                                                                                               |
| <b>M1</b>  | presenza di metastasi a distanza                                                                                                                                                                              |

Spesso e a lungo paucisintomatica, la neoplasia della colecisti può esordire con i sintomi acuti della colica biliare o, più blandi, della colecistite cronica. La sintomatologia tipica della malattia conclamata deriva dall'invasione locale: dolore epigastrico o all'ipocondrio destro di tipo continuo, vomito e anoressia, ittero *a ciel sereno* e progressivo, dimagrimento.

L'ittero ha varie cause: un'infiltrazione diretta della via biliare extraepatica; la compressione/infiltrazione del legamento epatoduodenale da parte di una linfangite neoplastica; metastasi "critiche" centroepatiche che interessino i rami principali delle vie biliari; metastatizzazione massiva del fegato (oltre il 70% dell'organo).

In meno del 10% dei casi si palpa una massa scarsamente dolente nell'ipocondrio destro.

In oltre il 95% dei casi, l'esordio con ittero significa malattia non resecabile, per cui andrà risolto con interventi chirurgici, endoscopici o di radiologia interventistica di tipo palliativo. Occorre ricordare che in circa il 30% dei pazienti in cui si sospetta una colestasi su base infiammatoria, ovvero la sindrome di Mirizzi, l'intervento dimostrerà una neoplasia. D'altra parte è anche vero che, in alcuni pazienti in cui la diagnostica preoperatoria e la clinica orientano verso una neoplasia, l'esplorazione chirurgica dimostrerà solo un quadro infiammatorio, quindi una vera sindrome di Mirizzi.

Al sospetto diagnostico, e comunque in caso di ittero, il primo esame da richiedere è l'ecografia addominale, che può rilevare una tumefazione epatica fra IV e V segmento, talvolta difficilmente riconoscibile come colecisti se non per l'eventuale presenza di calcoli, oppure una massa che aggetta nel lume della colecisti con flussi vascolari all'eco-color-Doppler ed enhancement neoplastico alla CEUS, infine per segni più sfumati come un ispessimento asimmetrico della parete. In ogni caso offrirà informazioni precise sul calibro delle vie biliari separando itteri medici e chirurgici.

Dopo l'ecografia si può ricorrere all'ecoendoscopia (EUS) con o senza mezzo di contrasto, che supera le difficoltà dell'esame transaddominale, dovute a conformazione del paziente o a gas intestinale interposto, portando a diretto contatto il trasduttore con le strutture da esaminare. L'EUS consente anche di effettuare un citoaspirato ecoguidato, indicato se il risultato influenza il successivo iter terapeutico; è pertanto indirizzato a confermare i sospetti di inoperabilità, come la presenza di noduli metastatici al fegato o di pacchetti linfonodali che infiltrano i vasi regionali. In alternativa, la biopsia può essere eseguita sotto guida ecografica transaddominale e TC.

La TC total body è indicata nella stadiazione preoperatoria (Fig. 23.47). Risultati superiori alla TC sono stati di recente segnalati con la RM, in particolare nell'evidenziare l'infiltrazione dei vasi e delle vie biliari all'ilo. L'ERCP viene utilizzata solo nei casi che permangono dubbi alla fine del percorso diagnostico descritto: per campionare la bile occorre effettuare un *brushing* citologico delle pareti e posizionare uno o più stent nella palliazione dei casi inoperabili. La decompressione biliare preoperatoria, al fine di normalizzare l'iperbilirubinemia, è indicata di rado, di solito se molto elevata (oltre 20 mm/100 cc) e in pazienti "fragili" per età e comorbidità. La PET e la PET-TC sono indicate nel follow-up postchirurgico per la diagnosi delle recidive, per esempio in caso di incremento dei marcatori (Ca19-9 e CEA) non risolto dalla diagnostica tradizionale.



**Fig. 23.47.** TC: fase venosa precoce, che dimostra un carcinoma della colecisti con pareti ispessite captanti il mezzo di contrasto.

La terapia chirurgica delle neoplasie T2-T3 prevede la resezione in blocco della neoplasia con i segmenti IV e V, *in toto* o parziale per almeno 2 cm di profondità; infine si esegue la linfadenectomia regionale. L'ecografia intraoperatoria ad alta definizione è utile per identificare micrometastasi epatiche e linfonodi lungo il legamento epatoduodenale. Linfonodi oltre la stazione N1, se positivi all'esame istologico intraoperatorio, controindicano la prosecuzione dell'intervento: dal punto di vista oncologico sono considerati come M1, ovvero metastasi a distanza. Eventuali resezioni della via biliare sono giustificate dalla positività istologica della trancia del dotto cistico. L'interessamento neoplastico di altri organi non preclude la colecistectomia radicale; è il caso, per esempio, di resezioni del colon o, limitate, della parete duodenale.

Non vengono riportati risultati accettabili nell'allargare l'intervento di necessità a una duodeno-cefalo-pancreasectomia, che resta pertanto indicata solo in casi selezionati.

La colecistectomia radicale è indicata anche nei tumori incidentali, sicuramente per le neoplasie T2 e oltre. Se nel T1a la colecistectomia semplice è considerata sufficiente, controverso è il caso del T1b, ma la percentuale di positività linfonodale, osservata in questo stadio, suggerisce la radicalizzazione della colecistectomia.

È buona norma aprire qualsiasi colecisti asportata anche solo per litiasi ed esaminarne attentamente contenuto, regolarità della superficie mucosa e uniformità di consistenza della parete. Qualsiasi alterazione di questi parametri richiederà un esame istologico estemporaneo e, se positivo per carcinoma e in base al T, occorrerà procedere all'intervento radicale. In alcuni casi la diagnosi è posta solo all'istologia definitiva, dopo l'intervento; il paziente dovrà pertanto essere richiamato per radicalizzare l'intervento.

Se la colecistectomia era stata eseguita per via laparoscopica è buona norma asportare anche i trami parietali dei port, al fine di minimizzare il rischio di *seeding* neoplastico, che sale al 40% se durante l'intervento si era verificata una

perforazione accidentale della parete colecistica.

Le modalità di contaminazione sono varie: trasporto di cellule neoplastiche durante le manovre di introduzione ed estrazione degli strumenti o della colecisti (specie se non viene utilizzata l'*endobag*), l'effetto "camino" per il passaggio di gas durante le manovre di desufflazione troppo rapida dello pneumoperitoneo, modifiche della reattività immunitaria propria del soggetto sottoposto a intervento chirurgico e, non ultima, una cattiva tecnica chirurgica con manipolazioni improprie del tumore.

## Carcinoma delle vie biliari

---

Il colangiocarcinoma è la più frequente delle neoplasie delle vie biliari, il 10% delle neoplasie primitive del fegato (nella sua variante intraepatica), in sensibile incremento negli ultimi due decenni. Contrariamente al carcinoma della colecisti, vi è una lieve prevalenza maschile. In base alla sede di origine e al tratto di via biliare coinvolto si divide in:

- colangiocarcinoma intraepatico (6-10%);
- colangiocarcinoma peri-ilare (50-60%);
- colangiocarcinoma extraepatico (30-40%).

Questa suddivisione prevede terapie chirurgiche diverse.

Il colangiocarcinoma intraepatico è maggiormente diffuso in Asia, in particolare nel Nord-est della Thailandia, per l'endemica infestazione delle vie biliari da parte di parassiti come *Opisthorchis*, *Clonorchis* eccetera, introdotti con il pesce crudo o poco cotto. Dal punto di vista istologico è una neoplasia scirroso a margini sfumati e scarsamente differenziata. Può essere confusa, se multipla, con le metastasi da adenocarcinoma (stomaco, colon, pancreas ecc.). È probabile pertanto che alcuni casi etichettati in passato come metastasi epatiche da *primary unknown* fossero in realtà un colangiocarcinoma multifocale.

Il carcinoma peri-ilare e distale si presenta con tre sottotipi istologici (Fig. 23.48):

- quello *infiltrativo* con tessuto neoplastico concentrico associato a flogosi e sclerosi periduttale;
- quello *nodulare* con nodulo duro ligneo lungo il dotto, che può anche mantenere un aspetto normale della sua superficie;
- quello *papillare* con escrescenze intraduttali.

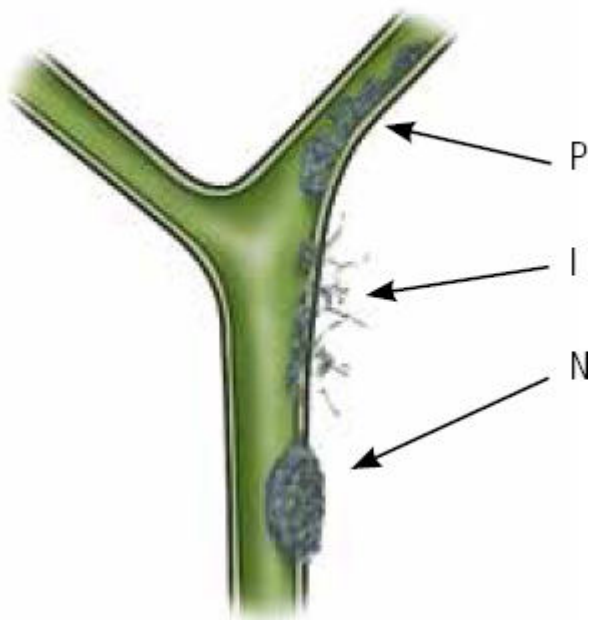


**Fig. 23.48.** Tipologia di accrescimento del colangiocarcinoma extraepatico. P: papillare; I: infiltrativo; N: nodulare.

In Europa e negli Stati Uniti è più diffusa la forma extraepatica e peri-ilare (compreso il carcinoma della colecisti).

È nota l'associazione fra colangite sclerosante e colangiocarcinoma: il rischio di sviluppare una neoplasia delle vie biliari è circa 13 volte superiore nei pazienti affetti da colangite sclerosante rispetto alla popolazione normale. È nota anche l'associazione con le malformazioni cistiche delle vie biliari, in particolare con le forme I, solitarie ed extraepatiche, IV, sia intra- sia extraepatiche, e V, cioè la malattia di Caroli.

Il colangiocarcinoma peri-ilare viene graduato dalla classificazione di Bismuth-Corlette ([Tab. 23.3](#)), anatomica e orientata all'identificazione dei casi resecabili e alla pianificazione del tipo di resezione ([Fig. 23.49](#)).

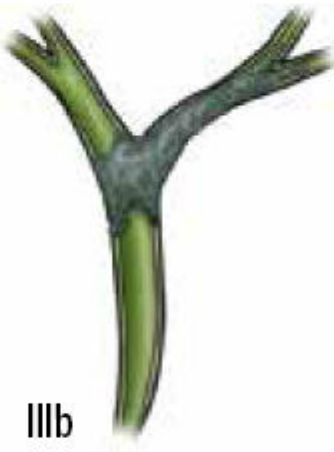
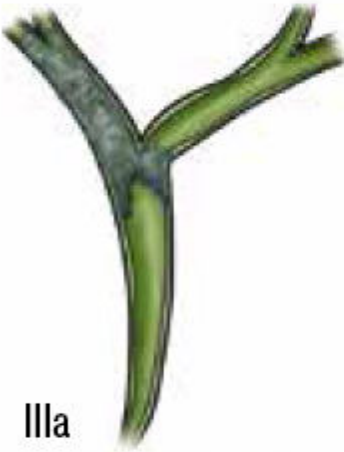
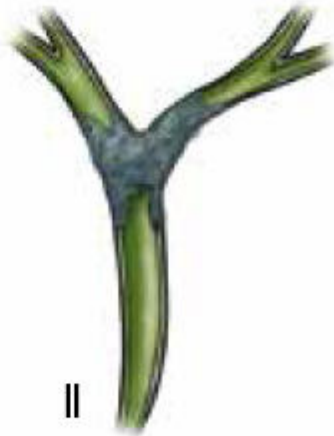
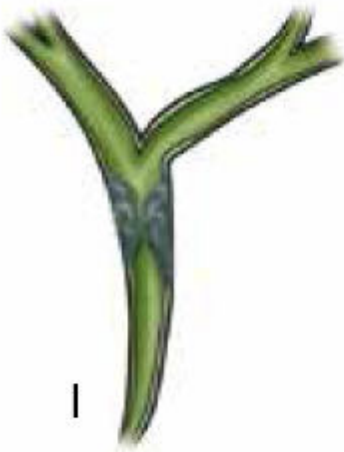


**Fig. 23.49.** Classificazione di Bismuth-Corlette (vedi testo).



**Tab. 23.3.** Classificazione di Bismuth-Corlette del colangiocarcinoma peri-ilare.

|                 |                                                                                                                       |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo I</b>   | Neoplasia dell'epatico comune, distale rispetto alla confluenza framo destro e sinistro                               |
| <b>Tipo II</b>  | Neoplasia che coinvolge la confluenza fra i dotti principali di destra e sinistra                                     |
| <b>Tipo III</b> | Neoplasia che coinvolge la confluenza e si estende alle diramazioni primarie dei rami destro (IIIa) o sinistro (IIIb) |
| <b>Tipo IV</b>  | La confluenza ed entrambi i rami sono largamente invasi dalla neoplasia in continuità o con aspetto multifocale       |

Nel colangiocarcinoma intraepatico la sintomatologia è quella delle neoplasie primitive del fegato, in particolare dell'epatocarcinoma (HCC, HepatoCellular Carcinoma), con il quale deve essere posta la diagnosi differenziale: dolore subcontinuo all'ipocondrio destro per distensione/biochimica e clinica con ittero silente e progressivo.

La diagnosi di laboratorio è caratterizzata dall'incremento degli enzimi della colestasi,  $\gamma$ -GT e fosfatasi alcalina, e della bilirubinemia diretta. L'incremento del Ca19-9 è spesso falsato dalla colestasi, anche non neoplastica, e dalle eventuali colangiti, per questo il suo valore clinico è meno affidabile nella diagnosi iniziale di colangiocarcinoma rispetto ad altri marker. È più affidabile nel follow-up, dove un suo incremento deve essere guardato con sospetto nell'ipotesi di una ripresa della malattia. L'ecografia, in caso di forme intraepatiche, evidenzia il nodulo epatico, che poi andrà caratterizzato, per esempio con la CEUS e con l'eventuale biopsia ecoguidata; oppure, in forme molto precoci, anche con la semplice dilatazione settoriale intraepatica di uno o più rami biliari, i primi interessati dall'ostruzione. Anche la TC differenzia colangiocarcinoma e carcinoma epatocellulare sulla base del comportamento contrastografico: iperafflusso arterioso nell'epatocarcinoma con precoce *washout*, atteggiamento ipovascolare arterioso e rapido *washout*, simile a quello delle metastasi, nel colangiocarcinoma (Fig. 23.50).



**Fig. 23.50.** Colangiocarcinoma dei segmenti VIII e VII. TC, fase arteriosa.

La RM e la colangio-RM offrono i migliori risultati nelle forme perilari e distali, nella definizione anatomica dell'albero biliare e dei suoi rami potati, dell'infiltrazione delle strutture vascolari all'ilo, spesso sottostimato dalla TC (Fig. 23.51).

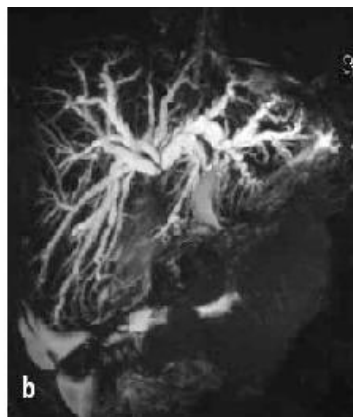


**Fig. 23.51.** Colangiocarcinoma delle vie biliari extraepatiche, tipo IV di Bismuth-Corlette. (a) Ecografia dove si osserva la separazione fra i dotti di destra e di sinistra, nonché dei dotti di primo ordine fra loro a destra; (b) quadro colangio-RM che illustra con maggiore chiarezza la separazione dei rami biliari fra loro alla placca ilare.

Il ruolo della ERCP è prevalentemente operativo (posizionamento di endoprotesi palliative o temporanee, brushing citologico dei casi dubbi) (Fig. 23.52).



**Fig. 23.52.** (a) ERCP operativa con *rendez-vous* percutaneo endoscopico, dilatazione delle stenosi neoplastiche. G: guida metallica introdotta per via percutanea; (b) posizionamento di endoprotesi metallica.

La stadiazione TNM delle neoplasie all'ilo prevede differenti gradi di progressione della malattia (Tab. 23.4).

**Tab. 23.4.** Stadiazione TNM delle neoplasie dell'ilo.

Impossibilità di valutare istologicamente il tumore primitivo

**T0** Non evidenza di una neoplasia primitiva

**Tis** Carcinoma *in situ*

**T1** Infiltrazione della parete del dotto fino alla muscolare

**T2** Infiltrazione a tutto spessore della parete del dotto

**T3** Infiltrazione unilaterale dell'arteria epatica o della branca portale

**T4** Infiltrazione della vena porta (tronco principale), o bilateralmente dei suoi rami alla confluenza, infiltrazione dell'arteria epatica (tronco principale), infiltrazione bilaterale dei rami secondari di divisione dei dotti epatici, oppure infiltrazione monolaterale dei rami secondari di divisione dei dotti epatici associata a infiltrazione vascolare controlaterale

**N0** Linfonodi regionali non possono essere esaminati

**N1** Linfonodi esaminati indenni da infiltrazione neoplastica

**N2** Linfonodi regionali metastatici (all'ilo epatico, lungo l'arteria epatica e periportal)

**N3** Linfonodi extraregionali metastatici (celiaci, mesenterici superiori, periaortocavali)

**M0** Assenza di metastasi a distanza

**M1** Metastasi a distanza

La terapia chirurgica del colangiocarcinoma intraepatico deve tendere all'R0, ovvero all'assenza di residuo neoplastico ai margini di resezione. R1 (residuo inatteso, microscopico) e R2 (residuo noto, macroscopico) rendono vano l'intervento. In caso di R1 si è osservato solo un lieve incremento della sopravvivenza sottoponendo successivamente il paziente a una chemioterapia con gemcitabina e cisplatino.

Le terapie ablative con radiofrequenza o microonde, la chemioembolizzazione transarteriosa (TACE), la DEB-TACE (chemioembolizzazione con microsfere a rilascio di doxorubicina), la SIRT (iniezione intrarteriosa di microsfere con <sup>90</sup>Y), la radioterapia mirata, sono tutte tecniche che non hanno dimostrato un'efficacia clinica su casistiche prospettiche e numerose: possono essere proposte solo con intento palliativo. Lo stesso dicasi per il trapianto di fegato che, se trova indicazioni nell'epatocarcinoma, con le limitazioni dei criteri di Milano, offre scarsi risultati nel colangiocarcinoma. Le recidive post-trapianto colpiscono fino al 70% dei casi trattati e la sopravvivenza a 5 anni è del 35-50%. Il trapianto è invece indicato nella colangite sclerosante primitiva, prima che questa degeneri in colangiocarcinoma; anche nelle forme precoci di degenerazione, in particolare nei soggetti che non hanno subito interventi derivativi, radioterapie, chemioterapie, con anamnesi negativa per colangite.

Il carcinoma peri-ilare trova nella chirurgia resettiva la sua unica possibilità di cura. Durante l'intervento spesso viene utilizzata l'ecografia di contatto per verificare l'estensione della malattia e l'eventuale presenza di alterazioni anatomiche (Fig. 23.53). Anche qui la finalità è l'R0, confermata all'intervento da esami istologici seriati dei margini di resezione biliari in senso sia craniale sia caudale.

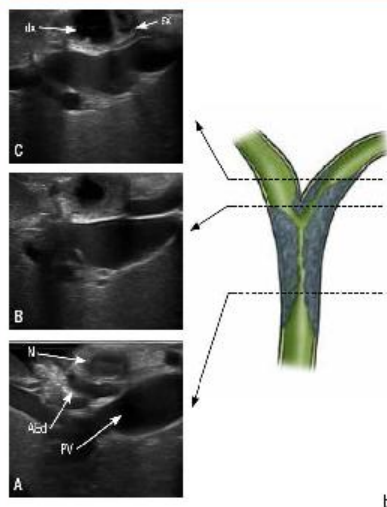


**Fig. 23.53.** (a) Colangiogramma RM: neoplasia della biforcazione biliare; (b) scansioni progressive ecografiche intraoperatorie in progressione caudo-craniale. A: la neoplasia (N) appare occludere pressoché completamente il lume dell'epatico comune; AEd: arteria epatica destra nel suo passaggio retrobiliare; PV: tronco portale. B: a ridosso della biforcazione si osserva l'iniziale pervietà del dotto biliare destro, tuttora patologico (pareti ispessite), mentre il sinistro è ancora occluso. C: nella scansione più craniale il dotto epatico destro è pervio e apparentemente normale, il sinistro inizia ad aprirsi ma mantiene una parete patologica. Si decide, di fronte a una neoplasia tipo IIIb di Bismuth-Corlette, di eseguire una resezione epatica destra e una dutto-digiunostomia su ansa alla Roux.

La classificazione di Bismuth-Corlette pianifica la resezione: nel *tipo I* si resecta la via biliare colpita e si ricostituisce la continuità biliodigestiva con un'ansa digiunale esclusa transmesocolica alla Roux. Nel *tipo II* il coinvolgimento della confluenza obbliga a una bidotto-digiunostomia, estesa a un'anastomosi con tre o quattro dotti a mano a mano che si procede in alto alla ricerca di una trancia istologicamente indenne. L'orientamento attuale è quello di allargare questi interventi con la resezione di uno o più settori epatici, in particolare se atrofici per la cronica colestasi. Il coinvolgimento dei rami duttali secondari obbliga alla resezione del lobo destro nello *stadio IIIa* e del sinistro nel *IIIb*. La resezione del destro nel IIIa, in presenza di un piccolo lobo sinistro, giustifica il tentativo preoperatorio di ipertrofizzare quest'ultimo con un'embolizzazione del ramo portale destro.

Per l'anastomosi biliodigestiva si utilizzano tecniche di sutura differenti in base al calibro della o delle vie biliari: punti staccati in monostrato, suture continue in singolo o doppio strato. La gran parte dei chirurghi concorda nell'utilizzare monofilamenti a lento riassorbimento, dal 4 al 6/0 a seconda del calibro e della validità strutturale del dotto biliare da anastomizzare.

Controindicano l'intervento la diffusione bilaterale ai rami biliari secondari, l'infiltrazione vascolare bilaterale o controlaterale al lobo da asportare, la carcinosi peritoneale e le metastasi a distanza; non ultimo un fegato residuo che per volumetria residua stimata o per terreno fibro-cirrotico faccia prevedere un'insufficienza d'organo postresezione.

Nei pazienti con ittero progressivo è discusso l'impiego degli stent decompressivi preoperatori, posizionati per via endoscopica oppure, in caso di insuccesso, per

via percutanea. Vi è infatti il rischio, delineato in letteratura per le stesse procedure nell'ittero da cancro del pancreas, di colangiti anche severe o comunque di una subinfezione cronica che aumenta il rischio di complicanze (deiscenze) delle anastomosi biliodigestive. Il drenaggio endoscopico è indicato nella palliazione dell'ittero dei soggetti inoperabili; sono preferiti gli stent metallici ricoperti (che impediscono l'*ingrowth*, ovvero l'infiltrazione neoplastica fra le maglie dello stent e la successiva occlusione). I rischi del drenaggio palliativo vanno da lesioni iatrogene delle vie biliari con o senza sanguinamento (emobilia), alla colecistite e alla rara pancreatite da blocco papillare meccanico del dotto cistico e del dotto di Wirsung.

Come già sottolineato, in caso di insuccesso endoscopico si procede al drenaggio percutaneo transepatico (PTD) con guida ecografica e radiologica. Il drenaggio può essere solo *esterno* con l'estremità del catetere che non supera la stenosi e drena tutta la bile prodotta in un sacchetto di raccolta, *interno-esterno* o *passante* quando l'estremità del catetere supera la stenosi e pesca nel duodeno dopo aver superato la papilla. In questo caso il sacchetto esterno non è necessario, il catetere può essere chiuso favorendo il passaggio della bile in duodeno. Il drenaggio ottimale è quello interno, ovvero l'endoprotesi, in tutto simile a quella posizionata con l'endoscopia, con i fori a monte e a valle della stenosi. In caso di difficoltà a far progredire l'endoprotesi si può ricorrere a una manovra combinata o *rendez-vous*. Il radiologo interventista fa passare una guida metallica in duodeno che viene pescata dall'endoscopista e utilizzata per l'eventuale sfinterotomia e il posizionamento dello stent.

La terapia delle forme extrailari reseccabili è la duodeno-cefalo-pancreasectomia secondo Whipple (ampia resezione dello stomaco) o secondo Traverso-Longmire (conservazione dello stomaco e del piloro). I risultati sono migliori di quelli ottenuti nel cancro pancreatico, con una sopravvivenza a 5 anni nel 30% dei casi.

## Colangite sclerosante primitiva

È una malattia infiammatoria cronica disreattiva, a patogenesi ignota, che colpisce le vie biliari intra- ed extraepatiche e progredisce verso la fibrosi e le stenosi multiple.

È nota l'associazione con le malattie infiammatorie intestinali (MICI), in particolare la colite ulcerosa (CU). Quest'ultima dimostra poi una maggiore tendenza verso la cancerizzazione rispetto ai soggetti affetti dalla sola malattia colica. L'età colpita è quella fra i 30 e i 40 anni. Nei pazienti con colite ulcerosa associata vi è una sensibile prevalenza maschile, mentre è femminile nella malattia isolata.

La clinica può essere a lungo silente, ma si osservano forme aggressive che portano rapidamente alla stenosi delle vie biliari, alla colangite, all'insufficienza epatica. Il gold standard per la diagnosi strumentale è la colangio-RM, che dimostra la presenza di stenosi a corona di rosario lungo le vie biliari per l'alternarsi di tratti stenotici e dilatati. L'ecografia, utilizzata come primo approccio nella colestasi biochimica, è spesso negativa per l'assenza di dilatazioni uniformi delle vie biliari dovute alla sclerosi-retrazione della parete e alla scarsa distensibilità offerta dal fegato fibrotico circostante. L'assenza

di cause identificabili della colestasi e della colangite cronica – ovvero litiasi delle vie biliari intra- ed extraepatiche, infestazione delle vie biliari, reflusso enterobiliare da pregresse anastomosi biliodigestive substenotiche – suggerisce la diagnosi.

Come descritto, la malattia decorre a lungo asintomatica, caratterizzata dalla sola elevazione degli enzimi della colestasi; nelle fasi successive può esordire clinicamente con il prurito oppure con episodi di colangite acuta. Nelle fasi avanzate si sviluppa una cirrosi a impronta biliare con i segni tipici dello scompenso e dell'ipertensione portale. La colangite sclerosante si associa anche a forme di epatite autoimmune di incerta eziologia, che velocizzano lo scompenso su base colestatica e infettiva.

I pazienti affetti da colangite sclerosante presentano più frequentemente la litiasi (25%), i polipi e il carcinoma della colecisti. Fra gli esami di laboratorio è alterata la fosfatasi alcalina e la  $\gamma$ -GT, mentre i livelli di bilirubina restano a lungo normali, per poi elevarsi nelle fasi avanzate della malattia. Un incremento delle IgG4 definisce un sottotipo di pazienti con malattia più aggressiva che risponderebbe meglio alla terapia cortisonica. A riprova della natura disreattiva della malattia, si osserva anche un incremento nel siero di anticorpi antimuscolatura liscia (AMA) e antinucleo (ANA).

In meno del 5% dei casi, la colangite sclerosante interessa solo i microdotti biliari con aspetto normale, alla colangio-RM, delle vie biliari intra- ed extraepatiche. In questo caso la colestasi cronica non altrimenti giustificata (farmaci, infezioni virali ecc.) deve essere indagata con la biopsia epatica, che evidenzia una malattia dei microdotti con sclerosi periduttale tipica, detta “a bulbo di cipolla”.

Non esiste ad oggi una terapia medica della colangite sclerosante; in particolare quella fluidificante con acido ursodesossicolico e derivati (UDCA) non ha offerto risultati concordanti in molti studi ed il suo impiego è tuttora in fase di valutazione. In alcuni studi si osserva un miglioramento dei parametri della colestasi senza variazione dei dati clinici (prurito e astenia) e sulle complicanze e sul ricorso al trapianto.

Il trattamento endoscopico si è imposto negli ultimi 20 anni come alternativa alla chirurgia ed è indicato nelle stenosi focali della via biliare principale o dei rami principali di destra e sinistra. Queste vengono dilatate con cateteri a palloncino con o senza stent a dimora e i risultati sono incoraggianti, con casi di remissione anche a lungo termine della sintomatologia: colestasi, prurito, ittero.

Il posizionamento di stent dopo la dilatazione meccanica viene deciso volta per volta in base alle modifiche di calibro ottenute. È comunque una scelta da ponderare in quanto gli stent, proprio per la natura infiammatoria della malattia, possono favorire, alla minima incrostazione, colangiti acute e ricorrenti.

La colangite sclerosante può esordire clinicamente con episodi settici anche gravi. Questi sono particolarmente resistenti alla terapia antibiotica, aumentano il rischio delle manovre endoscopiche e velocizzano il ricorso al trapianto. In alcuni casi la colangite acuta viene alimentata e innescata dall'associazione colangite

sclerosante-litiasi intraepatica; quest'ultima richiederà una bonifica endoscopica dopo la dilatazione meccanica dei tratti stenotici a valle della litiasi.

Le stenosi focali o "trattabili" sono quelle della via biliare principale (quando il calibro è  $< 1$  mm) o dei dotti principali (calibro  $< 1$  mm); è necessario escludere per ognuna di queste la natura neoplastica, quindi l'associazione nota colangite sclerosante-colangiocarcinoma. Citologia della bile e *brushing* delle vie biliari sono manovre indispensabili per identificare eventuali cellule neoplastiche, benché le due tecniche siano gravate da frequenti falsi negativi e da una sensibilità inferiore al 50%.

Complementare all'approccio endoscopico è quello percutaneo con drenaggio biliare, dilatazione meccanica della stenosi e posizionamento di stent con guida mista: ecografica, per pungere la via biliare dilatata, radiologica, per le successive manovre con guide metalliche, dilatatori e cateteri.

Le indicazioni al drenaggio percutaneo si sono ridotte negli anni a favore di un approccio preferenzialmente endoscopico, ma restano irrinunciabili e sono:

- immediatamente dopo un insuccesso dell'ERCP operativa, per il rischio di una colangite settica da contaminazione biliare ascendente, già a poche ore di distanza dalla procedura endoscopica;
- controindicazioni anatomiche all'ERCP, di solito gli interventi chirurgici specifici per colangite sclerosante, in particolare le derivazioni chirurgiche biliodigestive su anse alla Roux, le resezioni gastriche o i bypass gastrici.

L'approccio percutaneo è sempre una seconda scelta rispetto al trattamento endoscopico per i rischi di emoperitoneo, coleperitoneo, emobilia, lesioni delle vie biliari e delle diramazioni principali intraepatiche dell'arteria epatica e della vena porta.

La terapia chirurgica si basa sul confezionamento di anastomosi biliodigestive su ansa alla Roux (Fig. 23.54). I risultati sono simili a quelli endoscopici con morbidità/mortalità maggiori degli stessi interventi eseguiti per ragioni oncologiche, in particolare dal punto di vista infettivologico. Peraltro uno o più interventi alterano profondamente l'anatomia della regione e possono causare aderenze tali da ostacolare il successivo trapianto.



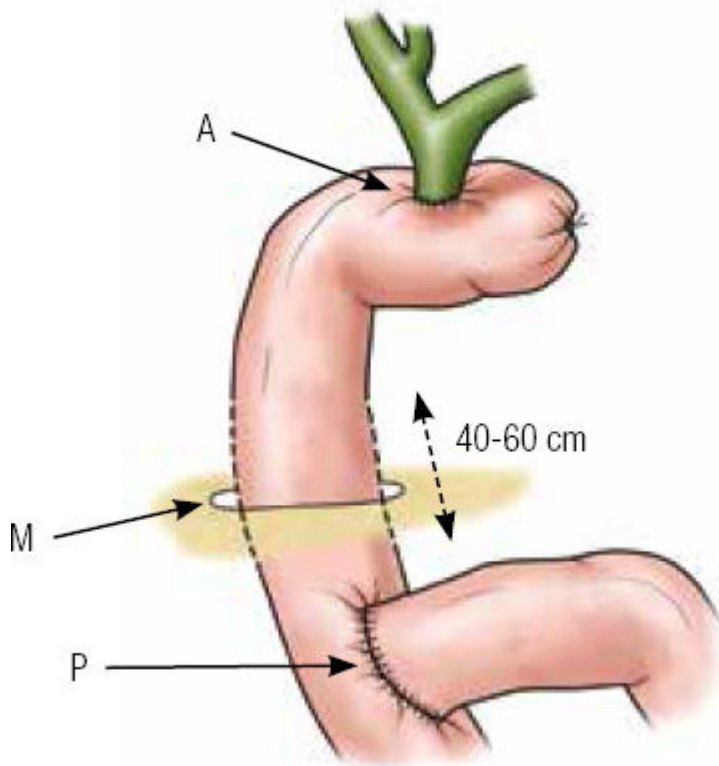


**Fig. 23.54.** Anastomosi epaticodigiunale su ansa defunzionalizzata alla Roux. A: anastomosi termino-laterale fra il dotto epatico e il moncone digiunale; M: passaggio dell'ansa per via transmesocolica; P: "piede" della Roux, distante circa 40-60 cm dall'anastomosi biliodigestiva per evitare reflussi.

### Lettere suggerite

- Beltrán MA. Mirizzi syndrome: history, current knowledge and proposal of a simplified classification. *World J Gastroenterol* 2012;18(34):4639.
- Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR. *Schwartz's principles of surgery*. 10th Ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014.
- Cameron JL, Cameron AM. *Current Surgical Therapy*, 11th Ed. Expert Consult - Online and Print. Philadelphia, PA: Saunders; 2014.
- Dalrymple NC, Leyendecker JR, Oliphant M. *Problem solving in abdominal imaging*. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2009.
- Fischer JE, Pomposelli FBM, Upchurch GR Jr. *Fischer's mastery of surgery*. 6th Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- Jarnagin R. *Blumgart's surgery of the liver, biliary tract, and pancreas*. 5th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
- Karaliotas C, Broelsch C, Habib N (Eds). *Liver and biliary tract surgery: embryological anatomy to 3D-imaging and transplant innovations*. Vienna: Springer; 2007.
- Keith Chae K (Ed). *Robotics in general surgery*. New York: Springer-Verlag Inc; 2014.

- Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG Clinical guideline: primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:646.
- Machado NO. Biliary complications post laparoscopic cholecystectomy: mechanism, preventive measures, and approach to management: a review. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy*. Hindawi Publishing Corporation. doi:10.1155/2011/967017
- Mellnick VM, Menias CO, Sandrasegaran K et al. Polypoid lesions of the gallbladder: disease spectrum with pathologic correlation. *RadioGraphics* 2015;35:387.
- Pakarinen MP, Rintala RJ. Surgery of biliary atresia. *Scand J Surg* 2011;100:49.
- Sabiston DC, Townsend CM. Sabiston Textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 19th Ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012.
- Sethi S, Wang F, Korson AS et al. Prospective assessment of consensus criteria for evaluation of patients with suspected choledocholithiasis. *Dig Endosc* 2016 Jan;28(1):75-82.
- Singham J, Yoshida EM, Scudamore CH. Choledochal cysts. Part 1 of 3: classification and pathogenesis. *Can J Surg* 2009;52:434.
- Singham J, Yoshida EM, Scudamore CH. Choledochal cysts. Part 2 of 3: diagnosis. *Can J Surg* 2009;52:506.
- Singham J, Yoshida EM, Scudamore CH. Choledochal cysts. Part 3 of 3: management. *Can J Surg* 2009;53:51.
- Yeo CJ, Matthews JB, McFadden DW et al. Shackelford's surgery of the alimentary tract. 7th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
- Yokoe M, Takada T, Strasberg SM et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis in revised Tokyo guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19:578.
- Yon Park H, Hoon Oh S, Hyuck Lee K et al. Is cholecystectomy a reasonable treatment option for simple gallbladder polyps larger than 10 mm? *World J Gastroenterol* 2015;21(14):4248.

# Ipertensione portale

G.E. Gerunda, A. Maffei Faccioli, G. Carrafiello, R. Dionigi, S. Rausei, F. Piacentino

### Anatomia della circolazione portale

■ **Vena porta:** è formata dalla confluenza della vena mesenterica superiore e della vena splenica (Fig. 24.1); il tronco portale, così costituitosi, decorre verso l'alto, lievemente obliquo verso destra, per 6-9 cm nel legamento epatoduodenale, dove la porta è situata dietro l'arteria epatica e la via biliare, e costituisce il margine anteriore del forame di Winslow, rivestita dal solo peritoneo nei due terzi superiori e da peritoneo e numerosi linfonodi nel terzo inferiore.

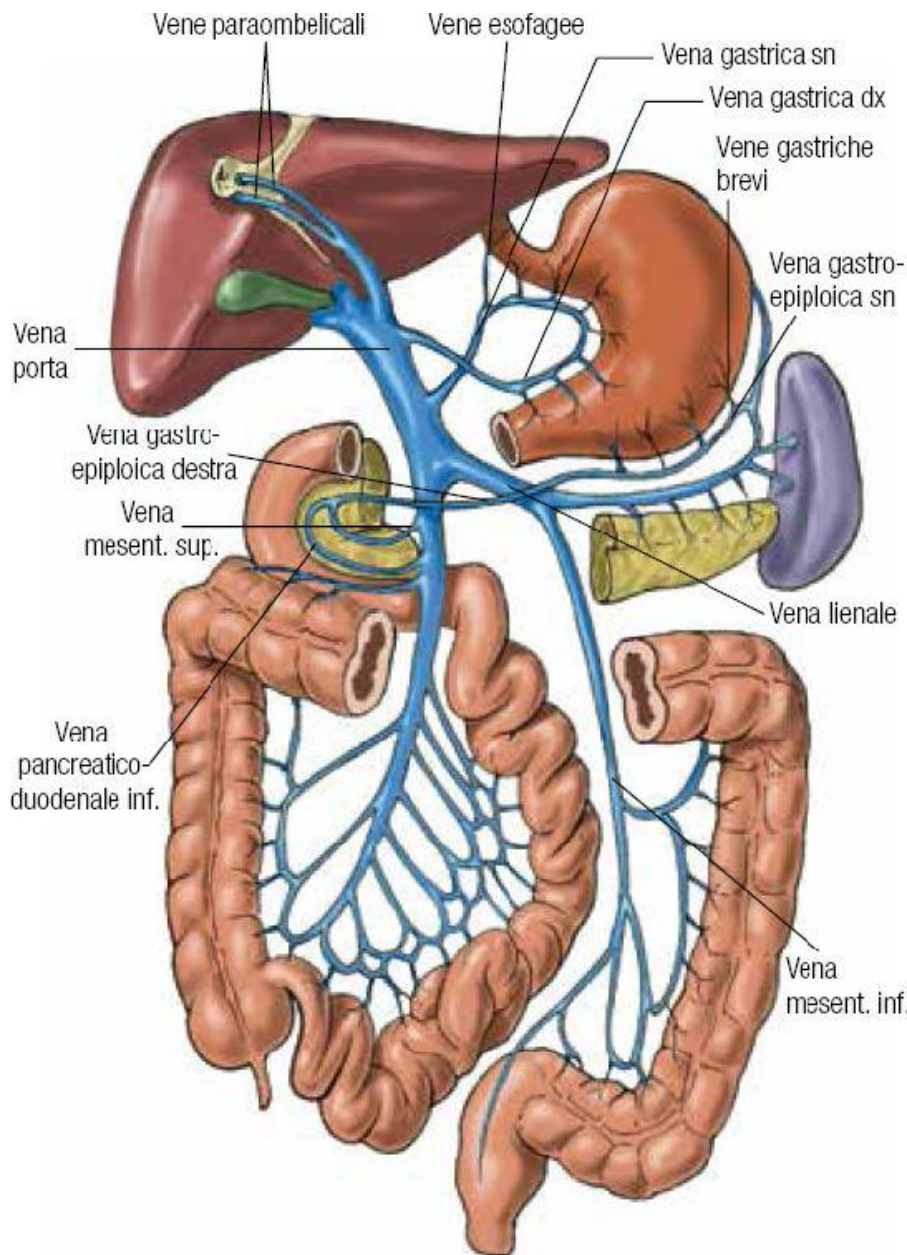


**Fig. 24.1.** Il sistema portale.

■ **Vena coronaria stomacica o gastrica sinistra:** sbocca in circa due terzi dei casi nel bordo sinistro della porta, più spesso a 10-15 mm dalla confluenza con la splenica o, meno frequentemente, a livello della confluenza stessa; nel restante terzo dei casi essa sbocca direttamente nella vena splenica.

■ **Vena gastrica destra o pilorica:** comunica alla sua origine con la vena gastrica sinistra e decorre lungo la piccola curvatura da sinistra a destra, ricevendo sangue dallo stomaco e dal piloro.

■ **Vena splenica:** drena tutto il sangue della milza e parte di quello dello stomaco e del pancreas, e decorre dietro il pancreas in vicinanza del suo margine superiore, un po' più in basso dell'arteria splenica; riceve alcune vene gastriche brevi, la vena gastroepiploica sinistra e numerose piccole e corte vene pancreatiche.

■ **Vena mesenterica superiore:** drena il sangue di tutto il tenue e del colon destro e nel suo decorso ascendente passa davanti alla terza porzione del duodeno e al processo uncinato del pancreas; a questo livello, poco prima di scomparire dietro l'istmo pancreatico, riceve la vena colica destra, la pancreatico-duodenale anteriore inferiore e la gastroepiploica destra, frequentemente riunite nel tronco di Henle.

■ **Vena mesenterica inferiore:** generalmente sbocca direttamente nella vena splenica a una distanza di 2-20 mm dalla confluenza con la vena mesenterica superiore. Più di rado sbocca direttamente in quest'ultima.

Esistono numerose connessioni tra i vasi tributari della vena porta e il sistema della vena cava, che, se nel soggetto normale non hanno importanza emodinamica, in caso di ipertensione portale vanno incontro a ipertrofia con sviluppo di importanti circoli collaterali.

Tali connessioni sono essenzialmente quattro:

- la **vena gastrica sinistra** e le **vene del fondo gastrico**, che sono in ampia connessione con i plessi venosi esofagei (Fig. 24.2) (di particolare importanza quello intramurale e, di questo, soprattutto quello della zona sovracardiale, dove esistono numerosissime vene sottomucose a palizzata che, dopo un decorso di 1,5-3 cm, confluiscono in 4-5 grossi tronchi situati all'esterno della *muscularis mucosae*) e che attraverso le vene azygos ed emiazygos sono tributarie della vena cava superiore;
- il **plesso emorroidario**, che mette in comunicazione le vene emorroidarie superiori (tributarie della vena mesenterica inferiore) con le medie e inferiori (tributarie delle ipogastriche);
- le **vene paraombelicali** e la **vena ombelicale**, se pervia o ricanalizzata, che mettono in connessione la branca sinistra della vena porta con le vene superficiali della parete addominale, che sono tributarie delle vene epigastriche superiore e inferiore. La dilatazione di queste vene dà origine al *caput medusae*, con la sua tipica disposizione raggiata periombelicale. La condizione clinica nella quale sono presenti contemporaneamente una cirrosi epatica e un'ampia pervietà (riabitazione) della vena ombelicale prende il nome di **sindrome di Cruveilhier-Baumgarten**;
- il **sistema di Retzius**, che è costituito da una miriade di piccole vene che drenano gli organi addominali adesi alla parete posteriore (duodeno, pancreas, colon ascendente e discendente), forma un'anastomosi tra il territorio mesenterico e le vene peritoneali.

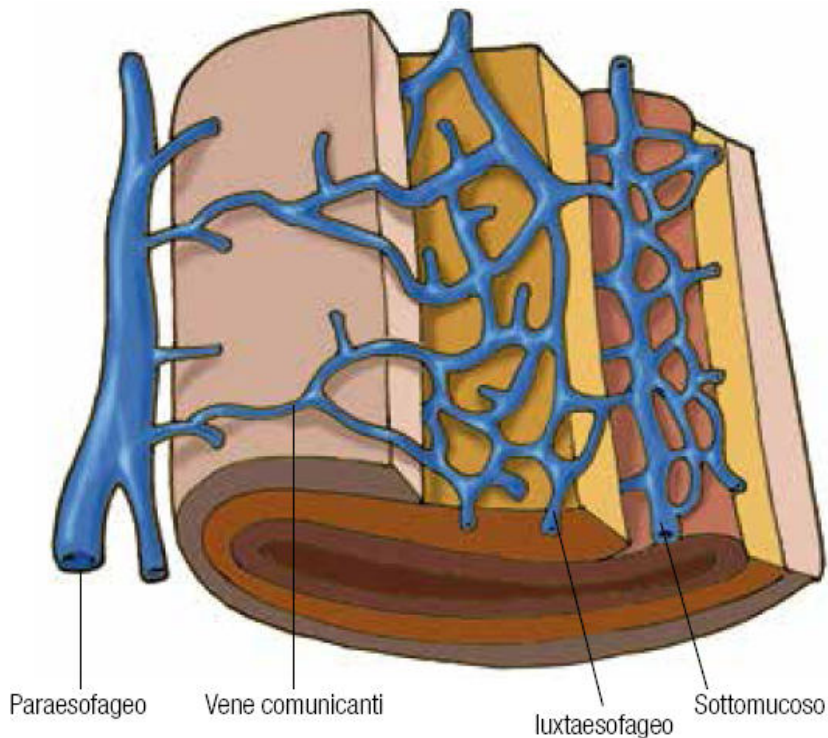


**Fig. 24.2.** Plessi venosi esofago-cardiali.

Esistono infine, anche se non frequentemente, alcuni vasi retroperitoneali, denominati **anastomosi portocavali spontanee**; queste possono essere dirette o indirette a seconda che confluiscono immediatamente nella vena cava inferiore o in prima istanza nella vena renale sinistra o nelle vene iliache, e solo successivamente nella vena cava inferiore.

## Fisiologia

Si parla di ipertensione portale (IP) quando la pressione portale, che ha un andamento fluttuante in rapporto alle fasi della respirazione, alla pressione intraddominale e ai cambiamenti di posizione, supera il suo valore normale, che è di 10-15 cmH<sub>2</sub>O, per portarsi al di sopra dei 22-25 cmH<sub>2</sub>O.

È da osservare che il flusso portale, che in un fegato sano rappresenta il 75% di tutto il sangue che giunge al parenchima, dipende dal gradiente pressorio tra la porta e le vene sovraepatiche (dove la pressione è di 3-8 cmH<sub>2</sub>O) e dalle resistenze epatiche interposte. In condizioni normali il fegato è dotato di un meccanismo di autoregolazione, che è rivolto al mantenimento di un'adeguata pressione portale mediante una continua modificazione delle

resistenze intraepatiche in rapporto all'entità del flusso ematico di provenienza splancnica. Il meccanismo non è perfettamente conosciuto, ma si basa essenzialmente sulle modificazioni del letto sinusoidale, che è in grado di adattarsi ad ampie variazioni del flusso portale senza indurre significative alterazioni della pressione portale. Sotto questo profilo, sono certamente importanti le interazioni tra l'arteria epatica e la vena porta; il sangue proveniente dai due vasi si unisce nella parte periferica dei sinusoidi, nei quali entra mediante sfinteri che ne regolano il flusso mantenendo il regime pressorio di soli 3-8 cmH<sub>2</sub>O.

Esiste un reciproco aumento del flusso arterioso in risposta a una riduzione di quello portale, mentre il fenomeno inverso non sembra attuarsi. In tale situazione il flusso epatico totale è essenzialmente regolato dalle resistenze arteriose e dal flusso ematico proveniente dal territorio splancnico, condizionato a sua volta dalle resistenze di questo distretto.

È evidente che qualsiasi evento patologico che alteri a un qualunque livello il fine meccanismo che regola il sistema finalizzato al mantenimento del flusso e della pressione portale condurrà inevitabilmente a un incremento della stessa. L'aumento pressorio, se è poi legato a un aumento persistente delle resistenze intraepatiche per modificazioni strutturali dell'architettura parenchimale, sarà in realtà l'espressione dell'attivazione di un processo omeostatico il cui fine ultimo è il mantenimento di un'adeguata perfusione epatica.

La condizione emodinamica, attraverso la quale questo aumento si verifica, si basa, da una parte, sull'incremento del volume plasmatico (dovuto a ritenzione sodica e idrica), con conseguente aumento della gittata cardiaca, e dall'altra sulla caduta delle resistenze vascolari splancniche, che determina l'apertura di anomale comunicazioni (shunt artero-venosi) con il sistema arterioso splancnico. Proprio a questi shunt sono peraltro da rapportare sia l'aumentata pressione di perfusione sia l'"arterializzazione" del sangue venoso portale, per la quale si verifica un aumento del suo contenuto in ossigeno rispetto a quanto accade nei soggetti normali.

L'apertura di questi shunt determina, a sua volta, un incremento secondario della gittata cardiaca, che favorisce un ulteriore aumento della perfusione portale. Un ruolo importante in questo processo viene attribuito anche alla perdita del tono simpatico, conseguente alla sostituzione dei veri neurotrasmettitori (noradrenalina) con quelli falsi (octopamina). Lo stato iperdinamico della circolazione riscontrabile nei soggetti cirrotici è l'espressione quindi di un meccanismo tendente al mantenimento della perfusione portale, ma che, contemporaneamente, apre la strada al progressivo instaurarsi di una grave complicanza, come l'encefalopatia portosistemica.



Il *gradiente pressorio portale* è la differenza tra pressione portale e pressione a livello della confluenza tra vene sovraepatiche e vena cava inferiore, e rappresenta la pressione di perfusione portale. Il gradiente pressorio portale è il risultato dell'interazione tra il flusso portale epatico e le resistenze vascolari che si oppongono a esso. Questa relazione è definita dalla legge di Ohm nell'equazione:

$$\Delta P = Q \times R$$

dove  $\Delta P$  rappresenta il gradiente pressorio portale,  $Q$  il flusso ematico all'interno dell'intero sistema portale (che in caso di ipertensione portale include anche quello dei vasi collaterali a flusso invertito) e  $R$  la resistenza vascolare dell'intero sistema venoso portale. Dalla formula appare evidente che la pressione portale può aumentare come conseguenza di un incremento del flusso ematico portale, delle resistenze vascolari o per una combinazione delle due condizioni. È nozione acquisita il fatto che nella cirrosi epatica il fattore determinante nella genesi dell'ipertensione portale sia un aumento della resistenza al flusso portale.

Per molti anni (Fig. 24.3), l'aumento delle resistenze vascolari intraepatiche è stato ritenuto la conseguenza meccanica e imm modificabile della completa distorsione della microcircolazione epatica determinata da fibrosi, cicatrizzazione e formazione di noduli all'interno del fegato. Recentemente, invece, è stato dimostrato, assieme a questo fattore meccanico, un fattore dinamico, legato a una contrazione attiva da parte di cellule muscolari lisce vascolari, miofibroblasti e altri elementi contrattili all'interno o intorno alla microcircolazione epatica. Questi elementi contrattili possono essere localizzati sia a livello sinusoidale (cellule stellate situate nello spazio di Disse) sia a livello extrasinusoidale (venule portali) e possono andare incontro a contrazioni o rilasciamenti in relazione a specifici stimoli vasocostrittori o vasodilatatori sistemici. Tale fenomeno è alla base del meccanismo di modulazione della resistenza vascolare intraepatica.



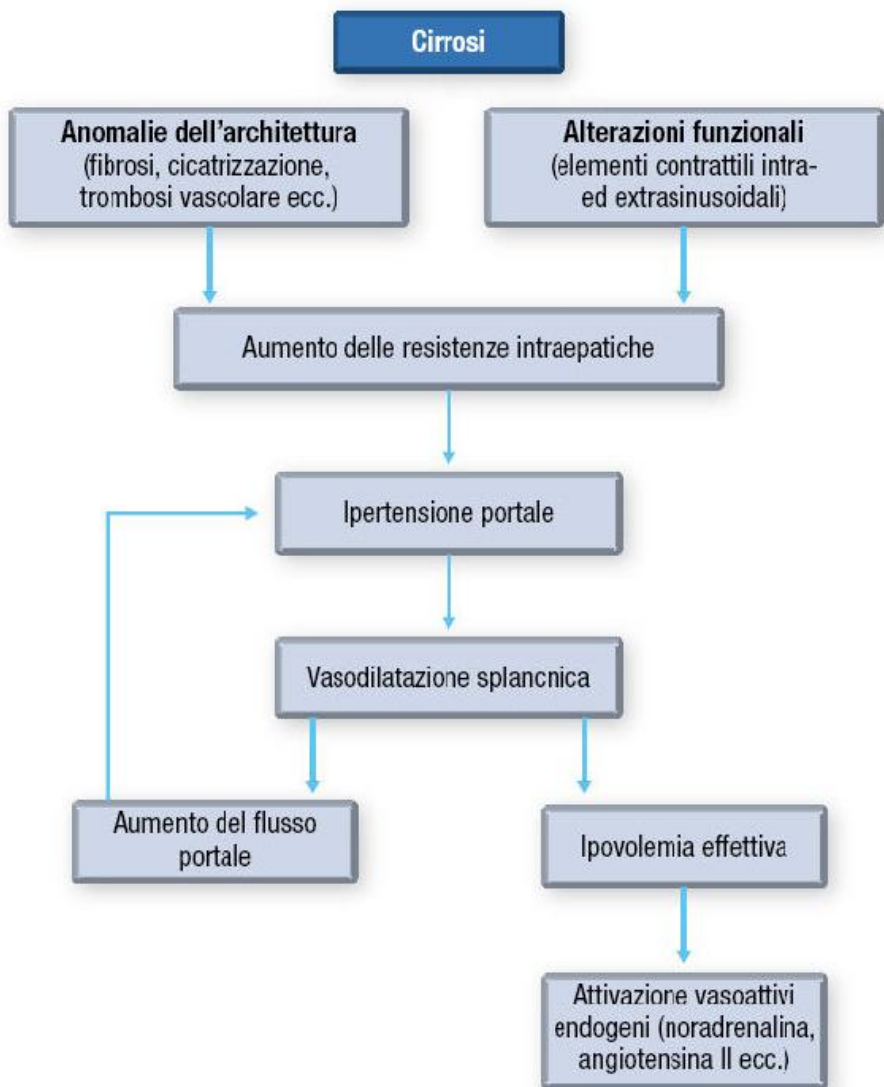


**Fig. 24.3.** Fisiopatologia dell'ipertensione portale. Nelle fasi più avanzate della malattia cirrotica si rileva anche l'aumento del flusso portale, che tende ad aggravare lo stato ipertensivo. L'incremento del flusso è il risultato di una marcata vasodilatazione a livello degli organi splanchnici che drenano nella vena porta. Questa anomalia emodinamica sembra con ogni verosimiglianza un fenomeno multifattoriale che coinvolge meccanismi di tipo neurogenico, umorale e locale. Tra le varie sostanze che possono contribuire, un ruolo di particolare rilievo è occupato dal *glucagone*, che, con azione di tipo vasodilatatorio, promuove un'iperemia splanchnica in corso di ipertensione portale. Peraltro, nella cirrosi è normalmente presente un aumento di questo ormone, come conseguenza di una ridotta clearance a livello epatico e di un'aumentata secrezione da parte delle cellule  $\alpha$ -pancreatiche (a conferma, studi su animali hanno dimostrato che l'infusione di somatostatina o di anticorpi antiglucagone è in grado di ridurre in modo consistente l'aumento del flusso epatico). In questa prospettiva, anche le *prostaglandine* (così come gli *acidi biliari* e il

Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ) sembrano essere in grado di aumentare il flusso portale, e in corso di cirrosi tali ormoni risultano significativamente aumentati (l'inibizione della biosintesi di prostaglandine indotta dall'indometacina è in grado di ridurre la circolazione iperdinamica e la pressione portale nei pazienti con ipertensione portale).

D'altro canto, è stato pienamente documentato che sostanze vasoattive, quali la *noradrenalina*, l'*angiotensina II* e la *vasopressina*, normalmente aumentate in corso di cirrosi, sono in grado di aumentare le resistenze intraepatiche. Peraltro, sostanze quali gli agonisti  $\beta$ -adrenergici, come l'isoproterenolo, sono in grado di ridurle e allo stesso modo agisce un antagonista dell'angiotensina II, il *losartan*. Infine, è stato documentato che l'*ossido nitrico* (NO), la cui sintesi appare fortemente ridotta nella cirrosi epatica, è in grado di controbilanciare normalmente gli stimoli vasocostrittori che influenzano le resistenze intraepatiche. Il suo deficit in corso di cirrosi sembra rappresentare il fattore maggiormente determinante nell'aumento dello stato ipertensivo a livello portale.

## Eziopatogenesi

A seconda del tipo e della sede dell'evento patologico che porta all'instaurazione dello stato ipertensivo portale, classicamente si distinguono situazioni cliniche conseguenti all'aumento delle resistenze al flusso ematico per la presenza di un ostacolo a livello pre-, intra- e postepatico, o che sono l'effetto di un incremento del flusso portale.

### Blocco portale pre(extra)epatico

Le caratteristiche di questo tipo di ipertensione portale sono:

- la sede dell'ostacolo a livello della vena porta o dei suoi affluenti;
- la funzione epatica non compromessa per tempi lunghi (a meno che l'evento occlusivo non si sia verificato come complicanza di una pregressa cirrosi);
- la coesistenza di una vistosa splenomegalia (patogenesi rara, circa 8% dei casi, più frequente nei soggetti giovani).

Le cause dell'ostacolo si distinguono in acquisite o congenite.

#### **Cause acquisite**

Essenzialmente si tratta di **tromboflebiti** che, nel bambino, sono di solito esito di infezione del cordone ombelicale o complicanza di un'exsanguino-trasfusione: il trombo si estende dalla vena ombelicale al dotto di Aranzio e, quindi, risale nel tronco portale.

Nell'adulto l'evento è più raro e la trombosi portale (**pileflebite**) si manifesta come complicanza di un'affezione di visceri addominali (appendicite, diverticolite, colite ulcerosa), di interventi chirurgici a carico del distretto biliopancreatico o di splenectomia. La trombosi può interessare anche il solo tronco splenico, per lo più dopo pancreatite acuta e, poiché è solo il territorio gastrosplenico a risultare iperteso, questo tipo di ipertensione portale prende il nome di "distrettuale".

**Neoplasie maligne o benigne e processi espansivi** possono comprimere e/o infiltrare la vena porta o i suoi rami, producendo lo stesso effetto.

Eventi trombotici possono anche verificarsi in corso di **policitemia** o di **ipercoagulopatie** congenite o acquisite.

### ***Cause congenite***

Si tratta di solito di un'**atresia del tronco portale**, che costituisce circa la metà dei quadri di ipertensione portale neonatale.

Una caratteristica comune a tutte le situazioni di ostruzione del tronco portale è il tentativo, da parte del sangue splenomesenterico, di ricanalizzare il trombo, dando origine al cosiddetto *cavernoma portale*: un agglomerato di grossi vasi tortuosi, essenzialmente pericoledocici, che percorrono il legamento epatoduodenale, attraverso i quali il sangue splenomesenterico riesce comunque a perfondere il fegato.

Nei soggetti giovani, anche se si possono manifestare uno o più episodi di emorragia da rottura di varici esofagee, difficilmente si evidenziano le complicanze proprie della cirrosi e il rischio di decesso è generalmente trascurabile. In questi pazienti il vero problema, particolarmente evidente nel recente passato, era legato all'infezione da virus dell'epatite in corso di trasfusioni. Anche in assenza di processi epatitici, tuttavia, con il passare del tempo il fegato costantemente ipoperfuso dal sangue mesenterico, e quindi privato dei normali fattori epatotrofi, va incontro a un processo di "invecchiamento prematuro" e il decorso clinico diventa simile a quello di una fibrosi epatica. In qualche caso, particolarmente se si associano altri fattori eziologici (per es. l'alcol), si può andare incontro comunque a un'evoluzione cirrotica con l'evidenziazione delle complicanze a essa imputabili, come l'ascite, l'encefalopatia, l'ittero, l'insufficienza epatorenale. Una complicanza particolare della trombosi portale con cavernoma è la presenza di varici all'interno del coledoco, che può favorire delle forme apparentemente "inspiegabili" di colestasi extraepatica o di vere e proprie calcolosi biliari.

### ***Blocco portale intraepatico***

Appartengono a questo gruppo le due cause più frequenti di ipertensione portale: la *schistosomiasi*, malattia che risulta al primo posto in assoluto a livello mondiale, e la *cirrosi epatica* (Fig. 24.4), che invece è al primo posto in Europa e nel Nord America.

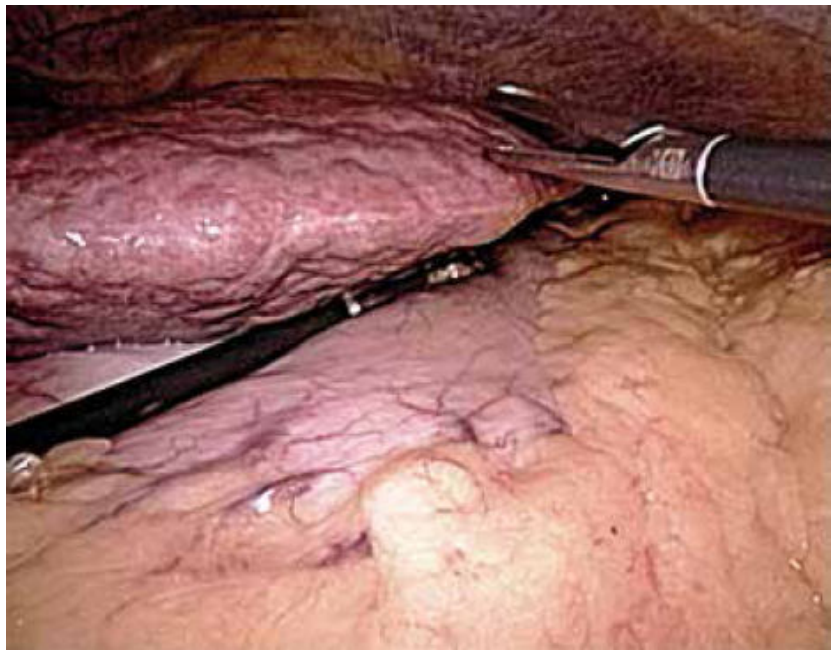


**Fig. 24.4.** Reperto laparoscopico di cirrosi epatica macronodulare con congestione dei vasi perigastrici affluenti al circolo portale.

Il blocco portale intraepatico si distingue classicamente in *presinusoidale*, fondamentalmente rappresentato dalla schistosomiasi, e *postsinusoidale*, rappresentato essenzialmente dalla cirrosi epatica.

Tuttavia, di recente, questa suddivisione ha perso parte del suo significato, soprattutto perché al giorno d'oggi si ritiene che l'ipertensione portale nella cirrosi epatica sia prevalentemente, se non esclusivamente, di tipo postsinusoidale.

Come è noto, la grande maggioranza delle cirrosi deriva da due fattori eziologici principali: l'alcolismo e l'epatite virale. La cirrosi alcolica, storicamente detta di Laennec, è la forma più comune nell'Europa occidentale, nel Nord e nel Sud America. La cirrosi postepatitica, detta anche postnecrotica, è invece la forma che prevale più nettamente in Africa e in Asia. Il rapporto tra cirrosi alcolica e postnecrotica può variare nell'ambito di una stessa nazione, come accadeva tipicamente in Italia fino a circa 20 anni fa, dove la prima rappresentava il 70% delle cirrosi nelle regioni del Nord, mentre la seconda era presente con la stessa percentuale in quelle del Sud. Peraltro, le migrazioni interne della popolazione (particolarmente dal Sud al Nord) e le modificazioni

alimentari e comportamentali manifestatesi nel corso degli ultimi anni hanno fortemente attenuato se non annullato queste differenze eziologiche.

Tra queste due forme esistono ben note differenze macroscopiche: la cirrosi di Laennec è più spesso micronodulare e roseo-rossa (soprattutto all'inizio), mentre quella postepatitica è solitamente macronodulare e di colorito più scuro.

Nella cirrosi epatica si verifica un profondo sovvertimento strutturale del lobulo a livello della confluenza dei sinusoidi, dove la rigenerazione nodulare coinvolge soprattutto le radici venose più periferiche inglobate nella fibrosi perilobulare. Un secondo importante fattore è la trombosi, che con grande frequenza è riscontrabile istologicamente a carico delle venule inter- e sovralobulari. A livello sinusoidale si possono invece osservare deposizioni di collagene negli spazi di Disse con successivo sviluppo di fibrosi centrolobulare (espressione abbastanza caratteristica del danno tossico dell'etilista, che, quando marcata, può coinvolgere anche gli spazi portalì).

È possibile che il blocco pre-, intra- o postsinusoidale prevalga in modo differente in casi diversi e che questa eterogeneità sia responsabile della difficoltà nell'ottenere risultati terapeutici riproducibili nella vasta popolazione dei pazienti cirrotici.

In questa situazione di aumentate resistenze, il flusso venoso portale tende a diminuire e, come aggravanti, intervengono successivamente fattori più propriamente funzionali: tra questi va segnalata l'apertura di anastomosi artero-venose tra rami estremamente distali dell'arteria epatica e della porta, che rendono ragione dell'ipertrofia dell'arteria epatica, osservabile nelle angiografie dei soggetti cirrotici. Negli stadi molto avanzati tale situazione può rendere la porta una via di efflusso del sangue arterioso, con un flusso portale "epatofugo". La situazione emodinamica va poi progressivamente peggiorando per la caduta delle resistenze vascolari splanchniche, così da evidenziare una sindrome da iperafflusso.

Nel caso, invece, della schistosomiasi, le uova dei vermi che vivono e si riproducono nella parete del colon, trasportate dal sangue portale, si arrestano negli spazi portalì terminali, inducendo un processo flogistico granulomatoso che costringe le venule portalì e determina un'ipertensione portale di origine tipicamente presinusoidale. Anche in questo caso, la funzionalità epatica si mantiene normale per lungo tempo, ma l'evoluzione tardiva è nettamente influenzata dalla progressiva riduzione del flusso epatopeto o dagli ormai rari interventi di confezionamento degli shunt portosistemici (vedi oltre).

L'elenco delle altre cause che, a livello intraepatico, possono causare ipertensione portale, è assai lungo e solo alcune si associano a sviluppo di alterazioni di tipo cirrotico.

Tra queste sono da ricordare, in particolare, la cirrosi biliare, la malattia di Wilson, l'emocromatosi e il deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina.

■ **Cirrosi biliare:** deriva da un quadro di colestasi di lunga durata durante la quale, all'inizio, si manifesta una fibrosi settale, ma, a lungo andare, si produce una marcata proliferazione duttale; la fibrosi, oltre che settale, diventa portale e può coesistere necrosi focale con rigenerazione parenchimale progressiva, che determina proprio un quadro di cirrosi epatica (primitiva).

■ **Malattia di Wilson:** è causata da una mutazione del gene *ATP7B*, che codifica la proteina ATPasi (adenosina trifosfatasi tipo P), la cui funzione è quella di regolare il trasporto del rame dall'epatocita nella bile e la sua incorporazione nella ceruloplasmina. Una sintesi ridotta o assente dell'ATPasi dovuta alla mutazione del gene determina un accumulo di rame nel fegato con conseguente danno epatocellulare. Le lesioni iniziali sono rappresentate da una steatosi da accumulo di glicogeno e da necrosi focale; successivamente si sviluppano fibrosi e rigenerazione nodulare, che talvolta mimano, dal punto di vista anatomo-patologico, un quadro che ricorda la cirrosi postnecrotica. L'accumulo di rame nel cervello, particolarmente nel nucleo caudato e nel putamen, favorisce la comparsa di manifestazioni psichiatriche e neurologiche, caratteristiche della malattia. Infine il deposito del metallo nella membrana di Descemet della cornea induce la formazione degli anelli di Kayser-Fleischer. Le manifestazioni cliniche della malattia tendono a rendersi evidenti in un'età molto precoce (8-12 anni), mentre quelle neurologiche in una fase più tardiva. Le situazioni cliniche più frequenti sono:

- la cirrosi epatica (precoce e il più delle volte asintomatica per molti anni, fino a quando si manifesta in tutta la sua gravità);
- l'epatite cronica, con un quadro di modesta citolisi ma intensa flogosi epatica, che rappresenta l'aspetto più caratteristico di questa malattia;
- l'epatite fulminante, più frequente nei pazienti giovani e spesso indistinguibile da una forma legata a un'infezione virale acuta.

In questi casi l'evoluzione della malattia è spesso rapidamente fatale e il più delle volte viene preso in considerazione il trapianto di fegato in urgenza.

■ **Emocromatosi:** deriva da un accumulo (idiopatico, da ripetute trasfusioni o da sovraccarico dietetico) di ferro negli epatociti, nelle cellule di Kupffer e persino nell'epitelio duttale. È una malattia genetica, frequente nella razza bianca nordeuropea, autosomica recessiva strettamente associata al complesso HLA-A3 (HLA, Human Leukocyte Antigen) dovuta alla mutazione di più geni situati sul

braccio corto del cromosoma 6. La prevalenza approssimativa degli omozigoti è di circa 1:300, con una frequenza di circa 1 paziente affetto ogni 10-12 sani. La netta prevalenza degli eterozigoti fa sì che, in realtà, la malattia abbia una diffusione molto minore. In questa patologia è presente un'alterazione del metabolismo del ferro, caratterizzata da un aumento dell'assorbimento intestinale e da un progressivo accumulo di questo minerale nell'organismo, con conseguenti danni irreversibili a vari organi. Dal punto di vista eziologico si riconoscono almeno cinque tipi diversi di malattia. Il *tipo 1*, dovuto a molteplici mutazioni del gene *HFE*, rappresenta la forma più frequente di malattia (oltre l'85%) ed è caratterizzato da un lento e progressivo accumulo di ferro in vari organi, quali il fegato, il cuore, il pancreas, le isole pancreatiche, le gonadi e le articolazioni. Il fegato è usualmente il primo organo a essere colpito: infatti, l'epatomegalia è presente in oltre il 95% dei casi. La fibrosi epatica legata all'accumulo del ferro evolve in cirrosi, che a sua volta rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di un epatocarcinoma. La deposizione di ferro a livello del miocardio determina una dilatazione ventricolare e una riduzione della frazione di eiezione che porta allo scompenso cardiaco e a turbe del ritmo. Lo stesso evento sul pancreas e sulle isole pancreatiche determina la fibrosi parenchimale e l'insorgenza di diabete insulino-dipendente. Ancora, l'accumulo di ferro a livello ipotalamo-ipofisario favorisce una riduzione della produzione di gonadotropine che porta all'ipogonadismo. Infine, l'artropatia risulta presente in non oltre il 25-50% dei pazienti affetti da emocromatosi, ma non sembra essere legata direttamente al sovraccarico marziale, in quanto non si modifica con le terapie ferro-depletive. Il *tipo 2* o *giovanile* colpisce in egual misura maschi e femmine. È caratterizzato dallo stesso quadro clinico del tipo 1, con la differenza che l'insorgenza delle complicanze ai vari apparati si verifica nelle prime tre decadi di vita. Il *tipo 3* è sovrapponibile al tipo 1, con la differenza che le complicanze si manifestano più tardivamente (quarta-quinta decade di vita). Il *tipo 4* ha invece un quadro clinico peculiare e caratterizzato, in alcuni casi, da un accumulo di ferro esclusivamente a livello reticolo-endoteliale, mentre, in altri, da un accumulo anche nei parenchimi; per questo motivo nei primi saranno mancanti i danni pluriorganici, mentre nei secondi saranno presenti come nel tipo 1. L'*emocromatosi neonatale* è una patologia estremamente grave e inevitabilmente fatale, a causa del marcato accumulo di ferro nell'organismo nel periodo perinatale, con conseguente insufficienza epatica.

■ **Deficit ereditario di  $\alpha_1$ -antitripsina:** in circa il 10% dei pazienti affetti dal raro deficit ereditario di  $\alpha_1$ -antitripsina ( $\alpha_1$ -AT, un inibitore

delle proteasi prodotto dagli epatociti), può essere osservata una cirrosi, spesso macronodulare. Tale condizione porta a un accumulo di un mutante della molecola  $\alpha_1$ -AT nel reticolo endoplasmatico degli epatociti, che provocherebbe un danno cellulare progressivo e irreversibile.

La cirrosi epatica può manifestarsi in numerose altre condizioni, quali gli errori metabolici congeniti (glicogenosi, intolleranza ereditaria al fruttosio, galattosemia, tirosinemia, accumulo di esteri colesterolici e fibrosi cistica), la teleangectasia emorragica ereditaria, l'assunzione di sostanze epatotossiche (cloroformio, dimetilnitrosamina). Di particolare interesse sono i casi di cirrosi epatica insorta in modo insidioso in un certo numero di soggetti sottoposti a bypass digiuno ileale per il trattamento della grande obesità, così come quella che compare come conseguenza tardiva di una sindrome di Budd-Chiari o di uno scompenso cardiaco destro prolungato ("cirrosi cardiaca").

Al di fuori della cirrosi epatica, un'ipertensione a livello portale si può rilevare in diverse altre condizioni cliniche: tra queste vanno annoverate l'epatite alcolica e l'epatite cronica attiva. Queste malattie, legate all'assunzione di un tossico o all'infezione virale, sono potenzialmente reversibili con l'abolizione del potus o la sieroconversione virale. L'abbassamento della pressione portale sarà in questo caso un segno di rigenerazione epatica, mentre un aumento costante e progressivo sarà l'espressione di una sovrapposizione fibrotica irreversibile con evoluzione verso la cirrosi.

In altre malattie epatiche a evoluzione fibrotica, quando si rileva un quadro di ipertensione portale significa che la malattia in questione ha raggiunto la fase più avanzata della sua storia clinica, caratterizzata dalla comparsa di complicanze. In questo ambito rientra la *fibrosi epatica congenita*, una rara malattia ereditaria che probabilmente rappresenta un aspetto particolare del fegato policistico e che spesso si associa anche a lesioni cistiche multiple al rene. La fibrosi epatica congenita è caratterizzata dalla non progressività delle lesioni, che consistono essenzialmente in una miriade di microcisti, spesso comunicanti con i dotti biliari e avvolte da un intenso processo fibrotico, che forma dei setti che suddividono in tanti settori il parenchima epatico normale. Per questo motivo spesso assumono un falso aspetto di cirrosi macronodulare.

### **Blocco portale intraepatico postsinusoidale**

Il blocco portale intraepatico postsinusoidale è dovuto alla malattia venocclusiva, causata da lesioni all'endotelio sinusoidale e agli epatociti nella regione centrolobulare, che ha come conseguenza l'obliterazione per fibrosi delle piccole vene epatiche terminali e delle



vene centrali. La causa di questo evento è legata al trapianto di cellule emopoietiche, all'azione di agenti chemioterapici in contesti di non trapianto, all'ingestione di tossine, alla radioterapia ad alte dosi, agli effetti della *graft versus host disease*.

### **Blocco portale postepatico**

Il blocco portale postepatico è invece dovuto all'ostruzione delle vene sovraepatiche più grandi, della vena cava retroepatica o sovraepatica o dell'atrio destro. Quando si verifica un'ostruzione al deflusso venoso nella vena cava o nelle vene sovraepatiche extraepatiche la sindrome prende il nome di Budd-Chiari. La *pericardite costrittiva* e lo *scompenso cardiaco destro* vengono spesso inclusi in questo tipo di ipertensione portale. In realtà, al di fuori della citata evenienza di una "cirrosi cardiaca", l'aumento della pressione portale non è che un riflesso dell'aumento della pressione venosa sistemica.

### **Ipertensione portale da iperafflusso**

In questa patogenesi si riconoscono alcuni fattori ben noti, quali le fistole arteroportali e la splenomegalia idiopatica tropicale, e altri controversi, come le cosiddette sindromi bantiane.

Le *fistole artero-portali* sono processi morbosi assai rari e possono essere sia congenite (spesso associate alla sindrome di Rendu-Osler-Weber) sia acquisite, a seguito di traumi, neoplasie (soprattutto epatiche con ampie zone di necrosi), esiti indesiderati di biopsie epatiche o rottura di un aneurisma nella vena contigua. In alcuni casi sono state dimostrate delle fistole congenite o acquisite (pancreatite) tra l'arteria e la vena splenica a livello del peduncolo splenico, con conseguente shunt artero-venoso. Le conseguenze emodinamiche di queste situazioni sono condizionate dalla portata della fistola e dall'eventuale presenza contemporanea o successiva di alterazioni del parenchima epatico.

La *splenomegalia tropicale*, apparentemente primitiva, da alcuni è stata assimilata a quella mediterranea; la patogenesi non è ben nota, ma l'associazione frequente con malaria, brucellosi o malattie endemiche tropicali può indicarne un nesso eziologico.

Molto più discussi sono, invece, il ruolo e la stessa esistenza delle sindromi bantiane e/o dell'ipertensione portale idiopatica, nelle quali, tuttavia, iperafflusso e blocco del deflusso sembrano essere sempre associati.

### **Tumori epatici**

Le neoplasie epatiche vengono qui considerate a parte perché il loro ruolo nella genesi dell'ipertensione portale è multifattoriale e quindi

difficilmente inquadrabile separatamente nei tre paragrafi precedenti. In effetti, già si è detto che diverse neoplasie, soprattutto pancreatiche, possono essere la causa di un blocco preepatico.

Per le neoplasie epatiche, invece, il meccanismo è più complesso, perché esse possono agire comprimendo e/o interrompendo sia le diramazioni portali sia le vene sovraepatiche. Con discreta frequenza, inoltre, i focolai di necrosi neoplastica sono la sede e la causa della formazione di shunt arteroportali, che vanno inquadrati tra i meccanismi di iperafflusso.

Non va infine dimenticato che l'epatocarcinoma insorge nella grande maggioranza dei casi su fegati cirrotici e spesso è la causa di un improvviso, quanto irreversibile, peggioramento delle condizioni cliniche dei pazienti affetti da cirrosi.

## **Ipersplenismo**

Il termine ipersplenismo fu coniato molti anni or sono per indicare una situazione di trombocitopenia, leucopenia e, più raramente, eritrocitopenia in pazienti che presentano una splenomegalia e un quadro midollare di normalità o di iperplasia.

L'ipersplenismo è di frequente riscontro nei pazienti affetti da ipertensione portale e la splenomegalia è segnalata con una frequenza che va dal 60 all'80%; essa sembra dovuta sia a cause emodinamiche sia a fattori di carattere immunologico (questi ultimi assai controversi).

Più che all'aumento della pressione portale, l'aumento di volume della milza appare collegato alla durata della situazione ipertensiva portale, alla sede dell'ostacolo e allo sviluppo dei circoli collaterali (cavernomi-shunt splenorenali ecc.). Nei blocchi preepatici (trombosi della vena splenica o della vena porta), nella schistosomiasi e nelle cirrosi avanzate (atrofie) la sindrome appare particolarmente grave.

Nelle condizioni di ipersplenismo la milza presenta volume e consistenza maggiori di quanto si verifichi in corso di iperemie passive, quali quelle dovute a insufficienza cardiaca congestizia.

La diminuzione delle piastrine e dei leucociti, che è tanto più marcata quanto più la milza è voluminosa e vascolarizzata, è da attribuire essenzialmente a un netto aumento delle funzioni di sequestro piuttosto che di emocateresi degli elementi figurati. A seconda del livello del fenomeno (generalmente nei range 40.000-100.000/mm<sup>3</sup> piastrine e 2.500-4.000 mm<sup>3</sup> globuli bianchi) e del volume della milza (e della sintomatologia "da ingombro" a esso correlata) può essere contemplata un'indicazione terapeutica (medica o chirurgica), anche se nella grande maggioranza dei casi la sindrome non comporta effetti

clinici particolari, come sanguinamenti da piastrinopenia, infezioni da leucopenia, anemia vera da eritrocitopenia).

Per questo motivo è importante essere molto cauti nel porre l'indicazione alla splenectomia che, se da un lato è certamente l'atto che meglio risolve la pancitopenia, dall'altro non solo non è in grado di indurre (se non in modo del tutto transitorio), una diminuzione della pressione portale, ma può esporre a un elevato tasso di complicanze sia locali (emorragie, raccolte subfreniche) sia legate a trombosi secondarie della vena splenica. Va ricordato, inoltre, che nel recente passato l'intervento di Warren, cioè il confezionamento di un'anastomosi splenorenale distale (cfr. paragrafo "[Terapia chirurgica](#)"), aveva attribuito alla milza un ruolo importante come via di drenaggio del sangue gastrosplenico. A tal proposito è utile sottolineare che tutti gli interventi di shunt sono in grado di ottenere netti miglioramenti (che, peraltro, non arrivano mai alla normalizzazione) del quadro di pancitopenia, abolendo o riducendo semplicemente il sequestro ematico.

## Varici esofagee

La comparsa di varici esofagee è una delle più temute conseguenze dell'ipertensione portale; il loro ruolo nella prognosi dei malati affetti da questa complicanza è di grande rilevanza sia perché esse rappresentano un indice di gravità dello stato ipertensivo portale, sia perché l'evento emorragico è accompagnato da un elevato rischio di mortalità.

Nella comparsa della complicanza emorragica hanno un ruolo importante la sede, le dimensioni e l'aspetto delle varici, e per questo ha trovato ampio spazio di ricerca l'individuazione di parametri obiettivi di tipo endoscopico che permettano di quantificarne il rischio di rottura nel tempo.

È merito di autori giapponesi l'aver focalizzato l'attenzione su questo aspetto. La più nota classificazione di parametri di tipo endoscopico è, infatti, quella di Beppu ([Tab. 24.1](#)) che, basandosi sui criteri classificativi proposti dalla Japanese Research Society for Portal Hypertension, è riuscito a quantificare il rischio teorico di emorragia in pazienti affetti da varici esofagee.

**Tab. 24.1.** Classificazione endoscopica delle varici esofagee secondo Beppu.

### Sottogruppi

Varici fondamentali

Varici blu

Segni rossi negativi  
 Segni rossi positivi  
 RWM rosse (+), (++) , (+++)  
 MACchie rosse (+), (++) , (+)  
 Eostocisti  
 DpRemia diffusa  
 Esofagite positiva  
 Gruppo MACchie assenti o l  
 Gruppo MACchie moderate  
 o gravi (+++)  
 Varicorettilinee  
 Varicertuose  
 Varic sotto tensione  
 Localizzazione inferiore  
 Localizzazione media  
 Localizzazione superiore

Studi successivi hanno dimostrato come il criterio puramente morfologico non fosse in grado di fornire un dato sufficientemente attendibile; infatti, a parità di morfologia, il rischio di sanguinamento è risultato chiaramente correlato anche con il grado di compromissione della funzionalità epatica. Da questi studi, soprattutto dovuti a un gruppo policentrico di endoscopisti italiani (NIEC, North Italian Endoscopic Club), è derivata una nuova tabella di rischio emorragico che, accanto a pochi parametri morfologici selezionati, ha tenuto conto dello stato funzionale del fegato globalmente valutato con i criteri di Child-Pugh (Tabb. 24.2 e 24.3).

**Tab. 24.2.** Stato funzionale epatico secondo Child-Pugh.

| Aspetto                     | Assente | Ben controllata | Mal controllata | Rischio      | Punteggio |
|-----------------------------|---------|-----------------|-----------------|--------------|-----------|
| Encefalopatia               | Assente | Minima          | Manifesta       |              |           |
| Albumina g %                | > 3,5   | 3,5-3           | < 3             | A (basso)    | 5-6       |
| Tempo di Quick %            | > 60    | 80-60           | < 60            | B (moderato) | 7-9       |
| Bilirubinemia mg %          | < 2     | 2-3             | > 3             | C (grave)    | 10-15     |
| Punteggio di ogni parametro | 1       | 2               | 3               |              |           |

**Tab. 24.3.** Probabilità\* di emorragia (modello di COX) espressa in percentuale/anno delle varici esofagee.

|          | Child A |       |        | Child B |       |        | Child C |       |        |
|----------|---------|-------|--------|---------|-------|--------|---------|-------|--------|
| RWM      | Piccole | Medie | Grandi | Piccole | Medie | Grandi | Piccole | Medie | Grandi |
| Assenti  | 8       | 10    | 15     | 10      | 16    | 26     | 20      | 30    | 42     |
| Lievi    | 6       | 12    | 19     | 15      | 23    | 33     | 26      | 36    | 54     |
| Moderate | 12      | 18    | 24     | 20      | 30    | 42     | 36      | 48    | 64     |
| Gravi    | 16      | 23    | 34     | 28      | 40    | 62     | 44      | 60    | 76     |

\* La probabilità è espressa in funzione delle variabili endoscopiche grandezza e RWM (strie rosse) e dello stato funzionale epatico secondo Child-Pugh.

Il meccanismo con cui avviene la rottura delle varici esofagee non è chiaro. Due sono le teorie più accreditate: quella “esplosiva” e quella “erosiva”. La prima appare la più verosimile e mette in relazione

l'evento emorragico con rialzi improvvisi della pressione portale legati a vari fattori, quali accessi di tosse, sforzi fisici, ponzamenti, che sarebbero in grado di provocare la rottura delle sottili pareti varicose “con un meccanismo paragonabile a quello che scatena le eruzioni vulcaniche”. La teoria “erosiva”, invece, che valorizza il ruolo di lesioni conseguenti a reflussi gastroesofagei, frequenti soprattutto in soggetti con lume cardiaco alterato dalla presenza di grosse varici, non avrebbe, secondo alcuni autori, alcun valore patogenetico.

È bene ricordare comunque che le emorragie digestive superiori nei pazienti cirrotici hanno origine dalle varici solo nel 50-70% dei casi, mentre negli altri casi sono dovute a lesioni francamente ulcerative (più spesso acute) o a lesioni mucose acute, queste ultime anche non necessariamente legate all'uso di farmaci gastrolesivi. Il rischio di morte al primo episodio emorragico si aggira attorno al 20% entro sei settimane dall'evento e rimane all'incirca tale anche in caso di recidiva. I rischi di morte e di risanguinamento sono particolarmente elevati nelle prime 3-5 settimane dall'episodio emorragico e vanno riducendosi progressivamente fino ai valori iniziali nell'arco di un anno circa. Questo dato è molto importante poiché spiega i motivi che inducono a prendere provvedimenti terapeutici il più precocemente possibile.

## Diagnosi

Da quanto detto appare evidente l'importanza di una diagnosi precoce e di un'esatta valutazione delle varici esofagee. In passato, la diagnosi si otteneva mediante l'**indagine radiologica con il pasto baritato per os** che mostrava una grossolana alterazione del fine disegno plicale e con il rilievo di immagini lacunari dal caratteristico aspetto di “legno tarlato” o di “pelle di leopardo” in un esofago per il resto del tutto normale. Con questa metodica la diagnosi di varici del fondo gastrico e della piccola curvatura era praticamente impossibile, in quanto le vene risultavano difficilmente distinguibili dall'edema mucoso e dall'ipertrofia delle pliche gastriche.

L'introduzione nella pratica clinica dell'**endoscopia digestiva** ha evidentemente rivoluzionato la diagnostica esofago-gastrica. Gli strumenti attualmente a disposizione sono i videoendoscopi, che hanno ormai da tempo sostituito quelli a fibre ottiche. Questi permettono una visione perfetta su monitor delle immagini raccolte da una microtelecamera posta all'estremità dello strumento, la registrazione delle immagini (agevolandone il raffronto ai vari controlli), l'eliminazione dei difetti di visione (punti neri) dovuti alla rottura di fibre ottiche, la formulazione di un giudizio più obiettivo, in quanto non più legato alla valutazione di un singolo operatore. Va segnalato che da qualche anno è stata introdotta nella pratica clinica una nuova apparecchiatura endoscopica: la videocapsula. Questa ha dimensioni contenute (11 mm × 26 mm e pesa 3,7 g) che le

permettono di essere ingerita facilmente dal paziente e ha al suo interno un sensore di immagini a colori unito a un sistema di illuminazione che permette la registrazione video di tutto il tratto gastrointestinale del paziente. Nonostante sia in uso da alcuni anni, il suo uso nella diagnostica esofagea è molto limitato, almeno in Occidente, a differenza di quanto accade in Giappone, dove viene utilizzata in modo più estensivo particolarmente per la sorveglianza endoscopica.

L'endoscopia comunque rimane un esame di semplice esecuzione, del tutto atraumatico, particolarmente per le varici, in quanto viene condotto con un'insufflazione graduale che evita ogni traumatismo sulle vene e per questo può essere eseguito anche in corso di emorragia. Quest'ultima possibilità ha un ruolo di primaria importanza se si vuole diagnosticare l'esatta fonte del sanguinamento (varicoso o da altra sede). Infatti, se l'indagine viene eseguita durante l'emorragia, la probabilità di identificare la sede della stessa è intorno al 90% dei casi; se invece viene ritardata anche di poche ore la probabilità scende rapidamente al di sotto del 50% dei casi. Dal punto di vista endoscopico l'aspetto delle varici è quello di cordoni longitudinali più o meno serpiginosi che occupano una porzione variabile (da un terzo a tre terzi) del lume esofageo (Fig. 24.5). È importante, al di fuori dell'evento emorragico, valutare gli aspetti morfologici delle varici, quali il colorito chiaro o bluastro, la presenza di ematocisti e di segni rossi, che, come abbiamo già accennato in precedenza, rivestono un valore prognostico in termini di rischio di sanguinamento. Alcuni anni fa, per tentare di migliorare la prevedibilità dell'evento emorragico, si era andato affermando anche lo studio della pressione portale, mediante puntura diretta delle varici con un ago, sotto controllo endoscopico. La manometria diretta delle varici non ha però mai assunto nel tempo un ruolo determinante nella diagnostica di base del rischio emorragico, per le difficoltà tecniche di misurazione e i rischi di indurre comunque un sanguinamento indesiderato.

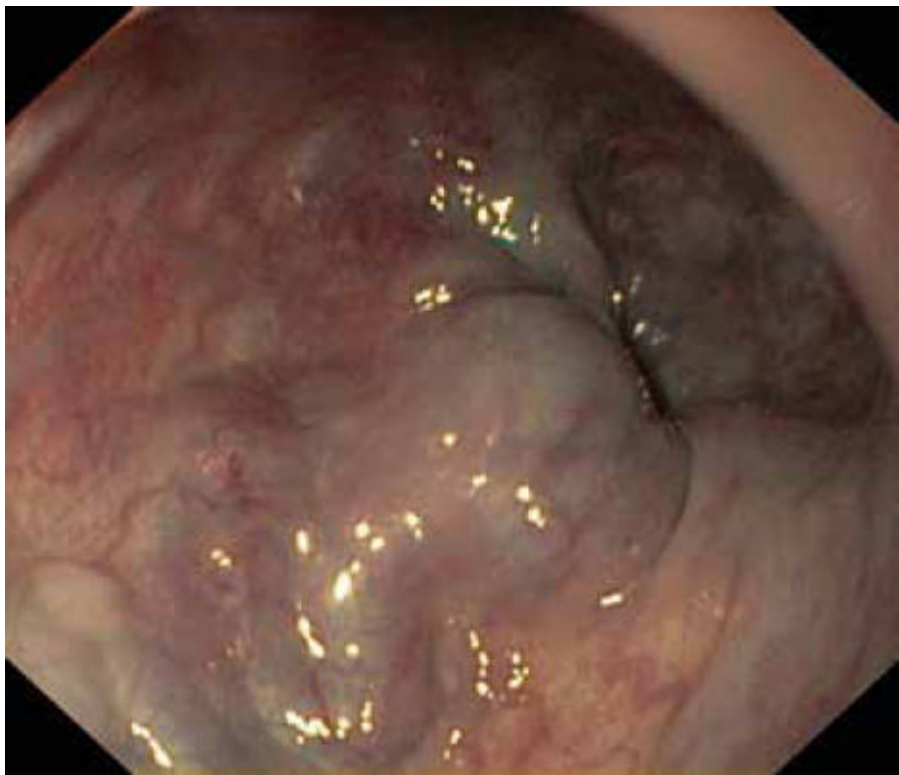


**Fig. 24.5.** Reperto endoscopico di varici esofagee.

Nei pazienti affetti da varici esofagee è fondamentale risalire alla patogenesi dello stato ipertensivo portale. Importanti dati potranno essere ottenuti già dall'anamnesi, che, considerata l'elevata prevalenza della cirrosi epatica, dovrà essere finalizzata a indagare, da un lato, l'eventuale esistenza e l'entità di un potus, dall'altro, eventuali pregressi episodi itterici, espressione di epatiti virali, o anche di patologie inquadrabili nelle forme di epatite anitterica. L'anamnesi positiva per episodi di ascite, encefalopatia e ittero potrà già fornire un orientamento sulla gravità dello stato cirrotico, mentre episodi di dolore in ipocondrio destro seguito da ascite potranno orientare verso una sindrome di Budd-Chiari; l'età giovanile e il ricordo di infezioni del cordone ombelicale o episodi di grave infezione addominale potranno far pensare a una trombosi mesenterica portale.

Dal punto di vista semeiotico, se le varici esofagee non hanno un corrispettivo reperto obiettivo da ricercare, la presenza di circoli collaterali manifesti in corrispondenza delle connessioni portocavali (per es. *caput medusae*, congestione emorroidaria ecc.) può indirettamente far sospettare una condizione di severa ipertensione portale e, quindi, l'eventualità di varici esofagee. Questo sospetto può

trovare conferma dalle stigmate della cirrosi avanzata, quali lo stato subitterico, l'eritema palmare, gli angiomi a ragno (*spider nevi*), la ginecomastia e l'atrofia testicolare, l'aspetto emaciato da depauperamento muscolare tipica del grave ascitico, l'addome batraciano da ascite ecc.

Da qui si evince come la diagnosi delle varici esofagee sia imprescindibile nell'inquadramento e nella valutazione clinico-strumentale dell'ipertensione portale e, più in generale, della sua patologia scatenante.

A questo proposito, di grande importanza saranno ovviamente gli **esami ematochimici** che, messi a confronto con la clinica, permetteranno di classificare il paziente con i criteri di Child-Pugh (Tab. 24.2).

Dall'emocromo si potranno ricavare i dati (soprattutto relativi alla conta piastrinica e dei globuli bianchi), correlati alla splenoinibizione e, quindi, all'ipertensione portale, mentre il rilievo di un'iperammoniemia dovrà essere messo in relazione all'eventuale esistenza di un'encefalopatia.

Di particolare utilità al fine di quantificare il danno epatico sono quegli esami capaci di valutare la funzione globale del fegato mediante la depurazione di alcune sostanze. Caduti in disuso il test della BSF (bromosulfonftaleina), la clearance del galattosio dal sangue (GEC), il rilievo nel sangue dei prodotti del metabolismo della lidocaina (MEXT), oggi ci si basa su altri test, quali la comparsa nell'alito dei prodotti del metabolismo dell'aminopirina (*aminopyrine breath test*), ma essenzialmente sulla clearance del verde di indocianina (ICG).

Tra gli esami strumentali indubbiamente il primo posto spetta alla **ecografia**, sia per la sua non invasività sia per la quantità e qualità dei dati che in mani esperte possono fornire elementi essenziali nella valutazione diagnostica dell'ipertensione portale. Infatti in primo luogo, questa può dimostrare la presenza anche di minime quantità di ascite e quindi essere di aiuto nell'acquisizione di un campione diagnostico per determinare se la composizione è compatibile o no con un quadro di ipertensione portale. In secondo luogo, l'ecografia può identificare la presenza di shunt spontanei cavali. Tipicamente questi si manifestano come un plesso formato da piccoli vasi splenorenali nella porzione perirenale dorsale sinistra dell'addome. Spesso si rilevano anche shunt più grandi di tipo splenogonadale. Shunt multipli possono essere differenziati da singoli circoli collaterali congeniti perché sono più numerosi ( $> 2$ ) e hanno dimensioni molto ridotte ( $< 0,4$  cm). L'incremento spontaneo del flusso in fase postprandiale può facilitarne l'evidenziazione. Ulteriori elementi ecografici suggestivi per la diagnosi di ipertensione portale sono una



vena porta allargata ( $> 13 \text{ mm}$ ), una diminuzione della velocità del flusso portale ( $< 10 \text{ cm/s}$ ), un aumento del flusso o la presenza di un flusso portale epatofugo, una vena gonadica sinistra dilatata, un rapporto vena porta/aorta  $\leq 0,65$ ) e un aumento dell'indice di congestione (rapporto tra la sezione trasversale della vena porta/velocità media portale). Infine la valutazione ecografica del parenchima epatico e delle vie biliari può aiutare a localizzare anatomicamente la causa dell'ipertensione portale. Il fegato può apparire grande e ipoecogeno con congestione a causa di un'ipertensione postepatica o evidenziare piccole lesioni parenchimali focali o diffuse nella malattia epatica cronica che porta a ipertensione portale intraepatica. Possono evidenziarsi anomalie vascolari, quali fistole arteriose intraepatiche, e trombosi portale. Caratteristica è soprattutto l'evidenziazione di un "cavernoma portale", che è l'espressione di una trombosi, di solito insorta in età giovanile, con successiva ricanalizzazione portale attraverso circoli collaterali pericoledocici nell'ambito del peduncolo epatico. Infine, lo studio morfologico dell'albero biliare può evidenziare dilatazioni, cisti e calcificazioni, che possono suggerire alterazioni a livello della placca ilare. E ancora lo studio ecografico del cuore e del torace può identificare cause postepatiche dell'ipertensione portale come lo scompenso cardiaco destro, una pericardite costrittiva, un'ipertensione polmonare un'ostruzione retrocavale o sovraepatica della vena cava.

La **TC**, eseguita con scansioni rapide dopo somministrazione endovenosa di un abbondante bolo radiopaco, può fornire ottime dimostrazioni della pervietà e del calibro vasale, e dell'esistenza di circoli collaterali sia intra- sia periviscerali, così come del volume e della densità del parenchima epatico. Più recentemente la **TC spirale**, la **TC multistrato** (un'evoluzione della TC) e l'**angioRM** hanno permesso di ottenere immagini del territorio vasale splancnico di qualità eccellente con metodiche non invasive. La resa diagnostica, particolarmente in caso di epatocarcinoma, si dimostra superiore anche alla TC con Lipiodol ultrafluido iniettato in arteria epatica. Questa metodica, utilizzata fino a qualche anno fa e che rappresentava il gold standard diagnostico, è oggi applicata solo saltuariamente, in quanto la TC spirale e l'ecografia con mezzo di contrasto hanno praticamente la stessa (o superiore) capacità diagnostica, ma con la possibilità di evidenziare in tempo reale circoli patologici neoformati a carico del fegato, senza essere invasive. Con la TC multistrato, inoltre, è possibile eseguire la misurazione del volume epatico, valido indice del trofismo di questo organo.

Di carattere nettamente più invasivo sono gli **studi angiografici**, il cui fine, come abbiamo detto, non è più di tipo diagnostico, per la visualizzazione dell'albero vascolare arterioso e venoso, quanto

essenzialmente di tipo terapeutico. Tra questi, completamente abbandonata per le sue possibili complicanze (importanti sanguinamenti, talora con necessità di splenectomia d'urgenza) è la splenoportografia che, mediante la puntura diretta della milza, permetteva di misurare la pressione portale a livello intrasplenico e una perfetta visualizzazione dell'asse venoso splenoportale mediante l'iniezione di mezzo di contrasto.

■ **Manometria delle vene sovraepatiche:** per ottenere la pressione portale si procede o attraverso puntura diretta della vena per via transepatica (procedura ovviamente rischiosa e non praticata come unica motivazione) o attraverso la manometria delle vene sovraepatiche. La tecnica più utilizzata per lo studio si basa sull'utilizzazione di un catetere a palloncino introdotto nella vena giugulare destra o nella vena femorale destra e fatto avanzare sotto controllo fluoroscopico fino alle vene sovraepatiche. Il catetere connesso con un manometro misura quindi la pressione all'interno della vena con il palloncino sgonfiato, lasciato libero di fluttuare liberamente all'interno della stessa. Successivamente il palloncino viene gonfiato e spinto in avanti fino a occludere completamente il lume. In questa situazione, il flusso venoso al suo interno si blocca venendo a formare una colonna statica in diretta comunicazione con la vena porta. Si procede quindi alla misurazione della pressione che risulterà solo leggermente inferiore a quella effettiva portale (pressione sinusoidale). Si ottengono così tre dati importanti: la pressione "libera", quella "bloccata" e la loro differenza (pressione differenziale), cioè il "gradiente portoepatico". Numerosi studi hanno indicato nei 12 mmHg di pressione differenziale il valore-soglia al di sopra del quale inizia il rischio emorragico del paziente cirrotico: tale dato appare particolarmente utile nel controllo dell'efficacia della terapia medica dell'ipertensione portale. Questo esame permette inoltre di presumere la sede del blocco al flusso portale, perché in caso di ostacolo preepatico i rilievi bloccati evidenzieranno valori pressori addirittura più bassi dei soggetti normali in rapporto all'assenza o meno di un'efficace riperfusione, per esempio attraverso un eventuale cavernoma portale. Il vantaggio dell'utilizzazione del catetere a palloncino è che le misurazioni seriali della pressione a catetere libero e bloccato possono essere ottenute con facilità semplicemente gonfiando e sgonfiando il palloncino. Il catetere inoltre può essere lasciato in modo sicuro in sede anche per ore rendendo possibile lo studio degli effetti emodinamici di agenti farmacologici. Il tasso di successo della cateterizzazione epatica è superiore al 95% e la procedura si è dimostrata estremamente sicura, riproducibile e può, se necessario, essere eseguita sotto sedazione cosciente, senza effetti sulla

pressione epatica.

## Terapia

### ***Profilassi del primo sanguinamento***

Come è stato detto precedentemente, l'emorragia da rottura delle varici è un'importante causa di mortalità nel paziente cirrotico. Infatti un paziente con cirrosi epatica e varici esofagee ha una probabilità di sanguinare per rottura delle varici di circa il 20% entro 2 anni dalla diagnosi e probabilità di morire al primo sanguinamento intorno al 20%. Se il paziente sopravvive all'evento emorragico e non viene trattato per prevenire il rischio di recidiva, ha una probabilità di risanguinare entro un anno dell'ordine del 60%. Il rischio di recidiva emorragica è massimo nelle prime 6 settimane dall'episodio acuto. Risulta pertanto essenziale tentare di prevenire il primo episodio e gli studi mirati a questo scopo risalgono ormai a molti anni fa, quando l'unica terapia disponibile era quella dello shunt chirurgico portosistemico. I risultati furono drammaticamente negativi soprattutto per la prognosi *quoad vitam* e questi studi vennero abbandonati fino alla comparsa delle nuove forme terapeutiche: il trattamento endoscopico e/o medico delle varici. Quest'ultimo si basa sull'uso di farmaci  $\beta$ -bloccanti adrenergici non selettivi (propranololo, nadololo, timololo, carvedilolo), che riducono la pressione portale mediante il blocco dei recettori  $\beta_1$  e  $\beta_2$ , che inducono una riduzione della gittata cardiaca e una vasocostrizione a livello splanchnico. Mentre il trattamento endoscopico delle varici (scleroterapia e legatura delle varici) non si è dimostrato completamente efficace nella profilassi del primo sanguinamento, la terapia medica a base di  $\beta$ -bloccanti ha evidenziato una riduzione significativa del rischio di sanguinamento (circa il 40%) e di mortalità legata all'evento emorragico. Per tali motivi attualmente la profilassi del primo sanguinamento viene comunemente attuata mediante l'uso di questi farmaci con una continua sorveglianza endoscopica. I pazienti che possono avvalersi della terapia medica devono avere le seguenti caratteristiche:

- devono presentare varici esofagee (Tab. 24.1);
- devono avere una buona funzionalità epatica (Child-Pugh A o B);
- devono avere una buona compliance nei confronti dell'assunzione di farmaci;
- non devono invece presentare le comuni controindicazioni all'uso dei  $\beta$ -bloccanti (diabete insulino-dipendente, scompenso epatico, grave broncopneumopatia).

La dose di farmaco da impiegare è quella in grado di ridurre di circa il 25% la frequenza cardiaca a riposo senza scendere al di sotto dei 55 bpm, in assenza di effetti collaterali. Molteplici studi hanno dimostrato che il miglior risultato è ottenibile quando si riesce a ridurre il gradiente pressorio portoepatico (HVPG, Hepatic Venous Pressure Gradient) a valori pari o inferiori a 12 mmHg. Per i pazienti che non tollerano i  $\beta$ -bloccanti o non raggiungono gli effetti emodinamici desiderati (vedi oltre), l'uso dei nitrati *long acting* (isosorbide-5-mononitrato) può risultare estremamente utile in associazione ai primi. È evidente che, quando la terapia medica non ottiene l'effetto desiderato e si mantiene elevato il rischio emorragico, è ragionevole sottoporre il paziente al trattamento endoscopico (legatura delle varici).

### ***Terapia dell'emergenza emorragica***

■ **Terapia iniziale:** la rianimazione è un processo critico nei pazienti con cirrosi, nei quali si sospetta un sanguinamento da rottura di varici esofagee. Lo scopo delle misure di rianimazione è quello di mantenere l'ossigenazione tissutale correggendo l'ipovolemia iniziale e l'anemia. Il protocollo di emergenza deve prevedere quanto segue:

- predisposizione di accessi venosi adeguati per infusione di sangue e liquidi;
- inserimento di un sondino nasogastrico sufficientemente ampio per verificare la presenza di sangue nello stomaco e procedere a lavaggi di pulizia del viscere;
- prevenzione degli *ab ingestis* nel caso di abbondante ematemesi o in presenza di uno stato di incoscienza, mediante intubazione orotracheale;
- correzione dell'ipovolemia. Questa deve tener conto da un lato del rischio di insufficienza d'organo da ipoperfusione e dall'altro della possibilità di favorire la continuazione o la ripresa dell'emorragia per un'eccessiva espansione della volemia (è stato infatti ampiamente dimostrato che pazienti trasfusi conservativamente, mantenendo un livello di emoglobina di 7-8 g/dL, hanno una probabilità di ottenere una risoluzione dell'evento emorragico significativamente maggiore rispetto a quella di pazienti trasfusi più liberalmente per ottenere livelli di emoglobina di 8-9 g/dL);
- correzione dei deficit coagulativi (protrombina, ATIII ecc.) (anche se non appare chiaramente dimostrata l'utilità di trasfondere plasma fresco congelato o fattori procoagulanti per migliorare il tasso di controllo del sanguinamento o ridurre il rischio di recidiva emorragica precoce);
- mantenimento di un adeguato bilanciamento idroelettrolitico;
- instaurazione di un trattamento antibiotico (norfloxacina, amoxicillina con acido clavulanico) nei pazienti potenzialmente settici;
- somministrazione di lattulosio per prevenire o correggere l'encefalopatia.

■ **Esecuzione dell'endoscopia in urgenza:** come detto, l'endoscopia digestiva rappresenta l'unico mezzo per verificare con certezza la sede dell'emorragia. Questa deve essere effettuata il più rapidamente possibile e se possibile nella fase acuta, compatibilmente con le condizioni di stabilità clinica del paziente e comunque non oltre le 24 ore dall'inizio dell'evento emorragico. La diagnosi di sanguinamento da varici si ottiene per diretta visione della varice sanguinante o per il rilievo di coaguli adesi alla varice, o infine per esclusione, quando l'unica sorgente possibile è quella varicosa, in mancanza di alternative.

■ **Terapia endoscopica delle varici:** la scleroterapia e la legatura endoscopica delle varici sono in grado di ottenere un'emostasi immediata in circa l'80-90% dei pazienti. Un adeguato controllo si ottiene in genere con una o due sedute. La legatura sembra essere più efficace in questa prospettiva, anche se risulta tecnicamente più complessa da eseguire rispetto alla scleroterapia. I pazienti che continuano a sanguinare dopo due sedute sono da considerare un fallimento della terapia e, quindi, devono essere sottoposti a trattamenti alternativi di controllo dell'emorragia.

■ **Terapia farmacologica:** l'uso di farmaci vasoattivi nel trattamento del sanguinamento acuto in corso di ipertensione portale offre indubbi vantaggi:

- la terapia infusionale può essere infatti iniziata a domicilio o in Pronto Soccorso, anche quando l'eziologia varicosa è solo sospettata;
- il farmaco agisce riducendo la pressione portale, favorendo quindi un'emostasi naturale;
- il farmaco, riducendo la portata ematica delle varici (sia esofagee sia gastriche), rende più agevole l'indagine endoscopica.

I farmaci utilizzabili a questo scopo sono:

- la *terlipressina* (analogo della vasopressina), alla dose di 2 mg ogni 6 ore ev per 1 o 2 giorni, ogni 8 ore il terzo giorno e quindi sospensione. In genere si associa la nitroglicerina transdermica perché ne aumenta l'efficacia e ne riduce gli effetti collaterali (vasocostrizione mesenterica e coronarica);
- la *somatostatina*, alla dose di 250-500 µg come bolo ev iniziale e quindi in infusione alla dose di 250-500 µg/ora per 3-5 giorni;
- l'*octreotide*, analogo sintetico *long acting* della somatostatina, che ha un'azione sovrapponibile a quest'ultima e si usa alla dose di 25-50 µg come bolo iniziale ev e quindi in infusione continua alla dose di 25-50 µg/ora.

■ **Sonda di Sengstaken-Blakemore:** questo presidio è caratterizzato da una sonda nasogastrica provvista di un pallone, nel tratto terminale, a conformazione circolare o a pera, e da un pallone cilindrico della lunghezza di 10-15 cm nel tratto più prossimale. Entrambi i palloni sono provvisti di un tubicino, solidale con la sonda nasogastrica, che ne permette il gonfiaggio indipendente. Il pallone viene introdotto nello stomaco attraverso una narice. Viene quindi gonfiato il pallone più distale (gastrico) con 400-500 cc di aria (mai acqua). La sonda viene quindi ritirata indietro fino a che si sente una resistenza (ancoraggio cardiale). A questo punto si può gonfiare il palloncino prossimale (esofageo) con 100-150 cc di aria, il cui fine è quello di comprimere direttamente le varici e quindi ottenere un'emostasi per compressione. La sonda viene quindi tenuta in tensione per mezzo dell'applicazione di un peso di 500 g alla porzione esterna della stessa (in genere si attacca un filo che viene fatto scorrere fino alla sponda inferiore del letto e quindi a esso viene legato un flacone per fleboclisi da 500 mL che, con il suo peso, tiene in tensione la sonda). La tensione che viene a esercitarsi sul giunto cardiaco è normalmente più che sufficiente a impedire l'afflusso di sangue dallo stomaco all'esofago (interruzione del flusso gastroesofageo) e quindi in questo modo permette di ottenere un'emostasi per riduzione meccanica della pressione endovaricosa. È evidente che la sonda risulta particolarmente efficace nei sanguinamenti da varici esofagee, molto meno da quelli da varici gastriche (la pressione del pallone gastrico è molto più ridotta). La sonda deve essere utilizzata in emergenza, quando non è possibile ottenere un'emostasi efficace con qualunque altro mezzo, e tenuta in sede per non oltre 6-8 ore, in attesa di migliorare le condizioni emodinamiche del paziente e decidere soluzioni terapeutiche più efficaci. L'uso prolungato è da proscrivere, in quanto gravato da possibili gravi complicanze *ab ingestis*, ulcere (da decubito) esofagee o gastriche ecc., in particolare se la sonda viene se posizionata dopo scleroterapia endoscopica (da non usare comunque dopo legatura per il rischio di far saltare i lacci).

Se un paziente, nonostante la terapia endoscopica, associata o meno a farmaci vasoattivi, necessita di continue trasfusioni per mantenere condizioni vitali accettabili e/o il sondino nasogastrico continua a emettere sangue rosso vivo e/o si manifestano continue melene o rettorragie, appare evidente che il trattamento messo in atto risulta del tutto inefficace. In questi casi si aprono due scenari: uno chirurgico in emergenza (*derivazioni portocavali o transezioni e reanastomosi esofagee*, interventi questi altamente efficaci dal punto di vista emostatico, ma gravati da alta mortalità operatoria) e uno (quando tecnicamente possibile) radiologico, caratterizzato dal posizionamento per via giugulare di una protesi transepatica tra la vena sovraepatica destra e il ramo portale destro, chiamata TIPS (Transjugular Intrahepatic Porto-systemic Shunt). In mani esperte questo procedimento si dimostra assai efficace nell'ottenere un'emostasi immediata, con

una mortalità operatoria notevolmente inferiore a quella dimostrata dalla chirurgia.

## **Prevenzione della recidiva emorragica**

Quando un paziente ha presentato un'emorragia digestiva da rottura di varici esofagee, dopo il controllo iniziale dell'evento è necessario porre in atto immediatamente provvedimenti terapeutici atti a prevenirne la recidiva, in quanto il rischio in termini assoluti raggiunge il 60% entro un anno, con percentuali variabili in relazione all'entità dello scompenso epatico. Le recidive, peraltro, tendono a ridursi progressivamente di frequenza nel corso dei primi giorni e settimane dopo la fine dell'episodio emorragico. Dopo circa 6 settimane, comunque, nei pazienti sopravvissuti, il rischio tende a ritornare a essere quello che era proprio del paziente prima dell'evento emorragico. Dalle ultime evidenze, in ogni caso, la prevenzione secondaria del sanguinamento da varici contempla una combinazione di terapia medica ed endoscopica.

■ **Terapia medica:** al di fuori dell'urgenza emorragica, gli unici farmaci utilizzabili sono i  $\beta$ -bloccanti associati o meno ai nitrati *long acting*. I farmaci in uso sono gli stessi che si impiegano in profilassi e gli effetti desiderati sono sovrapponibili con un'identica capacità di riduzione della frequenza delle recidive e di mortalità. Nel caso in cui si manifesti un evento emorragico o non si riesca a ottenere l'effetto emodinamico desiderato e la tensione varicosa non accenni a diminuire, si può passare alla terapia endoscopica.

■ **Terapia endoscopica:** la prima in ordine di tempo è stata la sclerosi, di cui furono pionieri gli otoiatri Crafoord e Frenchner, nel 1936. Tale metodica a quei tempi non ebbe alcuna diffusione ed entrò nella pratica clinica con l'avvento degli strumenti endoscopici flessibili a fibre ottiche, che semplificarono enormemente la procedura. La prima applicazione della tecnica su larga scala prese l'avvio nel 1973.

La *scleroterapia endoscopica*, che primitivamente prevedeva solo l'iniezione diretta nel lume vasale di sostanze atte a indurre una tromboflebite acuta e quindi una sclerosi delle varici, è stata modificata con l'aggiunta di iniezioni anche perivaricose al fine di ottenere un miglior effetto sclerosante. Tutte le sostanze utilizzate (polidocanolo, sodio morruato, tetradecil solfato, alcol ecc.) hanno l'effetto indesiderato di indurre la formazione di ulcerazioni della mucosa, che possono andare incontro a emorragie con una frequenza variabile dal 30 al 50% dei casi nell'arco di tempo intercorrente dall'inizio del trattamento alla fase di "eradicazione" delle varici, ottenuta peraltro in una percentuale assai elevata (80-90%).

Raggiunto questo effetto, la frequenza di risanguinamento è nettamente ridotta, ma, per la perenne possibilità di ricomparsa delle varici, i pazienti trattati con questa metodica devono essere sottoposti a tempo indefinito a controlli endoscopici seriati (almeno semestrali per i primi 2 anni e poi annuali). Le complicanze immediate, quando la tecnica è correttamente eseguita, sono in certo qual modo inevitabili (fastidio retrosternale, lieve disfagia, febbre, versamenti pleurici e, seppur rare, perforazioni dell'esofago). Tuttavia la loro incidenza ed entità sono sufficientemente limitate da non inficiare la validità del metodo; altrettanto può dirsi per le rare stenosi tardive.

Nel trattamento delle varici gastriche (che sanguinano con una frequenza del 10-15% dei casi) la scleroterapia si avvale di collanti tissutali, come il bucrilato (butil-cianoacrilato), in quanto i prodotti utilizzati nell'esofago producono ulcere estremamente gravi sulla mucosa gastrica, con un rischio emorragico eccessivo. Il

bucrilato, nella forma liquida, è un monomero che, iniettato all'interno della vena gastrica, al contatto con il sangue (e gli ioni) attiva rapidamente il processo di polimerizzazione, trasformandosi in una gomma che assume la conformazione della varice e quindi ne oblitera completamente il lume e "tappa" il foro da cui geme il sangue. Il bucrilato, nel tempo, tende a fuoriuscire dalla varice (20-60 giorni) e questo evento può essere causa di sanguinamento, per cui anche in questo caso si rendono necessari controlli endoscopici seriati nel tempo.

La scleroterapia/legatura endoscopica, a prescindere dalla necessità di un pesante protocollo di controllo, presenta innegabili vantaggi, quali soprattutto la possibilità di essere impiegata in fase emorragica con un tasso di successo estremamente elevato e di essere eseguibile anche nei pazienti che, per il loro alto grado di compromissione epatica (Child C), hanno una netta controindicazione alla chirurgia, soprattutto derivativa, e sono in discussione anche per l'uso della terapia medica.

La legatura endoscopica delle varici esofagee, che per lo più oggi ha soppiantato la scleroterapia, come tecnica si richiama allo stesso trattamento impiegato da anni nella cura delle emorroidi. La legatura si ottiene grazie a un dispositivo in plastica applicato al terminale dell'endoscopio, che permette di aspirare al suo interno la parete anteriore della varice e al contempo di rilasciare un piccolo elastico di gomma, che va a posizionarsi alla base del gavocciolo, strozzandolo. Questa tecnica risulta solitamente più facile della scleroterapia e anche più efficace, in quanto il tempo di eradicazione risulta generalmente più breve e le complicanze tendenzialmente inferiori (per l'assenza di tromboflebite). Per questo motivo ha praticamente sostituito il trattamento scleroterapico nella maggior parte dei casi. Anche questa metodica richiede controlli endoscopici seriati. Le recidive emorragiche, se precocissime (entro 7-10 giorni), sono legate alla caduta del laccio da una varice non ancora obliterata e risultano quindi molto pericolose; se invece sono tardive non si differenziano da quelle della sclerosi.

## **Terapia chirurgica**

■ **Interventi non derivativi (Fig. 24.6):** i primi tentativi di terapia chirurgica miravano all'aggressione diretta delle varici; queste ultime venivano esposte con un'esofagotomia longitudinale e quindi suture (*intervento di Crile*) o venivano comprese in una risutura della sezione trasversale del cilindro mucoso (*intervento di Walker*). I risultati non soddisfacenti condussero al tentativo di detendere le varici riducendo l'afflusso di sangue mediante l'interruzione estesa delle connessioni venose esofago-gastriche (*deconnessione azygos-portale*). Successivamente le due tecniche sono state utilizzate contemporaneamente (*resezione-anastomosi esofagea con deconnessione*); questo intervento, molto utilizzato intorno agli anni Ottanta, ha preso il nome di Sugiura, dall'autore giapponese che lo ha descritto. In Occidente l'intervento venne molto modificato, sia perché eseguito totalmente per via addominale (e non per via combinata toraco-addominale), sia per l'uso della sutratrice meccanica circolare per la transezione reanastomosi esofagea.

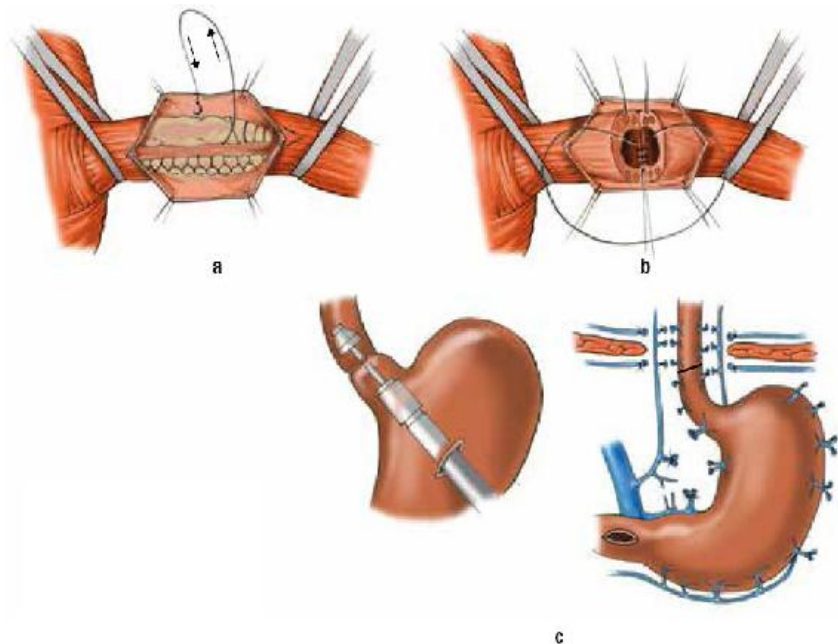


**Fig. 24.6.** Interventi non derivativi. (a) Legature delle varici (Crile); (b) transezione del cilindro mucoso (Walker); (c) resezione-anastomosi esofagea con deconnessione azygos-portale e piloroplastica.

Il risultato a breve termine era certamente valido, ma l'alto numero di recidive varicose ed emorragiche che si verificavano dopo circa tre anni ne ha ridotto progressivamente l'impiego a favore della terapia endoscopica e/o farmacologica.

■ **Interventi derivativi:** il capostipite di questi interventi è certamente l'anastomosi porta-cava che si richiama alla storica fistola di Eck. Lo shunt può essere eseguito con discreta semplicità direttamente sul tronco portale (anastomosi tronculare) sia con modalità latero-laterale (largamente più utilizzata) sia termino-laterale ([Fig. 24.7](#)).



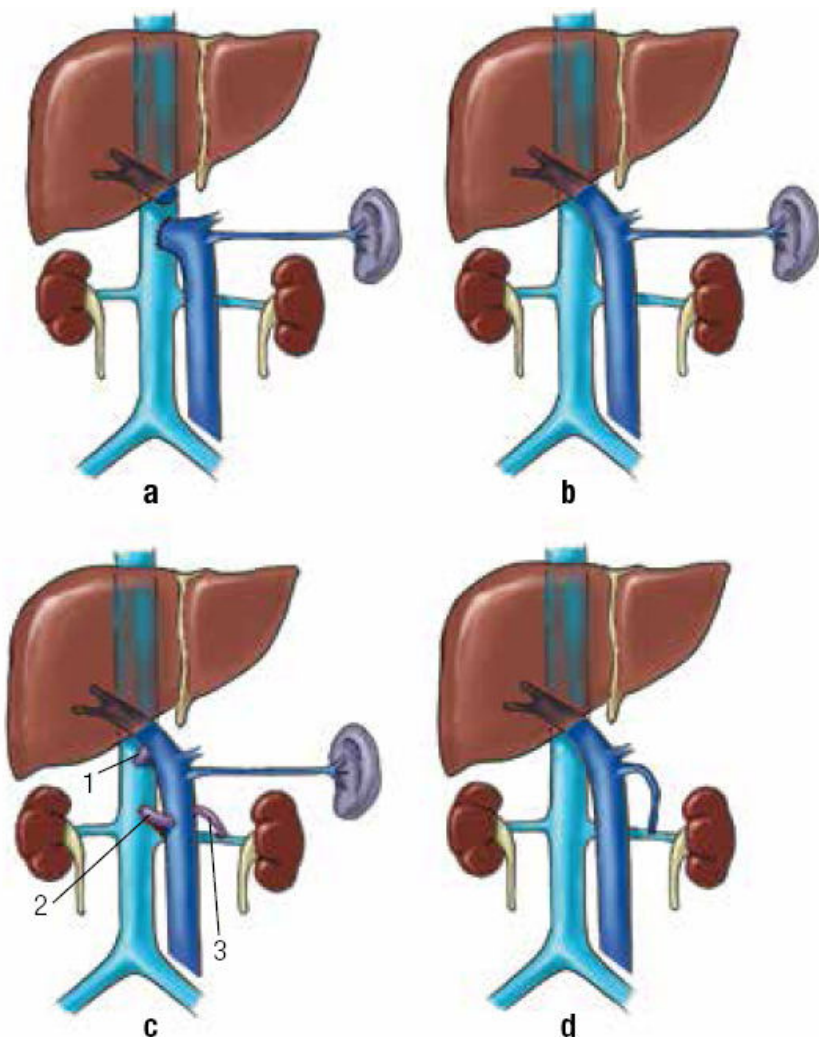


**Fig. 24.7.** Shunt portosistemici non selettivi. (a) Porta-cava termino-laterale; (b) porta-cava latero-laterale; (c) interposizioni: (1) porta-cava; (2) meso-cava; (3) mesorenale; (d) splenorenale convenzionale.

Un tipo particolare di shunt latero-laterale, ideato da Drapanas per ovviare a difficoltà di avvicinamento dei vasi, utilizza l'interposizione di una protesi in Dacron di largo diametro; l'alto tasso di trombosi ha fatto abbandonare questa metodica, che successivamente fu ripresa da Sarfeh, che utilizzava un diverso materiale protesico (politetrafluoroetilene, PTFE) e soprattutto un calibro molto minore (8-10 mm), al fine di non privare il fegato della perfusione portale, con risultati relativamente buoni sia a medio sia a lungo termine.

Sono state descritte anche anastomosi confezionate all'origine della porta (anastomosi radicolari) sia utilizzando la vena mesenterica superiore (mesenterico-cava con interposizione di protesi o di vena giugulare esterna) sia la vena splenica (splenorenale) anastomizzata alla vena renale sinistra in latero-laterale o in termino-laterale dopo avere eseguito una splenectomia.

Gli shunt fin qui citati, a eccezione di quello di Sarfeh, deviano tutto il sangue splanchnico nella vena cava, comportando la completa interruzione del flusso epatopeto e importanti conseguenze cliniche, quali un netto incremento dell'encefalopatia portosistemica (con una percentuale totale di tipo clinico-subclinico superiore al 40% e di tipo invalidante intorno al 10-15%) e della mortalità da insufficienza epatica. Queste complicanze portavano di fatto ad annullare, almeno per quanto riguarda la sopravvivenza, gli ottimi risultati nei confronti delle recidive emorragiche, che venivano praticamente azzerate.

Al fine di mitigare queste conseguenze negative furono messi a punto due nuovi tipi di shunt definiti selettivi. Con il primo (*intervento di Inokuchi*) alla cava si anastomizzava la sola vena coronaria stomacica; nell'esperienza occidentale tale intervento risultò raramente applicabile e con risultati non totalmente convincenti.

Il secondo invece, noto come *shunt splenorenale distale* (Fig. 24.8), ideato da Warren nel 1967, trovò larga applicazione, dimostrando risultati eccellenti e statisticamente superiori agli shunt totali. I principi su cui si basava sono fondamentalmente tre: la decompressione selettiva transplenica delle varici gastroesofagee, il mantenimento della perfusione mesentericoportale del fegato e di un'alta pressione venosa mesenterica.

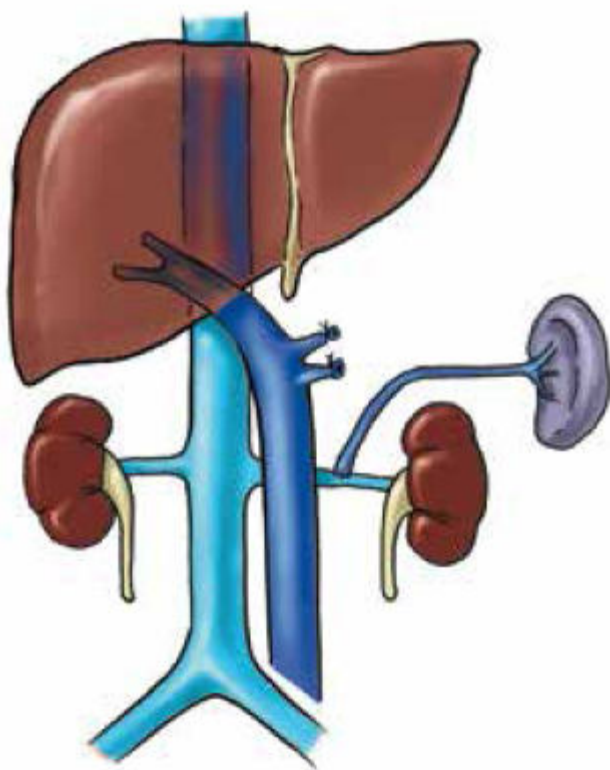


**Fig. 24.8.** Shunt selettivo splenorenale distale (Warren).

Per raggiungere questi scopi la vena splenica viene totalmente isolata dal letto pancreatico, sezionata a raso della confluenza con la vena mesenterica inferiore e quindi anastomizzata in termino-laterale alla vena renale sinistra. Si crea così un

territorio esofago-gastro-splenico a bassa pressione estremamente efficace nel detendere le varici esofagee e gastriche. Se questo non viene però accuratamente separato da quello mesenterico portale, nel quale l'alta pressione è fondamentale sia per mantenere la perfusione epatica sia per impedire l'assorbimento di neurotossine dall'intestino, si favorirebbe un afflusso di sangue portale nel distretto anastomotico (per gradiente) attraverso il pancreas, e questo rischierebbe di trasformare lo shunt selettivo in uno totale. Per ovviare a questo rischio si deve applicare meticolosamente la tecnica della deconnessione splenopancreatica, che prevede, oltre all'isolamento totale della vena splenica di cui sopra, la legatura delle vene coronaria stomacica, pilorica e gastroepiploica all'emergenza, che normalmente fanno da ponte tra i due distretti. In definitiva, lo shunt di Warren è in grado di prevenire, con la stessa efficacia di uno shunt totale, le recidive emorragiche gastroesofagee, permette una qualità di vita nettamente superiore, con un normale apporto dietetico idrosalino e proteico, e basse incidenza e gravità di encefalopatia portosistemica.

Anche se le soluzioni chirurgiche ancora oggi non sono state per nulla abbandonate, l'ultima proposta terapeutica di tipo derivativo proviene dalla radiologia interventistica. Essa, come già accennato in precedenza, è denominata TIPS e consiste nel mettere in comunicazione, mediante un particolare ago-catetere introdotto per via transgiugulare, una vena sovraepatica (di solito la destra) con il ramo portale destro. L'applicazione di un robusto palloncino da angioplastica permette di creare un tragitto (canale di decompressione) del diametro di circa 8-10 mm nel quale viene inserita una protesi metallica (*stent*) autoespandibile (oggi ricoperta con PTFE e, quindi, più efficace) (Tab. 24.4; Fig. 24.9).

**Tab. 24.4.** Dettagli tecnici e fasi della TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt).

Cateterizzazione delle vene sovraepatiche con accesso transgiugulare e successiva flebografia

Passaggio di un lungo ago curvo transgiugulare dalla vena sovraepatica scelta attraverso il parenchima epatico in un ramo intraepatico della vena porta con confezionamento del neopassaggio (canale di decompressione) all'interno del parenchima epatico

Misurazione della pressione cruenta a livello sistemico e a livello della vena porta attraverso l'accesso transgiugulare

Dilatazione con pallone del tramite intraepatico tra la vena sovraepatica e il ramo della porta utilizzato

Posizionamento a livello del tramite, precedentemente creato, di uno *stent* metallico al fine di mantenere pervio il tramite ed evitare che si richiuda sotto la spinta del parenchima epatico circostante

Misurazione e controllo del nuovo equilibrio emodinamico che si è venuto a creare

Eventuali successive dilatazioni dello *stent* posizionato al fine di ridurre ulteriormente la pressione di tutto il sistema

Eventuale embolizzazione delle varici se lo stato delle stesse lo richiede



**Fig. 24.9.** Studio angiografico dopo la procedura di TIPS che mostra il corretto posizionamento e la pervietà dello stent (frecce) e il circolo collaterale gastroesofageo chiuso mediante apposito presidio (punta di freccia).

La tecnica, fattibile in circa il 90% dei casi e proponibile anche nei soggetti con serie controindicazioni chirurgiche, può risultare utile in emergenza quando sono fallite tutte le tecniche di emostasi diretta. Infatti, la TIPS è una metodica efficace nella riduzione della pressione portale, nella gestione dei sanguinamenti esofagei e gastrici in fase sia acuta sia cronica, nel trattamento dell'ascite refrattaria e può essere una valida alternativa nella gestione della sindrome di Budd-Chiari (vedi oltre).

Tuttavia, sebbene non vi siano controindicazioni assolute, anche per questa metodica esistono alcune controindicazioni relative, come l'elevata pressione intracardiaca, l'insufficienza cardiaca o valvolare, l'insufficienza epatica acuta, l'encefalopatia epatica severa o incontrollata, lo stato di sepsi (o infezione sistemica severa), le ostruzioni non risolubili dell'albero biliare, la malattia policistica del fegato, la presenza di una neoplasia maligna (primitiva o secondaria) del fegato, le coagulopatie non controllabili.

A tal proposito, anche se le complicanze maggiori della procedura sono poco comuni (< 5%) e decrescono con l'aumentare dell'esperienza dell'operatore e con

la correttezza della selezione del paziente, di seguito vengono citate le due più temibili: il tasso non trascurabile di encefalopatia, non dissimile da quello osservabile negli shunt portosistemici totali (anche nel caso di utilizzo delle protesi di minor diametro), e la trombosi dello shunt (con recidiva di ipertensione portale e di episodi emorragici) legata alla progressiva stenosi della protesi (anche per la componente di iperplasia intimale), che si verifica con una percentuale variabile dal 30 al 70% nell'arco di circa 6 mesi-1 anno. Per questo motivo, i pazienti devono sottoporsi a controlli mediante eco-Doppler (o flebografia dello shunt) almeno ogni 2-3 mesi il primo anno e successivamente almeno ogni 6 mesi e, nel caso si dimostri una stenosi o un'ostruzione della protesi, procedere a un nuovo trattamento, che prevede o la dilatazione della protesi (angioplastica su pallone) o il posizionamento di una nuova (*re-stenting*), attraverso la stessa vena sovraepatica destra o la media.

Dal punto di vista tecnico, il successo emodinamico consiste nella riduzione della pressione portale ( $< 12$  mmHg) e della pressione delle varici (confermata endoscopicamente). In generale, la TIPS è una procedura che presenta un successo clinico nel 95% dei pazienti in cui viene effettuata, è generalmente sicura e presenta un tasso di mortalità generica inferiore all'1%. Tuttavia, la mortalità a un mese può raggiungere picchi del 40%, se la metodica viene eseguita in pazienti con una riserva epatica compromessa.

In particolare, inoltre, la TIPS consente un eccellente successo clinico immediato per il controllo del sanguinamento (90% dei casi) e dell'ascite (nel 70% dei casi).

Quindi, da un punto di vista terapeutico generale, il ruolo della TIPS nel trattamento elettivo dell'ipertensione portale deve ancora essere definito, ma essa trova una riconosciuta indicazione nei candidati al trapianto di fegato, quando si preveda un breve periodo di attesa, nel trattamento delle complicanze dell'ipertensione portale e nelle situazioni di emergenza indicate sopra.

Tutte le forme di terapia fin qui esposte sono di tipo palliativo e la sopravvivenza dei pazienti così trattati dipende dalla progressione della malattia epatica, che fa sì che globalmente la sopravvivenza a 5 anni si aggiri su valori intorno al 50%.

Lo sviluppo del **trapianto di fegato** con il fine di trattare la malattia e non solo l'ipertensione portale è stato il maggior progresso degli anni recenti.

Sebbene, in linea teorica, l'indicazione al trapianto andrebbe posta in tutti i pazienti con malattia avanzata (Child C), ciò non è realistico, principalmente per la scarsità delle donazioni di organo e per il grave impegno economico e strutturale che questo comporterebbe. Tuttavia appare ormai chiaro che, al di fuori delle sue controindicazioni assolute e relative (età  $> 65$ -70 anni, gravi malattie concomitanti, alcolismo attivo, estesa trombosi portale), il trapianto dovrebbe essere preso in considerazione negli stadi avanzati o nelle forme rapidamente progressive. L'ipertensione portale in quanto tale, comunque, non rappresenta mai un'indicazione al trapianto.

## Sindrome di Budd-Chiari

Con il nome di sindrome di Budd-Chiari vengono raggruppate diverse condizioni cliniche caratterizzate dall'occlusione delle vene sovraepatiche e/o della cava inferiore, vicino allo sbocco di esse, cui consegue un parziale o totale ostacolo al deflusso venoso epatico. In questa situazione si produce un'intensa congestione del fegato con la comparsa delle tre caratteristiche manifestazioni cliniche: ascite,

epatomegalia e dolore. A seconda della rapidità con cui si instaura l'ostacolo, il decorso della malattia può essere acuto e spesso mortale nell'arco di poche settimane (evento questo che si verifica con una frequenza significativa) o cronico, esitante, in mesi o anni, in un decesso dovuto a insufficienza epatica o a sanguinamenti da varici esofagee.

La sindrome di Budd-Chiari è da considerarsi il risultato di molteplici condizioni patologiche, in cui si combinano diversi fattori protrombotici predisponenti la trombosi nel fegato. Almeno un disturbo trombofilico è identificabile in 84% dei pazienti e più disturbi di questo genere si rilevano contemporaneamente nel 46% dei casi. Le situazioni di più frequente riscontro sono i disordini ematologici (la policitemia vera rubra, l'emoglobinuria parossistica notturna, la malattia mieloproliferativa, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi), le diatesi trombotiche congenite (il deficit di proteina C o S o di ATIII, la mutazione del fattore V di Leiden, la mutazione del gene protrombinico *G20210A*, del gene *MTHFR77T* o una mutazione somatica del gene *Janus Kinase 2* o *JAK2*), la gravidanza e l'uso di estrogeni ad alte dosi per via orale, le infezioni croniche (aspergillosi, ascessi, cisti e tubercolosi), i tumori benigni e maligni del fegato e le malattie infiammatorie croniche (sindrome di Behçet, malattie infiammatorie croniche dell'intestino, sarcoidosi).

Le manifestazioni cliniche della sindrome di Budd-Chiari sono in rapporto con l'estensione e la rapidità con cui si instaura l'obliterazione venosa: mentre le ostruzioni membranose e la malattia venocclusiva hanno un decorso tipicamente cronico e arrivano all'osservazione quando si è già instaurata una cirrosi, la trombosi delle vene sovraepatiche può manifestarsi acutamente, portando al decesso per insufficienza epatocellulare acuta nel volgere di qualche giorno.

Dolore addominale, diffuso e sordo nelle forme croniche, intenso e localizzato in ipocondrio destro con irradiazioni posteriori nelle forme acute, distensione addominale dovuta all'ascite, febbre, epatomegalia imponente, malessere, debolezza e anoressia sono costantemente presenti. Un'importante splenomegalia si osserva in almeno il 60% dei casi e un ittero clinicamente evidente in una percentuale molto ridotta di pazienti.

La distensione delle vene della parete addominale si manifesta anch'essa con frequenza elevata ed è legata sia all'ostruzione diretta della cava sia alla sua compressione a opera del lobo caudato, che nella sindrome di Budd-Chiari subisce tipicamente una marcata ipertrofia; tale sintomo è logicamente meno frequente nella malattia venocclusiva e nella compressione pura delle vene sovraepatiche. Collegata all'ostruzione cavale è anche la comparsa di edemi degli arti

inferiori, peraltro da mettere in relazione anche all'ipoalbuminemia conseguente al danno epatico.

Nelle forme ad andamento cronico lo stato di ipertensione portale si rende inoltre manifesto con la comparsa di varici esofagee e dei conseguenti episodi di ematemesi e melena.

Gli esami ematochimici sono anormali nella maggioranza dei casi, ma non in modo specifico o indicativo. Il liquido ascitico presenta un elevato contenuto proteico ( $> 3$  g/dL) a causa dell'aumentata permeabilità della parete sinusoidale, e in questo contesto un gradiente dell'albumina siero ascite  $> 1,1$  g/dL è suggestivo per la sindrome.

Con l'avvento delle moderne tecniche radiologiche, la diagnosi si ottiene al giorno d'oggi nella maggior parte dei casi attraverso metodiche non invasive. La modalità diagnostica ideale dovrebbe mostrare l'anatomia delle vene epatiche, della vena cava inferiore e del sistema venoso portale. In questo contesto, l'ecografia, la TC e la RM sono quelle più comunemente utilizzate. Quando è presente un'ostruzione epatica del tratto di efflusso possono evidenziarsi una dilatazione della vena a monte dell'ostacolo, materiale trombotico endoluminale, assenza di flusso all'interno della vena e la formazione di circoli collaterali. Nelle forme acute, le vene epatiche possono essere ingrandite, stenotiche e tortuose; in quelle croniche, invece, le vene possono risultare difficili da identificare nel contesto parenchimale. Possono rendersi evidenti segni clinici meno specifici, come la splenomegalia (78%), un parenchima epatico disomogeneo (76%), la presenza di collaterali intraepatiche (73%), l'ascite (56%), vene collaterali extraepatiche (44%), un'ipertrofia del lobo caudato (67%). Il drenaggio venoso del lobo caudato avviene in modo diretto nella vena cava inferiore attraverso un numero variabile di vene. L'aumento pressorio intraepatico favorisce un incremento del flusso portale e del deflusso venoso nel lobo caudato, fatto questo che induce un'ipertrofia parenchimale, che nel tempo tende a comprimere la vena cava e a favorire un'atrofizzazione relativa del parenchima epatico non drenato. Queste metodiche consentono inoltre di differenziare le forme di Budd-Chiari primarie da quelle secondarie, in quanto permettono di mettere in evidenza lesioni occupanti spazio o tumori infiltranti le vene epatiche o la vena cava. La prima procedura diagnostica è senza dubbio l'eco-Doppler, che ha un'elevata sensibilità (87%). Nel fegato normale si devono sempre vedere le tre vene sovraepatiche: la sinistra e la media normalmente si presentano unite e scaricano in modo separato rispetto alla destra nella vena cava. La TC può essere utilizzata per confermare la diagnosi e per permettere di dimostrare l'assenza del mezzo di contrasto nelle vene epatiche. Il fegato appare colorato "a chiazze" per effetto della perfusione portale

disomogenea con i segni caratteristici di un quadro di ipertensione portale, come la splenomegalia e l'ascite. La RM presenta gli stessi vantaggi diagnostici della TC e può essere utilizzata in presenza di insufficienza renale. L'esame angiografico e la venografia cavale hanno rappresentato in passato il gold standard diagnostico per la sindrome, mentre attualmente si impiega molto raramente. La procedura risulta particolarmente complessa poiché deve prevedere, oltre alla classica arteriografia del tripode celiaco e dell'arteria mesenterica superiore con la valutazione del ritorno venoso splenico e mesentericoportale, anche la cavografia e la flebografia sovraepatica, che potranno dimostrare direttamente l'esistenza e l'estensione di trombosi delle vene sovraepatiche e/o il caratteristico aspetto di ricanalizzazione attraverso una ragnatela di venule (*spider web pattern*). Di estrema importanza sarà ovviamente il rilievo della pressione venosa sia nella cava inferiore sia nelle vene sovraepatiche. Nella sindrome di Budd-Chiari è comune rilevare la presenza nel contesto parenchimale di noduli rigenerativi benigni delle dimensioni variabili tra 0,5 e 4 cm, anche se nella maggioranza dei casi tendono a essere piccoli. Possono essere evidenti già alla presentazione della malattia, ma più frequentemente si manifestano nella fase di cronicizzazione e generalmente aumentano di numero e dimensioni nel corso del follow-up. Si ritiene siano l'espressione di un'ipertrofia compensatoria in alcune aree del fegato in cui il flusso arterioso è conservato mentre quello portale è ridotto. Sono in genere ipervascolari e nelle forme più grandi in circa il 40% dei casi presentano una cicatrice centrale. Alla TC in fase basale e in quella iniziale dell'infusione del mezzo di contrasto, la cicatrice presenta una bassa densità, mentre nella fase tardiva iperdensità. Alla RM la cicatrice si presenta ipointensa in T1 e iperintensa in T2, e i noduli globalmente dimostrano le stesse caratteristiche morfologiche dei noduli da iperplasia nodulare focale, senza washout come invece è caratteristico negli epatocarcinomi. Questi noduli, particolarmente quando sono grandi, devono essere seguiti nel tempo per valutarne la crescita e ogni cambiamento di carattere. Non è infatti del tutto chiaro se lo sviluppo di epatocarcinomi nella sindrome di Budd-Chiari sia dovuto alla progressione di questi noduli di rigenerazione, o da altri precursori in associazione alla cirrosi. Infatti la cirrosi epatica si associa frequentemente alla sindrome, ma il rischio di sviluppare un carcinoma epatocellulare è sconosciuta, anche se secondo alcune segnalazioni potrebbe aggirarsi intorno al 4%. In questi casi, una biopsia su una lesione sospetta può confermare o escludere il sospetto diagnostico di una degenerazione neoplastica.

## **Terapia**



Nella sindrome di Budd-Chiari la terapia medica ha un ruolo assai importante, particolarmente nelle forme acute. Infatti l'uso di uro- o streptochinasi per via sistemica o più propriamente per via distrettuale mediante l'uso di cateteri inseriti nelle vene sovraepatiche, associato a un'angioplastica della stenosi con posizionamento di uno stent, può favorire una ricanalizzazione venosa persistente (particolarmente quando l'occlusione venosa è di breve estensione endoluminale).

L'associazione con una terapia anticoagulante a base di eparina a basso peso molecolare, sostituita dal warfarin quando il paziente diventa stabile, ha evitato in molti casi una progressione della malattia. In corso di terapia anticoagulante è importante controllare in modo seriato il livello di piastrine nel sangue, perché è stata evidenziata con una certa frequenza una sindrome trombocitopenica eparino-indotta. Questa è una patologia protrombotica immunomediata farmaco-indotta che invece di trattare peggiora la sindrome trombotica sia venosa sia arteriosa.

In molti casi, in assenza di un quadro di insufficienza epatica, il sintomo preminente del paziente può essere quello dell'ascite. La terapia diuretica può risultare spesso di difficile attuazione, in quanto facilmente si evidenzia una sindrome epatorenale tipo 2. In questi casi può risultare efficace il posizionamento di una *sonda di LeVeen* (cfr. paragrafo "[Terapia](#)" dell'ascite), che permette un adeguato recupero sistemico dei liquidi sequestrati in addome, favorendo un ripristino della normale volemia e di un'adeguata perfusione renale. Tale presidio permette in molti casi di guadagnare il tempo necessario perché si attui il processo di ipertrofizzazione compensatoria del fegato (lobo caudato), con atrofia delle porzioni di parenchima non drenate. Il rischio di occlusione della valvola dello shunt (prevenibile con lavaggi ogni 2 mesi attraverso il catetere sottocutaneo) è controbilanciato dal vantaggio di poter asportare completamente catetere e valvola quando la complicità ascitica va incontro a risoluzione come conseguenza dell'ipertrofia compensatoria del fegato.

Altro sintomo significativo, in questi casi, può essere l'emorragia digestiva da rottura di varici esofago-gastriche, che può avvalersi delle terapie non chirurgiche sopra descritte, come i  $\beta$ -bloccanti con o senza nitrati, della scleroterapia o legatura endoscopica delle varici.

Al giorno d'oggi, si è andata affermando la terapia radiologica mediante il posizionamento di una TIPS, che ha il vantaggio di decomprimere il fegato, favorendo lo scarico del flusso portale nella vena cava sovraepatica, evitando il tratto preepatico, come accade negli shunt portocavali chirurgici, che hanno il rischio di trombosi o di inefficienza emodinamica per effetto della stenosi cavale da compressione da parte del lobo caudato ipertrofico. Lo stent è facilmente accessibile e permette di regolare il calibro dello shunt per ottenere un gradiente pressorio portocavale ottimale, favorendo entro certi limiti il mantenimento di una sufficiente perfusione sinusoidale. Stent di metallo non ricoperti hanno un rischio di trombosi/stenosi a un anno intorno al 60% e questo rende necessario sottoporre i pazienti a controlli seriati del flusso portale (eco-Doppler). Peraltro la trombosi può verificarsi in qualsiasi momento dopo il posizionamento, ma può essere trattata con dilatazione con palloncino dell'area ristretta o trombosata. Per questo si raccomanda comunque sempre l'uso di anticoagulanti dopo la procedura. Peraltro, nonostante la terapia anticoagulante, l'angioplastica o il posizionamento di uno stent, molti pazienti continuano a peggiorare. In questi casi, è da prendere in considerazione il confezionamento di uno shunt chirurgico. Le metodiche di decompressione del territorio portale sono assai differenti a seconda che sia presente o meno un ostacolo a livello cavale. In sua assenza uno shunt portosistemico, di tipo totale e rigorosamente latero-laterale in modo da decomprimere efficacemente anche il settore intraepatico, è risultato assai utile e da molti autori viene sottolineata l'importanza di attuarlo precocemente per limitare

il danno epatico che consegue all'ostruito deflusso venoso.

L'ipertrofia del lobo caudato può rendere più difficoltosa l'esecuzione di un'anastomosi portocavale, ma questo tipo di shunt si è dimostrato, nella sindrome di Budd-Chiari, più efficace di quello splenorenale o mesocavale.

Se invece esiste un importante ostacolo cavale (da compressione o da trombosi), per molti anni si è ricorsi a interventi assai più complessi che miravano a difendere sia il territorio portale sia quello cavale inferiore. A questo scopo, venivano utilizzate protesi lunghe e di grosso calibro (10 mm), provviste di anelli atti a impedirne la deformazione e compressione lungo il loro decorso (*protesi di PTFE*); con queste sono stati eseguiti sia shunt cavoatriali associati a shunt portosistemici sia shunt porto- o mesentericoatriali isolati.

Del tutto differente è invece l'approccio terapeutico nei casi in cui la causa della sindrome di Budd-Chiari sia un ostacolo endovasale di tipo membranoso, che può essere infatti efficacemente corretto mediante dilatazione pneumatica con sonda a palloncino sotto controllo radiologico o chirurgico mediante un accesso cavale sopradiaframmatico. In questa patologia, un ruolo importante riveste ovviamente il *trapianto di fegato*, la cui indicazione risiede soprattutto nel rilievo di un grave e irreversibile danno epatico. È però da sottolineare il fatto che, in circa un terzo dei casi sottoposti a trapianto, si è evidenziata nel corso del follow-up la comparsa di recidive trombotiche a carico delle vene sovraepatiche.

Per questi motivi, i pazienti devono essere tenuti in terapia anticoagulante a vita, salvo nei casi in cui il danno trombotico sia dovuto a una diatesi trombotica congenita, completamente risolta con l'impianto del nuovo fegato. Per quanto riguarda la prognosi, è stato ideato un sistema a punteggio (Rotterdam score) che prende in considerazione la presenza o l'assenza dell'ascite e dell'encefalopatia, il livello di protrombina con un INR superiore o inferiore a 2,3, (punteggio 1 oppure 0). In base al punteggio, i pazienti sono stati divisi in tre classi: classe 1 (buona prognosi); classe 2 (prognosi intermedia) e la classe 3 (prognosi infausta) e hanno evidenziato un tasso di sopravvivenza a 5 anni dell'89% nel primo caso, del 74% nel secondo e del 42% nel terzo. Sulla base di questi criteri è possibile selezionare la terapia più idonea, come meno invasiva nei pazienti in classe 1 e il trapianto nella classe 3.

## Ascite

L'ascite rappresenta una complicanza grave e frequente della cirrosi epatica ed è caratterizzata dal versamento e dall'accumulo di liquido nel cavo peritoneale. I fattori che intervengono nella formazione dell'ascite sono:

- l'ipertensione portale e linfatica;
- l'alterazione del metabolismo dell'acqua e del sodio, e della funzione renale (ritenzione idrosalina).

Per quanto riguarda il primo fattore, è da ricordare che i sinusoidi epatici sono capillari speciali la cui funzione essenziale è quella di agevolare l'intimo contatto tra il sangue portale e gli epatociti, in modo da rendere possibile sia la funzione sintetica sia quella escrettrice. Essi sono quindi del tutto permeabili anche alle sostanze di peso molecolare elevato, compresa l'albumina, e per questo motivo lo

scambio dei liquidi tra i sinusoidi e l'interstizio è regolato dalle differenze della pressione idrostatica. Quando si verifica un aumento di quest'ultima si determina una fuoriuscita e un accumulo di liquido ricco in proteine (linfa) nello spazio interstiziale epatico, nonostante si rilevi nello stesso tempo un aumento anche cospicuo (da 8 a 20 volte la norma) del drenaggio linfatico attraverso il dotto toracico.

La ritenzione idrosalina è un fenomeno molto frequente nelle malattie epatiche acute e croniche, che si mette in evidenza con un rapido aumento del peso corporeo (anche 2-3 kg a settimana) e con un edema a livello delle estremità (gambe, radice delle cosce nei pazienti allettati), dove più facilmente i fenomeni gravitativi contrastano la circolazione emolinfatica di ritorno. A livello peritoneale l'associazione della ritenzione idrosalina e dell'ipertensione portale creano le condizioni favorevoli allo sviluppo del fenomeno ascitico.

La base fisiopatologica della ritenzione idrosalina poggia essenzialmente sull'aumento primitivo del riassorbimento a livello tubulare renale, che appare strettamente legato alla ridotta produzione di un fattore natriuretico, prodotto e secreto dal fegato. L'ostacolo al drenaggio venoso e linfatico a livello epatico, cui conseguono sia l'ipertensione portale sia quel fenomeno di vasodilatazione splanchnica di cui si è detto nel paragrafo dedicato alla fisiopatologia (Fig. 24.3), determina un accumulo e, quindi, un sequestro di sangue in ambito addominale con conseguente riduzione del volume plasmatico "efficace" circolante. L'ipovolemia relativa stimolerebbe allora i recettori di pressione e volume del sistema simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone a livello iuxtaglomerulare renale. I primi, grazie alla loro azione vasocostrittrice splanchnica, mediante la riduzione del letto vascolare globale, riporterebbero la pressione arteriosa a valori normali o quasi normali. I secondi, attraverso il meccanismo della ritenzione idrosalina, favorita peraltro anche dall'attivazione di altri processi (liberazione degli ormoni antidiuretico e antinatriuretico), incrementerebbero il volume circolante facilitando in tal modo il pieno recupero omeostatico. A livello renale, poi, per controbilanciare la vasocostrizione indotta dall'angiotensina II e dal sistema simpatico, aumenta la sintesi di prostaglandine e di calcicreina (vasodilatatori) che, incrementando il flusso glomerulare, attenuano la ritenzione idrosalina quando questa diventa eccessiva o troppo prolungata nel tempo.

Peraltro l'incremento progressivo dell'ipertensione portale determina un costante stimolo alla vasodilatazione splanchnica e questo si riflette su una costante e progressiva attivazione dei meccanismi di compenso sopra descritti. A un certo momento il letto vascolare e quello interstiziale non sono più in grado di contenere l'eccessivo accumulo

di liquidi, e ciò porta a un “traboccamento” degli stessi nella cavità addominale, con formazione di ascite e sottrazione, questa volta effettiva, di volume circolante.

Sotto il profilo clinico l'ascite può manifestarsi in modo improvviso o insidioso, dando al paziente la sensazione di una distensione progressiva dell'addome. Essa può complicare altri quadri morbosi, quali la sepsi, l'emorragia digestiva, le diarree importanti o ancora l'ingestione acuta di alcol, oppure può manifestarsi come complicanza di interventi chirurgici a carico dell'addome o di altri distretti. In altri casi la riduzione dell'albuminemia (deficit di sintesi) o un aumento rapido dell'ipertensione portale (trombosi) può favorire l'insorgenza dell'ascite in modo più o meno improvviso. Normalmente l'evento clinico che prelude alla formazione dell'ascite è un'imponente oligoanuria ( $< 500$  mL/die). L'addome si distende in modo progressivo e questo comporta nel tempo una diastasi dei muscoli retti con assottigliamento della parete addominale e l'evidenziazione di un “salsicciotto” che mima un'ernia della linea alba. Quando l'addome è teso, il liquido comprime la vena cava sottoepatica (formazione di edemi nelle sedi più declivi) e le vene renali (stasi venosa renale). La distensione addominale favorisce poi la formazione e l'evidenziazione di ernie rapidamente ingravescenti a livello ombelicale, inguinale e crurale, e un sollevamento del diaframma con conseguente riduzione della capacità ventilatoria (dispnea progressiva, particolarmente postprandiale). Nel 10% dei casi il quadro clinico si complica ulteriormente con la comparsa di idrotorace (generalmente a destra) dovuto al richiamo di liquido ascitico in torace (pressione negativa) attraverso comunicazioni pleuroperitoneali congenite. Durante il decorso clinico del paziente ascitico spesso si manifestano complicanze addominali acute (colecistite acuta, peritonite spontanea o secondaria a paracentesi ripetute, infarto intestinale, pancreatite), la cui diagnostica può risultare estremamente difficoltosa.

In altri casi si può assistere a un aumento improvviso del volume ascitico con chiare caratteristiche ematiche, dovuto spesso alla rottura spontanea (o iatrogena in corso di paracentesi) in cavo peritoneale di qualche circolo collaterale addominale, o più frequentemente di una neoplasia epatica affiorante sulla superficie parenchimale. Nella fase avanzata del decorso clinico lo scompenso ascitico si complica con una sindrome particolare che prende il nome di sindrome epatorenale (vedi oltre).

## Terapia

I principi di terapia si basano essenzialmente sulla correzione degli squilibri indotti sul meccanismo del riassorbimento idrosalino da parte della cirrosi.

In questa prospettiva il primo provvedimento è senz'altro di tipo dietetico (restrizione idrosalina) e successivamente di tipo farmacologico, mediante l'uso di diuretici che contrastano l'esaltato riassorbimento tubulare di sodio e acqua. Quindi si passa a manovre più cruente come la paracentesi (evacuazione mediante puntura addominale del liquido ascitico), che viene effettuata sotto attento controllo emodinamico, in quanto, se non adeguatamente supportata da un'infusione di plasma o albumina nel torrente circolatorio, potrebbe esporre i pazienti a crisi ipovolemiche acute *ex vacuo*.

In passato era entrato nella pratica clinica lo shunt peritoneovenoso secondo LeVeen, che consisteva nel posizionamento per via chirurgica di un catetere, provvisto di valvola unidirezionale, tra il peritoneo e l'atrio destro tramite la vena giugulare interna. Tale sistema permetteva lo scarico diretto del liquido ascitico nel torrente circolatorio, riducendo drasticamente le necessità dietetico-farmacologiche e migliorando significativamente la perfusione portale epatica. Infatti in questo modo il circolo, tendenzialmente ipovolemico in corso di intensa terapia diuretica, si normalizzava (la renina e l'aldosterone ritornavano ai valori di norma). Lo shunt aveva però il difetto di andare incontro con una certa frequenza a occlusione a livello della valvola (a opera della fibrina presente nel liquido peritoneale): condizione questa che ne rendeva necessaria la sostituzione. Successivamente questa procedura è stata sostituita dal posizionamento di una TIPS: questa, riducendo la pressione portale, è in grado di favorire un miglior controllo della complicanza. In realtà, nei casi di ascite refrattaria, la malattia epatica è a uno stato così avanzato che si rendono evidenti facilmente le complicanze dello shunt portosistemico, quali l'encefalopatia (spesso invalidante), un'intensa emolisi (da trauma dei globuli rossi nel transito lungo la protesi) e una significativa progressione dell'epatopatia (citolisi spesso marcata da ischemia parenchimale): sarebbe quindi più ragionevole proporre questo presidio solo come "ponte" in attesa di un trapianto, anche se in realtà se ne fa un uso molto più ampio. Più recentemente è stata proposta una procedura per alcuni versi simile a quella dello shunt di LeVeen, con la differenza che lo scarico del liquido ascitico avviene direttamente in vescica. Il sistema prende il nome di ALFAPUMP ed è composto da una micropompa peristaltica della grandezza di un pacchetto di sigarette, che viene inserita in una tasca addominale a livello sottocostale destro. La pompa viene connessa ad un catetere che pesca direttamente in peritoneo e a un secondo catetere che introdotto per via sottocutanea viene portato in regione sovrapubica e che con una piccola incisione viene inserito nella vescica, in modo che il liquido ascitico dreni direttamente in essa. Il sistema viene regolato direttamente dal medico attraverso il rilievo quotidiano dei dati di flusso trasmessi mediante una connessione wireless tra la pompa e un computer. Il sistema evidentemente rappresenta una modalità di paracentesi cronica che richiede un frequente controllo dei parametri idrosalini e rappresenta un presidio da prendere in considerazione solo nei casi in cui non sia possibile procedere con altre terapie.

## Sindrome epatorenale

La sindrome epatorenale è una condizione clinica nella quale si rende evidente un deterioramento della funzione renale come conseguenza di un danno epatico grave. La sua esatta incidenza nei pazienti affetti da cirrosi e ascite non è ben conosciuta, ma può evidenziarsi in oltre il 40% dei casi entro cinque anni. Il fattore eziopatogenetico più

importante è rappresentato dalla riduzione del flusso renale, dovuta a vasocostrizione della macro- e microcircolazione renale legata a numerosi fattori neuromorali, quali l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e/o del sistema simpatico, delle endoteline, del peptide natriuretico e di numerosi altri meccanismi. L'*iponatremia diluizionale* e l'ascite sono segni clinici frequentissimi nei pazienti affetti da sindrome epatorenale. La sua caratteristica clinica è data da un aumento della *creatinina sierica*  $> 1,5$  mg/dL o dalla riduzione della clearance della creatina  $< 40$  mL/min, in un contesto di bassa escrezione di Na urinario, non responsiva al ripristino del volume plasmatico mediante infusioni endovenose di soluzioni saline o di plasma expander, come accade invece nell'*iperazotemia prerenale*. La sindrome epatorenale vera e propria si distingue clinicamente in due forme distinte: la **tipo 1**, rapidamente progressiva, e la **tipo 2**, lentamente progressiva, che può rimanere tale anche per mesi.

I segni clinici tipici sono:

- sodiuria  $< 10$  mEq/L;
- U/P Osm  $> 1$ ;
- creatinina  $> 3$  mg/dL;
- sedimento urinario normale.

I fattori precipitanti più frequenti sono: le infezioni batteriche, particolarmente la peritonite batterica spontanea; una terapia diuretica impropria (25% dei casi), che porta a un depauperamento eccessivo di sali e liquidi dal circolo sistemico rispetto alle possibilità di recupero dai settori (cavità peritoneale, interstizio) in cui sono sequestrati; ampie paracentesi senza adeguata riespansione plasmatica; l'inibizione della sintesi di prostaglandine a causa della somministrazione di FANS; un sanguinamento gastrointestinale.

## Terapia

Il *trapianto di fegato* rappresenta la terapia di scelta nei pazienti con sindrome epatorenale di tipo 1, in quanto è in grado di risolvere l'insufficienza renale, anche se tale soluzione terapeutica non è proponibile per tutti i pazienti a causa della scarsità di donazioni. Sono state sperimentate molteplici terapie per tentare di risolvere la vasocostrizione renale aumentando la resistenza vascolare splancnica. La *terlipressina* si è dimostrata, in questa prospettiva, in associazione all'infusione endovenosa di albumina, il farmaco più efficace: infatti la somministrazione endovenosa alla dose di 0,5-2 mg ogni 4-6 ore è in grado di portare a risoluzione lo scompenso renale in oltre il 50% dei pazienti, riducendo significativamente la mortalità. Per altri versi anche il posizionamento della TIPS è in grado di portare a un sostanziale miglioramento della sindrome epatorenale di tipo 1, riducendo la vasocostrizione renale e migliorando la funzione circolatoria sistemica.

Nel corso della malattia cirrotica può rendersi evidente una neuropatia caratterizzata da segni di deterioramento delle capacità intellettive, del comportamento e dello stato di coscienza, che prende il nome di *encefalopatia portosistemica*.

Non si conoscono ancora pienamente tutti i fenomeni patogenetici che portano all'estrinsecazione del quadro clinico.

Un ruolo di primo piano è svolto dall'*ammonio* ( $\text{NH}_3$ ), il cui livello ematico in queste situazioni risulta costantemente elevato.

Le fonti più importanti di  $\text{NH}_3$  nell'organismo sono il tratto gastrointestinale, i muscoli e i reni. Nell'intestino l'ammonio viene normalmente prodotto dai batteri a partire dagli alimenti o per idrolisi dell'urea; in corso di cirrosi epatica, l'ammonio, per conseguenza di un deficit dei meccanismi di detossificazione epatica o per l'esistenza di shunt spontanei o chirurgici, incrementa in modo significativo la sua concentrazione ematica. Un aumento della produzione di questa sostanza si verifica anche a livello muscolare a seguito dell'incrementata deaminazione degli aminoacidi, indotta da stati di iperglucagonemia. I reni, infine, costituiscono anch'essi un'altra fonte importante di  $\text{NH}_3$ , particolarmente quando sia presente un'ipopotassiemia (terapia diuretica impropria) o un'acidosi tubulare (riduzione dell'escrezione urinaria di  $\text{NH}_4$  e  $\text{H}^+$ ).

Un secondo evento che sembra giocare un ruolo fondamentale nella genesi dell'encefalopatia è lo squilibrio del rapporto tra aminoacidi a catena ramificata e aromatici, con aumento di questi ultimi (fenilalanina, tirosina e metionina) per un deficiente metabolismo epatico, mentre i primi (valina, leucina e isoleucina) vengono abnormemente consumati a livello muscolare come fonte energetica non epato-dipendente.

La cascata degli eventi che porta alla manifestazione clinica dell'encefalopatia, partendo dai due fenomeni descritti, può essere così sintetizzata. L'ingresso dell' $\text{NH}_3$  nel cervello porta a un incremento della sintesi di acido glutammico e alla sua trasformazione in glutammina. La glutammina in eccesso supera la barriera ematoencefalica scambiandosi con gli aminoacidi circolanti, trasferendo a livello cerebrale l'eccesso di aromatici. In questa condizione si crea un deficit dei neurotrasmettitori veri (dopamina, noradrenalina e adrenalina) e un eccesso di falsi neurotrasmettitori (octopamina e feniletanolamina), che sono alla base delle disfunzioni neurologiche proprie dell'encefalopatia portosistemica. Il quadro clinico dell'encefalopatia varia da una completa assenza di sintomi a uno stato di coma profondo. Normalmente essa si presenta in forma acuta o cronica e viene distinta internazionalmente in tre categorie

cliniche:

- tipo A, in presenza di un'epatite fulminante;
- tipo B, con un'istologia epatica normale, ma dovuta a un bypass portosistemico (shunt porta-cava-TIPS);
- tipo C, quando è presente una cirrosi epatica.

L'encefalopatia si suddivide infine in quattro stadi di gravità progressiva secondo i criteri di West Haven:

- nel **primo stadio** sono presenti lievi diminuzioni delle funzioni intellettive superiori (evidenziabili con i test psicometrici) e modeste alterazioni del tracciato EEG;
- nel **secondo stadio** il paziente è in genere confuso, sonnolento o agitato, e presenta il caratteristico *flapping tremor* (battito d'ala delle mani in estensione) e l'*asterixis* (incapacità di mantenere una posizione fissa o la postura). A livello EEG le alterazioni sono moderate;
- nel **terzo stadio** il paziente presenta marcata confusione, sonnolenza e stupore, e in genere non è collaborante. Le alterazioni dell'EEG sono significative;
- nel **quarto stadio** il paziente cade progressivamente in uno stato di coma profondo, non può essere svegliato e assume spesso una postura da decerebrato o decorticato.

## Terapia

La terapia dell'encefalopatia si basa in primo luogo sull'identificazione di eventuali fattori scatenanti (ipovolemia, sanguinamento gastrointestinale, ipopotassiemia, ipossia, uso di sedativi e tranquillanti, ipoglicemia, infezioni – particolarmente la peritonite batterica spontanea) e sulla loro eliminazione. In secondo luogo, sull'instaurazione di un protocollo di prevenzione degli stessi, ovvero mediante eliminazione dalla dieta di cibi ricchi di ammoniaca preformata, riduzione del contenuto proteico della dieta, uso di integratori alimentari a base di aminoacidi ramificati (riequilibrio del rapporto aminoacidico ramificati/aromatici), correzione o prevenzione della stipsi interferendo nel contempo sulla produzione e sull'assorbimento dell'ammoniaca a livello intestinale somministrando *rifaximina* (meno comunemente, neomicina o metronidazolo) e *lattulosio* (15-30 mL × 4 volte/die in modo da ottenere 3-6 defecazioni poltacee al giorno), abolizione dell'uso di sedativi e ipnotici, attento controllo della terapia diuretica, trattamento congruo e rapido di tutte le condizioni di iperpiressia o sepsi.

## Lettere suggerite

- AA.VV. Dean Warren memorial issue. Portal hypertension. Am J Surg 1990;160(1):1-133.
- Assy NN, Schlesinger SE, Hussein OA. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in cirrhotics. N Engl J Med 2005;24:2254-5561.
- Bosch J, Garcia-Pagan JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. J Hepatol 2000;32:141-56.



- Boyer TD, Haskal ZJ; American Association for the Study of Liver Diseases. The role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the management of portal Hhypertension: update 2009. *Hepatology* 2010;51(1):306.
- Buob S, Johnston AN, Webster CRL. Portal Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and treatment. *Vet Intern Med* 2011;25:169-86.
- Cárdenas A, Ginès P. Portal hypertension. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25(3):195-201.
- Cichoz-Lach H, Celin'ski K, Slomka M et al. Pathophysiology of portal hypertension. *J Physiol Pharmacol* 2008;59(Suppl 2):231-8.
- Cwikiel W. Interventional procedures involving portal vein circulation: a review. *Acta Radiol* 2006;47:145-56.
- Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M et al; EN-Vie (European Network for Vascular Disorders of the Liver). Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009;151(3):167-75.
- Garcia-Tsao G. Portal hypertension. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:254-62.
- Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362(9):823-32.
- Gentilini P. *Il fegato; fisiopatologia, clinica, terapia*. Torino: UTET; 1991.
- Hassoun Z, Pomier-Layrargues G. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1-4.
- Luigiano C, Iabichino G, Judica A et al. Role of endoscopy in management of gastrointestinal complications of portal hypertension. *World J Gastrointest Endosc* 2015 January 16;7(1):1-12.
- North Italian Endoscopic Club (NIEC) for the study and the treatment of esophageal varices: Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med* 1988;319:983-9.
- Ogren M, Bergqvist D, Bjork M et al. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23.796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006;12:2115-9.
- Pezzuoli G, Spina GP. *L'ipertensione portale*. Progressi clinici: Chirurgia. Vol. 1, n. 5, p. 341. Padova: Piccin; 1986.
- Sanyal AJ, Mullen KD, Bass NM. The treatment of hepatic encephalopathy in the cirrhotic patient. *Gastroenterol Hepatol* 2010;4(Suppl 8):1-12.
- Sass DA, Chopra KB. Portal hypertension and variceal hemorrhage. *Med Clin North Am* 2009;93(4):837-53.
- Soehendra M, Binmoeller KF, Grimm H. Management of esophageal varices. *Curr Opin Gastroenterol* 1991;7:566-71.
- Yin L, Liu H, Zhang Y et al. The surgical treatment for portal hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol* 2013;1:1-10.

# Pancreas

R. Dionigi, M. Besozzi, G. Carcano, G. Dionigi

### Embriologia e anatomia

Il pancreas si sviluppa in una zona anulare in corrispondenza di quel tratto dell'intestino che fa immediatamente seguito allo stomaco, cranialmente alla comunicazione fra il duodeno e il sacco vitellino. In tale regione l'epitelio intestinale si ispessisce formando il cosiddetto *anello epatopancreatico*, il quale rappresenta la matrice comune degli abbozzi dei due organi. Da questo ispessimento si dipartono gemme epiteliali dorsali che danno origine al *pancreas dorsale*, e altre gemme dalle quali deriverà il *pancreas ventrale*. La parte dorsale è la più grossa e si trova cranialmente alla parte ventrale, la quale si costituisce più tardi ed è più piccola. Dalla gemma dorsale, che si accresce maggiormente, prendono origine la porzione superiore della testa, il corpo e la coda del pancreas; dalla ventrale, la porzione inferiore della testa (processo uncinato). Il condotto escretore, che percorre assialmente il pancreas dorsale, raggiunge direttamente il duodeno, quello del pancreas ventrale vi sbocca a un livello inferiore unitamente al coledoco (Fig. 25.1). Allo stadio di gemmazione dei due abbozzi, dorsale e ventrale, segue un'intensa attività migratoria e rotatoria entro e attorno l'intestino, che permette gradualmente alle gemme di avvicinarsi reciprocamente in modo tale che l'abbozzo pancreatico ventrale venga a posizionarsi inferiormente e posteriormente a quello dorsale. Entrambe le gemme allora si fondono: quella ventrale forma la parte inferiore della futura testa con il processo uncinato, mentre la porzione rimanente della ghiandola e la coda si differenziano dall'abbozzo dorsale. Per un'anastomosi che si costituisce fra il dotto escretore del pancreas ventrale alla sua origine e quello del pancreas dorsale, il primo dei due condotti acquista

importanza e servirà a raccogliere il succo pancreatico, non solo dal suo territorio, ma dalla maggior parte del pancreas dorsale; così si costituirà il condotto escretore principale del pancreas (il dotto di Wirsung). In conseguenza di ciò, il condotto escretore del pancreas dorsale, nel tratto che va dalla suddetta anastomosi al duodeno (noto con il nome di condotto di Santorini), rimarrà sottile (Fig. 25.2). Sono possibili variazioni di sviluppo, che spiegano le differenti morfologie dei due condotti escretori del pancreas nell'adulto. L'anomalia più frequente è la mancata anastomosi tra i due condotti, permanendo invariata la condizione embrionale.

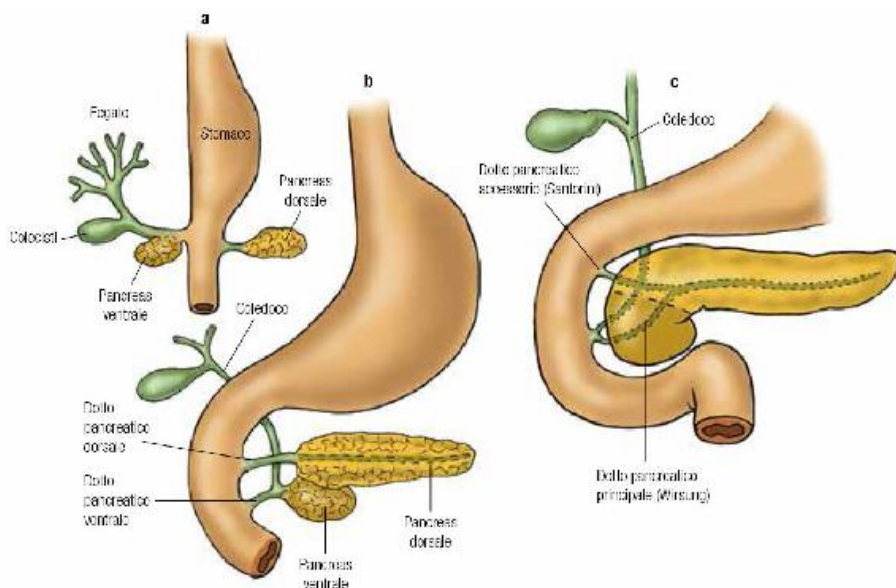
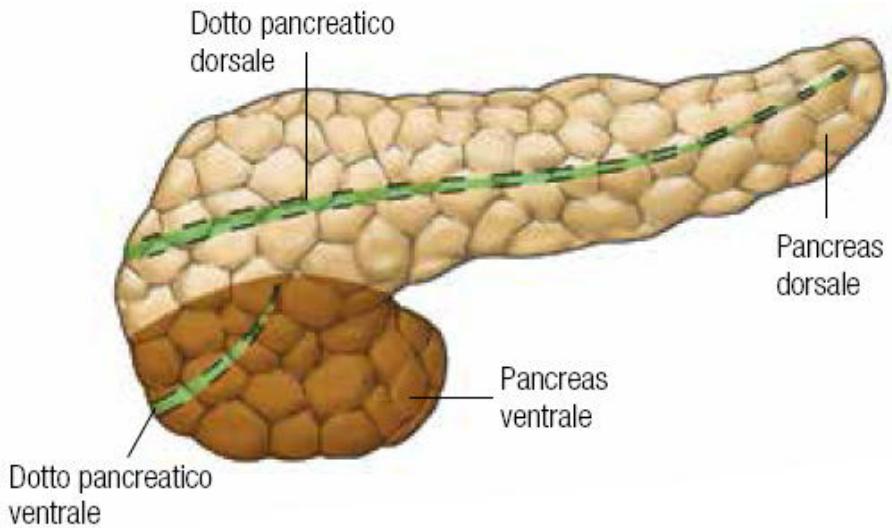
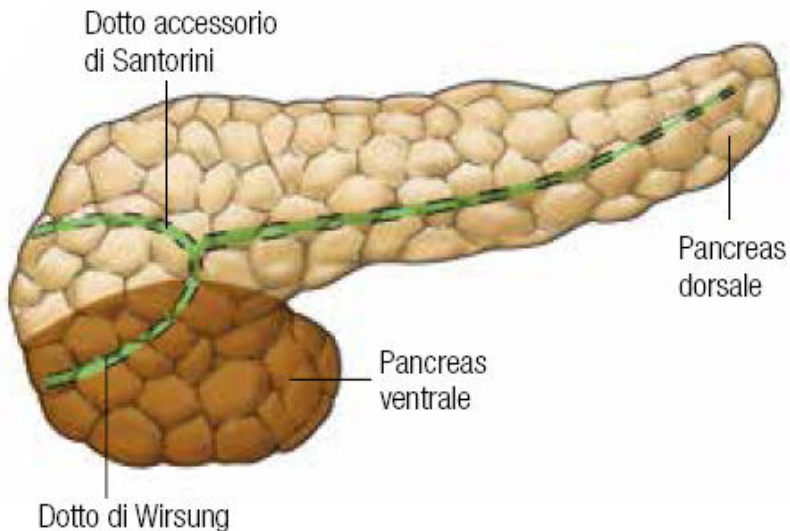


**Fig. 25.1.** Le diverse fasi di sviluppo della ghiandola pancreatica dalla quarta alla sesta settimana di gestazione. (a) Formazione degli abbozzi pancreatici dorsale e ventrale; (b) rotazione dell'abbozzo ventrale; (c) fusione dei due abbozzi e formazione del sistema duttale definitivo.



**a**



**b**

**Fig. 25.2.** Schemi che dimostrano nel pancreas dell'adulto le parti corrispondenti ai differenti abbozzi embrionali e i rispettivi condotti di escrezione. (a) I condotti di escrezione hanno la disposizione primitiva (che nell'adulto può presentarsi come variazione); (b) la disposizione definitiva e normale.

Il pancreas è posto profondamente nella cavità addominale, dinanzi al tratto superiore della colonna vertebrale lombare, dietro lo stomaco. Nell'adulto la sua lunghezza è in media di 15 cm, l'altezza di 4 cm (in corrispondenza del corpo) e lo spessore di 1,5-2 cm. Ha un peso medio di 80 g. Il pancreas, che ha una forma simile a quella di un martello,

presenta una parte verticale rigonfiata, la *testa*, che ne rappresenta l'estremità destra e una parte trasversale, allungata, il *corpo*, la quale si continua con la piccola estremità sinistra, la *coda*. Dalla testa si diparte in basso e a sinistra un prolungamento, il *processo uncinato*, che, incurvandosi su se stesso, si colloca al di sotto del corpo e risale più o meno posteriormente a questo.

Il pancreas riceve molte piccole arterie, *arterie pancreatiche*, da diverse sorgenti. Alla testa del pancreas provvedono *principalmente due arcate arteriose pancreaticoduodenali, dorsale e ventrale*, che si costituiscono per l'unione a pieno canale fra i rami di divisione dell'a. pancreaticoduodenale superiore (dalla gastroduodenale) e i rami di divisione dell'a. pancreaticoduodenale inferiore (dalla mesenterica superiore). Le arcate pancreaticoduodenali danno sangue anche al duodeno. Il corpo del pancreas riceve sangue da rami che discendono dall'a. *splenica* e inoltre dall'a. *pancreatica superiore*, che è da considerare come l'arteria propria del pancreas. Questa può nascere anche direttamente dal tronco celiaco, oppure dalla mesenterica superiore; qualunque sia l'origine essa decorre dietro al corpo del pancreas, diretta verso la faccia inferiore di esso (Fig. 25.3).

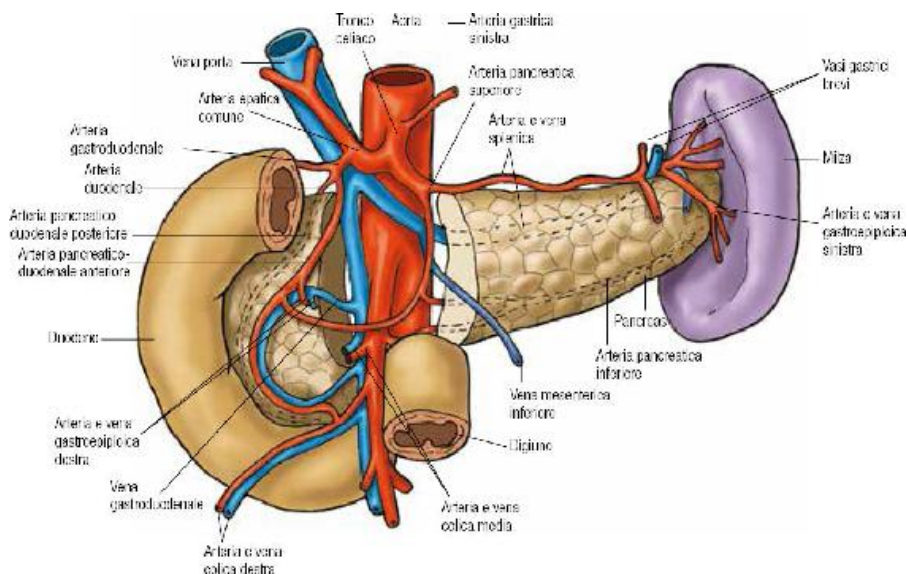


**Fig. 25.3.** Vascolarizzazione duodenale, pancreatico e splenica.

Le vene pancreatiche sboccano prevalentemente nella v. splenica e nelle due v. mesenteriche.

Capillari linfatici sono dimostrabili prevalentemente alla superficie dei lobuli; i tronchi ai quali danno origine fanno capo ai gruppi linfonodali pancreaticolienali, pancreaticoduodenali, retropilorici e

celiaci (Fig. 25.4).

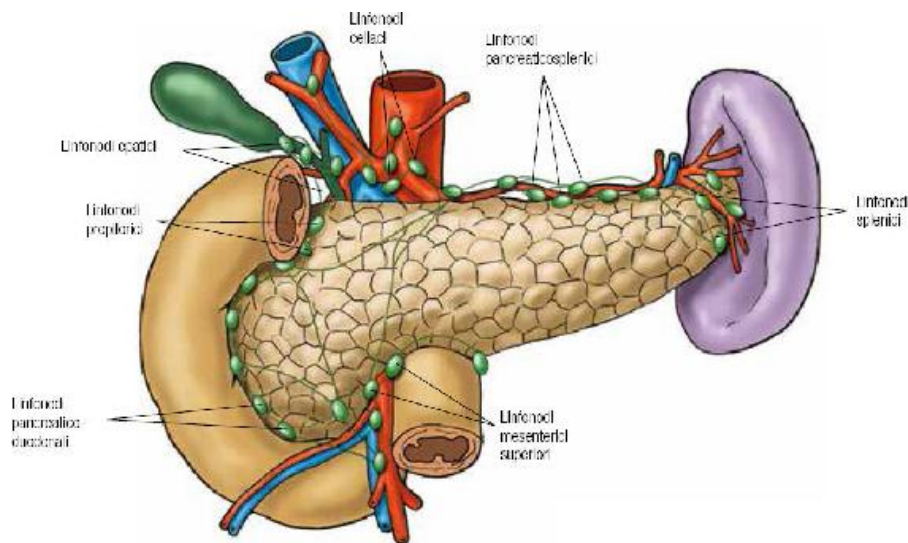


**Fig. 25.4.** Drenaggio linfatico pancreatico.

I nervi arrivano al pancreas dal plesso celiaco: pochi direttamente, la maggior parte, invece, proviene dai plessi che circondano i vasi arteriosi contraenti rapporti con il pancreas. Contengono fibre del simpatico toraco-lombare e fibre parasimpatiche del nervo vago.

### **Note di anatomia chirurgica**

H. Durmen ha riassunto i rapporti anatomici del pancreas in modo assai efficace: “Il pancreas abbraccia teneramente il rene sinistro, con la sua coda fa il solletico alla milza, stringe fra le sue braccia il duodeno, fa da culla all’aorta, fa opposizione alla vena cava, giocherella con il peduncolo renale di destra, si nasconde dietro il peritoneo parietale posteriore e si avvolge tutt’attorno ai vasi mesenterici superiori”. Nelle [Figure 25.5](#) e [25.6](#) sono schematizzati, in sezione trasversale e parasagittale, i rapporti esistenti fra queste strutture.



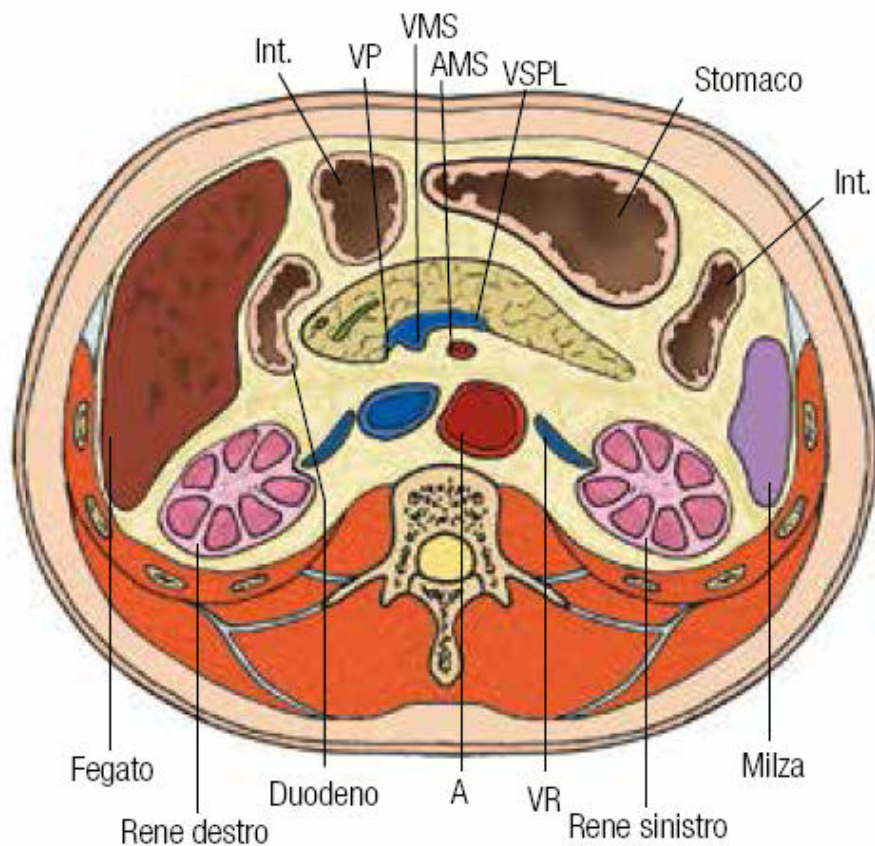


**Fig. 25.5.** Sezione addominale trasversale a livello del tratto lombare inferiore. A: aorta; AMS: arteria mesenterica superiore; Int.: intestino; VMS: vena mesenterica superiore; VP: vena porta; VR: vena renale sinistra; VSPL: vena splenica.

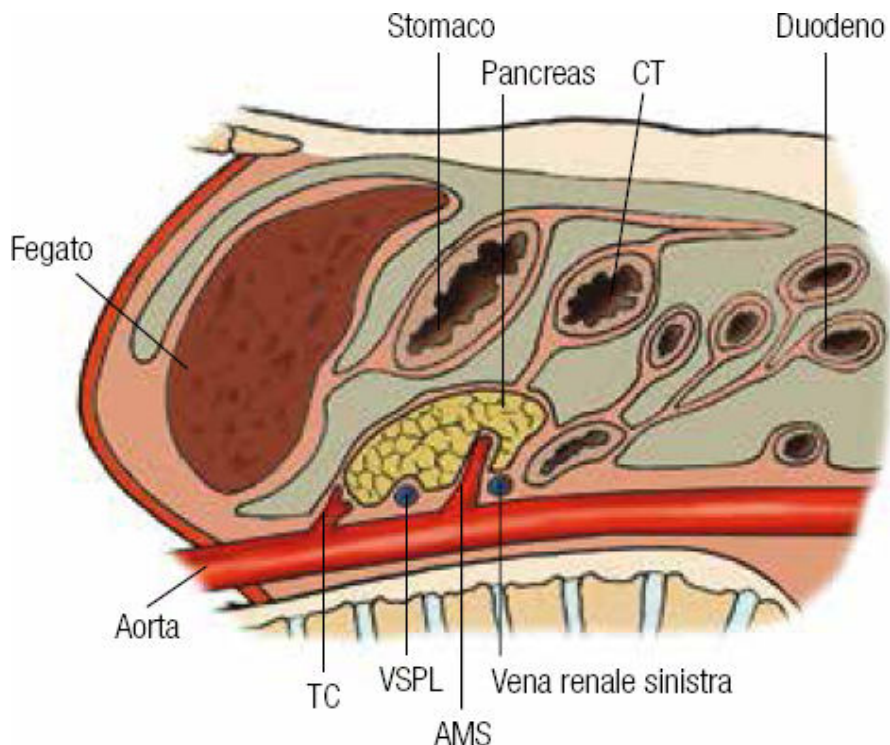


**Fig. 25.6.** Sezione parasagittale della regione addominale inferiore, a sinistra della linea mediana. AMS: arteria mesenterica superiore; CT: colon trasverso; TC: tronco celiaco; VSPL: vena splenica.

Il pancreas, pertanto, per la sua posizione profonda e retroperitoneale, non è di facile accesso chirurgico; per una sua accurata ispezione e palpazione sono necessarie tre fondamentali manovre chirurgiche.

■ **Mobilizzazione della flessura epatica del colon:** avviene verso il basso e medialmente, sezionando la lamina peritoneale che la fissa al duodeno e alla faccia anteriore del pancreas.

Sezionando il peritoneo lateralmente alla seconda porzione del duodeno e attraverso la dissociazione del duodeno e della testa pancreatiche dalle strutture posteriori (*manovra di Kocher o kocherizzazione*), con una mano si riesce a sollevare il blocco della testa pancreatiche e del duodeno e si espongono il rene di destra, la vena renale destra, la vena cava inferiore e l'origine della vena renale sinistra. Al termine di questa prima manovra è possibile palpare accuratamente tra il pollice e le quattro dita, con manovra di pressione, la testa del pancreas, il duodeno e la porzione retroduodenale e intrapancreatica del coledoco.

■ **Sezione della parte avascolare del piccolo omento e retrazione**



**verso il basso della piccola curvatura gastrica:** in questo modo si può ottenere una discreta visualizzazione della parte superiore del corpo pancreatico ed è possibile esaminare anche il tronco celiaco. Una più completa esposizione del corpo pancreatico può realizzarsi solo con l'ampia apertura del legamento gastrocolico, retraendo quindi colon e mesocolon trasverso verso il basso e la grande curvatura gastrica verso l'alto. Estendendo questa apertura verso destra, in regione pilorica, i vasi gastroepiploici di destra possono essere sezionati alla loro origine, consentendo una buona esposizione della faccia anteriore dell'istmo pancreatico. Tutte queste manovre devono essere eseguite con meticolosità e delicatezza, facendo attenzione a non ledere i vasi colici medi. L'apertura del legamento gastrocolico può anche essere estesa a sinistra sino a sezionare il legamento gastrosplenico e i vasi brevi; così si può esporre la superficie anteriore della coda pancreatica.

■ **Retrazione verso il basso e medialmente della convessità splenica:** si esegue mettendo in tensione il legamento splenorenale; la sezione di quest'ultimo consente di mobilizzare in blocco la faccia posteriore del corpo e della coda pancreatica, e quindi di eseguire un'accurata palpazione della porzione più distale della ghiandola.

Il pancreas è una ghiandola mista esocrino-endocrina, con la componente secretoria esocrina che rappresenta il volume maggiore (84%) e con la parte endocrina che ne costituisce complessivamente soltanto l'1-2%. La porzione rimanente è costituita da dotti, vasi e connettivo. La scarsità del tessuto stromale di quest'organo, e quindi la sua ridotta consistenza, è all'origine del suo nome (dal greco *pan*, tutto e *kreas*, polpa).

Il pancreas esocrino è costituito da un sistema ghiandolare di tipo acinare composito, organizzato in un gran numero di piccoli lobuli tra loro uniti da tessuto connettivale lasso ricco di vasi sanguigni. L'unità funzionale del pancreas esocrino è rappresentata dall'*acino ghiandolare*, composto da circa 40-60 cellule piramidali (contenenti granuli di zimogeno) poste attorno a un lume ristretto (Fig. 25.7).

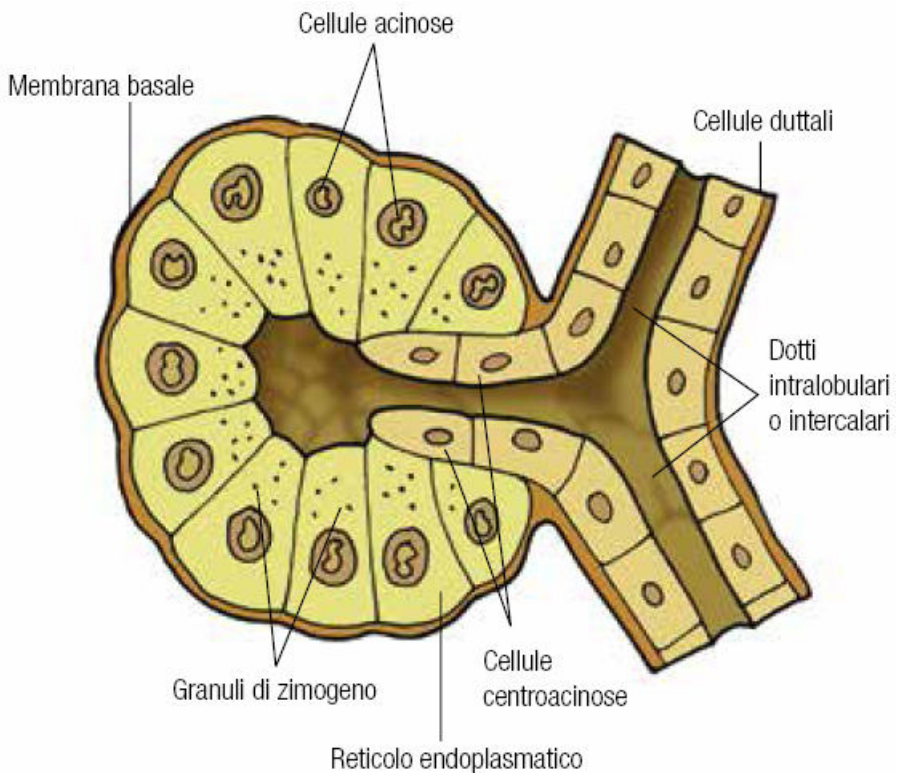


**Fig. 25.7.** Rappresentazione schematica dell'organizzazione strutturale dell'acino pancreatico.

Le cellule acinose hanno un apice orientato verso il *canalicolo intercalare*, il quale drena il secreto pancreatico nei *dotti intralobulari e interlobulari*, che rappresentano arborizzazioni del *dotto pancreatico principale*.

I dotti intercalari e intralobulari sono rivestiti da *cellule duttali* cilindriche, diverse dalle *cellule acinose* soprattutto per l'assenza dei granuli di zimogeno; talora esse sporgono all'interno dell'acino ove prendono il nome di *cellule centroacinose*.

Mentre le cellule acinose, caratterizzate strutturalmente da un abbondante reticolo endoplasmatico e dalla presenza di granuli di prezimogeno e di zimogeno, rappresentano la sede della produzione enzimatica, la secrezione idroelettrolitica deriva dalle cellule di rivestimento dei dotti intercalari e intralobulari e dalle cellule centroacinose.

Acquisizioni recenti indicano che l'architettura di base del pancreas non corrisponde esattamente a un grappolo d'uva, ma a un complesso di ramificazioni di tubuli che possono terminare a fondo cieco formando gli acini, ma che possono anche anastomizzarsi con altri

tubuli e/o con le parti più sviluppate di tali complessi tubulari corrispondenti agli acini stessi. Un acino può così riversare il suo secreto in due differenti dotti intercalari e il materiale di secrezione può attraversare un altro acino prima di raggiungere un dotto intercalare che si svuota in un più grande dotto interlobulare (Tab. 25.1).

**Tab. 25.1.** Composizione del secreto pancreatico normale.

- Cationi: Na, K, Ca, Mg (pH = 8,0)
- Anioni:  $\text{HCO}_3$ , Cl,  $\text{SO}_4$ ,  $\text{HPO}_4$
- Enzimi digestivi
- Albumina e globuline

## Fisiologia

### Funzione esocrina

Il succo pancreatico è alcalino (pH 7,0-8,3) e contiene un'elevata quantità di bicarbonati (circa 113 mEq/L contro i 24 mEq/L presenti nel plasma); nell'uomo vengono secreti giornalmente circa 1.500 mL di succo pancreatico, con un flusso di 1,5 mL/min. Anche i succhi biliari e intestinali sono neutri o alcalini, e unitamente al liquido pancreatico contribuiscono alla neutralizzazione dell'acidità gastrica, consentendo un'elevazione del pH del contenuto duodenale a valori compresi tra 6 e 7. La sua composizione chimica, pur variando in funzione di stimoli diversi, è, entro certi limiti, costante; circa il 98% è costituito da acqua ed elettroliti; per la rimanente parte da proteine rappresentate per lo più da enzimi digestivi. La secrezione idroelettrolitica è controllata prevalentemente dalle cellule centroacinose e da quelle dei dotti intercalari, la cui funzione è stimolata dalla secretina. La secretina stimola le cellule pancreatiche a secernere in abbondante quantità un succo pancreatico molto alcalino, particolarmente ricco di bicarbonati e povero di enzimi. Gli enzimi pancreatici, invece, sono sintetizzati, immagazzinati (come granuli di zimogeno) e liberati dalle cellule acinose, la cui funzione è regolata dall'azione della *colecistochinina-pancreozimina* (CCK). Si tratta di enzimi che svolgono un ruolo fondamentale nei processi digestivi e vengono classificati in enzimi amilolitici, proteolitici e lipolitici.

Le amilasi idrolizzano i legami glicosidici interni ( $\alpha$ -amilasi) dei polimeri del glucosio oppure i legami esterni ( $\beta$ -amilasi).

L'amilasi pancreatica è un' $\alpha$ -amilasi che viene secreta sotto forma di precursore inattivo incapace quindi di ledere le componenti citoplasmatiche cellulari.

Gli enzimi proteolitici sono endopeptidasi che agiscono all'interno delle molecole proteiche, oppure esopeptidasi che agiscono alla loro periferia. Essi sono prodotti dalle cellule acinose sotto forma di proenzimi in forma inattiva e tali rimangono sia durante il trasferimento intracellulare sia durante il passaggio attraverso i dotti escretori.

Il tripsinogeno, per esempio, è trasformato in tripsina attiva a opera di un'enterochinasi (enteropeptidasi) quando il succo pancreatico entra nel duodeno. La tripsina attivata a sua volta innesca il processo di attivazione di altri proenzimi (chimotripsinogeno in chimotripsina).

La tripsina e la chimotripsina attivate scindono le catene polipeptidiche in frammenti di polipeptidi o di singoli aminoacidi. La secrezione dell'enterochinasi può essere aumentata dall'attività della CCK; l'enterochinasi contiene il 41% di polisaccaridi e tale elevato contenuto polisaccaridico sembrerebbe prevenire la digestione dell'enzima stesso prima che possa esplicare la sua azione.

Un altro enzima attivato dalla tripsina è la fosfolipasi A, la quale idrolizza i fosfolipidi e trasforma la lecitina in lisolecitina.

Alla base della patogenesi della pancreatite acuta vi è una precoce attivazione degli enzimi pancreatici, in primis la fosfolipasi A, che dà luogo a un processo autolitico del parenchima pancreatico, dei tessuti vicini e, successivamente, con la diffusione attraverso il circolo, di tessuti e organi lontani. Secondo alcune teorie, tale attivazione sarebbe endocellulare, per fusione dei granuli secretori con i lisosomi (crinofagia), secondo altre immediatamente all'esterno delle cellule, nei dotti pancreatici.

## **Funzione endocrina**

La componente endocrina del pancreas, il pancreas insulare, è costituita da vari tipi di cellule differenziate nella produzione di ormoni diversi, che hanno in comune la struttura polipeptidica. Queste cellule sono raggruppate a formare le isole di Langerhans; il numero complessivo di isole nel pancreas umano è variabile, ma è stato valutato essere vicino al milione per un peso complessivo di 1-2 g. Il sistema insulare rappresenta quindi il 2-3% del peso dell'intera ghiandola. Le isole sono composte da quattro tipi di cellule ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  e PP) tra di loro distinguibili al microscopio elettronico per le caratteristiche ultrastrutturali dei granuli secretori. Le cellule  $\alpha$  rappresentano approssimativamente il 20% della popolazione cellulare insulare, le  $\beta$  il 75%.

Le proporzioni tra i vari tipi cellulari variano nelle diverse condizioni patologiche. Le cellule  $\alpha$  sintetizzano, immagazzinano e secernono il glucagone e marcatori neuroendocrini generici, tra cui l'enolasi neuronospecifica (NSE) e la cromogranina A; si trovano

prevalentemente nelle zone periferiche delle isole. Le cellule  $\beta$  sono deputate alla sintesi dell'insulina e popolano soprattutto la parte centrale delle isole.

Le cellule  $\delta$  producono la somatostatina e sono localizzate soprattutto alla periferia insulare. Le cellule PP sono il tipo cellulare più raro e sono responsabili della secrezione di altri polipeptidi (VIP, PP ecc.).

Il primo ormone a essere identificato è stata l'*insulina*, prodotta dalle cellule  $\beta$ , la cui insufficienza dà origine al diabete. L'iperfunzione delle stesse, per iperplasia o neoplasia, è causa della sindrome ipoglicemica.

Il *glucagone* è stato scoperto successivamente; è in secreto dalle cellule insulari  $\alpha$  ed è antagonista dell'insulina nel mantenimento dell'omeostasi glicemica.

La *somatostatina* è un tetradecapeptide secreto dalle cellule  $\delta$ ; inibisce la liberazione dell'ormone della crescita da parte dell'ipofisi anteriore.

Tra le altre sue azioni si ricorda: inibizione della secrezione insulinica e glucagonica, della secrezione gastrinica, della secrezione acido-peptica gastrica e della liberazione di enzimi pancreatici. Riduce notevolmente la motilità intestinale e la contrazione colecistica.

L'infusione di somatostatina diminuisce il flusso ematico a livello splancnico.

## Diagnosi funzionale e strumentale

### Diagnosi funzionale

Si presume che ogni lesione pancreatica possa comportare una riduzione del numero e della capacità funzionale degli elementi cellulari acinose o duttali con conseguente riduzione nella secrezione idroelettrolitica ed enzimatica. Non si conoscono, invece, con precisione i possibili meccanismi di compenso che possono determinare modificazioni quantitative e qualitative rilevabili.

Esistono metodi per la valutazione della *funzione secretoria cellulare* e metodi per la *capacità digestiva pancreatica*; ciascuno dei due gruppi di indagini si avvale di metodi *diretti* e *indiretti*.

I *metodi diretti* per la valutazione della funzione secretoria cellulare prevedono la raccolta del succo pancreatico prodotto in fase di risposta a stimoli secretagoghi esogeni (secretina, secretina più CCK, ceruleina); il liquido viene aspirato dal duodeno per mezzo di sonda nasogastroduodenale oppure, più raramente, raccogliendo succo pancreatico puro con l'incannulamento del Wirsung durante colangio-pancreatografia retrograda endoscopica (ERCP).

I *metodi indiretti* si basano sulla determinazione di enzimi pancreatici nel siero (tripsina, lipasi, amilasi) o nelle feci (chimotripsina).

L'*analisi chimico-fisica delle feci* per la dimostrazione di steatorrea è

un'indagine costosa, poco gradita dal paziente e di accuratezza ridotta, pertanto è utilizzata alla ricerca di patologie da malassorbimento.

## Diagnosi strumentale

■ **Indagini radiologiche convenzionali:** possono fornire dati che, se opportunamente correlati con l'obiettività clinica e i raccordi anamnestici, sono di grande utilità per una precisa diagnosi. Per esempio, una radiografia diretta dell'addome può fornire utili informazioni nel 30-50% dei pazienti affetti da pancreatite acuta; infatti questa semplice indagine consente talora di osservare:

- atonia della prima ansa digiunale con formazione di un ileo circoscritto con livello idroaereo (ansa "sentinella");
- ileo generalizzato con livelli idroaerei plurimi;
- distensione gassosa della metà destra del colon trasverso e assenza di aria nel colon di sinistra per presenza di spasmo colico riflesso in corrispondenza della porzione mediana del trasverso.

Nei pazienti affetti da pancreatite cronica si possono osservare con discreta frequenza alcune calcificazioni (Fig. 25.8) in corrispondenza della proiezione pancreatica sulla II vertebra lombare.



**Fig. 25.8.** Radiografia diretta dell'addome in caso di pancreatite cronica: calcificazioni diffuse (freccie) lungo tutto il decorso della ghiandola pancreatica.

## ■ Indagini condotte con l'introduzione di mezzo di contrasto

**(mdc) nel tubo gastroenterico:** possono mettere in evidenza lesioni dirette o, più frequentemente indirette, da parte del pancreas sui primi tratti dell'apparato digerente. Sarà così possibile osservare un'importante dislocazione o una compressione dello stomaco da parte di una grossa massa retroperitoneale (pseudocisti o neoplasia), oppure un allargamento con irregolarità di contorno della C duodenale per la presenza di una neoplasia della testa del pancreas.

■ **Ultrasonografia (US):** può dare utili informazioni nei pazienti affetti da pancreatite acuta, pancreatite cronica, litiasi pancreatica, pseudocisti e neoplasie pancreatiche.

L'accuratezza della US è notevolmente aumentata negli ultimi anni per il miglioramento tecnico degli apparecchi, che ha consentito una migliore risoluzione, e per la maggiore esperienza acquisita dagli specialisti.

Essendo la US più economica di altre procedure, facilmente disponibile e non invasiva, deve essere considerata la metodica d'immagine di prima scelta nella diagnosi delle lesioni pancreatiche (Figg. 25.9, 25.10). Le uniche limitazioni a questo tipo di indagine sono costituite dall'obesità, dalla presenza di una quantità eccessiva di aria a livello intestinale o di mdc recentemente introdotto a scopo diagnostico.

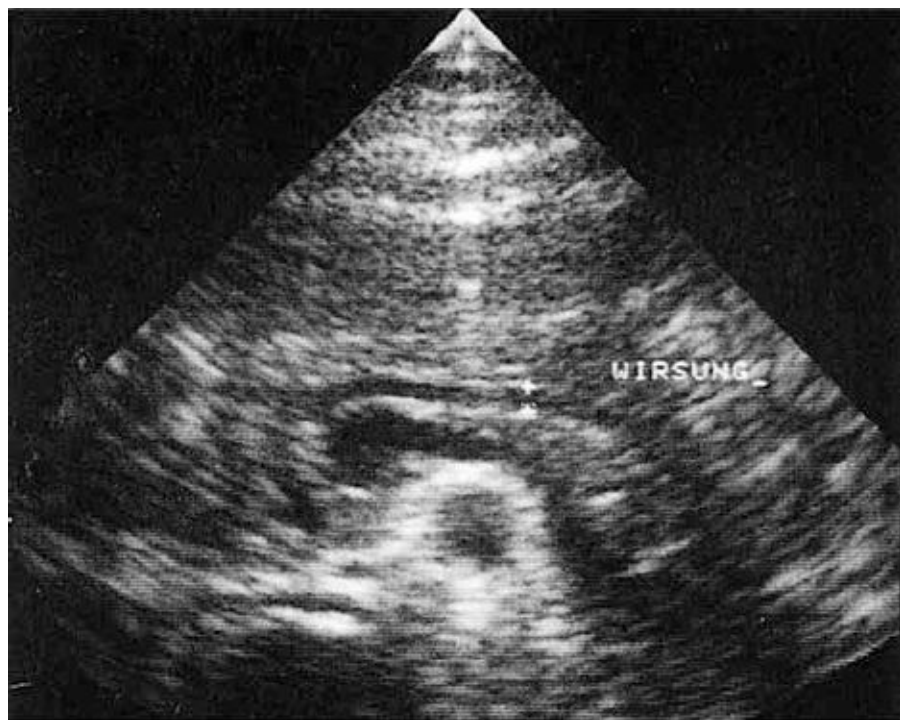


**Fig. 25.9.** Quadro ecografico di iniziale dilatazione del dotto di Wirsung nel contesto



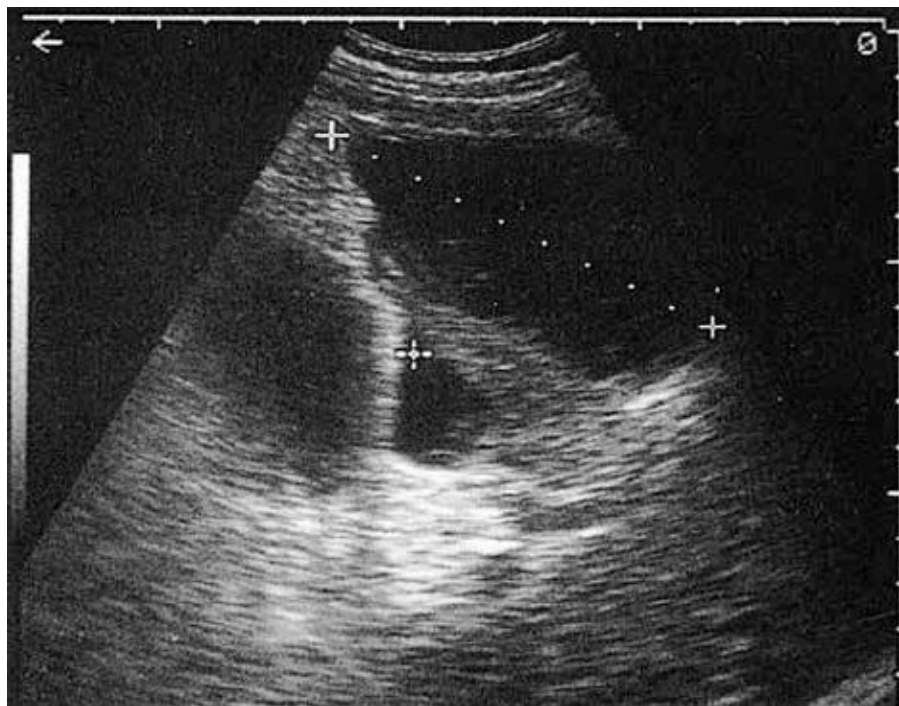


**Fig. 25.10.** Quadro ecografico di pseudocisti della testa del pancreas.

La US può essere realizzata con metodiche diverse; la più diffusa è ovviamente quella transcutanea, che, nella fase diagnostica preoperatoria, consente un accurato studio per immagini oppure permette l'esecuzione dell'agobiopsia percutanea ecoguidata.

È possibile inoltre, durante l'intervento chirurgico, eseguire l'ecografia intraoperatoria per una più precisa definizione della lesione pancreatica e per una più accurata stadiazione delle forme neoplastiche.

Di più recente introduzione nella pratica clinica è, infine, l'ecografia endoscopica (EUS), che associa due tecniche, l'endoscopia e l'ecografia, allo scopo di evitare i limiti costituiti dalla presenza di tessuto adiposo, osseo, di gas nella cavità polmonare e intestinale.

A causa dei rapporti anatomici tra lo stomaco e il pancreas, lo stomaco rappresenta la cavità che meglio consente la visualizzazione con EUS del pancreas. Uno stomaco allungato consente la visualizzazione di tutto il pancreas; se lo stomaco è piccolo o disposto in direzione orizzontale o dopo gastrectomia, l'esame è difficile, se non impossibile. La testa del pancreas dovrebbe essere esaminata dalla seconda porzione del duodeno.



Il corpo e la coda del pancreas possono essere esaminati dalla porzione intermedia e prossimale dello stomaco.

Un cenno a parte merita l'ecografia con mdc endovenoso, che consente una migliore tipizzazione dei tumori neuroendocrini e delle neoplasie papillari.

■ **TC:** rappresenta allo stato attuale l'indagine più precisa per un'accurata definizione dell'immagine del pancreas e della sua patologia. La TC è utile nella fase iniziale diagnostica e nella successiva di monitoraggio delle pancreatiti acute e croniche ([Fig. 25.11](#)), così come nella diagnosi delle forme neoplastiche, nelle lesioni a contenuto liquido (pseudocisti e ascessi) e nei depositi di calcio.

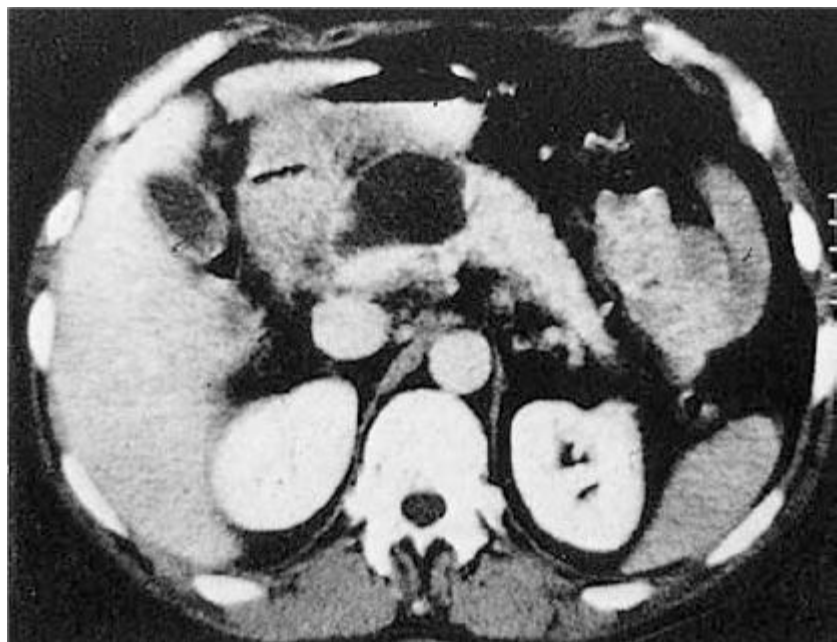


**Fig. 25.11.** TC: voluminosa pseudocisti della testa del pancreas in pancreatite cronica diffusa.

La maggior parte delle lesioni è caratterizzata da:

- allargamento del profilo pancreatico;
- distorsione del contorno pancreatico;
- presenza di raccolte liquide che hanno coefficienti di attenuazione diversi da quelli del parenchima sano.

Ciò nonostante, è talora difficile distinguere tra lesioni di tipo infiammatorio e di tipo neoplastico.

■ **Angiografia selettiva del tronco celiaco e dell'arteria**

**mesenterica superiore:** in associazione al cateterismo superselettivo di altre arterie quali l'epatica, la splenica e la gastroduodenale, consente di identificare e localizzare con precisione tumori e pseudocisti. La vascolarizzazione neoplastica è di facile riconoscimento, poiché è costituita da vasi neoformati irregolari dall'aspetto lacunare, il cui svuotamento avviene con ritardo.

Questa indagine, che negli ultimi anni per l'accuratezza di metodiche non invasive (US-TC) viene applicata con frequenza molto minore, viene considerata di grande utilità nell'identificazione di piccoli tumori pancreatici ormonosecernenti, e in tutti quei casi in cui non è possibile eseguire tecnicamente una ERCP, o quando quest'ultima tecnica è di dubbia interpretazione diagnostica.

■ **Colangio-pancreatografia retrograda per via endoscopica (ERCP):** fornisce importanti informazioni sulla morfologia del sistema duttale (Fig. 25.13) consentendo una più precisa definizione diagnostica delle lesioni pancreatiche. Il carcinoma pancreatico è caratterizzato da un restringimento irregolare o da un'ostruzione completa del dotto pancreatico principale o del tratto terminale del coledoco.

Nelle pancreatiti croniche le lesioni caratteristiche rilevabili con la ERCP sono:

- restringimento del lume del dotto;
- variazioni e irregolarità in tutto il sistema duttale per la presenza di stenosi, dilatazioni sacciformi ed ectasie (Figg. 25.12-25.14);
- ostruzioni del dotto pancreatico per la presenza di depositi di calcio;
- stenosi coledociche con dilatazione delle vie biliari intra- ed extraepatiche (Fig. 25.15).



**Fig. 25.12.** ERCP: caratteristica immagine “a grandi laghi” del dotto di Wirsung dilatato sino ai rami secondari in corso di pancreatite cronica.

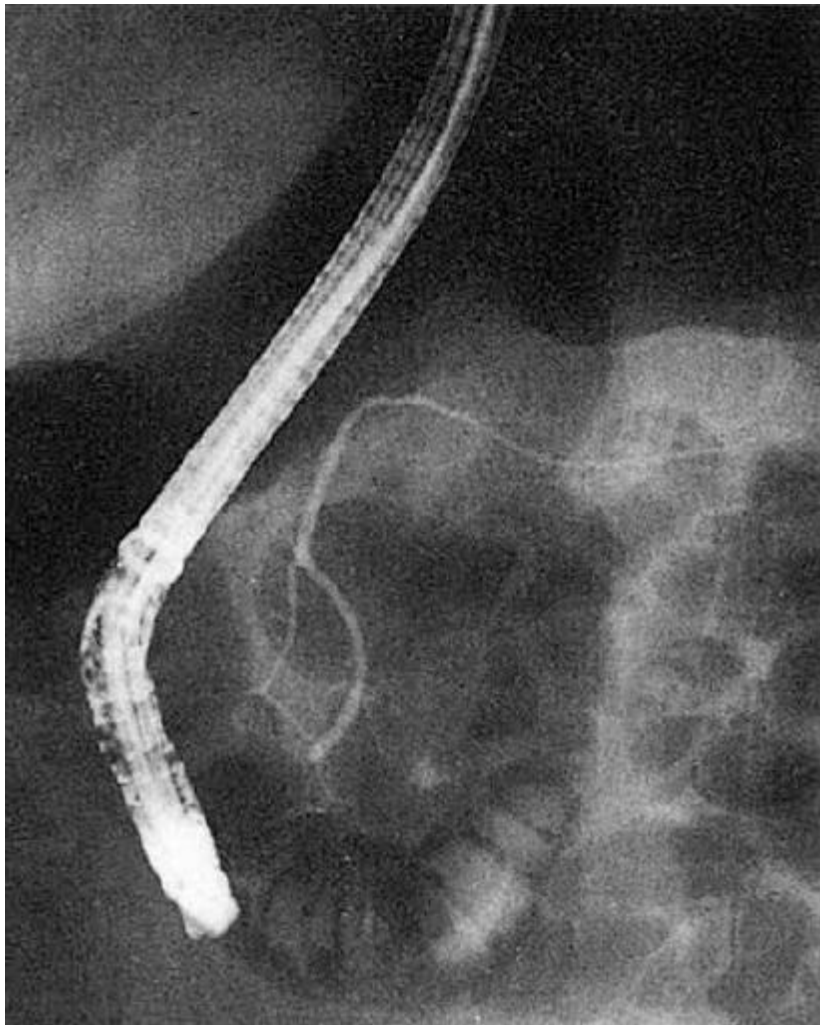


**Fig. 25.13.** ERCP: normale decorso del dotto di Wirsung dopo iniezione di mdc attraverso la papilla di Vater.

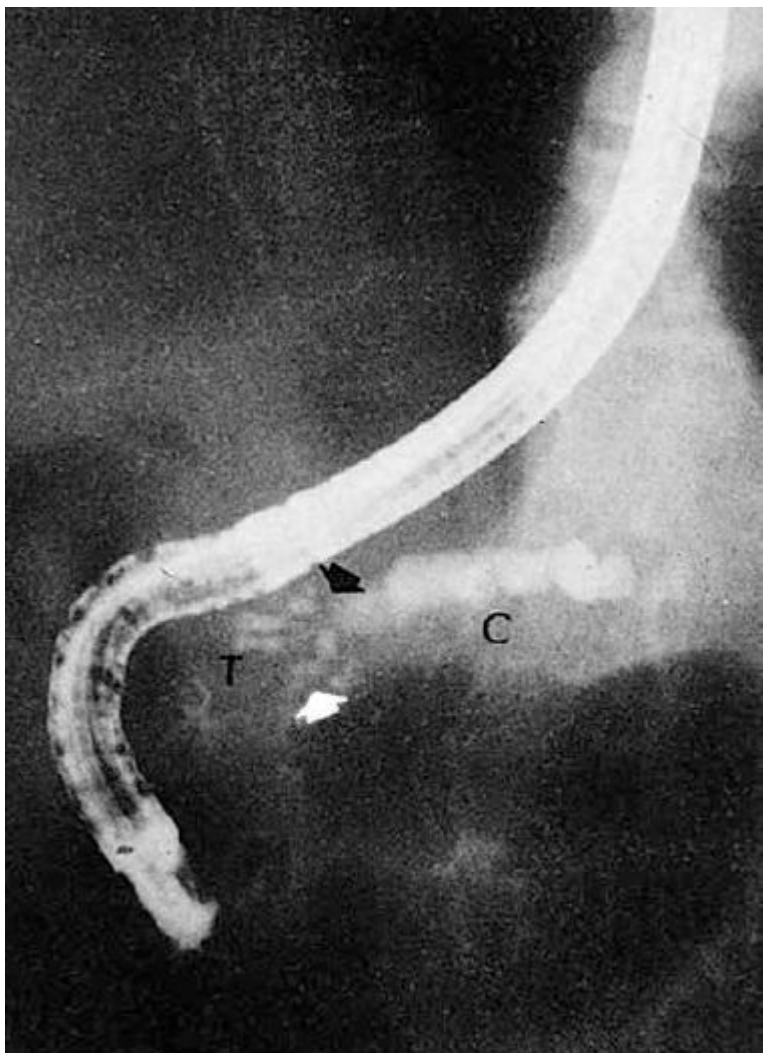


**Fig. 25.14.** ERCP: pancreatite cronica della testa. Stenosi serrata del dotto di Wirsung a livello della testa (T) con dilatazione marcata dello stesso a livello del corpo (C). Calcificazioni a livello della testa del pancreas (frecce).



**Fig. 25.15.** ERCP: pancreatite cronica della testa. Lunga stenosi serrata a contorni lineari della porzione terminale del coledoco condizionante dilatazione a monte delle vie biliari extra- e intraepatiche; calcificazioni a livello della testa del pancreas (frece).

Dopo esecuzione di ERCP è possibile osservare un'elevazione delle amilasi sieriche in circa il 50% dei pazienti, ma la comparsa di una pancreatite clinicamente rilevante è evenienza rara (1,5%).

■ **Agobiopsia percutanea del pancreas sotto guida US o TC:** quando correttamente eseguita da personale esperto, consente una diagnosi precisa e definitiva delle lesioni neoplastiche (Fig. 25.16).

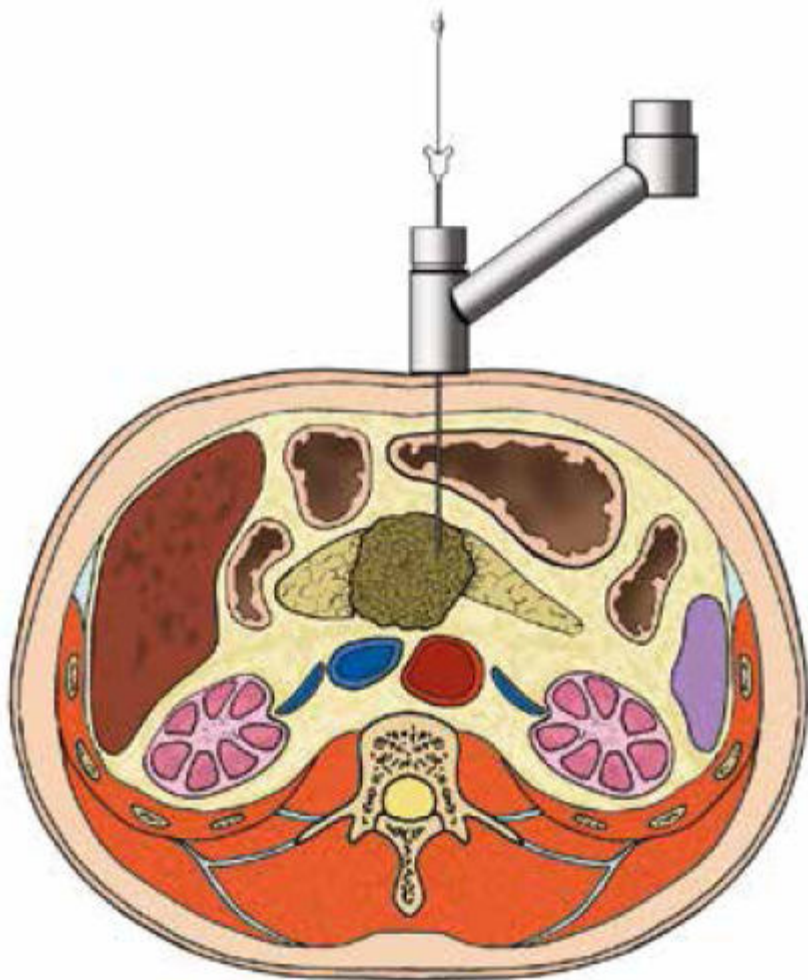


**Fig. 25.16.** Rappresentazione schematica dell'agoaspirazione con ago sottile di una massa pancreatica sotto guida ecografica o TC.

## Malformazioni

Le anomalie congenite del pancreas sono relativamente rare; purtroppo, alcune di queste possono assumere importanza clinica. Le malformazioni più comuni sono elencate di seguito.

■ **Pancreas aberrante o ectopico:** viene riscontrato nel 2% dei rilievi autoptici. Si presenta sotto forma di noduli di consistenza parenchimatosa e di colore giallastro, a sede per lo più sottomucosa, di diametro variabile da pochi millimetri a 3-4 cm, localizzati nella parete del tubo gastroenterico; in ordine decrescente di frequenza, risultano interessati lo stomaco, il duodeno, il digiuno, il diverticolo di



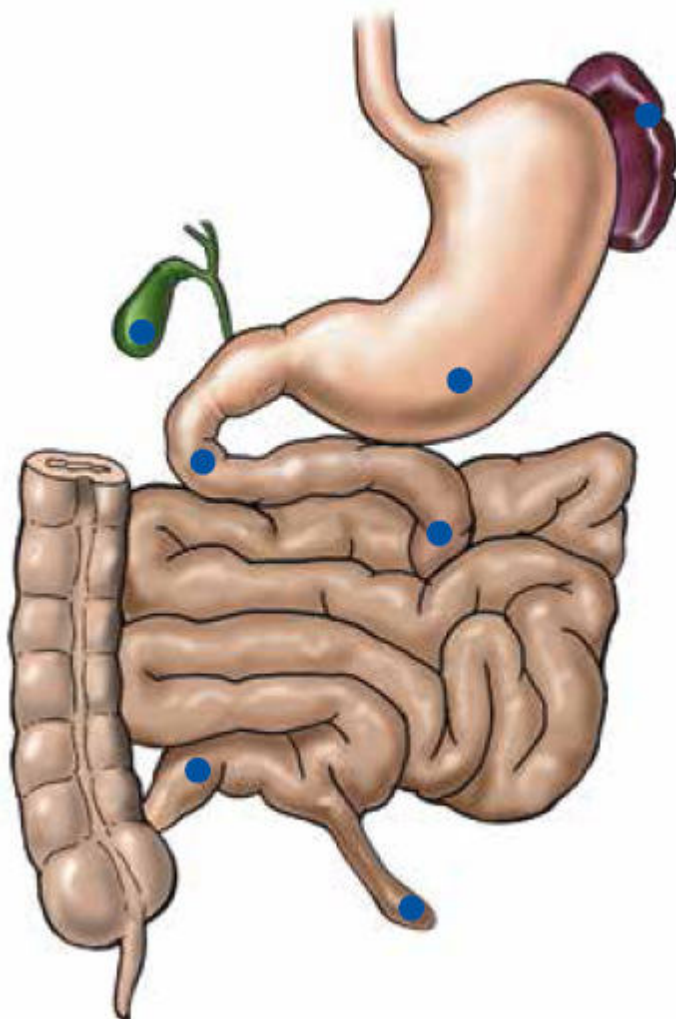


**Fig. 25.17.** Sedi più frequenti di tessuto pancreatico ectopico.

L'aspetto istologico è simile a quello del tessuto pancreatico normale, organizzato in lobuli, dotti e acini. Il tessuto insulare è presente in circa il 30% dei casi.

Seppur raramente, tale anomalia può diventare sintomatica, causando algie addominali ricorrenti e del tutto aspecifiche. Il 2% dei tumori endocrini pancreatici insorge in seno al tessuto ghiandolare ectopico.

La terapia del tessuto pancreatico ectopico è tuttora oggetto di discussione. Si ritiene che esso debba essere escisso chirurgicamente solo nei casi in cui compaiono complicanze imputabili alla sua presenza. Quando invece la sua presenza viene rilevata incidentalmente, è bene non compiere alcun atto



■ **Pancreas divisum (Fig. 25.18):** se lo sviluppo embrionale subisce un arresto nel corso della sua normale evoluzione, ne deriva un'incompleta fusione dei due abbozzi, rispettivamente ventrale e dorsale, del pancreas; in conseguenza di ciò, la maggior parte delle secrezioni pancreatiche viene drenata, tramite il dotto di Santorini, attraverso la *papilla minor*, il cui diametro può essere inadeguato rispetto al volume dei secreti.

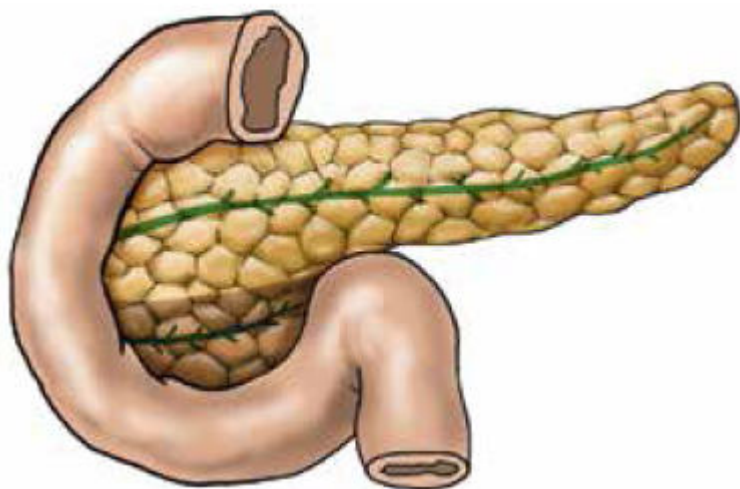


**Fig. 25.18.** *Pancreas divisum*.

Sebbene le varianti anatomiche del *pancreas divisum* (Fig. 25.19) siano ben note da diverso tempo, solo recentemente esse hanno assunto un più preciso significato clinico, soprattutto per la sempre più vasta applicazione clinica della ERCP (Fig. 25.20). In pazienti che non presentano alcuna patologia pancreatica, il *pancreas divisum* può essere identificato con la ERCP nel 4% dei casi. Questa incidenza aumenta sino al 25% se si considerano esclusivamente quei pazienti affetti da “pancreatite idiopatica”. Durante l'esecuzione della ERCP l'iniezione di mdc nel dotto di Wirsung incontra una maggiore resistenza e talora provoca dolore per la pressione esercitata dal mdc stesso, che risulta essere in quantità eccessiva per il breve dotto dell'abbozzo pancreatico ventrale. Dopo opacizzazione il dotto appare di lunghezza ridotta (2-3 cm). Quando è possibile incannulare la *papilla minor*, si riesce tuttavia a mettere in evidenza il dotto di Santorini in tutta la sua lunghezza e l'assenza di comunicazione con il dotto più breve.

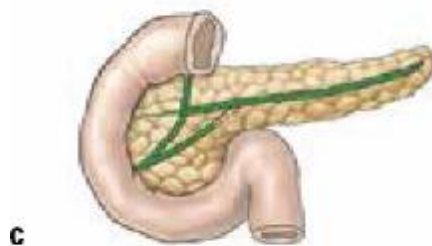


**Fig. 25.19.** Varianti anatomiche di più frequente riscontro del sistema duttale

pancreatico. (a) Unione del dotto ventrale e della via biliare principale con regressione completa del dotto dorsale (40-50%); (b) unione del dotto ventrale e della via biliare principale a livello ampullare, con persistenza del dotto dorsale (35%); (c) persistenza sia del dotto dorsale sia di quello ventrale, senza comunicazione (*pancreas divisum*) (5-10%); (d) formazione di un canale comune, con il dotto ventrale che sbocca nel dotto comune da 5 a 15 mm dall'ampolla (5-10%); (e) sbocco separato nel duodeno del dotto ventrale, con variabile persistenza del dotto dorsale (5%).

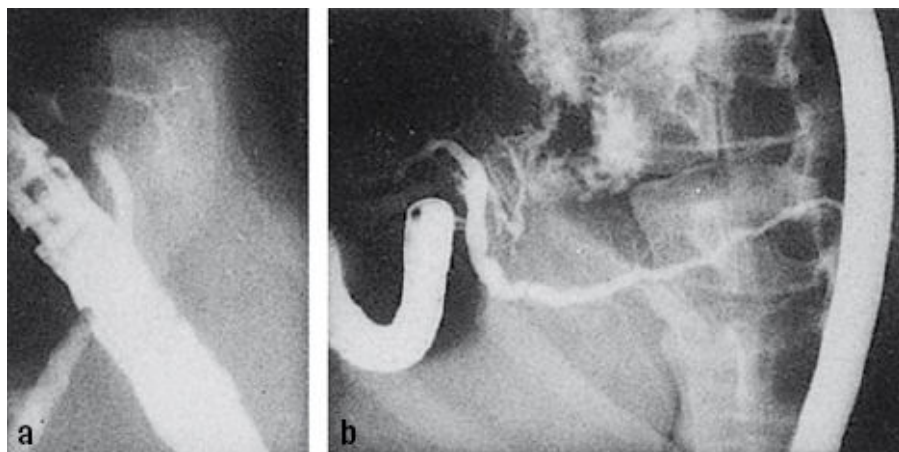


**Fig. 25.20.** ERCP: *pancreas divisum*. (a) Iniezione di mdc dalla papilla maggiore con visualizzazione di piccolo dotto pancreatico; (b) il dotto pancreatico principale sbocca a livello della *papilla minor*.

La maggior parte dei pazienti con *pancreas divisum* non necessita di intervento chirurgico. La terapia chirurgica del *pancreas divisum* si fonda su interventi di resezione parziale della ghiandola e deve essere proposta solo a quei pazienti con episodi ricorrenti di pancreatite cronica. Le sfinteroplastiche della *papilla minor*, sia chirurgiche sia endoscopiche, non sono sempre coronate da successo, probabilmente perché a tale livello si instaurano, con il passare degli anni, alterazioni infiammatorie croniche irreversibili.

■ **Pancreas anulare:** in tale condizione un tralcio di tessuto ghiandolare pancreatico si stacca, a guisa di anello più o meno completo, dalla testa del pancreas, circondando o addirittura strozzando la porzione discendente del duodeno.

L'anello, nella maggior parte dei casi, consiste in un tralcio nastriforme di tessuto pancreatico che circonda completamente la seconda porzione duodenale; talora l'anello è incompleto e la porzione anteriore del duodeno risulta libera. L'anello pancreatico può non aderire alla parete duodenale (*pancreas extramurale*), ma spesso contrae rapporti di fissità con le fibre muscolari del duodeno (*pancreas intramurale*).

Il sistema duttale può presentare decorsi di vario tipo, che sono in relazione alle diverse possibilità di sviluppo embriologico della malformazione (Fig. 25.21).

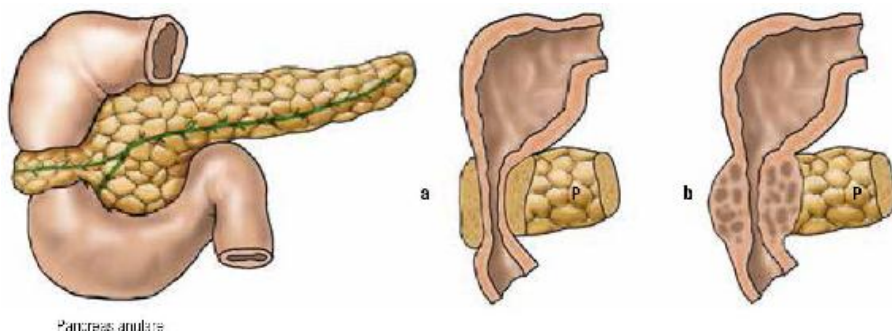


**Fig. 25.21.** I due tipi di pancreas anulare. (a) Pancreas extramurale; (b) pancreas intramurale: acini e fibre muscolari sono interconnessi nella parete duodenale. P: pancreas.

Abitualmente tale anomalia si manifesta alquanto precocemente, con una sindrome ostruttiva duodenale caratterizzata da vomito postprandiale ricorrente.

L'indagine radiologica del tubo digerente mostra caratteristicamente la dilatazione gassosa dello stomaco e del duodeno prossimale, rivelando nel contempo la scarsità o l'assenza di aria nell'intestino tenue.

Con una certa frequenza, negli adulti portatori di questa anomalia, si riscontra anche un'ulcera peptica, probabile conseguenza della stasi duodenale.

L'intervento chirurgico che la lesione richiede è quasi sempre di derivazione interna (duodeno-digiunostomia o gastro-digiunostomia) e ha lo scopo di superare il segmento duodenale costretto.

La resezione dell'anello pancreatico è invece da proscrivere, per l'alta incidenza di fistole pancreatiche o di pancreatiti acute insorgenti come complicanze postoperatorie.

■ **Ipoplasia pancreatica:** può interessare sia gli elementi esocrini sia quelli endocrini, conducendo all'insufficienza rispettivamente esocrina (malassorbimento) o endocrina (diabete mellito).

■ **Agenesia pancreatica:** la completa assenza della ghiandola è di rarissimo riscontro nei soggetti nati vivi, essendo di solito associata ad altre gravi malformazioni incompatibili con la vita.

### Definizione e classificazione

Per *pancreatite acuta* si intende una malattia infiammatoria acuta, dovuta alla fuoriuscita dal sistema duttale di enzimi pancreatici attivati, caratterizzata da elevazione degli enzimi pancreatici nel siero e nelle urine, che evolve con una distruzione più o meno diffusa della ghiandola.

La malattia può essere classificata adottando diversi criteri: le sue manifestazioni cliniche (Tab. 25.2), i fattori eziologici (Tab. 25.3), oppure la gravità delle lesioni istopatologiche.

**Tab. 25.2.** Classificazione delle pancreatiti acute in base alla gravità del quadro clinico (Atlanta, 1992).

- 1. Pancreatite acuta severa** (25% dei casi): è caratterizzata da decorso clinico sfavorevole per l'insorgenza di complicanze sistemiche (insufficienza d'organo) e/o locali (necrosi, sovrainfezione), con mortalità > 25-30%
- 2. Pancreatite acuta lieve** (75% dei casi): è associata a minima alterazione dell'organo, e all'assenza delle complicanze e dei segni clinici tipici della forma severa; il decorso clinico è favorevole in 48-72 ore per autolimitazione con guarigione rapida e *restitutio ad integrum* (mortalità < 1% dei casi)

**Tab. 25.3.** Possibili fattori eziologici delle pancreatiti.

- Alcolismo
- Litiasi biliare
- Ulcera duodenale
- Lesioni traumatiche
  - Interventi chirurgici
  - Traumi chiusi
  - Ferite penetranti
  - ERCP
  - Angiografie selettive
- Farmaci
  - Tiazidici
  - Steroidi
  - Azatioprina
- Sostanze chimiche
  - Insetticidi
  - Alcol metilico
  - Arsenico
  - Acido bórico
- Radiazioni
- Malattie metaboliche ed endocrinopatie
  - Iperparatiroidismo
  - Iperlipidemia

- Malattie infiammatorie croniche intestinali
  - Malattia di Crohn
  - Colite ulcerativa
- Collagenopatie
- Stati ipovolemici
- Infezioni
  - Parotite
  - Coxsackievirus B
  - *Mycoplasma pneumoniae*
  - Mononucleosi
  - Gravi sepsi
- Ostruzione congenita del dotto pancreatico (*pancreas divisum*)
- Neoplasie periampollari
- Pancreatite ereditaria
- Malattie vascolari
- Allergie, immunopatie
- Malattie renali
  - Insufficienza renale acuta e cronica
  - Dialisi
- Ipertensione endocranica

## Eziologia

Molti sono i fattori eziologici in grado di scatenare una pancreatite acuta, benché alcuni siano nettamente predominanti; la litiasi biliare è in Europa la causa più frequente di pancreatite acuta (Tab. 25.4). La sua incidenza varia dal 35 al 65% ed è più elevata nei Paesi dell'Europa meridionale. L'etilismo acuto e cronico parrebbe avere un ruolo meno rilevante in Europa rispetto a Stati Uniti e Australia. L'incidenza più elevata è stata registrata in Danimarca, Svezia e in alcune regioni della Germania. La pancreatite postoperatoria e post-ERCP non è rara in Europa. Su un cospicuo campione internazionale (1.300 casi di pancreatite), l'incidenza dei fattori iatrogeni è stata del 10,3%. Gli interventi sulle vie biliari e le sfinterotomie sono le procedure più a rischio.

**Tab. 25.4.** Cause di pancreatite acuta in Europa.

| Autore           | Nazione   | Litiasi biliare (%) | Alcolismo (%) | Cause iatrogene (%) | Cause idiopatiche (%) |
|------------------|-----------|---------------------|---------------|---------------------|-----------------------|
| Stromeyer (1974) | Germania  | 51                  | 15            | —                   | 34                    |
| Durr (1980)      | Germania  | 34                  | 5             | —                   | 9                     |
| Pellori (1970)   | Francia   | 40                  | 1             | 14                  | 30                    |
| Edelmann (1974)  | Francia   | 35                  | 47            | 14                  | —                     |
| Storck (1970)    | Svezia    | 43                  | 25            | 10                  | 18                    |
| Lindch (1976)    | Danimarca | 33                  | 42            | —                   | 21                    |
| Manenti (1962)   | Italia    | 64                  | 18            | —                   | 5                     |
| Velichev (1962)  | Bulgaria  | 65                  | —             | —                   | —                     |

■ **Calcolosi biliare:** si ritiene che il 60% circa degli episodi di pancreatite acuta si sovrapponga a una litiasi biliare, la quale può agire come fattore causale secondo due differenti, e non ancora

definitivamente accertate, modalità:

- un calcolo, proveniente dal coledoco può ostruire lo sbocco del Wirsung a livello dell'ampolla di Vater;
- l'ostruzione della papilla di Vater a opera di un calcolo biliare può indurre reflusso di bile dal coledoco nel dotto di Wirsung.

Il meccanismo con cui la litiasi coledocica può comportarsi come evento scatenante in un episodio di pancreatite acuta non è stato definitivamente chiarito, sebbene tutti ritengano che l'ostacolo al deflusso dei succhi pancreatici causato dalla presenza del calcolo sia di fondamentale importanza.

Nelle fasi iniziali la secrezione pancreatica continua pur in presenza di un'ostruzione del sistema duttale, creandosi pertanto una situazione di ipertensione pancreatica endoduttale. Si presume che l'ipertensione endoduttale comporti lacerazioni o rotture dei duttuli pancreatici, quindi spandimento di succhi pancreatici nel contesto del parenchima, attivazione degli enzimi digestivi e infine le lesioni istopatologiche tipiche della pancreatite acuta.

In alternativa alcuni ritengono che l'ipertensione endoduttale non consenta la secrezione da parte delle cellule acinose degli enzimi digestivi; pertanto, le attivazioni enzimatiche possono avvenire a livello endocellulare, con conseguente pancreatite.

■ **Alcolismo:** è giudicato responsabile di circa il 30% dei casi di pancreatite acuta; a questo riguardo, sono sotto accusa, in particolare, il vino e le bevande superalcoliche.

L'abuso continuato di alcol è implicato anche nella genesi della pancreatite cronica; sembra che l'astensione dal bere riesca a prevenire gli attacchi acuti di pancreatite, ma non l'inesorabile progressione del danno parenchimale che caratterizza la pancreatite cronica.

L'azione lesiva dell'etanolo sul pancreas non è stata definitivamente chiarita, ma può essere riferita a tre meccanismi principali:

- stimolazione vagale;
- aumentata liberazione di gastrina;
- maggiore sensibilità dei recettori pancreatici alla secretina e alla colecistochinina-pancreozimina.

Questi tre meccanismi possono esplicarsi in sinergia. La stimolazione vagale comporta contrattura spastica dello sfintere di Oddi ed è responsabile di un ostacolato deflusso del secreto pancreatico. I due meccanismi ormonali inducono un'aumentata concentrazione nel secreto pancreatico di proteine, le quali precipiterebbero formando degli aggregati simili a piccoli calcoli (*plug*), responsabili dell'ostruzione delle vie escretrici. La deposizione di calcio nel

contesto degli aggregati proteici conduce alla formazione delle calcificazioni presenti nelle pancreatiti croniche degli etilisti.

■ **Ipercalcemia:** da iperparatiroidismo, sarcoidosi, ipervitaminosi D, mieloma multiplo. L'eccessiva concentrazione di calcio nel succo pancreatico può, da un lato, favorire la sua precipitazione sotto forma di calcoli intraduttali (con evoluzione in pancreatite cronica); dall'altro, sembrerebbe che i calcioioni possano attivare precocemente, e quindi inopportuno, i proenzimi pancreatici. L'associazione della pancreatite acuta con l'iperparatiroidismo è sicuramente documentata. L'incidenza è del 6-7%, ma può salire al 25% nei pazienti con episodi di iperparatiroidismo acuto.

■ **Iperlipoproteinemie familiari:** è prospettata, in particolare nelle ipertrigliceridemie, un'azione tossica sul parenchima pancreatico da parte degli acidi grassi liberi, derivati dall'idrolisi dei trigliceridi presenti in eccesso.

I pazienti affetti da iperlipoproteinemia familiare di tipo I e V presentano con frequenza dolori addominali, che si ritiene siano episodi di pancreatite acuta.

Questi attacchi dolorosi sono sempre associati a ipertrigliceridemia di livelli tali da rendere lattescente il siero. Si ritiene che la lesione pancreatica sia di tipo ischemico per danno vascolare indotto sul microcircolo dagli acidi grassi prodotti dalla scissione dei trigliceridi da parte delle lipasi.

■ **Interventi chirurgici recenti:** interessanti sia il pancreas stesso sia le regioni circostanti, per la possibile insorgenza di edema reattivo peripancreatico, ad azione compressiva e ischemizzante sulla ghiandola stessa.

Casi di pancreatite acuta sono descritti dopo interventi chirurgici eseguiti sul pancreas o sugli organi vicini. Talora si tratta di conseguenze di lesioni iatrogene sul parenchima ghiandolare, in altri casi si tratta di ostacoli meccanici al deflusso dei succhi pancreatici. Gli interventi chirurgici dopo i quali più frequentemente si può sviluppare una pancreatite sono: l'esplorazione strumentale del coledoco, la sfinteroplastica, la gastroresezione distale e la splenectomia. La circolazione extracorporea e il trapianto cardiaco sono interventi che predispongono alla pancreatite acuta; in questi casi la patogenesi della lesione pancreatica sembrerebbe basarsi su un meccanismo di ipoperfusione o di microembolizzazione adiposa (Fig. 25.22).



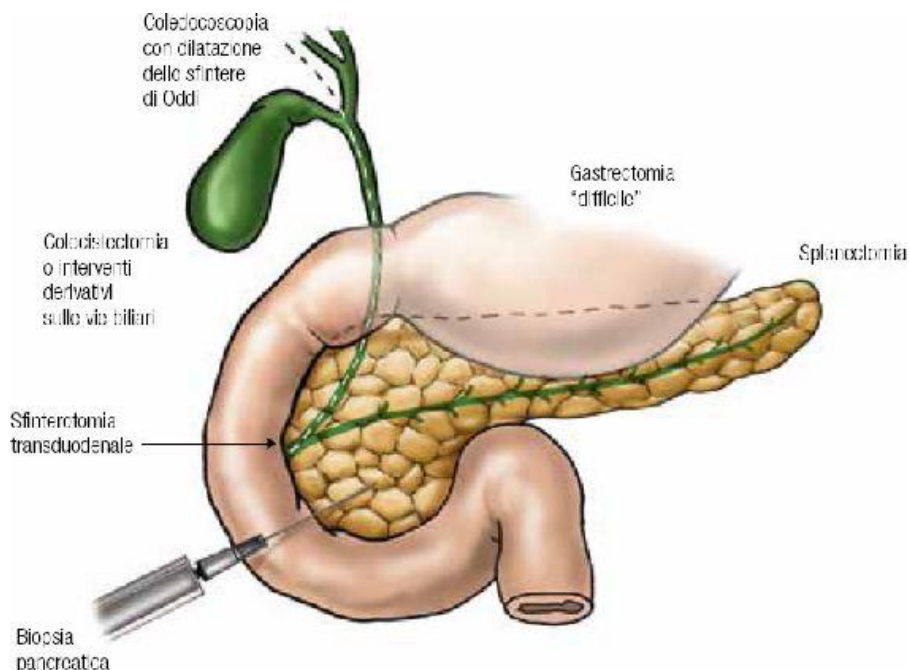


**Fig. 25.22.** Pancreatiti postoperatorie: interventi chirurgici più a rischio per lo sviluppo di pancreatite acuta postoperatoria.

■ **Malattie vascolari:** un interessamento aterosclerotico o vasculitico dei vasi arteriosi pancreatici può comportare un deficit di apporto e, di conseguenza, una pancreatite su base ischemica.

■ **Cause iatrogene:** episodi pancreatici possono insorgere in soggetti sottoposti a trattamento protratto con corticosteroidi, estrogeni, tetraciline. Il meccanismo causale implicato è tuttora sconosciuto. Anche l'iniezione di mdc nel dotto di Wirsung, a pressione troppo elevata, in corso di ERCP, può essere responsabile dell'insorgenza di pancreatite acuta, tramite un meccanismo di rottura dei dotti e il conseguente spandimento enzimatico intraparenchimale, associati all'azione irritante dello stesso mdc a livello del parenchima.

■ **Ereditarietà:** devono essere escluse tutte le altre cause di pancreatite e deve essere presente una storia familiare; l'esordio è in età giovane-adulta, e l'analisi genetica evidenzia una mutazione che provoca l'attivazione intracellulare della tripsina, con la conseguente attività proteolitica incontrollata a livello del pancreas.

■ **Pancreatiti idiopatiche:** si raccolgono sotto questa denominazione tutti i casi di pancreatite acuta a genesi sconosciuta.

## Patogenesi

La pancreatite acuta è scatenata dall'attivazione e dalla diffusione intraparenchimale degli enzimi pancreatici prodotti dalle cellule degli acini e normalmente contenuti nel sistema duttale (Fig. 25.23). La *tripsina*, derivata dalla conversione in forma attiva del tripsinogeno, gioca il suo ruolo fondamentale attivando i proenzimi inattivi in lipasi, proteasi, fosfolipasi ed elastasi. La *fosfolipasi A*, in presenza di piccole quote di sali biliari e di lisolecitina (derivata dall'azione della fosfolipasi stessa sulla lecitina biliare), produce le lesioni necrotizzanti tipiche della pancreatite. L'*elastasi* è in grado di digerire la parete dei vasi sanguigni; si presume perciò che essa giochi un ruolo primario nella patogenesi delle lesioni emorragiche.

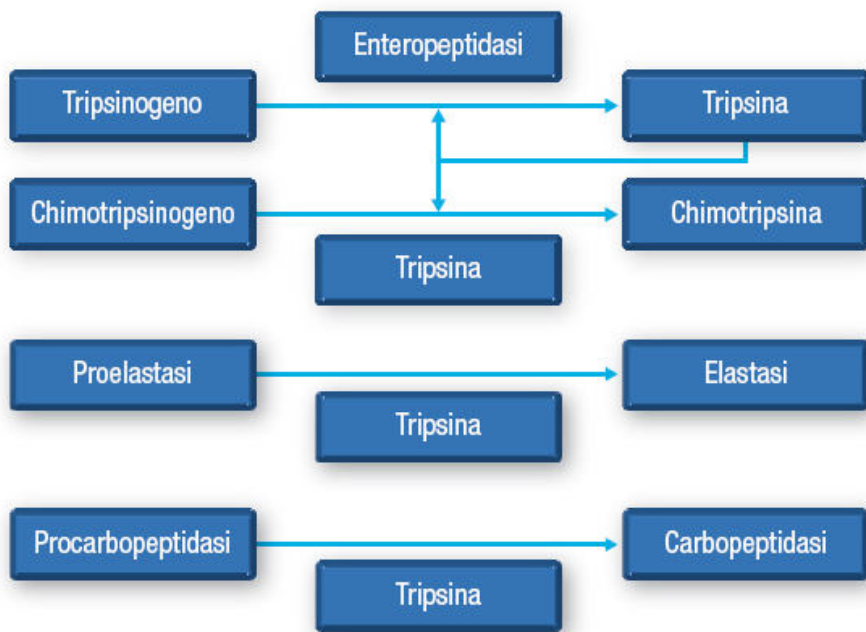


Fig. 25.23. Attivazione delle proteasi pancreatiche nel lume duodenale.

Oltre all'attivazione dei proenzimi nei suddetti enzimi, un'altra via coopera alla genesi del danno cellulare: l'attivazione del *complemento* da parte della tripsina, con l'intervento del sistema delle *chinine* e delle *prostaglandine* (teoria dei sistemi integrati). Tali meccanismi di lisi cellulare possono innescarsi, sia pure in minima quantità, anche in condizioni normali; ma a essi si contrappongono efficacemente i sistemi di inattivazione enzimatica rappresentati dalle antiproteasi: l' $\alpha_1$ -antitripsina e l' $\alpha_2$ -macroglobulina in particolare. Quando l'equilibrio tra questi due sistemi si rompe, si innesca il processo che porta alla distruzione cellulare massiva. Oltre all'enterochinasi,

possono attivare il tripsinogeno vari altri fattori, quali le tossine batteriche, i fattori del complemento e, almeno *in vitro*, il tripsinogeno presente in eccesso, con un meccanismo di autoattivazione.

Se l'autodigestione (Fig. 25.24) è la via finale comune che conduce alla pancreatite, diverse teorie patogenetiche cercano di spiegare la presenza di enzimi attivati all'interno dei dotti e la loro successiva fuga verso l'interstizio; tra le teorie più seguite si citano le seguenti.

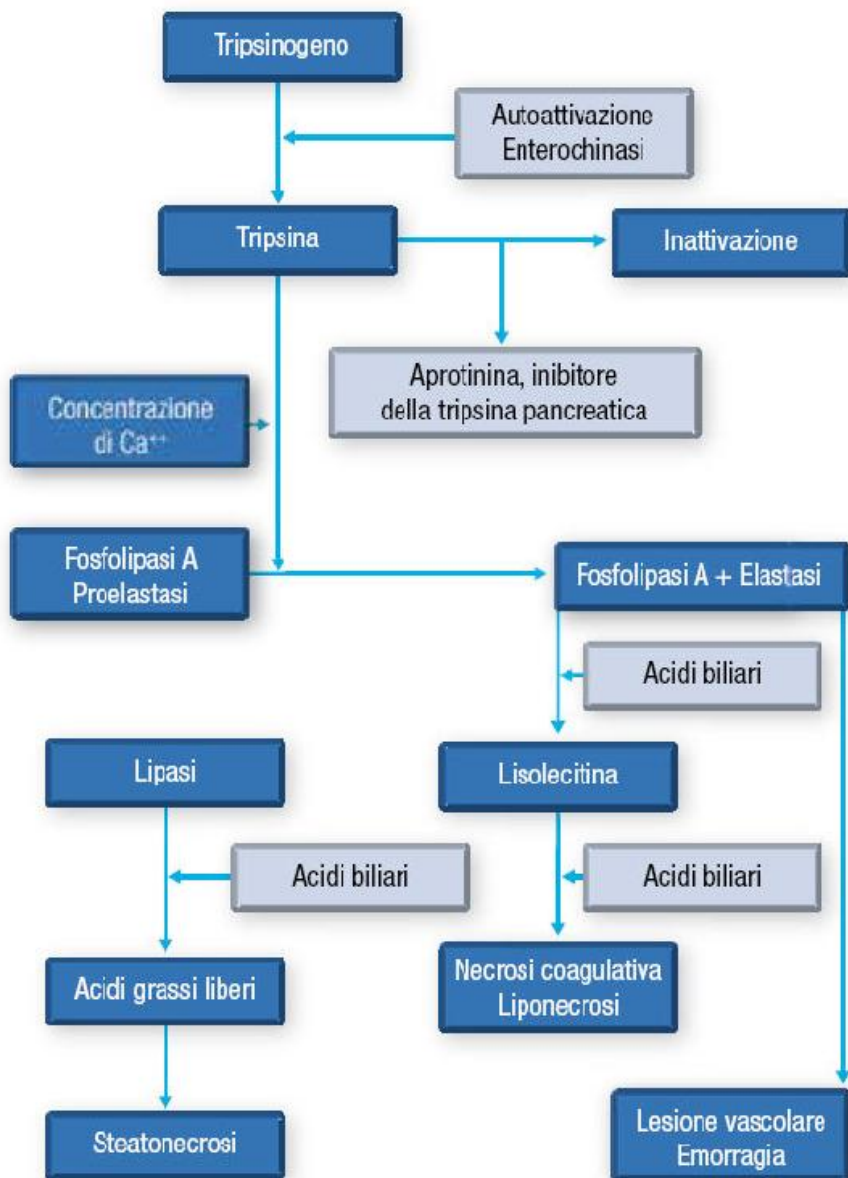


**Fig. 25.24.** Meccanismi fisiopatologici dell'autodigestione pancreatica.

■ **Teoria del dotto comune:** presupposto di tale teoria è che un calcolo biliare migri nel coledoco, bloccandosi poi al di sotto dello sbocco del dotto di Wirsung, immediatamente al di sopra della papilla di Vater; si forma in tal modo un “canale comune” tra le parti distali dei due condotti (coledoco e dotto di Wirsung), che renderebbe possibile il reflusso di bile dal coledoco nel Wirsung.

Le obiezioni comunemente mosse a questa teoria si riferiscono sia alla situazione anatomica, che non sempre è tale da portare alla formazione del “canale comune”, sia alla differenza di pressione esistente nei due sistemi di drenaggio; normalmente infatti la pressione presente nel Wirsung è maggiore di quella esistente nel coledoco, rendendo perciò più probabile un reflusso di succo pancreatico nel coledoco che non di bile nel Wirsung.

Inoltre, la bile sembrerebbe essere innocua per le cellule duttali pancreatiche; si suppone pertanto che il ristagno di bile e di succo pancreatico nel “dotto comune” ne favorisca la sovrainfezione batterica, con successiva propagazione retrograda nel Wirsung.

■ **Teoria della secrezione-ostruzione:** tale teoria si fonda sul concetto che una secrezione eccessiva di succhi pancreatici, associata a eventuali ostacoli intraduttali (microcalcoli o aggregati proteici), porterebbe alla rottura meccanica dei dotti pancreatici periferici, più piccoli e con parete sottile, con conseguente spandimento degli enzimi attivati nel parenchima.

■ **Teoria del reflusso duodenale:** presuppone un’incontinenza dello sfintere di Oddi, che permetterebbe il reflusso di succo duodenale, contenente enterochinasi, nel Wirsung. In condizioni normali gli enzimi pancreatici si trovano nei dotti in forma inattiva; l’enterochinasi duodenale favorirebbe la loro attivazione, con conseguente lesione della parete duttale.

## Manifestazioni fisiopatologiche sistemiche

L’azione enzimatica e tossica locale, secondaria al processo autolitico, può diffondersi e indurre effetti sistemici, talora irreversibili e quindi drammatici (Tab. 25.5).

**Tab. 25.5.** Manifestazioni locali e sistemiche della pancreatite acuta.

**Dacati** cellulare, infiammazione, edema, necrosi

Necrosi lipidica

Pseudocisti, ascite pancreatica

Ascesso pancreatico

**Sistemiche**

Ipotensione

Ipoalbuminemia

In corso di pancreatite acuta si verifica con frequenza la formazione di una notevole quantità di *trasudato* e talora di *essudato* nel retroperitoneo peripancreatico. Inoltre spesso si osserva una diffusione di liquido all'esterno del letto capillare nello spazio extravascolare in regioni distanti dal pancreas (tessuto sottocutaneo, interstizio polmonare, cavità peritoneale ecc.).

La causa di questa fuga di liquidi dallo spazio intra- a quello extravascolare, con conseguente ipovolemia, non è nota con certezza.

Le ipotesi sono le seguenti:

- diminuzione della pressione colloidale-osmotica intravascolare da ipoalbuminemia;
- liberazione di sostanze vasoattive, quale fenomeno secondario all'infiammazione pancreatica.

Durante episodi gravi di pancreatite acuta spesso vi è *ipotensione*, poiché si instaura una situazione cardiovascolare di tipo ipodinamico, simile a quella che frequentemente si osserva nei pazienti cirrotici o gravemente settici; si tratterebbe di un'inadeguata risposta cardiaca alle diminuite resistenze periferiche.

In corso di pancreatite si può osservare *ipocalcemia*, talora di gravità tale da essere causa di tetania. Nella maggior parte dei casi la diminuzione della concentrazione sierica del calcio riflette la situazione di ipoalbuminemia spesso presente; pertanto, in questi casi, i livelli di calcio ionizzato (quello non legato alle proteine) sono nell'ambito della normalità. In talune circostanze, tuttavia, compare una riduzione sensibile dei livelli di calcio ionico, e la riduzione del calcio sierico totale può essere superiore a quella attribuibile agli effetti dell'ipoalbuminemia.

Le ipotesi proposte per la spiegazione di tale riduzione del calcio ionizzato sono le seguenti:

- perdita di calcio per precipitazione di sali di calcio nelle aree di liponecrosi;
- incapacità del tessuto osseo di rispondere alla liberazione di paratormone.

Gli episodi più gravi di pancreatite acuta si associano frequentemente a *insufficienza respiratoria* e/o *insufficienza renale*.

È probabile che le lesioni riscontrabili a livello polmonare e renale siano, almeno in parte, da porsi in relazione alle sepsi e/o all'ipotensione. Infatti, il quadro clinico di insufficienza polmonare è molto simile a quello che si riscontra in corso di ARDS (Acute

Respiratory Distress Syndrome) e il quadro uremico è di tipo prerenale. Alcuni invece ritengono che queste lesioni siano più specifiche e tipiche della pancreatite, e a livello polmonare sarebbero il risultato di modificazioni del surfattante indotte dalle fosfolipasi circolanti, mentre a livello renale sarebbero dovute a lesioni della membrana basale causate da complessi circolanti tipo enzima/enzima-inibitore, da immunocomplessi o da enzimi proteolitici attivati e circolanti.

## Anatomia patologica

Le lesioni anatomo-patologiche che possono verificarsi nel corso di una pancreatite acuta sono: *edema*, *emorragie endoparenchimali* e *necrosi* in associazione variabile.

■ **Edema:** la presenza di edema comporta l'aumento di volume della ghiandola, che assume un colorito pallido; vi è infiltrazione di leucociti polimorfonucleati e assenza di danno cellulare. Possono inoltre coesistere casi di steatonecrosi, di estensione limitata, a carico del pancreas e dei tessuti peripancreatici. Questo quadro istologico corrisponde alla *pancreatite interstiziale sierosa* che, per definizione, è un processo asettico ed è, nella maggior parte dei casi, completamente reversibile nel giro di pochi giorni.

■ **Necrosi cellulare:** quando all'edema si sovrappone la necrosi cellulare si parla di *pancreatite necrotizzante*; le zone di necrosi interessano inizialmente il parenchima pancreatico e successivamente il tessuto adiposo endoaddominale (steatonecrosi), soprattutto a livello retroperitoneale e in corrispondenza delle radici dei mesi. Tale processo può evolvere sfavorevolmente fino alla distruzione completa della ghiandola, e si accompagna a una mortalità assai elevata (10%) (Fig. 25.25).

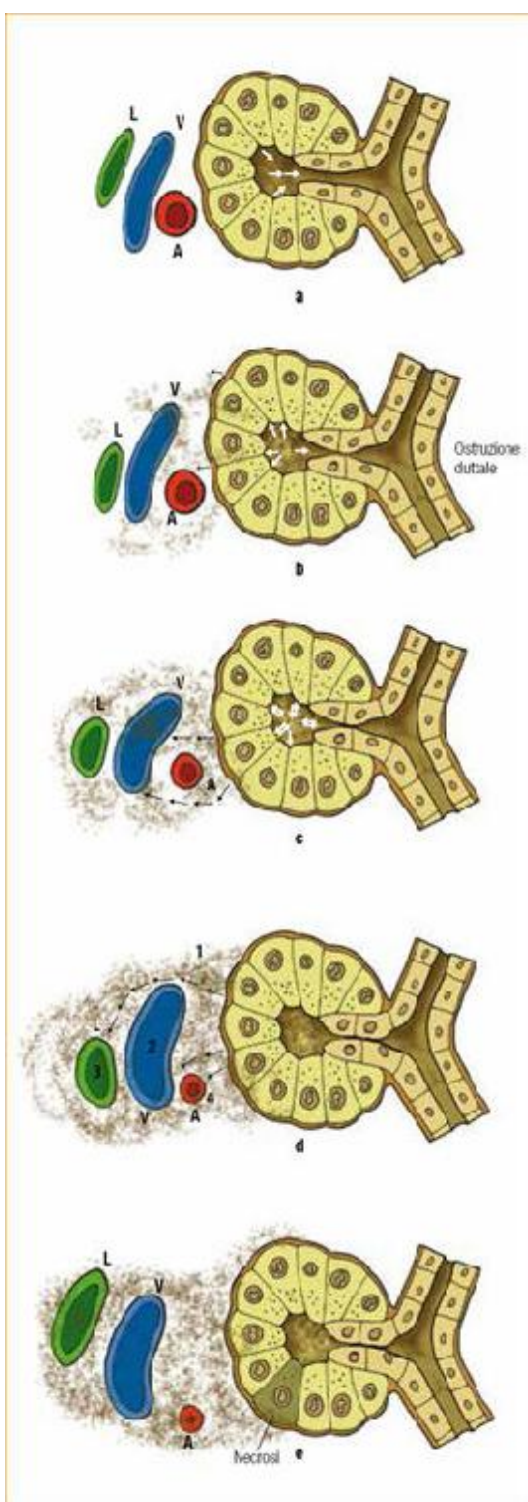


**Fig. 25.25.** (a) Pancreas normale: rappresentazione schematica di un gruppo di



cellule acinose. Le frecce indicano la direzione di flusso degli enzimi secreti nel dotto. A, V e L indicano rispettivamente i vasi arteriosi, venosi e linfatici che decorrono nell'interstizio; (b) pancreatite iniziale: gli enzimi diffondono nell'interstizio; (c) pancreatite acuta: gli enzimi aumentano la permeabilità vascolare; (d) pancreatite acuta: (1) stravasamento enzimatico interlobulare massivo; (2) dilatazione venosa e stasi; (3) i globuli rossi entrano nella circolazione linfatica; (4) la riduzione del volume circolante conduce alla vasocostrizione splancnica; (e) pancreatite necrotizzante: spasmo arterioso, trombosi venosa, ostruzione dei linfatici da parte dei globuli rossi fino all'insufficienza vascolare e poi alla morte cellulare.

■ **Lesioni emorragiche:** quando prevalgono le lesioni emorragiche si parla di *pancreatite emorragica*. Caratteristica è, in questa forma, la comparsa, all'interno del tessuto ghiandolare, di raccolte ematiche che possono evolvere in vario modo: se si sovrappone un processo infettivo batterico, si arriva alla formazione di ascessi; se, invece, la raccolta ematica rimane sterile, i macrofagi riassorbono gradualmente i globuli rossi presenti, favorendo l'evoluzione del processo verso il riassorbimento del liquido, completo o parziale (nel qual caso si forma una cisti a contenuto sublimpido).

■ **Sovrainfezione batterica:** ogni focolaio necrotico rappresenta la sede ideale per la proliferazione dei germi, anaerobi in particolare, che popolano la cavità addominale; ciò spiega la spiccata tendenza alla sovrainfezione batterica, che dà origine al quadro della *pancreatite suppurativa*, con accumulo di pus nei dotti pancreatici dilatati, formazione di ascessi multipli all'interno dell'organo e spiccata tendenza alla diffusione del processo flogistico alle strutture circostanti.

È importante sottolineare come tale suddivisione delle pancreatiti acute nelle diverse forme sia puramente esemplificativa, riferendosi solamente al tipo di lesione anatomo-patologica predominante; nella pratica clinica, invece, prevalgono le forme embricate, caratterizzate cioè da una variabile associazione delle lesioni istologiche sopra descritte.

■ **Altre lesioni:** la **pseudocisti** e l'**ascesso** sono riscontrabili occasionalmente e rappresentano ulteriori possibili evoluzioni della patologia. Saranno trattati successivamente nei relativi paragrafi.

## Quadro clinico

Il quadro clinico della pancreatite acuta è caratteristico e spesso simile a quello di diverse altre emergenze chirurgiche addominali; talora può coesistere con alcune di queste situazioni (per es. colecistite acuta). Segni e sintomi, nella maggior parte dei casi, sono in relazione alla gravità della malattia: una pancreatite lieve è caratterizzata da dolore addominale lieve o modesto, che può risolversi spontaneamente dopo



2 o 3 giorni, mentre una pancreatite severa comporta una sintomatologia dolorosa imponente e grave compromissione delle condizioni generali (dramma pancreatico di Dieulafoy). Quando la forma è lieve i sintomi possono essere del tutto simili a quelli di una gastrite o a un episodio di acuzie di malattia ulcerosa gastroduodenale. Nei casi più gravi, con necrosi e manifestazioni emorragiche, può simulare un addome acuto chirurgico, quale una perforazione di ulcera gastroduodenale o un infarto mesenterico. È di notevole importanza poter distinguere una pancreatite acuta da una qualunque altra situazione di emergenza chirurgica, poiché, nella maggior parte dei casi, il trattamento nella fase iniziale è esclusivamente medico; le pancreatiti acute non traggono di certo vantaggi da un intervento chirurgico precoce, ovvero eseguito all'esordio della malattia.

Più che in ogni altra situazione clinica una diagnosi corretta di tipo e gravità della pancreatite acuta può essere posta solo dopo un'accurata raccolta anamnestica, una meticolosa rilevazione e critica interpretazione di segni e sintomi, e una ponderata integrazione con i dati di laboratorio e le indagini strumentali.

I sintomi che vengono qui di seguito descritti fanno riferimento prevalentemente all'esordio di una pancreatite acuta grave (Tab. 25.6). Il quadro clinico di riferimento deve infatti essere il primo episodio di una pancreatite acuta grave, piuttosto che quello di una riacutizzazione di una pancreatite pregressa. Infatti la gravità della malattia e la mortalità sono notevolmente più elevate in concomitanza del primo o secondo episodio, rispetto agli episodi di riacutizzazione successiva.

**Tab. 25.6.** Frequenza di segni e sintomi nella pancreatite acuta severa.

#### Segni o sintomi

|                                      |        |
|--------------------------------------|--------|
| Dolore addominale                    | 95-100 |
| Distensione addominale               | 80-90  |
| Nausea, vomito                       | 70-90  |
| Febre                                | 70-85  |
| Riduzione o assenza della peristalsi | 70-80  |
| Contrattura di difesa                | 60-70  |
| Massa palpabile in sede epigastrica  | 40-50  |
| Distensione                          | 20-40  |
| Alterazioni mentali                  | 20-35  |
| Segno di Gray-Turner o di Cullen     | 5-10   |
| Necrosi lipidica sottocutanea        | 10-20  |

La pancreatite acuta è caratterizzata da *dolore* addominale a insorgenza per lo più acuta, in episodio singolo o ricorrente,

accompagnato da un innalzamento dei livelli ematici degli enzimi pancreatici.

Il dolore insorge spesso dopo un ricco pasto o un'assunzione abbondante di latte freddo o di bevande alcoliche. È un dolore terebrante, continuo, ribelle agli analgesici; in particolare i derivati della morfina, accentuando il tono dello sfintere di Oddi, lo aggravano ulteriormente; recede invece con maggiore facilità in seguito alla somministrazione di salicilati.

Tale dolore può avere varie sedi di insorgenza, la più tipica delle quali è l'epigastrio, con irradiazioni in entrambi gli ipocondri e, posteriormente, in regione paravertebrale (irradiazione "a sbarra" o "a cintura").

Per ridurre la tensione esercitata sulla capsula pancreatica, e di conseguenza l'intensità della sintomatologia algica, il paziente tende ad assumere una posizione obbligata, consistente nella flessione delle cosce sull'addome, presentandosi in decubito laterale o, più tipicamente, assiso sul letto con busto piegato in avanti.

Nonostante la gravità della sintomatologia dolorosa, all'esame dell'addome solo il 60-70% dei pazienti presenta una reazione di difesa e la contrattura muscolare tipica di altre affezioni addominali acute. Questo dato è compatibile con la localizzazione retroperitoneale del pancreas, per cui, all'esordio della malattia, raramente è presente la reazione infiammatoria peritoneale responsabile della contrattura di difesa.

Un'analisi più dettagliata della sintomatologia dolorosa addominale da pancreatite acuta consente di definire meglio alcune caratteristiche che si riferiscono a: modalità di insorgenza, intensità, variazioni di intensità, persistenza.

■ **Modalità d'insorgenza:** nella maggioranza dei casi il dolore è drammaticamente grave e improvviso, e in pochi minuti raggiunge la sua massima intensità.

■ **Intensità:** gli autori anglosassoni definiscono "devastante" l'intensità del dolore pancreatico. Volendole attribuire un valore numerico in una scala arbitraria da 1 a 10 (1: lieve; 5: discreto; 10: insopportabile), spesso l'intensità è pari a 10. I farmaci antalgici devono essere somministrati a intervalli di tempo molto ravvicinati per rendere tollerabile il dolore.

■ **Variazioni di intensità:** modeste sono le variazioni di intensità del dolore; esso tende a essere relativamente stabile e con caratteristiche qualitative di insopportabile monotonia.

■ **Persistenza:** il dolore da pancreatite persiste per molte ore, talora

per diversi giorni.

Come sintomatologia riflessa compaiono frequentemente *nausea* e *vomito*, mentre la febbre, per lo meno nella pancreatite acuta non complicata, può essere assente.

Nausea e vomito di tipo biliare possono avere talora una giustificazione meccanica; infatti l'aumento complessivo delle dimensioni pancreatiche può portare alla formazione di una tumefazione o di una raccolta localizzata di liquido, che può comprimere il corpo gastrico e il duodeno, causandone l'occlusione.

L'esame ispettivo dell'addome può mettere in evidenza un addome normorespirante e alcuni segni caratteristici, anche se non sempre presenti, rappresentati da ecchimosi localizzate ai fianchi (segno di Gray-Turner) (Fig. 25.26) o nell'area periombelicale (segno di Cullen), indicativi di uno stravasamento ematico proveniente dal retroperitoneo.

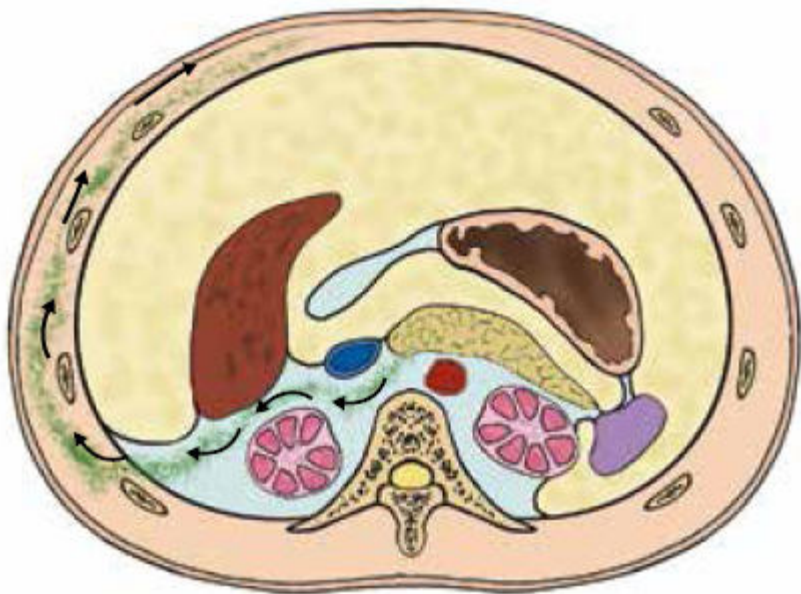


**Fig. 25.26.** Il passaggio dello stravasamento ematico dallo spazio retroperitoneale nel grasso sottocutaneo spiega la comparsa di ecchimosi a uno o a entrambi i fianchi (segno di Gray-Turner).

La palpazione rileva dolorabilità diffusa, più evidente in regione epigastrica, ove talvolta può essere rilevata una tumefazione. Quando l'eziologia è sicuramente alcolica, possono essere messe in evidenza epatosplenomegalia e presenza di liquido ascitico.

La peristalsi è torpida o addirittura assente, per la concomitante comparsa di ileo paralitico.

Frequente è l'ittero, indicativo della compressione esercitata sul tratto

terminale del coledoco dalla testa del pancreas, aumentata di volume per l'edema e l'infarcimento emorragico.

A seconda della gravità del quadro patologico, possono associarsi varie manifestazioni sistemiche, quali disidratazione, tachicardia, ipotensione, depressione della funzionalità miocardica, oliguria, fino a un quadro di shock conclamato.

Tali manifestazioni sistemiche, inizialmente reversibili, possono, con il progredire del processo patologico, trasformarsi in danni organici permanenti.

Tra i segni e i sintomi extrapancreatici sono inoltre da annoverare la ripetuta comparsa di versamento pleurico basilare, più frequente a sinistra, e l'insorgenza a livello cutaneo di macule steatonecrotiche, derivate dalla saponificazione dei grassi prodotti dall'azione della lipasi sulle cellule adipose.

Il decorso clinico della pancreatite acuta può essere assai variabile, potendosi verificare tanto una *restitutio ad integrum* delle lesioni nel giro di 24-48 ore, quanto una rapida trasformazione in malattia sistemica, per l'insorgenza delle più svariate complicanze.

### **Valutazione della gravità della pancreatite acuta**

I dati sperimentali e l'esperienza clinica stanno a indicare che un episodio di pancreatite acuta può migliorare clinicamente se si adotta precocemente il trattamento più adeguato. Una corretta e tempestiva terapia può quindi migliorare la prognosi. Sfortunatamente, però, una pancreatite acuta grave può in una prima fase mascherarsi e presentarsi con un corredo sintomatologico apparentemente di scarso significato. Molteplici sono stati pertanto i tentativi di identificare sin dall'esordio della malattia gli episodi più gravi di pancreatite acuta, utilizzando le correlazioni positive con alcune alterazioni di test di laboratorio. Pertanto alcune di queste indagini di laboratorio e anche alcuni segni clinici sono stati utilizzati per valutare la gravità della malattia e formulare indici prognostici.

I segni clinici che assumono il significato di prognosi infausta, ovvero sono correlati a una mortalità più elevata, sono i seguenti: ipotensione, tachicardia, presenza di massa addominale palpabile, temperatura elevata.

I criteri proposti da Ranson si basano sulla valutazione precoce, al momento del sospetto diagnostico, di 11 parametri clinici e di laboratorio (Tab. 25.7). Nei pazienti che presentano meno di 3 degli 11 parametri la mortalità è dello 0,9%; quando ve ne sono 3-4 è del 18%; con 5-6 è del 40% e infine con più di 6 supera il 90% (Fig. 25.27).

**Tab. 25.7.** Criteri di Ranson per la valutazione della gravità della pancreatite acuta.

### Criteri di Ranson che si imputano dopo 48 ore

Bilanza idrica  $\Delta$  Ht > 10%

Azotemia > 50 mg/dL

Glicemia > 200 mg/dL

PO<sub>2</sub> < 60 mmHg

SeCO<sub>2</sub> di 25 mmEq/L

Sequestro di liquidi > 600 mL

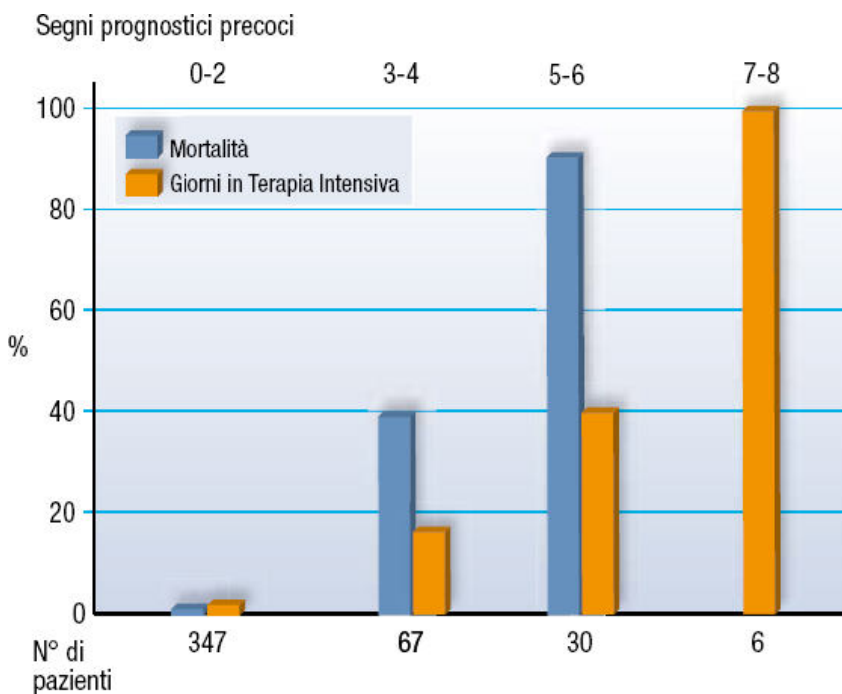


**Fig. 25.27.** Relazioni intercorrenti tra numero di segni prognostici precoci e gravità della pancreatite acuta, secondo i criteri di Ranson.

In corso di pancreatite acuta grave, spesso i pazienti presentano all'interno della cavità addominale un liquido peritoneale bruno, color prugna, simile all'olio per motori, che da sempre è stato considerato dai clinici segno prognostico sfavorevole.

Si può pertanto eseguire una paracentesi a scopo diagnostico per la definizione della tonalità di colore del liquido peritoneale. Dopo aver proceduto allo svuotamento gastrico e vescicale, si introduce, 2-3 cm al di sotto dell'ombelico, un *catetere da dialisi* peritoneale, che viene diretto verso la pelvi.

Dopo aver aspirato il liquido eventualmente presente, si introduce rapidamente attraverso lo stesso catetere 1 L di soluzione fisiologica tiepida. Il paziente viene mobilizzato dapprima sui due fianchi, quindi in posizione di Trendelenburg e di anti-Trendelenburg, dopo di che si raccoglie il liquido introdotto. La pancreatite è giudicata grave in

ciascuna delle seguenti circostanze: aspirazione iniziale di più di 20 mL di liquido libero, aspirazione di liquido libero di colorito scuro, recupero di liquido introdotto con colorito giallo paglierino o più scuro. Se correttamente eseguito, il lavaggio peritoneale consente di predire le forme più gravi di pancreatite acuta con un'accuratezza superiore al semplice giudizio clinico, ma viene utilizzato attualmente assai raramente, vista la disponibilità quasi ubiquitaria della TC con mdc.

Sono stati proposti altri metodi per la valutazione della gravità (Tab. 25.8), con l'evidente intenzione di migliorare l'accuratezza prognostica (Tab. 25.9). Attualmente si ritiene che il loro maggior significato sia quello di sollecitare l'adozione, nelle forme che vengono giudicate gravi, di tutti quei supporti terapeutici intensivi che la pancreatite acuta impone. L'applicazione di questi sistemi di valutazione ha anche consentito una più precisa stratificazione delle popolazioni di pazienti affetti da pancreatite e sottoposti a studi clinici di carattere retrospettivo o prospettivo.

**Tab. 25.8.** Sistema prognostico di Osborne, Imrie e Carter.

- Conta leucocitaria > 15.000 mm<sup>3</sup>
- Glicemia > 180 mg/dL
- Azotemia > 96 mg/dL
- LDH > 600 UI/L
- GOT > 200 UI/dL
- Calcemia < 8 mg/dL
- Albumina sierica < 3,2 g/L
- PO<sub>2</sub> arteriosa < 60 mmHg

La comparsa di tre o più delle alterazioni suddette entro le prime 48 ore dal ricovero ospedaliero è indice di un attacco pancreatico severo.

**Tab. 25.9.** Indici di gravità della pancreatite acuta.

| Criteri prognostici  | Sensibilità (%) | Specificità (%) | Valore predittivo (%) | Accuratezza diagnostica (%) |
|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------------|-----------------------------|
| Lavaggio peritoneale | 47,1            | 88,2            | 67,8                  | 77,9                        |
| Criteri di Ranson    | 62,8            | 79,7            | 38,0                  | 66,1                        |
| Criteri di Osborne   | 38,6            | 91,7            | 61,2                  | 78,2                        |
| Valutazione clinica  | 30,8            | 90,0            | 61,1                  | 74,9                        |

## Complicanze

Le principali complicanze della pancreatite acuta sono rappresentate dalla formazione di ascessi e di pseudocisti pancreatiche (vedi oltre); dalla **raccolta acuta di liquidi**, caratterizzata dalla raccolta di liquidi di natura infiammatoria all'interno della ghiandola pancreatica o in regione peripancreatica (può però estendersi alla retrocavità degli epiploon e quindi alla cavità retroperitoneale); dalla **necrosi**

**pancreatica**, caratterizzata da aree localizzate o diffuse di necrosi parenchimale, che può essere sterile o infetta: per la necrosi sterile è raccomandato il trattamento conservativo, i focolai settici vanno invece rimossi chirurgicamente. La TC con mdc è fondamentale per identificare le aree necrotiche.

Con minor frequenza, possono far seguito a una pancreatite acuta le seguenti complicanze.

■ **Tetania:** quadro clinico espressione dello stato ipocalcémico, dovuto al sequestro di calcio ionizzato da parte del processo di saponificazione dei grassi e all'eventuale ipoalbuminemia.

■ **Diabete mellito:** non è evenienza rara l'instaurarsi di uno stato di ridotta tolleranza al glucosio, fino al diabete conclamato, per un'estesa distruzione della componente endocrina della ghiandola.

Nella fase acuta iniziale si tratta prevalentemente di episodi transitori e capricciosi di intolleranza glucidica. Il coma diabetico in corso di pancreatite acuta può comparire in quei pazienti già diabetici prima dell'esordio della malattia.

■ **Emorragie gastrointestinali:** la maggior parte delle emorragie digestive insorgenti nel corso di una pancreatite acuta è da imputarsi a lesioni ischemiche della mucosa gastroenterica.

Altra causa di emorragie endoaddominali è l'erosione delle pareti vascolari operata dagli enzimi pancreatici, elastasi in particolare; ciò porta all'evidenza clinica rispettivamente di ematemesi e/o melena se il sangue si riversa all'esterno, e di emoperitoneo quando si raccoglie nel cavo peritoneale.

A notevole distanza di tempo dall'episodio acuto, un'ulteriore causa, peraltro rara, di emorragia digestiva può essere la rottura di varici esofagee, conseguenza di uno stato di ipertensione portale settoriale instauratosi a seguito di una trombosi della vena splenica, propagatasi alla vena porta.

■ **Insufficienza renale acuta:** la lesione renale, inizialmente solo funzionale, può divenire organica per l'azione tossica esercitata dagli enzimi litici pancreatici a livello dei tubuli renali.

■ **Encefalopatia pancreatica:** la sua patogenesi è solitamente duplice, legata sia all'insufficienza epatica concomitante (su base tossico-enzimatica), sia all'azione diretta degli enzimi lipolitici sulla mielina del SNC (demyelinizzazione).

■ **ARDS:** a livello polmonare, oltre al versamento pleurico di cui già si è detto nella clinica, l'azione litica degli enzimi, in particolare della

fosfolipasi, induce alterazioni del surfattante, cui può far riscontro una ARDS.

### ■ Tromboflebiti migranti.

■ **Fistole e perforazioni intestinali:** è questa una complicanza abbastanza eccezionale, legata al frequente coinvolgimento del colon da parte dell'edema pancreatico. Si verifica quando l'edema peripancreatico, invece di regredire completamente, persiste ed è di grado tale da provocare turbe vascolari di tipo ischemico alla parete colica.

## Diagnosi

### *Esami di laboratorio*

■ **Amilasemia:** il tipico esame richiesto nel sospetto diagnostico di pancreatite acuta è il dosaggio delle *amilasi* nel siero; la concentrazione sierica dell'enzima descrive una curva rapidamente ascendente nei primi 2 o 3 giorni dall'esordio della sintomatologia, ma trascorso questo breve periodo può, altrettanto rapidamente, ritornare nell'ambito dei valori normali (Fig. 25.28). Lo stesso dicasi per quei casi in cui la pancreatite acuta è decorsa con una violenza tale da aver determinato la distruzione completa della ghiandola.



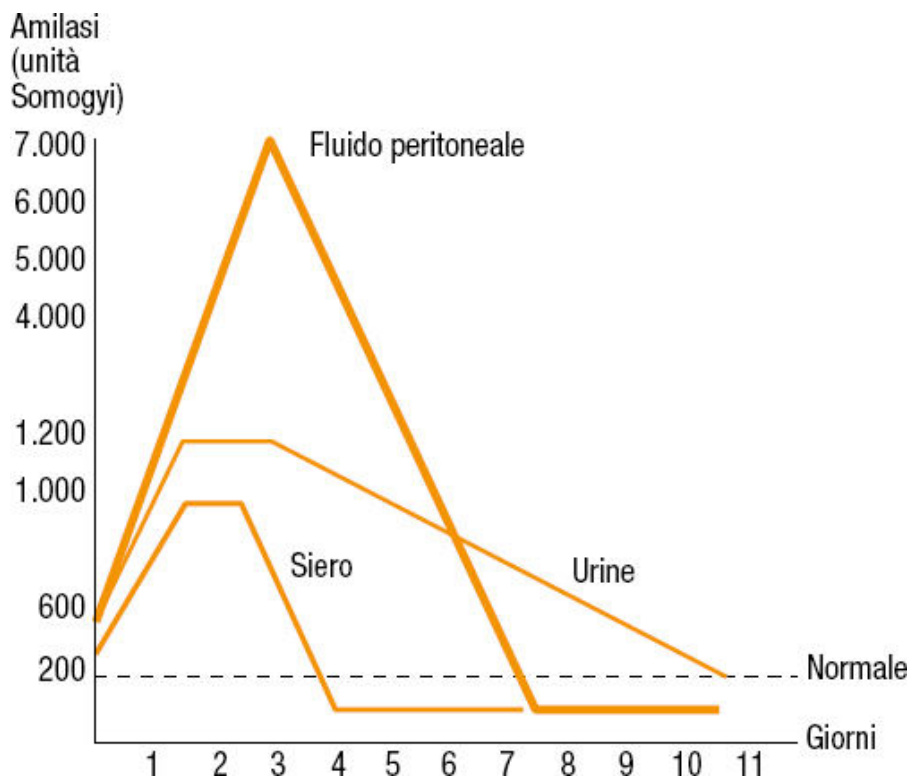


**Fig. 25.28.** Andamento delle amilasi nei vari liquidi corporei in funzione del tempo. (Si noti come la concentrazione urinaria rimane elevata anche quando quella sierica ritorna ai valori normali.)

Per moltissimi anni l'elevazione della concentrazione sierica dell'attività amilasica è stata considerata il dato di laboratorio più rappresentativo di pancreatite acuta. Malgrado la bassa specificità del test e la messa a punto di altre indagini, essa rimane un punto di riferimento nella diagnostica di laboratorio. L'elevazione nel siero dell'attività amilasica totale sino a livelli da 3 a 5 volte superiori ai valori normali di riferimento si verifica nella fase iniziale della malattia; in terza-quarta giornata dall'esordio tendono ad abbassarsi. L'entità e la durata dell'iperamilasemia devono essere interpretate scrupolosamente in relazione alla sua causa e all'estensione del danno pancreatico. Iperamilasemie di simile entità possono infatti verificarsi durante episodi di riacutizzazione di pancreatite cronica, ma anche in diverse altre situazioni cliniche extrapancreatiche, quali per esempio perforazioni di ulcera gastroduodenale, colecistite acuta, occlusione intestinale, trombosi mesenteriche, rottura di gravidanza ectopica, insufficienza renale ecc. (Tab. 25.10).

**Tab. 25.10.** Condizioni associate a iperamilasemia.

**Pancreatite acuta (indipendentemente dalla causa)**

Carcinoma del pancreas  
Ostacolo al drenaggio pancreatico  
Traumi  
– Trauma addominale contusivo  
– Ferita addominale penetrante  
– ERCP

**Complicanze della pancreatite**

– Pseudocisti  
– Ascite pancreatica  
– Ascesso pancreatico

Eccessiva secrezione di secretina e/o colecistochinina

**Ghiandole salivari**

Infezioni  
Irradiazioni  
Ostruzione duttale  
Iperamilasemia salivare di origine sconosciuta

**Insufficienza renale**

**Altre patologie addominali**

Infarto mesenterico  
Occlusione intestinale  
Appendicite acuta  
Colecistite acuta

**Malattie polmonari**

Tubercolosi (?)  
Carcinoma

**Neoplasie maligne**

Prostata  
Polmone  
Pancreas

**Altre condizioni**

Trauma cranico  
Ustioni  
Prostatite (?)  
Gravidanza  
Cisti ovarica  
Rottura di gravidanza ectopica  
Periodo postoperatorio

In queste situazioni extrapancreatiche i valori di amilasemia raramente raggiungono quei valori elevati così caratteristici della pancreatite acuta. La normalizzazione in tempi brevi dell'amilasemia può essere indicativa di due processi opposti: la rapida regressione della malattia o la necrosi completa della ghiandola. Pertanto, una prima conclusione pratica è la seguente:

- l'entità dell'elevazione dei valori di amilasi non può essere considerata un indice della gravità della malattia;
- il tempo impiegato per il ritorno alla normalità dei valori non è affatto indicativo di una risoluzione del processo patologico.

La persistenza di iperamilasemia nel tempo, per 10 o più giorni, può essere indicativa del protrarsi del processo infiammatorio acuto, oppure può essere il segno della comparsa di complicanze locali, quali la formazione di una pseudocisti, di un ascesso o di ascite pancreatica, con o senza pleurite reattiva.

■ **Amilasuria:** la valutazione dell'enzima nelle urine raccolte almeno in 2 ore, meglio se nell'arco delle 24 ore, può risultare elevata, anche se l'amilasemia è normale. Si tenga infatti presente che la clearance dell'amilasi rimane elevata (2-3 volte la norma) per 1 o 2 settimane nei pazienti con pancreatite acuta e conservata funzionalità renale. Pertanto l'iperamilasuria può persistere per diversi giorni dopo la normalizzazione dei livelli di amilasi sierica.

Elevati possono essere anche i valori degli enzimi endocellulari, *transaminasi* e *lattico-deidrogenasi*, tanto più quanto più estesa è la necrosi cellulare. Aumenta anche la concentrazione delle *lipasi* e solitamente questo valore resta alterato più a lungo rispetto a quello dell'amilasemia. L'iperlipasemia è considerata un indicatore più accurato di pancreatite acuta (su 100 pazienti con innalzamento delle lipasi sieriche 97 hanno una pancreatite acuta in atto). Qualora sia presente colestasi, si potrà anche avere elevazione di *bilirubina*, *γ-glutamyltranspeptidasi* e *fosfatasi alcalina*.

Quali tipici indici di flogosi si riscontrano in genere *leucocitosi neutrofila* e *aumento della VES*; inoltre l'emogasanalisi rivela, soprattutto nei casi a decorso più tumultuoso, l'evoluzione verso l'acidosi respiratoria, con riduzione della  $PO_2$  e aumento della  $PCO_2$ .

Di frequente riscontro è poi l'alterazione dei seguenti parametri: la *calcemia*, che tende a ridursi per il consumo del calcio nel processo di saponificazione degli acidi grassi liberati dalle lipasi; l'*ematocrito*, che può aumentare, in conseguenza della trasudazione in cavità peritoneale, e quindi per un fenomeno di emoconcentrazione; frequente è poi un lieve aumento della *glicemia*.

Per la diagnosi di pancreatite di tipo emorragico può essere utile il dosaggio della *metalbumina sierica*, mentre come indice di necrosi cellulare si dosa la *ribonucleasi sierica*; tali dosaggi, però, non vengono richiesti nella routine clinica, poiché necessitano di metodiche particolarmente elaborate.

Si ricorda inoltre che anche una riduzione dei livelli di *C3* e di *C4* è un valido indice di necrosi, così come una diminuzione della concentrazione sierica dell'*α<sub>2</sub>-macroglobulina* testimonia un suo eccessivo consumo.

Le molteplici possibilità di interpretazione delle variazioni amilasemiche hanno stimolato la ricerca di altri metodi più specifici.

Per esempio, si è osservato che durante una pancreatite acuta la

clearance renale dell'amilasi è superiore a quella della creatinina, e quindi si è suggerito di valutare il rapporto esistente tra la clearance dell'amilasi e quella della creatinina nel seguente modo:

$$\frac{\text{amilasuria/amilasemia}}{\text{creatininemia/creatininuria}} \times 100$$

Se il valore numerico ottenuto è  $< 3$ , molto probabilmente non si tratta di patologia pancreatica; se tale valore è compreso tra 3 e 5, l'interessamento pancreatico è possibile, ma non certo; quando è  $> 5$ , è compatibile con una diagnosi di pancreatite acuta.

### **Diagnosi strumentale**

L'esecuzione di una *radiografia diretta dell'addome* è compatibile con una diagnosi di pancreatite acuta e può rivelare solo segni indiretti, quali la presenza di dilatazione intestinale e di livelli idroaerei, distribuiti senza alcuna successione anatomica nelle anse intestinali vicine al pancreas. Si parla di *ansa sentinella* quando il livello idroaereo, espressione di ileo paralitico, reattivo a un focolaio flogistico, è in corrispondenza della prima ansa digiunale; vi è invece il segno del *colon escluso* di Price quando vi è una distensione gassosa segmentaria che si estende alla flessura destra e all'ascendente, mentre il discendente appare vuoto di gas. In altri casi il colon trasverso e la bolla gastrica appaiono distanziati fra loro, per la diffusione della necrosi emorragica al cavo peritoneale.

È sempre utile eseguire anche una *radiografia del torace*, poiché nella fase acuta della malattia si può osservare versamento pleurico prevalentemente a sinistra, aree di atelattasia alle basi, infiltrati interstiziali da edema polmonare. Questi segni sono da considerarsi con le dovute cautele, vista la loro aspecificità.

L'*ecografia addominale*, sebbene sia spesso indaginoso, in parte perché le anse intestinali sono sovradistese, in parte per la posizione retroperitoneale del pancreas, è di valido aiuto sia per la diagnosi sia per il monitoraggio successivo della malattia. Con gli ultrasuoni si può evidenziare sia l'ingrandimento dell'organo, causato dall'edema, sia l'eventuale presenza di calcoli nelle vie biliari, una loro dilatazione, oppure la formazione di una pseudocisti.

La *TC* è l'indagine che fornisce il maggior numero di informazioni, poiché consente di rilevare le variazioni di dimensioni della ghiandola e, soprattutto, la disomogeneità della sua struttura in relazione all'eventuale presenza di manifestazioni emorragiche e necrotiche.

La TC, la cui accuratezza può essere notevolmente aumentata mediante la somministrazione sia orale sia endovenosa di mdc, esaminando l'estensione del processo alle strutture vicine, consente di valutare la gravità della pancreatite acuta. Secondo la classificazione

di Balthazar, esistono cinque gradi nella valutazione della pancreatite acuta:

- *grado A*: il pancreas appare normale;
- *grado B*: l'edema interessa unicamente la ghiandola pancreatica (focalmente o in maniera diffusa) ([Fig. 25.29](#));
- *grado C*: l'infiltrato edematoso interessa anche il grasso peripancreatico;
- *grado D*: è presente una raccolta di liquido in una singola sede (flemmone);
- *grado E*: sono presenti due o più raccolte liquide mal definite ([Fig. 25.30](#)), o è presente aria nel parenchima pancreatico o nel tessuto peripancreatico ([Fig. 25.31](#)).

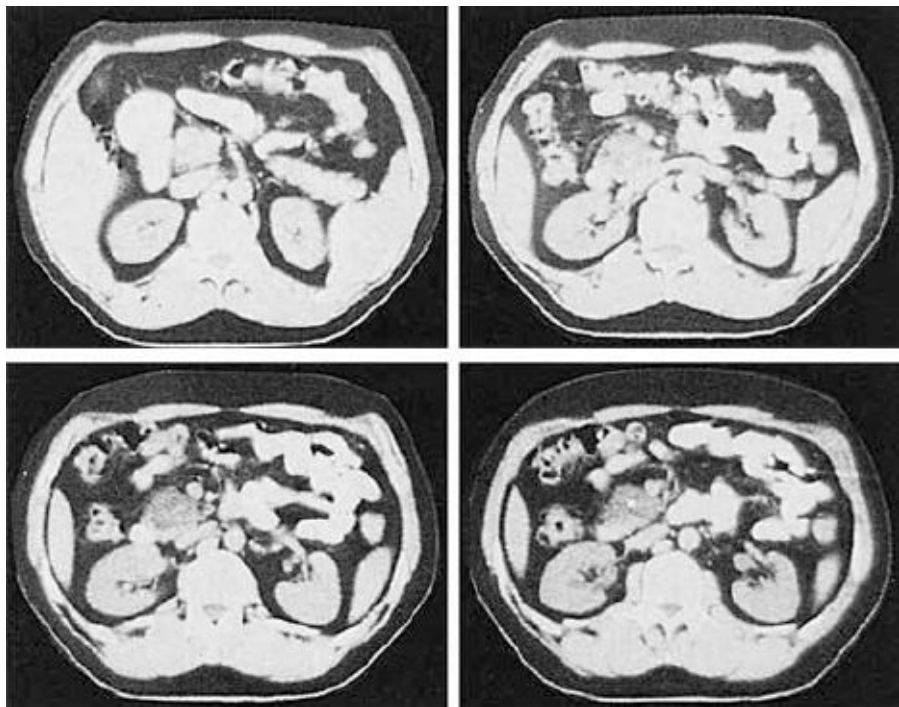


**Fig. 25.29.** TC: pancreatite acuta edematosa della testa; incremento volumetrico disomogeneo della testa del pancreas.

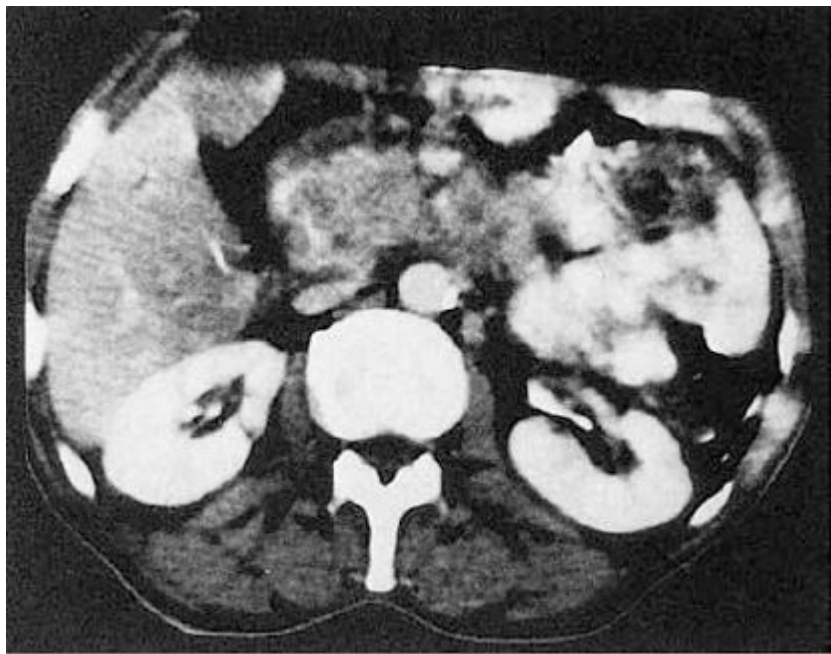


**Fig. 25.30.** TC: pancreatite acuta necrotico-emorragica della testa e del corpo pancreatico; il retroperitoneo è scompaginato da formazioni ipo-isodense costituite da necrosi estese del parenchima pancreatico e del mesocolon.

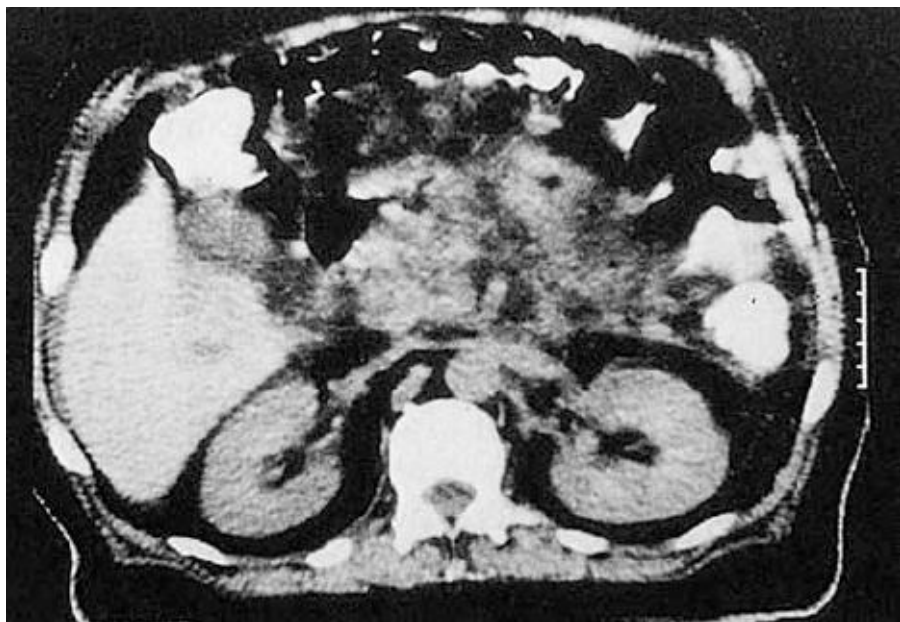


**Fig. 25.31.** TC: evoluzione del quadro precedente; aumento dell'estensione della necrosi pancreatica con presenza di formazioni ascessualizzate e infiltrazione diffusa dei mesi ileali.

La ERCP è una procedura tardiva, il cui impiego dovrebbe essere sconsigliato nell'iter diagnostico dei pazienti con pancreatite acuta in atto.

### ***Diagnosi differenziale***

La diagnosi di pancreatite acuta può essere posta solo dopo aver preso in considerazione una serie di altre condizioni patologiche, responsabili dell'insorgenza di dolore addominale acuto, quali: la colica biliare, la colecistite acuta, l'ulcera peptica perforata, l'occlusione intestinale a livello del tenue (da volvolo o da invaginazione), l'infarto mesenterico, la rottura di aneurisma aortico. Nella maggior parte dei casi la diagnosi differenziale è possibile solo integrando criticamente il quadro clinico ai dati di laboratorio e di imaging radiologico.

Non si può mai trascurare il fatto che alcune patologie, con le quali la pancreatite acuta è frequentemente confusa, possono essere letali se non trattate precocemente con l'intervento chirurgico.

Per questi motivi, quando non si riesce a definire con sicurezza la diagnosi, può essere giustificato l'intervento laparotomico esplorativo.

## **Terapia**

### ***Terapia medica***

Nella sua fase iniziale, la pancreatite acuta è di pertinenza medica. Gli scopi principali della terapia medica sono i seguenti: ridurre al minimo la secrezione pancreatica, correggere lo squilibrio idroelettrolitico e ripristinare l'equilibrio acido-base.

Essenziale è il posizionamento di un *sondino nasogastrico*, che permette l'aspirazione continua delle secrezioni acide gastriche e quindi una riduzione della pressione esercitata dallo stomaco sul pancreas. Il paziente dovrebbe rimanere a digiuno per almeno 7 giorni nelle forme lievi e sino a 2 settimane nelle forme gravi. Una ripresa dell'alimentazione troppo precoce è spesso la causa di una riattivazione del processo. Si ricorre pertanto alla nutrizione parenterale totale (NPT), che, oltre a garantire il necessario supporto calorico, consente una riduzione della stimolazione dell'attività secretiva pancreatica.

Altrettanto importante è il precoce ripristino dell'*equilibrio idroelettrolitico*, che risulta alterato in seguito all'imponente sequestro di fluidi nel cosiddetto "terzo spazio".

L'infusione di quantità sufficienti di liquidi (soluzioni bilanciate, sangue, plasma) è essenziale per reintegrare la volemia e per consentire una buona funzionalità renale; per valutare l'adeguatezza dell'apporto idrico è utile monitorare il volume e il peso specifico delle urine.

La *terapia antibiotica* andrebbe riservata al trattamento delle pancreatiti severe.

In caso di ipocalcemia, è d'obbligo la somministrazione parenterale di *calcio*, in dosi stabilite in base al monitoraggio periodico della calcemia.

Essendo possibile l'instaurarsi di un'acidosi respiratoria, ogni 12 ore deve essere eseguita un'emogasanalisi, per valutare la PO<sub>2</sub> e la necessità di un eventuale

ricorso alla *somministrazione di O<sub>2</sub>*; solo nei casi più gravi, in cui si giunge all'ARDS, caratterizzata da diminuzione della PO<sub>2</sub> sotto i 70 mmHg, con polipnea ed equilibrio acido-base nella norma, si rendono necessarie l'intubazione orotracheale e/o la ventilazione assistita.

Allo scopo di ridurre la secrezione pancreatica, vengono utilizzati alcuni farmaci, quali la *somatostatina*, in grado di inibire la secrezione pancreatica, e l'*aprotinina*, a effetto antiproteasico. Altri farmaci proposti e utilizzati sono gli anticoagulanti e il glucagone. Tuttavia, recenti studi clinici controllati hanno dimostrato che tali farmaci non consentono una significativa riduzione della durata della fase acuta e dell'incidenza di complicanze.

Di indiscussa utilità è l'impiego della *terapia analgesica*.

Il *lavaggio peritoneale*, consistente nell'infusione di 1-2 L/ora di soluzione Ringer lattato attraverso un catetere per dialisi peritoneale, si può rendere necessario allo scopo di rimuovere i succhi enzimatici pancreatici e le sostanze tossiche presenti nel liquido peritoneale, per evitarne l'assorbimento sistemico.

I risultati immediati sono solitamente positivi, con un rapido miglioramento delle condizioni generali del paziente; sembra però che, a distanza di tempo, le complicanze siano più frequenti. Attualmente il lavaggio peritoneale viene utilizzato di rado nel trattamento della pancreatite.

## **Terapia chirurgica**

Vi è notevole disaccordo sulle indicazioni alla terapia chirurgica della pancreatite acuta; tale disaccordo si riferisce in particolare alla scelta del momento più opportuno per intervenire (*interventi chirurgici precoci vs. interventi chirurgici tardivi*) e al tipo di intervento da eseguire.

La disparità di opinioni espressa nella maggior parte degli studi è prevalentemente dovuta al diverso grado di gravità della malattia nei gruppi di pazienti studiati. Allo stato attuale delle conoscenze è difficile fornire una direttiva precisa circa l'opportunità e il momento di intervenire in corso di pancreatite.

Pertanto si può ritenere giustificata l'esemplificazione riportata qui di seguito.

■ **Intervento chirurgico precoce:** vi sono quattro situazioni in cui l'intervento chirurgico precoce è indicato in un paziente in cui si sospetta una pancreatite acuta:

- quando la diagnosi è dubbia e non si può escludere la presenza di una perforazione o la gangrena di un viscere;
- in caso di mancata risposta dei pazienti al trattamento medico, condotto secondo gli standard ottimali per almeno 48-72 ore; ciò anche se non esiste un'evidenza statistica dell'efficacia di tale atteggiamento;
- nei pazienti portatori di litiasi biliare che sviluppino un episodio di pancreatite acuta, che non migliora in 48-72 ore, soprattutto se vi sono i segni di ostruzione della via biliare e/o di colangite. In questa particolare situazione clinica si deve supporre che un calcolo si sia incuneato nell'ampolla, pertanto si deve prendere in considerazione l'esecuzione in urgenza di una papillotomia endoscopica (ERCP) con estrazione del calcolo. Se questa procedura non è possibile per difficoltà tecniche o per la mancanza di un endoscopista esperto, allora si impone la rimozione chirurgica del calcolo. Infatti, il paziente con risoluzione spontanea di un episodio di pancreatite acuta da litiasi biliare ha un elevatissimo rischio di recidiva in tempi brevi. La rimozione chirurgica della coledoclitiasi deve comunque essere programmata al più presto, preferibilmente durante la stessa ospedalizzazione, subito dopo la risoluzione clinica della pancreatite. L'unica eccezione a questa strategia terapeutica è rappresentata dai pazienti con



pancreatite litiasica severa a decorso prolungato, con febbre, distensione e dolore addominale, e lenta risoluzione della sintomatologia. Tali pazienti sembrano beneficiare di un intervento di colecistectomia differito, da effettuarsi durante un secondo ricovero;

- per il trattamento delle infezioni pancreatiche (ascessi pancreatici, pseudocisti pancreatiche infette e necrosi pancreatiche infette).

Il trattamento dell'infezione pancreatica consiste nell'antibioticoterapia e nel drenaggio immediato chirurgico. Occasionalmente i pazienti con ascesso singolo e ben demarcato o con pseudocisti infetta possono essere suscettibili di drenaggio percutaneo eco- o TC-guidato. Il sopraggiungimento di complicanze settiche pancreatiche deve essere sospettato nei pazienti con pancreatiti severe, con febbre, tachicardia, dolore addominale che si protrae per una settimana senza miglioramento. La TC addome con mdc rappresenta la procedura diagnostica di scelta per valutare la comparsa di complicanze settiche (necrosi infetta).

Quando la laparotomia è eseguita nella fase iniziale di una pancreatite acuta è consigliabile effettuare una o più delle seguenti manovre:

- semplice ispezione;
- posizionamento di tubi di drenaggio e cateteri per il lavaggio peritoneale;
- decompressione biliare per mezzo di colecistostomia o con un tubo a T nella via biliare principale;
- colangiografia intraoperatoria;
- colecistectomia, esplorazione strumentale della via biliare principale, coledocolitotomia con o senza sfinteroplastica (se non già eseguita con successo una ERCP preoperatoria);
- pancreasectomia totale o subtotale (mediante asportazione digitale della necrosi o necrosectomia);
- sbrigliamento, toilette e drenaggio della loggia pancreatica e retroperitoneale.

La laparotomia esplorativa con drenaggio o resezione pancreatica ha una mortalità che può variare dal 18 al 67% nei casi di pancreatite grave (con sei o più segni prognostici di Ranson).

Il lavaggio peritoneale eseguito attraverso cateteri posti per via percutanea, in associazione a ogni altra terapia di supporto, è risultato assai efficace nella prevenzione e nel trattamento delle più tipiche complicanze precoci di tipo cardiovascolare, respiratorio e renale, riducendo moltissimo la mortalità dovuta a tali complicanze.

## ***Terapia della pancreatite acuta severa (PAS)***

Le PAS, nelle quali possono essere necessari plurimi interventi chirurgici, hanno una mortalità intorno al 10-20%. In questi casi, gli interventi chirurgici sono molto complessi, difficili e diversificati e hanno l'obiettivo di drenare gli ascessi intraddominali, che si formano nella regione pancreatica, e di asportare il tessuto pancreatico infetto e necrotico.

Attualmente la classificazione della severità più utilizzata è quella basata sul consenso stabilito dall'International Symposium on Acute Pancreatitis tenutosi ad Atlanta nel 1992 ([Tab. 25.2](#)). La classificazione di Atlanta ha introdotto il termine *pancreatite acuta severa o necrotica* in contrapposizione a quello di *pancreatite lieve o edematosa*.

La forma lieve ha un'incidenza dell'80-90%, tende a stabilizzarsi, non è evolutiva e non prevede l'intervento chirurgico a eccezione di un'eventuale bonifica urgente della via biliare in caso di ittero. In questi casi si può avere la completa *restitutio*

### *ad integrum.*

Nel 10-15% dei casi la pancreatite può assumere un andamento grave caratterizzato da complicanze potenzialmente letali come la sepsi e la MOF con una mortalità anche superiore al 25% e possibili gravi alterazioni, anche permanenti, della funzionalità endocrina ed esocrina della ghiandola pancreatica. La PAS è definita tale quando vi è la presenza di una o più complicanze sistemiche o locali.

La classificazione di Atlanta definisce sei complicanze sistemiche che caratterizzano la PAS:

- insufficienza respiratoria ( $PO_2$  60 mmHg o meno);
- insufficienza renale (creatininemia > 2 mg/dL dopo idratazione);
- shock (pressione arteriosa sistolica di 90 mmHg o meno per più di 15 min);
- sanguinamento dal tratto gastrointestinale > 500 mL/24 ore;
- coagulopatie (piastrine 100.000/mm<sup>3</sup> o meno; fibrinogeno > 1 g/L e prodotti di degradazione della fibrina > 80 µg/mL;
- alterazioni metaboliche: calcemia < 7,5 mg/dL.

Da un punto di vista patologico e morfologico sono state definite quattro entità che caratterizzano le forme severe:

- necrosi pancreatica: presenza di un'area circoscritta o diffusa di parenchima non vitale ipodenso alla TC con necrosi del tessuto adiposo peripancreatico;
- formazione di raccolte fluide peripancreatiche e peritoneali;
- pseudocisti acuta: raccolta circoscritta di succo pancreatico, racchiusa da una parete di tessuto fibroso o di granulazione;
- ascesso pancreatico: raccolta purulenta intraddominale circoscritta, di solito in regione peripancreatica, talora contenente materiale necrotico.

Le indicazioni all'intervento chirurgico negli ultimi anni si sono ridotte a favore di una terapia conservativa conseguente all'evoluzione del trattamento intensivo e della diagnostica per immagini. Comunque, ci si propone sempre di dilazionare nel tempo la procedura chirurgica sino al raggiungimento della stabilità clinica e dell'organizzazione del tessuto necrotico.

Le indicazioni chirurgiche in corso di PAS possono così essere distinte:

- infezione della necrosi e delle raccolte fluide con conseguente sepsi che si presenta solitamente anche dopo 3 settimane dall'insorgenza;
- grave quadro tossico con compromissione cardiocircolatoria e/o respiratoria refrattari a trattamento intensivo;
- emorragia retro-endoperitoneale da erosione arteriosa di vasi pancreatici o peripancreatici;
- complicanze o esiti tardivi: pseudocisti, fistola pancreatica o enterica, ascesso pancreatico, stenosi colica.

Le procedure chirurgiche attualmente adottate per lo sbrigliamento della necrosi pancreatica e peripancreatica variano in relazione all'atteggiamento e alle consuetudini delle diverse scuole chirurgiche e alle possibili differenti situazioni cliniche. Queste le procedure più frequentemente adottate:

- necrosectomia per via laparotomica con lavaggio continuo, dopo chiusura della breccia laparotomica, attraverso drenaggi multipli posti nella retrocavità degli epiploon e nella cavità addominale;
- necrosectomia per via laparotomica: la breccia laparotomica viene mantenuta "aperta" (open abdomen) e le laparotomie programmate. Questa tecnica prevede la chiusura differita dell'incisione laparotomica, che verrà suturata solo quando, dopo medicazioni endoaddominali, ripetute ogni giorno, si sarà ottenuta una completa detersione del cavo peritoneale;

- necrosectomia per via laparoscopica con drenaggi per via retroperitoneale o addominale con successivi lavaggi programmati;
- necrosectomia endoscopica transgastrica con lavaggio e drenaggio;
- drenaggio e lavaggio percutaneo;
- combinazione delle procedure descritte.

L'esperienza clinica insegna che, nella terapia chirurgica della PAS, bisogna evitare di compiere due errori:

- operare troppo precocemente e fare troppo;
- operare troppo tardi e fare troppo poco.

■ **Intervento chirurgico tardivo:** l'intervento chirurgico tardivo viene eseguito quando la fase di acuzie della malattia si è risolta e può consistere nella rimozione definitiva della litiasi biliare o nella terapia delle complicanze della pancreatite acuta.

Le complicanze che possono richiedere un approccio chirurgico sono:

- pseudocisti;
- ascessi;
- emorragie(da pseudoaneurismi, da erosione di vasi mesenterici, da ipertensione portale-settoriale prevalentemente a sinistra).

La terapia chirurgica di queste complicanze viene trattata separatamente nei paragrafi seguenti.

## Pseudocisti pancreatica

La pseudocisti pancreatica è una raccolta, contenente frustoli necrotici, sangue e succo pancreatico, le cui pareti sono costituite da aderenze tissutali fibrose postinfiammatorie, priva di epitelio proprio (mentre le cisti vere sono provviste di parete epiteliale propria).

Le sedi di più frequente localizzazione delle pseudocisti sono il pancreas stesso o le sue strette vicinanze; non è però rarissimo il loro riscontro nella pelvi o nel mediastino. La pseudocisti si sviluppa nel 2% circa dei casi di pancreatite acuta, ed è singola nella stragrande maggioranza dei pazienti.

La maggior parte delle pseudocisti insorge come complicanza di una pancreatite acuta, in cui lo spandimento intraparenchimale dei succhi pancreatici e la necrosi ghiandolare portano alla formazione di una raccolta di liquido sterile. Qualora si verifichi una sovrainfezione della raccolta, si parla di ascesso pancreatico e non di pseudocisti.

Solo raramente si osservano pazienti portatori di pseudocisti con anamnesi negativa per pancreatite; si tratta di solito di soggetti dediti all'alcol o vittime di gravi traumi, nei quali ha agito il seguente meccanismo patogenetico: l'ostruzione di un dotto pancreatico ha portato alla formazione di una raccolta cistica che, con il passare del tempo, si è ingrandita, estendendosi oltre i confini della ghiandola pancreatica e perdendo il suo rivestimento epiteliale.

La pseudocisti, alla sua origine, è sempre in comunicazione con il sistema duttale, benché possa successivamente divenirne indipendente. Quando la pseudocisti è in comunicazione con il sistema dei dotti, è abbastanza difficile che scompaia spontaneamente.

## Quadro clinico

Le pseudocisti possono essere distinte in *acute* e *croniche*. Acute sono quelle che compaiono precocemente nel corso della malattia; talora si possono risolvere spontaneamente, o comunque l'intervento chirurgico dà migliori risultati se differito a quando la parete della formazione cistica è giunta a "maturazione", ovvero ha raggiunto una maggiore consistenza. Le pseudocisti croniche invece sono solitamente asintomatiche, e talora è difficile identificare nella storia del paziente l'episodio di pancreatite pregressa responsabile della complicanza.

La manifestazione iniziale è in genere la comparsa di una *massa palpabile*, o di una sensazione di resistenza alla palpazione in epigastrio, accompagnata da *dolore* nella stessa sede. *Febbre* e *perdita di peso* si associano in buona parte dei casi. Alcuni pazienti presentano *ittero*, per compressione del coledoco terminale da parte della pseudocisti.

La pseudocisti, del resto, può esercitare fatti compressivi anche sul contiguo tubo gastroenterico, causando una *sindrome ostruttiva* a livello antro-bulbopilorico, con nausea e vomito.

## Diagnosi

Oltre che in base ai suddetti sintomi e segni clinici, la diagnosi viene posta avvalendosi della diagnostica per immagini.

Con l'utilizzo degli *ultrasuoni* la visualizzazione di una pseudocisti è abitualmente agevole, potendosene seguire anche l'evoluzione nel tempo. Lo stesso dicasi per la TC, la cui sensibilità diagnostica varia attualmente dal 75 al 90%.

Per quanto concerne la diagnosi differenziale, si tenga presente che le neoplasie cistiche del pancreas non sempre sono agevolmente distinguibili dalle pseudocisti con l'imaging radiologico attualmente a disposizione.

## Complicanze

Nel 20-25% dei casi le pseudocisti vanno incontro a guarigione spontanea (pseudocisti acute); quando invece, dopo un periodo di osservazione di almeno 6 settimane, la pseudocisti non scompare, si devono prendere in considerazione le seguenti possibili evoluzioni della pseudocisti stessa.

■ **Suppurazione:** è un'evenienza non frequente, che si manifesta con

accentuazione della sintomatologia dolorosa, aumento della febbre e della leucocitosi.

■ **Rottura:** la pseudocisti può rompersi nel cavo peritoneale generando una peritonite, o nella cavità toracica, dando origine a un ascesso mediastinico. Ancora, può rompersi nel duodeno o in un'ansa digiunale; quando si realizza quest'ultima possibilità, il paziente riferisce l'improvvisa comparsa di 12-15 scariche diarroiche, mentre all'esame obiettivo la pseudocisti non è più apprezzabile.

Se la pseudocisti si fistolizza nel digiuno o nel duodeno, ciò non crea particolari problemi, essendo in pratica la stessa via seguita dal chirurgo.

Se invece si fistolizza nel colon, essendo quest'ultimo particolarmente ricco di germi, è necessario chiudere la fistola, per evitare una sovrainfezione della raccolta pancreatica.

■ **Fissurazione della parete della pseudocisti:** può dare origine a un'ascite pancreatica, con liquido ascitico ricco di amilasi e di lipasi.

■ **Emorragia intracistica:** non è infrequente l'evenienza di un paziente portatore di pseudocisti che presenti 1 o più episodi di melena (o, al limite, di ematemesi); in tal caso è giustificato sospettare che si sia verificata un'emorragia intracistica, presupponendo che la pseudocisti sia in comunicazione con il sistema duttale.

A volte la perdita ematica può essere di entità cospicua, causando addirittura l'insorgenza di shock emorragico. L'esecuzione di un'angio-TC d'urgenza può in tal caso dare informazioni molto utili al chirurgo; le sorgenti di un'emorragia così cospicua sono solitamente l'arteria lienale o la gastroduodenale che, se inglobate dalla pseudocisti, possono andare incontro alla lisi della loro parete, operata dagli enzimi contenuti nella pseudocisti.

## Terapia

È prudente astenersi da ogni intervento attivo per almeno 6 settimane, limitandosi a valutare gli eventuali aumenti di volume della pseudocisti; nel frattempo, i tessuti infiammatori che la circondano si organizzano costituendo una barriera che si oppone alla possibile diffusione del processo.

La terapia chirurgica viene differenziata come segue.

■ **Drenaggio chirurgico:** si abbocca la parete della pseudocisti al tubo gastroenterico; a tale scopo viene utilizzata solitamente un'ansa digiunale o lo stomaco (cisto-digiunostomia o cisto-gastrostomia). In particolare, per le pseudocisti che si sviluppano in posizione retrogastrica, si esegue l'aboccamento della pseudocisti stessa allo stomaco.

Sebbene la derivazione interna debba essere considerata il trattamento elettivo, vi sono alcune eccezioni che è bene tenere sempre presenti. È più opportuno che le

cisti infette o rotte, oppure quelle acute con capsula sottile e fragile, siano drenate all'esterno con drenaggi muniti di fori multipli e in aspirazione continua. Nella maggior parte dei casi residua una fistola pancreatica a bassa portata che può chiudersi spontaneamente. Occasionalmente si rende necessario un successivo intervento per derivare il tragitto fistoloso in un'ansa digiunale, con un'anastomosi a Y secondo Roux. Vi sono altre due precauzioni che è sempre opportuno adottare ogniqualevolta si debba drenare una pseudocisti:

- il liquido cistico deve sempre essere sottoposto all'esame citologico, così come un piccolo campione della parete della cisti deve essere sottoposto all'esame istologico. Bisogna infatti evitare che erroneamente si drena un cistoadenoma o, peggio ancora, un cistoadenocarcinoma; qualora ci si rendesse conto di tale errore, è necessario reintervenire e procedere a un'exeresi ampia della neoformazione;
- durante l'intervento chirurgico è necessario esplorare la cavità cistica con il dito indice e con esso, molto cautamente, abbattere le sepimentazioni fibrose che sempre si trovano al suo interno. Prima della confezione di un'anastomosi interna, o del posizionamento di un drenaggio esterno, la cavità cistica deve essere ampiamente lavata.

■ **Resezione della pseudocisti:** viene eseguita solo in casi scelti, per esempio quando ci si trova di fronte a una pseudocisti pendula di natura post-traumatica.

■ **Resezione pancreatica:** si attua una resezione parziale della ghiandola quando la pseudocisti è indovata nel tessuto pancreatico. Ciò è più semplice per le localizzazioni caudali.

■ **Drenaggio non chirurgico:** viene eseguito per via percutanea ecoguidata, o per via endoscopica attraverso la parete gastrica.

Il primo tempo consta dell'aspirazione ecoguidata del liquido contenuto nella raccolta, con dosaggio delle amilasi e del CEA ed esecuzione dell'esame batteriologico. Nel secondo tempo si procede allo svuotamento della pseudocisti. Si può procedere in un solo tempo (*one step*) se la pseudocisti non è in rapporto con il sistema duttale; si agisce invece in due momenti successivi se è in comunicazione con le vie escrettrici pancreatiche, lasciando un drenaggio a permanenza.

Nel caso di pseudocisti retrogastriche, è previsto il posizionamento (sotto controllo ecografico o fluoroscopico) di un drenaggio a permanenza, provvisto di un catetere a ricciolo che agisce come ancoraggio, lasciato *in situ* per 6 mesi, tra la pseudocisti e lo stomaco.

Il drenaggio percutaneo delle pseudocisti pancreatiche ha un ruolo ben preciso in alcune particolari situazioni:

- paziente in pessime condizioni generali o che rifiuta l'intervento chirurgico;
- pseudocisti acuta a ingrossamento rapido e che necessita di drenaggio esterno;
- pseudocisti infetta che necessita di drenaggio esterno in un paziente grave;
- pseudocisti localizzata in un'insolita posizione (per es. pelvi, mediastino) di difficile aggressione chirurgica per una derivazione interna.

## Ascesso pancreatico

L'ascesso pancreatico è una grave complicanza che si verifica allorché

le raccolte di materiale necrotico, che si producono in corso di pancreatite acuta, si contaminano e vanno incontro a suppurazione. Questa complicanza non è rara; si ritiene infatti che il 2-6% di tutti i pazienti ricoverati in ospedale per pancreatite acuta possano sviluppare un ascesso pancreatico.

## **Eziopatogenesi**

Nella maggior parte dei casi l'ascesso pancreatico si sviluppa dopo diversi episodi distinti di pancreatite acuta, anche lieve, oppure dopo il primo episodio di pancreatite grave.

Queste raccolte sono inizialmente costituite da tessuto pancreatico necrotico, ma sterile; se di dimensioni ridotte, l'area necrotica può anche essere riassorbita spontaneamente, oppure può evolvere verso la formazione di una pseudocisti o, infine, se si infetta, può costituire un ascesso. L'area di suppurazione può essere unica o localizzata in più distretti non solo intraghiandolari, ma anche peripancreatici e a distanza. Gli ascessi, quando multipli, possono fondersi tra di loro, espandersi in nuovi spazi oppure rompersi o penetrare nei tessuti circostanti.

La cavità solitamente contiene un materiale purulento assai denso e commisto a sangue, cenci necrotici di tessuto pancreatico e tessuto adiposo mesenterico parzialmente digerito.

Nella maggior parte dei casi il focolaio ascessuale iniziale è localizzato nella retrocavità degli epiploon e il pancreas costituisce la parete posteriore dell'ascesso stesso; esso tende a espandersi prevalentemente a sinistra in corrispondenza del recesso subfrenico sinistro e in loggia splenica, oppure si diffonde nel retroperitoneo lungo le docce parietocoliche di entrambi i lati. In quest'ultimo caso dà origine a un ascesso a ferro di cavallo, che può giungere sino allo scavo pelvico. Altre zone di espansione sono la radice del mesentere e i mesocolon trasverso e sigmoideo. Più raramente il processo suppurativo può estendersi lungo il muscolo ileopsoas sino a rendersi manifesto sotto forma di una tumefazione in regione inguinale o scrotale. Un'altra possibilità è l'estensione a livello del mediastino posteriore.

Non è ben chiaro il meccanismo di contaminazione di queste raccolte, che inizialmente sono sterili; il meccanismo della diffusione diretta per via linfatica di batteri provenienti dall'ileo e dal colon (traslocazione batterica) è il più probabile. I batteri che con maggior frequenza vengono isolati sono dei coliformi Gram-.

## **Quadro clinico**

Due sono i quadri clinici più tipici dell'ascesso pancreatico:

- *forma precoce*, quale complicanza quasi immediata (48-72 ore) di una grave forma di pancreatite acuta necrotico-emorragica;

- **forma tardiva**, dopo 3-4 settimane dall'episodio iniziale di pancreatite.

La forma precoce è caratterizzata dalla comparsa di febbre intermittente, ileo paralitico, dolori addominali diffusi, ipotensione e ipocalcemia, deterioramento delle condizioni generali già dopo 1 o 2 giorni dall'esordio della sintomatologia pancreatitica.

Nelle pancreatiti più gravi (più di 5 segni prognostici precoci di Ranson), l'incidenza di ascessi pancreatici è assai elevata (50%); in quelle più lievi (presenza di 3 o meno segni prognostici) l'incidenza è solo del 3%.

La forma tardiva è caratterizzata da un lento e persistente declino delle condizioni generali per una sepsi apparentemente non grave che persiste anche a distanza di 4 settimane dall'episodio iniziale di pancreatite. Vi è febbre con brividi, tachicardia e tachipnea. Ansia, anoressia, nausea e vomito sono gli altri sintomi che completano il quadro clinico.

## Diagnosi

Per una corretta diagnosi si ricorre alle seguenti indagini.

■ **Radiografia diretta dell'addome:** presenza di gas nel retroperitoneo (bolle di sapone o *soap bubbling*).

■ **Ecografia:** raccolta ipoecogena, con possibilità di evoluzione in raccolta con ecogenicità mista se si sviluppano aria, emorragia o detriti all'interno.

■ **TC:** masse irregolari, non omogenee, con raccolte liquide che dislocano tessuti e visceri contigui; l'indagine è anche utilizzata per il drenaggio percutaneo della lesione a scopo diagnostico e terapeutico. La diagnosi non è semplice; difficile è soprattutto differenziare un ascesso pancreatico da una pancreatite acuta in atto non complicata o da un flemmone pancreatico. D'altronde la differenziazione tra queste tre lesioni è di notevole importanza, poiché una chirurgia eccessivamente aggressiva per la terapia di complicanze non di tipo ascessuale può di fatto risultare nella formazione di un ascesso, che comunque deve sempre essere sospettato dopo un episodio acuto di pancreatite se compare la triade: dolore addominale, senso di tensione in regione epigastrica, febbre non altrimenti spiegabile.

## Terapia

Se non adeguatamente drenato, l'ascesso pancreatico può diffondersi e comportare ulteriori complicanze che in definitiva portano a morte il paziente.



Pertanto, la laparotomia esplorativa, nella maggior parte dei casi, si impone e ha lo scopo di ottenere un efficace drenaggio del materiale purulento e la detersione dei detriti necrotici.

Attraverso un'ampia breccia laparotomica mediana si esegue una meticolosa esplorazione della retrocavità degli epiploon e di tutte le logge e interstizi addominali ove possano localizzarsi le formazioni ascessuali. Particolare attenzione bisognerà porre alla radice del mesentere, agli spazi subfrenici e subepatici; utile è la mobilizzazione della flessura splenica ed epatica del colon per meglio mettere in evidenza una possibile espansione a ferro di cavallo.

Identificata la formazione ascessuale si procede alla sua apertura e con manovre digitali attente e delicate si sbriglia la cavità dai suoi sepiamenti per ottenere un più completo drenaggio del pus. È durante queste manovre che può avvenire un fastidioso sanguinamento da erosione dei vasi mesenterici, che deve comunque essere controllato con sicurezza.

Ogni cavità viene quindi lavata accuratamente. Di cruciale importanza è la scelta delle dimensioni dei drenaggi, il loro posizionamento e il loro numero; ogni cavità ascessuale aperta deve avere la possibilità di essere drenata da un morbido tubo flessibile munito di più fori. I tubi di drenaggio saranno utilizzati nel postoperatorio anche per il lavaggio delle cavità stesse e rimarranno a dimora sintanto che permane una pur modesta quantità di pus nel liquido drenato. Una drastica riduzione dell'elevata mortalità (55%) di questa procedura chirurgica è stata ottenuta negli ultimi anni con l'adozione della tecnica della laparostomia o marsupializzazione della retrocavità degli epiploon o con l'applicazione di cerniere laparotomiche (mortalità 5%).

## Ascite pancreatica

Per *ascite pancreatica* si intende una raccolta abbondante di liquido libero in cavità peritoneale in associazione a una lesione non neoplastica del pancreas.

Nella maggior parte dei casi questa sindrome compare in pazienti maschi (65-70%) ed etilisti (90-100%) affetti da pancreatite cronica. Occasionalmente può essere riscontrata anche in pazienti che hanno subito un trauma in regione pancreatica, più raramente dopo episodi di pancreatite acuta. L'ascite pancreatica è dovuta alla perdita continua e persistente di liquido pancreatico da una piccola fissurazione della parete di una pseudocisti o da una lesione di un dotto escretore.

### Quadro clinico

Il paziente con ascite pancreatica si presenta con una triade sintomatologica classica: *dolore addominale, perdita di peso, aumento della circonferenza addominale*. Il paziente ha un aspetto emaciato e sofferente; è astenico per una grave ipodinamia muscolare.

Il dolore è di intensità assai variabile e il paziente non lo sa definire qualitativamente con precisione. La perdita di peso è cospicua malgrado l'aumento della circonferenza addominale; essa è dovuta prevalentemente ad anoressia, vomito e al malassorbimento che spesso si associa alla pancreatite cronica. L'esame obiettivo addominale, se si esclude la presenza del liquido ascitico, non presenta solitamente segni di altre lesioni.

### Diagnosi

La paracentesi è ovviamente diagnostica: il liquido che viene raccolto ha un'alta concentrazione di proteine totali (albumina  $> 3$  g/100 mL) e la quantità di amilasi è assai elevata, sempre al di sopra dei livelli sierici.

In pazienti etilisti con ascite, ipotonia muscolare, denutrizione e ipoalbuminemia vi è la tentazione di porre diagnosi di cirrosi di Laennec; tuttavia, nei pazienti con ascite pancreatica ci si rende presto conto che ogni presidio terapeutico valido per la cirrosi epatica non è efficace. Sarà l'esame microscopico e chimico del liquido ascitico che metterà in evidenza caratteristiche più simili a un essudato che non a un trasudato. Nella maggior parte dei casi il liquido rimane nell'ambito della cavità peritoneale, occasionalmente può filtrare attraverso fissurazioni del retroperitoneo ed estendersi in altri distretti quali la cavità pleurica, il mediastino e le regioni inguinali.

L'ERCP è l'unica indagine strumentale che nella maggior parte dei casi consente di identificare la lesione duttale responsabile della fuoriuscita dal contesto ghiandolare di liquido pancreatico. La sua identificazione non è sempre certa, perché molto dipende dalle dimensioni del dotto e dalla sua localizzazione.

## Terapia

La terapia dell'ascite pancreatica consiste nella NPT e nel drenaggio continuo del liquido ascitico in modo da promuovere un'apposizione di visceri nella sede in cui avviene la perdita di liquido pancreatico.

Spesso la terapia medica conservativa non comporta la guarigione del paziente, pertanto dovrà essere presa in considerazione la correzione chirurgica, che potrà avere successo solo se le condizioni generali del paziente saranno state migliorate e, soprattutto, se la ERCP avrà identificato con sicurezza la lesione duttale da correggere.

Se la lesione duttale è in corrispondenza della coda pancreatica, si dovrà eseguire una resezione pancreatica distale; se, invece, è a livello di corpo o testa, dopo essersi accertati che non vi sono ostacoli al deflusso di liquido pancreatico nel duodeno, si potrà confezionare un drenaggio interno in un'ansa digiunale.

## Pancreatite cronica

La pancreatite cronica è una malattia infiammatoria cronica del pancreas, che conduce alla distruzione irreversibile di parenchima pancreatico, con conseguente riduzione progressiva della funzionalità pancreatico, sia esocrina sia endocrina ([Tab. 25.11](#)).

**Tab. 25.11.** Incidenza della pancreatite cronica per sesso e per età.

| Autore          | Maschi (%) | Femmine (%) | Età media (in anni) |
|-----------------|------------|-------------|---------------------|
| Sato et al.     | 76         | 24          | 45                  |
| Traverso et al. | 50         | 50          | —                   |
| Way et al.      | 53         | 47          | —                   |
| Frey et al.     | 68         | 32          | 40                  |
| White et al.    | 58         | 42          | —                   |
| Jordan et al.   | 73         | 27          | 35                  |
| Leger et al.    | 91         | 9           | 40                  |
| Howard et al.   | 92         | 8           | 36                  |
| Sarles et al.   | 92         | 8           | —                   |
| White et al.    | 68         | 32          | 45                  |
| Little et al.   | 69         | 31          | —                   |
| Prinz et al.    | 98         | 2           | 45                  |
| Strum et al.    | 100        | 0           | 46                  |

## Eziologia

■ **Alcolismo cronico:** rappresenta la causa più frequente (negli Stati Uniti è responsabile del 75% dei casi di pancreatite cronica); in associazione alle cosiddette “pancreatiti idiopatiche” rende ragione del 95% di tutte le pancreatiti croniche.

Il meccanismo attraverso cui si esercita l'azione lesiva dell'alcol sul parenchima pancreatico è stato descritto nel paragrafo “Pancreatiti acute”, a cui si rimanda per ulteriori chiarimenti.

■ **Malnutrizione cronica:** soggetti malnutriti, con deficit cronici di apporto calorico proteico, sviluppano una sindrome clinica nota come “kwashiorkor”, cui si può associare una pancreatite cronica, caratterizzata da una progressiva atrofia delle cellule acinose e conservazione, almeno nelle fasi iniziali, dell'integrità delle strutture duttali. Un supporto nutrizionale adeguato consente un rapido ripristino della secrezione enzimatica, qualora l'involuzione fibrotica del parenchima non sia eccessiva.

Esiste un'altra forma di pancreatite cronica, anch'essa associata a una situazione di grave malnutrizione, ma con caratteristiche anatomo-patologiche e prognostiche simili alla varietà postalcolica.

Per quest'ultima forma non esiste terapia efficace e un apporto dietetico adeguato non è in grado di arrestare la fibrosi del parenchima ghiandolare e la conseguente completa insufficienza funzionale.

L'ipotesi patogenetica di queste forme è puramente speculativa; si è presa in considerazione l'alta incidenza di processi infettivi nei Paesi a regime alimentare inadeguato, associata a una situazione di stasi funzionale cronica del pancreas (l'apporto proteico ridotto rappresenta di per sé una scarsa sollecitazione alla secrezione enzimatica).

■ **Ipercalcemia:** da iperparatiroidismo, sarcoidosi, ipervitaminosi D, mieloma multiplo.

La precipitazione del calcio presente nel secreto pancreatico sotto forma di calcoli intraduttali può, qualora il processo ostruttivo si protragga nel tempo, condurre a una progressiva atrofia delle cellule acinose e a una fibrosi del sistema duttale, generando un quadro di pancreatite cronica.

■ **Stenosi della papilla di Vater:** quadri infiammatori acuti e cronici della zona periampullare, esitanti in fibrosi della papilla e dell'ultimo tratto del dotto di Wirsung, possono giustificare l'insorgenza di pancreatiti, pur in assenza di litiasi biliare.

■ **Anomalie congenite o acquisite del dotto di Wirsung:** la presenza di anomalie strutturali (anche post-traumatiche) comportanti stenosi serrate del sistema duttale, o la formazione di dotti di calibro ridotto rispetto al normale (come il *pancreas divisum*), crea una situazione di ipertensione endoduttale cronica, che può degenerare in pancreatite.

■ **Carcinoma pancreatico:** solitamente in pazienti portatori di carcinoma della testa del pancreas non vi è evidenza clinica di pancreatite.

Pur tuttavia, quando il tumore causa un'ostruzione del sistema duttale, è possibile riscontrare le stigmate anatomo-patologiche della pancreatite cronica nelle aree peritumorali, e a volte il quadro clinico della neoplasia pancreaticata si associa a quello della pancreatite (sia acuta sia cronica).

■ **Fibrosi cistica:** solo raramente i pazienti portatori di questa patologia sviluppano un quadro di pancreatite.

Ciò si verifica più frequentemente nei pazienti che ancora non presentano segni e sintomi di insufficienza pancreaticata (circa il 15-20% dei soggetti affetti da fibrosi cistica).

■ **Altre cause:**

- pancreatite cronica idiopatica;
- pancreatite cronica familiare;
- iperlipoproteinemie familiari.

## Patogenesi

Il meccanismo patogenetico che pare essere con maggior frequenza implicato nell'insorgenza di una pancreatite cronica è rappresentato dall'*ostacolato deflusso di secreto pancreatico*, il quale comporta a sua volta l'instaurazione di una situazione ipertensiva endoduttale.

Tale ostacolato deflusso è imputabile in parte all'aumentata viscosità del secreto stesso, e in parte alla presenza di ostacoli meccanici all'interno dei dotti. La pressione nel dotto di Wirsung si aggira normalmente intorno a 15 cmH<sub>2</sub>O, mentre nei pazienti con pancreatite cronica raggiunge 40 cmH<sub>2</sub>O; l'ipertensione endoduttale cronica causa dapprima una dilatazione dei dotti a monte, indi una progressiva atrofia delle cellule acinose, con involuzione fibrotica del parenchima.

## Anatomia patologica

Macroscopicamente il pancreas solitamente appare ingrandito, ma a volte, quando l'atrofia del tessuto acinoso prevale sulla reazione fibrotica, è di dimensioni ridotte; la consistenza è aumentata, a volte addirittura lignea. Il sistema duttale presenta notevoli irregolarità, come ectasie (fino ai veri e propri "grandi laghi pancreatici") alternate a stenosi lungo tutto il calibro.

Il quadro microscopico è caratterizzato dall'atrofia delle cellule acinose e dalla reazione fibrotica che coinvolge tutto il sistema duttale. Con il progredire del processo si può assistere poi alla distruzione più o meno completa del sistema insulare.

## Quadro clinico

Il quadro clinico della pancreatite cronica è caratterizzato essenzialmente dalla comparsa di attacchi dolorosi, di durata e frequenza variabile, separati da periodi di benessere. Classicamente gli intervalli liberi da sintomatologia dolorosa divengono via via sempre più brevi, e gli attacchi sempre più frequenti.

Il *dolore addominale*, nel corso di ciascun attacco, raggiunge rapidamente un'intensità elevata, per poi rimanere costante; generalmente insorge in epigastrio e tende a irradiarsi a entrambi gli ipocondri o posteriormente.

L'eziologia del dolore è probabilmente da ascrivere all'ipertensione duttale con sovradistensione dei dotti. L'intensità e la costanza del dolore richiedono nella maggioranza dei pazienti l'assunzione pressoché cronica di analgesici maggiori.

Frequente è il riscontro di *calo ponderale*, spesso causato dalla ridotta introduzione di cibo, che viene ritenuto dal paziente la causa scatenante l'attacco doloroso; con minor frequenza, la perdita di peso è imputabile al malassorbimento dovuto all'insufficienza pancreatica

esocrina.

Il pancreas è dotato di una notevole riserva funzionale, che spiega la rarità di comparsa (30% dei casi) di segni e sintomi clinici legati al *malassorbimento*, quali steatorrea, creatorrea e anemia megaloblastica (da ridotto assorbimento di vitamina B<sub>12</sub>).

Mentre sono frequentemente riscontrabili, nei pazienti affetti da pancreatite cronica, alterazioni del metabolismo glicidico (75% circa), la diagnosi di *diabete mellito* insulino-dipendente viene posta in una percentuale ridotta di pazienti; in particolare, il riscontro di diabete mellito è più frequente nei pazienti con pancreatite cronica calcifica (75%) rispetto a quelli senza calcificazioni (30%). In un terzo circa dei pazienti è riscontrabile *ittero*, causato dall'intrappolamento fibrotico del coledoco a livello della sua parte terminale.

## Complicanze

La complicanza più frequente è rappresentata dalla comparsa di *pseudocisti pancreatiche*; è stata inoltre dimostrata l'aumentata incidenza del *carcinoma pancreatico* nei pazienti affetti da pancreatite cronica familiare rispetto alla popolazione generale. Raramente si verifica una *trombosi della vena splenica*, che può portare all'insorgenza di ipertensione portale, con ipersplenismo secondario e varici esofagee.

## Diagnosi

### *Esami di laboratorio*

■ **Amilasemia e amilasuria:** sono solitamente poco più elevate che di norma, ma spesso i valori suddetti rientrano nel range della normalità, probabilmente perché il processo involutivo fibrotico riduce progressivamente la capacità di produzione enzimatica delle cellule insulari.

■ **Indici di funzionalità epatica:** anch'essi risultano spesso alterati; ciò ben si correla con il substrato alcolico, e quindi epatotossico, presente nella maggior parte dei casi di pancreatite cronica.

■ **Glicemia:** può risultare alterata, qualora coesista una diffusa distruzione del pancreas endocrino.

### *Diagnosi strumentale*

■ **Radiografia diretta dell'addome:** l'esecuzione di questo esame consente di evidenziare, in circa il 50% dei pazienti, la presenza di calcificazioni diffuse lungo il decorso della ghiandola pancreatica.

■ **Studio radiologico del tubo gastroenterico con mdc baritato:** può evidenziare, in circa il 10-15% dei casi, una compressione estrinseca a livello della grande curvatura gastrica e della C duodenale, ma tali rilievi sono aspecifici e non patognomonicici per pancreatite cronica.

■ **ERCP:** è l'esame diagnostico fondamentale, soprattutto perché consente con elevata accuratezza la diagnosi differenziale tra pancreatite cronica, pseudocisti e neoplasia pancreatica. I riscontri tipici sono rappresentati da irregolarità del dotto di Wirsung, con dilatazioni alternate a stenosi; il grado di queste irregolarità varia in relazione alla gravità del processo, fino al coinvolgimento dei dotti secondari. Talvolta si riscontrano occlusioni duttali, ed è pure frequente il riscontro occasionale di piccole pseudocisti.

■ **US e TC:** consentono uno studio sufficientemente accurato del sistema duttale pancreatico, evidenziandone le eventuali irregolarità; permettono inoltre una valutazione periodica delle dimensioni della ghiandola. Fondamentale è poi il loro utilizzo nella diagnosi di eventuali complicanze (per es. pseudocisti, cfr. [Figg. 25.10, 25.11](#)).

## Terapia

La pancreatite cronica non è considerata una malattia di interesse chirurgico. Solitamente un adeguato supporto nutrizionale, una terapia enzimatica di tipo sostitutivo e la somministrazione di insulina esogena sono i presidi necessari nel trattamento dell'insufficienza pancreatica sia esocrina sia endocrina. Gli interventi chirurgici di tipo diretto sulla ghiandola o sul suo sistema duttale sono indicati esclusivamente per la risoluzione di gravi sindromi dolorose.

L'intervento chirurgico dovrebbe essere di tipo *conservativo* nelle seguenti circostanze:

- assenza di insufficienza pancreatica esocrina o endocrina;
- presenza di dilatazione del Wirsung.

La dilatazione del Wirsung ( $> 3$  mm), associata o meno a restringimenti segmentari in più punti del suo decorso, può essere associata a litiasi pancreatica. In questa situazione è indicata l'esecuzione di un'anastomosi latero-laterale tra il dotto inciso lungo il suo decorso e un'ansa digiunale (intervento di Puestow). Il dolore scompare nel 70% dei casi se i pazienti abbandonano l'uso di alcol.

L'intervento chirurgico dovrebbe essere di tipo *radicale*, ovvero resettivo, in caso di sospetto clinico e radiologico di neoplasia pancreatica (quando ciò non può essere escluso preoperatoriamente).

## Carcinoma pancreatico

## Epidemiologia



L'incidenza del carcinoma del pancreas, nei Paesi occidentali, ha a tutt'oggi raggiunto valori tendenzialmente stabili dopo aver subito nell'ultimo decennio un incremento annuo del 15% circa. In Italia la mortalità per carcinoma pancreatico è di 5,2 per 100.000 abitanti maschi e di 2,5 per le femmine (Fig. 25.32).

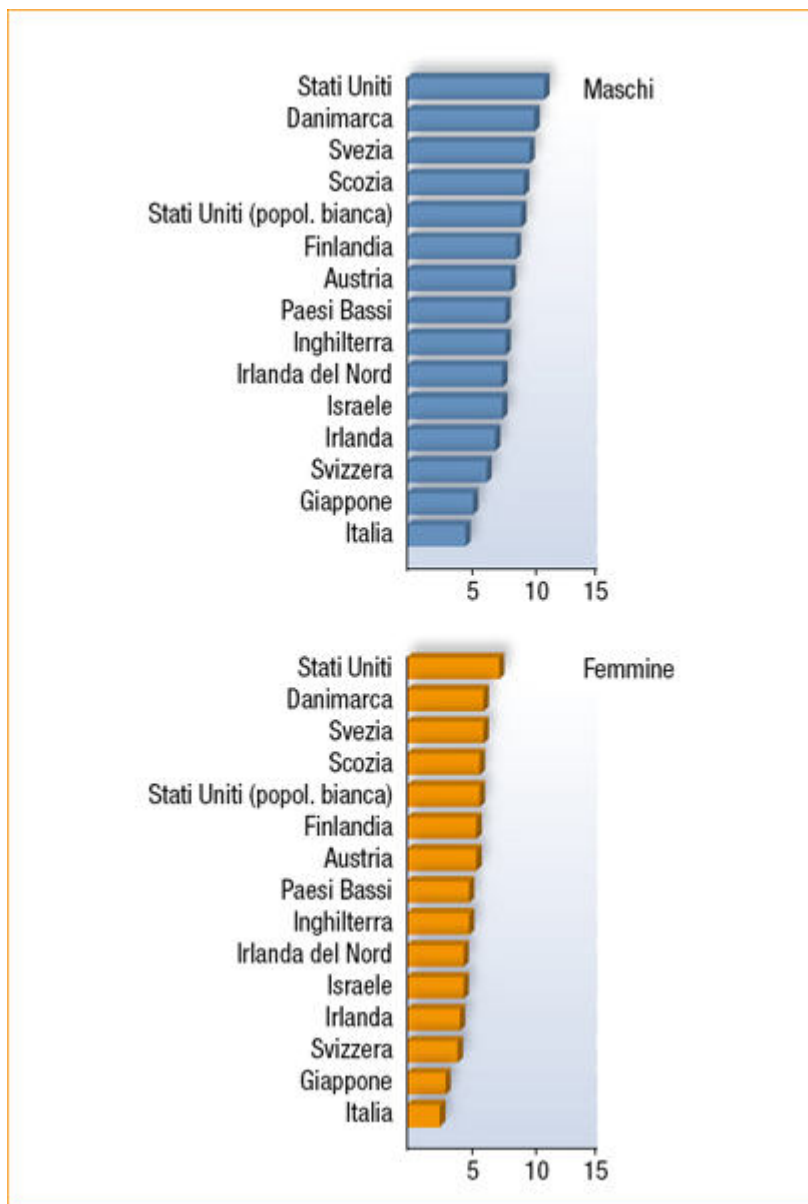


**Fig. 25.32.** Mortalità annua (2009, per 100.000 abitanti) per carcinoma pancreatico in alcune nazioni.

Il carcinoma del pancreas occupa il terzo posto, dopo il cancro del polmone e quello del colon, tra le neoplasie causa di morte nei soggetti di sesso maschile di età compresa tra i 35 e i 54 anni (è infatti estremamente raro prima dei 30 anni e raggiunge la sua massima incidenza tra i 50 e i 60 anni).

### **Fattori predisponenti**

Quali fattori favorevoli all'insorgenza di carcinoma del pancreas sono attualmente considerati le diete ad alto contenuto lipidico, i dismetabolismi lipidici, il tabagismo, l'abuso di caffè decaffeinato (infatti l'estrazione della caffeina si avvale del tricloroetilene, che è un indiscusso agente cancerogeno, in grado di esplicare la sua azione nociva prevalentemente sul pancreas), l'ambiente di lavoro (quale esempio si ricordi il frequente utilizzo del tricloroetilene nelle tintorie a secco), alcune affezioni pancreatiche pregresse. In quest'ultima classe vanno incluse la pancreatite cronica (particolarmente insidiosa appare la pancreatite cronica familiare), l'ectasia mucinosa canalicolare (patologia insorgente su base displasica, estremamente rara) e il diabete (a tale proposito è doveroso sottolineare come, nella stragrande maggioranza dei casi, il diabete sia secondario al carcinoma del pancreas).

I dati a disposizione, in grado di confermare la reale responsabilità oncogena dei suddetti fattori, sono ancora troppo modesti; ciò spiega come non sia possibile individuare, tranne che per casi particolari (per es. pazienti affetti da pancreatite cronica familiare), i soggetti a rischio per il carcinoma del pancreas.

Nel 90% dei carcinomi pancreatici è stata descritta una mutazione puntiforme a carico del codone 12 del *K-ras*, mentre nel 60-80% dei casi si è osservata una mutazione della p53.

### **Classificazione anatomo-patologica**

Nella maggior parte dei casi le neoplasie del pancreas esocrino sono molto simili sia per le caratteristiche morfologiche sia per il comportamento clinico; pertanto, per anni vi è stata la tendenza a descriverle genericamente come adenocarcinomi o carcinomi. In verità, le acquisizioni più recenti inducono a ritenere che sia possibile una più precisa tipizzazione di questi tumori proprio per alcune caratteristiche istologiche e certe peculiarità del decorso clinico. Alcuni ritengono, inoltre, che vi sia la possibilità che diversi tipi istologici riconoscano agenti causali differenti. Nella [Tabella 25.12](#) è riportata la formulazione più recente della classificazione del carcinoma pancreatico non endocrino. Il tipo più comune è l'*adenocarcinoma duttale*, che rappresenta il 90% di tutti i tumori pancreatici. Vanno poi considerate come varianti istologiche quelle

neoplasie che presentano una seppur minima componente di adenocarcinoma duttale classico; queste sono essenzialmente rappresentate da:

- *carcinoma mucinoso non cistico*, caratterizzato da una massiccia produzione di muco e da una componente papillare mucinosa intraduttale più o meno evidente;
- *carcinoma adenosquamoso*, caratterizzato da aspetti misti adenocarcinomatosi, di carcinoma squamoso e con frequenti aree similisarcomatose, con comportamento clinico estremamente aggressivo;
- *carcinoma indifferenziato*, costituito da cellule neoplastiche indifferenziate;
- *carcinoma indifferenziato a cellule giganti di tipo similosteoclastico*, caratterizzato dalla presenza di una componente epiteliale neoplastica e da una componente reattiva di cellule giganti similosteoclasti;
- *carcinoma a cellule chiare*, con cellule pleiomorfe a citoplasma chiaro ricco di glicogeno;
- *carcinoma a cellule mucosecernenti* ad anello con castone, costituito da cellule mucosecernenti;
- *carcinoma misto duttale-endocrino*, caratterizzato dalla presenza di una componente endocrina > 30%;
- *carcinoma midollare*, caratterizzato da crescita espansiva, da spiccato infiltrato infiammatorio peritumorale e da scarsa differenziazione cellulare, più chemiosensibile e quindi a prognosi migliore.

**Tab. 25.12.** Classificazione anatomo-patologica del carcinoma del pancreas (non endocrino).

#### **Precursori del carcinoma invasivo**

- Neoplasie pancreatiche intraepiteliali
- Neoplasie intraduttali papillari mucinose
- Neoplasie mucinose cistiche

#### **Tumori maligni**

- Adenocarcinoma duttale (90%)
  - Varianti istologiche:
    - Carcinoma a cellule chiare
    - Adenocarcinoma a cellule ad anello con castone
    - Carcinoma adenosquamoso
    - Carcinoma indifferenziato
    - Carcinoma mucinoso non cistico
    - Carcinoma indifferenziato a cellule giganti
    - Carcinoma misto duttale-endocrino
    - Cistoadenocarcinoma (tipo sieroso e mucinoso)
- Carcinoma midollare
- Carcinoma a cellule acinose (1%)

Oltre all'adenocarcinoma duttale classico e alle sue varianti esiste il *carcinoma a cellule acinose*, neoplasia rara che rappresenta l'1% delle neoplasie del pancreas esocrino; la caratteristica di questo tipo di carcinoma è l'evidenza di una produzione di enzimi pancreatici, simile a cellule acinose non neoplastiche. La prognosi del carcinoma a cellule acinose non è migliore rispetto a quella dell'adenocarcinoma duttale, con una sopravvivenza a 5 anni soltanto nel 6% dei casi.

Esiste poi il *pancreatoblastoma*, tumore raro che presenta una distribuzione bimodale (un picco a 3-5 anni e un altro intorno ai 25-30 anni), che può raggiungere dimensioni considerevoli (da 2 a 20 cm) e che deve essere resecato chirurgicamente laddove l'intervento di exeresi radicale sia possibile.

Un cenno a parte meritano tre lesioni non invasive, che possono però essere precursori del carcinoma pancreatico: le neoplasie pancreatiche intraepiteliali, le neoplasie mucinose cistiche (cfr. oltre, paragrafo "[Tumori cistici del pancreas](#)", i cistoadenomi mucinosi) e le *neoplasie intraduttali papillari mucinose* (IPMN) (cfr. oltre, paragrafo "[Neoplasie intraduttali papillari mucinose](#)"). Descritte per la prima volta nel 1982 da autori giapponesi, costituiscono delle forme neoplastiche di definizione relativamente recente. Esse formano proiezioni papillari producenti mucina all'interno del dotto principale o dei dotti secondari, o di entrambi. Il risultato è la dilatazione dei dotti interessati o la loro ostruzione, con una sintomatologia, quando presente, caratterizzata da attacchi ricorrenti di pancreatite acuta ostruttiva. La produzione di muco può essere così abbondante da essere visibile durante l'esame endoscopico mentre fuoriesce dall'ampolla di Vater. Generalmente questi tumori insorgono in pazienti anziani, anche se la diffusione degli esami di imaging e l'esperienza acquisita ne consente la rilevazione anche in pazienti relativamente più giovani e asintomatici. È stato documentato un aumento significativo dell'incidenza di tumori maligni extrapancreatici nei pazienti portatori di neoplasie papillari mucinose intraduttali. La sede di insorgenza interessa tutto il pancreas, anche se l'incidenza è più elevata nella testa-processo uncinato dell'organo e a livello del dotto principale. Anche questi tumori sono classificati in base al livello di atipia cellulare che esibiscono: adenoma, tumore *borderline*, carcinoma *in situ*, carcinoma invasivo. La probabilità di comparsa, a lungo termine, di un tumore maligno è circa doppia per le IPMN che interessano il dotto principale rispetto a quelle che colpiscono solo i dotti secondari (65% vs. 30% circa).

La diagnosi è soprattutto radiologica, con la dimostrazione di un dotto principale dilatato contenente mucina e/o di una lesione cistica, o di

numerosi cisti, comunicanti con il sistema duttale pancreatico. In alcuni pazienti la gastroduodenoscopia può dimostrare la fuoriuscita di muco dalla papilla di Vater. La diagnosi differenziale si pone soprattutto con i cistoadenomi mucinosi, che tuttavia non comunicano con il sistema duttale, sono dotati di uno stroma ovarico, insorgono generalmente nel corpo-coda del pancreas e in donne di mezza età. Per la scelta della terapia, soprattutto in pazienti anziani e/o ad alto rischio, è di fondamentale importanza la differenziazione tra neoplasie benigne e maligne; l'attendibilità delle indagini morfologiche (ecografia, TC, RM, ecoendoscopia) in questo campo non supera l'80%. È stato recentemente dimostrato che la PET, e la PET-TC, con 18FDG ha un'attendibilità superiore al 90%.

La terapia delle IPMN è chirurgica e prevede la resezione più o meno estesa del pancreas in relazione all'estensione del coinvolgimento duttale pancreatico. Tuttavia, in soggetti asintomatici, anziani, e/o ad alto rischio chirurgico, o quando è interessato solo il sistema duttale secondario, è possibile limitarsi a un accurato follow-up clinico.

Per quanto concerne l'istotipo più frequente, ossia l'adenocarcinoma pancreatico, la sede più frequente di insorgenza è rappresentata dalla testa del pancreas (60%); il 15% origina a livello del corpo, il 5% nella coda, nel 20% dei casi il tumore interessa il pancreas intero (Fig. 25.33).

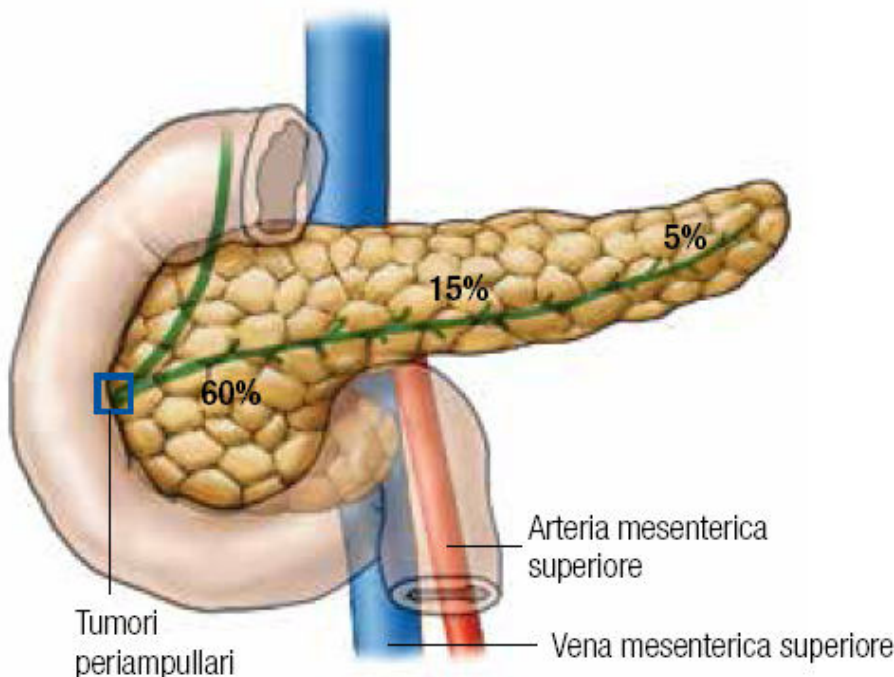


**Fig. 25.33.** Sedi di insorgenza del carcinoma del pancreas.

Tra le numerose proposte di classificazione dello stadio clinico e anatomo-patologico del carcinoma del pancreas, quella qui proposta è molto seguita per la sua semplicità:

- *stadio I*: carcinoma limitato al pancreas;
- *stadio II*: metastasi ai linfonodi regionali;
- *stadio III*: metastasi a distanza.

La classificazione secondo i criteri del TNM è riportata nella [Tabella 25.13](#).

| Tab. 25.13. Stadiazione TNM del carcinoma pancreatico.                                                                                    |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>T Neoplasia primitiva</b>                                                                                                              |  |
| <b>T<sub>is</sub> Carcinoma in situ</b>                                                                                                   |  |
| <b>T<sub>1</sub> Neoplasia limitata al pancreas di diametro &lt; 2 cm</b>                                                                 |  |
| <b>T<sub>2</sub> Neoplasia limitata al pancreas di diametro &gt; 2 cm</b>                                                                 |  |
| <b>T<sub>3</sub> Neoplasia estesa oltre il pancreas, ma senza interessamento del tronco celiaco né dell'arteria mesenterica superiore</b> |  |
| <b>T<sub>4</sub> Neoplasia infiltrante il tronco celiaco o l'arteria mesenterica superiore</b>                                            |  |
| <b>N Linfonodi locoregionali</b>                                                                                                          |  |
| <b>N<sub>0</sub> Non noto o non segnalato</b>                                                                                             |  |
| <b>N<sub>1</sub> Locali</b>                                                                                                               |  |
| <b>N<sub>2</sub> Metastasi ai linfonodi locoregionali</b>                                                                                 |  |
| <b>M Metastasi a distanza</b>                                                                                                             |  |
| <b>M<sub>0</sub> Assenti</b>                                                                                                              |  |
| <b>M<sub>1</sub> Metastasi a distanza</b>                                                                                                 |  |

La classificazione in stadi secondo l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) è la seguente:

- *stadio 0*: Tis, N0, M0;
- *stadio IA*: T1, N0, M0;
- *stadio IB*: T2, N0, M0;
- *stadio IIA*: T3, N0, M0;
- *stadio IIB*: T1, N1, M0, oppure T2, N1, M0, oppure T3, N1, M0;
- *stadio III*: T4 ogni N, M0;
- *stadio IV*: ogni T, ogni N, M1.

**Quadro clinico**

Nella [Tabella 25.14](#) è riassunta l'incidenza dei vari sintomi che possono presentarsi nei pazienti affetti da carcinoma pancreatico; questi sintomi si presentano con frequenza diversa in rapporto alla localizzazione del tumore (testa, corpo, coda).

**Tab. 25.14.** Carcinoma pancreatico: quadro clinico di esordio.

| Carcinoma della testa |               | Carcinoma del corpo e della coda |               |
|-----------------------|---------------|----------------------------------|---------------|
| Sintomi               | % di pazienti | Sintomi                          | % di pazienti |
| Perdita di peso       | 92            | Perdita di peso                  | 100           |
| Ittero                | 82            | Dolore                           | 87            |
| Dolore                | 72            | Astenia                          | 43            |
| Anoressia             | 64            | Nausea                           | 43            |
| Urine color marsala   | 63            | Vomito                           | 37            |
| Feci ipocromiche      | 62            | Anoressia                        | 33            |
| Nausea                | 45            | Stipsi                           | 27            |
| Vomito                | 37            | Ittero                           | 7             |
| Astenia               | 35            |                                  |               |
| Prurito               | 24            |                                  |               |

■ **Carcinoma della testa del pancreas:** si manifesta con molteplici, benché incostanti, segni e sintomi: in particolare, il *dolore* rappresenta un sintomo estremamente importante, pur potendo presentare caratteristiche molto variabili. Può infatti essere gravativo, continuo o parossistico; in rapporto con i pasti o indipendente da essi; localizzato in epigastrio, in ipocondrio destro e/o sinistro o, ancora, in regione dorso-lombare. Tale variabilità di espressione della sintomatologia algica è da ascrivere alle diverse possibilità eziopatogenetiche; il dolore può infatti essere causato dalla compressione del coledoco o del Wirsung, come anche dall'infiltrazione neoplastica perineurale.

Particolare interesse è da riservare al dolore insorgente in regione lombosacrale, che troppe volte viene classificato, senza il riscontro di accertamenti opportuni, come “dolore artrosico”, mentre in alcuni casi può riconoscere un'eziologia neoplastica pancreatica.

Il paziente con un carcinoma della testa del pancreas si presenta solitamente in uno stato di marcata compromissione generale, riferendo un cospicuo *calo ponderale*; frequente, anche se di difficile spiegazione, è la presenza di *febbre*. Quando la neoplasia ha già ampiamente infiltrato la ghiandola, a causa dell'insufficienza esocrina pancreatica conseguente alla distruzione del parenchima, compare *diarrea* con *steatorrea*.

Un altro sintomo frequente, soprattutto in pazienti anziani, è il *diabete*, la cui correlazione con una neoplasia pancreatica asintomatica va indagata con accuratezza, quando insorge in un paziente con anamnesi negativa per dismetabolismo glicidico. Di fondamentale importanza è poi l'*ittero*, che è di tipo ostruttivo, a progressione rapida, accompagnato da prurito diffuso (dovuto all'azione irritante

dei sali biliari), emissione di feci ipo- o acoliche e di urine color marsala. L'ittero è un segno a insorgenza relativamente precoce, derivando dapprima dalla compressione estrinseca, e successivamente dall'infiltrazione neoplastica del coledoco da parte della neoplasia pancreatica.

■ **Carcinoma del corpo e della coda del pancreas:** quando la neoplasia pancreatica infiltra la coda e il corpo della ghiandola, rimane a lungo asintomatica, non comportando, almeno nella maggioranza dei casi, la comparsa precoce di *ittero*; infatti, quando compare, sia pure tardivamente, una colorazione itterica della cute, essa è per lo più in relazione all'ostruzione delle vie biliari a livello intraepatico (secondaria a metastasi multiple), oppure a livello dell'ilo epatico (per adenopatie ilari neoplastiche).

Più precoci sono la *perdita di peso* e il *dolore*, a volte di tipo parossistico, spesso penetrante e insopportabile, localizzato per lo più in regione epigastrica, in ipocondrio sinistro e posteriormente; tale sintomatologia algica sembra riferibile a infiltrazione neoplastica del ganglio celiaco.

Nel corso dell'esame obiettivo, in caso di carcinoma localizzato alla testa del pancreas, si può apprezzare la colecisti distesa dalla bile, che vi ristagna per la presenza dell'ostacolo a livello coledocico (*segno di Courvoisier-Terrier*); ciò si può verificare ovviamente solo in pazienti non sottoposti a colecistectomia, o comunque con anamnesi negativa per colecistite, poiché un eventuale processo infiammatorio pregresso, residuando pareti fibrotiche a carico della colecisti stessa, ne impedisce la distensione.

La palpazione di una *tumefazione pancreatica*, possibile nel 20% dei casi, è un segno molto tardivo, solitamente espressione di non resecabilità della neoplasia.

A volte possono associarsi al carcinoma del pancreas alcune *sindromi paraneoplastiche*, quali:

- tromboflebiti migranti agli arti inferiori (segno di Trousseau);
- liponecrosi sottocutanea, diffusa al tronco e agli arti inferiori;
- turbe psichiche;
- ipercalcemia.

## Diagnosi

La diagnosi si fonda, oltre che sul quadro clinico, sui seguenti aspetti bioumorali e radiologici.

### Quadro bioumorale

Non vi sono dati specifici per il carcinoma del pancreas; si possono riscontrare i dati relativi all'ittero colestatico, quando vi è



compressione del coledoco, e cioè aumento della bilirubinemia fino a livelli molto elevati (20 mg/dL), difficilmente raggiungibili nelle stenosi benigne della via biliare principale, ed elevazione degli enzimi sierici di colestasi (LDH, FA,  $\gamma$ -GT).

Solo raramente, almeno nei tumori di piccole dimensioni e ancora aggredibili chirurgicamente, si può rilevare un innalzamento del CA 19.9.

Notevole interesse hanno suscitato recentemente alcuni marker tumorali. La specificità di queste determinazioni nella diagnosi della malattia non è assai elevata, mentre superiore sembrerebbe essere il loro significato nel monitoraggio della malattia stessa soprattutto dopo interventi resettivi.

Frequente è il riscontro di un metabolismo glicidico alterato.

### ***Diagnosi strumentale***

■ **Ecografia:** ha un buon potere risolutivo a livello della testa pancreatica, permettendo solitamente l'evidenziazione della neoplasia e offrendo ragguagli sulle strutture circostanti; anche l'ecoendoscopia permette di fornire utili informazioni in caso di piccole neoplasie della testa.

■ **TC:** consente la visualizzazione della neoplasia anche a livello del corpo (Figg. 25.34, 25.35) e della coda, permettendo una visione più precisa delle strutture circostanti e dei vasi. L'angio-TC è fondamentale per valutare l'infiltrazione neoplastica del tronco spleno-mesenterico-portale e dell'arteria mesenterica superiore, che, se presente, rende la neoplasia non resecabile.

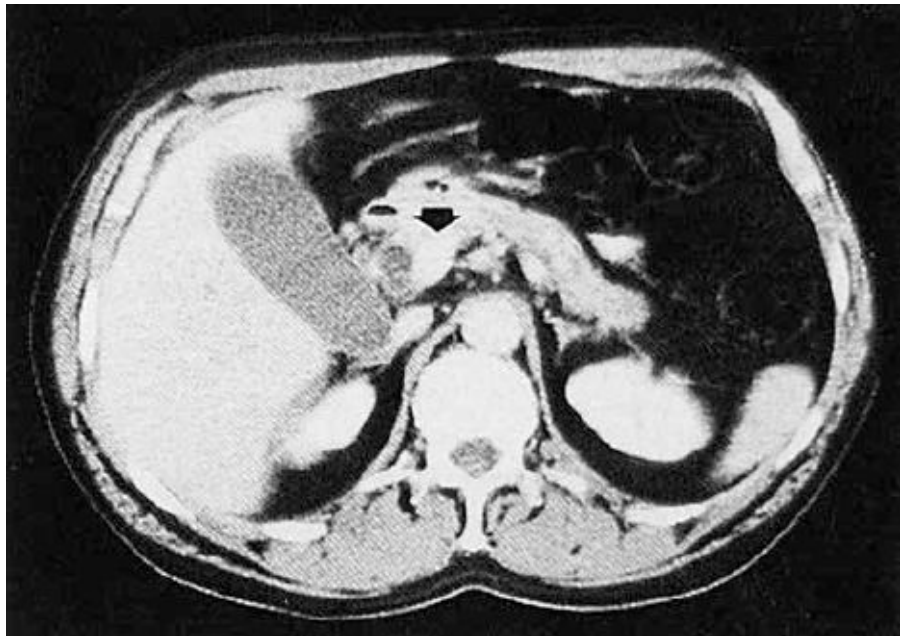


**Fig. 25.34.** TC: carcinoma della testa del pancreas. Neoformazione (freccia) della testa del pancreas con dilatazione del coledoco intrapancreatico e idrope della colecisti.

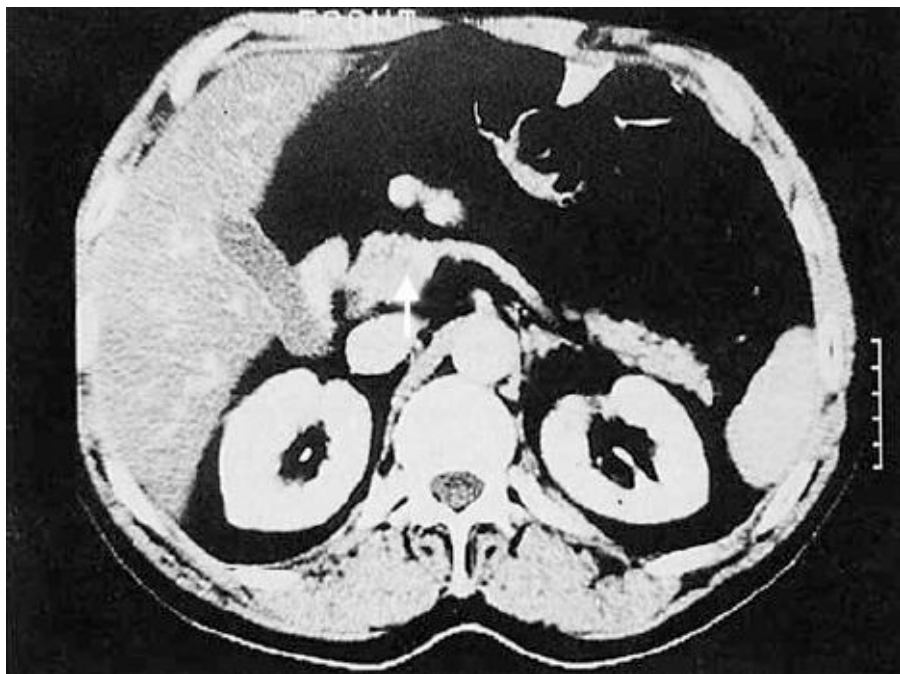


**Fig. 25.35.** TC: neoformazione (freccia) dell'istmo pancreatico.

■ **ERCP:** permette l'evidenziazione di segni indiretti, riferibili alle alterazioni causate dal processo neoplastico, della morfologia duttale, quale l'irrigidimento in toto, con dilatazione prestenotica e successiva amputazione, del Wirsung ([Figg. 25.36-25.38](#)). Se il tumore è molto piccolo, non causa ancora alterazioni evidenti dell'albero duttale, per cui la ERCP risulta negativa.

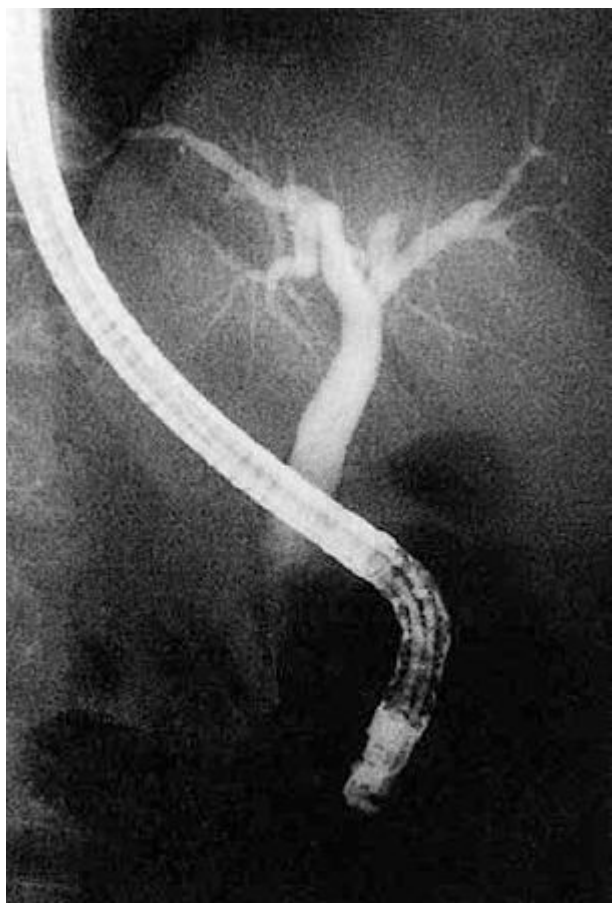


**Fig. 25.36.** ERCP: carcinoma della testa del pancreas. Stenosi serrata filiforme del coledoco distale condizionante dilatazione delle vie biliari intra- ed extraepatiche.



**Fig. 25.37.** ERCP: carcinoma della testa del pancreas. Stenosi serrata del dotto di Wirsung e delcoledoco da infiltrazione neoplastica.

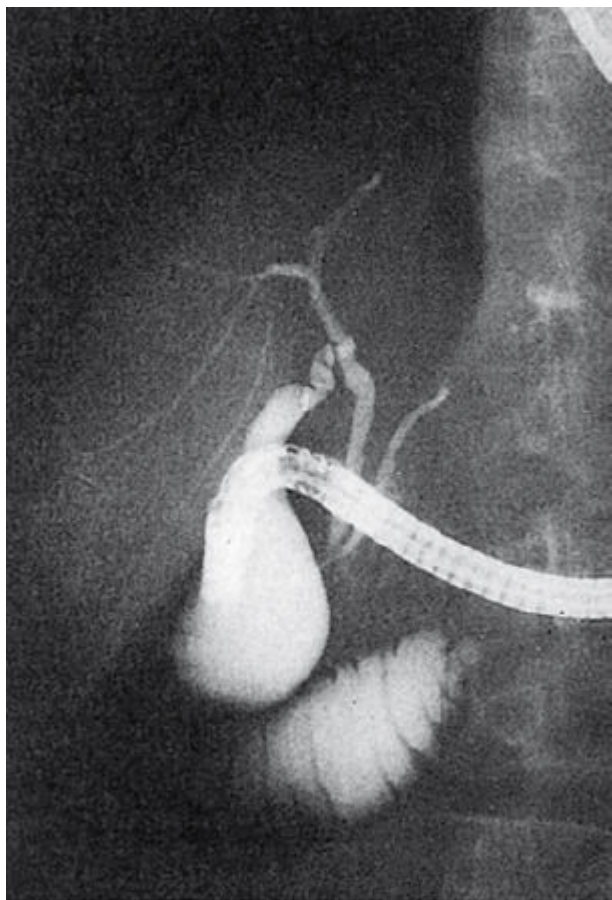


**Fig. 25.38.** ERCP: carcinoma del corpo del pancreas. Arresto del mdc a livello dell'istmo del pancreas; vie biliari non dilatate.

In ogni caso tale esame permette il dosaggio di alcuni marker tumorali, quali CEA,  $\alpha$ -fetoproteina e antigene oncofetale pancreatico, nel liquido di lavaggio del sistema duttale pancreatico.

■ **Altre indagini:** l'esame radiologico del tubo digerente con pasto baritato può mettere in evidenza segni indiretti della presenza di neoformazioni della testa pancreatico, quali l'allargamento della C duodenale e l'infiltrazione della parete del duodeno discendente ([Fig. 25.39](#)).



**Fig. 25.39.** Duodenografia ipotonica: evidente allargamento della C duodenale per presenza di neoformazione della testa del pancreas con infiltrazione della porzione discendente del duodeno.

L'utilizzo dell'arteriografia selettiva per la diagnosi di carcinoma del pancreas è stato pressoché abbandonato ed è attualmente riservato a rari casi in cui si sospettano altre lesioni associate o anomalie vascolari (insorgenza dell'arteria epatica dall'arteria mesenterica), che comportano variazioni della strategia chirurgica.

## Terapia

Una volta completata la stadiazione preoperatoria si stabilisce con valutazione collegiale, unendo le competenze di chirurghi, radiologi e oncologi dedicati, la strategia terapeutica più adeguata per ogni singolo caso.

In caso di malattia localizzata (stadio I-II) si opta per la chirurgia con intento radicale; solo in centri e pazienti selezionati si sceglie la strada della chemioterapia neoadiuvante seguita poi dalla chirurgia. Una volta condotto a termine l'intervento, in base al referto dell'esame istologico definitivo, si selezionano i pazienti da trattare con chemioterapia adiuvante.

Nei casi di malattia localmente avanzata (stadio III), previa acquisizione dell'indispensabile conferma citologica o istologica, i pazienti sono trattati con radio-chemioterapia allo scopo di ottenere un *downstaging*; al termine, il paziente viene ristadiato e quindi inviato al chirurgo se la malattia è in regressione; se la malattia rimane stabile, si può optare per la chemioterapia o seguire la strada dell'ablazione (percutanea o a cielo aperto) con radiofrequenza, seguita dalla chemioterapia.

Nei casi di malattia metastatica (stadio IV) o in quelli in stadio III che non hanno risposto al *downstaging* si può procedere alla seconda linea di chemioterapia.

L'elettroporazione irreversibile è una nuova tecnica ablativa che, nell'adenocarcinoma pancreatico in stadio avanzato, risulta essere fattibile e sicura.

Per quanto concerne la terapia chirurgica, la chirurgia pancreaticata, soprattutto quella di tipo resettivo, è una chirurgia complessa, talora di difficile esecuzione, e che pertanto necessita non solo dell'esperienza specifica del chirurgo, ma anche di un insieme di altre competenze (endoscopista, radiologo, citologo, endocrinologo) abituate a un lavoro interdisciplinare per risolvere i molteplici problemi diagnostici e terapeutici che questa patologia comporta. È una chirurgia che, grazie all'utilizzazione di molteplici nuovi supporti tecnologici, ha ridotto negli ultimi 15 anni la mortalità postoperatoria al 2%, dal 20% precedente.

Va peraltro sottolineato il fatto che tale significativa riduzione della mortalità è registrabile solo in quei centri in cui la chirurgia pancreaticata viene eseguita con frequenza; laddove viene eseguita sporadicamente, la mortalità postoperatoria permane ancora oggi elevata.

## ***Preparazione preoperatoria***

- I pazienti itterici devono raggiungere e mantenere un accettabile stato di equilibrio nutrizionale e di idratazione, utilizzando ogni supporto artificiale (NPT, NE) a disposizione.
- È necessario correggere prima dell'intervento (somministrando vitamina K e plasma fresco) ogni possibile coagulopatia o anemie secondarie all'epatopatia colestatica e/o a fonti emorragiche.
- Si deve porre particolare attenzione alla funzionalità cardiorespiratoria, adottando un'opportuna fisioterapia respiratoria.
- Se un paziente è in condizioni particolarmente gravi e presenta uno o più dei seguenti segni:
  - bilirubinemia assai elevata;
  - sepsi;
  - sindrome epatorenale;
  - insufficienza cardiorespiratoria (che si suppone possa rispondere al trattamento medico);
  - denutrizione grave.

Sarà opportuno procedere all'esecuzione di un drenaggio biliare decompressivo per via percutanea transepatica, che duri almeno 2 o 3 settimane, sino a ottenere uno stabile miglioramento delle condizioni generali.

## ***Terapia chirurgica***

La terapia chirurgica del carcinoma del pancreas può suddividersi in *radicale* e *palliativa*.

Si considerano come controindicazioni a una terapia chirurgica *radicale* la presenza di lesioni metastatiche e, secondo l'opinione di alcuni autori, l'età avanzata del paziente (> 75 anni).

Una lesione neoplastica viene invece ritenuta suscettibile di resezione radicale quando le seguenti strutture anatomiche appaiono libere da tumore:

- l'arteria epatica, in corrispondenza dell'origine dell'arteria gastroduodenale;
- la vena porta e la vena mesenterica superiore, nel tratto adiacente al processo uncinato del pancreas;
- l'arteria mesenterica superiore, quando decorre inferiormente al corpo del pancreas;

- i linfonodi locoregionali e il fegato.

Dati gli stretti rapporti del pancreas con la vena porta e i vasi mesenterici superiori, si comprende come queste strutture vengano interessate molto precocemente dal processo neoplastico; perciò solo il 20% circa dei tumori della testa del pancreas è asportabile con intenti di radicalità; tale percentuale scende ulteriormente nelle neoplasie del corpo e della coda.

Gli interventi chirurgici radicali di scelta sono i seguenti.

■ **Duodeno-cefalo-pancreasectomia (DCP, intervento di Whipple)** (Fig. 25.40): consiste nell'asportazione della testa del pancreas sino al suo istmo, duodeno, terzo distale dello stomaco, tratto distale del coledoco, colecisti, prima ansa digiunale e il maggior numero di linfonodi. Le possibilità di ricostruzione della continuità biliare, pancreatico e gastrointestinale sono molteplici (Fig. 25.41).



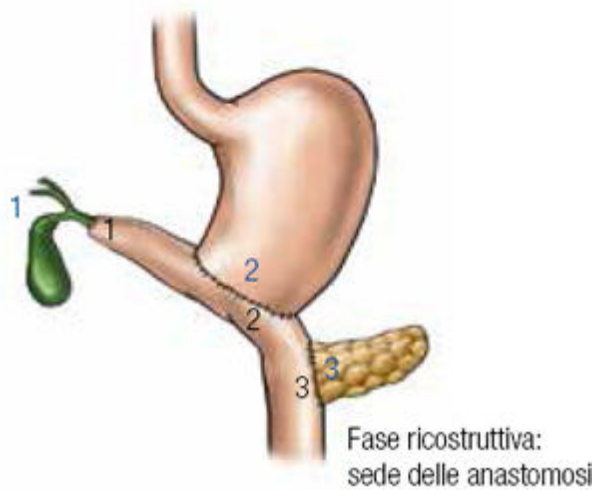
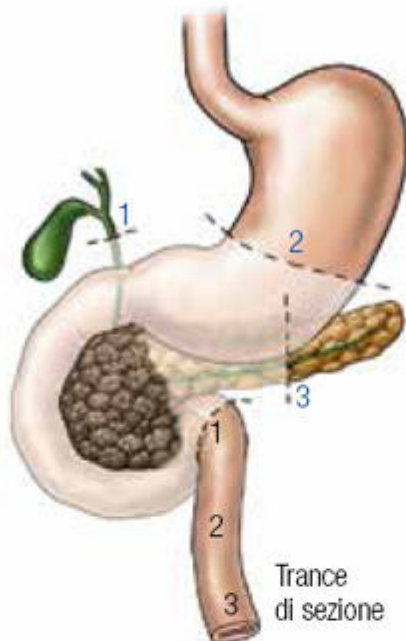


**Fig. 25.40.** Intervento di Whipple (duodeno-cefalo-pancreasectomia).

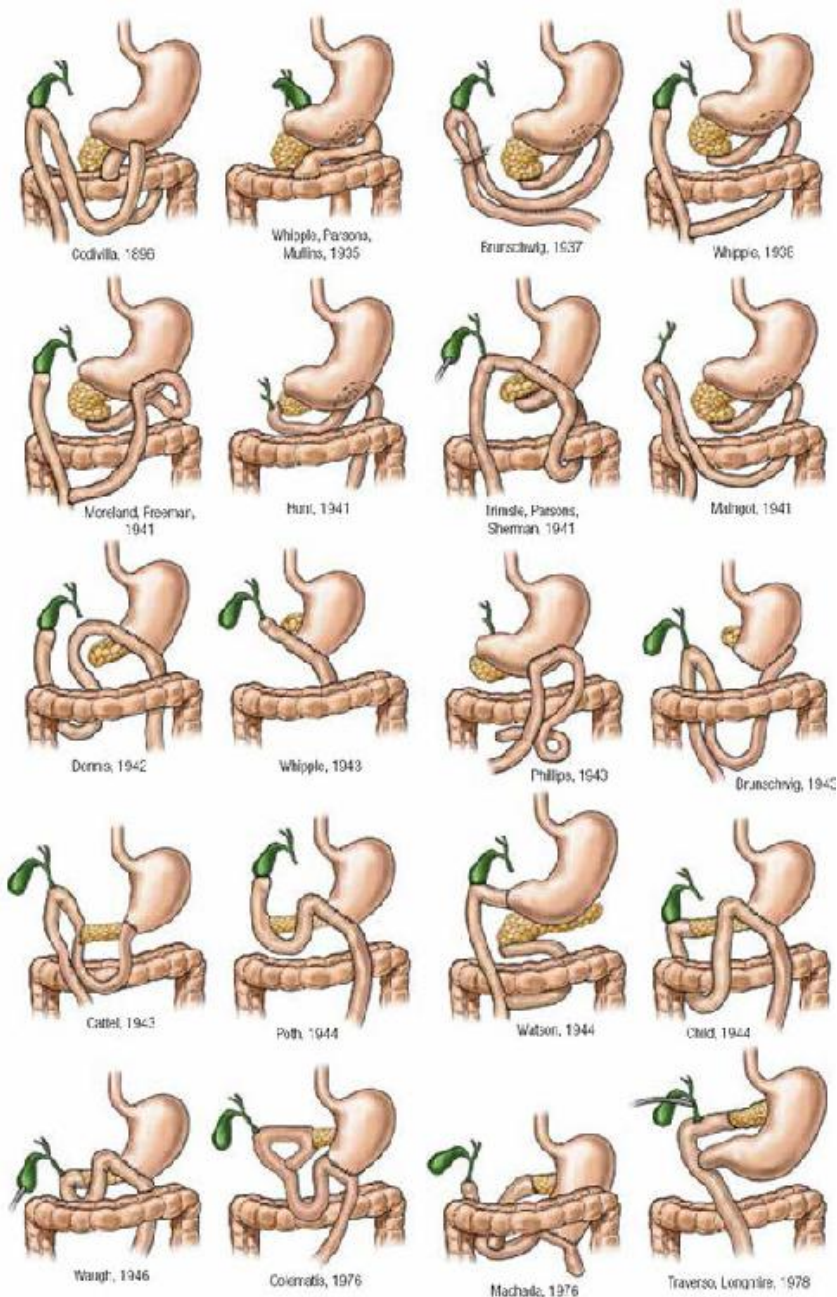


**Fig. 25.41.** Tecniche utilizzate per ricostruire la continuità bilio-pancreatico-digestiva e gastrointestinale.

■ **Pancreasectomia totale:** da attuarsi nei casi di carcinoma multicentrico.

Vi è stata una tendenza, negli anni più recenti, a una chirurgia più aggressiva nelle resezioni pancreatiche, che comporta ampie demolizioni, comprese le resezioni degli assi vascolari eventualmente infiltrati. Sebbene tale chirurgia possa avere

occasionalmente una sua giustificazione, non è stato dimostrato che essa consenta una maggiore sopravvivenza. Analogamente si può affermare che non esiste differenza significativa di sopravvivenza tra pazienti operati di pancreasectomia totale o DCP.

■ **Spleno-pancreasectomia distale:** per tumori del corpo e della coda.

In caso di lesioni non suscettibili di radicalità chirurgica, si prende in considerazione l'opportunità di eseguire una terapia *palliativa* (Fig. 25.42), consistente in interventi di derivazione delle vie biliari (*coledoco-duodenostomia* o *coledoco-digiunostomia*), per ovviare all'ittero ingravescente, e nel bypass digestivo in caso di stenosi duodenale o con effetto preventivo rispetto alla stenosi stessa (*gastro-digiunostomia*).



**Fig. 25.42.** Intervento di triplice bypass. (1) Gastro-digiunostomia (per superare l'occlusione duodenale); (2) colecisto-digiunostomia (per oltrepassare l'ostruzione coledocica); (3) digiuno-digiunostomia a valle dell'anastomosi biliodigestiva.

Sempre per ovviare all'ittero, in prima istanza si procede, quando possibile, al posizionamento di un'endoprotesi biliare durante ERCP, oppure al posizionamento di drenaggi biliari tipo esterno-interno durante colangiografia transepatica percutanea. L'endoprotesi biliare può essere utilizzata anche per ridurre l'ittero in pazienti che verranno poi sottoposti a DCP con intervento radicale.

Per quanto concerne gli altri sussidi terapeutici a disposizione, ci si può avvalere della *radioterapia*, preferibilmente associata alla *polichemioterapia* (metotrexato,

## Prognosi

La prognosi dell'adenocarcinoma pancreatico è infausta, con sopravvivenze che si aggirano intorno al 15% a un anno, 6% a 3 anni e 3% a 5 anni; naturalmente grande influenza prognostica hanno diversi fattori quali l'età al momento della diagnosi, lo stadio, la resecabilità. Mentre alcuni pazienti con carcinoma della testa sottoposti a resezione chirurgia radicale sopravvivono fino a 5 anni (intorno al 5-6%), ciò avviene più raramente nei portatori di carcinomi del corpo e della coda. La prognosi è ovviamente peggiore nei pazienti in cui la neoplasia è, già al momento della diagnosi, a uno stadio avanzato; anche dei pazienti che al momento della diagnosi sono a uno stadio iniziale (si riesce a diagnosticare in stadio I solo il 10% dei casi), solo il 40% vive per 6 mesi, il 20% per 1 anno e il 2% per 5 anni.

Negli ultimi anni un certo miglioramento nella prognosi si è osservato grazie all'utilizzo di protocolli chemioterapici con capecitabina e 5-fluorouracile.

Di recentissima introduzione nella pratica clinica è l'utilizzo delle microonde per ottenere la termoablazione di lesioni pancreatiche giudicate inoperabili con la chirurgia convenzionale (infiltrazione vascolare).

## Neoplasie intraduttali papillari mucinose

Descritte per la prima volta nel 1982 da autori giapponesi, le neoplasie intraduttali papillari mucinose (IPMN) costituiscono forme neoplastiche di definizione relativamente recente. Rappresentano il 20-30% delle neoplasie pancreatiche sottoposte a resezione chirurgica. Sono localizzate più frequentemente a livello della testa e del processo uncinato del pancreas.

Generalmente questi tumori insorgono in pazienti anziani, con leggera prevalenza nel sesso maschile, anche se la diffusione delle indagini di imaging e l'esperienza acquisita ne consente la rilevazione anche in pazienti relativamente più giovani e asintomatici. Sono caratterizzate dalla proliferazione delle cellule intraduttali produttori mucina, all'interno del dotto principale o dei dotti secondari, o di entrambi. Il risultato è la dilatazione dei dotti interessati o la loro ostruzione, con una sintomatologia, quando presente, caratterizzata da attacchi ricorrenti di pancreatite acuta ostruttiva. La produzione di muco può essere così abbondante da essere visibile durante l'esame endoscopico mentre fuoriesce dall'ampolla di Vater.

Le IPMN sulla base della localizzazione vengono distinte in tre sottotipi:

- IPMN del dotto principale, quando la dilatazione interessa il dotto pancreatico principale, con un coinvolgimento che può essere diffuso o segmentario;
- IPMN dei dotti periferici, quando la dilatazione interessa i dotti pancreatici secondari, con interessamento uni- o multifocale;
- IPMN di tipo misto, se la dilatazione interessa sia il dotto principale sia quelli secondari.

Le IPMN hanno un'aggressività biologica molto ampia, da benigna a francamente maligna. Una IPMN può essere istologicamente classificata come benigna, borderline, maligna. Le IPMN possono inoltre essere classificate in quattro sottotipi diversi a seconda dell'epitelio di cui sono composte le proiezioni papillari: tipo gastrico, tipo intestinale (più frequente), tipo pancreato-biliare, tipo oncocitico. Le neoplasie del dotto principale sono a più alto potenziale aggressivo, con una percentuale di carcinoma invasivo intorno al 40-50% (displasia severa in un altro 20%). Quelle dei dotti pancreatici secondari hanno un potenziale aggressivo basso-medio (evoluzione maligna approssimativamente del 20%). La degenerazione in senso maligno è tipica nel carcinoma di tipo colloide, una neoplasia maligna ma a comportamento biologico meno aggressivo rispetto al classico adenocarcinoma duttale.

Anche questi tumori sono classificati in base al livello di atipia cellulare che esibiscono: adenoma, tumore *borderline*, carcinoma *in situ*, carcinoma invasivo.

Secondo le ultime linee guida per la gestione delle IPMN, la caratterizzazione morfologica delle IPMN richiede una RM con colangio-pancreatografia; le caratteristiche radiologiche correlate a un più probabile comportamento maligno sono:

- lesione cistica > 3 cm;
- ispessimento della parete cistica (ipercaptante mdc);
- componente solida nel contesto della lesione cistica che prende mdc (la presenza di nodulo non captante mdc comporta allerta per malignità);
- dilatazione del dotto principale  $\geq 10$  mm (tra 5 e 9 mm è considerata dilatazione patologica caratteristica di allerta per malignità).

Il ruolo dell'ecoendoscopia con agoaspirato rimane fondamentale, soprattutto nei casi dubbi (possibilità di eseguire esame citologico per escludere o meno la presenza di displasia, capacità più accurata della RM nel determinare la presenza di noduli murali anche piccoli; tale capacità può essere amplificata dall'iniezione di mdc ev).

Per tutti i pazienti con IPMN del dotto principale, che non hanno controindicazioni all'intervento, la terapia di scelta è la resezione chirurgica. Nelle forme con dilatazione diffusa che interessa tutta la ghiandola la pancreasectomia totale è l'intervento di scelta. Negli altri casi si limita la resezione al tratto di ghiandola interessato (pancreasectomia sinistra, DCP). Nei pazienti con IPMN dei dotti periferici invece la decisione chirurgica va attentamente pesata; è possibile eseguire uno stretto follow-up e riservare l'opzione chirurgica ai pazienti candidabili all'intervento e che presentino lesioni con caratteristiche dubbie (vedi sopra), o con atipie cellulari ad alto grado nell'agoaspirato.

La prognosi dipende ovviamente dal tipo di IPMN e dalla possibilità di resecare laddove indicato. Anche le caratteristiche anatomo-patologiche influenzano la prognosi, essendo il sottotipo gastrico quello a prognosi più benigna rispetto a quelli intestinale, pancreato-biliare e oncocitico.

Particolare attenzione deve essere inoltre posta alla possibile insorgenza di adenocarcinomi duttali sincroni e di tumori extrapancreatici, in particolare del colon.

## Tumori cistici del pancreas

I tumori cistici del pancreas, *cistoadenomi* e *cistoadenocarcinomi*, si presentano solitamente con sintomi del tutto simili al carcinoma, quali *dolore addominale*, *ittero* da compressione del coledoco, se la localizzazione è cefalica, *tumefazione palpabile* in epigastrio o in ipocondrio sinistro. Vengono diagnosticati per mezzo dell'*ecografia*; una maggior accuratezza diagnostica richiede l'utilizzo della *TC*.

■ **Cistoadenomi:** possono essere classificati in cistoadenomi sierosi e mucinosi.

I *cistoadenomi sierosi*, detti anche *adenomi microcistici*, sono lesioni cistiche, multiloculari, capsulate, costituite da concamerazioni multiple, di dimensioni ridotte, aventi un diametro medio di 2 cm. Al taglio tale lesione ha un caratteristico aspetto spongioso. La natura multicistica della lesione viene solitamente evidenziata sia dall'*ecografia* sia dalla *TC* (Fig. 25.43), che può rivelare anche la presenza di piccole calcificazioni intracistiche. Il tessuto che riveste internamente le concamerazioni è epiteliale, piatto o cubico, disposto in un unico strato e privo di potenzialità maligne (Fig. 25.44). Il cistoadenoma sieroso tipico e asintomatico non necessita di alcun trattamento; la semplice osservazione costituisce l'opzione di scelta. La terapia chirurgica si rende necessaria solo per i pazienti sintomatici o in caso di dubbio diagnostico rispetto al cistoadenoma mucinoso o ad altre lesioni potenzialmente o francamente maligne. Deve essere comunque attentamente valutato il rischio chirurgico per asportare



una patologia benigna.

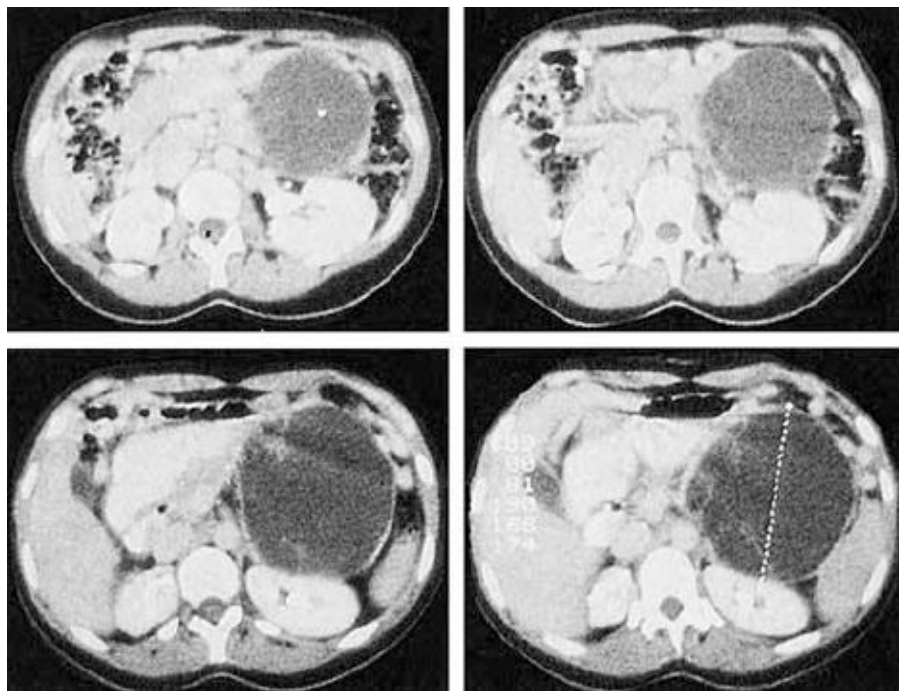


**Fig. 25.43.** TC: cistoadenoma sieroso pancreatico. Voluminosa neoformazione ipodensa della coda del pancreas che comprime e disloca la milza, il rene destro e le anse intestinali.

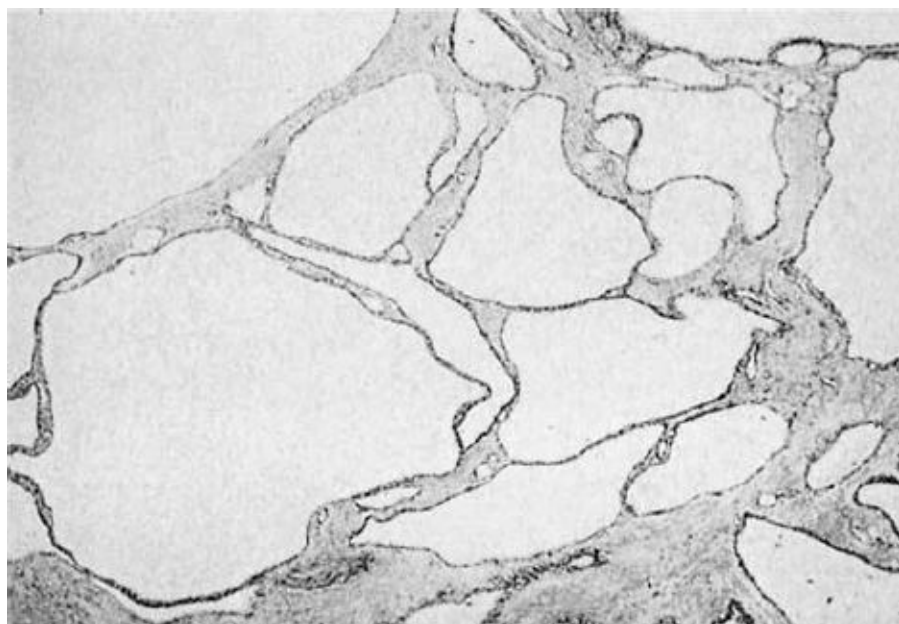


**Fig. 25.44.** Quadro istologico di cistoadenoma sieroso pancreatico. Il parenchima pancreatico è ridotto a sottili tralci per la presenza di “grandi laghi” sierosi.

I *cistoadenomi mucinosi*, detti anche *macrocistici*, più frequenti nel sesso femminile, sono lesioni uniloculari o, più spesso, multiloculari, aventi una parete costellata di vegetazioni a carattere villosa che si proiettano nel lume delle cavità. Il loro aspetto è caratteristico all’esame TC ([Fig. 25.45](#)).

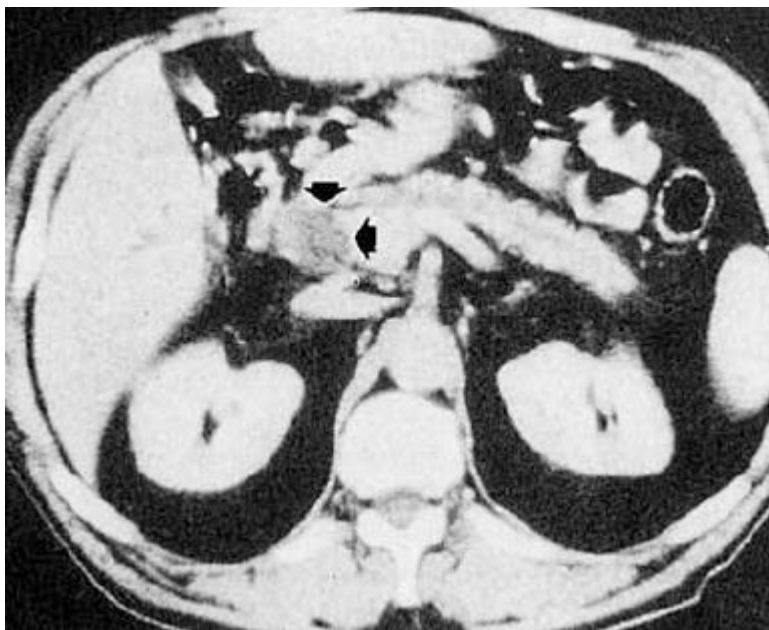


**Fig. 25.45.** TC: cistoadenoma mucinoso del pancreas. Ingrandimento della testa pancreaticca (frecche) per presenza di neoformazione ipodensa che condiziona la dilatazione del dotto di Wirsung.

Le cisti hanno un diametro compreso tra 2 e 20 cm e contengono mucina.

L’epitelio che riveste le cavità è costituito da cellule globose, ricche di muco, intercalate a cellule cilindriche, spesso disposte in formazioni papillomatose intracistiche ([Fig. 25.46](#)). Caratteristica peculiare di questo tumore è la presenza di uno stroma ovarico a livello della capsula. Le cellule epiteliali neoplastiche formano una o più cisti contenenti un fluido viscoso, ricco di muco, tipicamente non comunicanti con il dotto pancreatico principale. Questa neoplasia può essere benigna (cistoadenoma mucinoso), a malignità intermedia (cistoadenoma mucinoso con displasia lieve o moderata) o francamente maligna (cistadenocarcinoma mucinoso). È generalmente accettato che tutti i tumori produttori mucina siano



potenzialmente maligni, dal momento che è stata documentata la possibilità di progressione delle forme benigne fino al carcinoma invasivo (sequenza adenoma, tumore *borderline*, carcinoma *in situ*, carcinoma invasivo) basata sul grado di atipia citologica e strutturale delle cellule epiteliali. La diagnosi differenziale con il cistoadenoma sieroso macrocistico e altre patologie cistiche benigne e maligne del pancreas si basa sulle indagini morfologiche riportate sopra.



**Fig. 25.46.** Quadro istologico di cistoadenoma mucinoso del pancreas. Nel contesto dell'epitelio ghiandolare e dello stroma sono presenti "gocce" di mucina.

La terapia di questo tumore è quindi essenzialmente chirurgica e consiste nell'asportazione della porzione di ghiandola contenente la lesione. La guarigione è garantita per le lesioni benigne, *borderline* e anche per le forme maligne, a patto che non abbiano ancora superato i limiti della capsula del tumore.

### **Tumore solido pseudopapillare**

È una neoplasia rara (1-2% dei tumori esocrini), a bassa malignità, con spiccata predilezione per le donne in giovane età. Macroscopicamente è una neoformazione solida, rotondo-ovalare, di dimensioni variabili da 2 a 20 cm, ben circoscritta; ha un decorso in genere indolente, con bassa aggressività biologica. È composto da una massa solida che può mostrare una degenerazione cistica ed emorragie intracistiche. L'insorgenza in donne giovani ha suggerito una relazione con gli ormoni sessuali femminili che, tuttavia, non è mai stata

definitivamente confermata. È conosciuto con diversi nomi: tumore solido papillare, tumore cistico papillare, tumore solido cistico, e neoplasia epiteliale solida, cistica e papillare. La diagnosi è radiologica (ecografia, TC, RM), anche se non è sempre facile la diagnosi differenziale con altre lesioni cistiche del pancreas. La terapia di scelta è chirurgica e consiste nella resezione pancreatica con asportazione radicale della neoplasia. In un piccolo numero di pazienti è possibile riscontrare, al momento della diagnosi, un quadro di invasione locale o la presenza di metastasi a distanza.

Anche in questi casi è comunque indicata una terapia chirurgica aggressiva, se tecnicamente possibile, perché può prolungare la sopravvivenza. La recidiva del tumore dopo resezione del primitivo è un evento raro ma possibile. Anche in questo caso è auspicabile un intervento chirurgico ogniqualvolta possibile. L'efficacia della chemioterapia e/o radioterapia non è conosciuta a causa di un'esperienza molto limitata.

Una lunga sopravvivenza è stata riportata anche in presenza di metastasi a distanza.

## **Tumori della papilla**

In tale gruppo vengono comprese sia le neoplasie proprie della papilla di Vater sia quelle dell'ampolla, aventi origine a livello della confluenza del coledoco con il dotto di Wirsung. Tale area corrisponde, come è noto, a una zona di transizione, dove si incontrano tre mucose differenti, e cioè la coledocica, la duodenale e quella del Wirsung.

L'adenocarcinoma dell'ampolla di Vater rappresenta il 10% circa dei processi neoplastici ostruenti la via biliare principale. Il tumore cresce lentamente e metastatizza con maggiore lentezza rispetto al carcinoma pancreatico.

I sintomi sono molto simili a quelli presenti in caso di carcinoma della testa del pancreas, benché la perdita di peso e il dolore siano in genere meno marcati. L'ittero ostruttivo è di tipo ingravescente e compare precocemente; ciò spiega perché questo tipo di neoplasia venga spesso diagnosticato quando è ancora entro i limiti della curabilità chirurgica.

Le feci spesso contengono sangue occulto, proveniente dalla neoplasia ulcerata; non di rado si associa steatorrea, perché l'ostruzione interessa non solo il coledoco, ma anche il Wirsung, impedendo quindi l'afflusso regolare nel duodeno delle secrezioni pancreatiche (benché, solitamente, una parte dei fermenti pancreatici possa raggiungere il tubo gastroenterico tramite il dotto di Santorini).

Una radiografia del tubo gastroenterico con pasto baritato rivela, a livello duodenale, una massa intraluminale di aspetto polipoidale, e la lesione può essere ben visualizzata (e biopsiata) nel corso di un'esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS) o di un'ecoendoscopia.

La terapia di scelta consiste in una duodeno-cefalo-pancreasectomia, analogamente al carcinoma del pancreas.

Se la lesione è piccola, circoscritta e non ha invaso il pancreas, e il paziente è troppo defedato per essere sottoposto al complesso intervento di duodeno-cefalo-pancreasectomia, può essere sufficiente l'exeresi della neoplasia (ampullectomia) per via transduodenale.

La sopravvivenza a 5 anni, dopo intervento di exeresi, è del 35% circa.

## **Tumori neuroendocrini del pancreas**

I tumori neuroendocrini sono un gruppo eterogeneo di lesioni che originano dalla componente endocrina del pancreas. Possono essere sporadici (senza familiarità, più comuni) o associati a sindromi genetiche. Possono inoltre produrre ormoni in quota variabile, e in base alla produzione ormonale vengono distinti in due gruppi: funzionanti e non funzionanti. Anche dal punto di vista biologico i neuroendocrini possono essere distinti in ben differenziati (G1/G2, includono il 90% delle lesioni, possono avere comportamento variabile non prevedibile cito- o istologicamente) e carcinomi neuroendocrini scarsamente differenziati (G3, neoplasie maligne), a prognosi decisamente più sfavorevole.

La maggior parte delle neoplasie neuroendocrine appare come masse rotondeggianti o ovalari, ben vascolarizzate. A volte, però, hanno caratteristiche atipiche, rendendo difficoltosa la diagnosi differenziale con l'adenocarcinoma duttale. Rarissimo l'esordio con morfologia cistica. La TC con mdc e la RM con mdc permettono una buona definizione di queste neoplasie; anche l'ecoendoscopia è utile per le piccole neoplasie cefalo-pancreatiche. La scintigrafia con analoghi della somatostatina (octreoscan) si basa sull'elevata espressione di recettori per la somatostatina sulle cellule delle neoplasie neuroendocrine, ed è molto utile per l'identificazione sia del tumore primitivo sia delle eventuali metastasi. Attualmente l'octreoscan è stato sostituito dalla PET con Gallio-68 (il gallio viene utilizzato per marcare gli analoghi della somatostatina), poiché l'accoppiamento con la TC permette di ottenere immagini molto dettagliate, e la risoluzione della PET-TC è maggiore rispetto a quella dell'octreoscan.

La stadiazione europea delle neoplasie neuroendocrine prevede quattro stadi:

- *stadio I*: la neoplasia ha < 2 cm di diametro ed è confinata al pancreas (no linfonodi, no metastasi);
- *stadio IIA*: diametro tra 2 e 4 cm, senza linfonodi né metastasi a distanza;
- *stadio IIB*: diametro > 4 cm o invasione della via biliare principale o del duodeno ma senza linfonodi né metastasi;
- *stadio IIIA*: la neoplasia ha infiltrato gli organi o i vasi intorno al pancreas ma senza metastasi a distanza;
- *stadio IIIB*: la neoplasia ha dato metastasi ai linfonodi locoregionali ma non metastasi a distanza;
- *stadio IV*: metastasi a distanza.

Gli stadi I, IIA e IIB comprendono le neoplasie localizzate, gli stadi IIIA e IIIB quelle localmente avanzate, lo stadio IV quelle metastatiche.

## Tumori neuroendocrini funzionanti

Le cellule endocrinosecernenti appartenenti al sistema APUD sono distribuite lungo tutto il tubo gastroenterico; i tumori pancreatici insulari derivano da questo sistema e sono in grado di secernere praticamente ogni tipo di ormone di natura polipeptidica attualmente noto.

Sino a oggi sono state descritte almeno nove sindromi cliniche differenti caratterizzate dalla presenza di tumori pancreatici insulari ormonosecernenti, alcuni dei quali ectopici rispetto alla sede pancreatica. Gli ormoni responsabili delle sindromi sono stati identificati: insulina (insulinoma), gastrina (gastrinoma o sindrome di Zollinger-Ellison), VIP – Vasoactive Intestinal Polypeptide – (sindrome WDHA), glucagone (glucagonoma), ACTH (sindrome da ACTH ectopico), MSH (iperpigmentazione), PTH (iperparatiroidismo ectopico), 5-idrossitriptamina (sindrome da carcinoide), somatostatina (somatostatinoma). Oltre ai tumori ormonosecernenti (“funzionanti”), sono da ricordare quelli “non funzionanti”, che non determinano la comparsa di sintomi endocrini, ma di sintomi aspecifici, dovuti alla crescita della neoplasia o alla presenza di metastasi a distanza (dolore addominale, ittero ecc.). Nella [Tabella 25.15](#) sono riportate alcune delle caratteristiche dei tumori endocrini di maggiore rilevanza clinica.

**Tab. 25.15.** Classificazione e caratteristiche dei tumori endocrini del pancreas.

| Nome (sinonimo)                                                                            | Sintomi                                                                               | Ormone responsabile | Altri ormoni presenti                               | Frequenza di malignità (%) | Localizzazione extrapancreatica           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------|
| Insulinoma<br>(tumore secernente insulina)                                                 | Iperglicemia a digiuno                                                                | Insulina            | Poli-peptide pancreatico, glucagone                 | < 10                       | 1% retinopatia, ipodensità di Meckel      |
| Gastrinoma<br>(tumore secernente gastrina, tumore ulcero-genico)                           | Ipersecrezione gastrica, ulcera ricorrenti, steatorrea, sindrome di Zollinger-Ellison | Gastrina            | Poli-peptide pancreatico, insulina, glucagone, ACTH | > 90                       | Frequente (cucchiara, antri)              |
| Apudoma<br>(tumore secernente ormone VIP, sindrome di Verner-Morrison, colera pancreatico) | Diarrea acquosa, ipopotassiemia, ipersecrezione gastrica                              | VIP                 | Poli-peptide pancreatico, glucagone                 | 75                         | Frequente (neuroblastoma, ganglioneuroma) |
| Glucagonoma<br>(tumore secernente glucagone)                                               | Eritema migrante, diabete mellito, anemia                                             | Glucagone           | Poli-peptide pancreatico, somatostatina, insulina   | 75                         | Rara                                      |
| Somatostatinaoma<br>(tumore secernente somatostatina)                                      | Diabete mellito, steatorrea, coliciliasi, ipersecrezione gastrica                     | Somatostatina       | Poli-peptide pancreatico, insulina, calcitonina     | 50                         | Frequente (cucchiara)                     |

È stato anche osservato che lo stesso tumore può secernere in modo sequenziale un discreto numero di ormoni differenti in un periodo di diversi anni. È verosimile che, in un prossimo futuro, si possano identificare nuovi ormoni responsabili di nuove sindromi.

I tumori endocrini del pancreas sono neoplasie relativamente rare e rappresentano circa l'1-2% di tutti i tumori pancreatici. La loro frequenza è difficilmente valutabile, dal momento che molti di essi non si manifestano clinicamente o vengono misconosciuti.

Dati provenienti da serie autoptiche hanno riportato incidenze variabili fra 0,4 e 1,5%. Le lesioni riscontrate durante l'esame autoptico hanno in genere dimensioni minori rispetto a quelle che si osservano nelle casistiche cliniche; ciò indica che molte rimangono a uno stadio subclinico senza evolvere in malattia sistemica. I tumori endocrini del pancreas insorgono generalmente negli adulti, oltre i 40 anni, e sono leggermente più frequenti nelle donne.

## Insulinoma

È uno dei tumori endocrini pancreatici più frequenti; può insorgere a tutte le età; non ha preferenze di sesso. Nella maggior parte dei casi è unico e benigno (85%). I carcinomi sono diagnosticabili solo sulla base di aspetti di infiltrazione locale o metastasi a distanza. Le lesioni solitarie sono rappresentate da noduli di circa 2 cm, capsulati, di colore rosso chiaro, posti in qualche regione del pancreas. Istologicamente, i tumori benigni sembrano isole pancreatiche giganti, essendo mantenuti l'aspetto cordonale e l'orientamento vascolare delle cellule. Le lesioni maligne non mostrano maggiore evidenza di anaplasia e possono essere anch'esse capsulate. Trae origine dalle cellule insulari  $\beta$  e produce insulina in modo autonomo, sganciato cioè da ogni meccanismo di feedback glicemico. Si possono distinguere manifestazioni cliniche cosiddette "maggiori" e sintomi "minori", che possono essere spiegati da alterazioni fisiopatologiche secondarie all'iperinsulinemia e all'ipoglicemia conseguente (Tab.

**Tab. 25.16.** Segni e sintomi nei pazienti con insulinoma.**Segni e sintomi**

Perdita di coscienza  
 Stato confusionale  
 Affaticamento e spossatezza  
 Coma profondo  
 Sudorazione  
 Sonnolenza e torpore  
 Sensazione di testa leggera e vuota  
 Disturbi visivi  
 Annesia  
 Convulsioni cloniche  
 Turbe del comportamento  
 Emicrania  
 Tremori  
 Fame intensa  
 Segno di Babinski positivo  
 Parestesie  
 Irritabilità  
 Emiplegia transitoria  
 Dolori addominali  
 Palpitazioni

Il paziente spesso lamenta l'insorgenza, al minimo sforzo, di una marcata debolezza muscolare; sono frequenti episodi lipotimici, fini tremori alle estremità e vertigini. Caratteristico è poi il bisogno parossistico e spasmodico, manifestato dal paziente soprattutto nelle ore notturne, di ingerire cibo, preceduto da dolori crampiformi da fame. Non rara è la comparsa di cefalee, parestesie e disturbi dell'accomodazione.

Tutte queste manifestazioni cliniche, incostanti e non patognomoniche, si identificano con i cosiddetti sintomi "minori". Tra le manifestazioni "maggiori" la più tipica è senz'altro l'instabilità emotiva, spesso associata a un comportamento bizzarro, inadeguato alle situazioni contingenti; a volte il paziente può essere erroneamente trattato come un malato psichiatrico. Possono inoltre comparire crisi convulsive, solitamente generalizzate e solo di rado focali; tali crisi non si differenziano clinicamente dai classici attacchi epilettici, benché siano insensibili alle comuni terapie antiepilettiche.

Ancora, va annoverata l'insorgenza, graduale o improvvisa, di sindromi da deficit motorio, quali mono- ed emiplegie.

Tali manifestazioni compaiono a digiuno, o dopo sforzi fisici intensi, quando all'ipoglicemia patologica (da iperincrezione insulinica) si somma quella fisiologica.

Assai temibile è l'insorgenza, per lo più notturna, di coma

ipoglicemico, che si risolve prontamente con la somministrazione per os di zuccheri a rapida assimilazione.

La dimostrazione di bassi livelli sierici di glucosio (glicemia  $< 50$  mg/dL), associati a iperinsulinemia, è di per sé diagnostica; risulta certamente utile eseguire i dosaggi su più campioni di sangue, prelevati nel periodo postprandiale.

Il riscontro di livelli notevolmente elevati di insulina deve far sospettare una neoplasia di natura maligna, con possibili localizzazioni metastatiche al fegato, che in tali condizioni non è più in grado di catabolizzare l'eccesso di insulina presente in circolo.

Il dosaggio della proinsulina (insulina + peptide C) è assai utile per una diagnosi di precisione; essa nel soggetto normale non supera il 25% della quota totale di insulina circolante, mentre, in caso di insulinoma, raggiunge il 50-75% della stessa.

La diagnosi topografica è essenziale, ma può rivelarsi difficile; in circa il 10% dei casi, il tumore è così piccolo da non poter essere evidenziato nemmeno da un'ecografia intraoperatoria, effettuata nel corso di una laparotomia esplorativa. L'arteriografia selettiva preoperatoria (Fig. 25.47) visualizza il 50% circa degli insulinomi, ma sono frequenti i falsi positivi; anche la TC offre scarsi risultati.

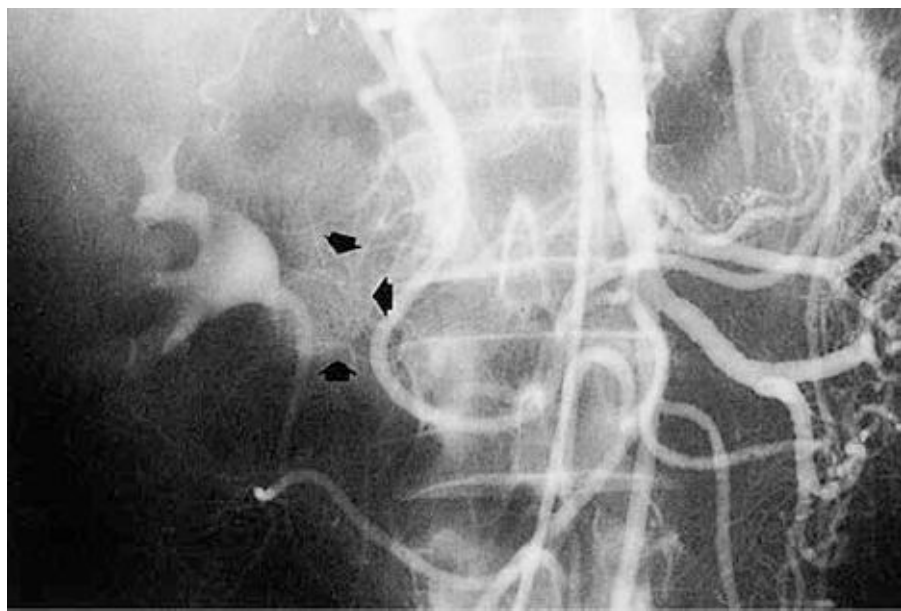


**Fig. 25.47.** Arteriografia selettiva del tripode celiaco: a livello della testa del pancreas è presente un'alterazione patologica della vascolarizzazione arteriosa (frecce) indicante la presenza di un tumore del pancreas endocrino.

La terapia chirurgica deve essere proposta il più precocemente possibile, poiché



attacchi ipoglicemici ripetuti possono causare, nel tempo, danni cerebrali permanenti; da non sottovalutare poi la possibilità, sempre incombente, di una trasformazione maligna della neoplasia. Al tavolo operatorio è d'obbligo procedere a una palpazione accurata del pancreas, avente lo scopo, oltre che di localizzare il tumore, di escludere una multifocalità della neoplasia.

Il trattamento medico, che si basa principalmente sulla somatostatina (ormone inibitorio per eccellenza) e sulla streptozotocina (chemioterapico di scelta nei tumori endocrini maligni), deve essere riservato alle lesioni chirurgicamente incurabili.

Una volta individuata la sede esatta del tumore, si procede alla sua enucleo-resezione, qualora si tratti di una neoplasia localizzata in superficie, capsulata e di dimensioni relativamente modeste (diametro < 2-3 cm). Nel caso in cui il tumore sia situato in profondità, e quindi difficilmente enucleabile in modo adeguato, si procede a una resezione parziale della ghiandola, che sarà in funzione della sede della neoplasia: duodeno-cefalo-pancreasectomia, se localizzata alla testa del pancreas; resezione corpo-caudale, se situata a livello del corpo o della coda. In quei casi, relativamente rari (15% circa), in cui sia ispettivamente sia palpatariamente non si reperta alcun segno di neoplasia, può essere utile determinare intraoperatoriamente le concentrazioni di insulina a livello della vena splenica e della porta, per valutare dove far cadere la trancia di sezione.

Esiste una ridotta percentuale di pazienti in cui la causa dell'iperinsulinismo è un'iperplasia insulare focale, multifocale o diffusa (nesidioblastosi); è però discutibile che, almeno nell'adulto, la sola iperplasia possa essere causa di iperinsulinismo.

Tale eventualità è invece di più frequente riscontro nei bambini al di sotto dei 2 anni di età (nesidioblastosi neonatale) e necessita di una diagnosi precoce.

L'affezione in genere tende a regredire spontaneamente con il passare degli anni e si avvale della sola terapia medica nella stragrande maggioranza dei casi; laddove questa risulti inefficace, si pone l'indicazione alla pancreasectomia subtotale.

## Vipoma

Si tratta di una sindrome con diverse altre denominazioni.

■ **WDHA:** equivalente alle iniziali dei termini inglesi che illustrano i sintomi classici della sindrome (Water Diarrhea, Hypokaliemia, Achlorydria).

■ **WDHH:** termine derivato dal precedente, in cui la "A" (Achlorydria) è stata sostituita con "H" (Hypocloridria), poiché si è avuto modo di osservare che non sempre l'acido cloridrico è completamente assente dal succo gastrico.

■ **Sindrome di Verner-Morrison:** dagli autori che, per primi, individuarono una connessione eziologica tra i sintomi suddetti.

■ **Colera endocrino pancreatico:** avente un significato del tutto analogo al precedente.

■ **Vipoma:** termine indicante la causa anatomo-patologica



responsabile della sintomatologia, ossia un tumore endocrino pancreatico, originato da cellule insulari non- $\beta$ , secernenti il VIP.

■ **WDS (Water Diarrhea Syndrome):** presuppone come unico elemento sintomatologico caratteristico la diarrea acquosa.

Il vipoma insorge più di frequente in soggetti di sesso femminile, di età compresa tra i 30 e i 40 anni; nell'80-85% dei casi è unico, spesso localizzato alla coda del pancreas; il 50-60% delle neoplasie è di tipo maligno, e tre quarti di queste, al momento dell'esplorazione chirurgica, hanno già dato metastasi. Gli effetti biologici del VIP, accuratamente studiati, per ora, solo in alcune specie animali, si possono così riassumere:

- modificazione del trasporto idroelettrolitico attraverso la parete digiunale, con conseguente ipersecrezione di acqua ed elettroliti nel lume intestinale, e malassorbimento degli stessi;
- inibizione assoluta o parziale della secrezione gastrica acida;
- vasodilatazione (evidenziata clinicamente dal flushing cutaneo);
- aumento della secrezione biliare di bicarbonati.

La sindrome è caratterizzata da una profusa diarrea acquosa, che comporta una cospicua perdita di potassio, sodio, acqua, bicarbonati e magnesio.

Durante gli episodi acuti, il volume fecale può raggiungere 5-10 L/die, con una perdita giornaliera di circa 300 mEq di potassio. L'ipopotassiemia che ne deriva può comportare l'insorgenza di aritmie cardiache, crampi muscolari generalizzati, astenia, dolori addominali diffusi (per turbe della peristalsi) e danni tubulari renali (tubulopatia ipopotassiemica). L'ipomagnesiemia concomitante, inoltre, può favorire la comparsa di turbe psichiche. Frequente è poi il riscontro di un'acidosi metabolica, conseguente alla perdita di bicarbonati. La massiva perdita idroelettrolitica è responsabile dell'aspetto assunto dal paziente, disidratato e cachettico; sul piano fisiopatologico, può condurre all'insufficienza renale (inizialmente solo funzionale) e allo scompenso cardiaco.

Possono inoltre essere associate altre turbe elettrolitiche, quali l'ipofosfatemia e l'ipercalcemia; è inoltre frequente riscontrare, in questi pazienti, un'alterata tolleranza al glucosio, in probabile rapporto con l'ipopotassiemia.

Per la formulazione di un'esatta diagnosi topografica preoperatoria, si fa ricorso all'angiografia selettiva.

Benché non sempre sia possibile procedere alla resezione completa del tumore, l'asportazione della maggior parte di questo può alleviare la sintomatologia nel 40% dei casi circa; pur tuttavia, in questi pazienti, la sopravvivenza media non

supera l'anno di vita. Qualora non si riuscisse a identificare l'esatta ubicazione della neoplasia, si può ugualmente procedere a una resezione distale della ghiandola; in caso di persistenza della sintomatologia, può essere di una qualche utilità l'impiego dei corticosteroidi o dell'indometacina. Anche la streptozotocina si è rivelata in grado di indurre remissioni della sintomatologia in parecchi casi; la sua nefrotossicità, però, ne limita considerevolmente l'impiego. Come per l'insulinoma, anche per il vipoma è apparsa efficace la somministrazione di somatostatina, la quale, oltre a diminuire la secrezione di VIP, controlla la diarrea e, in alcuni casi, riduce le dimensioni del tumore.

## Glucagonoma

Si tratta di un tumore rarissimo, quasi sempre (75% circa) maligno, localizzato in prevalenza al corpo e alla coda del pancreas; origina dalle cellule insulari  $\alpha$ , deputate alla secrezione di glucagone.

La sintomatologia (Tab. 25.17) è relativamente eterogenea, poiché a un interessamento della cute e delle mucose si può associare l'insorgenza di diabete mellito, solitamente di entità modesta, e di uno stato cachettico, di cui è responsabile la sottrazione alla protidosintesi degli aminoacidi, che vengono invece impiegati per la gliconeogenesi. Frequente è poi la comparsa, su basi patogenetiche non note, di una sindrome depressiva, di diarrea con malassorbimento e di trombosi agli arti inferiori.

**Tab. 25.17.** Sindrome da glucagonoma.

|                                               |             |
|-----------------------------------------------|-------------|
| Sesso                                         | F:M = 1,3:1 |
| Età (media in anni)                           |             |
| – Femmine                                     | 50          |
| – Maschi                                      | 58          |
|                                               | %           |
| Diabete o alterato test di tolleranza al gl94 |             |
| Iperglucagonemia marcata                      | 100         |
| Rash cutanei                                  | 80          |
| Glossiti                                      | 80          |
| Anemia normocitica normocromica               | 90          |
| Calo ponderale >4,5 kg                        | 91          |
| Patologia                                     |             |
| – Benigna                                     | 29          |
| – Maligna                                     | 71          |
| Reperti meno comuni                           |             |
| – Ipoaminoacidemia                            | 4           |
| – Trombosi                                    | 3           |
| – Diarrea                                     | 2           |
| – Alterazioni della psiche                    | 2           |
| – Alterazioni neurologiche                    | 1           |
| – Scotomi                                     | ?           |
| – Associazione con sindrome MEN 1             | ?           |
| – Ipocolesterolemia                           | ?           |

L'aspetto sintomatologico più caratteristico è comunque quello relativo alla "sindrome cutaneo-mucosa", che comprende: lesioni agli angoli della rima orale (cheilite angolare) e in corrispondenza delle narici; distrofie ungueali e a carico degli annessi piliferi; eritema necrotico migrante, ossia la comparsa, a livello della cute perineale, del dorso e della radice degli arti inferiori, di macule brunastre associate a papule rosee, che tendono a trasformarsi in bolle e vanno poi incontro a epidermolisi; residua quindi una caratteristica cicatrice, a decorso serpiginoso.

La conferma diagnostica, oltre che dal quadro clinico, deriva dal riscontro di elevati livelli sierici di glucagone; è inoltre possibile localizzare il tumore mediante l'esecuzione di un'arteriografia selettiva pancreatica o di una TC addominale.

Solo in pochi casi (25%) la lesione è situata entro i confini della ghiandola pancreatica al momento della diagnosi; molto più frequentemente sono già presenti metastasi a livello epatico, linfonodale, surrenalico o vertebrale.

Qualora risulti tecnicamente possibile, si procede all'exeresi completa del tumore; in caso contrario, si resecta ugualmente, per quanto possibile, la massa tumorale. Chemioterapici di scelta, in caso di lesioni inoperabili, sono la streptozotocina e la dacarbazina.

Anche in questa patologia neoplastica endocrina si è rivelato utile l'impiego della somatostatina, che agisce riducendo i livelli sierici di glucagone, normalizzando le concentrazioni ematiche aminoacidiche, promuovendo l'aumento ponderale e favorendo la guarigione delle lesioni cutaneo-mucose.

Il decorso clinico segue in genere l'andamento dei livelli sierici di glucagone, che dovrebbero ridursi in caso di risposta positiva alla terapia.

## **Somatostatinoma**

Alcuni autori hanno di recente confermato l'esistenza, a livello pancreatico, di un tumore endocrino a origine dalle cellule insulari  $\delta$ , sede di produzione della somatostatina. Il somatostatinoma esordisce per lo più con i seguenti sintomi relativamente aspecifici: diabete mellito di entità moderata, diarrea con malassorbimento e dilatazione delle vie biliari, solitamente associata a colelitiasi. Nella maggior parte dei casi il tumore è maligno e sono già presenti metastasi epatiche al momento della diagnosi.

La diagnosi è resa possibile dal riscontro del quadro clinico suddetto in associazione a elevati livelli sierici di somatostatina. Tuttavia in genere la diagnosi esatta viene posta solo in seguito all'esame istologico della neoformazione.

La terapia chirurgica è indicata quando la malattia è localizzata; più spesso però la chemioterapia con streptozotocina e dacarbazina rappresenta il solo trattamento possibile.

## **Gastrinoma**

Il più frequente in assoluto tra i tumori endocrini pancreatici è il gastrinoma (1 ogni 500.000 abitanti), responsabile di una complessa sintomatologia, nota come “sindrome di Zollinger-Ellison”, dagli autori che per primi la descrissero nel 1955.

Il tumore origina dalle cellule G, che secernono gastrina, la quale stimola l'aumento numerico e l'attività secretiva delle cellule parietali gastriche, sede di produzione dell'acido cloridrico ([Fig. 25.48](#)); può essere localizzato nel pancreas (dal 70 al 90% dei casi), nella parete duodenale (dal 15 al 20%) o in sedi extraintestinali (dal 5 al 15%), quali il tessuto linfatico o il fegato. Manca un accordo generale fra gli autori nell'indicare quale sia la cellula da cui deriva questa neoplasia; esiste invece un consenso sul fatto che sia le cellule endocrine pancreatiche sia quelle duodenali possano andare incontro a un processo di dedifferenziazione e crescita tumorale. È stato riscontrato in pazienti di entrambi i sessi e di tutte le età, benché sembri essere più frequente attorno alla quarta decade di vita. Si ritiene che 1 paziente ogni 750 affetti da malattia ulcerosa possa presentare un gastrinoma. In circa un quarto dei pazienti con sindrome di Zollinger-Ellison, il gastrinoma è una componente di una sindrome MEN 1, nella maggior parte dei casi essendo associato a iperplasia paratiroidea e a prolattinoma ipofisario.

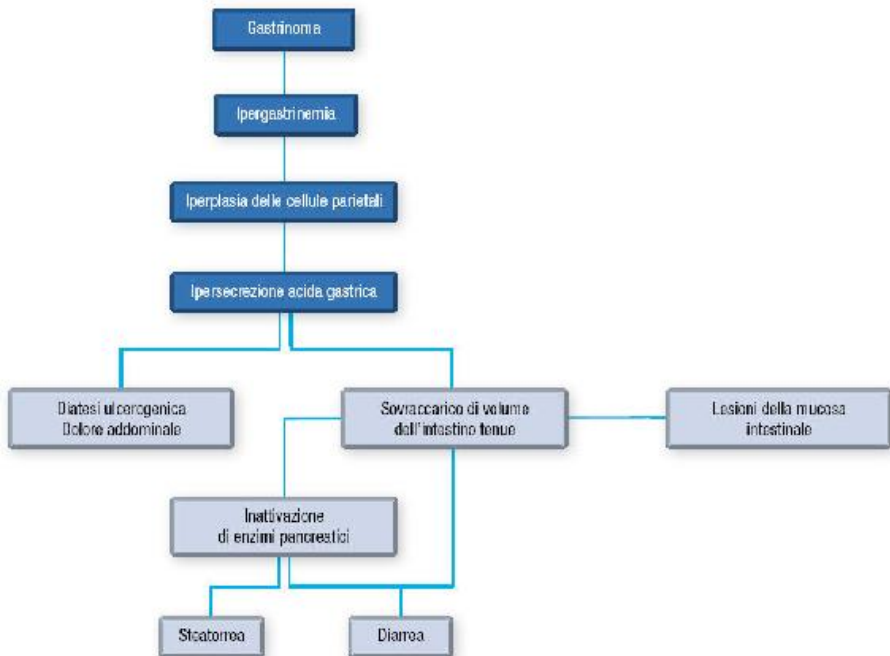


**Fig. 25.48.** Fisiopatologia della sindrome di Zollinger-Ellison.

I gastrinomi nei pazienti con MEN 1 raramente sono maligni, ma quasi sempre sono multifocali. Ciò è in contrasto con quanto si osserva nei gastrinomi sporadici (non associati ad altri apudomi), i quali sono più frequentemente maligni, ma raramente multifocali.

Circa la metà dei tumori che producono gastrina ha un'invasività locale o ha già dato metastasi al momento della diagnosi.

Hanno un aspetto istologico estremamente blando e raramente mostrano una marcata anaplasia.

La malattia si presenta solitamente con sintomi correlati all'iperacidità gastrica, ossia disturbi dispeptici e sanguinamenti episodici dal primo tratto gastrointestinale (Tab. 25.18).

**Tab. 25.18.** Segni e sintomi dei pazienti con gastrinoma.

|      |                                               |
|------|-----------------------------------------------|
| 100% | Dolore addominale                             |
| 92%  | Ulcerazioni peptiche ricorrenti               |
| 75%  | Diarrea                                       |
| 65%  | Steatorrea                                    |
| 40%  | Ulcerazione peptica del duodeno distale o del |

Inoltre, in circa il 40% dei casi, è presente anche una sintomatologia diarroica, da porre in relazione alla riduzione della superficie mucosa assorbente; la steatorrea, spesso predominante, sembra invece

correlata alla lisi, da parte dell'acido prodotto in eccesso, degli enzimi digestivi pancreatici.

In un minor numero di pazienti possono comparire anche i sintomi tipici di un'esofagite peptica, con pirosi retrosternale e disfagia. Conseguenze ovvie della sintomatologia suddetta sono la perdita di peso e lo stato di malnutrizione, che caratterizzano solitamente questi pazienti.

Il sospetto diagnostico di sindrome di Zollinger-Ellison deve sorgere di fronte a un paziente che presenta segni indiretti di ipergastrinemia, quali: erosioni e ulcere multiple a carico del tubo gastroenterico (in particolare stomaco e duodeno), refrattarie alla normale terapia medica antiulcerosa; ispessimento della parete gastrica per iperplasia e ipertrofia delle cellule parietali; presenza di un "lago mucoso" a digiuno per l'eccessiva secrezione gastrica.

Tali segni indiretti sono facilmente evidenziabili mediante l'esecuzione di alcune indagini strumentali, quali l'EGDS e la radiografia del tubo digerente con pasto baritato.

La certezza diagnostica si ottiene mediante dosaggi della gastrinemia, effettuati su campioni di sangue prelevati in momenti diversi della giornata; ciò perché l'iperincrezione gastrinica da parte delle cellule tumorali non è continua nel tempo, ma presenta un andamento fluttuante, alquanto irregolare. Un valore di gastrinemia basale compreso tra 100 e 1.000 pg/mL è considerato altamente sospetto, mentre livelli sierici  $> 1.000$  pg/mL sono ritenuti patognomonici per gastrinoma. Valori di acidità gastrica basale (BAO, Basal Acid Output)  $> 15$  mEq/ora, accompagnati da ipergastrinemia, sono altamente indicativi di una sindrome di Zollinger-Ellison. Possono inoltre essere utilizzati svariati test dinamici per ottenere la conferma diagnostica; il test di stimolazione più ampiamente usato è quello alla secretina, che consiste nella somministrazione ev di 2 UI/kg di secretina; quindi, a 2 e a 5 minuti dall'iniezione, si procede al prelievo di sangue per il dosaggio della gastrina. Viene considerato diagnostico per gastrinoma un incremento della gastrinemia  $> 200$  pg/mL. Altri test dinamici, che possono essere utilizzati in caso di incertezze diagnostiche non risolte dal test alla secretina, consistono nella somministrazione combinata di calcio gluconato e di secretina o, in alternativa, nella valutazione della gastrinemia dopo l'ingestione di cibo (nei pazienti con gastrinoma non si assiste al normale incremento della gastrinemia a seguito dell'ingestione di alimenti).

La diagnosi differenziale è riportata nella [Tabella 25.19](#).

**Tab. 25.19.** Ipergastrinemia: diagnosi differenziale.

**Ipergastrinemia associata a ipersecrezione gastrica acida**

- Gastrinoma, sporadico o familiare (MEN 1)
- Ipercalcemia
- Iperfunzione delle cellule G antrali
- Iperplasia delle cellule G antrali
- Sindrome dell'intestino corto
- Insufficienza renale (la secrezione gastrica acida può essere normale)

#### **Ipergastrinemia associata a secrezione gastrica normale o ridotta**

- Anemia perniciosa
- Gastrite cronica atrofica o atrofia gastrica
- Ulcera gastrica benigna o maligna
- Vagotomia
- Feocromocitoma
- Terapia con antagonisti dei recettori  $H_2$  o con inibitori della pompa  $H^+$

La diagnostica topografica si fonda, oltre che sull'EGDS in caso di localizzazione intestinale, sull'ecografia (sia preoperatoria sia, più specificamente, intraoperatoria), sulla TC addominale e sulla RM. Tra le procedure invasive, da riservare ai casi in cui le metodiche suddette hanno fallito, si ricordano l'arteriografia selettiva e la puntura transepatica della vena porta, allo scopo di eseguire dosaggi seriati della gastrinemia. Prima di accennare alle modalità terapeutiche, bisogna sottolineare che, sebbene la maggior parte dei gastrinomi sia di natura maligna, si tratta di tumori a crescita lenta; infatti, le cause principali di morbidità e di mortalità nei pazienti affetti sono rappresentate dalla malattia ulcerosa e dalle sue complicanze.

La terapia deve essere rivolta innanzitutto al blocco dell'iperincrezione acida, avente tra l'altro lo scopo di portare il paziente sul tavolo operatorio nelle migliori condizioni generali possibili; tale obiettivo può essere almeno parzialmente raggiunto con l'impiego dei farmaci anti- $H_2$ , che inattivano i recettori istaminici (cimetidina, ranitidina) o, in alternativa, utilizzando l'omeprazolo, una sostanza farmacologicamente attiva, in grado di inibire la pompa ionica responsabile del trasporto degli  $H^+$  a livello delle cellule parietali. L'omeprazolo è molto più potente degli anti- $H_2$  ed è in grado di indurre un'acidoridria completa; purtroppo però non si hanno a tutt'oggi dati certi sui suoi effetti collaterali.

In rapporto alla malignità propria della maggioranza di queste neoplasie, può risultare di una qualche efficacia l'impiego di chemioterapici (streptozotocina).

La terapia chirurgica, che va effettuata in ogni caso, deve mirare alla rimozione completa del tumore, qualora ciò sia tecnicamente possibile; nei casi – molto più frequenti – in cui il tumore si riveli inoperabile, si procede alla gastrectomia totale, con esofago-digiunostomia su ansa alla Roux.

La frequente compartecipazione del gastrinoma alla sindrome MEN 1 o la presenza di metastasi a livello epatico può rendere complessa ogni strategia terapeutica. Nella [Figura 25.49](#) è proposto un algoritmo terapeutico che prende in considerazione le diverse evenienze.

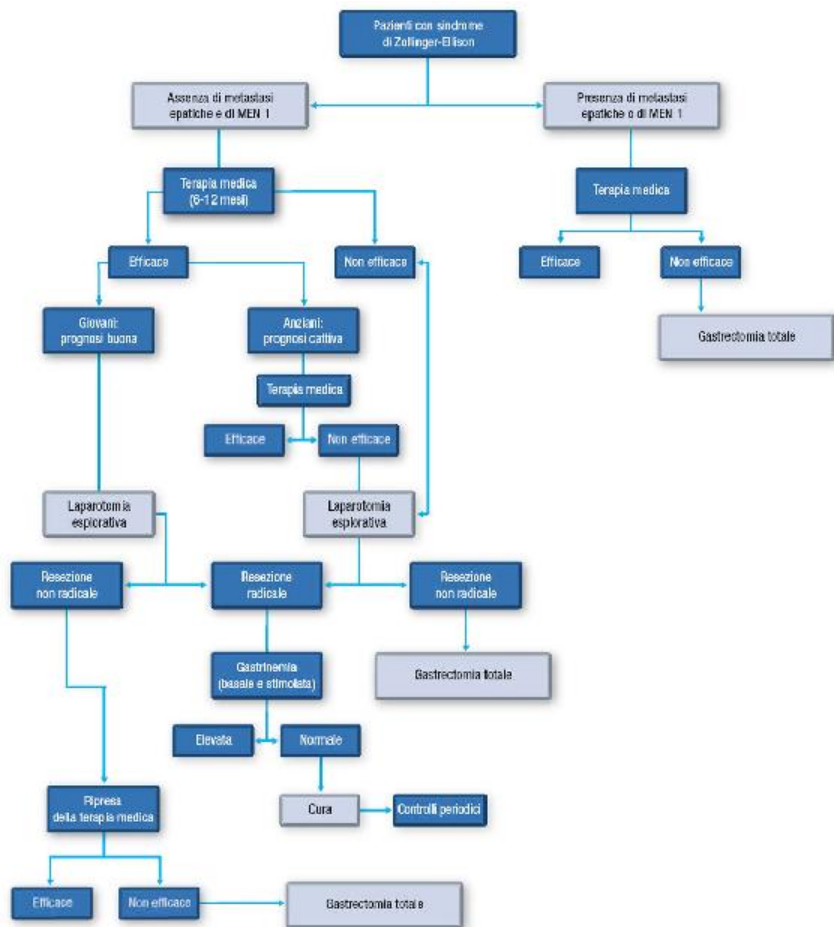


**Fig. 25.49.** Iter terapeutico nei pazienti con diagnosi di sindrome di Zollinger-Ellison.

## Tumori neuroendocrini non funzionanti

La diagnosi delle neoplasie neuroendocrine non funzionanti è generalmente tardiva. Di recente, però, il riscontro di lesioni piccole è nettamente aumentato, avvenendo in maniera occasionale, durante l'esecuzione di TC o RM addome eseguite per altri motivi. La maggior parte delle neoplasie neuroendocrine non funzionanti è ben differenziata (G1) ed è comunque diagnosticata quando il tumore raggiunge dimensioni tali da invadere o comprimere le strutture vicinarie (dal 30 al 70% vengono diagnosticate quando già metastatiche). In questo caso, i sintomi possono essere: dolore addominale, ittero, massa palpabile, dispepsia, malnutrizione. Il dosaggio della cromogranina A è spesso utilizzato per confermare la



diagnosi; purtroppo non sempre viene espressa dalle cellule tumorali e va tenuto presente che la cromogranina A può innalzarsi, anche in assenza di tumori neuroendocrini, in caso di terapia con inibitori della pompa protonica; è comunque utile nel corso del follow-up per valutare la risposta alle terapie.

Ricordando la stadiazione proposta nelle generalità, si sottolinea che in caso di neoplasie neuroendocrine localizzate (stadio I, IIA e IIB) la terapia di scelta è quella chirurgica, resettiva o, in caso di tumori con diametro < 2 cm, di enucleoresezione. Purtroppo la correlazione tra dimensioni del tumore e grado di malignità non è sempre così stretta, per cui questo approccio (chirurgico ma conservativo) non è definitivamente codificato; addirittura taluni consigliano uno stretto follow-up, soprattutto nei pazienti ad alto rischio chirurgico.

Se il tumore ha un diametro > 2 cm è indicato l'intervento resettivo standard (DCP, pancreasectomia distale).

Nei tumori neuroendocrini localmente avanzati (stadio IIIA e IIIB), laddove è possibile tecnicamente, l'intervento di scelta è quello chirurgico resettivo (DCP, spleno-pancreasectomia distale), con linfadenectomia associata ed eventuali resezioni viscerali di organi vicini coinvolti (per es. stomaco); taluni autori procedono anche a resezioni vascolari (per quanto tale approccio sia ampiamente dibattuto e da valutare caso per caso). Non appare utile ai fini della sopravvivenza una chirurgia citoriduttiva.

Nelle neoplasie neuroendocrine metastatiche (stadio IV), sottolineando che l'organo bersaglio dove metastatizzano elettivamente questi tumori è il fegato, l'approccio deve essere multispecialistico: l'intervento chirurgico resettivo, quando tecnicamente fattibile, rimane la strategia di scelta, nei pazienti con neoplasie bene o mediamente differenziate (G1 e G2). Purtroppo però tale approccio è riservato a una bassa percentuale di pazienti, essendo il più delle volte massiva la metastatizzazione epatica. In taluni centri e in casi selezionati si attua la chirurgia citoriduttiva a livello epatico.

Esistono poi le terapie ablative locoregionali, utilizzabili da sole o in associazione alla chirurgia, ed eventualmente reiterabili: la termocoagulazione con radiofrequenza, che induce la necrosi del tessuto tumorale causando un rapido aumento della temperatura, eseguibile sia a cielo aperto sia per via percutanea; la chemioembolizzazione transarteriosa (TACE), che associa la chemioterapia all'embolizzazione, mediante un catetere che viene spinto dall'arteria femorale sino all'arteria epatica.

La terapia con analoghi della somatostatina è la più utilizzata per il trattamento della malattia neuroendocrina non asportabile, sia funzionante (a eccezione dell'insulinoma) sia non funzionante, con ottimi risultati per quanto riguarda il controllo della malattia nel corso degli anni.

La chemioterapia viene utilizzata nei pazienti con tumori G3 o in progressione dopo le altre terapie.

I farmaci a bersaglio molecolare sono di introduzione relativamente recente; agiscono su specifici bersagli cellulari implicati nella proliferazione tumorale (per es. everolimus); essi sono riservati a tumori metastatici che non rispondono ad altre terapie, o in associazione agli analoghi della somatostatina in casi selezionati; i risultati sono molto incoraggianti ma non ancora codificati.

L'approccio videolaparoscopico è attualmente standardizzato, nei centri ad alto volume di chirurgia pancreatica, per quanto concerne le pancreasectomie sinistre e le enucleazioni; l'esperienza sulla duodeno-cefalo-pancreasectomia è nettamente più limitata, non appaiono evidenti i vantaggi rispetto alla tecnica open, i tempi operatori si allungano eccessivamente e la mobilità risulta estremamente elevata. Anche la chirurgia robot-assistita è estremamente complessa ed è stata introdotta in centri ultraspecialistici da pochi anni.

### **Lecture suggerite**

- Adamek HE, Albert J, Breer H et al. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 2000;356:190.
- Adsay V, Mino-Kenudson M, Furukawa T et al. Pathological evaluation and reporting of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and other tumoral intraepithelial neoplasms of pancreatobiliary tract: recommendations of Verona consensus meeting. *Ann Surg* 2015 Mar 13, epub ahead of print.
- American Gastroenterological Association. Technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999;117:1464.
- Berger AC, Garcia M Jr, Hoffman JP et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol* 2008;26:5918.
- Berland LL, Silverman SG, Gore RM et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol* 2010;7:754-73.
- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY et al. Validation of the 6<sup>th</sup> edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. *Cancer* 2007;110:738.
- Callery MP, Chang KJ, Fishman EK et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1727.
- Cwik G, Wallner G, Skoczylas T et al. Cancer antigens 19-9 and 125 in the differential diagnosis of pancreatic mass lesions. *Arch Surg* 2006;141:968.
- Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R et al. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas *Dig Liver Dis* 2013 Sep;45(9):703-11.
- DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 2004;141:753.
- Diederichs CG, Staib L, Vogel J et al. Values and limitations of 18F-fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography with preoperative evaluation of patients with pancreatic masses. *Pancreas* 2000;20:109.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. (Eds.). *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual*. 7<sup>th</sup> ed. New York: Springer; 2010; pp. 241.
- Fujioka S, Misawa T, Okamoto T et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels for the evaluation of curability and resectability in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:539.
- Fukushima H, Itoh S, Takada A et al. Diagnostic value of curved multiplanar reformatted images in multislice CT for the detection of resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur Radiol* 2006;16:1709.

- Furukawa T, Hatori T, Fujita I et al. Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut* 2011;60:509-16.
- Goggins M. Molecular markers of early pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4524.
- Hamer OW, Feuerbach S. How useful is integrated PET and CT for the management of pancreatic cancer? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:74.
- Hartwig W, Schneider L, Diener MK et al. Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2009;96:5.
- Heinrich S, Goerres GW, Schäfer M et al. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg* 2005;242:235.
- Holly EA, Chaliha I, Bracci PM, Gautam M. Signs and symptoms of pancreatic cancer: a population-based case-control study in the San Francisco Bay area. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:510.
- Horton KM, Fishman EK. Multidetector row CT with dual-phase CT angiography in the preoperative evaluation of pancreatic cancer. *Crit Rev Comput Tomogr* 2002;43:323.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics. 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277.
- Karachristos A, Scarneas N, Hoffman JP. CA 19-9 levels predict results of staging laparoscopy in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1286.
- Katz MH, Pisters PW, Evans DB et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg* 2008;206:833.
- Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *Lancet Oncol* 2004;5:655.
- Kiliç M, Göçmen E, Tez M et al. Value of preoperative serum CA 19-9 levels in predicting resectability for pancreatic cancer. *Can J Surg* 2006;49:241.
- Klauss M, Mohr A, von Tengg-Kobligh H et al. A new invasion score for determining the resectability of pancreatic carcinomas with contrast-enhanced multidetector computed tomography. *Pancreatology* 2008;8:204.
- Kooby DA, Gillespie T, Bentrem D et al. Left-sided pancreatectomy a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. *Ann Surg* 2008 Sep; 248(3):438-46.
- Koom WS, Seong J, Kim YB et al. CA 19-9 as a predictor for response and survival in advanced pancreatic cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1148.
- Koopmann J, Rosenzweig CN, Zhang Z et al. Serum markers in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma: macrophage inhibitory cytokine 1 versus CA19-9. *Clin Cancer Res* 2006;12:442.
- Li H, Zeng MS, Zhou KR et al. Pancreatic adenocarcinoma: the different CT criteria for peripancreatic major arterial and venous invasion. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29:170.
- Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg* 2003;237:74.
- Liu RC, Traverso LW. Diagnostic laparoscopy improves staging of pancreatic cancer deemed locally unresectable by computed tomography. *Surg Endosc* 2005;19:638.
- Locker GY, Hamilton S, Harris J et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313.
- Lopez Hänninen E, Amthauer H, Hosten N et al. Prospective evaluation of pancreatic tumors: accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR angiography. *Radiology* 2002;224:34.
- Maisey NR, Norman AR, Hill A et al. CA19-9 as a prognostic factor in inoperable

- pancreatic cancer: the implication for clinical trials. *Br J Cancer* 2005;93:740.
- Maithel SK, Maloney S, Winston C et al. Preoperative CA 19-9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3512.
- Mayo SC, Austin DF, Sheppard BC et al. Evolving preoperative evaluation of patients with pancreatic cancer: does laparoscopy have a role in the current era? *J Am Coll Surg* 2009;208:87.
- Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD. EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2000;52:367.
- Meszoely IM, Lee JS, Watson JC et al. Peritoneal cytology in patients with potentially resectable adenocarcinoma of the pancreas. *Am Surg* 2004;70:208.
- Nishiyama Y, Yamamoto Y, Yokoe K et al. Contribution of whole body FDG-PET to the detection of distant metastasis in pancreatic cancer. *Ann Nucl Med* 2005;19:491.
- Paiella S, Butturini G, Frigerio I et al. Safety and feasibility of Irreversible Electroporation (IRE) in patients with locally advanced pancreatic cancer: results of a prospective study. *Dig Surg* 2015;32(2):90-7
- Pelaez-Luna M, Takahashi N, Fletcher JG, Chari ST. Resectability of presymptomatic pancreatic cancer and its relationship to onset of diabetes: a retrospective review of CT scans and fasting glucose values prior to diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:215.
- Pisters PW, Lee JE, Vauthey JN et al. Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *Br J Surg* 2001;88:325.
- Saldinger PF, Reilly M, Reynolds K et al. Is CT angiography sufficient for prediction of resectability of periampullary neoplasms? *J Gastrointest Surg* 2000;4:233.
- Sender A, Avril N, Helmberger H et al. Preoperative evaluation of pancreatic masses with positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose: diagnostic limitations. *World J Surg* 2000;24:1121.
- Singer E, Gschwantler M, Plattner D et al. Differential diagnosis of benign and malign pancreatic masses with 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography recorded with a dual-head coincidence gamma camera. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:47.
- Smith SL, Rajan PS. Imaging of pancreatic adenocarcinoma with emphasis on multidetector CT. *Clin Radiol* 2004;59:26.
- Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990;85:350.
- Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol* 2012;12:183-97.
- Thomson BN, Parks RW, Redhead DN et al. Refining the role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the staging of presumed pancreatic head and ampullary tumours. *Br J Cancer* 2006;94:213.
- Yachida S, Fukushima N, Sakamoto M et al. Implications of peritoneal washing cytology in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 2002;89:573.
- Yamada S, Takeda S, Fujii T et al. Clinical implications of peritoneal cytology in potentially resectable pancreatic cancer: positive peritoneal cytology may not confer an adverse prognosis. *Ann Surg* 2007;246:254.
- Zamboni GA, Kruskal JB, Vollmer CM et al. Pancreatic adenocarcinoma: value of multidetector CT angiography in preoperative evaluation. *Radiology* 2007;245:770.

# Milza e linfonodi

G. Dionigi, R. Dionigi, G. Carcano, F. Passamonti

## Milza

### Anatomia della milza

La milza è un organo alloggiato nell'ipocondrio sinistro, lateralmente allo stomaco, fissato superiormente al diaframma e lateralmente al diaframma e alla parete addominale tramite legamenti. Lo spazio occupato dalla milza è comunemente definito loggia splenica. Solitamente la milza ha forma di piramide triangolare a base rivolta in avanti e inferiormente, anche se sono molteplici le sue varianti morfologiche.

Ha colorito rosso vinaceo e superficie liscia e presenta una consistenza talmente fragile che si lacera facilmente alla pressione delle dita e di modesti traumi addominali o toracici.

Le sue dimensioni sono variabili: la lunghezza media è di 12 cm, la larghezza di 8 cm e lo spessore medio di 3 cm. Il peso della milza equivale a 1/350 del peso corporeo: se nel cadavere essa pesa mediamente 200 g, nel vivente il sangue ne aumenta il peso di circa un sesto.

Si distinguono tre superfici: una *laterale*, in rapporto con il diaframma che la separa dalla cavità pleurica sinistra (la sua proiezione all'esterno corrisponde alla IX, X e XI costa), e due superfici *mediali*, di cui una anteriore e l'altra posteriore, che per i loro rapporti anatomici vengono denominate, rispettivamente, gastrica e renale. La superficie gastrica mostra una serie di depressioni, corrispondenti all'ingresso e all'uscita dei vasi, che costituiscono l'ilo splenico. La superficie renale è in rapporto con il rene e il surrene di sinistra.

Si distinguono inoltre tre **margini**: anteriore, posteriore e mediale. Il

marginale anteriore si incunea tra stomaco e diaframma, il posteriore tra rene sinistro e diaframma e il mediale è in rapporto con la coda del pancreas (nel 70% dei casi a 1 cm di distanza da quest'ultima).

Si considerano infine una **base** e un **apice** della milza. La base è in rapporto con la flessura sinistra del colon, l'apice è contiguo al margine sinistro del fegato e al fondo gastrico.

La milza è interamente rivestita dal peritoneo il quale, in corrispondenza dell'ilo, si riflette in due lamine: esse costituiscono anteriormente il *legamento gastrolienale*, che arriva al fondo dello stomaco e include i vasi gastrici brevi e i vasi gastroepiploici, posteriormente, nella parte superiore, il *legamento frenolienale* (che si inserisce al diaframma) e, in quella inferiore, il *legamento pancreaticolienale* (che include la coda del pancreas e i vasi lienali). Per la lassità di questi legamenti peritoneali, la milza è mobile e subisce spostamenti fisiologici secondo la distensione o lo stato di vacuità dello stomaco, del colon trasverso e del diaframma: scende anteriormente nell'inspirazione, sale posteriormente nell'expiratione; a stomaco deteso assume una direzione più vicina alla verticale.

La milza è generalmente un organo unico e indiviso. Talvolta essa è lobata, cioè divisa in due o più segmenti o *lobi*, che possono essere tra loro separati, ciascuno con il suo peduncolo. Talora vi è la presenza di piccole *milze accessorie* o *milze succenturiate* (dal 14 al 40% secondo le casistiche), talvolta anche numerose, della grandezza di un grano di miglio fino a quella di un uovo, situate prevalentemente in corrispondenza dell'ilo, nello spessore dei legamenti gastrolienale e/o pancreaticolienale, nella massa adiposa che circonda il rene, nel grande omento o in altri distretti (Fig. 26.1).

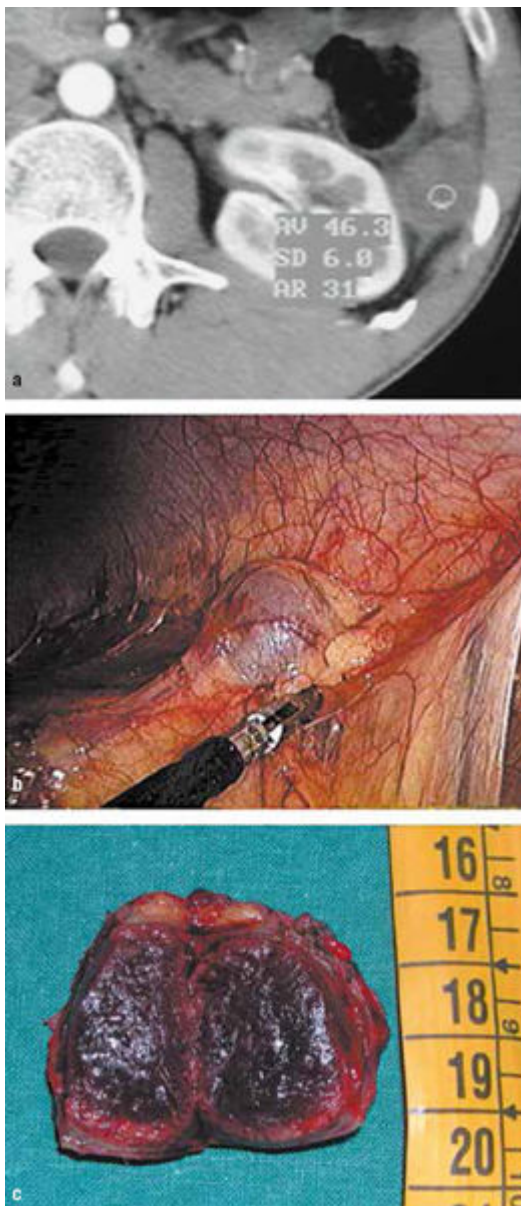


**Fig. 26.1.** Milza accessoria: (a) dettaglio TC addome; (b) immagine intraoperatoria; (c) pezzo operatorio.

La milza è rivestita in superficie da due tonache sottili: una esterna, detta *tonaca sierosa* (corrispondente al peritoneo), l'altra interna, chiamata *capsula* o tonaca albuginea, costituita da cellule mesoteliali (simili a quelle della pleura), di colorito grigiastro, sottile e lucente, attraverso la quale traspare il parenchima rosso scuro. Dalla superficie profonda della capsula si dipartono le numerose trabecole che

costituiscono, ramificandosi e anastomizzandosi, una fitta impalcatura di sostegno del parenchima. Il parenchima è formato da una sostanza di colore rosso vinoso e di consistenza molle, detta **polpa rossa**, in seno alla quale si trovano numerosi corpuscoli rotondeggianti di colore bianco-grigiastro, chiamati noduli linfatici lienali (*corpuscoli di Malpighi*), i quali, nel loro insieme, costituiscono la **polpa bianca**. La polpa rossa è composta da vasi sanguiferi e dai *cordoni di Billroth*: questi occupano gli intervalli fra i vasi sanguiferi e sono ampiamente anastomizzati fra loro, costituendo un sistema reticolare tridimensionale. I cordoni della polpa rappresentano una finissima trama di connettivo reticolare nelle cui maglie si trovano cellule di diverso tipo: globuli rossi, globuli bianchi e macrofagi.

Alla costituzione della milza partecipano in grado notevole i vasi sanguiferi che sono considerati di tipo terminale, perché i loro rami di divisione non si anastomizzano tra di loro. La ricca vascolarizzazione della milza spiega il facile sanguinamento dell'organo a ogni insulto traumatico. Tali vasi originano in numero di 5-10 dall'*arteria lienale*, penetrano attraverso l'ilo della milza e si immettono nelle trabecole, ove si ramificano. Le arterie che hanno raggiunto il calibro di 0,2 mm escono dalle trabecole e sono circondate da una guaina di tessuto linfoide, in stretto contatto con la tonaca media del vaso. A intervalli, la guaina di tessuto linfoide presenta quei rigonfiamenti ovalari, che costituiscono proprio i corpuscoli di Malpighi. Le arterie che attraversano i noduli linfatici lienali sono chiamate *arterie centrali dei noduli*. Raggiunto il diametro di circa 50  $\mu\text{m}$ , le arterie perdono la guaina di tessuto linfoide e si suddividono in un numero vario di piccoli rami disposti come un ciuffo di pennello, da cui il nome di *arterie penicillari*, che decorrono libere entro la polpa rossa (arterie della polpa rossa). Le arterie penicillari, dividendosi, danno origine ai *capillari con guscio*, così chiamati per la presenza del cosiddetto "guscio", un involucro formato da strati di fibrocellule muscolari lisce, disposte circolarmente e capaci di restringere il lume del vaso regolando l'afflusso di sangue alla polpa rossa. I capillari con guscio si aprono nei seni venosi, che sono accolti nella polpa rossa: a essi succedono le vene della polpa rossa, quindi le vene trabecolari che, convergendo verso l'ilo della milza, si raccolgono a formare la vena lienale.

La polpa bianca della milza è costituita dall'insieme dei noduli linfatici lienali, formati da un centro germinativo, sede dei linfoblasti, e, perifericamente, da un mantello follicolare, formato da prolinfociti, linfociti e plasmacellule.

**L'arteria splenica** (o arteria lienale) origina dal tripode celiaco (talora direttamente dall'aorta) e ha andamento caratteristico per la sua tortuosità: decorre per un breve tratto lungo il margine superiore del pancreas (segmento



sovrapancreatico), quindi si porta sulla sua faccia posteriore (segmento retropancreatico) e infine raggiunge il bordo superiore della coda (segmento prepancreatico). Giunta a 3-6 cm dall'ilo della milza, l'arteria splenica si biforca in due tronchi principali: superiore (generalmente di calibro maggiore) e inferiore (Fig. 26.2). Ognuna delle arterie terminali dà origine a diversi rami secondari che penetrano nella milza. Si distinguono due tipi di ilo: uno di tipo sparso (70%) nel quale le arterie terminali originano a distanza dalla milza e uno di tipo compatto nel quale esse sono brevi.

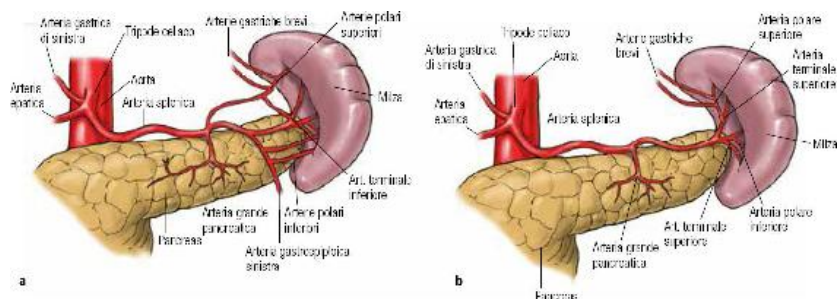


**Fig. 26.2.** Due tipi di vascolarizzazione della milza (secondo Michels et al., 1968): (a) distribuito; (b) magistrale (tronco unico dell'arteria lienale).

All'interno del parenchima splenico la vascolarizzazione è di tipo metamerico: i vasi che penetrano nel parenchima delimitano settori vascolari indipendenti, perpendicolari all'asse maggiore del viscere, sovrapposti "a pila di piatti". Questa disposizione vascolare condiziona la possibilità di eseguire splenectomie parziali o regolate.

La *vena splenica*, che raccoglie il sangue refluo della milza, mantiene rapporti stretti con l'arteria splenica e confluisce, lateralmente, con la vena mesenterica inferiore e, più medialmente, con la vena mesenterica superiore a costituire il tronco della vena porta.

I vasi linfatici della milza sono relativamente scarsi e si dividono in superficiali e profondi: i primi decorrono al di sotto della tonaca sierosa, i secondi seguono i vasi sanguiferi e convergono ai linfonodi dell'ilo della milza, drenando quindi ai linfonodi pancreatico-lienali e celiaci.

All'innervazione provvedono alcune fibre nervose del plesso celiaco.

## Fisiologia e fisiopatologia della milza

La milza costituisce, unitamente ai linfonodi, al midollo osseo e al fegato, il *sistema reticolo-endoteliale* (Fig. 26.3). La ricchezza in macrofagi della polpa rossa è in relazione al fatto che in essa avviene l'**eritrocateresi**, ossia il processo di distruzione fisiologica dei globuli rossi. I globuli rossi invecchiati, che sono giunti al termine del loro ciclo vitale, hanno una diminuita resistenza osmotica e giunti nei seni

venosi o nel parenchima della polpa rossa subiscono una frammentazione, cosicché i loro residui siano successivamente fagocitati dai macrofagi. Questi ultimi presentano frequentemente nel loro citoplasma detriti di globuli rossi e inclusi derivati dalla degradazione dell'emoglobina. Questo è il motivo per cui la milza va incontro a iperplasia in caso di malattie con anomalie dei globuli rossi (sferocitosi, talassemia, drepanocitosi e altre).

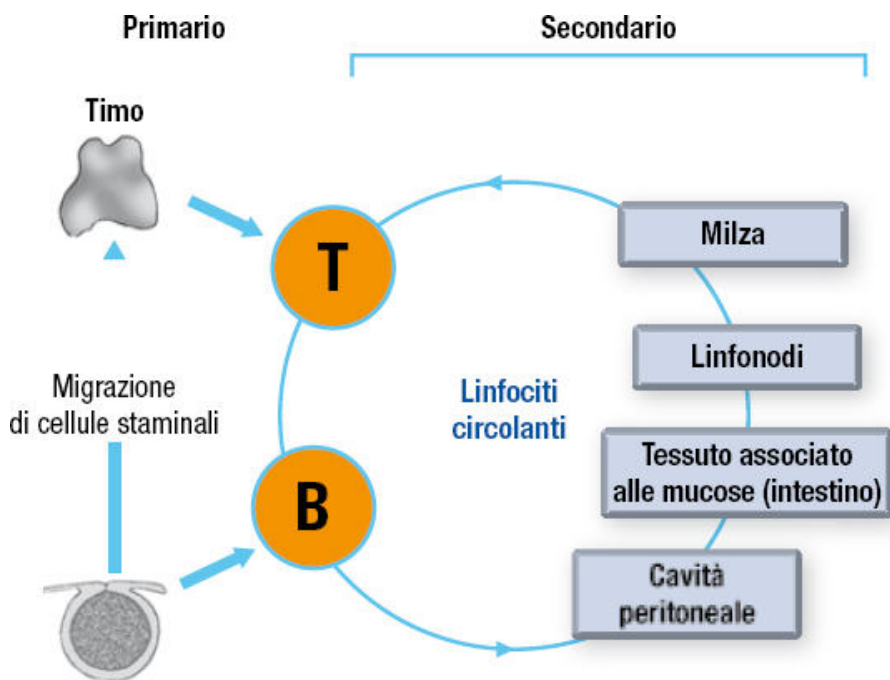


**Fig. 26.3.** Il sistema reticolo-endoteliale.

Nella milza avviene la **filtrazione** del sangue e dei fluidi extracellulari, ovvero la rimozione delle cellule danneggiate o anomale, delle inclusioni eritrocitarie (residui di materiale nucleare, emoglobina denaturata, granuli), di cellule rivestite da anticorpi, di parassiti intracellulari, batteri e particelle varie.

Alla polpa bianca spetta la **funzione immunopoietica**. La milza è fonte di proteine opsonizzanti come la *tuftsin* (favorisce la fagocitosi) e attivanti il complemento come la *properdina*, nonché organo importante per la **formazione di anticorpi**. Infatti la rete di vascularizzazione della milza, oltre a filtrare il sangue, ne rallenta il flusso intraparenchimale, facilitando così la cattura e il sequestro degli antigeni circolanti e provvedendo alla risposta immunitaria nei confronti di agenti patogeni infettivi. Nella polpa bianca si distinguono **aree T**, poste in prossimità dell'arteria paracentrale e

costituite da linfociti T, e *aree B*, più periferiche, popolate da linfociti B e organizzate in follicoli linfatici primari e in follicoli secondari, provvisti di centri germinativi. Nei centri germinativi sono numerose le cellule follicolari dendritiche e i macrofagi; altri macrofagi si collocano nella zona marginale, ovvero nell'area che circonda dall'esterno il corpuscolo di Malpighi; queste cellule, unitamente alle cellule follicolari dendritiche dei follicoli primari, sono responsabili della cattura dell'antigene e rappresentano le *cellule presentanti l'antigene* (APC, Antigen Presenting Cell). In queste strutture i linfociti B sono in attiva proliferazione e si trasformano in plasmacellule. I linfociti T e B possono entrare e uscire dalla polpa bianca attraverso i capillari della zona marginale. La comparsa di cellule anticorpopoietiche nella milza precede di qualche giorno la crescita del titolo anticorpale nel siero.

L'effetto della splenectomia sulla risposta immunitaria è tale da rendere il soggetto più suscettibile alle infezioni batteriche, anche se questa suscettibilità dipende dall'età del paziente: infatti, questo è vero in particolare nel bambino, ove l'assenza della milza determina un'aumentata incidenza di sepsi batteriche sostenute principalmente da *Streptococcus pneumoniae*, da *Neisseria meningitidis* e da *Haemophilus influenzae*. Per consentire l'efficacia delle sue funzioni, la milza, oltre che un corretto apporto vascolare arterioso e un adeguato drenaggio venoso, deve conservare una certa "massa critica", stimata intorno al 30-40% del parenchima. Non esistono evidenze che le milze accessorie, la splenosi, l'autotrapianto splenico e persino i vaccini assicurino un'azione protettiva pari a quella di una milza sana.

La milza contiene una grossa quantità di tessuto linfoide, ma non costituisce un sito primario di **linfopoiesi**; infatti, gran parte dei linfociti della polpa bianca splenica è di provenienza midollare e timica.

La funzione di **deposito** (riserva o *pooling*) di sangue, importante in molti mammiferi, è minima nell'uomo. Nell'adulto sano, infatti, la milza funge da organo di deposito solo per circa 20-30 mL di elementi del sangue (emazie, granulociti e piastrine) ed è pure scarsa la capacità contrattile, per la povertà di fibre muscolari lisce nella capsula (soprattutto nell'adulto). In diverse forme di splenomegalia, però, la riserva splenica può aumentare in maniera notevole, tanto da poter sequestrare fino al 20-25% della massa totale di sangue circolante (fino a un terzo delle piastrine prodotte). L'aumentato sequestro splenico delle cellule ematiche si associa anche a un incremento nei processi di cateresi, per un prolungato tempo di esposizione degli elementi circolanti; ciò contribuisce a provocare la comparsa di anemia, piastrinopenia e leucopenia (**sindrome da ipersplenismo**) se il midollo osseo non riesce a compensare la

distruzione. L'anemia, la neutropenia e la piastrinopenia possono essere isolate o variamente combinate tra loro. Nell'ipersplenismo il midollo osseo è normale o iperplastico per quanto riguarda i precursori della linea deficitaria; è presente splenomegalia e in circolo si riscontrano forme cellulari immature. L'ipersplenismo è comunemente classificato come primario o secondario. Quando non è possibile risalire alla causa responsabile dell'ipersplenismo si definisce primario o idiopatico. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, è secondario a splenomegalia congestizia con ipertensione portale. La vena splenica concorre alla formazione del tronco portale e di conseguenza alla regolazione del circolo venoso: pertanto il suo flusso risente di tutte le alterazioni del flusso portale stesso, delle quali la più importante e più frequente è l'ipertensione portale. Altre cause di ipersplenismo secondario sono: di *tipo infiammatorio*, soprattutto cronico, quali tubercolosi, brucellosi, malaria, leishmaniosi, sindrome di Felty; *neoplastico*, come linfomi, leucemie, mielofibrosi, mastocitosi; *da accumulo*, tesaurismosi (malattia di Gaucher e di Niemann-Pick), amiloidosi; infine anche la talassemia, l'ipertiroidismo e il trattamento dialitico prolungato possono determinare ipersplenismo.

La [Tabella 26.1](#) elenca le cause più frequenti di splenomegalia.

**Tab. 26.1.** Cause di splenomegalia.

#### **Splenomegalia infiammatoria**

- Acuta e subacuta: ascessi splenici, sepsi generalizzata, mononucleosi infettiva, endocardite batterica subacuta
- Cronica: tubercolosi, sifilide, sindrome di Felty, artrite reumatoide, malaria, leishmaniosi, tripanosomiasi, istoplasmosi, schistosomiasi, echinococchi, sarcoidosi, berilliosi

#### **Splenomegalia congestizia**

- Cirrosi epatica
- Trombosi, stenosi, trasformazione cavernosa della vena porta
- Trombosi o altre forme di ostruzione della vena splenica
- Scompenso cardiaco (cuore destro)

#### **Splenomegalia iperplastica**

- Anemie emolitiche di vario tipo
- Anemie croniche: anemia perniziosa e altre anemie macrolitiche, talassemia, emoglobina C, varie combinazioni di Hb C, D, E, Lepore o Hb S e talassemia, mielofibrosi, LES
- Porpore trombocitopeniche
- Malattia di Graves
- Policitemia vera
- Splenomegalia idiopatica non tropicale

#### **Splenomegalia infiltrativa**

- Malattia di Gaucher
- Malattia di Niemann-Pick
- Amiloidosi

#### **Cisti e neoplasie**

- Cisti vere: epiteliali, endoteliali, da parassiti
- Cisti false: emorragiche, sierose, degenerative, infiammatorie
- Linfangiomi, emangiomi
- Leucemie
- Malattia di Hodgkin
- Linfomi non-Hodgkin
- Istiocitosi X
- Neoplasie metastatiche

LES: lupus eritematoso sistemico; Hb: emoglobina.

Una **splenomegalia** (patologico incremento volumetrico della milza) si può verificare in tre tipi di circostanze (Fig. 26.4):

- in risposta a un processo sistemico, al pari di quanto avviene negli organi del sistema reticolo-endoteliale;
- in caso di congestione del sistema portale;
- in seguito a processi patologici che interessano primitivamente l'organo.



**Fig. 26.4.** Splenomegalia in paziente con linfoma non-Hodgkin: (a) immagine intraoperatoria; (b) pezzo operatorio.

Piccoli frammenti di tessuto splenico delle dimensioni di pochi millimetri fino a qualche centimetro, distaccatisi verosimilmente in occasione di un pregresso evento traumatico, possono autotrapiantarsi in altra sede quale la cavità peritoneale, il polmone, la pleura, il pericardio o nel sottocute di una pregressa incisione laparotomica: a tale evento si dà il nome di splenosi. Sono stati descritti in letteratura circa 200 casi di splenosi, ma la reale incidenza è probabilmente più elevata per la maggiore frequenza dei traumi della milza. La vascularizzazione di tali impianti è garantita da fini arterie che penetrano nella loro capsula; possono presentarsi come forme sessili o peduncolate. La splenosi si presenta raramente con una sintomatologia specifica; la sintomatologia è aspecifica, legata a episodi subocclusivi intestinali da briglie, dolore da torsione del peduncolo vascolare della splenosi o massa che simula una tumefazione neoplastica; più spesso la splenosi è un reperto occasionale intraoperatorio in un paziente precedentemente traumatizzato.

## Quadro clinico

Una scrupolosa anamnesi e un accurato esame obiettivo sono momenti essenziali nella diagnosi delle affezioni della milza.

■ **Anamnesi:** va esaminata la presenza di un evento traumatico recente a carico dell'addome, del fianco sinistro e dell'emitorace sinistro. Importante è la ricostruzione della storia clinica del paziente, indirizzata particolarmente al riconoscimento di patologie che possono associarsi a splenomegalia. Inoltre vanno ricercati segni e sintomi clinici di particolare interesse diagnostico, quali dolore all'ipocondrio sinistro, astenia, sudorazioni, calo ponderale e iperpiressia. È necessario effettuare un esame obiettivo completo e accurato, finalizzato all'individuazione di eventuali condizioni patologiche responsabili dell'aumento di volume.

■ **Esame obiettivo:** la milza normale non è palpabile, raramente è possibile apprezzare il polo inferiore nelle inspirazioni profonde; una milza palpabile al di sotto del margine costale è spesso segno di splenomegalia, così come la conseguente scomparsa del normale timpanismo enterocolico per sovrapposizione del parenchima splenico. La palpazione avviene con il paziente supino, con il braccio sinistro sollevato; l'esaminatore sta alla sinistra del paziente e lo invita a compiere inspirazioni profonde e contemporaneamente affonda la punta delle dita della mano destra nell'ipocondrio, mentre la mano sinistra è sul bordo costale sinistro. Talora è possibile apprezzare la presenza sul margine antero-mediale di un certo numero di incisure, variabile da 1 (incisura splenica in corrispondenza dell'ilo) a 4.

La milza normale presenta una superficie liscia; essa diviene rugosa nelle tesaurosismi e nelle perispleniti; bernoccoluta con rilievi molli in caso di cisti o ascessi e dura nella sifilide; irregolare con prominenze dure nelle neoplasie maligne. Quando è palpabile, la consistenza può essere fluttuante negli ascessi o nelle cisti suppurate, molle nelle malattie infettive acute, elastica nelle anemie emolitiche, di tipo fibrotico nelle affezioni croniche. La dolorabilità della milza è provocata da una sovradistensione della capsula o da fenomeni di perisplenite; tale dolore, a volte, è irradiato alla spalla omolaterale per interessamento frenico (segno di Kehr). Il dolore è tanto più intenso quanto più rapidamente è avvenuta la distensione della capsula stessa. La mobilità della milza con gli atti del respiro è una delle caratteristiche di questo organo e viene meno quando il viscere è aderente al peritoneo, per esempio in caso di perisplenite o importanti splenomegalie.

Una *tumefazione* nell'ipocondrio di sinistra può essere indicativa di un ingrandimento dell'organo; essa non è accompagnata da sintomi particolari, tranne nei casi di splenomegalie severe, in cui è presente

una sensazione di peso o una dolenzia nel quadrante superiore sinistro, a volte irradiata alla spalla omolaterale.

Una tumefazione dell'ipocondrio sinistro deve far pensare in prima ipotesi a una splenomegalia; non vanno peraltro trascurate altre affezioni, meno frequenti, che possono determinare masse palpabili in tale regione:

- tumefazione del lobo sinistro del fegato (tende a espandersi anche nell'epigastrio, non presenta le tipiche incisure sul bordo antero-mediale, è bernoccoluta);
- aumento di volume del rene sinistro (il rene si allarga medialmente e posteriormente, mentre una tumefazione della milza si allarga inferiormente e medialmente; il rene è fisso, mentre la milza è mobile con gli atti respiratori e senza incisure sul bordo antero-mediale);
- neoplasia della flessura colica (è difficilmente accessibile alla palpazione e facilmente spostabile lateralmente, contrariamente alla milza);
- neoplasia gastrica;
- tumefazione della coda pancreatica.

La delimitazione dell'aia splenica viene eseguita con la *percussione* medio-lieve lungo l'ascellare media. In condizioni fisiologiche il limite superiore dell'aia è a livello del IX spazio intercostale.

### **Radiografia dell'addome**

Può evidenziare la presenza di un aumento delle dimensioni dell'ombra splenica o segni indiretti e aspecifici dell'interessamento splenico: impronte anomale sugli organi adiacenti, spostamento mediale della bolla gastrica per compressione dello stomaco da parte della milza, attenuazione delle ombre renali o del muscolo psoas, abbassamento della flessura splenica, livelli idroarei (espressione dell'ileo funzionale che si associa frequentemente a emoperitoneo). La presenza di calcificazioni in sede di proiezione dell'organo può essere riscontrata in casi di infarto splenico, echinococchi, TBC, pregresso traumatismo o malaria.

### **Radiografia del torace**

Anch'essa mostra segni indiretti e aspecifici dell'interessamento splenico: emidiaframma sollevato e immobile alla fluoroscopia, fratture costali, versamento pleurico sinistro. In proiezione laterale è possibile osservare una diminuita inclinazione della porzione posteriore del diaframma.

### **Scintigrafia**

Per ottenere una scintigrafia della milza si può sfruttare la capacità delle cellule reticolo-istiocitarie ivi presenti di fagocitare radiocolloidi o la capacità della milza di sequestrare le emazie alterate (scintigrafia

selettiva della milza). È solitamente utilizzato il  $^{99m}\text{Tc}$ .

Le indicazioni alla scintigrafia della milza sono le seguenti:

- identificazione di milze accessorie e della splenosi: si iniettano nel paziente emazie marcate e alterate mediante loro trasformazione in sferociti;
- dimostrazione di aree fredde all'interno del viscere: infarti, necrosi, ascessi, tumori, cisti;
- dimostrazione di asplenie funzionali.

La scintigrafia ha un'accuratezza nell'identificazione di ascessi splenici che può raggiungere il 90% per lesioni con diametro maggiore di 2 cm.

## Ecografia

Nei casi di incertezza all'esame obiettivo o in presenza di segni radiografici indiretti di splenomegalia, e comunque sempre dopo trauma addominale (per dirimere il dubbio di un coinvolgimento splenico), l'esame più indicativo è l'ecografia. È attualmente considerata la metodica più accurata per lo studio morfologico della milza; è un esame incruento, privo di rischi, rapido e può essere eseguito al letto del paziente. L'ecografia costituisce l'indagine non invasiva di primo livello nella diagnosi di affezioni spleniche (oggi può avvalersi anche di un mezzo di contrasto costituito da microbolle gassose). Può essere utile, per una migliore definizione, il riempimento dello stomaco con acqua. All'ecografia la milza ha densità di poco inferiore a quella del fegato. L'indagine ecografica consente il rilievo di lesioni spleniche fino a 1-1,5 cm di diametro e la misurazione dell'asse longitudinale dell'organo permette di distinguere una *milza normale* (<11 cm) da un quadro di *splenomegalia moderata* (11-20 cm, nel caso di infezioni acute e croniche, mononucleosi, leucemie acute, malattie del collagene, cirrosi epatica, anemie emolitiche) o *severa* (>20 cm, nel caso di leucemia mieloide cronica, mielofibrosi, tesarismosi, cisti spleniche, policitemie, sarcoma).

L'ecografia permette di osservare la presenza di eventuali zone di disomogeneità nell'interno della milza. L'indagine può mettere in evidenza soluzioni di continuo, irregolarità dei margini, sovvertimento totale dell'ecostruttura, discontinuità della superficie, ascessi e microascessi, versamenti perisplenici e lesioni focali. Data la facile accessibilità che la contraddistingue, essa consente inoltre una rapida ricerca di un eventuale ematoma nell'ipocondrio sinistro (o anche semplicemente di una falda di versamento ematico) nei soggetti traumatizzati nel sospetto di una lesione splenica (ecografia FAST, Focused Assessment with Sonography for Trauma). Talora è opportuno ripetere a brevi intervalli di tempo l'ecografia della milza per monitorare l'evoluzione di un trauma splenico "stabile" (rottura tardiva in due tempi) o le possibili lesioni spleniche in seguito a interventi addominali (chirurgia dello stomaco, della coda pancreatica, della flessura splenica).



Infine, nel paziente con splenomegalia in regime di elezione è bene estendere l'esame ecografico al fegato, alle stazioni linfonodali superficiali (per identificare possibili emopatie o altre malattie sistemiche) e alle strutture vascolari del sistema portale.

## **Arteriografia**

Si esegue mediante tecnica di Seldinger (generalmente dopo accesso dall'arteria femorale) con cateterismo selettivo del tripode celiaco o superselettivo incannulando l'arteria splenica. Si osservano una fase arteriosa, una capillare, una venosa. L'arteriografia può essere diagnostica o terapeutica.

■ **Arteriografia diagnostica:** è utile per una precisa diagnosi di aneurisma dell'arteria splenica, nei casi di trauma della milza nel paziente emodinamicamente stabile o per la diagnosi di cisti e neoplasie. Nel caso di lesioni determinanti rottura della capsula splenica o lesioni dell'ilo si osservano segni di stravaso ematico, per la presenza di mezzo di contrasto radiopaco extrasplenico, che invece rimane confinato all'interno del parenchima in caso di ematomi sottocapsulari.

■ **Arteriografia terapeutica:** nei pazienti con trauma splenico, emodinamicamente stabili, è stata proposta anche l'embolizzazione selettiva dei rami dell'arteria splenica a scopo terapeutico. Tuttavia, più frequentemente, l'embolizzazione viene utilizzata per ridurre le perdite di sangue durante l'intervento di splenectomia (anche laparoscopico) o nei casi di splenomegalia e concomitante grave coagulopatia. Recentemente è stata proposta e attuata con buoni risultati l'embolizzazione dell'aneurisma dell'arteria splenica, anche in condizioni di emergenza.

## **Tomografia computerizzata (TC)**

È una metodica di indagine importante per lo studio morfologico parenchimale e vascolare della milza. Ha indicazioni pressoché sovrapponibili a quelle dell'ecografia, rispetto alla quale offre il vantaggio di una migliore dimostrazione dei rapporti con le strutture circostanti (è anche una metodica meno operatore-dipendente) e di una più precisa definizione delle lesioni traumatiche, delle dimensioni e della morfologia della milza. Può essere eseguita con o senza mezzo di contrasto, anche se la TC con contrasto consente un accurato studio angiografico. Mediante il ricorso a software di ricostruzione dedicati, oggi la TC permette studi volumetrici della milza da scansioni seriate. Gli svantaggi della TC rispetto all'ecografia sono rappresentati dalla necessità di una maggiore collaborazione del paziente e da maggiori

costi. La TC ha una discreta sensibilità (fino all'80%) per la diagnosi di emoperitoneo, correlabile a difficoltà tecniche in situazioni di urgenza, ma ha una sensibilità superiore al 90% nell'identificazione delle lesioni (Fig. 26.5). È utile per il follow-up in corso di terapie oncologiche e per una completa stadiazione di vari tipi di neoplasia (linfoma, metastasi). La TC è la metodica più affidabile per la valutazione di un ascesso splenico, con un'accuratezza del 95%.



**Fig. 26.5.** Voluminoso ematoma sottocapsulare splenico.

### **Risonanza magnetica (RM)**

Attualmente ha indicazioni limitate. Offre il vantaggio, rispetto alla TC, di una migliore definizione dei rapporti della milza con l'emidiaframma sinistro e con il rene. L'integrazione con lo studio volumetrico angio-RM sembra consentire una migliore valutazione degli aneurismi dell'arteria splenica.

### **Puntato splenico**

Permette di ottenere un "succo splenico" da sottoporre a esame citologico e/o istologico soprattutto per la ricerca di cellule neoplastiche, per l'allestimento di colture e per l'antibiogramma in casi di gravi lesioni infettive, refrattarie alla terapia antibiotica. L'esame ha un discreto margine di rischio (non sono rarissimi i casi di lacerazione della capsula tali da richiedere la splenectomia d'urgenza) e, alla luce delle evoluzioni delle altre metodiche diagnostiche, trova

sempre più limitate indicazioni. Le controindicazioni assolute alla puntura splenica sono piastrinopenia, infezioni acute (perisplenite), sospetto di cisti da echinococco, policitemia.

## **Splenomanometria**

Serve a misurare la pressione venosa esistente nella milza e quindi indirettamente nel distretto portale: è utile talora per la valutazione della gravità dell'ipertensione portale. Questa indagine viene eseguita sempre più raramente.

## **Patologie di interesse chirurgico della milza**

---

### **Aneurismi dell'arteria splenica e fistole artero-venose**

■ **Aneurisma dell'arteria splenica:** tra gli aneurismi delle arterie viscerali, è il più frequente (60%, il terzo tra quelli intraddominali, dopo l'aneurisma dell'aorta e delle arterie iliache). Studi autoptici dimostrano una prevalenza compresa tra lo 0,02 e lo 0,1% nella popolazione generale. Con un rapporto di 4:1, prevale nettamente nel sesso femminile, nel quale il rischio appare legato al numero delle *gravidanze*, ponendo questa lesione in rapporto con le variazioni ormonali proprie dello stato gravidico. L'aneurisma dell'arteria splenica è prevalentemente localizzato al terzo distale dell'arteria o all'ilo splenico; è più frequente a livello delle biforcazioni ed è multiplo nel 20% dei casi. È generalmente piccolo, fra 1,5 e 2,5 cm, ma talvolta può raggiungere i 15 cm. È quasi sempre sacciforme, più raramente fusiforme e con il tempo può andare incontro a calcificazione. Spesso si associa a un aneurisma del tronco celiaco: pertanto, è opportuno completare l'iter diagnostico con l'esame arteriografico (anche mediante TC) di tutto l'albero arterioso digestivo (Fig. 26.6).



**Fig. 26.6.** Immagini TC e intraoperatoria di aneurisma dell'arteria splenica.

Tra le cause più frequenti ricordiamo l'aterosclerosi (60%, soprattutto per il sesso maschile), le pancreatiti acute e croniche (postflogistiche), le forme post-traumatiche (10%), le pseudocisti pancreatiche (per compressione), la fibrodisplasia della media (frequente nel sesso femminile), le gravidanze multiple, l'ipertensione portale, le neoplasie (per erosione) e le infezioni (endocarditi, lesioni micotiche, HIV). L'aneurisma dell'arteria splenica è stato osservato nel 10-30% dei

pazienti affetti da ipertensione portale e splenomegalia e nel 10% dei pazienti affetti da pancreatiti croniche. Sono stati descritti *falsi aneurismi* dell'arteria splenica in corso di malattie infiammatorie pancreatiche.

L'affezione è in genere asintomatica e l'aneurisma è reperto occasionale in corso di indagini ecotomografiche o angiografiche eseguite per altri motivi. Una sintomatologia legata all'aneurisma dell'arteria splenica è riportata in letteratura nel 17-20% dei casi; essa è aspecifica, con dolore in ipocondrio sinistro-epigastrio irradiato alla spalla omolaterale, ma talvolta, in emergenza, può presentarsi con un quadro di shock ipovolemico dopo rottura aneurismatica. Raramente si può palpare una massa pulsante e, sempre raramente, all'auscultazione è udibile un soffio. La rottura in corso di gravidanza è spesso misconosciuta e interpretata come rottura di placenta, rottura uterina ed embolizzazione del fluido amniotico.

L'aneurisma dell'arteria splenica può essere causa di ipertensione portale distrettuale, per compressione o trombosi della vena splenica, o può determinare una fistola artero-venosa da rottura dell'aneurisma nella vena (iperafflusso portale). Sono descritte rotture dell'arteria splenica nel tratto gastroenterico (melena), nel dotto pancreatico e nella vena splenica. L'evoluzione naturale dell'aneurisma dell'arteria splenica è la rottura: nella donna gravida si verifica prevalentemente nel terzo trimestre di gravidanza o nel puerperio. L'emorragia interessa il retroperitoneo o, più raramente, la cavità peritoneale.

Debbono essere trattati gli aneurismi sintomatici, quelli di diametro superiore o uguale a 20 mm, quelli diagnosticati in gravidanza o in donne in età fertile o intenzionate a procreare. Infatti il 95% degli aneurismi dell'arteria splenica diagnosticati durante la gravidanza va incontro a rottura. La mortalità materna in seguito a rottura di aneurisma splenico è del 70%, quella del feto è superiore (oltre il 75%). Il trattamento per anni ha contemplato esclusivamente la splenectomia, con legatura dell'arteria a monte dell'aneurisma; tuttavia recentemente sono state proposte, e attualmente possono anche essere considerate il trattamento di prima scelta, l'embolizzazione dell'arteria splenica anche in emergenza, la legatura in laparoscopia dell'aneurisma dell'arteria splenica o il suo trattamento endovascolare.

■ **Fistole artero-venose dell'arteria splenica:** rappresentano, insieme con quelle dell'arteria epatica, le fistole più frequenti del territorio celiaco-mesenterico. Si localizzano al tronco dell'arteria, all'ilo o entro lo stesso parenchima splenico. Hanno diametro di 8-10 mm e una forma varia. Secondo l'origine possono essere uniche e dirette (tipiche delle forme acquisite e post-traumatiche) oppure multiple e mediate da sacche aneurismatiche, da vasi anomali o da formazioni angiomatose (tipiche forme congenite). L'arteria che le alimenta è notevolmente ipertrofizzata e anche la vena va incontro a

una dilatazione sia nel segmento a monte sia in quello a valle della comunicazione e, in corrispondenza della fistola, può presentare un'ectasia sacciforme.

Le fistole artero-venose esercitano molteplici effetti:

- sul circuito venoso portale favoriscono la comparsa di un'ipertensione portale, inizialmente solo distrettuale, ma a lungo termine generalizzata per il sovrapporsi di lesioni epatiche;
- sul territorio celiaco mesenterico, con la comparsa di fenomeni ischemici gastrointestinali;
- sulla circolazione sistemica, con un aumento (modesto) della portata cardiaca.

Nel caso delle fistole artero-venose vi è una precisa indicazione all'asportazione dell'organo quando la lesione è ilare o intrasplenica; in questi casi la splenectomia diventa risolutiva anche nei confronti dell'ipertensione portale, che, tra l'altro, può esporre il malato al pericolo di emorragie da rottura delle varici esofagee.

## **Infarto splenico**

In rapporto alla distribuzione vascolare segmentaria della milza, l'infarto splenico si configura come un'area ischemica grossolanamente triangolare con apice verso l'ilo, più o meno estesa secondo il calibro e il livello del vaso ostruito. Esso generalmente consegue a malattie cardiache embolizzanti o, per un meccanismo di compressione o infiltrazione vascolare locoregionale, a pancreatiti acute e croniche, neoplasie, leucocitosi e linfomi in stadio avanzato.

Il quadro clinico è estremamente variabile, in rapporto all'estensione dell'ischemia e secondo la malattia di base: può essere quasi silente con dolore aspecifico in ipocondrio sinistro o, all'altro estremo, può manifestarsi con un quadro di addome acuto.

Le forme limitate con quadro clinico sfumato sono passibili di trattamento medico con esito di guarigione a distanza di 3-5 mesi (evoluzione in pseudocisti o ascessualizzazione nei casi sfortunati), mentre le forme estese costituiscono un'indicazione alla splenectomia.

## **Torsione del peduncolo splenico**

La *wandering spleen* è una rara condizione dovuta all'assenza dei quattro legamenti della milza (gastrosplenico, splenorenale, splenocolico e splenofrenico) o all'abnorme lunghezza degli stessi, per cui la milza acquista una grande mobilità e può abbandonare l'ipocondrio sinistro per andare a situarsi nel basso addome o addirittura nella pelvi. In questi casi non è raro che il lungo peduncolo vada incontro a una torsione provocando una sofferenza vascolare (per occlusione dell'arteria splenica o trombosi della vena lienale)

dell'organo, che rende indispensabile praticare la splenectomia (Fig. 26.7).



**Fig. 26.7.** Milza mobile (*wandering spleen*) condizionante un addome acuto da torsione del peduncolo vascolare splenico: si noti la milza alloggiata nel cavo pelvico in fossa iliaca sinistra.

La diagnosi è spesso complessa se non si ricorre all'imaging radiologico (in particolare all'ecografia e alla TC): possono essere documentate una massa con morfologia, ecostruttura e densità omogenea, mobile, in sede centroaddominale, e la contemporanea assenza della milza in ipocondrio sinistro. A volte, tuttavia, la diagnosi è intraoperatoria (paziente con addome acuto). Può essere associata una pancreatite acuta dovuta a un coinvolgimento della coda pancreatica nella torsione del peduncolo vascolare della milza.

La terapia consiste nella splenectomia.

### **Infezioni acute e croniche spleniche**

L'ascesso splenico ha un'incidenza autoptica che varia tra lo 0,22 e lo 0,7%. Gli ascessi della milza sono meno frequenti di quelli epatici. L'incidenza degli ascessi splenici è destinata ad aumentare nella popolazione immunodepressa: è elevata nei pazienti in trattamento steroideo o chemioterapico prolungato e nei pazienti HIV-positivi o diabetici (Fig. 26.8).

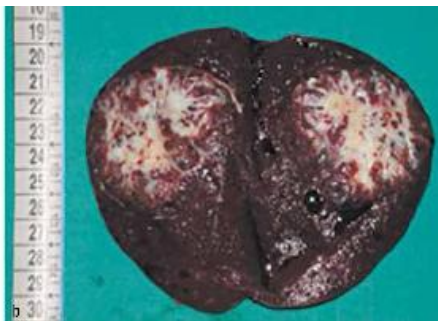


**Fig. 26.8.** Ascesso splenico: (a) TC addome; (b) pezzo operatorio.

L'ascesso splenico è più frequentemente correlato a esiti di traumi o a lesioni iatrogene, per superinfezioni di lesioni ischemiche/infartuali della milza o come complicanza negli stati di immunodepressione.

Rari sono i casi in rapporto alle patologie spleniche primitive (sindrome di Felty, amiloidosi, neoplasie primitive spleniche) o a patologie coinvolgenti organi contigui per diffusione (ulcera gastrica perforata, diverticolite, pancreatite, neoplasia). Talora, anche nelle endocarditi si possono formare ascessi splenici per via ematogena.

Gli ascessi possono essere solitari o multipli: i primi sono i più frequenti (60% delle casistiche), hanno eziologia batterica e la prognosi comporta un 15% di mortalità. Gli ascessi multipli sono correlati a gravi stati settici nell'80% dei casi, presentano eziologia fungina nel 60% dei casi e hanno prognosi infausta con mortalità dell'80%.

Gli esami colturali mettono solitamente in evidenza batteri aerobi (stafilococchi, salmonella, *Escherichia coli*) responsabili in percentuali variabili tra il 57 e il 75%. Gli anaerobi (flora mista o *Bacteroides*) sono responsabili nel 5-18% dei casi e i miceti (candide e aspergilli) nel 5-20%. Le colture appaiono sterili nel 30% dei casi.

Pur rara nei paesi industrializzati, la *tuberculosis* splenica (primitiva o secondaria a una malattia generalizzata) si manifesta solitamente con una forma nodulare o sotto forma di ascesso freddo con splenomegalia e tenaci aderenze. Anche la *malaria* si può associare a splenomegalia e si presenta con aderenze estese e aree infartuali.

Sintomi e segni di ascesso splenico sono dominati da ipertermia e leucocitosi neutrofila (difficilmente valutabili nel paziente immunodepresso o affetto da un'infezione fungina). La sintomatologia è presente solo nel 50% dei pazienti e sempre nel 50% dei pazienti è evidente una splenomegalia; a volte l'ipertermia insorge alcuni giorni prima della diagnosi.

La splenectomia associata ad antibioticotterapia è considerata la terapia standard,



gravata da una mortalità del 7%. Il drenaggio percutaneo ecoguidato trova indicazione in caso di ascesso unico, in pazienti con scadenti condizioni generali o quando si ritiene importante preservare la funzione splenica. Tale metodica è gravata da percentuali di insuccesso anche del 25%. La diagnosi precoce resta il fattore più importante per un trattamento efficace e definitivo.

## **Tumori, cisti e pseudocisti spleniche**

Sono lesioni abbastanza rare. Le neoplasie possono essere distinte in benigne (vere e disontogeniche) o maligne. La diagnosi preoperatoria è difficile, non presentando esse caratteristiche di specificità. La diagnosi differenziale deve essere posta con la splenomegalia e con le altre tumefazioni del quadrante superiore sinistro.

■ **Tumori metastatici:** a livello splenico sono rarissimi, l'incidenza in un campione di autopsie di pazienti neoplastici è dell'ordine del 4-5%. Nella maggior parte dei casi si tratta prevalentemente di metastasi da carcinomi polmonari (microcitomi), ovarici, mammari e melanomi. L'eccezionalità di focolai metastatici nella milza è fenomeno particolarmente discusso in letteratura: alcuni autori ritengono che sia da porre in relazione ai meccanismi immunitari splenici che ne impediscono la crescita (simili ai meccanismi emocateretici nei confronti delle cellule anormali come i globuli rossi invecchiati). Ciò appare in contraddizione con il fatto che la milza sia organo di filtro e che abbia un volume ematico giornaliero elevato. Studi sperimentali hanno confermato la rarità dell'impianto di cellule neoplastiche nella milza dopo inoculazione delle stesse nell'arteria splenica. Frequenti, invece, sono gli interessamenti splenici per contiguità da parte di neoplasie della coda pancreatica, gastriche o della flessura splenica del colon.

■ **Tumori benigni primitivi:** tra di essi si ricordano gli amartomi, gli emangiomi, i linfangiomi, i lipomi, i fibromi e i condromi. Gli *amartomi* sono tumori di natura disontogenetica a carico della polpa rossa, che possono presentare una struttura abbastanza simile alla milza sia nella parte linfoide follicolare sia in quella sinusoidale. Possono essere singoli o multipli; le dimensioni sono variabili, potendo raggiungere un peso anche superiore al chilogrammo. Gli *emangiomi* si manifestano come lesioni vascolari di aspetto cavernoso; raramente hanno aspetto capillare. Alcuni emangiomi possono raggiungere dimensioni cospicue, tali da occupare completamente il viscere. Si riscontrano in tutte le età e raramente sono multipli, mentre è frequente il reperto di un'angiomatosi diffusa concomitante. Gli emangiomi sono più frequentemente a localizzazione sottocapsulare, presentando così il rischio di rottura spontanea.

I *linfangiomi* sono rari, possono essere cistici o solidi, sono generalmente sottocapsulari e colpiscono più frequentemente l'età infantile.

I *fibromi* e i *condromi* splenici sono neoplasie rare; probabilmente il loro numero reale è ancora più basso, perché talora corrispondono alla risposta dell'organo a lesioni vascolari (ischemia con infarto), avendo quindi più un significato riparativo che neoplastico.

■ **Tumori maligni:** i *linfomi* primitivi della milza sono rari, mentre più frequente è il coinvolgimento della milza in corso di malattie linfoproliferative. L'incidenza dei linfomi primitivi della milza è inferiore all'1% tra tutti i linfomi. Sono più frequenti nell'adulto maschio, con un'età media di 60 anni. Da un punto di vista anatomicopatologico si distinguono due forme: *miliariforme* e *multinodulare*. Nella prima forma i noduli sono piccoli e distribuiti su tutta la superficie di taglio della milza; nella seconda i noduli sono di maggiori dimensioni, con distribuzione casuale. I linfomi primitivi della milza sono solitamente a basso grado di malignità, ovvero di tipo B. In essi, oltre all'interessamento della milza stessa, si ha anche quello dei linfonodi locoregionali (ilo splenico). La diagnosi di linfoma primitivo della milza non può prescindere da indagini sul midollo osseo (biopsia midollare), sul fegato e sulle stazioni linfonodali sopra- e sottodiaframmatiche.

L'angiosarcoma è un tumore primitivo maligno molto raro, generalmente a rapido accrescimento, con tendenza alla rottura e alla diffusione metastatica precoce (polmone in particolare). È associato all'esposizione professionale al cloruro di vinile e all'arsenico. Da un punto di vista anatomicopatologico l'angiosarcoma ha colorito rosso, presenta aree di necrosi, mentre i vasi e i capillari presentano cellule endoteliali atipiche.

La splenectomia è la terapia d'elezione in ogni forma di lesione neoplastica.

■ **Neoformazioni cistiche:** sono anch'esse rare. Comprendono le cisti parassitarie e quelle non parassitarie.

Le *cisti parassitarie* sono rappresentate quasi esclusivamente dalle cisti da echinococco e possono costituire dal 60 al 70% di tutte le neoformazioni cistiche della milza nei paesi in cui l'echinococcosi è endemica, quali l'America meridionale, l'Australia, la Grecia, la Turchia e il sud dell'Italia. La localizzazione splenica è presente in non più del 2-5% dei pazienti con idatidosi.

Le *cisti non parassitarie* possono essere distinte in cisti vere (o primarie), dotate di parete propria epiteliale, e in pseudocisti, sprovviste di parete propria epiteliale (Fig. 26.9).

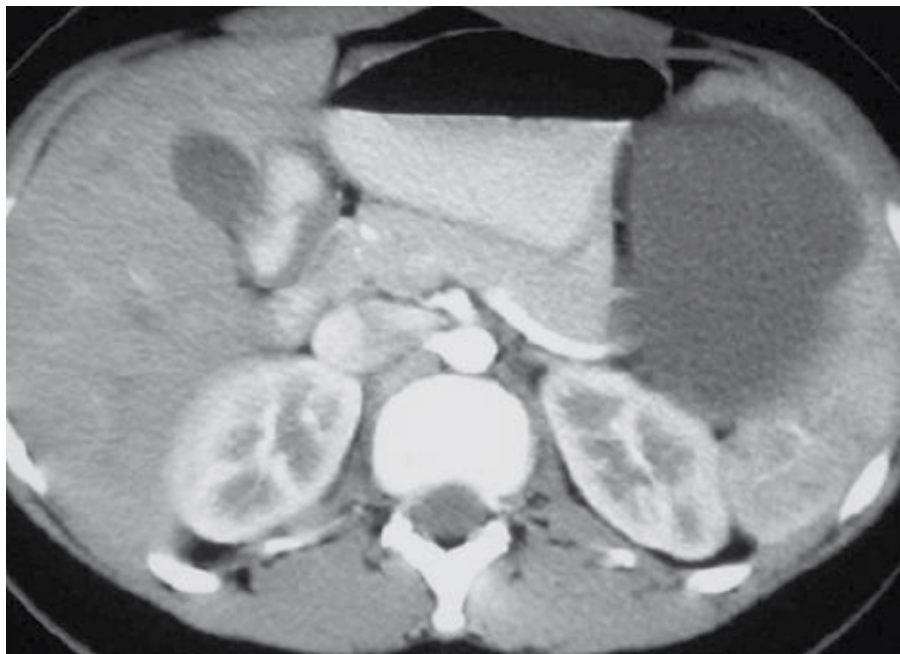


**Fig. 26.9.** Voluminosa cisti non parassitaria splenica vera.

Le pseudocisti sono le più frequenti e sono probabilmente dovute a colliquazione di vecchi ematomi post-traumatici intraparenchimali, di aree infartuali o di ascessi splenici.

Le cisti vere sono eccezionali; esse comprendono le cisti epidermoidali, gli emangiomi e i linfangiomi cistici.

Le *cisti epidermoidali* sono cisti congenite con parete propria rivestita di epitelio squamoso, spesso cheratinizzante e talora con focolai di epitelio transizionale a rischio neoplastico.

Gli *emangiomi* (e i *linfangiomi*) cistici possono essere circoscritti (5-8 cm) o diffusi a tutto l'organo (cistici o cavernosi di 300-400 g), isolati o associati a un'emangiomatosi multipla disseminata.

Le neoformazioni cistiche della milza sono generalmente asintomatiche e pertanto rappresentano un reperto incidentale in corso di altre indagini. La sintomatologia è vaga ed è spesso legata a effetti meccanici o ad altre complicanze: compressione dello stomaco, del colon (subocclusione intestinale), irritazione del diaframma, rottura con emoperitoneo (particolarmente grave nel caso di cisti idatidea), ascessualizzazione, alterata funzionalità splenica con iper- o iposplenismo e degenerazione maligna (cisti epidermoidali).

Tutte le neoformazioni cistiche di notevoli dimensioni o di diagnosi dubbia costituiscono indicazione alla splenectomia.

## Splenectomia

Storicamente la prima splenectomia è attribuita a Quittenbaum, nel 1826, peraltro con esito infausto. La prima splenectomia eseguita con successo è attribuita a Pean, nel 1867, per una voluminosa cisti splenica.

Le indicazioni all'asportazione della milza sono varie, ma fondamentalmente riconducibili a due gruppi: uno che comprende le lesioni di interesse prevalentemente chirurgico, l'altro le lesioni di interesse medico.

Nelle affezioni di **interesse chirurgico** il ricorso alla splenectomia è giustificato dal fatto che la patologia è esclusivamente localizzata a questo organo e la sua rimozione risulta dunque logica e tassativa.

La splenectomia può essere *complementare* ad altri interventi: l'opportunità di rimuovere la milza in concomitanza con l'esecuzione di interventi chirurgici su altri organi può essere dettata sia dalla necessità di essere radicali nell'exeresi sia da esigenze di ordine tecnico. È il caso di tumori del cardias o dell'angolo colico di sinistra, nei quali sia stata documentata l'invasione della milza. Una seconda eventualità si riferisce, invece, alle malattie del pancreas: la resezione del corpo e della coda di questo viscere si accompagna, infatti, quasi inevitabilmente, alla splenectomia, dati gli stretti rapporti che i vasi splenici contraggono con il parenchima della ghiandola. Tuttavia, recentemente, con la diffusione della laparoscopia, sono state descritte come fattibili e sicure anche le procedure di pancreasectomia distale *spleen-preserving*.

La [Tabella 26.2](#) riporta le indicazioni alla splenectomia in elezione.

**Tab. 26.2.** Indicazioni alla splenectomia in elezione.

### Malattie ematologiche

- Porpora trombocitopenica idiopatica
- Sferocitosi ereditaria
- Anemia emolitica autoimmune
- Sindrome di Felty
- Talassemia
- Sarcoidosi
- Anemia falciforme
- Malattia di Gaucher
- Anemia emolitica congenita e acquisita
- Porpora trombocitopenica trombotica
- Trombocitopenia AIDS-correlata
- Mielofibrosi
- Sindrome di Wiskott-Aldrich
- Sindrome di Chediak-Higashi

### Neoplasie maligne

- Linfoma di Hodgkin

- Linfoma non-Hodgkin
- Leucemia mieloide cronica
- Leucemia linfatica cronica
- Leucemia a cellule capellute
- Tumori primari o metastatici

#### **Lesioni benigne**

- Cisti splenica
- Ascesso splenico
- *Wandering spleen*
- Aneurisma dell'arteria splenica

Nel gruppo delle **indicazioni mediche**, invece, la milza è coinvolta dalla malattia, ma non è la localizzazione esclusiva. La necessità della sua asportazione risulta perciò subordinata al ruolo che essa gioca nel determinismo della malattia stessa. Dal momento che questo ruolo non è sempre ben evidente, anche le indicazioni non possono essere tassative, ma possono variare nel tempo in funzione delle nuove acquisizioni eziopatogenetiche relative a quella determinata condizione morbosa. In linea generale si può affermare che la splenectomia è indicata in tutti quei casi in cui la milza esercita un *ruolo distruttivo* sulle cellule ematiche, mentre è inutile, anzi controindicata, quando riveste un ruolo positivo nell'ematopoiesi o nella risposta anticorpale. La decisione dovrebbe fare riferimento alla gravità dell'anemia, alla presenza o meno di neutropenia e/o piastrinopenia, e in alcuni casi alla valutazione della sopravvivenza eritrocitaria, del volume ematico e della massa eritrocitaria. Inoltre, in molti casi, criterio dirimente per porre l'indicazione alla splenectomia è la refrattarietà della patologia alla terapia medica.

Delle indicazioni chirurgiche alla splenectomia (escluse quelle per patologia traumatica che verranno trattate più avanti) si è già discusso precedentemente; di seguito invece si riportano brevemente le indicazioni alla splenectomia per affezioni mediche.

■ **Anemie emolitiche:** nella *sferocitosi ereditaria* la splenectomia è il trattamento di scelta poiché consente risultati ottimi e duraturi in tutti i pazienti. L'intervento deve essere praticato non appena la malattia è stata diagnosticata, anche se l'anemia è di lieve entità. È bene posticiparlo solo nei bambini al di sotto dei 4-6 anni di età perché sarebbero particolarmente esposti al pericolo di gravi infezioni. Come nella sferocitosi, la splenectomia corregge completamente l'anemia e può essere indicata anche nell'*ellissocitosi ereditaria*, sebbene questa forma raramente raggiunga una rilevanza clinica tale da richiedere l'intervento. Più limitata l'indicazione e più modesti i risultati nel gruppo delle *anemie da deficit enzimatico*: tra queste, solo quella da deficit della piruvato chinasi può trarre un parziale beneficio dall'operazione sotto forma di una riduzione nel numero delle

trasfusioni richieste per la terapia del paziente. Anche nella *talassemia* la splenectomia non influenza il disordine ematologico di base, ma può ridurre il processo emolitico e quindi la necessità di trasfusioni facilitando il controllo del bilancio di ferro. Nell'*anemia falciforme* l'intervento è utile solo nei casi in cui è dimostrato un cospicuo sequestro splenico degli eritrociti, oppure nei pazienti che accusano ripetuti episodi dolorosi provocati da infarti dell'organo. Per quanto riguarda poi le *anemie emolitiche autoimmuni*, l'asportazione della milza è indicata qualora non si possa attuare una terapia con corticosteroidi, oppure quando questa terapia sia risultata inefficace dopo 4-6 settimane. Come nel caso precedente, però, rispondono favorevolmente all'intervento solo i pazienti nei quali si può documentare l'esistenza di un sequestro splenico delle emazie marcate due volte superiore a quello epatico. Limitando la splenectomia a questi soggetti si ha un responso favorevole nell'80% dei casi. Nella *porfiria eritropoietica*, infine, l'intervento può essere di grande beneficio nell'eventualità che questa malattia sia complicata dalle emolisi e dalla splenomegalia.

■ **Porpore trombocitopeniche:** nella *porpora trombocitopenica idiopatica (morbo di Werlhof)* l'asportazione della milza ottiene una buona remissione dei disturbi in circa l'80% dei pazienti. Essa è praticata se la piastrinopenia non risponde al trattamento corticosteroidico continuato per almeno 2 mesi o se recidiva a distanza della sospensione del trattamento stesso. Allo stesso modo nella *porpora trombocitopenica* l'indicazione all'intervento viene posta dopo il fallimento della plasmaferesi o dopo ripresa della malattia alla sospensione della terapia.

■ **Ipersplenismi:** la splenectomia è generalmente risolutiva nella *neutropenia e pancitopenia splenica* (ipersplenismo primitivo). È questa una rara condizione in cui a una neutropenia o pancitopenia periferica si associano un midollo iperplastico e un alto sequestro splenico delle emazie marcate. L'ipersplenismo secondario a un'*ipertensione portale* è raramente di entità tale da richiedere la splenectomia; se, tuttavia, essa fosse indicata, è bene che il chirurgo valuti l'opportunità di associarla a una derivazione spleno-renale, onde evitare la successiva trombosi del moncone splenico e la sua eventuale estensione al tronco mesenterico portale, un'evoluzione che si osserva piuttosto frequentemente in questi malati. Quando poi è la distensione del letto splancnico a costituire l'indicazione principale dell'intervento, l'ipersplenismo non necessita generalmente della splenectomia, perché la derivazione da sola è il più delle volte sufficiente a correggere la situazione ematologica. In passato, si considerava controindicato asportare la milza nella mielofibrosi, poiché la si riteneva

un'importante sede ematologica extramidollare (Fig. 26.10). Recentemente è stato invece chiarito che i danni dell'ipersplenismo conseguente all'aumento di volume della milza superano i vantaggi derivati dalle capacità ematopoietiche di questo organo e che quindi la sua rimozione non è necessariamente seguita da una diminuzione degli elementi cellulari del sangue, anzi può diminuire il numero delle trasfusioni necessarie. Ciò ha favorito un'inversione di tendenza, tenuto anche conto dell'utilità della splenectomia nell'attenuare i sintomi addominali causati dalla splenomegalia. Nei *linfomi* e nelle *leucemie croniche* la splenectomia ha generalmente solo un valore palliativo. L'indicazione è posta quando l'infiltrazione neoplastica della milza provoca un importante ipersplenismo secondario, ma si suole estendere anche ai casi in cui il grande aumento di volume dell'organo disturba il paziente. Un aspetto particolare è quello della splenectomia quale parte dello staging dei linfomi di Hodgkin. In questa malattia essa rappresenta l'unico possibile mezzo per dimostrare in maniera inequivocabile l'invasione linfomatosa della milza. Un cenno a parte deve essere fatto anche per la rara *leucemia a cellule capellute* (*hairy cell leukemia*). Questo disordine ematologico è caratterizzato dalla comparsa nel sangue di cellule nelle quali il citoplasma sembra espandersi con fini digitazioni pseudopodiche che contribuiscono a creare quell'aspetto capelluto che è divenuto patognomonico della malattia. La sua peculiarità sta nel fatto che, al contrario delle altre leucemie, trae grande vantaggio dalla splenectomia.

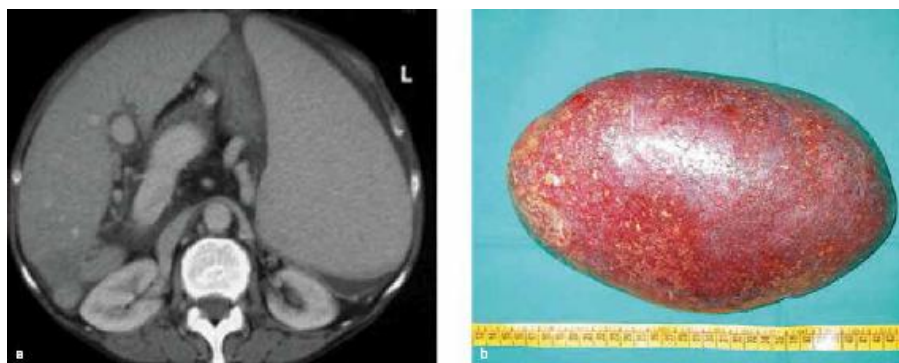


**Fig. 26.10.** Splenomegalia in mielofibrosi: (a) TC addome; (b) pezzo operatorio.

### ***Tecnica chirurgica***

Paziente in decubito supino con pillet a livello degli angoli inferiori delle scapole per aprire l'angolo costo-iliaco, il tavolo operatorio inclinato verso destra in modo che la loggia splenica sia liberata dalla matassa intestinale. Le vie di accesso che si possono utilizzare per eseguire una splenectomia sono molteplici: la laparotomia mediana xifopubica è preferibile per un'esplorazione completa del campo



operatorio (fegato, pancreas, intestino, grossi vasi ecc.). È preferibile legare subito il peduncolo vascolare, mentre la milza è ancora in sede, in modo che la mobilizzazione della milza sia praticata soltanto dopo che si è ridotto il suo rifornimento ematico (*splenectomy con legatura preventiva del peduncolo*).

Si può ricercare l'arteria e la vena splenica incidendo il legamento gastrosplenico, cercando la pulsazione dell'arteria sul margine superiore del corpo e della coda del pancreas. Bisogna legare questi vasi il più vicino possibile all'ilo splenico, per ridurre il rischio di emorragia in caso di lacerazione del parenchima; la legatura deve essere effettuata con lacci e punti trafissi, ma può essere effettuata anche mediante suturatici meccaniche (stapler) con cariche idonee per suture vascolari.

Si prosegue nell'apertura del legamento gastrolienale per la ricerca dei vasi gastrici brevi che in esso decorrono.

I tempi chirurgici successivi sono rappresentati dalla sezione dei legamenti splenocolico e splenorenale, che completa la liberazione dell'organo. Durante queste manovre l'operatore fa scivolare la mano sinistra nella loggia splenica, afferra la milza e la attira con gradualità verso la linea mediana (esteriorizzazione della milza).

In caso di intervento d'urgenza per rottura di milza ed emoperitoneo la prima cosa da fare è clampare i vasi all'ilo splenico per frenare l'emorragia. In alcuni casi la milza è fissa, bloccata nel fondo della sua loggia, adesa e celata dai visceri circostanti, voluminosa, quindi è possibile che durante le manovre di esteriorizzazione il suo parenchima o i suoi vasi siano lacerati provocando emorragia: si suggerisce pertanto, anche in questi casi, la legatura preventiva del peduncolo.

Nei pazienti sottoposti a intervento di splenectomy per trauma o per altre affezioni non ematologiche, non vi è indicazione alla rimozione delle *milze accessorie*; al contrario, nei pazienti con affezioni ematologiche o neoplastiche primitive della milza è importante identificare in modo accurato le milze accessorie.

La ricerca deve essere fatta nel seguente ordine:

- ilo splenico;
- legamento splenorenale;
- grande omento;
- retroperitoneo a livello della coda del pancreas;
- legamento splenocolico;
- mesentere dell'intestino tenue e di quello crasso.

## **Autoinnesto di tessuto splenico**

Nei casi in cui non è possibile preservare alcuna parte vascolarizzata dell'organo, quando non controindicato per il rischio di recidiva della patologia splenica, è stato proposto l'impianto di sottili frammenti splenici (1,5 mm di spessore) nel grande omento. È stato dimostrato che tali frammenti sono in grado di rimanere vitali, tuttavia non è ben chiarita la loro capacità di funzione immunologica.

## **Laparoscopia**

Ormai la prima splenectomy laparoscopica risale a oltre 20 anni fa (Delaitre et al., 1992); da allora in letteratura sono state riportate ampie casistiche su tale intervento. Si tratta di una procedura chirurgica in evoluzione, che comunque non risulta particolarmente



agevole a causa della difficile accessibilità alla loggia splenica (per i rapporti dell'organo con stomaco, colon, pancreas e diaframma), della fragilità della milza, nonché della ricca vascolarizzazione dell'organo. La chirurgia laparoscopica della milza deve essere effettuata da mani esperte e l'ampia diffusione riscontrata in questi ultimi anni è stata determinata dal sensibile miglioramento dello strumentario e dal progressivo affinamento delle capacità del chirurgo.

### ***Tecnica chirurgica***

La posizione del paziente varia secondo le scuole di pensiero: la più utilizzata prevede che il paziente sia posto in anti-Trendelenburg ruotato sul fianco destro, per meglio visualizzare i legamenti splenofrenico e splenorenale.

*Posizionamento dei trocar:* anche questa può cambiare a seconda delle diverse scuole. Generalmente, si posizionano tre trocar di cui il primo, di 10-12 mm a due dita dall'arco costale al di fuori dei muscoli retti a livello della emiclaveare per il posizionamento dell'ottica. Sotto visione si posizionano gli altri trocar: il secondo, anch'esso di 10-12 mm sulla linea ascellare anteriore attraverso cui passeranno gli strumenti utilizzati dalla mano destra dell'operatore (forbici, bisturi a ultrasuoni, uncino coagulatore, aspiratore-irrigatore, stapler con carica vascolare per i vasi dell'ilo splenico) e il terzo di 5 mm in regione sottofiofoidea leggermente spostato a sinistra della linea mediana, attraverso cui passano gli strumenti laparoscopici manovrati dalla mano sinistra dell'operatore (generalmente una pinza da presa). Qualora necessario per la retrazione della milza (soprattutto se di notevoli dimensioni), viene inserito un quarto trocar di 5 mm sulla linea ascellare media. I tempi chirurgici sono i seguenti: sezione del legamento splenocolico; apertura del terzo inferiore del legamento gastrosplenico e sezione dei vasi polari inferiori; dissezione del foglietto peritoneale anteriore del legamento gastrosplenico e sezione dei vasi gastrici brevi; isolamento dell'arteria e della vena splenica e loro sezione; liberazione della milza mediante sezione del legamento splenorenale e splenopancreatico; distacco dell'ilo splenico dalla coda pancreatica. Quando non è necessaria una tipizzazione istologica del pezzo, la milza può essere estratta dall'addome in frammenti, altrimenti per la sua estrazione va eseguita una mini-laparotomia (spesso sovrappubica secondo Pfannenstiel).



### **SPLENECTOMIA LAPAROSCOPICA (video da 1 a 5)**

Attualmente le **indicazioni alla laparoscopia** per il trattamento delle patologie spleniche (quando effettuata in un centro specializzato) sono le stesse della chirurgia tradizionale; solo in regime di urgenza, l'instabilità emodinamica del paziente può controindicare l'approccio laparoscopico.

Tra le *indicazioni diagnostiche* ricordiamo il *puntato splenico*: permette di ottenere succo splenico da sottoporre a esame microscopico (per es. per la ricerca di cellule neoplastiche). Con il controllo laparoscopico, oltre ad avere il vantaggio del controllo visivo diretto, le escursioni respiratorie della milza vengono a essere limitate dallo pneumoperitoneo.

**Indicazioni terapeutiche:** la splenectomia laparoscopica è ormai considerata il gold standard per il trattamento chirurgico elettivo della maggior parte delle malattie ematologiche con coinvolgimento splenico. Infatti, in questi casi l'approccio laparoscopico può essere considerato ideale, anche per il fatto che il pezzo non deve necessariamente essere asportato intatto per l'analisi anatomicopatologica (e quindi non sono richieste altre incisioni per la sua estrazione; infatti, il pezzo viene estratto previa morcellazione mediante uno speciale sacchetto di plastica). Importante, piuttosto, è l'identificazione di milze accessorie per il rischio di recidiva della patologia ematologica (cfr. [Fig. 26.1](#)). L'esplorazione della cavità addominale deve essere fatta nel medesimo ordine utilizzato in chirurgia aperta. In letteratura è riportato un successo terapeutico nel 90% dei casi trattati, la degenza postoperatoria è minore (con minori costi), non ci sono differenze significative nelle perdite ematiche intra- e postoperatorie e la funzionalità intestinale è ripresa più precocemente; tuttavia, la durata dell'intervento laparoscopico è significativamente maggiore rispetto alla tecnica laparotomica (un risultato che si attenua con l'avanzare della curva di apprendimento). È intuitivo che la splenectomia laparoscopica trovi indicazione anche nella *stadiazione* del linfoma: in questo caso la milza asportata, i linfonodi dell'ilo epatico, paraortici, iliaci e femorali sono rimossi mediante opportuna laparotomia per conservare l'integrità del pezzo anatomico da analizzare.

L'efficacia diagnostica della laparoscopia nel paziente *traumatizzato* emodinamicamente stabile, con sospetta lesione splenica, è sottolineata dalla letteratura recente; tale metodica, a fronte di una limitata invasività che impone l'esecuzione in sala operatoria e in condizione di anestesia generale, appare affidabile e capace di guidare con sicurezza l'atteggiamento terapeutico; inoltre, come detto, in mani esperte assume un'efficace valenza terapeutica.

Inoltre, l'approccio laparoscopico è stato proposto anche per la legatura dell'*aneurisma dell'arteria splenica* (già più controversa nel confronto con le metodiche di radiologia interventistica).

Possono essere considerate controindicazioni (oggi in verità solo relative) alla splenectomia laparoscopica le malattie della coagulazione, l'ipertensione portale, la gravidanza, l'anamnesi di pregressi interventi chirurgici addominali.

## **Complicanze**

Hanno un'incidenza variabile tra il 25 e il 30%. Le complicanze post-splenectomia possono essere suddivise, innanzitutto, in intraoperatorie e postoperatorie. Quelle intraoperatorie, per esempio, sono rappresentate da traumi diretti intraoperatori a diaframma, colon,

pancreas, stomaco, grossi vasi. Temibile, per esempio, durante chirurgia laparoscopica della milza, è l'**emorragia** (da sezione incompleta dei vasi splenici o da lacerazione del parenchima) che, se non controllabile rapidamente, può richiedere la rapida conversione dell'intervento in laparotomia.

In generale le complicanze postoperatorie dopo splenectomia possono essere ridotte al minimo mediante un'accurata diagnosi, l'attenzione ai particolari della preparazione preoperatoria e l'esecuzione della splenectomia secondo una tecnica meticolosa. Esse comunque vengono classificate in complicanze cliniche immediate, complicanze cliniche a lungo termine e modificazioni in parte permanenti del sangue periferico. Un altro tipo di classificazione fa riferimento al distretto anatomico sede della complicanza: quindi, si riconoscono complicanze addominali, toraciche o altre (modificazioni ematologiche) (Tab. 26.3).

**Tab. 26.3.** Complicanze della splenectomia.

- Sanguinamento intraoperatorio o postoperatorio
- Atelettasia del lobo polmonare inferiore sinistro e polmonite
- Versamento pleurico sinistro (essudato o trasudato)
- Ascesso subfrenico sinistro
- Trombosi venosa (da piastrinosi, spesso con coinvolgimento del sistema portale)
- Lesione iatrogena del pancreas (fistola pancreatica, pancreatite acuta)
- Lesione iatrogena del diaframma
- Lesione iatrogena di stomaco, colon (scissura splenica)
- Splenosi (autotrapianto di tessuto lienale in sede ectopica)
- Sepsi batterica (frequente nei bambini di età inferiore ai 2 anni, da ridotta fagocitosi, produzione di anticorpi e di opsomine)
- Alterazioni ematologiche
- Occlusione intestinale
- Ematoma e infezione di ferita

La splenectomia rientra, secondo la *classificazione di Altemeier*, nella chirurgia “pulita”, la quale presenta un tasso di infezioni miste esogene ed endogene del 2-4%; tuttavia, questa tecnica chirurgica presenta mediamente, secondo i dati della letteratura, una percentuale di complicanze infettive postoperatorie che, pur variando in rapporto all'età e al tipo di patologia, si avvicina a quella della chirurgia “pulita-contaminata”.

Lo sviluppo di una raccolta suppurativa nello spazio subfrenico (**ascesso subfrenico**) è un avvenimento piuttosto raro nei procedimenti asettici. Gli ascessi subfrenici sono determinati generalmente dall'infezione di un ematoma subfrenico. Esso può verificarsi, invece, con maggiore frequenza dopo splenectomia per

cisti infette, ascessi o trauma, soprattutto quando sono presenti lesioni associate di altri organi. Il sospetto clinico nasce dalla comparsa di ipertermia, associata a dolenzia nell'ipocondrio sinistro. Radiologicamente possono essere evidenziati un'elevazione della cupola diaframmatica sinistra e un livello idroaereo nel quadrante addominale superiore sinistro, non appartenente al tubo digerente. Il trattamento è costituito dal drenaggio percutaneo (sotto guida ecografica), che può essere inserito posteriormente, attraverso il letto della XII costa, o per via transaddominale, se l'ascesso si sviluppa prevalentemente in posizione anteriore. Al momento dell'inserimento del drenaggio è anche opportuno eseguire un esame colturale e quindi istituire una terapia antibiotica mirata.

### ***Lesione di organi contigui***

Durante l'esecuzione della splenectomia è indispensabile procedere con molta accortezza onde non danneggiare i visceri contigui. Tre sono quelli più frequentemente interessati: stomaco, colon e pancreas.

- La *lesione della grande curva dello stomaco* avviene durante la dissezione del legamento gastrosplenico (per la quale si procede alla legatura dei vasi gastrici brevi) o durante la sezione dei vasi dell'ilo splenico, nel caso in cui essa sia compresa all'interno del morso della stapler; tale lesione richiede la raffia con punti riassorbibili. Nei pazienti anziani polivasculopatici la legatura dei vasi brevi gastrici può provocare la necrosi della zona interessata dal nodo, che finisce per fistolizzarsi (fistola gastrica).

- La *lesione del colon* è rara e si verifica generalmente durante la dissezione del legamento splenocolico nella liberazione del polo inferiore della milza. Essa richiede la raffia con punti riassorbibili per evitare la fistola colica. La fistola gastrica e quella colica si manifestano in genere in quarta-sesta giornata postoperatoria con fuoriuscita di succo gastrico o materiale fecale dal drenaggio lasciato nella loggia splenica e possono essere precedute da febbre e dolorabilità locale. La portata delle fistole è in genere modesta, perciò il loro trattamento nella maggior parte dei casi rimane conservativo e prevede l'associazione di farmaci tendenti a ridurre la secrezione gastrica, nutrizione parenterale e antibioticoterapia. Se il drenaggio è adeguato e non si sviluppa un'infezione, queste fistole tendono a chiudersi spontaneamente; quando invece esso manca o non funziona, il contenuto dello stomaco passa nella cavità peritoneale e si instaura una peritonite per la quale si pone ovviamente l'indicazione chirurgica immediata.

- Le *lesioni della coda pancreatica* non sono rare: avvengono durante l'isolamento dei vasi splenici all'ilo o durante la loro legatura e sezione. Nell'utilizzo della stapler con carica vascolare nella

chirurgia laparoscopica per la sezione dell'ilo splenico, si deve prestare particolare attenzione a non comprendere nel morso la coda del pancreas. Le lesioni della coda del pancreas possono avvenire per due motivi: traumatismo della coda provocato durante il tempo della legatura del peduncolo o devascolarizzazione della coda stessa (legatura troppo prossimale dell'arteria lienale). In ambedue i casi, il risultato è la comparsa di una fistola pancreatica che si appalesa con fuoriuscita da tubo di drenaggio di un liquido chiaro, in cui l'esame laboratoristico rileva un elevato tasso di amilasi. Esse devono essere trattate con sutura e drenaggio della lesione quando documentate già intraoperatoriamente oppure con terapia medica (somatostatina, octreotide) e, comunque, prevedono il monitoraggio dell'amilasemia nel periodo postoperatorio. Se la sezione è ampia oppure la portata è elevata, la presenza del drenaggio può essere insufficiente e può rendersi necessaria la resezione della coda pancreatica. Utile, in questi casi, è l'identificazione preoperatoria con una fistolografia e/o una wirsungrafia retrograda del livello della fistola. La pancreatite postoperatoria è poco frequente e si tratta di una complicanza grave.

Dopo la rimozione della milza, lo spazio vuoto della loggia lienale può favorire l'ectasia dello stomaco e del colon trasverso oppure il dislocamento della flessura sinistra del colon o dell'intestino tenue, con la formazione di sinechie fibrose tra questi organi e la superficie peritonizzata del diaframma, che possono determinare un quadro di **occlusione intestinale**. Generalmente l'atonía gastrointestinale postoperatoria dura 3-4 giorni; se si prolunga ulteriormente nonostante la stimolazione farmacologica della peristalsi e l'opportuno apporto di potassio, si deve sospettare un ileo meccanico e vi è quindi l'indicazione a riaprire l'addome.

Nel decorso postoperatorio della splenectomia, specie nei soggetti anziani, sono piuttosto frequenti i **versamenti pleurici** all'emittoce sinistro o, anche se più raramente, le **atelettasie del lobo sinistro** e le **polmoniti basali**. Queste complicanze riconoscono la loro causa in una migrazione attraverso il diaframma di un processo infettivo a partenza dalla loggia splenica, favorito da una ventilazione carente dei segmenti basali. La febbre, l'aumento di frequenza del polso, il dolore durante il respiro, l'ipomobilità dell'emittoce sinistro e la radiografia del torace permettono la diagnosi.

È dimostrato che lo stato asplenico comporta un significativo aumento del rischio immediato o tardivo di complicanze infettive. Si definisce *Overwhelming Post-Splenectomy Infection (OPSI)* una temibile complicanza nel paziente splenectomizzato causata da batteri capsulati (in genere pneumococchi): la malattia ha esordio settico fulmineo e l'esito fatale è spesso rapido. L'assenza della milza

comporta una maggiore incidenza di infezioni, che aumenta di circa 50 volte in rapporto alla popolazione normale. Importante è anche il tempo trascorso dal momento dell'asportazione, poiché circa l'80% delle infezioni si verifica nei primi 2 anni dopo splenectomia. Nei bambini l'incidenza di infezioni gravi è superiore di circa 4 volte a quella della popolazione normale e la mortalità raggiunge il 50%. L'aumentato rischio durante la prima infanzia è verosimilmente correlato anche alla generale immunità del sistema linforeticolare.

Inoltre, è bene ricordare che i soggetti sottoposti a splenectomia sono pazienti in condizioni particolari, che spesso hanno ricevuto terapia con corticosteroidi, chemioterapici o altri agenti immunosoppressivi, o che, comunque, hanno forme morbose che possono coinvolgere tutto il sistema reticolo-endoteliale. Pertanto, questi pazienti hanno un rischio chirurgico aumentato e sono già di per sé maggiormente suscettibili alle infezioni.

I germi responsabili, in ordine decrescente di frequenza, sono: pneumococco, *Haemophilus*, *Yersinia*, *Neisseria meningitidis*, streptococco  $\beta$ -emolitico, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*. L'assenza delle funzioni di filtro e immunologiche della milza sembra avere un ruolo determinante nello sviluppo di queste infezioni. La milza, infatti, svolge un ruolo importante nell'eliminazione di particelle o antigeni cellulari presenti nel sangue, nell'attività di migrazione, chemiotassi e fagocitosi dei macrofagi, nell'opsonizzazione batterica, nell'esposizione dell'antigene da parte del macrofago con conseguente attivazione B e T-linfocitaria. Nel paziente splenectomizzato queste funzioni sono diminuite e, in particolare, è diminuita la risposta anticorpale dopo stimolazione antigenica, con una riduzione dei livelli di IgM e delle molecole ad azione opsonizzante, associata al deficit della funzione T-linfocitaria. Questi dati suggeriscono l'impiego di alcune misure di prevenzione da attuarsi prima e dopo l'asportazione chirurgica della milza: vaccinazione anti-pneumococcica da effettuarsi 2 mesi prima dell'intervento (magari associata a quella per l'*Haemophilus* e la *Neisseria*); profilassi antibiotica continua o impiego di antibiotici alla comparsa dei primi sintomi influenzali. Inoltre, quando possibile, l'intervento andrebbe differito all'adolescenza. L'incidenza delle infezioni post-splenectomia varia poi in ragione dell'indicazione che ha reso necessario l'intervento: per esempio è meno comune nei pazienti splenectomizzati per trauma o per sferocitosi ereditaria che non in quelli per malattie croniche (come la talassemia). A questo proposito è stato suggerito che, a seguito di un trauma alla milza, piccoli frammenti di tessuto splenico potrebbero "sedimentare" nel peritoneo e la loro secondaria ipertrofia potrebbe essere uno dei motivi della mancanza di sepsi nei pazienti che hanno dovuto subire una splenectomia per rottura.

Le **modificazioni ematologiche** sono molteplici ma rare e generalmente temporanee: dopo l'intervento compaiono in circolo cellule bersaglio, acantociti, siderociti, rari eritroblasti. I globuli rossi diventano più sottili e presentano residui nucleari in forma di corpi di Howell-Jolly. Compare usualmente anche una modesta reticolocitosi. Nella prima settimana dopo la splenectomia i globuli bianchi raggiungono un massimo di  $20-30 \times 10^9/L$ . Sono soprattutto i neutrofili a crescere di numero, più raramente e in misura minore salgono anche gli eosinofili e i basofili. In un secondo tempo si assiste a una graduale riduzione, anche se una certa neutrofilia può persistere per mesi o per anni. In questo caso si può assistere a una lieve linfocitosi e/o monocitosi.

Di particolare interesse la *trombocitosi*, che già a poche ore dall'intervento può raggiungere valori molto elevati: talvolta superiori a  $1000 \times 10^9/L$ . Il quadro si normalizza poi gradatamente, anche se un terzo dei casi presenta piastrinosi permanente. La piastrinosi è particolarmente intensa e frequente quando, prima dell'intervento, sia presente anemia con midollo iperplastico. I **fenomeni tromboembolici**, secondari soprattutto a trombocitosi postoperatoria, sono più frequenti nell'anziano: il rischio di trombosi sarebbe infatti correlato, più che al numero delle piastrine circolanti, anche ad altri fattori quali l'età del paziente, l'allettamento e una pregressa patologia vascolare. Un distretto a rischio di fenomeni trombotici che merita particolare attenzione è quello portale: la trombosi portale post-splenectomia (a partenza dalla vena splenica) è descritta come una complicanza subdola che può verificarsi fino a interessare quasi la metà dei pazienti trattati. Essa può presentarsi con una sintomatologia lieve (febbre e dolenzia addominale), ma anche con un quadro clinico drammatico (ischemia intestinale, ipertensione portale). In tutti i casi, per evitare l'instaurarsi della trombosi, a carico sia del circolo sistemico sia di quello portale, il provvedimento migliore è sempre quello di attuare una profilassi facendo muovere il paziente e sottoponendolo a una valida profilassi anticoagulante.

## Linfonodi

### Anatomia e fisiologia dei linfonodi

I linfonodi sono organi situati alla giunzione dei vasi linfatici e rappresentano la prima struttura organizzata del sistema linfatico. Mentre la linfa filtra attraverso il linfonodo, gli antigeni che essa trasporta vengono intrappolati da fagociti e cellule dendritiche reticolari. La struttura del linfonodo assicura un microambiente ideale per un'efficace interazione tra antigeni e linfociti e permette l'innesco

della risposta immunitaria. I linfonodi contengono un sistema reticolare fittamente stipato di linfociti, macrofagi e cellule dendritiche. Essi hanno forma ovalare e sono avvolti esternamente da una capsula connettivale da cui si dipartono, approfondendosi nel parenchima, piccole trabecole che fungono da impalcatura di sostegno. La capsula si interrompe solo in corrispondenza dell'ilo, sede di passaggio delle strutture vascolari (linfatiche, arteriose e venose) del linfonodo.

Il parenchima del linfonodo può essere suddiviso in tre aree concentriche: corticale, paracorticale e midollare. Lo strato più esterno, l'area *corticale*, contiene linfociti (principalmente B) e macrofagi, organizzati in follicoli primari. In seguito all'interazione con l'antigene, i follicoli primari aumentano di dimensione diventando follicoli secondari, dotati di centro germinativo, in cui si producono un'intensa attivazione dei linfociti B e la loro differenziazione in plasmacellule e in linfociti memoria. Al di sotto della corticale si trova la *paracorticale*, popolata da linfociti T e cellule dendritiche. Queste esprimono sulla superficie molecole MHC di classe II, necessarie per la presentazione dell'antigene ai linfociti Th. Lo strato più interno del linfonodo, l'area *midollare*, è popolato da linfociti meno fittamente stipati, molti dei quali sono plasmacellule che secernono attivamente anticorpi.

I vasi linfatici afferenti perforano la capsula del linfonodo in più punti e riversano la linfa nel seno sottocapsulare. La linfa proveniente dai tessuti filtra lentamente verso l'interno attraverso la corticale, la paracorticale e la midollare, permettendo ai fagociti di catturare i batteri e il materiale articolato (per es. i complessi antigene-anticorpo) trasportati. Quando un antigene è trasportato dalla linfa a un linfonodo, esso viene intrappolato, processato e presentato insieme a molecole MHC di classe II dalle cellule dendritiche della paracorticale innescando così l'attivazione dei linfociti Th. Si ritiene che nella paracorticale avvenga contemporaneamente anche l'attivazione iniziale dei linfociti B. Dopo essere stati attivati, i linfociti Th e B migrano nei follicoli primari della corticale, dove ha luogo l'interazione tra cellule dendritiche follicolari, linfociti B e linfociti Th, che conduce alla formazione del follicolo secondario con il centro germinativo. Le cellule dendritiche follicolari, che costituiscono l'intelaiatura cellulare del centro germinativo, intrappolano per lunghi periodi sulla loro superficie i complessi antigene-anticorpo. Si ritiene che l'antigene fissato sulla membrana di queste cellule attivi i linfociti B in modo particolarmente efficace. Le cellule follicolari dendritiche producono anche fattori di crescita essenziali per l'attivazione dei linfociti B, così come fanno anche i linfociti Th. I linfociti B attivati proliferano rapidamente nel linfonodo e successivamente si



differenziano in plasmacellule e linfociti memoria oppure muoiono per morte cellulare programmata. Le plasmacellule lasciano il centro germinativo e migrano nella midollare del linfonodo, dove secernono grandi quantità di anticorpi.

In seguito a una risposta immunitaria, la linfa che lascia il linfonodo attraverso il suo unico vaso linfatico efferente è ricca di anticorpi appena secreti dalle plasmacellule midollari e contiene un numero di linfociti 50 volte superiore rispetto alla linfa afferente. L'arricchimento in linfociti è in parte dovuto alla loro proliferazione nel linfonodo in risposta all'antigene, ma è anche in gran parte riconducibile alla migrazione nel linfonodo di linfociti del sangue. La stimolazione antigenica può aumentare questa migrazione di 10 volte e incrementare così notevolmente il numero di linfociti coinvolti nella risposta immune, producendo un evidente rigonfiamento del linfonodo.

## **Semeiotica clinica e strumentale dei linfonodi**

---

L'iter diagnostico di un paziente con adenopatia da causa sconosciuta è complesso. Esso comprende: l'anamnesi e l'esame obiettivo, esami di laboratorio, imaging radiologico (la radiografia standard del torace, l'ecografia addominale, la TC "total body"), un'eventuale biopsia.

### **Anamnesi**

È necessario indagare se il paziente ha avuto febbre, elevata o lieve, duratura o intermittente, se accompagnata da brividi, se associata a prurito, sudorazioni profuse, disturbi del distretto orofaringeo, oppure a tosse secca, dispnea o calo ponderale. Importante è indagare se il paziente ha una malattia già nota: per esempio, in un paziente con tumore già conosciuto del distretto capo-collo, è verosimile che un'adenopatia latero-cervicale sia di natura metastatica. Per la conferma citologica o istologica si procede a biopsia da eseguire "a cielo aperto" o utilizzando la guida ecografica, qualora l'adenopatia non sia facilmente dissociabile dalle strutture adiacenti.

### **Esame obiettivo**

Nei soggetti normali i linfonodi generalmente non sono palpabili, tranne quelli delle stazioni inguinali. Divengono palpabili soltanto a seguito di un ingrandimento dei follicoli linfatici per fenomeni proliferativi o infiltrativi. Nel soggetto normale i linfonodi, se obiettivabili, presentano forma ovalare-rotondeggiante, superficie liscia, margini netti, consistenza teso-elastica, sono mobili ai piani superficiali e profondi, non dolenti e hanno dimensioni inferiori ai 5

mm. L'aumento volumetrico di un linfonodo in un bambino è molto comune e spesso è segno di un'iperplasia aspecifica. In un adulto di età non superiore ai 30 anni, l'80% delle linfadenopatie ha causa benigna (infezioni o traumi); dopo i 50 anni, invece, solo nel 40% dei casi le adenopatie sono benigne.

Le stazioni linfonodali superficiali che devono essere ispezionate e palpate con accuratezza durante l'esame obiettivo sono le seguenti:

- preauricolari;
- retroauricolari;
- tonsillari;
- sottomentoniere;
- sottomascellari;
- occipitali;
- cervicali;
- sovraclaveari;
- sottoclaveari;
- ascellari;
- epitrocleari;
- inguinali;
- poplitee.

Le **sedi superficiali** più comunemente coinvolte sono quelle latero-cervicali, ascellari e inguinali; mentre le **sedi profonde** più frequentemente colpite sono quelle ilari del polmone, mediastiniche, retroperitoneali e intraddominali. I linfonodi delle stazioni superficiali, aumentati di volume, diventano tumefatti e palpabili, pertanto direttamente riconoscibili. Di essi vanno valutate alcune caratteristiche che consentono un iniziale orientamento nel presumere la natura (benigna o maligna) del loro ingrandimento. Bisognerà valutare la sede, le dimensioni, il numero, la consistenza, la mobilità, la superficie, i margini e i limiti, la simmetria, la dolorabilità e le caratteristiche della cute sovrastante. In particolare, la *consistenza* parenchimatosa o teso-elastica (segno prognostico positivo), oppure dura (segno prognostico negativo) o, talora, inizialmente dura con progressivo rammollimento per colliquazione o necrosi. La *mobilità* può essere distinta sui piani superficiali o profondi: la presenza di linfonodi non mobili sui piani sottostanti è spesso indice di infiltrazione neoplastica. Al contrario, un'adenopatia normomobile rispetto ai tessuti circostanti è verosimilmente di natura benigna. Il *dolore*, specialmente se associato all'arrossamento e all'edema della cute sovrastante, è segno classico di infiammazione acuta; generalmente è assente nelle flogosi croniche e nelle localizzazioni tumorali, tranne nelle leucocitosi acute. Per quanto concerne la *simmetria*, mentre nelle infezioni acute l'adenopatia è tipicamente unilaterale, nelle neoplasie si osserva un possibile interessamento

bilaterale. La sede della localizzazione del linfonodo è un elemento di grande importanza ai fini diagnostici: la *linfadenopatia cervicale* può essere dovuta a infezioni del cuoio capelluto, a toxoplasmosi, a rosolia e, se suppurata, a infezioni da micobatteri, ma può essere anche di origine linfomatosa (Tab. 26.4). L'*adenopatia auricolare anteriore* orienta per infezioni delle palpebre e delle congiuntive, mentre quella *mandibolare* suggerisce la presenza di linfoma o di affezioni maligne del cavo orale, del collo e della testa. L'interessamento di linfonodi *sovraclaveari* è in genere indice di neoplasia dell'apparato digerente o respiratorio. L'*adenopatia epitrocleare* unilaterale è generalmente dovuta a infezioni della mano, mentre, se bilaterale, può essere presente in caso di sarcoidosi, tularemia, sifilide secondaria. L'*adenopatia ascellare* unilaterale può essere causata da neoplasie (tipica è quella mammaria), infezioni agli arti superiori e brucellosi. L'*adenopatia inguinale* è frequente nelle infezioni a trasmissione sessuale, ma può essere anche dovuta a neoplasie. Infine l'*adenopatia generalizzata* può essere causata da infezioni sistemiche (virus E-B, HIV, virus influenzale ecc.), neoplasie, reazioni a farmaci o patologie immunitarie. È necessario ricercare palpatariamente la presenza di linfonodi ingranditi in tutte le sedi esplorabili; a seconda delle localizzazioni dell'*adenopatia* si esaminano accuratamente gli organi limitrofi.

**Tab. 26.4.** Differenze cliniche tra malattia di Hodgkin e linfomi non-Hodgkin.

#### **Malattia di Hodgkin**

Più spesso localizzata in gruppi di linfonodi periferici  
 Distesi limitati per aree non contigue  
 Distesi di genere talora a peli di Maldeyer frequentemente colpiti  
 Linfociti misti e atipici nella massa di Maldeyer  
 Interessamento extralinfonodale poco frequente

I *linfonodi flogistici* si presentano tipicamente aumentati di volume, duro-elastici, dolenti sia spontaneamente sia alla palpazione, ricoperti da cute calda e iperemica. Inizialmente isolati e mobili, possono in seguito perdere la mobilità e confluire in pacchetti, andando incontro a suppurazione con formazione di ascessi. I segni dell'infezione sistemica (febbre, leucocitosi) possono coesistere o essere del tutto assenti.

I *linfonodi metastatici* hanno forma e dimensioni variabili, ma presentano accrescimento progressivo, consistenza duro-ligneo e generalmente non sono dolenti.

Le **adenopatie profonde** (per es. ilari del polmone, mediastiniche o intraddominali) non sono palpabili e danno segno di sé solo se hanno

dimensioni cospicue. In genere il loro riscontro è occasionale in seguito a indagini radiologiche eseguite per i più vari motivi. Se di cospicue dimensioni, i linfonodi ilari polmonari o mediastinici possono comprimere le vie digerenti o respiratorie, determinando tosse stizzosa persistente, dispnea, disfonia, disfagia ed edema al collo, eventualmente esteso alla faccia e agli arti superiori per compressione della vena cava superiore. L'individuazione di adenopatie mediastiniche deve far sospettare la presenza di un linfoma, soprattutto se bilaterali, mentre adenopatie localizzate all'ilo polmonare bilateralmente sono più spesso determinate da lesioni benigne, quali la sarcoidosi, la tubercolosi e le infezioni fungine. Per contro, un'adenopatia ilare polmonare da un solo lato è quasi sempre dovuta a metastasi da neoplasia primitiva polmonare. Anche i linfonodi retroperitoneali e intraddominali danno segno di sé solo se molto aumentati di volume; si rilevano come massa addominale o per la sintomatologia derivante dall'effetto compressivo sulle strutture limitrofe, per lo più vascolari. L'interessamento di queste stazioni linfonodali è in genere dovuto a patologie neoplastiche primitive o secondarie o, in alcuni casi, a un interessamento tubercolare (linfadenopatia mesenterica). Infine, non si deve mai dimenticare di ricercare l'eventuale presenza di epato-splenomegalia. In un paziente con adenopatia latero-cervicale, o con sospetto linfoma, per uno studio approfondito del distretto orofaringeo è utile una visita ORL (anello di Waldeyer).

## Esami di laboratorio

Gli esami consigliati sono i seguenti: emocromo completo, VES, PCR, test di funzionalità epatica e renale; test sierologici quali Paul-Bunnell, EBV, Toxotest, CMV, Rubeotest; test cutanei; emocolture, LDH e cupremia (nel sospetto di linfoma).

## Diagnosi strumentale

La scelta dell'indagine radiologica è fortemente condizionata dalla sede dell'adenopatia. Nell'*adenopatia superficiale*, l'indagine radiologica di primo livello è sicuramente l'ecografia, utile anche per indagare l'interessamento di stazioni linfonodali più profonde, difficilmente apprezzabili clinicamente. Essa può essere integrata dall'eco-Doppler, che permette di evidenziare alterazioni di volume, forma, struttura e vascolarizzazione; l'ecografia consente, a volte, non solo una generica diagnosi di linfadenopatia, ma anche una più precisa diagnosi di natura della linfadenopatia (Tab. 26.5; Fig. 26.11). L'ecografia inoltre permette di ricorrere all'agobiopsia.

**Maligno (tumorale o a origine linfomatosa)**

Grosse dimensioni

Morfologia ovale

Margini irregolari

Struttura disomogenea

Ipoecoogeno

Colliquazioni

Aumentata vascularizzazione con distribuzione fino in regione sotto-corticale

Scomparsa dell'ilo linfonodale

Masse adenopatiche confluenti (colata linfonodale)

Infiltrazione di organi contigui



**Fig. 26.11.** Immagine ecografica di linfonodo benigno.

Nel caso di una localizzazione secondaria di tumore occulto, sulla base del dato citologico o istologico, si impone una ricerca del tumore primitivo mediante uno studio accurato di tutti quegli organi e strutture che in quelle strutture linfonodali hanno il loro drenaggio (Tab. 26.6). Nel caso, invece, che il paziente sia portatore noto di tumore, la comparsa di un'adenopatia metastatica cambierà lo stadio della malattia e, quindi, l'approccio terapeutico.

**Tab. 26.6.** Stazioni linfoghiandolari.

### **Stazioni linfoghiandolari**

#### **Linfonodopatia mastellare**

Mammella

#### **Cavit  di adenopatia latero-cervicale**

Faringe

Laringe

Tiroide

Esofago

#### **Organi di adenopatia scudo-clavicolare**

Mammella

Polmone

Mediastino

Stomaco (sinistro, segno di Wirchow-Troisier)

Pancreas (sinistro, segno di Wirchow-Troisier)

#### **Mafoad  di adenopatia sottoclaveare**

Polmone

#### **Linfonodopatia inguinale**

Natiche

Ano

Canale anale

Regione perianale

Vulva

Terzo inferiore della vagina

Pene

Scroto (cute)

Arto inferiore omolaterale

Si ricordi che i linfonodi regionali della prostata sono quelli della piccola pelvi e che i linfonodi regionali del testicolo sono i paraortici e i paracavali.

Nel caso in cui l'adenopatia biopsiata sia sede di linfoma, l'iter radiologico   pi  complesso, perch    fondamentale giungere a una corretta stadiazione, preludio a un buon approccio terapeutico secondo la classificazione per stadi di Ann Arbor ([Tab. 26.7](#)).

**Tab. 26.7.** Stadiazione clinica dei linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin (stadiazione di Ann Arbor).

### **Stadiazione della malattia**

Compromissione di una singola stazione linfoghiandolare (I), o di un unico organo o tessuto extralinfatico (I<sub>E</sub>)

Compromissione di due o pi  stazioni linfoghiandolari nello stesso versante diaframmatico (II), o di una stazione linfoghiandolare unitamente a un organo o tessuto contiguo extralinfatico (II<sub>E</sub>)

Compromissione di pi  stazioni linfoghiandolari in entrambi i versanti diaframmatici (III), comprendenti eventualmente la milza (III<sub>E</sub>) e/o organo o tessuto extralinfatico contiguo (III<sub>E</sub>, III<sub>ES</sub>)

Compromissione multipla o multifocale di uno o pi  organi o tessuti extralinfatici con o senza compromissione linfoghiandolare

\*Tutti gli stadi vengono ulteriormente suddivisi sulla base dell'assenza (A) o presenza (B) dei seguenti sintomi sistemici: febbre, sudorazioni notturne, calo ponderale

maggiore del 10% del peso abituale.

L'iter diagnostico nei linfomi è il seguente:

- radiografia del torace;
- ecografia addominale;
- TC “total body”;
- scintigrafia ossea;
- visita ORL;
- biopsia osteo-midollare;
- esami ematici bioumorali.

Nel caso di *adenopatia profonda*, non palpabile, l'iter radiologico-diagnostico dipende dalla sede. La [Tabella 26.8](#) mostra l'iter diagnostico per le adenopatie toraciche e addominali.

**Tab. 26.8.** Iter diagnostico per le adenopatie toraciche e addominali.

#### **Adenopatia toracica**

- Radiografia standard
- Esofago baritato
- TC torace
- Mediastinoscopia con biopsia
- Videotoroscopia
- Minitoracotomia
- Toracotomia esplorativa
- Laparotomia esplorativa

#### **Adenopatia addominale**

- Ecografia addome
- TC addome
- Laparoscopia con biopsia
- Laparotomia esplorativa

La **tomografia computerizzata** (TC) e la **risonanza magnetica** (RM) trovano indicazione nello studio dei linfonodi profondi ([Fig. 26.12](#)).

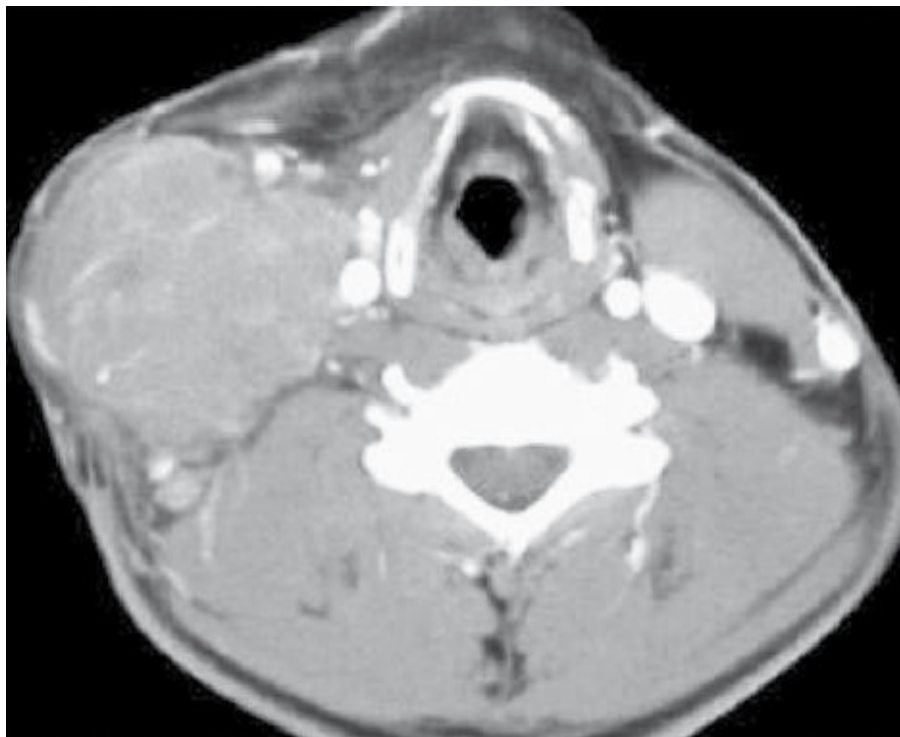


**Fig. 26.12.** TC del collo di voluminosa linfadenopatia latero-cervicale sinistra.

Molto utili, nella pratica clinica, sono l'**agoaspirato** o l'**agobiopsia** (Fig. 26.13) e la **biopsia chirurgica**. L'agoaspirato consente di conseguire, in gran parte dei casi, mediante l'esame citologico e colturale del linfonodo, una diagnosi di certezza. Ancor di più questo discorso vale per l'agobiopsia, che consente il prelievo di un frustolo di tessuto utile per la tipizzazione istologica. Entrambi comunque devono essere eseguiti con guida clinica (linfonodi obiettabili) o con guida eco-TC per i linfonodi non palpabili. Se l'esame bioptico non è ritenuto significativo (spesso per esiguità del materiale prelevato), si può ricorrere alla biopsia chirurgica del linfonodo (anche con approccio mini-invasivo), che può essere di tipo escissionale o incisionale.





**Fig. 26.13.** Strumento per agobiopsia (agoaspirato) con ago sottile.

Infine, la **linfografia** è una metodica a bassa invasività, la quale consente, attraverso l'iniezione diretta di un opportuno mezzo di contrasto iodato in un collettore periferico preparato chirurgicamente, di opacizzare i collettori a valle (linfangiografia) e i linfonodi cui questi fanno capo (linfadenografia). L'acquisizione dell'immagine può essere condotta anche mediante TC o RM.

### ***Immunoscintigrafia***

Nuove tecniche radioisotopiche di medicina nucleare si basano sull'impiego di anticorpi monoclonali diretti contro antigeni espressi dai tumori e marcati con isotopi adatti a scopo diagnostico o terapeutico. L'immunoscintigrafia si esegue somministrando anticorpi marcati con sostanze radioattive. Queste tecniche, benché ancora in fase di validazione, presentano il vantaggio di poter esplorare l'intero organismo con una sola iniezione di isotopo e di anticorpo. Inoltre, hanno la potenzialità di evidenziare lesioni occulte, cioè non documentate o documentabili con altri metodi di immagine come l'ecografia o la TC (per es. nella diagnosi di recidiva tumorale). A tale scopo, in verità, recentemente ha guadagnato più successo la FDG-PET

(tomografia a emissione di positroni con fluorodesossiglucosio): anche questa è una tecnica di medicina nucleare che mira a evidenziare mediante glucosio marcato i tessuti neoplastici che generalmente presentano un elevato metabolismo glucidico. La principale indicazione alla FDG-PET (così come all'immunoscintigrafia) è la situazione in cui si verifica un progressivo incremento dei livelli di marcatori tumorali (solitamente nel corso del follow-up) in assenza di segni clinici o strumentali di ripresa di malattia.

Tra gli studi di medicina nucleare va ricordata infine la **linfoscintigrafia**, che, mediante l'utilizzo di un radioisotopo (generalmente il  $^{99m}\text{Tc}$ ) iniettato in corrispondenza di un determinato distretto anatomico, ne evidenzia il sistema linfatico drenante: tale tecnica può essere utilizzata nell'ambito della procedura di biopsia del linfonodo sentinella.

## Patologia dei linfonodi

Se l'aumento di volume di un linfonodo viene denominato **adenomegalia**, quando un linfonodo viene coinvolto da un processo patologico prende il nome di **adenopatia** ed è un segno clinico di frequente riscontro. Le adenopatie possono avere origine neoplastica (neoplasie ematologiche e non ematologiche), infiammatoria (infezioni), immunologica (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, dermatomiosite, sarcoidosi, tesarismosi ecc.) o idiopatica (malattia di Castleman) ([Tab. 26.9](#)).

**Tab. 26.9.** Malattie con adenopatie.

### Malattie neoplastiche

- Linfomi
- Metastasi da tumore del polmone, della mammella, dell'apparato digerente, del collo ecc.

### Malattie infiammatorie

- Mononucleosi
- Epatite
- Toxoplasmosi
- Infezioni batteriche
- Malattia da citomegalovirus
- Micosi

### Malattie immunologiche

- Artrite reumatoide
- Lupus eritematoso sistemico
- Dermatomiosite

### Malattie di varia natura o a origine sconosciuta

- Amiloidosi
- Tesarismosi

- Granulomatosi linfomatoide
- Malattia di Castleman

Le linfoadenopatie superficiali di interesse chirurgico sono quelle a eziologia batterica e quelle metastatiche. Di seguito riportiamo quelle di più frequente riscontro.

### Linfoadenopatie reattive acute e croniche

Le forme **acute** hanno generalmente un'eziologia da stafilococchi o streptococchi (Tab. 26.10); i germi, nella quasi totalità dei casi, arrivano al linfonodo attraverso i linfatici afferenti da focolai flogistici cutanei o mucosi quali foruncoli, ascessi, ferite infette ecc., oppure da infezioni di organi vicini. La flogosi del linfonodo (*linfadenite*) è spesso preceduta o associata alla flogosi dei linfatici afferenti (*linfangite*).

**Tab. 26.10.** Agenti infettivi che determinano adenopatie.

#### Virus

- Herpes simplex
- Adenovirus
- Virus di Epstein-Barr
- Enterovirus
- Citomegalovirus

#### Batteri

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*

#### Agenti meno comuni

- Toxoplasma
- Micobatteri atipici
- Altri streptococchi
- Miceti
- HTLV III

La terapia consiste nell'appropriato trattamento dell'affezione che ha determinato l'insorgenza della linfadenite (drenaggio dell'ascesso, toilette chirurgica della ferita infetta ecc.); alla guarigione o al miglioramento dell'affezione primitiva consegue generalmente e in tempi rapidi anche la guarigione della linfadenite. L'antibioticoterapia è indicata solo quando i segni dell'infezione sono importanti o quando non vi è una rapida regressione della flogosi. La linfadenite ascessualizzata deve essere trattata come una qualsiasi suppurazione del sottocute.

Le linfadeniti **croniche** costituiscono un gruppo polimorfo di stati reattivi linfoghiandolari provocati da diversi agenti patogeni e da numerose condizioni morbose, anche autoctone, come le malattie autoaggressive. La più frequente tra le linfadeniti croniche specifiche è quella tubercolare. La localizzazione di maggiore interesse chirurgico

è quella latero-cervicale, componente di un complesso primario conseguente alla penetrazione diretta del bacillo di Koch attraverso la mucosa orale o faringea. La linfadenopatia tubercolare latero-cervicale (*scrofula*), da un punto di vista anatomo-patologico, può assumere un aspetto granulomatoso, con tubercoli isolati o confluenti, caseoso, fibrosclerotico o colliquativo con formazione di ascessi freddi. L'ascesso freddo, a sua volta, può fistolizzarsi a livello cutaneo e, risolvendosi, può esitare in cicatrici detraenti, ma, sovrainfettandosi, può trasformarsi in ascesso piogenico. In questi casi i linfonodi sono aumentati di volume, di consistenza molle-parenchimatosa o parenchimatosa-dura, isolati o confluenti in masse a margini non definibili, molli o fissi, non dolenti o modicamente dolenti, talora fluttuanti e talora ricoperti da cute iperemica.

La diagnosi avviene solo con il ricorso alla biopsia e al successivo esame citologico/istologico e/o colturale.

La terapia è rappresentata dal congruo trattamento della malattia tubercolare; va sottolineato che le incisioni e i drenaggi chirurgici (così come la stessa biopsia) nelle forme colliquative devono essere eseguiti solo in casi eccezionali per il frequente esito in tragitti fistolosi persistenti.

### **Malattia da graffio di gatto**

È una linfadenite granulomatosa regionale benigna secondaria a lesioni cutanee di varia eziologia, più frequentemente da morso o graffio di gatto, o da puntura di insetti. Nei casi tipici la ferita locale è modesta, anche se talvolta è seguita dallo sviluppo di una papula eritematosa o di una pustola. È caratterizzata clinicamente dall'insorgenza, nell'immediato periodo successivo al trauma, di malessere, febbre, cefalea e, a distanza di 2-4 settimane, ma talvolta anche dopo mesi, da una linfadenopatia localizzata nel territorio di drenaggio della lesione cutanea. La linfadenopatia si presenta con linfonodi aumentati di volume, di consistenza teso-elastica, dolenti, con senso di tensione unitamente ad arrossamento della cute sovrastante.

L'evoluzione è variabile e i linfonodi possono ingrandirsi fino a 8-10 cm di diametro, andando incontro anche ad ascessualizzazione (50% dei casi) e fistolizzazione cutanea o, in alternativa, possono persistere immutati per mesi. Talvolta la malattia da graffio di gatto si complica con encefalite, osteomielite, porpora trombocitopenica e con la cosiddetta sindrome oculo-ghiandolare.

Nelle forme a evoluzione suppurativa il trattamento è sovrapponibile a quello dell'ascesso superficiale; nelle forme persistenti la terapia elettiva è l'asportazione chirurgica, che consente sia la diagnosi di certezza sia la guarigione definitiva.

## Malattia di Castleman

Descritta per la prima volta nel 1956 come amartoma a sede mediastinica di variabili dimensioni, la malattia di Castleman (o iperplasia angiofollicolare, o iperplasia linfonodale benigna) è considerata una patologia generalmente benigna e silente, che viene scoperta solitamente in modo del tutto occasionale. Castleman si imbatté, nel corso di una revisione delle neoplasie timiche, in un piccolo gruppo di casi di linfadenomegalie mediastiniche che simulavano radiologicamente, macro- e microscopicamente, tumori a partenza timica. Dalla prima segnalazione in letteratura, ormai sono numerosi i casi descritti.

Keller, nel 1972, ha distinto due forme di malattia di Castleman sulla base dell'istologia: la più frequente varietà ialino-vascolare (90%) e quella più rara, plasmacellulare (10%). La prima è caratterizzata dalla presenza di tessuto linforeticolare disposto in modo diffuso, con numerosi noduli costituiti da piccoli vasi con parete ialina in posizione centrale, circondata da piccoli linfociti e da elementi stromali disposti concentricamente a brattee di cipolla; nella seconda i follicoli linfatici presentano un centro iperplastico costituito da blasti e cellule reticolari-endoteliali, completamente privo di ialinosi, senza la disposizione radiale dei capillari. La neoformazione si presenta parenchimatosa, ben capsulata, con netto piano di clivaggio dalle strutture circostanti, ben vascolarizzate; al taglio, la superficie si presenta compatta e giallastra.

L'eziologia non è nota ancora con precisione: attualmente la più accreditata è quella flogistico-infettiva.

La malattia di Castleman colpisce pazienti di entrambi i sessi, di tutte le età, anche se è più frequente nei giovani e negli adolescenti. Si associa a volte ad anemia cronica o a disprotidemia, o altre alterazioni del sistema immunitario. Contrariamente alla forma ialino-vascolare, in quella plasmacellulare il paziente ha manifestazioni sistemiche come febbre, astenia, calo ponderale, rush cutanei, anemia sideropenica, leucocitosi, sindrome nefrosica, mielofibrosi, neuropatie periferiche, ipergammaglobulinemia.

Possono essere colpiti tutti i distretti linfoghiandolari superficiali e profondi; le sedi più frequentemente interessate sono il mediastino (70% dei casi) (Fig. 26.14), i linfonodi latero-cervicali, mesenterici, retroperitoneali, ascellari, l'ilo renale. Sono state riportate localizzazioni extralinfoghiandolari, quali a livello muscolare, laringeo, vulvare, polmonare, pericardico e cranico. La forma plasmacellulare, poi, è sovente caratterizzata dalla multicentricità delle lesioni, in contrasto con la variante ialino-vascolare, che è quasi sempre localizzata.

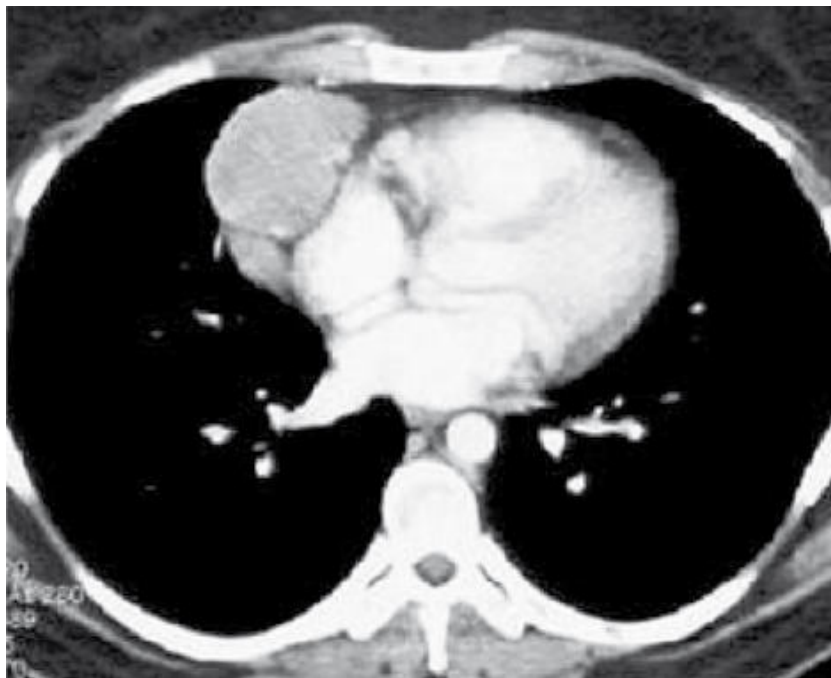


**Fig. 26.14.** TC del torace (localizzazione mediastinica di malattia di Castleman).

La malattia di Castleman non ha carattere maligno, ma può portare a morte il paziente per il sopraggiungere di complicanze infettive, di lesioni da compressione a organi vicini e, nelle forme sistemiche, di alterazioni conseguenti alle turbe della crasi ematica.

La terapia della malattia di Castleman nella forma localizzata è chirurgica (può determinare anche la regressione delle alterazioni emato-chimiche). Anche per le forme diffuse alcuni autori riferiscono sensibili miglioramenti dopo terapia medica con anticorpi monoclonali, interferone o steroidi ad alto dosaggio.

### **Linfoadenopatia neoplastica**

Si distinguono neoplasie primitive dei linfonodi (linfomi maligni di Hodgkin e non-Hodgkin) e neoplasie metastatiche.

Nel primo caso la chirurgia è effettuata a solo scopo diagnostico (biopsia). Invece, le linfoadenopatie metastatiche sono di interesse chirurgico non solo per la diagnosi, ma anche nel caso in cui esse siano a sede loco-regionale rispetto al distretto anatomico coinvolto dal tumore primitivo e, quindi, risultino anch'esse chirurgicamente aggredibili.

### **Lettere suggerite**

Al-Habbal Y, Christophi C, Muralidharan V. Aneurysms of the splenic artery: a

- review. *Surgeon* 2010;8(4):223-231.
- Balbo G. Complicanze settiche postoperatorie della splenectomia nell'adulto. In: Balbo G, Farina EC, (Eds.): *Chirurgia e immunità*. Milano: Masson; 1987; pp. 237-244.
- Benevento A, Boni L, Dionigi G et al. Emergency laparoscopic splenectomy for "wandering" (pelvic) spleen: Case report and review of the literature on laparoscopic approach to splenic diseases. *Surg Endosc* 2002;16(9):1364-5.
- Burch M, Misra M, Phillips EH. Splenic malignancy: a minimally invasive approach. *Cancer J* 2005;11(1):36-42.
- Cadili A, de Gara C. Complications of splenectomy. *Am J Med* 2008;121(5):371-5.
- Carbone PT et al. Symposium (Ann Arbor): Staging in Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1971;31:1707.
- Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphoid hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956;9:822.
- Cathey KL, Grady W jr et al. Blunt splenic trauma: characteristics of patients requiring urgent laparotomy. *Am Surg* 1998;64:450.
- Chang L, Stefanidis D, Richardson WS et al. The role of staging laparoscopy for intraabdominal cancers: an evidence-based review. *Surg Endosc* 2009;23(2):231-41.
- Cooper MJ, Williamson RCN. Splenectomy: indications, hazards and alternatives. *Br J Surg* 1984;71:173.
- Cuschieri A. Role of video-laparoscopy in the staging of intra-abdominal lymphomas and gastrointestinal cancer. *Semin Surg Oncol* 2001;20(2):167-72.
- Delaitre B, Maignien B. Laparoscopic splenectomy: technical aspects. *Surg Endosc* 1992;6:305.
- Eisele DW, Sherman ME, Koch WM et al. Utility of immediate on-site cytopathological procurement and evaluation in fine needle aspiration biopsy of head and neck masses. *Laryngoscope* 1992;102:1328.
- Friedman RL, Hiatt JR, Korman JL et al. Laparoscopic or open splenectomy for hematologic disease: which approach is superior? *J Am Coll Surg* 1997;185:49.
- Gabutti V, Piga A, Sandri A et al. Splenectomia e infezioni in età pediatrica. In: Balbo G, Farina EC, (Eds.): *Chirurgia e immunità*. Milano: Masson; 1987; pp. 245-250.
- Ganeshalingam S, Koh DM. Nodal staging. *Cancer Imaging* 2009;24(9):104-11.
- Habermalz B, Sauerland S, Decker G et al. Laparoscopic splenectomy: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2008;22(4):821-48.
- Hallfeldt KK, Trupka AW, Erhard J et al. Emergency laparoscopy for abdominal stab wounds. *Surg Endosc* 1998;12(7):907-10.
- Harji DP, Jaunoo SS, Mistry P, Nesargikar PN. Immunoprophylaxis in asplenic patients. *Int J Surg* 2009;7(5):421-3.
- Katz SC, Pachter HL. Indications for splenectomy. *Am Surg* 2006;72(7):565-80.
- Lefor AT. Laparoscopic interventions in lymphoma management. *Semin Laparosc Surg* 2000;7(2):129-39.
- Michels NA, Siddharth P, Kornblith PL, Parke WW. Routes of collateral circulation of the gastrointestinal tract as ascertained in a dissection of 500 bodies. *Int Surg* 1968;49(1):8-28.
- Sharma D, Shukla VK. Laparoscopic splenectomy: 16 years since Delaitre with review of current literature. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009;19(3):190-4.
- Uranus S, Alimoglu O. Laparoscopic surgery of the spleen. *Surg Clin North Am* 2005;85(1):75-90.
- Van Rhee F, Stone K, Szmania S et al. Castleman disease in the 21st century: an

update on diagnosis, assessment, and therapy. Clin Adv Hematol Oncol 2010;8(7):486-98.

Walsh RM, Heniford BT. Role of laparoscopy for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. Semin Surg Oncol 1999;16(4):284-92.



# Intestino tenue mesenteriale e appendice

F. Corcione, D. Cuccurullo, F. Pirozzi

## Intestino tenue mesenteriale

### Anatomia

L'intestino tenue mesenteriale, denominato anche digiuno-ileo, costituisce la porzione più lunga dell'intestino tenue. Esso fa seguito al duodeno a livello della flessura duodeno-digiunale e termina sboccando attraverso la valvola ileocecale nell'intestino crasso. Ha una lunghezza variabile, in media di circa 6,5 metri, con un diametro che si riduce progressivamente in senso cranio-caudale. In esso si distinguono due parti: una prossimale, il digiuno, e una distale, l'ileo. La parete digiuno-ileale è costituita da quattro tonache che sono, procedendo dall'interno verso l'esterno: tonaca mucosa, sottomucosa, muscolare e sierosa.

#### *Tonaca mucosa*

È sollevata in pliche denominate villi che tendono a scomparire a livello dell'ileo distale. Ciascun villo è costituito da epitelio di rivestimento (che comprende enterociti e cellule caliciformi mucipare), lamina propria e *muscularis mucosae*. I villi hanno lo scopo di aumentare la superficie di contatto tra la parete dell'intestino e il suo contenuto, aumentando l'assorbimento dei nutrienti. Ciascun villo contiene un vaso chilifero, un'arteriola, una venula, fibre nervose e fibrocellule muscolari che si dipartono dalla *muscularis mucosae*. I villi sono alti da 0,4 a 0,6 mm ([Fig. 27.1](#)).

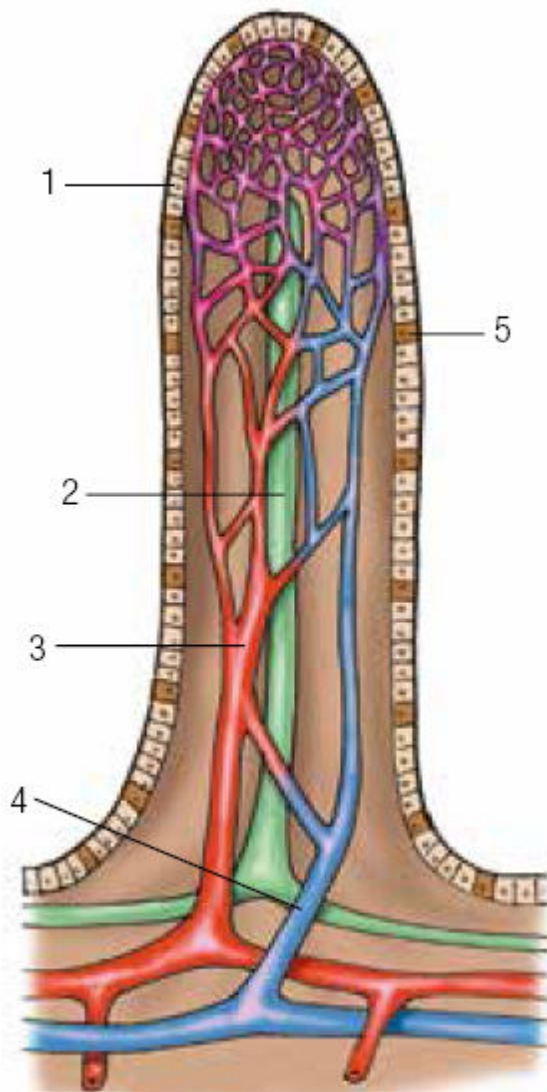


**Fig. 27.1.** Villo intestinale: (1) cellula adsorbente; (2) villo chilifero centrale; (3) arteriola; (4) venula; (5) cellule a muco.

### ***Tonaca sottomucosa***

In corrispondenza del duodeno, accoglie le ghiandole duodenali, ovvero ghiandole tubulari composte i cui dotti si aprono a livello del fondo delle ghiandole intestinali. Esse secernono proteoglicani neutri (Fig. 27.2).

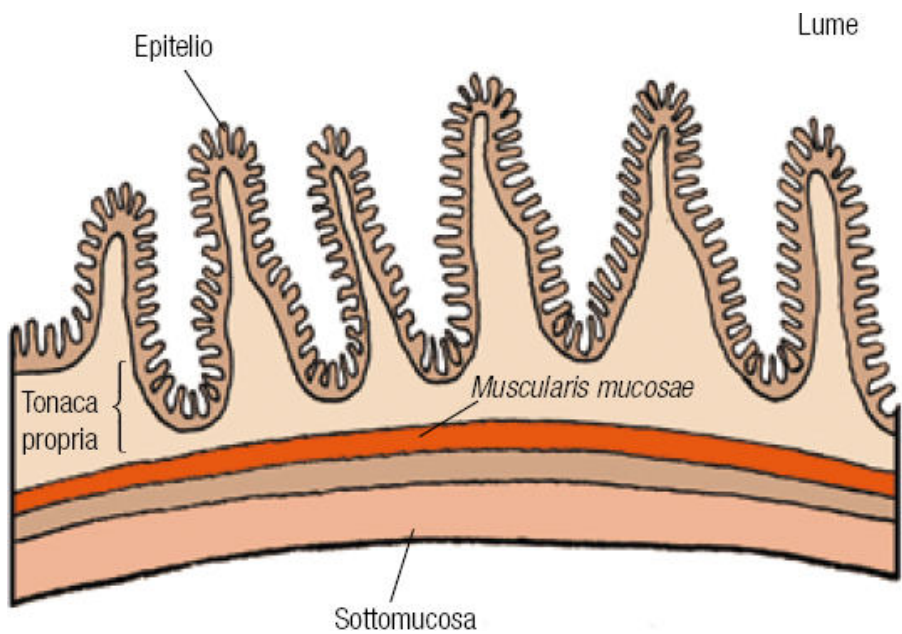


**Fig. 27.2.** Tenue: anatomia microscopica (schema).

### ***Tonaca muscolare***

È costituita da due strati di cellule muscolari lisce, uno interno circolare e uno esterno longitudinale.

### ***Tonaca sierosa***

È costituita da mesotelio e da uno strato di connettivo sottomesoteliale.

## **Vascolarizzazione e innervazione**

La vascolarizzazione arteriosa è garantita dalle arterie pancreaticoduodenale superiore (ramo dell'arteria gastroduodenale dell'arteria epatica) e pancreaticoduodenale inferiore (ramo della mesenterica superiore). L'intestino tenue mesenteriale riceve, inoltre, numerosi rami arteriosi che nascono nello spessore del mesentere dall'arteria mesenterica superiore (Fig. 27.3). La vascolarizzazione venosa è garantita dalla vena pancreaticoduodenale, vene duodenali e vene intestinali affluenti della vena mesenterica superiore e in quanto tali tributarie della vena porta (Fig. 27.4).

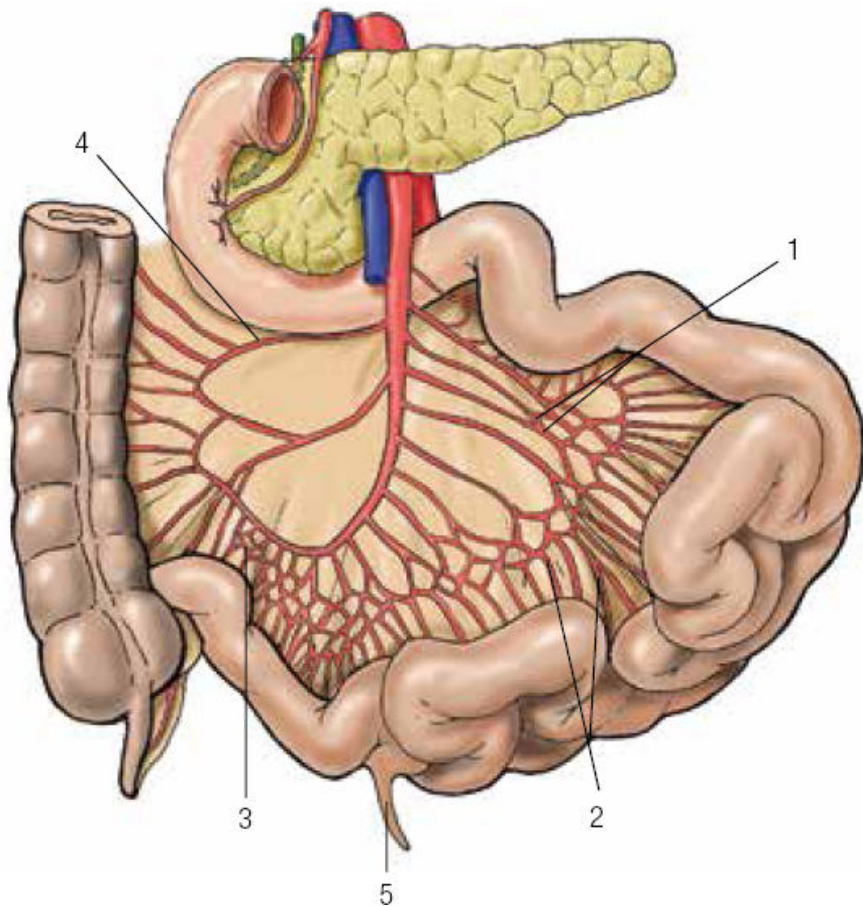


**Fig. 27.3.** Arteria mesenterica superiore: (1) arterie digiunali; (2) arterie ileali; (3) arteria ileo-cieco-appendicolare; (4) arteria colica superiore destra; (5) diverticolo di Meckel (normalmente assente).

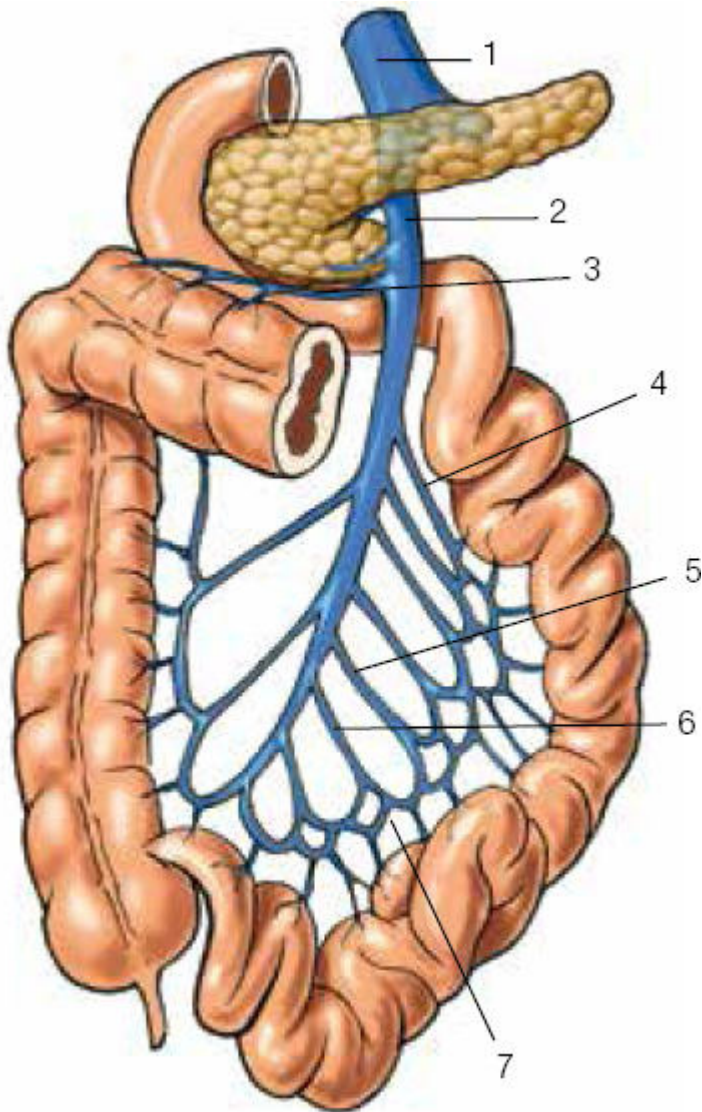


**Fig. 27.4.** Vena mesenterica superiore: (1) vena porta; (2) vena mesenterica superiore; (3) tronco gastrocolico di Henle; (4) tronco digiunale; (5) tronco intermedio; (6) tronco ileale; (7) arcate venose.

Per quanto riguarda l'innervazione, le fibre effettrici viscerali parasimpatiche provengono dal vago, mentre quelle ortosimpatiche dal quinto e ottavo segmento toracico del midollo spinale; esse si dirigono verso il plesso celiaco e raggiungono il tenue attraverso il plesso mesenterico superiore. Quest'ultimo, nel contesto della parete intestinale dà luogo a un plesso mioenterico (di Auerbach) e a un plesso sottomucoso (di Meissner).

L'intestino tenue esplica molteplici funzioni, tra cui assorbimento e digestione dei nutrienti, assorbimento e secrezione di acqua ed elettroliti, e sintesi di alcune proteine specifiche; inoltre, ha funzioni neuromuscolare, immunologica ed endocrina ([Tab. 27.1](#)).

**Tab. 27.1.** Funzioni Intestinali.

|              |                                                                       |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Digestiva    | Staminali e dell'orletto a spazzola                                   |
| Absorbiva    | Microvilli                                                            |
| Risobilitiva |                                                                       |
| Rilevatore   | Ricettori di Meissner e sottomucoso di Auerbach                       |
| Endocrina    | Peptidiche e ammine bioattive                                         |
| Immunologica | Macrofagi, linfociti T e B, IgA, cellule di Paneth e placche di Peyer |

### **Funzione digestiva e di assorbimento dei nutrienti, secrezione e assorbimento di acqua ed elettroliti**

La superficie funzionale dell'intestino tenue risulta amplificata di 600 volte per la presenza di pliche, villi e microvilli intestinali ed è coadiuvata dai secreti gastrici, pancreatici e biliari. Tra le basi dei villi si localizzano le cripte di Lieberkühn, che contengono le cellule staminali per il ricambio epiteliale. Le cellule epiteliali intestinali si rinnovano, infatti, continuamente, migrando in 48-72 ore dal fondo della cripta all'apice del villo. Si distinguono tre tipi di cellule: le cellule cilindriche assorbenti che presentano la superficie luminale fittamente ricoperta da microvilli (orletto a spazzola), le cellule caliciformi secernenti mucina e le cellule endocrine ([Fig. 27.5](#)). Le cellule di Paneth presentano funzione immunologica e verranno descritte in seguito. La superficie dei villi è deputata all'assorbimento dei nutrienti, mentre alla base delle cripte avviene la secrezione di ioni e acqua e il rilascio di immunoglobuline (IgA) e peptidi antimicrobici ([Fig. 27.6](#)).



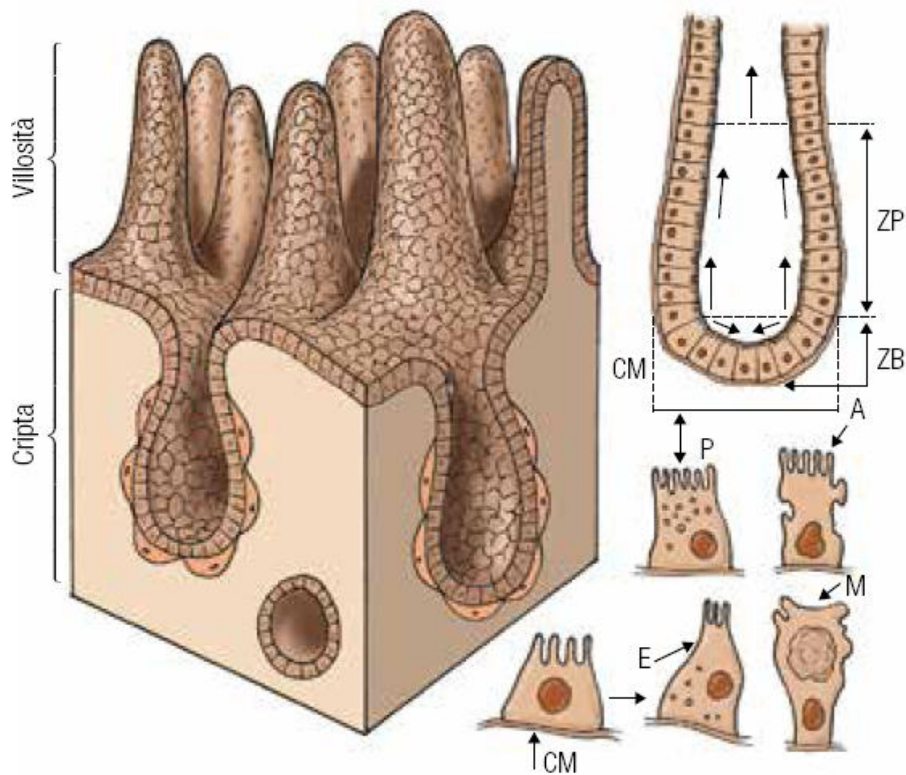


**Fig. 27.5.** Struttura tridimensionale dell'epitelio intestinale e differenziazione cellulare secondo Cheng e Leblond: ZB: zona basale della cripta; CM: cellule madre; ZP: zona di proliferazione; P: cellula di Paneth; E: cellula endocrina; M: cellula a muco; A: cellula adsorbente.

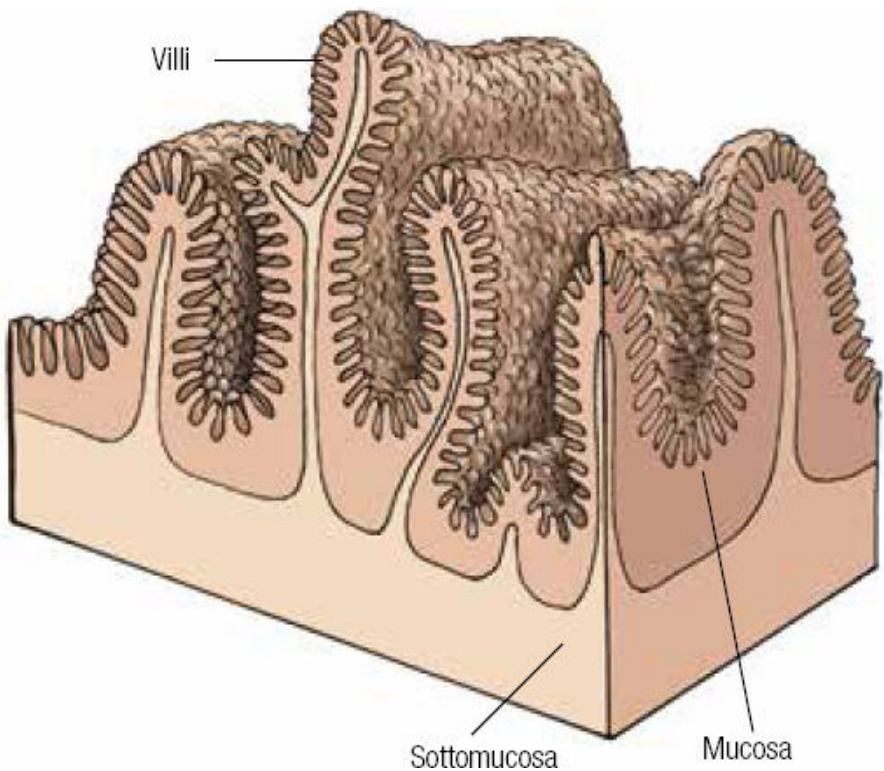


**Fig. 27.6.** Tenue: valvole conniventi ricoperte di villi.

I nutrienti, i minerali e le vitamine sono assorbiti attraverso uno o più meccanismi di trasporto attivo, che richiedono un dispendio energetico e sono mediati da proteine di membrana. I glucidi o carboidrati sono assorbiti una volta scissi in monosaccaridi dall'amilasi salivare e pancreatica e dalle disaccaridasi dell'orletto a spazzola intestinale. Tale assorbimento è mediato dalla proteina di membrana SGLT1 ([Fig. 27.7](#)).



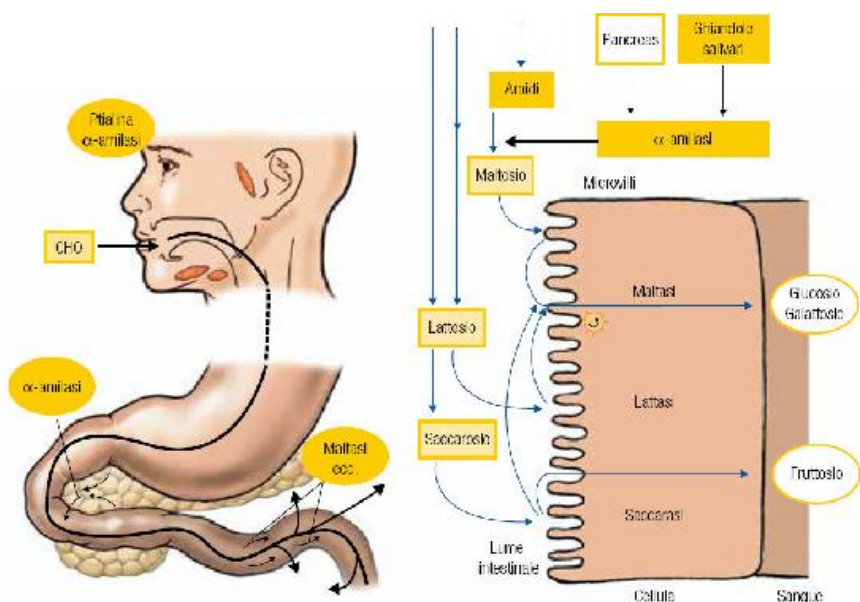


**Fig. 27.7.** Digestione dei carboidrati e assorbimento dei monosaccaridi.

Le proteine vengono scisse nello stomaco e nell'intestino a opera di enzimi quali pepsina, tripsina e peptidasi pancreatiche e sono assorbite come aminoacidi, di- e tripeptidi attraverso meccanismi di trasporto attivo (Fig. 27.8).

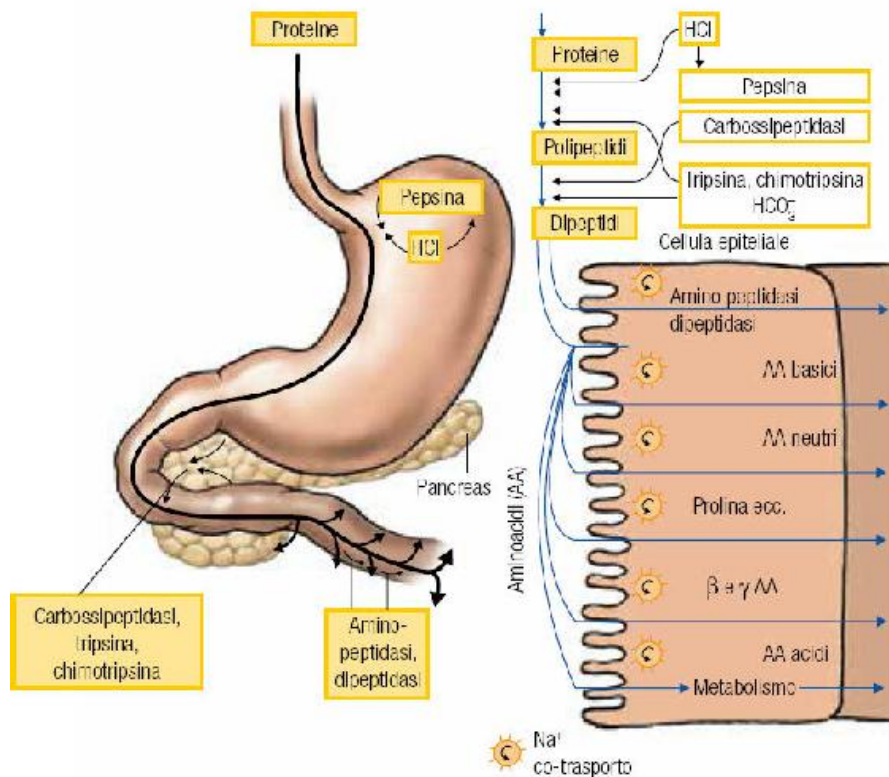


**Fig. 27.8.** Digestione delle proteine e assorbimento degli aminoacidi.

Dopo la lipolisi, a opera delle lipasi gastrica e pancreatica, il colesterolo, i monogliceridi e gli acidi grassi formano con gli acidi biliari le micelle, che, grazie alla loro alta liposolubilità, attraversano la membrana plasmatica dell'enterocita. All'interno dell'enterocita, i monogliceridi e gli acidi grassi così assorbiti subiscono una riesterificazione a trigliceridi che, associati a proteine e fosfolipidi di sintesi cellulare e al colesterolo, formeranno i chilomicroni. La diffusione dei chilomicroni avviene per via linfatica attraverso i vasi chilososi. Gli acidi grassi a media e corta catena, contenuti in alcuni alimenti di origine vegetale, non necessitano delle micelle per diffondere nella membrana plasmatica degli enterociti: una volta attraversato l'enterocita sono veicolati nel sangue portale.

I sali biliari secreti nella bile e utili all'assorbimento dei lipidi e delle vitamine liposolubili vengono per la maggior parte (95%) riassorbiti nell'ileo distale, ricostituendo la riserva epatica nel cosiddetto meccanismo di ciclo entero-epatico dei sali biliari. Nell'adulto, questo ciclo si verifica dalle 6 alle 8 volte al giorno (Fig. 27.9).

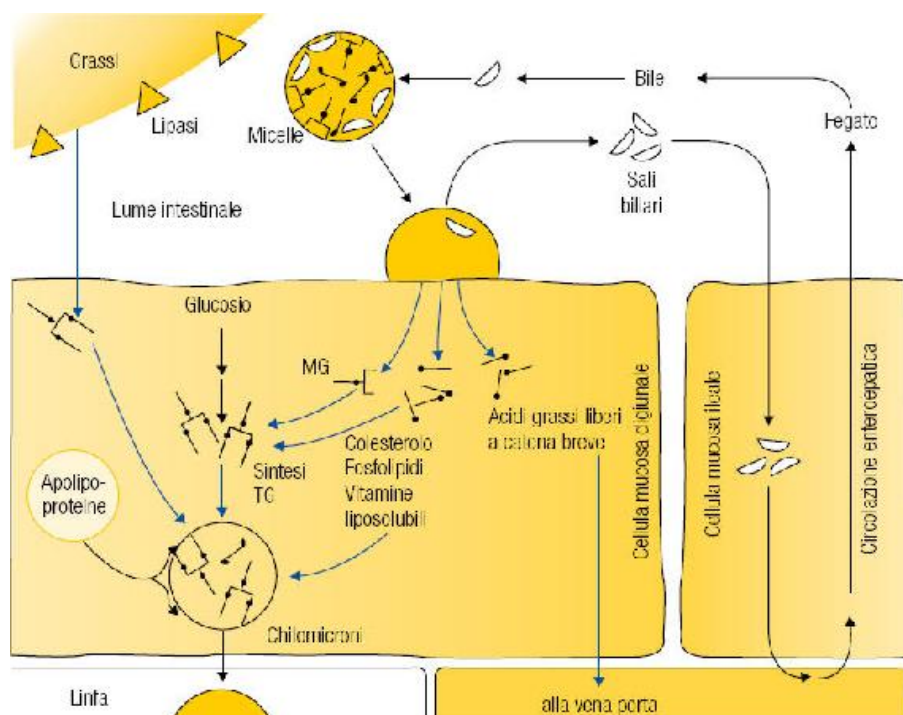


**Fig. 27.9.** Assorbimento dei grassi.

Acqua ed elettroliti sono assorbiti nel primo tratto del digiuno. L'acqua è assorbita per diffusione osmotica e/o pressione idrostatica, gli ioni sodio per meccanismo attivo attraverso una pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasi. Gli ioni cloro seguono un gradiente elettrico lungo il digiuno, mentre a livello dell'ileo distale sono assorbiti attivamente in scambio con gli ioni bicarbonato. Gli ioni bicarbonato sono attivamente assorbiti lungo il digiuno. L'assorbimento dello ione calcio è regolato dall'ormone PTH e dalla vitamina  $\text{D}_3$  e avviene a livello del tenue prossimale attraverso una *calcium binding protein* con trasporto attivo (Fig. 27.10).

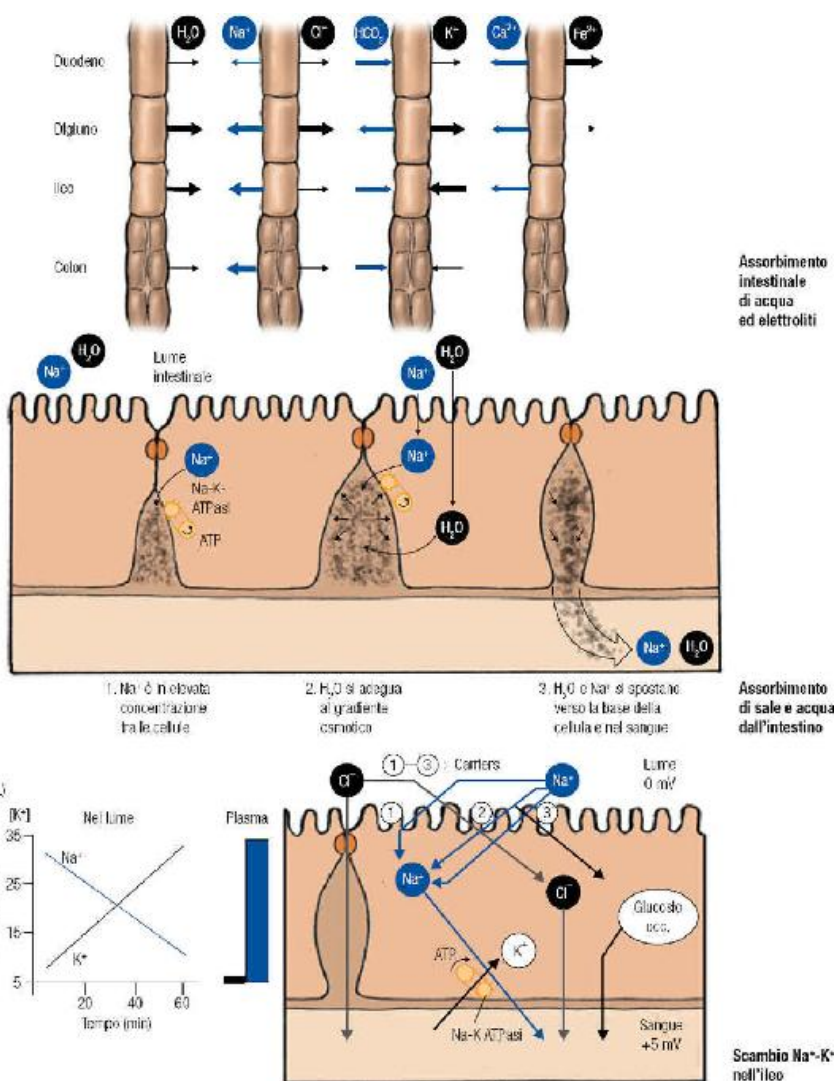


**Fig. 27.10.** Funzione assorbente.

## Funzione neuromuscolare

La peristalsi intestinale, anterograda e retrograda, massimalizza il contatto fra le sostanze nutritive e la mucosa. La peristalsi è regolata da meccanismi neuronali intrinseci (plessi mioenterico di Meissner e sottomucoso di Auerbach) ed estrinseci (innervazione autonoma).

Il sistema parasimpatico stimola la peristalsi e il rilascio di secrezioni nel lume intestinale, rilasciando gli sfinteri. Viceversa il sistema simpatico riduce la peristalsi, la secrezione di enzimi digestivi e aumenta il tono degli sfinteri. Le secrezioni gastrica e biliopancreatica unitamente agli entero-ormoni del sistema APUD regolano la motilità intestinale. Gastrina e colecistochinina stimolano la motilità

intestinale, viceversa secretina, glucagone e VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) la riducono. Ulteriori riflessi viscerali come distensione dell'uretere o irritazione peritoneale possono inibire la motilità intestinale.

Si distinguono diverse motilità a livello dell'intestino tenue. I movimenti di segmentazione operati dalle contrazioni pendolari della muscolatura liscia circolare, brevi (5-7 secondi) e intensi (50-60 cm H<sub>2</sub>O), i movimenti peristaltici propulsivi a opera della muscolatura liscia longitudinale di durata superiore (10 secondi) e intensità inferiore (30 cm H<sub>2</sub>O) e movimenti antiperistaltici che si verificano soprattutto a livello dell'ultima ansa ileale.

Nel periodo interdigestivo, per la detersione dei secreti, detriti cellulari e batteri, si originano onde peristaltiche a partenza gastrica sino alla valvola ileocecale, circa ogni 60-90 minuti.

## **Funzione endocrina**

Esiste un'eterogenea popolazione di cellule endocrine secernenti peptidi e amine bioattive che agiscono come messaggeri chimici e modulano le normali funzioni digestive attraverso meccanismi endocrini, paracrini e neurocrini. Si distinguono come segue.

■ **Secretina:** polipeptide di 27 aminoacidi, viene rilasciata dalla mucosa duodeno-digiunale in presenza di acido, proteine e grassi nel lume intestinale; la secretina agisce inibendo la secrezione gastrica e stimolando la secrezione pancreatico alcalina e la secrezione biliare.

■ **Colecistochinina-pancreozima:** costituita da 33 aminoacidi, viene secreta in risposta alla presenza nel lume intestinale di proteine e grassi; ha azioni simili alla secretina.

■ **Somatostatina:** è un entero-ormone che inibisce il rilascio dei secreti gastrici e pancreatici, contrasta anche il rilascio di entero-ormoni stimolanti come secretina, GIP, VIP e motilina.

■ **Peptide Y:** costituito da 36 aminoacidi e secreto nell'ileo distale, ha azioni simili alla somatostatina.

■ **Gastrina:** prodotta dalla mucosa gastrica e duodenale in risposta a stimoli vagali o di distensione gastrica, induce la secrezione di secreto gastrico ricco in pepsina e acido cloridrico.

■ **Motilina:** sintetizzata nel digiuno, stimola la motilità intestinale.

■ **GIP (Gastric Inhibitor Peptide):** prodotto in risposta alla presenza di abbondante quantità di lipidi a livello intestinale, inibisce la

secrezione e la motilità gastriche e stimola il rilascio di insulina.

■ **VIP (Vasoactive Intestinal Peptide):** sintetizzato nel digiuno, induce la secrezione di acqua e di elettroliti e la vasodilatazione periferica.

■ **Bombesina:** è un entero-ormone stimolante che induce il rilascio dei secreti digestivi e aumenta la motilità intestinale.

■ **Sostanza P:** presenta azioni simili alla bombesina.

■ **Enteroglucagone:** è un entero-ormone coinvolto nell'omeostasi glucidica che riduce la motilità intestinale e viene rilasciato in risposta alla presenza di carboidrati e grassi nel lume del duodeno-digiuno.

### **Funzione immunitaria**

Il sistema immunitario intestinale è diffuso ed esposto continuamente a numerose ed eterogenee sostanze. Le cellule con funzione immunologica sono molte, tra cui macrofagi, linfociti T e B, plasmacellule secernenti IgA e cellule di Paneth, che presentano granuli eosinofili apicali e contengono varie proteine con funzione antimicrobica dette defensine. Questa ampia varietà di cellule risulta diffusamente distribuita tra le cellule intestinali con funzione assorbente. Nell'ileo si evidenziano veri e propri aggregati (placche di Peyer) di cellule con funzione immunitaria ove si riconoscono le cellule M atte alla traslocazione dell'antigene verso macrofagi e linfociti localizzati a livello della sottomucosa.

Per una corretta fisiologia, l'immunità intestinale deve sviluppare tolleranza verso i nutrienti, pena lo sviluppo di importanti e debilitanti patologie responsabili di malassorbimento, e una difesa attiva invece verso gli agenti potenzialmente dannosi.

### **Tumori primitivi dell'intestino tenue**

---

L'intestino tenue costituisce circa il 75% dell'apparato gastrointestinale e, nonostante ciò, solo il 2% dei tumori gastrointestinali insorge in questo tratto. Vi è una lieve predilezione per il sesso maschile. La mancanza di acidità secretoria, la peristalsi propulsiva con detersione delle sostanze esogene talora cancerogene, la bassa o assente carica batterica, l'estesa presenza di tessuto linfoide e di IgA secretorie, la presenza di enzimi litici e il rapido turnover cellulare sono probabilmente responsabili della ridotta incidenza di neoplasie dell'intestino tenue.

Circa il 40% dei tumori del tenue è benigno, poco più della metà è

maligna e presenta un'incidenza variabile tra 0,4 e 1 caso ogni 100.000 abitanti/anno.

Le forme tumorali che insorgono nell'intestino tenue sono eterogenee, per la molteplicità di cellule che vi sono presenti. Le neoplasie possono originare dall'epitelio ghiandolare, dal tessuto stromale, dalle cellule linfatiche e da quelle neuroendocrine (Tab. 27.2).

**Tab. 27.2.** Tumori dell'intestino.

#### **Maligni**

Adenocarcinomi (25%) (30-50%)

Adenoidi (25%) (30%)

Emangiomi (20%) (04%)

Leiomiomi sarcomi (< 10%)

Sarcomi del tipo

Sarcomi del tipo

Si tratta per lo più di forme sporadiche. In una minoranza di casi, invece, le neoplasie dell'intestino tenue sono ascrivibili a sindromi genetiche, quali la sindrome di Peutz-Jeghers a trasmissione autonoma dominante caratterizzata dallo sviluppo di amartomi ileali multipli, poliposi colica e discromie muco-cutanee. Altre condizioni predisponenti sono la sindrome di Gardner, associata a poliposi colica, ampullomi duodenali, osteo-fibromi e cisti sebacee e la FAP (Familiar Adenomatosis Poliposis) caratterizzata da adenomatosi intestinale. Nella sindrome di Lynch possono presentarsi tumori del tenue, associati a neoplasie coliche non poliposiche e neoplasie dell'endometrio. Nella malattia di Von Recklinghausen (neurofibromatosi di tipo 1) associata o meno alla sindrome MEN 1, si sviluppano leiomiomi diffusi al tenue. Patologie ascrivibili ad alterazioni o deficit immunitari come malattia di Crohn, celiachia, AIDS possono anch'esse associarsi a neoplasie del tenue.

I sintomi sono aspecifici e la diagnosi è solitamente tardiva e si avvale dei seguenti esami.

■ **Esami ematochimici:** possono evidenziare un quadro di anemia microcitica da perdita con sideropenia, indagabile in prima battuta con il sangue occulto fecale. Si associa il dosaggio degli oncomarker, e tra questi il CEA è il più sensibile per neoplasie del tratto gastrointestinale. In caso di linfomi è utile controllare la funzione renale, dosare LDH e acido urico. Gli indici di funzionalità epatica sono utili nei casi di coinvolgimento secondario epatico.

■ **Rx addome in bianco:** è un'indagine utile a evidenziare quadri occlusivi o subocclusivi o di perforazione intestinale (presenza di falce d'aria sottoepatica).



■ **Ecotomografia e tomografia computerizzata dell'addome:** sono indagini utili alla localizzazione e alla visualizzazione delle principali caratteristiche della lesione, quali dimensione, consistenza, omogeneità, contatto con gli organi vicini, presenza vascolare nel contesto, acquisizione del contrasto da parte della lesione. Permettono inoltre di valutare la presenza di linfadenopatie consensuali e/o metastasi a distanza.

■ **Clisma del tenue con contrasto:** evidenzia stenosi e immagini di *defectus*, permettendo di localizzare la lesione lungo il tratto gastrointestinale e definirne la possibile malignità.

■ **Angiografia:** utile nei casi di sanguinamento gastrointestinale cospicuo e attivo (almeno 1-1,5 mL/min) per localizzare la sede dello spandimento e finalizzare il trattamento.

■ **Enteroscopia e videocapsula:** sono indagini ad appannaggio di centri specialistici, non diffusamente fruibili. La videocapsula permette l'acquisizione iconografica del lume intestinale in ore o giorni ed è controindicata nei casi di importante stenosi o occlusione intestinale.

## **Tumori benigni**

Le neoplasie benigne dell'intestino tenue sono più frequenti nell'ileo rispetto al digiuno, sono spesso uniche ma non eccezionalmente multiple (Figg. 27.11-27.13). Possono avere sviluppo endofitico, esofitico o nella compagine della parete muscolare. In oltre la metà dei casi, i tumori benigni risultano asintomatici e costituiscono un reperto occasionale in corso di indagini. La sintomatologia, quando presente, è per lo più aspecifica e la diagnosi non è affatto immediata: l'esordio potrebbe consistere in una saltuaria sindrome dolorosa addominale intermittente, talora si determinano occlusione intestinale o enterorragia. La diagnosi viene eseguita con l'ausilio delle metodiche radiologiche.





**Fig. 27.11.** Neoformazione esofitica a livello della parete digiunale.

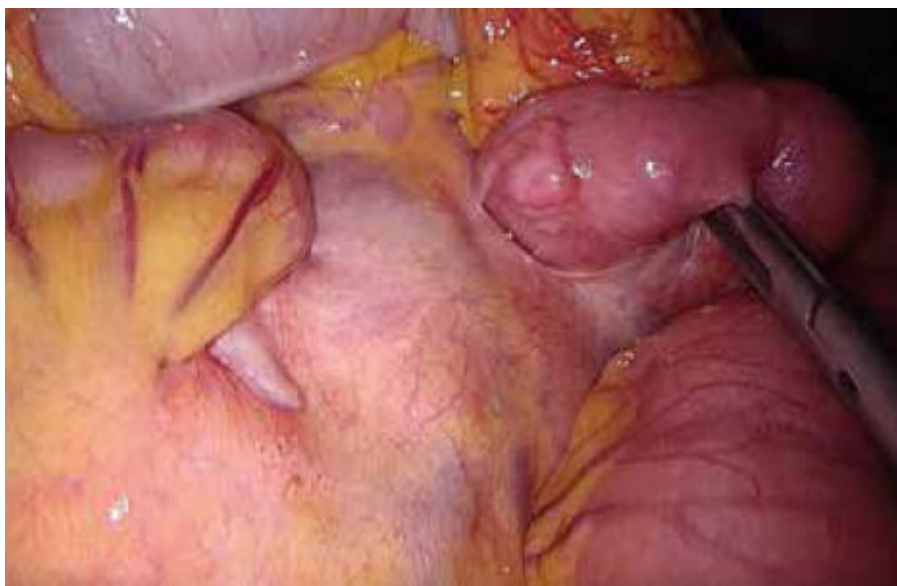


**Fig. 27.12.** Neoformazione esofitica in prossimità del Treitz.

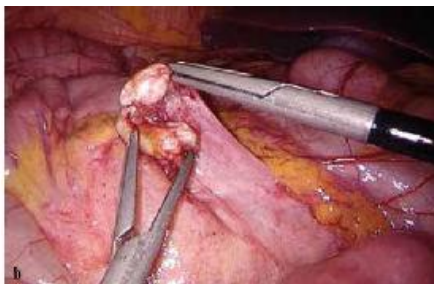
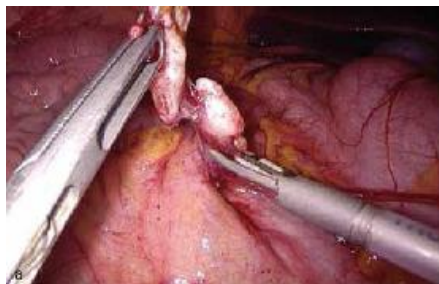


**Fig. 27.13.** (a-b) Asportazione di neoformazione della radice del mesentere.

La terapia è chirurgica nelle forme sintomatiche o a rischio degenerativo e consta dell'asportazione in toto della sola lesione o del tratto intestinale coinvolto (resezione segmentaria di tenue) (Fig. 27.14).

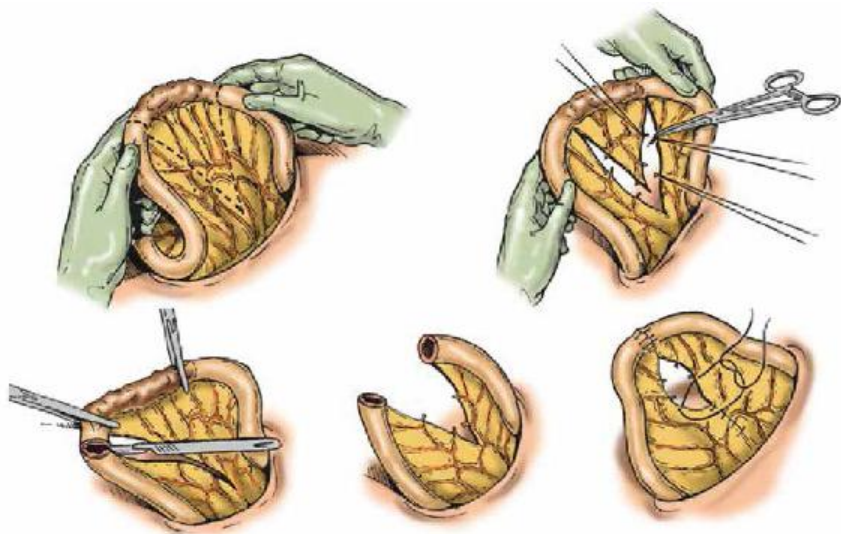


**Fig. 27.14.** Resezione segmentaria del tenue con asportazione a cuneo del mesentere e anastomosi termino-terminale.

I tumori benigni del tenue più comuni sono i seguenti.

■ **Leiomiomi:** sono tra i tumori benigni più frequenti e insorgono solitamente nel digiuno a partire dalle cellule della muscolatura liscia intestinale. Dimensioni superiori ai 5 cm sono associate a rischio di degenerazione maligna.

■ **Lipomi:** sono tumori a partenza dalle cellule adipose connettivali della parete intestinale, insorgono nell'ileo terminale, non hanno tendenza alla degenerazione e possono talora provocare invaginazione intestinale con occlusione intestinale intermittente.

■ **Adenomi:** sono tumori benigni che possono essere multifocali. Istologicamente si distinguono in villosi, tubulo-villosi e tubulari. Il rischio degenerativo esiste (7%) ed è relazionato alle dimensioni della lesione, alle caratteristiche istologiche (istotipo villosa, crescita sessile) e di differenziazione. Macroscopicamente possono presentarsi come polipi sessili o peduncolati: quest'ultima condizione predispone all'ulcerazione degli stessi con possibilità di sanguinamento e invaginazione intermittente.

■ **Emangiomi e linfangiomi:** sono proliferazioni vasali del mesentere o della parete intestinale, attribuiti ad alterazioni congenite del microcircolo. Possono determinare compressione e/o sanguinamenti del tratto digestivo, talora importanti per cui presentano indicazione chirurgica.

■ **Amartomi:** si tratta di proliferazioni ghiandolari e stromali di cellule normali e possono essere associati a sindromi genetiche. Solitamente non degenerano ma possono determinare quadri occlusivi o sindromi enterorragiche.

■ **Tumori neurali:** sono proliferazioni benigne di cellule nervose o gliali, quali ganglioneuromi, neurinomi e neurofibromi. Il loro sviluppo è associato solitamente a sindromi genetiche.

■ **Angiodisplasie:** costituiscono un gruppo di lesioni malformative vascolari, solitamente localizzate nella sottomucosa. Sono spesso sporadiche o associate alla sindrome di Rendu-Osler-Weber (associate a teleangectasie del rino-faringe, palmo della mano e letto ungueale), a localizzazione più comune nel colon che nel tenue. Producono sanguinamenti di variabile entità, quadri di anemia cronica sideropenica o di enterorragia acuta.

## **Tumori maligni**

Le neoplasie maligne primitive dell'intestino tenue sono rare. Sono prevalentemente colpiti soggetti tra i 50 e i 60 anni e le sedi prevalenti di insorgenza sono il digiuno prossimale e l'ileo terminale. Si manifestano con sintomatologia clinica in oltre l'80% dei casi. Si tratta spesso di quadri clinici aspecifici caratterizzati da anemia, vaghi dolori, calo ponderale. Talora si manifestano con quadri acuti di occlusione intestinale, sanguinamento o perforazione intestinale. A volte è possibile apprezzare una massa palpabile.

La diagnosi è spesso tardiva e si avvale delle comuni metodiche radiologiche.

La terapia delle forme resecabili consta dell'exeresi chirurgica radicale, associata a

linfoadenectomia locoregionale.

Lesioni estese, non resecabili sono trattate palliativamente con derivazione o bypass intestinali in caso di occlusione del transito.

Le neoplasie maligne primitive più comuni dell'intestino tenue sono le seguenti.

■ **Adenocarcinomi:** secondi dopo i carcinoidi, sono i tumori primitivi che originano dalle cellule ghiandolari dell'intestino tenue o a seguito della degenerazione maligna di un adenoma. Celiachia e malattia di Crohn sono condizioni precancerose. Si sviluppano come lesioni ulcero-vegetanti o anulari e prediligono il digiuno prossimale o la bocca ileostomica ad almeno 20 anni dal confezionamento. Diffondono per via linfatica e per via ematica.

La terapia è chirurgica. Non vi è consensus sulla necessità e sull'efficacia di una chemioterapia adiuvante (a base di 5 fluoro-uracile e oxaliplatino) negli stadi localmente avanzati di adenocarcinoma o con coinvolgimento linfonodale. Alcuni lavori pubblicati, tuttavia, hanno dimostrato un miglioramento in termini di sopravvivenza con l'uso della chemioterapia neoadiuvante.

La prognosi è spesso infausta poiché la diagnosi è spesso tardiva e risulta del 55% a 5 anni nello stadio I e del 5% a 5 anni nello stadio IV di malattia.

■ **Linfomi non-Hodgkin MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue), solitamente a cellule B:** si tratta di neoplasie che originano dalle cellule linfoidi dell'intestino tenue, soprattutto dell'ileo, e sono relazionati agli stati di alterata immunità. Presentano alto grado di aggressività. Nei pazienti celiaci sono più frequenti linfomi a cellule T. I sintomi più comuni sono astenia, anemia, dolore addominale, nausea, febbre, inappetenza e calo ponderale.

La chemioterapia neoadiuvante e adiuvante coadiuva l'exeresi chirurgica.

■ **Leiomioidi:** sono neoplasie più rare dei carcinomi, coinvolgono solitamente digiuno e ileo e nascono dalle cellule connettivali di parete, in genere dal versante sieroso verso quello mucoso. Sono solitamente aggressivi, presentano tendenza allo sviluppo esofitico raggiungendo grandi dimensioni. Metastatizzano per via ematica, meno spesso per via linfatica e hanno tendenza alla recidiva locale dopo exeresi chirurgica. Non di rado comportano anemizzazione o perforazione intestinale. La prognosi è scarsa ed è associata a volume tumorale, presenza di metastasi, indice mitotico e grado di anaplasia.

■ **Sarcoma di Kaposi:** si tratta di una neoplasia a origine connettivo-vasale, aggressiva e peculiare di pazienti affetti da immunodeficienza (per es., AIDS).

Esiste, inoltre, una categoria di tumori cosiddetti borderline che possono presentarsi con ampia varietà di aggressività clinica e pertanto considerati maligni.

■ **GIST (GastroIntestinal Stromal Tumor):** sono tumori mesenchimali che originano dal tessuto stromale e presentano particolari antigeni alle indagini immunoistochimiche (CD117) per cui si distinguono dagli altri tumori connettivali. Rappresentano l'80% dei tumori mesenchimali intestinali, presentano decorso favorevole nel 70% dei casi e sfavorevole nel 30%. Si localizzano a livello digiuno-ileale, in particolare a livello del diverticolo di Meckel. Metastatizzano per via ematogena di preferenza, soprattutto a livello epatico e peritoneale.

■ **Carcinoidi:** sono le neoplasie maligne più frequenti dell'intestino tenue. Derivano dalle cellule con attività endocrina e paracrina intestinale che originano dalle cellule cromaffini di Kulchitsky. Le sedi elettive di insorgenza sono appendice e intestino tenue, seguiti da retto, stomaco, colon e polmone. Costituiscono il 25-30% dei tumori maligni del tenue, presentano una lieve preferenza per il sesso femminile e un picco tra la quarta e la sesta decade di vita. Polipoidi o a placca, raramente superiori ai 3 cm di diametro, possono presentare comportamento clinico benigno o palesamente maligno. Sede di origine, profondità di invasione parietale, dimensioni, presenza di necrosi e attività mitotica sono parametri utili per valutare l'aggressività della neoplasia. I carcinoidi localizzati in sede appendicolare e rettale raramente metastatizzano. Al contrario, circa il 90% dei carcinoidi siti nell'ileo, nello stomaco e nel colon coinvolgenti la tonaca muscolare ha anche già interessato i linfonodi locoregionali e sedi di metastatizzazione a distanza (fegato e polmone). I carcinoidi intestinali raramente danno sintomi precoci. Producono frequentemente sostanze vasoattive tra cui serotonina, che vengono smaltite a livello epatico con aumento dei metaboliti. L'acido 5-idrossindolacetico, prodotto dal catabolismo della serotonina, è associato alla sindrome da carcinoide che comporta sudorazioni, rush cutanei, ipotensione e nausea. Raramente i carcinoidi provocano angolature o occlusione intestinale. La terapia è chirurgica. Nei casi di lesioni superiori al centimetro è mandatorio eseguire l'asportazione dei linfonodi locoregionali. Le metastasi epatiche e/o polmonari resecabili da carcinoide hanno indicazione chirurgica a scopo curativo. La sopravvivenza globale a 5 anni dei pazienti affetti da carcinoide intestinale è del 90% e supera comunque il 50% in

presenza di metastasi epatiche.

La terapia delle neoplasie maligne primitive dell'intestino tenue prevede la resezione segmentaria del tenue, comprendendo il ventaglio mesenterico di pertinenza del segmento intestinale asportato. Nel contesto del mesentere si ha infatti la diffusione linfatica locoregionale della malattia.

## **Tumori metastatici dell'intestino tenue**

---

I tumori secondari possono essere emometastatici o da diffusione intraperitoneale di neoplasie avanzate intraddominali (utero, ovaie, stomaco, pancreas, colon e retto). Altri casi riguardano il coinvolgimento dell'intestino tenue per contiguità e presentano una prognosi migliore. La sede gastrointestinale di metastatizzazione del melanoma cutaneo è l'intestino tenue.

La terapia dei tumori metastatici intestinali è per lo più palliativa, resettiva con scopo curativo solo nei casi di coinvolgimento per contiguità non coinvolgente organi vitali.

## **Sindrome da intestino corto**

---

La sindrome da intestino corto (SIC) è una condizione caratterizzata da malassorbimento e conseguente malnutrizione che insorge per la riduzione della funzionalità digestiva e assorbente dell'intestino tenue. Negli ultimi decenni la sua incidenza è in aumento sia come complicanza delle esclusioni intestinali effettuate nella chirurgia bariatrica sia per la maggiore aggressività della chirurgia intestinale nel paziente oncologico. Nell'adulto essa è dovuta nel 60-70% alla malattia di Crohn mentre l'infarto mesenterico, l'enterite attinica, lo strozzamento erniario e il volvolo sono le eziologie meno comuni. Dato che la funzionalità residua dipende da diversi fattori, i sintomi e le conseguenze della sindrome da intestino corto variano a seconda della sede e dall'estensione dell'intestino tenue resecato, dalla presenza o meno della valvola ileocecale, dalla presenza o meno di una resezione gastrica o colica e dalle condizioni dell'intestino residuo.

Le resezioni ileali inferiori a 100 cm sono associate a malassorbimento dei sali biliari che causano diarrea secretoria in quanto a livello colico determinano un'inibizione dell'assorbimento di acqua ed elettroliti; resezioni maggiori di 100 cm determinano anche malassorbimento degli acidi grassi e dei carboidrati fino alla SIC con alterazioni idroelettrolitiche, ipersecrezione acida gastrica, colelitiasi. Una delle

conseguenze è il deficit di calcio e magnesio per il loro legame con i grassi non assorbiti; una frequente complicanza è la nefrolitiasi da ossalato di calcio. Poiché l'intestino tenue è la sede di assorbimento di vitamine e minerali, ci può essere un malassorbimento di vitamine liposolubili. Il deficit di vitamina B<sub>12</sub> può presentarsi se la sede del suo assorbimento cioè l'ileo distale è danneggiata o resecata con comparsa di anemia perniciosa. A parità di lunghezza di intestino residuo, una resezione digiunale è tollerata meglio rispetto a una ileale dato che l'ileo può assumere le funzioni del digiuno ma non viceversa.

Una volta avvenuta la resezione intestinale, nell'arco dei sei mesi successivi, si verifica una serie di modifiche anatomo-funzionali a carico dell'intestino residuo che costituiscono la cosiddetta risposta di adattamento e che possono essere così riassunte:

- allungamento (il tratto intestinale residuo subisce un allungamento fino a raddoppiarsi);
- aumento del diametro (fino a 4 volte);
- iperplasia mucosale e muscolare, approfondimento delle cripte;
- digiunalizzazione dell'ileo;
- amplificazione del corredo enzimatico con aumento delle disaccaridasi;
- riduzione del tempo di transito.

Per le modificazioni che si verificano nell'ambito dei meccanismi digestivi e dell'assorbimento si determinano alterazioni del metabolismo dei principali nutrienti nel seguente modo.

■ **Metabolismo delle proteine:** diventa completamente normale a sei mesi dall'intervento, è alterato durante la sola fase acuta e finché non si sviluppino i meccanismi di adattamento.

■ **Metabolismo glucidico:** si giova dell'aumento delle disaccaridasi intestinali.

■ **Metabolismo lipidico:** è sempre compromesso per la riduzione dei sali biliari che vengono degradati dalla flora batterica o non riassorbiti per l'assenza dell'ileo distale.

■ **Acqua ed elettroliti:** perdita di potassio e magnesio.

■ **Assorbimento delle vitamine liposolubili (A, D, K, E):** risulta essere definitivamente compromesso poiché correlato a quello dei lipidi. Il metabolismo della vitamina B<sub>12</sub> è compromesso solo in assenza dell'ileo distale. L'assorbimento delle vitamine idrosolubili risulta inalterato.



Oltre alle alterazioni sopra citate, si verificano anche modifiche a carico di altri organi tra cui quelli elencati di seguito.

■ **Stomaco:** a livello gastrico c'è ipersecrezione di gastrina dovuta sia alla perdita dell'azione inibitrice dei peptidi sia all'attenuazione dell'*ileal brake* ovvero di quel meccanismo in base al quale i lipidi presenti a livello dell'intestino tenue distale inibiscono la secrezione gastrica.

■ **Fegato:** a livello epatico, soprattutto in paziente con preesistente danno epatico può verificarsi un'epatopatia transitoria da malassorbimento. Negli interventi di esclusione effettuati nell'ambito della chirurgia bariatrica, sono descritti danni epatici a evoluzione cirrotica dovuti alla pullulazione batterica dell'ansa esclusa.

■ **Rene:** a seguito del malassorbimento e della disidratazione si crea litiasi ossalica poiché gli acidi grassi liberi in eccesso nel materiale enterico reagiscono formando saponi e liberando ossalati che vengono assorbiti dal colon.

Per quanto riguarda la sintomatologia, essa varia a seconda del tempo intercorso dall'atto chirurgico. Si distinguono pertanto una fase acuta che insorge dalle 4 alle 6 settimane dall'intervento e che è caratterizzata dalla presenza di diarrea, squilibri idroelettrolitici, ipoalbuminemia, edemi declivi, ipovitaminosi (soprattutto delle liposolubili e cioè A, K, D, E) e calo ponderale marcato. Meteorismo, vomito ed epigastralgia sono frequenti in questa fase. Con l'insorgere dei meccanismi di adattamento, nel corso dei 3/6 mesi successivi, tale sintomatologia tende ad attenuarsi e si associa a un incremento ponderale. Tuttavia è sempre in questa fase che possono presentarsi le evoluzioni irreversibili quali le ulcere peptiche, anemia, epatopatie, nefrolitiasi, osteomalacia. Oltre i 6 mesi c'è la fase di stabilizzazione caratterizzata dal mantenimento del peso corporeo e dalla scomparsa della diarrea oppure dall'istaurarsi di uno stato malassorbitivo cronico tale da richiedere un supporto nutrizionale.

La diagnosi di SIC si effettua mediante un clisma del tenue che può valutare la lunghezza dell'intestino residuo mentre per valutarne le capacità assorbitive ci si può avvalere del dosaggio fecale dei grassi, azoto, sodio, potassio e della calorimetria delle feci.

La terapia della SIC varia a seconda delle situazioni e delle fasi e può essere sia conservativa di supporto sia chirurgica e ha come finalità il ripristino e l'integrazione idroelettrolitica e calorica mediante alimentazione parenterale o enterale associata quanto prima a quella per os.

Può essere utile una terapia a base di anti-H<sub>2</sub> oppure PPI per ridurre la secrezione acida gastrica, l'uso di farmaci che rallentano la peristalsi ed eventualmente di antiemetici o antidiarroici oltre a integratori dietetici. Nei casi più gravi, per esempio



quando l'intestino residuo è inferiore a 50 cm con assenza di parte o di tutto il colon, il supporto nutrizionale parenterale domiciliare è l'unica possibilità di sopravvivenza. Nei casi meno gravi, il supporto nutrizionale artificiale può essere necessario ma utilizzato al fine di garantire il mantenimento del peso corporeo ed è preferibile usare la nutrizione enterale, meno rischiosa e più tollerata.

La terapia chirurgica non ha dato risultati incoraggianti per cui si riserva a casi rari e solo dopo insuccesso della terapia conservativa. Esistono vari tipi di intervento che prevedono l'ampliamento della superficie assorbente, l'aumento della vascolarizzazione oppure il rallentamento del transito mediante inversione dell'ansa. Un'ulteriore opzione è rappresentata dal trapianto di intestino che ha ottenuto un chiaro riconoscimento, soprattutto per quanto riguarda la gestione delle complicanze legate alla nutrizione parenterale totale (NPT).

## Diverticolo di Meckel

---

La prima descrizione di un diverticolo dell'intestino tenue risale al 1598 ed è attribuita a Fabricius Hildanus. Nel 1742, Littre riportò la presenza di un piccolo diverticolo intestinale strozzato in un'ernia inguinale. Nel 1809, l'anatomista tedesco Johann Friedrich Meckel pubblicò le sue osservazioni riguardo agli aspetti anatomici ed embriologici del diverticolo che porta il suo nome. Nel 1861, Zenker identificò la presenza di mucosa pancreatica nel diverticolo, mentre il riscontro di mucosa gastrica, a opera di Salzer, risale al 1904. A cavallo del XIX secolo, sono state riportate, per la prima volta, le complicanze ostruttive e infiammatorie a carico del diverticolo (cfr. Fig. 27.3).

### Diverticolo di Meckel e residui onfalo-mesenterici

Il dotto onfalo-mesenterico o vitellino rappresenta nella vita embrionale un canale di comunicazione tra il sacco vitellino e l'intestino primitivo (Fig. 27.15). È presente a partire dalla quarta settimana di vita fetale e intorno alla settima-ottava settimana va incontro ad atrofizzazione e a obliterazione. La mancata o incompleta obliterazione del dotto può dare origine a diverse anomalie anatomiche: pertanto, sarà possibile osservare una *fistola onfalo-mesenterica* se si verifica la persistenza del dotto in tutta la sua lunghezza, un *onfalocele* o *seno ombelicale* per la mancata obliterazione del dotto nella porzione ombelicale, una *cisti ombelicale* se il dotto persiste nella sua porzione mediana, un *diverticolo di Meckel* per la mancata obliterazione dell'estremità intestinale, mentre l'involuzione fibrotica del canale darà origine al *cordone solido onfalo-ileale* (Fig. 27.16). Nell'ambito di tali malformazioni, il diverticolo di Meckel rappresenta l'anomalia del dotto onfalo-mesenterico più frequentemente osservata (90%). Estendentesi sul versante antimesenterico dell'intestino tenue, è solitamente localizzato entro

100 cm dalla valvola ileocecale, con una distanza media di 40 cm, anche se sono riportati casi in cui tale distanza raggiunge i 180 cm. Ha una lunghezza variabile compresa tra 1-10 cm, con una media di circa 3 cm ed, essendo costituito da tutti gli strati della parete intestinale, è un diverticolo vero. È provvisto di vascolarizzazione propria dipendente dai vasi mesenterici superiori. Circa il 60% dei diverticoli di Meckel presenta mucosa eterotopica che nella maggioranza dei casi è rappresentata da mucosa gastrica (60%). Meno frequente è il riscontro di tessuto pancreatico (5%) e, ancor più raramente, di ghiandole di Brunner, epitelio digiunale, colico, duodenale, biliare ed endometriale.

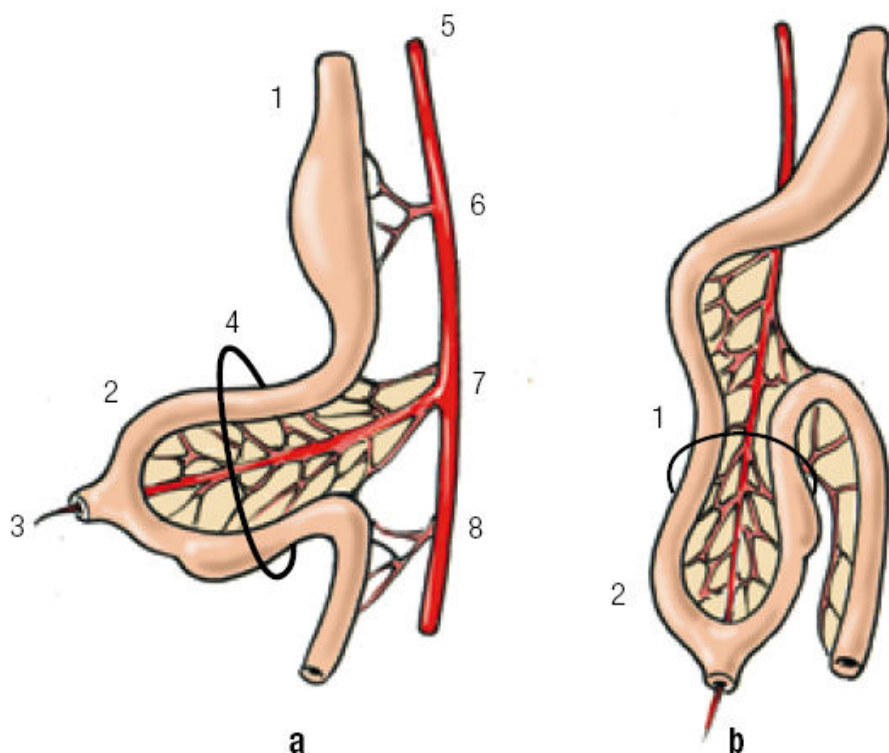
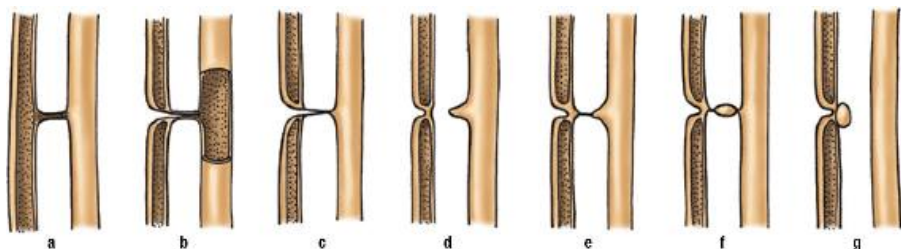


**Fig. 27.15.** Embrione, quinta-sesta settimana. (a) (1) Stomaco; (2) ansa intestinale primitiva; (3) condotto vitellino; (4) orifizio ombelicale; (5) aorta; (6) arteria celiaca; (7) arteria mesenterica superiore; (8) arteria mesenterica inferiore. (b) Primo stadio della rotazione dell'ansa intestinale primitiva. (1) Istmo duodeno-colico; (2) ansa intestinale primitiva.



Il diverticolo di Meckel è considerato l'anomalia congenita più diffusa del tratto gastrointestinale, interessando circa il 2% della popolazione generale ed è più comunemente riscontrato negli uomini (60%). Nonostante nella maggioranza dei casi il riscontro del diverticolo di Meckel sia sporadico, un significativo aumento dell'incidenza è stato riportato in pazienti nati con anomalie congenite, quali atresia esofagea, atresia duodenale, atresia ano-rettale, pancreas anulare e malattia di Hirschsprung, oltre a malformazioni neurologiche e cardiovascolari. Il diverticolo di Meckel può essere più comune in pazienti con malattia di Crohn che nella popolazione generale (Fig. 27.17).

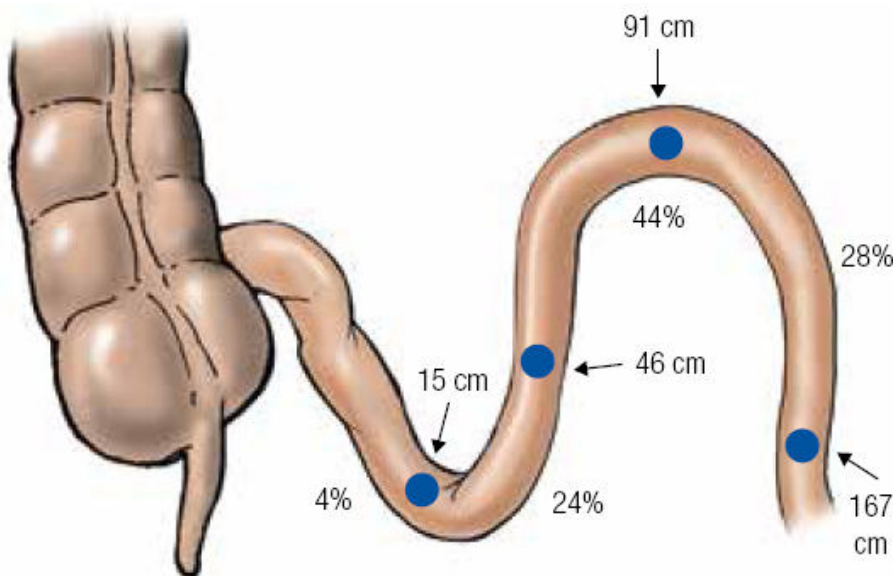


**Fig. 27.17.** Distribuzione topografica del diverticolo di Meckel.

### **Quadro clinico**

La presenza del diverticolo di Meckel può essere asintomatica per tutta la durata della vita. Tuttavia, in una percentuale di casi, che va dal 30 al 60%, può essere associato a un quadro clinico-sintomatologico conseguente alle complicanze a cui può andare incontro il diverticolo. Tali complicanze, osservate più frequentemente in età infantile (età media 10 anni), sono rappresentate da emorragia, occlusione, infiammazione e cancerizzazione (Tab. 27.3).

**Tab. 27.3.** Sintomatologia del diverticolo di Meckel.

- Asintomatici: 40-70%
- Sanguinamenti: 50% (maggiore in età < 2 anni)
- Occlusioni: 40%
- Diverticolite: 20%
- Trasformazione neoplastica: 0,5-3%

Il **sanguinamento** si osserva in circa il 50% dei pazienti e rappresenta il sintomo più comunemente riscontrato. Si verifica solitamente in soggetti di età inferiore a 2 anni. Tale evento è secondario alla presenza di ulcerazioni mucose ileali in corrispondenza di aree di mucosa gastrica eterotopica. Il sanguinamento è generalmente indolore, episodico e, talvolta, massivo. È frequentemente osservata una diminuzione dell'emoglobina. Il sanguinamento occulto con anemizzazione è un evento raro.

L'**occlusione** rappresenta il quadro clinico più frequentemente osservato in età adulta (40%). Tale quadro clinico può essere provocato da intussuscezione del diverticolo (più comune), dalla formazione di un volvolo, un'ernia interna, dall'erniazione del diverticolo in sede inguinale o femorale (ernia di Littre), da un processo infiammatorio con formazione di briglie aderenziali. La presentazione clinica, nei bambini, si manifesta con vomito, dolore addominale intermittente e rettorragia.

La **diverticolite** si riscontra solitamente in età adulta. È clinicamente indistinguibile da un quadro di appendicite acuta e si presenta in circa il 20% dei pazienti. Come nell'appendicite acuta, un'ostruzione diverticolare può provocare flogosi, necrosi o perforazione, con conseguente quadro peritonitico.

La **trasformazione neoplastica** è un evento assai raro, con tassi di incidenza compresi tra 0,5 e 3% dei pazienti sintomatici. Si verifica più comunemente negli adulti. I carcinoidi costituiscono la varietà istologica più frequente. Altri tipi istologici segnalati includono sarcomi, adenocarcinomi, linfomi e tumori mesenchimali benigni.

### **Diagnosi**

La diagnosi preoperatoria di diverticolo di Meckel sintomatico è difficile. Quasi sempre il quadro clinico viene confuso con un'appendicite acuta, motivo per il quale il paziente viene sottoposto a intervento di appendicectomia. La diagnostica strumentale tradizionale è assai limitata a causa della scarsa sensibilità e specificità. Tuttavia, la radiografia, l'ecografia e TC possono essere utili nella diagnosi delle complicanze occlusive e perforative. Il clisma del tenue può fornire informazioni riguardo alla sede e alle dimensioni. L'uso dell'angiografia è limitato ai casi di emorragia intestinale. La scintigrafia addominale con  $^{99m}\text{Tc}$  ha una sensibilità dell'85% e una specificità del 95%. La mucosa gastrica ectopica, analogamente alla mucosa gastrica, capta rapidamente il tracciante radioattivo somministrato per via endovenosa ( $^{99m}\text{Tc}$  pertecnetato), permettendone la visualizzazione. La precisione della scansione può essere migliorata con l'uso di pentagastrina, che aumenta l'assorbimento del tecnezio nella mucosa gastrica eterotopica. Nei casi dubbi, la laparoscopia costituisce una valida metodica diagnostica e, al tempo stesso, rappresenta un'efficace scelta terapeutica.

La terapia di scelta per il diverticolo di Meckel sintomatico, così come nei pazienti asintomatici di età inferiore a 8 anni, è costituita dalla resezione chirurgica. Le opzioni terapeutiche comprendono la diverticulectomia e la resezione segmentaria dell'intestino. La prima opzione è da preferire in quanto correlata a minori tassi di morbidità. La resezione intestinale, invece, rappresenta la terapia di scelta quando si sospetti palpatariamente la presenza di tessuto ectopico alla giunzione diverticolare-intestinale e nei casi di ischemia intestinale o perforazione (Fig. 27.18).

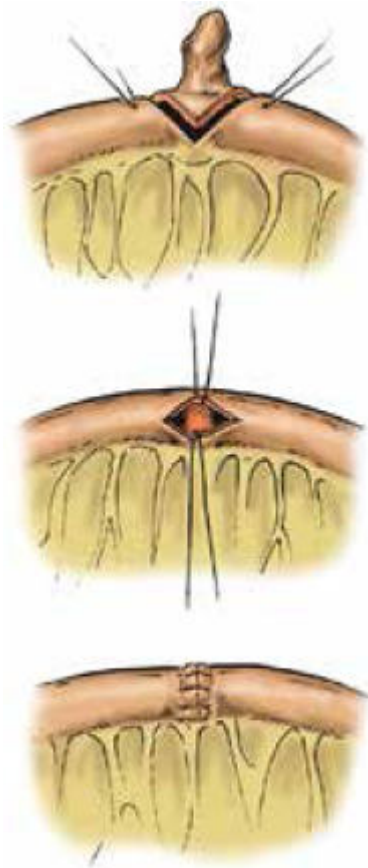


**Fig. 27.18.** Resezione cuneiforme del diverticolo.

Se il riscontro occasionale di diverticolo di Meckel costituisce nei bambini un'indicazione alla resezione chirurgica, la gestione negli adulti non è ancora unanime. Fattori quali l'età e il sesso del paziente, la lunghezza e il diametro del diverticolo si sono dimostrati inefficaci nello stabilire se eseguire o meno un intervento preventivo. Diversi autori hanno riportato tassi di morbidità post-diverticulectomia compresi tra 0 e 6%, giustificando così l'intervento chirurgico in pazienti asintomatici. La diverticulectomia eseguita per via laparoscopica è da preferire vista la facilità di esecuzione e la minore incidenza di complicanze postoperatorie.

### ***Tecnica chirurgica***

L'intervento per via laparoscopica viene eseguito mettendo il paziente in posizione supina e gambe divaricate. Il letto operatorio viene inclinato in posizione di Trendelenburg e leggermente ruotato verso sinistra. Il chirurgo si dispone alla sinistra del paziente e l'aiuto, addetto alla telecamera, alla sua sinistra. Il primo trocar da 10-12 mm è quello ottico e può essere inserito in sede ombelicale con tecnica open (TUOL, TransUmbilical Open Laparoscopy), o con tecnica Veres assistita. Un trocar da 10-12 mm viene introdotto in ipocondrio sinistro e uno da 5 mm in fossa iliaca sinistra. Il primo step consiste nell'esplorazione della cavità addominale, che viene condotta dall'ultima ansa ileale fino all'angolo di Treitz.

Individuato il diverticolo, che solitamente è sito entro i 100 cm dalla valvola ileocecale, si procede a sezione di quest'ultimo mediante applicazione di suturatrice lineare meccanica, introdotta attraverso il trocar da 10-12 mm disposto in ipocondrio sinistro. Il pezzo operatorio, posizionato in un endobag, viene estratto dall'accesso ombelicale.

Nei casi sopra descritti, in cui si opta per la resezione segmentaria dell'intestino, potrebbe essere necessario il posizionamento di un ulteriore trocar da 10-12 mm in sede sovrapubica, attraverso il quale un secondo aiuto, disposto tra le gambe del paziente, fornendo l'adeguata trazione delle anse intestinali, rende più agevole la resezione segmentaria dell'ileo e l'esecuzione dell'anastomosi meccanica intracorporea. Il pezzo operatorio, di dimensioni maggiori rispetto all'intervento di diverticulectomia, viene estratto attraverso una mini-laparotomia trasversale, ampliando l'incisione effettuata per l'introduzione del trocar sovrapubico.

## Appendice

### Embriologia

Durante i primi stadi dello sviluppo, l'appendice è l'estensione caudale del cieco e presenta lo stesso calibro. La parete cecale laterale cresce rapidamente verso il basso e inizia a dislocare medialmente l'appendice verso la regione ileocecale.

### Anatomia

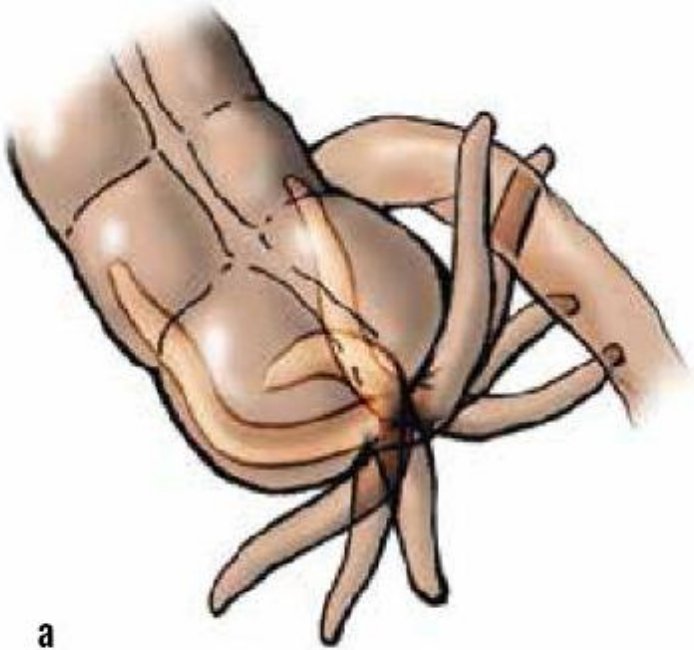
L'appendice varia in lunghezza da 2 a 22 cm (in media 9 cm), presenta un lume del diametro di 3-8 mm, le cui pareti sono costituite da mucosa (tonsilla addominale), sottomucosa, muscolare e sierosa. Origina dalla superficie postero-mediale del cieco, laddove le tre tenie del colon si incontrano (anteriore, postero-laterale e postero-mediale) (Fig. 27.19). La posizione dell'appendice può variare considerevolmente tra i soggetti. Può essere localizzata nella pelvi, al di dietro o lungo il margine laterale del cieco, oppure anteriormente o posteriormente all'ultima ansa ileale (Fig. 27.20). L'appendice è completamente ricoperta da peritoneo e presenta un proprio mesenterio, che è la diretta continuazione del mesentere dell'ileo distale. Nel contesto del meso appendicolare è contenuta l'arteria appendicolare, branca dell'arteria cecale posteriore, ramo dell'ileo-colica che origina dalla mesenterica superiore (Fig. 27.21). Il drenaggio venoso avviene attraverso la vena appendicolare, tributaria della vena cecale posteriore e quindi della mesenterica superiore. Il drenaggio linfatico afferisce ai linfonodi dell'arteria ileo-colica. La componente linfatica varia con l'età: nel neonato è poco rappresentata e il lume appendicolare risulta largo; nel bambino è presente un'iperplasia del tessuto linfoide che riduce il lume appendicolare; nell'adulto il tessuto linfoide è quasi assente e l'appendice può presentarsi come un cordone fibroso. L'innervazione dell'appendice è

data da fibre sia di natura simpatica, sia di origine vagale: il dolore viscerale classico che scaturisce in seguito a infiammazione dell'appendice è condotto dalle fibre simpatiche che afferiscono a T10 (Fig. 27.22).

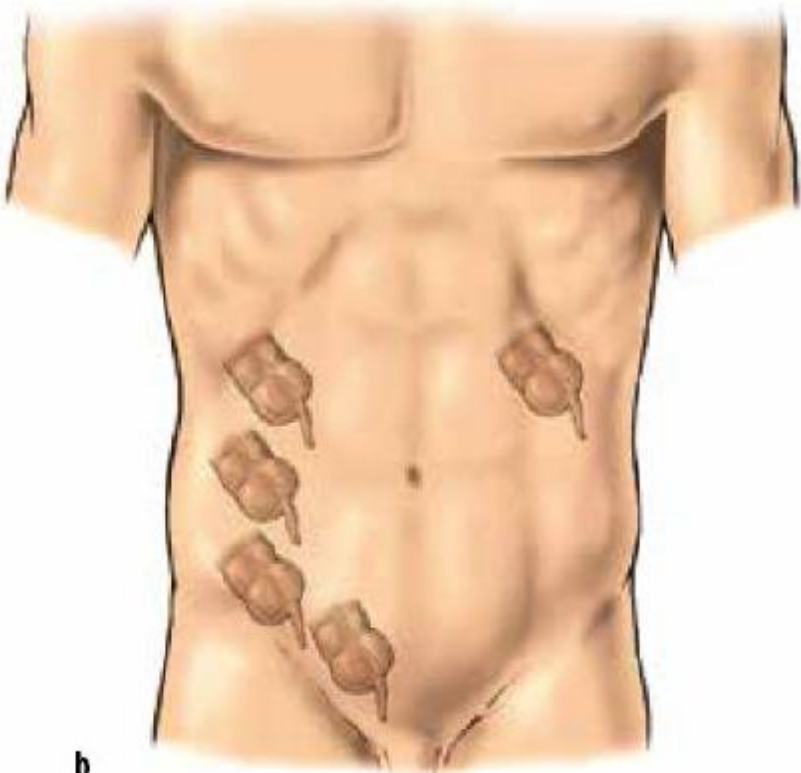


**Fig. 27.19.** Appendice resecata.





**a**



**b**

**Fig. 27.20.** Variazioni di posizione dell'appendice. (a) Cieco normosituato; (b) cieco

ectopico.



**Fig. 27.21.** Appendice in sede anatomica.

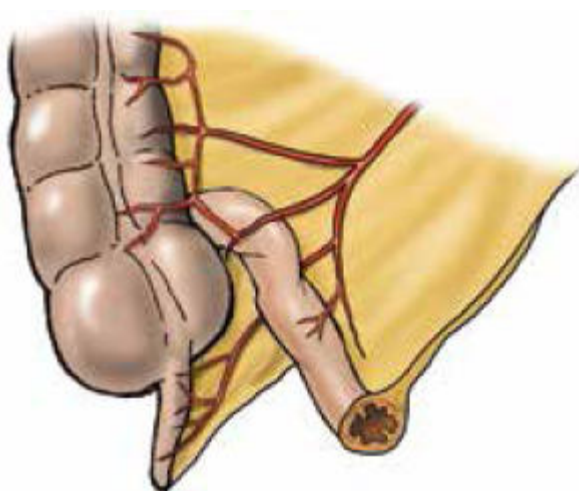


**Fig. 27.22.** Appendice: anatomia normale.

## **Appendicite acuta**

---

### **Epidemiologia**

Si tratta della più frequente emergenza chirurgica del mondo occidentale laddove la dieta povera di fibre è ormai molto diffusa tra

adolescenti e giovani adulti, in età pediatrica è la prima causa di addome acuto.

Più frequente nei maschi rispetto alle femmine, ha un'incidenza annua dello 0,2% (in Italia vengono sottoposte a intervento di appendicectomia circa 50.000 persone l'anno).

### **Eziopatogenesi e storia naturale**

La principale causa di appendicite è l'**ostruzione del lume**. In circa due terzi dei casi il lume si presenta ostruito a causa di *iperplasia linfatica*, la presenza di coproliti, parassiti, calcoli biliari o corpi estranei come causa dell'ostruzione è meno frequente. In casi rarissimi alla base dell'ostruzione ci sono tumori del cieco o della valvola ileocecale; la torsione della base dell'appendice risulta ancor meno frequente. Di queste cause elencate la più usuale è l'iperplasia linfatica: sappiamo che la regione appendicolare, mesenterica (ultime anse ileali), e le vie aeree sono ricche di tessuto linfatico. Infezioni respiratorie possono provocare iperplasia reattiva dei follicoli linfatici dell'appendice che ne provocano l'ostruzione e quindi determinano l'avvio del processo infiammatorio. L'appendice ha una grande quantità di tessuto linfatico, rispetto al resto del colon. Tale tessuto linfatico reagisce con l'iperplasia (con conseguente ostruzione del lume appendicolare) a vari stati patologici anche extra-appendicolari come infezioni respiratorie, infezioni virali (mononucleosi, morbillo); in alcune fasce di età è buona norma eseguire una Rx torace per escludere un'infezione alle prime vie aeree o opacità nodulari polmonari espressione di broncopolmonite. L'ostruzione determina un aumento della pressione endoluminale dovuta alla secrezione mucosa e alla sovraccrescita batterica (da parte di batteri aerobi come *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus faecalis*; o anaerobi come *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*). Da ciò deriva una distensione del lume con successiva stasi linfatica e venosa che determina la formazione di edema e danno da ischemia mucosa (**appendicite acuta catarrale** con frequente *restitutio ad integrum*). A questo stadio l'appendice si presenta tumefatta, iperemica con sierosa ancora lucida e meso ispessito. I primi vasi a soffrire sono quelli venosi e questo porta a mancato deflusso che spiega la congestione e l'edema; ma successivamente all'aumentare dell'edema si ha la sofferenza anche dei vasi arteriosi con progressiva ischemia; nel momento in cui all'ischemia sopraggiunge la virulentazione dei batteri nel lume appendicolare inizia il processo suppurativo (**appendicite acuta suppurativa**) con flogosi e pus che riempie l'appendice; i batteri che si virulentano più frequentemente e per primi sono aerobi (*E. coli*, *S. faecalis*); se a questa condizione suppurativa subentra la trombosi venosa e un'ulteriore riduzione del flusso arterioso il quadro

infettivo si complica con l'arrivo dei batteri anaerobi (*Bacteroides fragilis* e peptostreptococco) si giunge quadro di **appendicite acuta gangrenosa**. Il passo successivo è la perforazione, che avviene con facilità verso la punta, essendo questa la zona meno vascolarizzata e dà luogo a una franca contaminazione del cavo peritoneale che può interessare la sola regione periappendicolare grazie all'azione dell'omento che va a circoscrivere la regione interessata dalla flogosi con esito in ascesso appendicolare, piastrone appendicolare o peritonite circoscritta in fossa iliaca dx. Al contrario, se il quadro è rapidamente evolutivo la peritonite sarà diffusa. Ulteriori **fattori di rischio** sono costituiti dal **rallentamento del transito intestinale** dovuto a diete raffinate e a basso contenuto di fibre, proprie dell'Occidente, che sembra sia alla base del **mutamento della flora batterica**. Quest'ultimo fattore, associato alla stasi prolungata aumenta la possibilità di virulentazione batterica con conseguente infezione.

**Neuroimmune appendicitis:** si è osservato in diversi casi che l'operazione di appendicectomia senza che questa fosse infiammata risolveva il dolore (tipico dell'appendicite); successivamente si è scoperto che alcuni neuropeptidi del sistema nervoso enterico quali la sostanza P, VIP e serotonina se rilasciate provocano accessi dolorosi anche senza flogosi appendicolari.

## **Anatomia patologica**

Nella forma catarrale, l'appendice appare tumefatta, edematosa e congesta, il suo meso è ispessito, il quadro microscopico è dominato dall'infiltrato di leucociti neutrofili. L'evoluzione di questa forma lieve può anche essere la *restitutio ad integrum* qualora le cause dell'ostruzione siano venute meno. L'appendice, in caso di appendicite acuta flemmonosa o suppurativa, presenta il classico aspetto a "batacchio di campana" con tumefazione più marcata alla punta, è ricoperta da pseudomembrane infiammatorie e il suo contenuto è francamente corpuscolato. Istologicamente si riscontrano numerosi microascessi ed erosioni della mucosa, frequenti trombosi venose parietali con infiltrato linfocitario massivo, è presente peritonite con essudato fibrinoso-purulento: si tratta di forme che possono evolvere in peritonite da diffusione o da perforazione. La forma gangrenosa, ultimo stadio del processo patologico, è caratterizzata dalla presenza di una appendice di colore grigio-verdastro, molle e tumefatta; sono presenti numerose aree necrotiche e il contenuto è costituito per lo più da pus fetido, materiale enterico e residui necrotici. In questa fase la perforazione è quasi sempre presente con conseguente peritonite con abbondante essudato maleodorante per lo sviluppo di germi anaerobi (*Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*).

## Quadro clinico

La sintomatologia è varia ma solitamente esordisce con dolore addominale.

■ **Dolore addominale:** nelle prime fasi è un classico dolore viscerale, localizzabile in regione epigastrica o periombelicale che si sposta poi in fossa iliaca destra sempre associato a dolore epigastrico, assumendo le connotazioni di dolore parietale quando sopraggiunge anche un iniziale peritonismo. Il dolore è persistente ma non è severo nelle prime fasi. In caso di interessamento peritoneale, il paziente ha dolore se cammina, tossisce o si muove; per questo motivo, preferisce stare a letto, assumendo posizioni antalgiche.

■ **Nausea e vomito.**

■ **Peristalsi presente o lievemente ridotta:** nelle fasi iniziali con possibilità di arresto nelle fasi avanzate (il paziente andrà incontro a stipsi nell'arco di 12-24 ore, con chiusura dell'alvo prima alle feci e poi al gas – ileo paralitico).

■ **Temperatura < 38 °C in assenza di perforazione:** la temperatura rettale sale rapidamente fino a 38-38,5 °C, mentre quella cutanea non subisce sbalzi (dissociazione della temperatura interna-esterna). Attenzione a bambini, anziani e gravide, nei quali la patologia si presenta in maniera atipica.

- Anziani: segni e sintomi sfumati.
- Bambini: febbre, dolore addominale, diarrea e vomito.
- Gravide: vago dolore addominale in fianco destro che può irradiarsi in regione periombelicale ed epigastrica; raramente febbre, piuria ed ematuria.

Sia i bambini sia gli anziani hanno un alto rischio di perforazione: il dolore diventa più intenso e diffuso, la contrattura di difesa aumenta così come aumenta la temperatura corporea (> 39-40 °C), compare l'ileo paralitico riflesso dovuto alla peritonite.

## Evoluzione clinica

La più frequente evoluzione è la **peritonite** che può essere quadro d'esordio o instaurarsi tardivamente per ritardo diagnostico. Questa può essere:

- diffusa: con segni e sintomi classici che sono più accentuati e interessano tutti i quadranti; la diagnosi è spesso intraoperatoria (Fig. 27.23);
- circoscritta: febbre (anche settica) + piastrone appendicolare + leucocitosi. Il piastrone appendicolare è costituito dall'epiploon

saldato al cieco e all'ultima ansa ileale da essudato fibrinoso o purulento. Clinicamente si tratta di un'area di resistenza dolorosa, di consistenza dura e a limiti sfumati in fossa iliaca destra o, più raramente, in sede pelvica o retroceale. L'ascesso periappendicolare può riassorbirsi, evolvere in peritonite diffusa o fistolizzarsi alla cute o visceri adiacenti (se nel retto o in vagina si ha drenaggio spontaneo, se nella vescica determina piura, pneumaturia e cistite).



**Fig. 27.23.** Peritonite da perforazione appendicolare.

## Diagnosi

Per l'esame obiettivo si rimanda alla [Figura 27.24](#).

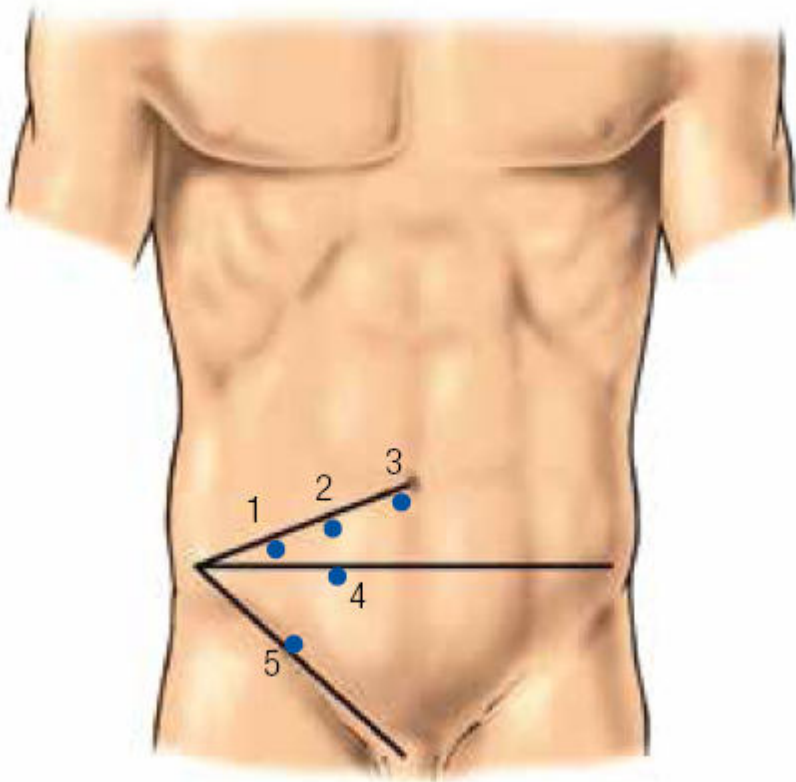


**Fig. 27.24.** Punti dolorosi appendicolari: (1) p. di Mc Burney: un dito trasverso all'esterno della metà della linea tra spina iliaca antero-superiore destra e ombelico; (2) p. di Morris: a 4 cm dall'ombelico sulla spino-ombelicale destra; (3) p. di Munro: incrocio della parasternale con la spino-ombelicale destra; (4) p. di Lanz: unione del terzo laterale destro con il terzo medio della bisiliaca; (5) p. di Jalaguier: a metà della spino-pubica destra.

Ricercare un iniziale risentimento peritoneale in corrispondenza dei punti appendicolari.

- Punto di McBurney: localizzato all'unione del terzo laterale con i due-terzi mediani della linea spino-ombelicale.
- Punto di Lanz: situato tra il terzo laterale destro e il terzo medio della linea bispino-iliaca.
- Punto di Brun: punto doloroso gluteo situato a metà tra l'inizio della fessura interglutea e la spina iliaca posteriore-superiore.
- Punto di Morris: situato sulla linea spino-ombelicale destra, a 4 cm dall'ombelico.
- Punto di Munro (o di Sonnenburg): localizzato sulla stessa linea ma ancora più medialmente, all'incrocio con la linea parasternale destra.
- Punto sovrapubico di Jalaguier: a metà della linea spino-pubica di



destra (la linea che congiunge la spina iliaca anteriore-superiore destra alla sinfisi pubica).

- Punto di Neirotti: punto posteriore, dolente in caso di appendice retroceale.

Importante per la diagnosi tempestiva è eseguire manovre che portino in contatto l'appendice infiammata con il peritoneo parietale circostante e che ne stimolino le terminazioni nervose irritate dalla flogosi (palpando l'addome si può scatenare anche una contrazione di difesa della parete intestinale); a questo scopo, diverse sono le manovre a disposizione.

- Segno di Blumberg (dolorabilità da rimbalzo): questa manovra consiste nel palpare con la mano gradualmente e profondamente la fossa iliaca destra e quindi nel rilasciare bruscamente la mano. Risulta positiva allorché il paziente avverte un dolore intenso perché le terminazioni nervose sensoriali del peritoneo parietale sono stimulate dall'improvvisa distensione.
- Segno dello psoas: in corso di attacco appendicolare il paziente preferisce tenere leggermente flessa la coscia per un motivo antalgico. L'estensione della coscia può invece provocare dolore stimolando la regione infiammata. Evidenzia un'irritazione del muscolo psoas causata dalla localizzazione retroceale dell'appendice infiammata.
- Segno di Rovsing: si produce comprimendo la fossa iliaca sinistra in corrispondenza del sigma e del colon discendente, facendo ruotare la mano verso l'alto così da comprimere l'aria presente nel colon e di conseguenza distendere il cieco e fare avanzare l'appendice verso il peritoneo parietale. Il paziente ha dolore a destra.
- Segno dell'otturatorio: rotazione interna della coscia destra flessa sul bacino, a paziente supino, che risulta dolorosa se l'infiammazione è in prossimità della pelvi.
- Segno di Rotter: esplorazione rettale e/o vaginale provocano dolore nel cavo di Douglas nella donna e nel cavo retto-vescicale nel maschio se è presente una raccolta ascessuale o in caso di appendicite acuta a sede endopelvica (Fig. 27.25).



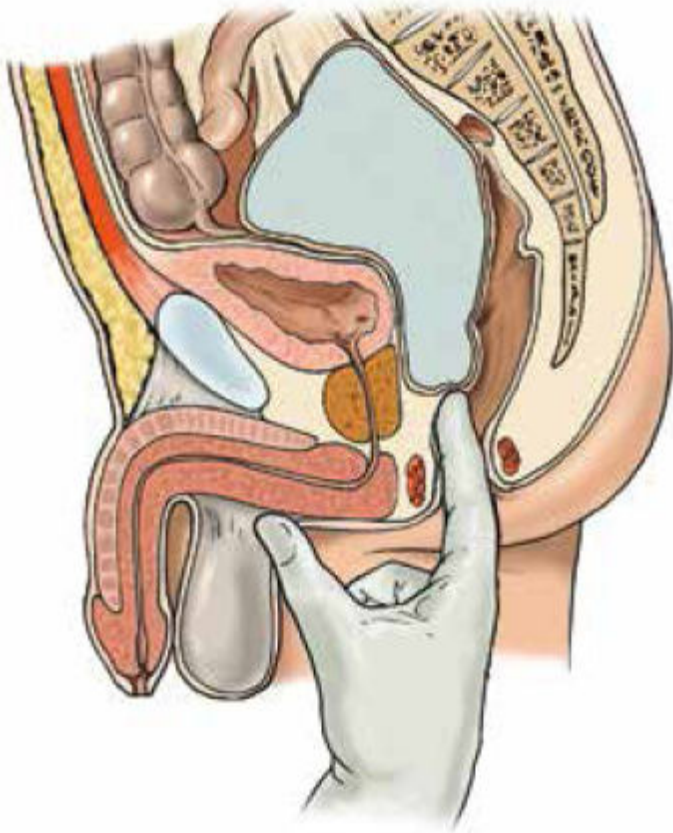


**Fig. 27.25.** Esplorazione rettale: la pressione in direzione del cavo retto-vescicale suscita dolore (raccolta peritonitica endopelvica).

### ***Esami di laboratorio***

- Leucocitosi neutrofila: dai 12.000 ai 18.000/ $\mu$ L. In più dei tre quarti dei pazienti si ha una neutrofilia che supera il 75%.
- Aumento della PCR.

Se la paziente è in età fertile occorre dosare la  $\beta$ -HCG per escludere gravidanza ectopica o fisiologica in atto, prima di sottoporre la paziente a esami radiologici o anestesia generale.

### ***Esami strumentali***

Si può ricorrere a esami radiologici ed ecografici con l'intento di confermare il sospetto clinico di appendicite acuta. Tuttavia nessuna indagine è decisiva ai fini diagnostici se non occasionalmente o in precise ma limitate situazioni. In definitiva oggi, nonostante gli enormi progressi nella diagnostica per immagini, la diagnosi di appendicite è ancora clinica. Possono essere d'aiuto le seguenti indagini.

- Rx diretta addome: può mettere in evidenza la presenza di coproliti o di livelli idroaerei. In caso di perforazione è patognomonica la presenza della falce d'aria libera sotto-diaframmatica.
- Ecografia addome: già il posizionamento della sonda può evocare dolenzia in fossa iliaca destra. L'appendice può apparire di dimensioni aumentate, con pareti ispessite, non risulta comprimibile. Può esserci talvolta versamento periappendicolare. Tale metodica ha una sensibilità dell'85% e una specificità superiore al 90%.
- TC addome: metodica utile in caso di dubbi diagnostici o in caso di quadro clinico atipico, mostra un aumento di dimensioni dell'appendice con aumento della densità del tessuto periappendicolare e del mesentere appendicolare. Può essere presente versamento peritoneale con multiple raccolte ascessuali periappendicolari.

## Diagnosi differenziale

■ **Colica renale:** in questo caso non c'è leucocitosi; il dolore è simile, nella colica però il dolore è meglio localizzabile al fianco di destro, con irradiazione verso i genitali e solitamente non si riduce con posture antalgiche. In caso di colica renale, la manovra di Giordano risulta positiva. Può essere utile palpare i punti ureterali superiore e medio, mentre per l'inferiore occorre l'esplorazione rettale o vaginale.

■ **Infezioni delle vie urinarie:** l'urinocoltura può essere dirimente per la diagnosi.

■ **Cause ginecologiche:** salpingite acuta, rottura di cisti ovarica o di cisti follicolari; torsione di cisti ovarica ma anche endometriosi. Altra possibile causa da escludere è una gravidanza ectopica.

■ **Infiammazione del diverticolo di Merkel.**

■ **Perforazione di ulcera duodenale.**

■ **Colecistite acuta.**

■ **Ileite terminale (malattia di Crohn).**

■ **Gastroenterite:** l'appendicite può simularla; associata sempre a diarrea.

■ **Cause pediatriche:** il morbillo spesso può anche complicarsi con appendicite per via del deficit immunitario. Le algie premenarca

possono simulare la stessa sintomatologia dell'appendicite.

### ■ **Persistenza dell'uraco con formazione di cisti ascessualizzata.**

■ **Adenomesenterite (Fig. 27.26):** si caratterizza per sintomatologia sovrapponibile a quella dell'appendicite acuta, ma si differenzia per:

- linfocitosi relativa, mentre i neutrofili non sono aumentati. Di supporto nella diagnosi è l'ecografia che mostra i linfonodi mesenteriali ingrossati; inoltre, si associa a una faringite;
- spesso inganna il chirurgo perché recede con la terapia chirurgica, ma in realtà basta una terapia sintomatica per farla recedere (tachipirina);
- qui il dolore è “a crisi” (da minuti a ore) sino a risoluzione del dolore e senso di prostrazione, sino alla comparsa delle feci a gelatina di ribes (segno tardivo).



**Fig. 27.26.** Adenomesenterite.

La più alta percentuale di falsi positivi, pari al 30-40%, si ha nelle donne tra i 20 e i 40 anni ed è attribuibile alla presenza di malattie infiammatorie della pelvi o ad altre patologie ginecologiche.

## **Terapia**

Il trattamento dell'appendicite acuta si basa, essenzialmente, su tre aspetti:

- la terapia di supporto;
- l'antibioticoterapia;
- la terapia chirurgica.

La terapia di supporto dipende dai sintomi: i pazienti con appendicite acuta dovrebbero restare a digiuno, ricevere liquidi per via endovenosa (Ringer lattato o soluzione fisiologica); il trattamento con sintomatici deve prevedere l'uso di antiemetici o di analgesici (gli oppiacei sono considerati i più efficaci in questi casi perché riducono il dolore senza mascherare i segni e i sintomi propri dell'appendicite).

La terapia antibiotica va somministrata tempestivamente al momento della diagnosi, ciò riduce l'incidenza di infezione di ferita nel postoperatorio e la formazione di ascessi intraddominali.

Gli antibiotici più usati sono il metronidazolo (per la sua efficacia contro gli anaerobi), le nuove cefalosporine (cefamandolo, cefoperazone, cefotaxime, ceftriaxone) e gli aminoglicosidi (gentamicina). In caso di appendicite non perforata, con ascesso ben circoscritto, il trattamento non è chirurgico *d'emblée* e consiste nella somministrazione di antibiotici per via endovenosa, associato al drenaggio per via percutanea dell'ascesso. La terapia chirurgica si impone in caso di appendicite perforata, che va operata entro 12 ore dalla diagnosi. Ciò vale soprattutto per i bambini e gli anziani perché in questi soggetti la perforazione è più frequente. Nell'adulto l'appendicite può essere operata entro 24 ore dalla diagnosi ([Tab. 27.4](#)).

**Tab. 27.4.** Terapia chirurgica dell'appendicite.

#### **Laparoscopia**

Tempi di degenza

Dolore postoperatorio

Incidenza di laparocoele

Infezioni del sito chirurgico

Laparoscopia esplorativa

Le fasi dell'intervento laparotomico sono le seguenti:

- incisione cutanea;
- apertura dell'aponeurosi dell'obliquo esterno;
- divaricazione dei piani muscolari sottostanti (obliquo interno e trasverso);
- apertura del peritoneo (pinzettatura);
- repertazione dell'appendice, legatura alla sua base e legatura del meso;
- sezione dell'appendice alla base;
- infossamento del moncone appendicolare mediante confezionamento di una sutura a borsa di tabacco ([Fig. 27.27](#)).

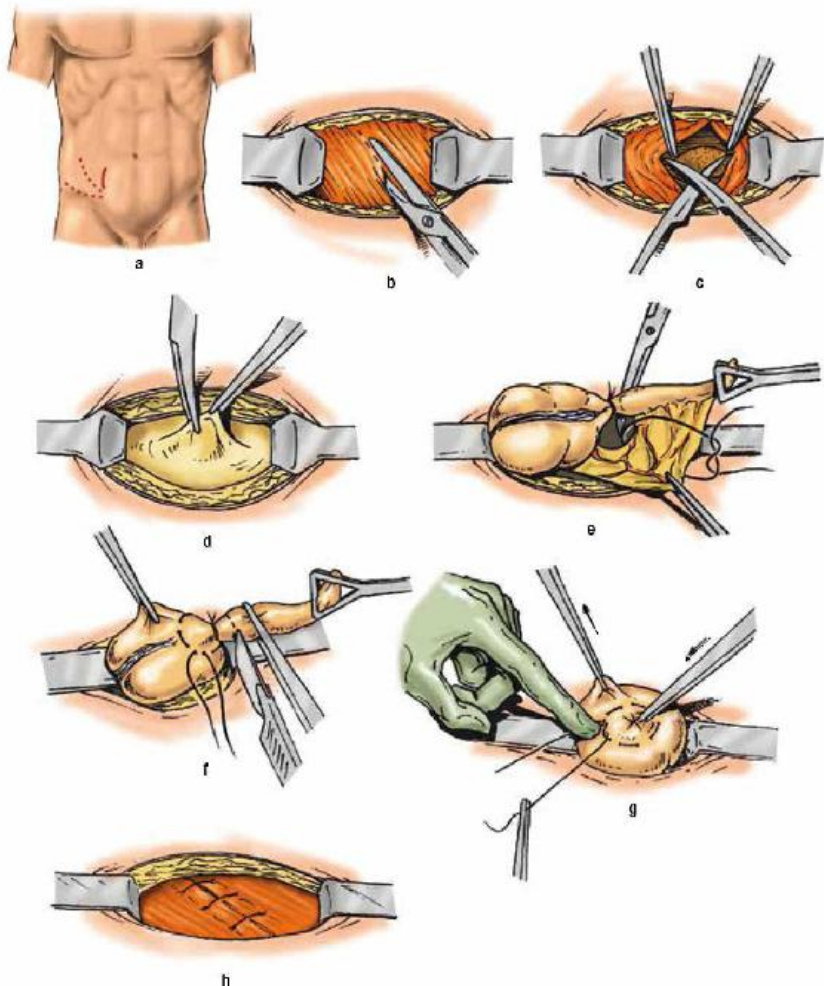


**Fig. 27.27.** Appendicectomia. (a) Incisioni cutanee; (b) apertura dell'aponeurosi del m. grande obliquo; (c) apertura dei piani muscolari; (d) apertura del peritoneo; (e) legatura dell'appendice alla base e del suo meso; (f) sezione con bisturi dell'appendice alla base; (g) chiusura a borsa di tabacco e infossamento del moncone appendicolare; (h) sintesi parietale a strati.

### ***Appendicectomia laparoscopica***

È utile molto nelle donne in cui la laparoscopia è diagnostica e terapeutica, permettendo di differenziare una patologia annessiale da un'appendicite. Il paziente è posizionato supino. Si introduce il primo trocar a livello ombelicale per l'ottica laparoscopica, con tecnica open e quindi si insuffla CO<sub>2</sub> nel peritoneo. Esplorato il campo, altri due trocar vengono posizionati: uno in regione sovrapubica e l'altro al fianco destro (Fig. 27.28). Le fasi sono le stesse della precedente con il vantaggio di fare esplorazioni diagnostiche in cavità peritoneale, minore invasività, maggiore efficacia in pazienti obesi e nelle giovani donne (Fig. 27.29).



**Fig. 27.28.** Posizionamento trocar per appendicectomia videolaparoscopica.



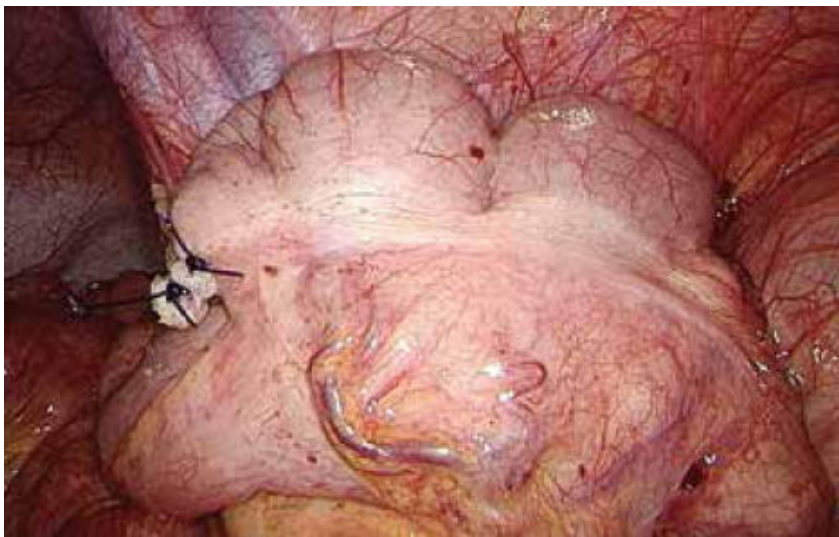


**Fig. 27.29.** Moncone appendicolare resecato.



#### **APPENDICECTOMIA LAPAROSCOPICA (video 6)**

### **Complicanze postoperatorie**

La mortalità postoperatoria è dello 0,5%. Le complicanze postoperatorie insorgono più frequentemente nei casi associati a peritonite e possono essere distinti in:

- infezioni (ascessi o flemmoni di parete), più frequente;
- occlusione intestinale.

Nei bambini al di sotto dei 10 anni l'incidenza della perforazione (con conseguente peritonite) è molto elevata ed è pari al 50% nei bambini di circa 5 anni. L'elevata mortalità che ne consegue (pari al 5%) è stata attribuita all'assenza di un omento completamente sviluppato. Ciò permetterebbe il rapido progredire della peritonite dopo perforazione appendicolare in quanto l'omento riesce a bloccare il progredire di eventi infiammatori.

Nell'adulto è frequente la formazione di ascessi periappendicolari (peritonite circoscritta).

Mentre 75 anni fa, 15 persone ogni 100.000 morivano per appendicite acuta, oggi la mortalità è di 1 ogni 100.000 persone/anno. La mortalità per appendicite acuta catarrale è pari a 0,1% ed è invariata dal 1930. La mortalità per appendicite acuta gangrenosa è del 5%. Fino a mezzo secolo fa, la mortalità per appendicite perforata era del 50%, mentre oggi la morbilità globale è pari al 10%.

## **Lecture suggerite**

- Barclay THC, Schapira DV. Malignant tumors of the small intestine. *Cancer* 1983;51:878-81.
- Bellantone R, De Toma G, Montorsi M. *Chirurgia generale*. Torino: Edizioni Minerva Medica; 2008.
- Caracappa D, Gullà N, Lombardo F et al. Incidental finding of carcinoid tumor on Meckel's diverticulum: case report and literature review, should prophylactic resection be recommended? *World J Surg Oncol* 2014 May 8;12:144.
- Colombo G, Paletto AE, Maggi G. *Trattato di chirurgia*. Torino: Edizioni Minerva Medica; 2001.
- Deus J, Millera A, Andrès A et al. Rescue radioguided laparoscopy surgery for Meckel's diverticulum: technical notes. *Medicine (Baltimore)* 2015 Jun;94(25):e1017.
- Fischer JE. *Fischer's mastery of surgery*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2012.
- Longo DL, Fauci AS, Hauser DL. *Harrison – Principi di Medicina interna*. 18<sup>a</sup> ed. Milano: Casa Editrice Ambrosiana; 2012.
- Martin JP, Connor PD, Charles K. Meckel's diverticulum. *Am Fam Physician* 2000 Feb 15;61(4):1037-42, 1044.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Robbins e Cotran – Le basi patologiche delle malattie*. 8<sup>a</sup> ed.. Elsevier; 2010.
- Rugarli C, Nuti R, Caligaris Cappio N. *Rugarli – Medicina interna sistematica*. 6<sup>a</sup> ed. Milano: Elsevier Masson.
- Sancar S, Demirci H, Sayan A et al. Meckel's diverticulum: ten years' experience. *Ulus Cerrahi Derg* 2015 Jun 1;31(2):65-7.
- Somasundar PS. Malignant neoplasms of the small intestine. *Medscape* Dec 2013.



# Malattie infiammatorie croniche intestinali

F. Tonelli, M. Fazi, F. Ficari

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) sono affezioni a eziologia ancora ignota, ma ampiamente studiate nei loro meccanismi patogenetici. Si ritiene che nelle MICI esista una risposta abnorme a un agente endoluminale ignoto, favorita da un'alterata permeabilità intestinale e da un'esaltata risposta del sistema immunitario e stromale intestinale.

Si tengono distinte due forme: la malattia di Crohn (MC) e la rettocolite ulcerosa (RCU). In circa il 10% dei casi di colite esistono difficoltà nel distinguere tra le due malattie: questi casi sono etichettati come "coliti indeterminate".

### **Incidenza ed epidemiologia**

Le MICI hanno subito un considerevole aumento di incidenza a partire dalla Seconda guerra mondiale e in particolare dopo gli anni Sessanta. Nel nostro Paese l'incidenza della MC è triplicata con valori intorno a 3,7-4,2/100.000/anno e una prevalenza intorno a 50/100.000 abitanti. Sono colpiti soprattutto individui giovani tra i 15 e i 30 anni d'età; un successivo picco di incidenza si ha tra i 55 e i 65 anni.

L'incidenza della RCU sembra abbastanza stabile dagli anni Ottanta, con valori, in Italia, di circa 5-5,5/100.000/anno e una prevalenza di 60-70/100.000 abitanti, con un primo picco di incidenza tra 25-40 anni e un secondo intorno ai 70 anni d'età.

Negli ultimi 20 anni è aumentata l'incidenza delle MICI in età pediatrica e particolarmente nella prima infanzia.

Entrambe le malattie presentano familiarità valutabile intorno al 10% per la RCU e oltre il 4% nella MC; in particolare in quest'ultima si riscontrano un aumentato rischio nei figli (10%) ed elevata concordanza di malattia nei gemelli omozigoti (42-50%).

## Eziopatogenesi e fattori di rischio

Dal momento che la risposta infiammatoria nella mucosa di pazienti con MC o RCU è simile a quella presente nelle infezioni batteriche intestinali, che i modelli sperimentali animali richiedono la presenza di microflora batterica intestinale per lo sviluppo di MICI e che la diversione fecale o il riposo intestinale diminuiscono la flogosi, è stato a lungo ipotizzato che l'agente responsabile delle MICI venga dal lume intestinale. Vari ricercatori hanno cercato di identificare e isolare tale agente eziologico nel complesso ecosistema intestinale, ma nessuno dei patogeni isolati può essere al momento ritenuto responsabile delle MICI.

Numerosi altri meccanismi sono stati proposti quali agenti eziologici, oltre a quello infettivo: alterazioni immunitarie, allergie alimentari, produzione di autoanticorpi, disturbi psicosomatici, alterazioni del microcircolo o della permeabilità intestinale, ma nessuno ha avuto un riscontro conclusivo.

L'aumentata incidenza di MICI tra consanguinei e gemelli omozigoti, evidenziata dagli studi epidemiologici, ha fatto ipotizzare la possibile implicazione di fattori genetici. Nel 2001 è stato identificato, sul cromosoma 16, il locus *NOD2/CARD15*, in cui è contenuta parte dell'informazione sulla suscettibilità ad ammalarsi di MC. In particolare il *NOD2/CARD15* è un gene che codifica per una proteina strutturale che funziona anche da recettore per costituenti della parete batterica. Il *NOD2/CARD15* è espresso soprattutto nei monociti, nei macrofagi e nelle cellule di Paneth. Esso sembra, quindi, avere un ruolo importante nel sistema immunitario innato. L'attivazione di questo gene determina, con la mediazione dell'*NF-κB*, la produzione di citochine. Polimorfismi del *NOD2/CARD15* sono presenti in un terzo dei pazienti con MC, con frequenze significativamente diverse rispetto ai controlli sani, e possono determinare una ridotta risposta del sistema immunitario congenito ai batteri ambientali. È stata dimostrata una correlazione tra queste mutazioni e la localizzazione ileale della malattia. Infine, risulta evidente l'associazione tra la presenza dei polimorfismi e la recidiva della malattia, osservata in un follow-up di 10 anni. Altri loci di suscettibilità sono stati identificati sui cromosomi 5 e 10. La loro identificazione potrebbe aiutare a comprendere le complesse interazioni esistenti tra l'ambiente e il

sistema immunitario intestinale, e gettare le basi per un migliore controllo terapeutico della malattia.

Alcuni loci genetici di suscettibilità alle MICI sono implicati anche in altre malattie caratterizzate da disordini del sistema immunitario, e questo spiega l'aumento di alcune malattie quali la spondilite anchilopoietica, la sclerosi multipla, la psoriasi o la malattia celiaca nei pazienti con MICI.

Verosimilmente le MICI sono conseguenza dell'interazione tra fattori genetici (suscettibilità genetica) e ambientali da cui origina la produzione amplificata dei mediatori della flogosi con alterazione del normale equilibrio tra citochine proinfiammatorie (IL-1, TNF- $\alpha$ ) e immunoregolatrici (IL-4, IFN- $\gamma$ ). L'alterazione di questo equilibrio porta a un'inappropriata risposta immunitaria a determinati antigeni (ancora da identificare, verosimilmente di origine batterica), con lo sviluppo nella MC di una risposta di tipo Th1 e Th17 e nella RCU più simile al tipo Th2.

Sebbene l'eziologia delle MICI rimanga sconosciuta, sono stati riscontrati alcuni fattori di rischio: il fumo di sigaretta è stato ampiamente confermato come fattore di aumentato rischio nella MC, mentre risulta protettivo per lo sviluppo di RCU, così come l'appendicectomia sembra costituire un fattore protettivo per lo sviluppo di quest'ultima. Non esistono dati concordanti sull'aumento di rischio riconosciuto da alcuni nelle donne che fanno uso di contraccettivi orali. Recentemente hanno acquisito molta importanza nel determinismo delle MICI sia le modifiche del microbioma, sia vari fattori ambientali quali una dieta ricca in zuccheri raffinati, i cosiddetti cibi spazzatura (*junk food*), l'allattamento artificiale, l'eccesso di igiene nella prima infanzia, l'uso di antibiotici, di FANS e di terapie ormonali, l'ipovitaminosi D. Questi fattori agiscono a vari livelli probabilmente attraverso modificazioni epigenetiche (Fig. 28.1).

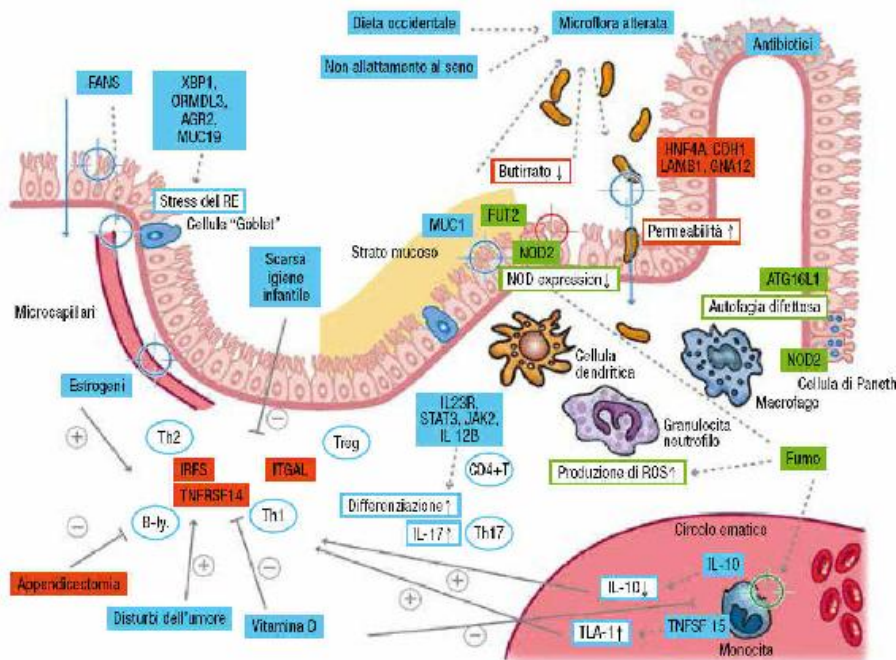


**Fig. 28.1.** Fattori patogenetici della malattia di Crohn e della rettocolite ulcerosa. In azzurro quelli comuni alle due malattie; in rosso i fattori implicati nella rettocolite ulcerosa; in verde quelli nella malattia di Crohn. + effetto proinfiammatorio; – effetto antinfiammatorio/tollerogenico. (Modificata da: Molnar T, Annhàzi A. Pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease: similarities, differences and a lot of things we do not know yet. J Clin Cell Immunol 2014;5:253.)

## Manifestazioni sistemiche

Le MICI si associano spesso a manifestazioni extraintestinali che riconoscono diversa eziopatogenesi (autoimmune e dismetabolica). Queste, anche se talora si presentano tanto precocemente da costituire il primo sintomo, per lo più seguono l'andamento clinico della malattia.

■ **Manifestazioni osteoarticolari:** le manifestazioni ossee e articolari in corso di MICI sono principalmente rappresentate da artriti periferiche (o enteropatiche), artriti assiali e osteoporosi.

Le prime, migranti e asimmetriche, interessano in genere più articolazioni degli arti e sono in rapporto con la localizzazione, l'estensione e l'attività della malattia.

Le artriti assiali sono costituite dalla spondilite anchilosante e dalla sacroileite e hanno un decorso progressivo indipendente dalla malattia intestinale.

Frequente è l'osteoporosi, specie del rachide, con conseguente crollo

vertebrale, nei pazienti con MICI; essa può essere in relazione sia al malassorbimento (MC) sia alla terapia steroidea.

■ **Manifestazioni oculari:** le lesioni oculari più frequenti sono l'uveite, l'iridociclite, l'episclerite, la congiuntivite e la cheratite verosimilmente da immunocomplessi circolanti.

■ **Manifestazioni orocutanee:** nella MC è frequente la stomatite aftosa in concomitanza con le fasi di riaccensione della malattia. L'eritema nodoso e il pioderma gangrenoso possono manifestarsi soprattutto nei casi di colite o ileocolite in fase attiva.

■ **Manifestazioni epatobiliari:** la steatosi, insieme alla colelitiasi, rappresenta la più frequente complicanza epatobiliare nella MC; la prima è in rapporto al malassorbimento e alla terapia corticosteroidea, mentre la seconda al malassorbimento degli acidi biliari con formazione di bile litogena. La colangite sclerosante primitiva, invece, è molto più frequente nella RCU e ha evoluzione cronica indipendente dalla malattia intestinale.

■ **Manifestazioni urinarie:** prescindendo dal possibile coinvolgimento dell'apparato urinario nella MC complicata da perforazione, la manifestazione a carico dell'apparato urinario più frequente è la litiasi renale. La formazione di calcoli di ossalato di calcio è possibile nella MC, soprattutto se interessa lunghi tratti di ileo o se il paziente ha subito un'ampia resezione ileale.

■ **Alterazioni dei meccanismi dell'emostasi:** le MICI si associano a un aumentato rischio di eventi tromboembolici. Oltre al frequente riscontro dell'incremento del numero delle piastrine, sono stati dimostrati anche iperaggregabilità piastrinica e, in alcuni pazienti, un aumento dell'omocisteina.

## Malattia di Crohn

Fu descritta per la prima volta nel 1932, da Crohn, Ginzburg e Oppenheimer, come un'inflammazione granulomatosa cronica dell'ultima ansa ileale. Negli anni successivi fu evidente che la malattia poteva interessare, con diversa frequenza e per lo più in modo segmentario, tutto il tratto gastrointestinale, dalla bocca al canale anale.

La malattia presenta eterogeneità anatomica e clinica in relazione alla localizzazione, all'estensione e alla "forma clinica". Il decorso è cronico, intermittente, con tendenza a recidivare dopo resezione

chirurgica. I sintomi con cui più frequentemente la MC si presenta sono: diarrea cronica, dolori addominali ricorrenti e dimagrimento.

## Anatomia patologica

Le alterazioni anatomo-patologiche interessano a tutto spessore la parete intestinale, che si presenta ispessita, rigida, con sierosa opaca; aumentato di spessore ed edematoso si presenta anche il mesentere, con linfonodi aumentati di volume. Le lesioni sono generalmente segmentarie con distribuzione talora discontinua “a salto” (*skip lesion*). Il lume intestinale si presenta ridotto di calibro. Lesioni precoci sono le ulcere aftoidi che, confluendo, formano ulcere serpiginose discontinue. Tali ulcere, inizialmente superficiali, tendono ad approfondirsi (fissurazioni) e a estendersi, assumendo aspetti e forme diverse (ovalari, a carta geografica). Ulcere e fissurazioni sono inframmezzate da aree relativamente sane, che appaiono tuttavia sollevate per l'edema intenso e che conferiscono il tipico aspetto ad acciottolato o talora formano pseudopolipi infiammatori simili a quelli della colite ulcerosa.

Le fissurazioni possono estendersi perpendicolarmente fino a penetrare completamente nella parete intestinale. Tale evoluzione può raramente portare a perforazioni libere in peritoneo, ma più frequentemente è la causa di ascessi (del grasso sottosieroso, intramesenterici o tra anse adiacenti), dal momento che la flogosi della sierosa produce adesioni con le strutture circostanti. Le fistole si possono formare per evoluzione delle fissurazioni una volta che si è realizzata l'adesione oppure per drenaggio spontaneo di un ascesso in un altro viscere o all'esterno della cavità addominale.

La sede della fistola varia in rapporto alla sede della malattia. Nella MC dell'ileo le più frequenti sono le fistole entero-enteriche con il cieco, il sigma o il retto, o con altre anse ileali. Sono anche possibili fistole con l'apparato urogenitale (vescica, uretere, pelvi o vagina). Molto raramente una fistola può guadagnare la cute formando un tragitto che drena materiale enterico o stercoraceo. Questo avviene preferenzialmente se esiste un *locus minoris resistentiae* quale quello creato dalla cicatrice di un pregresso intervento chirurgico. Altrimenti l'unica possibile estrinsecazione di una fistola entero-cutanea è a livello della cicatrice ombelicale (Fig. 28.2).

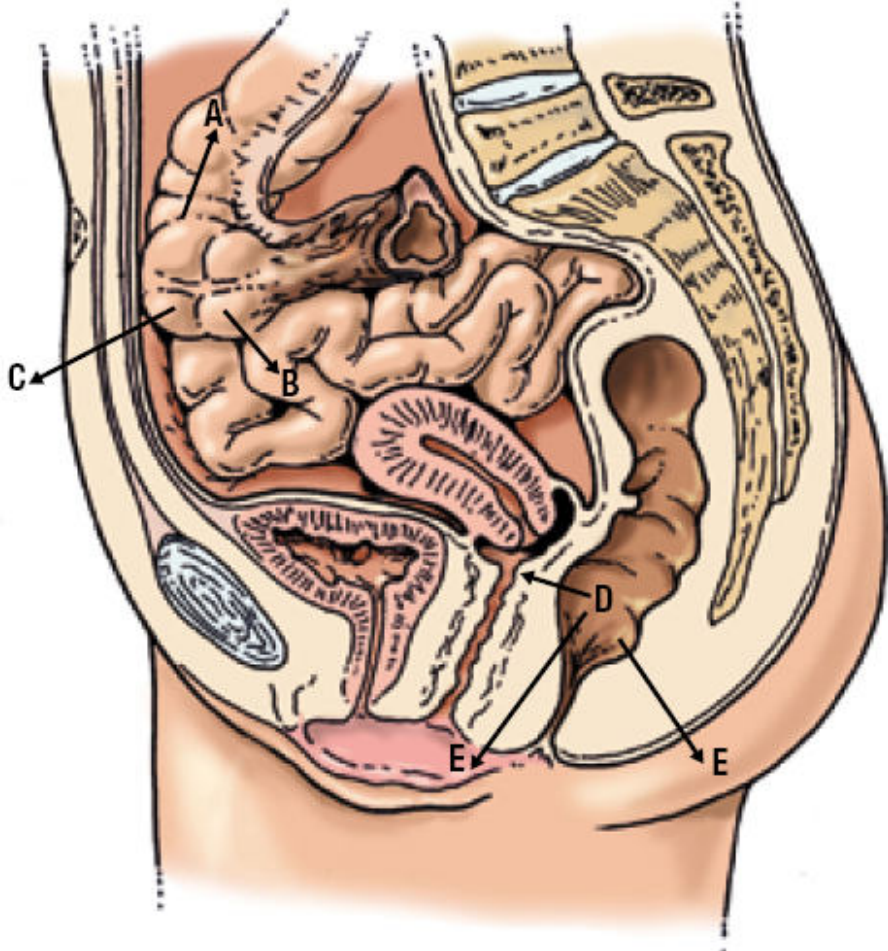


**Fig. 28.2.** Possibili sedi di fistolizzazione nella malattia di Crohn coloretale: (A) colocolica; (B) coloenterica; (C) colocutanea, a livello ombelicale; (D) rettovaginale; (E) perianale.

Se il processo flogistico si fa strada tra i foglietti mesenterici, può diffondersi al sistema venoso portale con una pileflebite o con la formazione di ascessi epatici, oppure guadagnare il retroperitoneo. In tal caso, se si forma un ascesso o un flemmone, esso può determinare una psoite (con atteggiamento antalgico dell'arto inferiore in flessione e abduzione), comparire nel fianco o farsi strada, seguendo il muscolo ileopsoas, nel triangolo di Scarpa. Se il processo è cronico, la fibrosi finisce per interessare l'uretere e dare un'ureteroidronefrosi.

L'ileite può dare luogo a fistole che dalla pelvi guadagnano l'esterno, attraversando il pavimento pelvico e fuoriuscendo a livello perineale oppure, attraverso il forame ischiatico, manifestandosi a livello della natica o del cavo popliteo. Le localizzazioni duodenodigunali e



coliche danno più raramente luogo a fistolizzazione. La MC del retto, invece, può creare fistole nella donna con la vagina o nel maschio con l'uretra (cfr. Fig. 28.2).

La formazione di una fistola è, di solito, in stretta relazione con la presenza di una stenosi critica che determina un aumento della pressione endoluminale; tale aumento di pressione fa sì che nella parete malata si aggravino le ulcerazioni responsabili della filtrazione di materiale intestinale con conseguente formazione di ascessi e fistole (Figg. 28.3, 28.4).

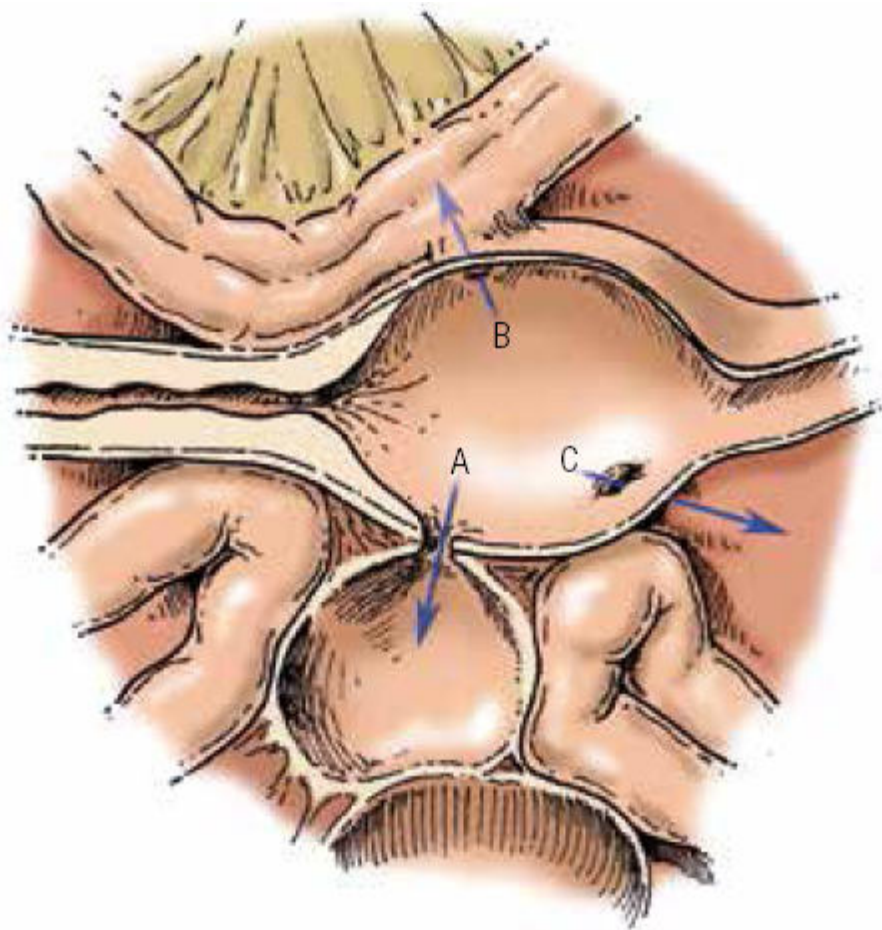


**Fig. 28.3.** La stenosi critica della parete intestinale malata e la successiva dilatazione viscerale a monte favoriscono, attraverso le fissurazioni tipiche della malattia, la formazione di ascessi (A), fistole (B) o più raramente di perforazione libera in peritoneo (C).





**Fig. 28.4.** Malattia di Crohn dell'ileo: gli specilli mettono in evidenza i tramiti fistolosi a partenza dalla mucosa infiammata. Si noti anche il cospicuo ispessimento della parete.

Istologicamente il quadro è quello della flogosi cronica granulomatosa costituita per lo più da plasmacellule e linfociti, l'infiammazione è discontinua ma transmurale, con aggregati linfocitari particolarmente evidenti nella sottomucosa. I granulomi, costituiti da cellule epitelioidi con presenza di cellule giganti, rappresentano l'elemento istologico più significativo, simili a quelli della sarcoidosi o della TBC non caseificata.

L'ispessimento della parete intestinale, oltre che all'infiltrato flogistico e all'edema, è dovuto all'ipertrofia delle cellule muscolari lisce e all'aumentata produzione di collagene nella sottomucosa.

Sono stati dimostrati infiltrati flogistici focali anche in aree di mucosa macroscopicamente sana.

### **Forme cliniche e sintomatologia**

L'eterogeneità clinica della malattia è in rapporto al tipo prevalente di lesioni, alla sede e all'estensione. Dalla diversa combinazione di queste variabili derivano quadri clinici differenti per presentazione clinica, decorso, risposta alla terapia e prognosi.

Il prevalere di uno degli aspetti anatomo-patologici della malattia, e cioè l'infiammazione della mucosa e della sottomucosa, l'evoluzione produttiva e fibrotica oppure la tendenza alla diffusione della flogosi oltre la parete intestinale, determina **tre forme cliniche**: quella prevalentemente infiammatoria, quella prevalentemente stenosante e

quella fistolizzante.

La *forma infiammatoria* è caratterizzata da diarrea, dimagrimento, febbre e anemizzazione. Tale forma, con il tempo, evolve verso una stenosi con l'insorgenza di disturbi subocclusivi e il reperto obiettivo di massa palpabile. L'insorgenza di episodi febbrili, astenia e deperimento è espressione di un'evoluzione verso la perforazione.

Non esiste sempre una stretta corrispondenza tra sintomatologia e quadro radiologico della stenosi. Talora stenosi apparentemente serrate possono essere paucisintomatiche o dare luogo a episodi subocclusivi che, tuttavia, raramente richiedono l'intervento chirurgico in urgenza e in genere si risolvono con la terapia medica.

La suddivisione in forme cliniche ha anche implicazioni terapeutiche, in quanto gli interventi eseguiti per malattia prevalentemente infiammatoria sono seguiti da una più alta incidenza di recidive, particolarmente nei bambini. In questa forma, quindi, l'indicazione chirurgica è riservata ai casi di ritardo dell'accrescimento, della maturazione sessuale o alle complicanze, non frequenti, quali il megacolon tossico, la colite acuta grave e l'emorragia massiva. Al di fuori di queste situazioni, l'atteggiamento più razionale è quello di controllare i sintomi con la terapia medica il più a lungo possibile.

La *forma prevalentemente stenosante* costituisce, invece, la più frequente indicazione alla terapia chirurgica in elezione, e solo eccezionalmente in urgenza. In questi casi è il ripetersi di episodi subocclusivi che finisce per indicare l'opportunità dell'intervento chirurgico, data la necessità di ripetuti ricoveri ospedalieri, la difficoltà di alimentazione e il deperimento organico con vari quadri di malnutrizione.

La *malattia fistolizzante* è più rara della forma stenosante, ma più frequentemente pone un'indicazione chirurgica. Va ricordato che le fistole entero-enteriche possono anche decorrere asintomatiche ed essere riscontrate solo al tavolo operatorio, mentre altre possono rispondere favorevolmente alla terapia medica basata sugli antibiotici e sugli anticorpi anti-TNF- $\alpha$ . Sono, invece, una precisa indicazione chirurgica le fistole sintomatiche (vescicali, vaginali, cutanee ecc.) e/o gli ascessi. Nella maggioranza dei casi, la sintomatologia decorre in maniera cronica anche in presenza di ascessi voluminosi o di flemmoni e solo raramente si richiede un intervento in urgenza. Talora è possibile, sia chirurgicamente sia per via percutanea, sotto guida ecografica o TC, drenare e risolvere temporaneamente questa complicanza e quindi posticipare l'intervento chirurgico. Nella rara evenienza di una perforazione libera esiste un'indicazione assoluta alla chirurgia in urgenza.

Infine, una forma particolarmente frequente di MC di tipo fistolizzante è la malattia perianale. La patologia perianale può costituire l'esordio clinico della MC o accompagnare le varie localizzazioni intestinali con

incidenza via via più elevata quanto più distale è la localizzazione, diventando particolarmente frequente quando la malattia interessa il retto e coinvolge il canale anale. Le lesioni spesso coesistono e sono rappresentate da lesioni primitive (ragadi, ulcere cavarie, marische edematose) o secondarie quali gli ascessi, le fistole e la stenosi del canale anale. I processi suppurativi possono avere origine criptoghiandolare e dare luogo ad ascessi della fossa ischiorettale e a fistole transfinteriche, oppure essere legati all'approfondimento oltre la parete della flogosi crohniana come nel caso di malattia rettale che si associ ad ascesso della fossa pelvirettale e a fistola sovrastinenterica.

Fin dagli anni Settanta è stato evidente che la **localizzazione** iniziale della malattia poteva essere un fattore clinico-prognostico importante e fu pertanto classificata, in base alla sede, in malattia ileale, ileocolica e colica, comprendendo nella prima anche la più rara sede digiunale e duodenale, e nell'ultima quella anorettale.

La localizzazione ileale, e in particolare del tratto distale, è la più frequente. Tale sede isolata, o in associazione con il colon destro, rappresenta il 70% dei casi di MC.

La malattia dello stomaco e del duodeno è piuttosto rara ed è in genere associata ad altre localizzazioni nel tenue, quali quelle digiunali. L'interessamento digiunale si associa spesso anche a quello ileale, determinando una forma particolarmente estesa e grave di malattia frequentemente associata a malassorbimento e malnutrizione.

La localizzazione colica interessa nei due terzi dei casi tutto il colon, negli altri è segmentaria; il retto è risparmiato in circa la metà dei casi. Nella colite di Crohn la diarrea è più frequente e grave che nella malattia del tenue; sono presenti enterorragie in circa la metà dei casi, anche se meno frequenti e importanti che nella RCU. Nei pazienti con malattia rettale il tenesmo e il sangue nelle feci sono sintomi frequenti, e inoltre si può associare una patologia perianale, quale fistole e ascessi. Solo una piccola percentuale di casi si presenta come colite severa (> 6 scariche/die, anemia, tachicardia, ipotensione, febbre) e di questi un quarto circa necessita, a breve termine, di intervento chirurgico.

Oltre alla sede, un altro fattore determinante per la presentazione clinica è l'**estensione** della malattia, intesa sia come lunghezza del tratto malato sia come molteplicità di localizzazioni che, se da una parte rende difficile il controllo medico dei sintomi, dall'altra pone remore all'intervento chirurgico qualora si sia obbligati a una resezione estesa, specialmente del tenue. Inoltre l'estensione primitiva della malattia sembra correlarsi anche con quella della recidiva postoperatoria, e la localizzazione unica, segmentaria e di modesta estensione, è certamente un fattore clinico prognostico più favorevole. Circa un terzo dei pazienti con MC manifesta un quadro di

malnutrizione proteico-calorica, riconducibile:

- alla riduzione dell'apporto alimentare (per anoressia, nausea, dolore addominale, diete monotone e restrittive);
- alla maldigestione e al malassorbimento (dovuti a pullulazione microbica, diminuzione dei sali biliari, alterazioni della superficie assorbente intestinale, pregresse resezioni intestinali);
- alle perdite intestinali (ematiche, proteiche, elettrolitiche e di oligoelementi);
- all'aumentato catabolismo proteico e al fabbisogno energetico (per infezioni, febbre, trattamenti farmacologici quali quello steroideo).

Lo stato generale e quello nutrizionale compromessi contribuiscono al deficit immunitario, al ritardo della crescita e dello sviluppo sessuale dell'adolescente, al calo ponderale; tutto ciò si correla a un maggiore rischio di infezioni e di morbidità nei pazienti candidati all'intervento chirurgico.

## **Storia naturale**

La malattia ha un decorso cronico con periodi di attività clinica conclamata e di remissione in relazione all'andamento, al tipo e all'entità della flogosi. Tuttavia, durante i periodi, talora anche lunghi, di remissione clinica, non vi è mai una risoluzione completa delle lesioni. Con il passare del tempo, la progressione delle lesioni porta a complicanze della malattia che possono richiedere un intervento chirurgico. Tuttavia, una caratteristica della MC è quella di recidivare anche dopo una resezione che asporti completamente i tratti sia macroscopicamente sia microscopicamente interessati dalla malattia. Pertanto, la chirurgia non si pone come un trattamento curativo della MC, ma come una procedura atta a risolvere le complicanze o a trattare i casi nei quali la terapia medica ha mostrato un fallimento. Diversi studi osservazionali di tipo longitudinale su coorti di pazienti affetti da MC indicano che più del 70% di essi necessita di un intervento durante la propria vita e che almeno un terzo di questi avrà bisogno di un secondo intervento per recidiva della malattia nei 10 anni successivi all'operazione. Comunque, è importante notare che, nella quasi totalità dei pazienti, l'intervento migliora la qualità della vita. Non esistono, pertanto, controversie sulla necessità che la maggior parte dei pazienti debba prima o poi essere sottoposta a intervento chirurgico. Inoltre, deve essere considerata la possibilità dell'insorgenza di una neoplasia nei tratti sede delle lesioni infiammatorie. L'associazione fra MC e cancro è nota da tempo, soprattutto nei pazienti con una lunga storia di malattia, specie se sottoposti a un intervento di bypass intestinale. Il carcinoma si presenta spesso come multifocale e poco differenziato. La diagnosi non

è sempre possibile preoperatoriamente, soprattutto in fase precoce, in quanto i sintomi si confondono con quelli della malattia. Il dubbio diagnostico costituisce comunque una precisa indicazione chirurgica. Nei pazienti con colite di Crohn il rischio è molto simile a quello osservato nella RCU e pertanto è doverosa un'attenta sorveglianza, soprattutto nei pazienti con una lunga storia di malattia o un trattamento cronico con immunosoppressori. Tuttavia, la presenza di una stenosi colica o rettale rende spesso difficile la valutazione endoscopica e quindi il prelievo di materiale biotico per una diagnosi istopatologica. In questi casi, data la difficoltà di una diagnosi di carcinoma o del monitoraggio della stenosi, deve essere presa in considerazione la necessità di un trattamento chirurgico. Molto più bassa è l'incidenza di tumori nel tenue, dove si possono sviluppare sia adenocarcinomi sia linfomi; colpito è soprattutto l'ileo terminale, più raramente il digiuno. Vengono anche descritti casi di carcinoma insorto su fistole anali croniche.

## Diagnosi

Alla non specificità e variabilità del quadro clinico si associa anche la mancanza di un test sicuramente diagnostico per la MC. È il sospetto clinico, derivante dall'anamnesi e dall'esame obiettivo che, insieme agli esami di laboratorio e strumentali, porta alla diagnosi. Nei pazienti sintomatici, gli esami bioumorali mostrano in genere la presenza di un processo infiammatorio in atto: leucocitosi, aumento della VES, delle piastrine, delle mucoproteine, della  $\alpha_1$ -glicoproteina acida, della proteina C-reattiva, delle  $\alpha_2$ - e delle  $\gamma$ -globuline ecc. Inoltre possono essere presenti anemia (ipocromica o macrocitica megaloblastica), iposideremia, ipoalbuminemia, ipocolesterolemia. Vantaggioso può essere il dosaggio della caprotectina fecale quale biomarker di flogosi intestinale.

Nei pazienti con diarrea grave è utile, ai fini della diagnosi differenziale con altre enterocoliti, l'esame batteriologico e parassitologico delle feci. Non va tuttavia dimenticato che talune infezioni batteriche (*Clostridium difficile*, *Campylobacter* spp.) si sovrappongono alla MC e sono causa di riacutizzazione.

La radiologia (Fig. 28.5) mostra aspetti patognomonici della MC, consentendo nella maggior parte dei casi la diagnosi di natura, sede ed estensione della malattia. Con le tecniche del doppio contrasto (sia del colon sia del tenue), è possibile evidenziare anche le lesioni precoci o minime della MC e valutarne l'eventuale evoluzione stenotica o fistolizzante.

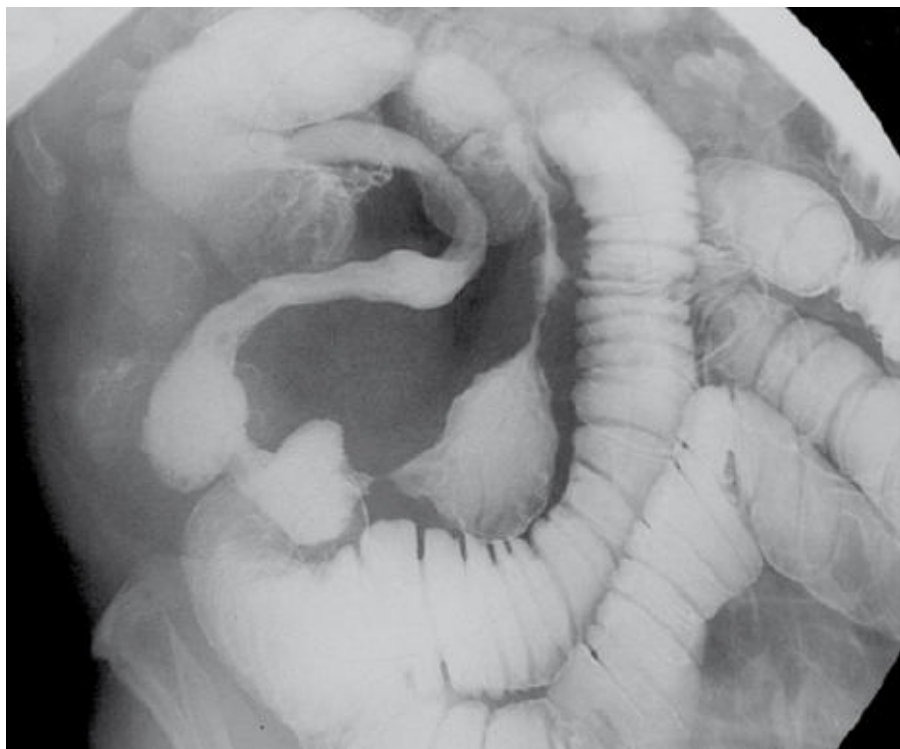


**Fig. 28.5.** Rx clisma del tenue: lunga stenosi dell'ileo distale fino alla valvola ileocecale con tratti stenotici alternati a dilatazioni sacciformi.

L'associazione delle indagini radiologiche tradizionali con le nuove tecniche per immagine (ecografia, RM, TC e clisma tenue-TC) permette una definizione anche dello stadio anatomo-clinico della MC. RM e TC, con somministrazione del mezzo di contrasto per via endovenosa e intraluminale, oltre ad avere maggiore accuratezza diagnostica rispetto alla radiologia tradizionale, consentono anche di rilevare la presenza o l'evoluzione di eventuali complicanze extramurali (fistole/ascessi). In alcune situazioni cliniche possono rendersi utili esami radiologici quali l'addome in bianco e la fistolografia.

La ileocolonscopia associata a biopsie è utile per stabilire la diagnosi, definire con più accuratezza l'estensione della flogosi nella colite di Crohn e ha un ruolo importante anche nella diagnosi precoce di recidiva postoperatoria e nella sorveglianza precancerosa.

L'esame ecografico delle anse intestinali, specie se associato a somministrazione di mezzo di contrasto, può risultare estremamente utile nella valutazione dell'attività della malattia.

L'impiego di indagini di medicina nucleare, quali la scintigrafia con leucociti marcati, fornisce dati utili per definire la sede, l'attività della

flogosi, il tipo di stenosi (cicatriziale o infiammatoria) e la presenza di ascessi intraddominali. Tuttavia, dal momento che è stata riscontrata un'elevata concordanza tra l'intensità della captazione scintigrafica e l'ispessimento parietale rilevabile ecograficamente, l'ultrasonografia, per la sua maggiore semplicità e ripetibilità, ha ridimensionato l'uso della scintigrafia specialmente nel monitoraggio dei pazienti.

La colonscopia virtuale trova scarso impiego nella diagnostica della MC, mentre la videocapsula endoscopica, presentando un'elevata sensibilità anche nei casi con lesioni mucose superficiali, è utile soprattutto nelle forme di MC del tenue e può essere usata anche come esame diagnostico di prima linea ma solo dopo l'esclusione di stenosi importanti mediante *patency test*.

L'enteroscopia con strumento a "doppio pallone" mostra un'elevata sensibilità nel rilevare le lesioni del tenue, ma maggiori rischi di complicanze rispetto alla videocapsula specie nei casi con malattia prossimale severa.

Oltre alla diagnosi di sede, estensione e tipo di lesione, può risultare utile quantificare l'attività clinica anche al fine di valutare la risposta a differenti terapie. Numerosi indici sono stati proposti e utilizzati a questo scopo. Uno dei più usati è il Crohn Disease Activity Index (CDAI), proposto già nel 1976 da Best e collaboratori, che si basa su un sistema di punteggio da attribuire a segni e sintomi clinici quali scariche diarroiche giornaliere, sintomatologia dolorosa, massa addominale palpabile, patologie extraintestinali associate, anemia, peso corporeo e giudizio soggettivo delle condizioni generali di salute.

## Terapia

Non esistendo una terapia eziologica specifica della MC, lo scopo della terapia medica è quello di controllare la sintomatologia, diminuendo la flogosi e correggendo i deficit metabolici e nutrizionali. Per diminuire la flogosi si ricorre a vari tipi di farmaci: i corticosteroidi, le mesalazine, gli immunosoppressori o i farmaci biologici.

I *corticosteroidi* vengono impiegati come terapia d'attacco nei casi di riacutizzazione della MC e quando insorgono le manifestazioni extraintestinali. Essi vanno rapidamente sospesi per evitare gravi effetti collaterali quali l'osteoporosi, la cataratta e la necrosi asettica delle articolazioni.

La *mesalazina* è il farmaco più sperimentato e più usato nel trattamento della MC; si è dimostrata efficace nella prevenzione sia delle ricadute sia delle recidive postchirurgiche. Essa trova indicazione anche nel trattamento della malattia con attività lieve-moderata e nelle forme distali sigmoido-rettali, per le quali viene utilizzata anche topicamente sotto forma di supposte o clisma.

Gli *immunosoppressori* comunemente usati nel trattamento della MC sono l'azatioprina e la 6-mercaptopurina. Esiste un tempo di latenza di circa 3 mesi prima di una loro efficacia clinica. Vengono utilizzati nei trattamenti a lungo termine per il mantenimento della remissione, specialmente nei pazienti con resistenza o dipendenza dagli steroidi. Le forme coliche e ileocoliche sembrano rispondere

migliori di quelle ileali.

La maggiore conoscenza dei complessi eventi patogenetici, che sostengono la flogosi cronica nelle malattie infiammatorie croniche intestinali, ha portato recentemente all'introduzione di nuove strategie terapeutiche volte a interferire con l'attività di mediatori, a prevalente attività proinfiammatoria, mediante utilizzo di farmaci derivati da organismi viventi e per questo chiamati *farmaci biologici*. I primi utilizzati sono stati gli anti-TNF- $\alpha$ , e in particolare l'infliximab, un anticorpo chimerico monoclonale anti-TNF- $\alpha$ , che inizialmente ha trovato indicazione soprattutto nell'induzione della remissione clinica nei pazienti steroide-dipendenti o steroide-refrattari, nel trattamento delle fistole, comprese quelle perianali complesse, e nei pazienti con gravi complicanze extraintestinali.

Successivamente l'uso precoce della terapia biologica con infliximab ha condotto nel 70% dei casi a guarigione della mucosa, remissione della malattia e migliore qualità di vita. Farmaci biologici, oltre all'infliximab, utilizzati nella MC sono l'adalimumab, un anticorpo monoclonale IgG1 ricombinante umano e il certolizumab pegol, un frammento Fab pegilato di un anticorpo monoclonale anti-TNF. Entrambi, a differenza dell'infliximab, hanno il vantaggio di poter essere somministrati per via sottocutanea e di avere una ridotta immunogenicità. Recentemente una nuova modalità terapeutica è stata sperimentata con successo da un gruppo di ricercatori italiani: l'impiego di un oligonucleotide antisense (morgersen) che assunto per os blocca SMAD7 inibitore del TGF- $\beta$ 1, citochina con un'importante azione immunosoppressiva.

Gli effetti collaterali, a volte fatali, dei farmaci biologici, quali reazioni allergiche, infezioni opportunistiche o tubercolari e la mancanza di dati certi su eventuali eventi avversi a lungo termine, quali per esempio il rischio di sviluppare neoplasie o malattie linfoproliferative, oltre al costo elevato, costituiscono i limiti al loro impiego su larga scala e soprattutto come farmaci di prima scelta.

Visto il ruolo che i batteri sembrano avere nella patogenesi della malattia, il "ricondizionamento" dell'ecosistema intestinale con gli antibiotici può essere utile nelle fasi di attività della malattia al fine di limitare la flogosi. Un'alternativa agli antibiotici potrebbe essere offerta dai probiotici e/o prebiotici.

Come si è detto, al momento attuale, la terapia chirurgica è inevitabile nella maggior parte dei pazienti per risolvere le complicanze della MC. È raro, tuttavia, dover intervenire d'urgenza per emorragia, peritonite, occlusione, colite acuta grave o megacolon tossico. Nella maggior parte dei casi, la chirurgia si rende necessaria per il fallimento e/o l'intolleranza alla terapia medica, lo stato di malnutrizione, l'arresto della crescita o della maturazione sessuale, le complicanze settiche (ascessi, fistole).

Potendo programmare l'intervento in elezione, è importante che le condizioni sia locali sia generali siano le migliori possibili per diminuire le complicanze postoperatorie. Lo stato locale può essere migliorato sia con l'uso di farmaci antinfiammatori, che riducono la flogosi e l'edema, sia con il preventivo drenaggio delle raccolte ascessuali, sia con il riposo intestinale ottenuto impiegando la nutrizione artificiale (parenterale totale o nutrizione enterale); con quest'ultima metodica si ripristina, inoltre, il normale stato nutrizionale e immunitario del paziente. L'impiego della nutrizione artificiale perioperatoria mediante nutrizione parenterale totale è rivolto ai casi di malnutrizione moderata-severa; nelle forme di grado moderato e in assenza di sintomi subocclusivi è possibile impostare un supporto nutrizionale enterale che presenta un costo inferiore, una più facile gestione e minori rischi.

Per risolvere la malattia inizialmente si riteneva necessaria l'asportazione delle lesioni con un ampio margine di intestino macroscopicamente sano. Tuttavia, l'alta incidenza di recidiva postoperatoria, anche dopo asportazione completa delle



lesioni macroscopiche, e il riscontro di una possibile regressione delle lesioni minime hanno fatto sì che al concetto di “radicalità” sia subentrato quello di preservare quanto più intestino possibile.

Inoltre, per evitare resezioni intestinali massive, che comporterebbero una sindrome da intestino corto, nei pazienti con malattia estesa per lunghi tratti (oltre 100 cm) o precedentemente resecati si è andato affermando, dagli anni Settanta in poi, il concetto di chirurgia conservativa. In quest’ottica sono ormai entrate nella pratica clinica la resezione di minima e la stricturoplastica.

Attualmente l’orientamento più seguito, in caso di resezione, è quello di sezionare l’intestino cadendo in territorio macroscopicamente sano, ma a non più di 2-3 cm dalle lesioni macroscopiche (Fig. 28.6).

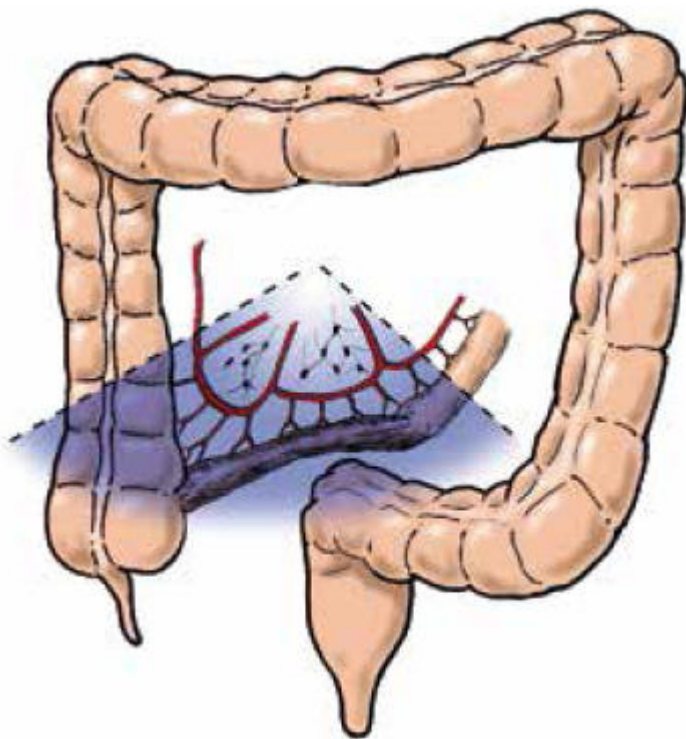


**Fig. 28.6.** Malattia di Crohn dell'ileo terminale. Resezione minima dell'ileo malato e del cieco.

La stricturoplastica trova indicazione nelle stenosi duodenali, nelle *skip lesions*, nelle forme estese e in pazienti che abbiano già subito resezioni di lunghi tratti intestinali. Esistono vari tipi di stricturoplastica che ricalcano per lo più gli interventi eseguiti in passato per la stenosi pilorica (Heineke-Mickulicz, Finney, Jaboulay) (Fig. 28.7).

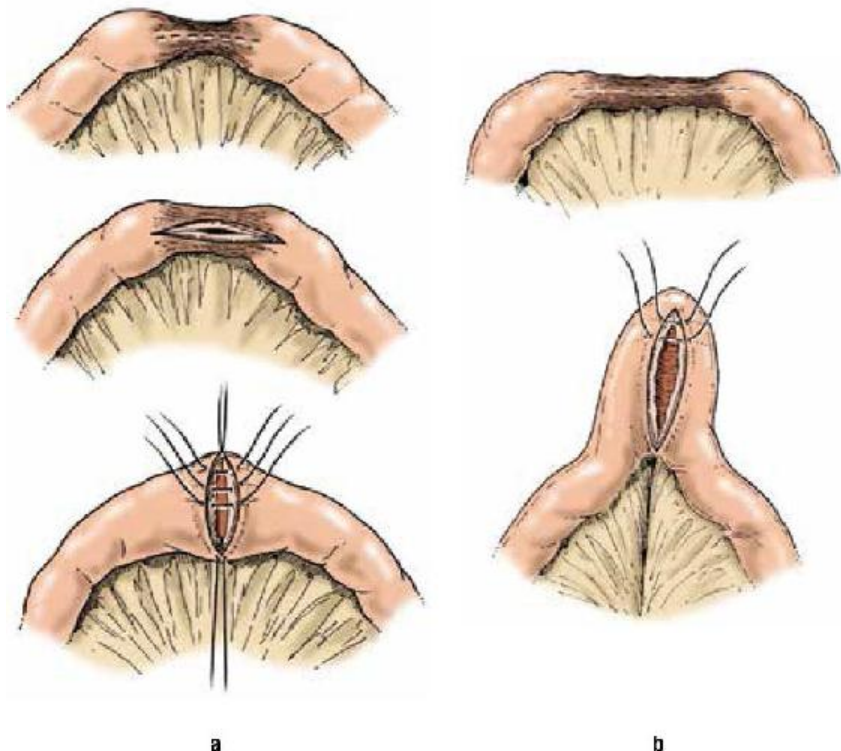


**Fig. 28.7.** (a) Stricturoplastica secondo Heineke-Mickulicz: si utilizza per stenosi poco estese; incisione longitudinale della stenosi e successiva sutura in senso trasversale; (b) stricturoplastica secondo Finney, da adottarsi per stenosi maggiormente estese; incisione longitudinale della stenosi, affiancamento del tratto stenotico con successiva sutura prima delle due pareti posteriori, quindi di quelle anteriori.

In caso di tratti stenotici molto lunghi, viene adottata la tecnica di stricturoplastica latero-laterale isoperistaltica descritta da Michelassi (Figg. 28.8, 28.9). Controindicazioni alla stricturoplastica sono, oltre al sospetto di malignità, le forme con mucosa particolarmente fragile e sanguinante, le ulcere profonde, quelle associate ad ascessi o a malattia fistolizzante complessa e le stenosi coliche.

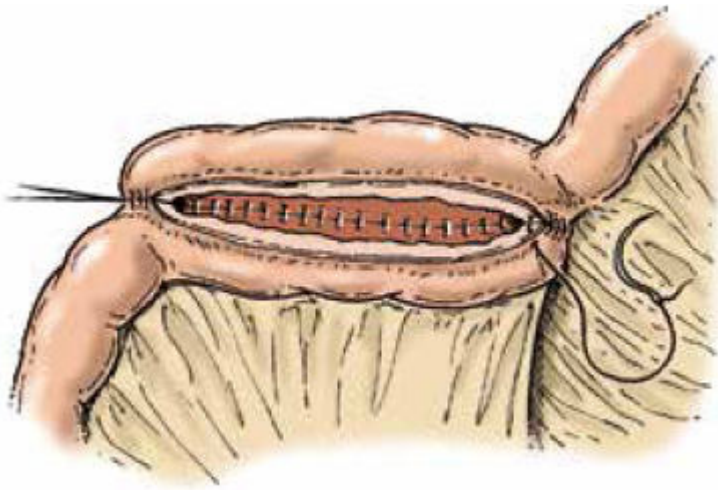


**Fig. 28.8.** Stricturoplastica latero-laterale isoperistaltica secondo Michelassi. Può essere usata anche per stenosi molto lunghe. Sezione dell'ansa stenotica e del suo meso, a circa metà della sua lunghezza; dopo scorrimento della porzione prossimale sulla distale, sezione longitudinale e successiva sutura delle due anse stenotiche giustapposte.

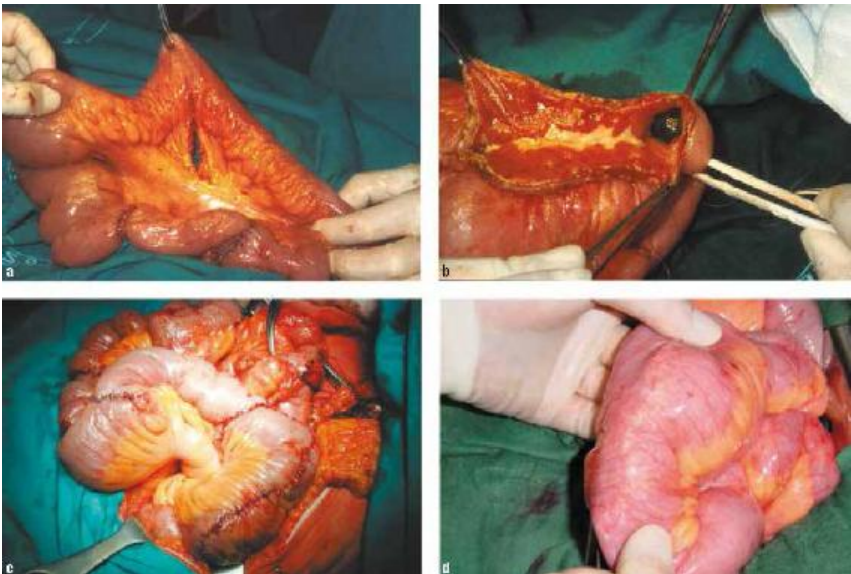


**Fig. 28.9.** Immagini intraoperatorie di stricturoplastica latero-laterale isoperistaltica secondo Michelassi: (a) dopo sezione del meso ci si accinge a sezionare l'ansa stenotica; (b) sezione longitudinale di una delle due anse giustapposte; (c) stricturoplastica completata; (d) immagine di stricturoplastica latero-laterale isoperistaltica durante un reintervento per recidiva di malattia in altra sede. La parete intestinale sede di stricturoplastica appare non ispessita, soffice e priva di segni di flogosi attiva.

Le forme coliche richiedono più raramente di quelle ileali un intervento, essendo maggiormente tollerata la stenosi e più rare le perforazioni. Discusso è se eseguire una resezione colica ampia fino alla colectomia totale o limitata al tratto stenotico. Dato che il retto è spesso esente da una grave flogosi, esso può essere conservato. Un intervento di colectomia totale ha il vantaggio di minore recidiva, l'intervento di resezione segmentaria comporta un migliore risultato funzionale. Quando sono presenti fistole anali la conservazione del retto in caso di colectomia totale è controindicata, poiché le feci liquide favoriscono una riacutizzazione della fistola ed è consigliabile solo se le fistole possono essere risolte prima dell'intervento e se il tono sfinterico si mantiene nella norma. Nei casi di colite acuta severa l'intervento ricalca quello che si attua nella RCU per forme analoghe. La malattia perianale richiede un'attenta valutazione: nelle forme complesse l'intervento si presenta di difficile esecuzione, ma talora inevitabile se si sono prodotte ampie e profonde raccolte ascessuali. Per preservare le fibre sfinteriche, attraverso le quali decorrono i tragitti fistolosi, viene impiegata la tecnica del drenaggio e della transezione lenta mediante il cosiddetto "setone", cioè un laccio che passa attraverso il tragitto fistologico transfinterico e lentamente, producendo una cicatrice, porta all'esterno il tramite.

Un motivo importante per curare le fistole è quello di prevenire un carcinoma anale, che può insorgere in lesioni che durano da molti anni.

Le forme rettali sono spesso associate a fistole anali e in questi casi, se la malattia non è più controllabile medicalmente, si procede all'amputazione del retto e alla colostomia definitiva.

Nelle forme non accompagnate da fistole la resezione del retto con anastomosi bassa o colo-ano-anastomosi può costituire un'alternativa, specialmente in pazienti giovani.

I casi sottoposti ad anastomosi ileoanale su pouch hanno mostrato un più alto numero di insuccessi, con necessità di rimozione della pouch, rispetto ai casi operati per RCU. L'intervento, quindi, va proposto solo a pazienti molto motivati a mantenere la funzione sfinterica, avvertendoli dei rischi di un fallimento della chirurgia.

## Rettocolite ulcerosa

### Definizione

La rettocolite ulcerosa (RCU) è un'affezione cronica a eziologia sconosciuta, caratterizzata da uno stato infiammatorio della mucosa colica che insorge nel retto e può estendersi in maniera continua nel colon fino al cieco.

La RCU non coinvolge mai altri tratti dell'intestino, ma può spesso associarsi a patologie extraintestinali (fegato, arti, cute, occhio) che rappresentano talvolta i sintomi d'esordio della malattia (5-10%).

### Anatomia patologica

Nel 40-50% dei casi la RCU si manifesta sotto forma di una colite distale: in un terzo circa dei casi l'infiammazione è localizzata solo nel retto (*proctite*), negli altri due terzi nel retto-sigma (*proctosigmoidite*). A volte la *proctite* può rimanere circoscritta, altre si osserva una

progressione dell'infiammazione in senso distale-prossimale con interessamento del colon sinistro nel 30-40% dei casi (*colite sinistra*) o di tutto il colon nel 15-30% dei casi (*pancolite*).

Nella RCU la reazione infiammatoria interessa principalmente la mucosa e la sottomucosa (a differenza della MC, nella quale è transmurale). Alla visione endoscopica si rilevano: perdita del reticolo vascolare, friabilità e facile sanguinamento della mucosa, ulcerazioni multiple e *pseudopolipi* (corrispondenti ad aree di mucosa infiammata ed edematosa, che risultano rilevate rispetto alla mucosa circostante ulcerata e disepitelizzata). L'indagine microscopica mostra infiltrazione prevalentemente granulocitaria (neutrofili ed eosinofili) dell'epitelio di rivestimento della mucosa, delle cripte (con formazione di ascessi criptici) e della sottomucosa, deplezione mucipara, edema della sottomucosa e assenza di lesioni granulomatose.

Un importante aspetto da considerare è che la flogosi cronica predispone alla displasia e al carcinoma coloretale. A differenza della sequenza adenoma-carcinoma osservabile nel carcinoma coloretale sporadico, che di solito origina su una lesione polipoide, nella RCU la displasia può insorgere su mucosa piatta. Gli studi di sorveglianza indicano che il rischio di carcinoma inizia ad aumentare dopo 10 anni di malattia, con un rischio cumulativo di circa il 5% e il 10%, rispettivamente dopo 20 e 25 anni di malattia. Gli *odds ratio* aumentano, in funzione dell'estensione della malattia, dell'1,7; 2,8 e 14,8 rispettivamente nelle coliti distali, sinistre ed estese oltre la flessura splenica.

Sono maggiormente predisposti al carcinoma i pazienti portatori di colangite sclerosante e quelli che non assumono mesalazina come terapia di mantenimento. Deve essere quindi posta molta attenzione alla sorveglianza dei pazienti affetti da forme estese e di lunga durata, eseguendo controlli clinici e strumentali (colonscopia e multiple biopsie random) ravvicinati (1 volta all'anno). L'esame microscopico dei prelievi biotici è rivolto alla ricerca della displasia, che viene classificata in: negativo per displasia, indefinito per displasia (displasia probabilmente negativa o positiva, non definibile) o positivo per displasia (displasia di grado lieve o di grado severo). L'uso di colorante vitale e la magnificazione, in corso di colonscopia, si sono dimostrati utili per eseguire in maniera mirata le biopsie e migliorare l'affidabilità diagnostica. Inoltre va ricordata la displasia, che si può presentare nell'ambito di lesioni polipoidi e definita con l'acronimo DALM (Dysplasia-Associated Lesion or Mass), che va distinta dalle lesioni presenti nella RCU quali gli pseudopolipi infiammatori o il polipo adenomatoso sporadico, che talvolta può insorgere indipendentemente dalla presenza di una flogosi cronica.

In circa il 10-15% dei casi non è possibile una diagnosi di certezza di

rettocolite ulcerosa: in queste eventualità la malattia viene definita “colite indeterminata”. L'evoluzione clinica della malattia sarà la guida per un successivo inquadramento verso una RCU o una MC. Nella **Tabella 28.1** vengono riportate le principali caratteristiche istopatologiche differenziali con la MC.

**Tab. 28.1.** Aspetti istopatologici differenziali nelle MICI.

#### **Malattia di Crohn**

Diffusione trasversale

Aspetti istologici

Aspetti istologici

Aspetti istologici

Aspetti istologici

Aspetti istologici

Aspetti istologici

Aspetti istologici

Aspetti istologici

### **Quadro clinico**

L'estensione e la gravità dell'inflammazione condizionano l'insieme dei segni e dei sintomi clinici; la manifestazione tipica è l'alterazione dell'alvo, caratterizzata da diarrea con presenza di muco e sangue in quantità variabile. Può comparire tenesmo, con senso di evacuazione incompleta e talora episodi di falsa incontinenza (encopresi). A tali manifestazioni cliniche si possono associare quelle di ordine sistemico, quali la cosiddetta febbre di origine indeterminata (FUO, Fever of Unknown Origin), anemia, astenia, calo ponderale, oltre a manifestazioni dermatologiche, articolari e oftalmiche.

L'esordio della malattia può essere paucisintomatico e subdolo: sono presenti senso di evacuazione incompleta, diarrea occasionale con lievi dolori addominali crampiformi che regrediscono con l'evacuazione. In tali casi la prima diagnosi che viene ipotizzata è quella di un “colon irritabile”; altre volte è presente un minimo sanguinamento rettale che viene ricondotto a una patologia emorroidaria. Si ritiene che una diagnosi esatta di RCU venga spesso formulata con un ritardo anche di 2 anni dall'insorgenza di questi sintomi.

L'esordio acuto della RCU, che può essere anche la prima manifestazione della malattia, è caratterizzato dalla comparsa di diarrea con muco, pus e sangue, dolori addominali, febbre, astenia e disidratazione. A una fase di riesacerbazione della malattia possono seguire anche lunghi periodi di benessere, con remissione dei sintomi per una completa risposta alla terapia medica oppure una sintomatologia di lieve entità.

Allo scopo di classificare in modo uniforme e confrontabile l'attività

della malattia sono stati proposti indici di gravità. Tra questi va ricordata la storica classificazione di Truelove e Witts, che tiene conto di dati clinici e bioumorali e che rimane un importante criterio di valutazione dell'attività di malattia ([Tab. 28.2](#)).

**Tab. 28.2.** Classificazione della gravità della RCU secondo Truelove e Witts.

| Parametro                | Attività di malattia |            |            |
|--------------------------|----------------------|------------|------------|
|                          | Lieve                | Moderata   | Severa     |
| Evacuazioni/24 ore (n.)  | < 4                  | 4-6        | > 6        |
| Febbre (T °C)            | Assente              | < 37,5     | > 37,5     |
| Frequenza cardiaca (bpm) | Normale              | < 90       | > 90       |
| Emoglobina (g/dL)        | Normale              | > 75% v.n. | < 75% v.n. |
| VES (mm/ora)             | < 30                 | > 30       | > 50       |

v.n.: valori normali.

Un altro indice proposto è il Disease Activity Index (DAI), basato su parametri clinici ed endoscopici, che ha lo scopo di uniformare nel modo più oggettivo possibile la gravità della malattia, sorvegliare l'evoluzione verso una colite acuta severa e monitorare l'effetto della terapia medica ([Tab. 28.3](#)).

**Tab. 28.3.** Attività della rettocolite ulcerosa in base al Disease Activity Index.

#### **Numero di evacuazioni/die**

- 0** Regolari
- 1** 1-2 più del normale
- 2** 3-4 più del normale
- 3** > 4 più del normale

#### **Sangue nelle feci**

- 0** Assente
- 1** Tracce
- 2** Evidente
- 3** Sangue fresco

#### **Aspetto endoscopico della mucosa**

- 0** Normale
- 1** Eritema, riduzione del disegno vascolare, lieve fragilità
- 2** Marcato eritema, scomparsa del reticolo vascolare, evidente fragilità
- 3** Ulcerazioni e sanguinamento spontaneo

#### **Condizioni generali**

- 0** Normali
- 1** Discrete
- 2** Lievemente compromesse



### 3 Severamente compromesse

Score finale

0-3 Remissione

4-6 Attività lieve

7-10 Attività moderata

11-14 Attività severa

Il sospetto di colite severa deve comprendere tutti i pazienti che presentano diarrea, ematochezia, dolore addominale, distensione addominale, febbre e dolorabilità alla palpazione addominale. Tali quadri, se non rapidamente risolti, possono evolvere verso la perforazione o l'emorragia massiva.

La colite severa viene quindi definita come il passaggio da 6 a un numero maggiore di evacuazioni giornaliere, febbre superiore ai 37,5 °C e tachicardia, secondo i parametri della classificazione di Truelove-Witts. Una colite con rapido aggravamento di questi sintomi viene definita *fulminante*.

La diagnosi di acutizzazione della RCU è facile se basata sulla storia clinica del paziente che soffre da tempo di questa forma di malattia; ma, in assenza di una storia specifica di malattia colica, l'approccio clinico iniziale è teso a inquadrare con esattezza la causa dei sintomi e dei segni clinici, escludere una patologia infettiva, parassitaria o vascolare e intraprendere il trattamento più appropriato possibile.

In linea di massima, l'esordio improvviso di dolori addominali, dissenteria, febbre elevata e l'assenza di dati anamnestici per MICI debbono far pensare a un'eziologia infettiva.

Le più frequenti *coliti infettive* sono quelle da *Salmonella* e *Shigella*; la diagnosi si basa sullo studio microbiologico delle feci. La colite da *Campylobacter jejuni*, legata all'assunzione di acqua, latte o carne bianca contaminati, ha un quadro clinico molto vario, andando da una colite moderata caratterizzata da diarrea, febbre, mialgie diffuse fino a quadri di vera colite acuta o megacolon tossico.

Altre coliti sono dovute alle enterotossine batteriche quali quelle dell'*Escherichia coli* (ceppi enteropatogeni), responsabile di forme acute con grave diarrea ematica, vomito e dolore addominale. Bisogna infine ricordare i casi di colite pseudomembranosa (dovuta alla tossina del *Clostridium difficile*): insorgono durante una terapia antibiotica o dopo alcuni giorni dalla fine del trattamento e presentano diarrea acquosa associata in alcuni casi a ematochezia, dolori addominali, febbre e leucocitosi. La diagnosi si basa sulla ricerca nelle feci dell'effetto citopatico della tossina; all'esame endoscopico tale colite mostra pseudomembrane che rivestono le lesioni della mucosa.

Nei pazienti immunodepressi si possono sviluppare infezioni opportunistiche, la più frequente delle quali è quella da citomegalovirus (CMV). Questa colite si presenta come una forma



severa (diarrea e sangue) con un quadro endoscopico caratterizzato da lesioni aftoidi o ulcerazioni. Tale infezione riveste anche un ruolo molto importante nella storia clinica della RCU: infatti sono state descritte sovrainfezioni da CMV nei pazienti che presentano una resistenza alla terapia steroidea in corso di RCU severa. La diagnosi non è agevole e si basa sulla ricerca nella biopsia della mucosa rettale delle tipiche inclusioni intranucleari basofile.

La terapia con farmaci antivirali specifici conduce in poco tempo alla risoluzione del quadro clinico.

Vanno infine escluse le *forme parassitarie*: in particolare, bisogna considerare nella diagnosi differenziale una colite amebica, che presenta caratteristiche endoscopiche e istologiche molto simili alla RCU severa; se in questi casi si intraprende una terapia immunosoppressiva esiste un importante rischio di disseminazione dell'infezione. La diagnosi richiede l'esame a fresco (con colorazioni specifiche) delle feci per la dimostrazione dell'ameba o dei trofozoiti recuperati alla base delle ulcere con il "brushing" della mucosa.

Nei pazienti che presentano una diarrea ematica deve essere infine esclusa una *colite ischemica*: questa ha un esordio acuto e si manifesta generalmente in pazienti anziani e affetti anche da importanti patologie cardiovascolari. Il colon è interessato in modo variabile e segmentario e il retto è di solito risparmiato: la mucosa si può presentare da fragile, pallida e con erosioni superficiali fino a ulcere profonde sanguinanti di medie-grandi dimensioni; si osserva inoltre una netta demarcazione di tali quadri rispetto alla mucosa circostante. Nei casi con risoluzione del quadro acuto si possono osservare tardivamente evoluzioni verso la stenosi, che possono far sospettare la presenza di un carcinoma.

## Megacolon tossico

---

Il megacolon tossico (MCT) è una complicanza della colite acuta grave, caratterizzata da un'abnorme distensione gassosa del colon e da un rilevante impegno delle condizioni cliniche del paziente. Il termine "megacolon" si riferisce a una dilatazione gassosa valutata sulle radiografie dirette dell'addome che superi i 6 cm a livello del colon trasverso. L'aggettivo "tossico" viene impiegato per sottolineare le analogie esistenti con altri stati tossici di alcune malattie infettive e con sintomi (come la confusione mentale) che sono riconducibili alle alterazioni dell'omeostasi elettrolitica e dell'equilibrio acido-base.

Si ritiene che il MCT si produca per azione sui plessi mienterici e sulle fibre muscolari. L'estendersi dell'infiltrato infiammatorio alla

sottomucosa e alla muscolare consente ai mediatori dell'infiammazione (in particolare ai vari metaboliti dell'acido arachidonico quali le prostaglandine, l'istamina e alcuni radicali ossidanti come l'ossido nitrico) di avere un contatto diretto con le terminazioni nervose dei plessi. Sembra pertanto ipotizzabile che alcune di queste sostanze possano stimolare le fibre nervose intramurali della parete colica e avviare un riflesso nervoso inibitorio adrenergico analogo a quello che comunemente è ritenuto responsabile dell'ileo da irritazione peritoneale. Va ricordato che sia farmaci anticolinergici e oppiacei sia manovre diagnostiche che comportino l'insufflazione gassosa del colon (colonscopia e clisma opaco a doppio contrasto) conducono a un blocco della motilità intestinale e possono favorire l'insorgenza del MCT.

Dal punto di vista clinico, il MCT presenta tutti i segni di una colite acuta severa: diarrea ematica e/o purulenta, intensi dolori addominali, spesso continui, distensione addominale, pallore, tachicardia, febbre anche elevata e talora confusione mentale o agitazione psichica. Un segno clinico importante è la critica riduzione dei rumori ascoltatori addominali ( $< 3$  atti/min), riferibile a una condizione di ileo paralitico. Va tenuto presente che esistono casi di MCT con un quadro clinico non così drammatico, la cui diagnosi viene posta prevalentemente sulla base del reperto radiologico della distensione colica.

Gli esami bioumorali dimostrano leucocitosi, anemia, gravi deplezioni elettrolitiche riguardanti cloro, potassio, calcio e fosforo, e alcalosi prevalentemente metabolica. Tali squilibri trovano spiegazione nelle modificazioni dell'assorbimento di sodio, cloro e acqua attraverso la mucosa del colon, e nella conseguente riduzione della differenza di potenziale transmucosa. È anche presente un'alterazione dello scambio cloro-bicarbonato dovuta alla bassa disponibilità di  $\text{CO}_2$  intracellulare per il difettoso metabolismo dei colonociti.

L'andamento dell'attacco acuto va valutato mediante l'auscultazione addominale, l'esame radiologico diretto dell'addome e l'emogasanalisi. L'alcalosi aumenta via via che la RCU si aggrava, essendo il pH in media di 7,42; 7,44; 7,47 e 7,51 rispettivamente nella colite lieve, moderata, severa o nel MCT. Il monitoraggio del pH, quindi, è utile per stabilire la gravità e l'andamento della malattia. Pertanto, in situazioni cliniche di acuzie, è opportuno che questo esame e l'esecuzione di una radiografia diretta dell'addome in ortostatismo vengano ripetuti ogni 12-24 ore. L'esame radiologico diretto dell'addome, oltre all'identificazione della distensione del colon, permette di valutare la distensione gassosa del tenue (*impending megacolon* o *premegacolon*) ed è in grado di fornire altre utili

informazioni quali l'ispessimento e l'irregolarità del profilo mucoso, la perdita dell'austratura, la presenza di immagini "a binario" o a "doppio contorno" determinate dall'infiltrazione di aria tra la mucosa e la sottomucosa del colon, espressione di lesioni ulcerative gravissime e non reversibili. Inoltre, esso è in grado di diagnosticare l'aria libera nella cavità peritoneale per la perforazione colica ([Fig. 28.10](#)).

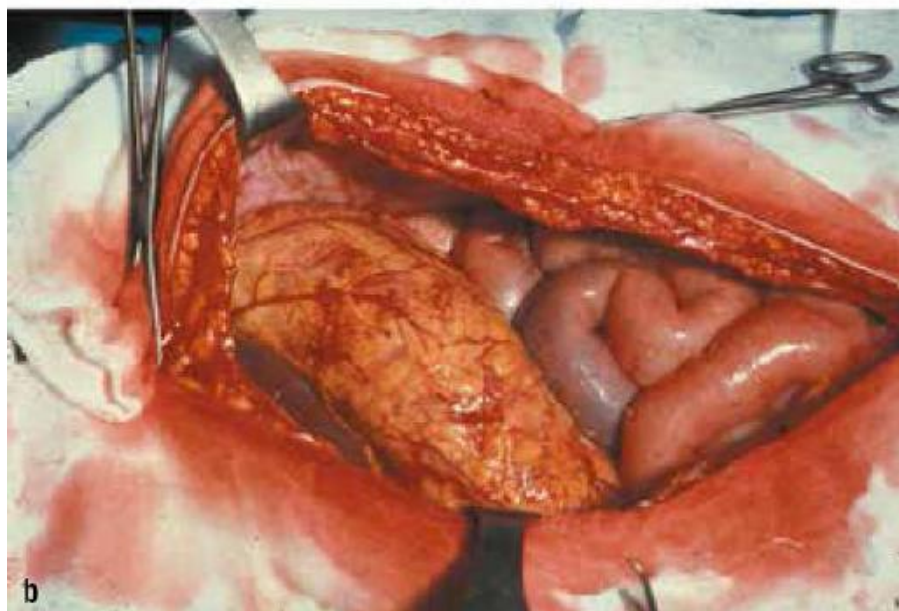


**Fig. 28.10.** (a) Megacolon tossico da RCU: radiografia diretta dell'addome che mostra dilatazione del colon trasverso (> 6 cm), perdita dell'austratura e aria nell'intestino tenue. (b) All'esplorazione chirurgica, cospicua dilatazione del colon trasverso con evidente iperemia della sierosa.

## Terapia chirurgica

La chirurgia nei pazienti affetti da colite ulcerosa può essere effettuata sia in urgenza sia in elezione. I pazienti che richiedono un trattamento chirurgico d'urgenza sono quelli che presentano un quadro clinico di perforazione libera in peritoneo, di MCT, di sanguinamento massivo o una colite acuta severa non responsiva a un trattamento farmacologico intensivo con corticosteroidi o farmaci immunosoppressori. L'indicazione all'intervento chirurgico in elezione è legata alla persistenza dei sintomi nonostante il trattamento farmacologico (refrattarietà al trattamento), all'intolleranza e agli effetti collaterali della terapia medica (diabete, ipertensione, cataratta, osteopenia), al ritardo di crescita e di maturazione sessuale, alla diagnosi di cancro o displasia grave coloretale ([Tab. 28.4](#)).

**Tab. 28.4.** Indicazione all'intervento chirurgico in pazienti con RCU.

### Intervento in elezione

Megacolon tossico da RCU  
 Perforazione libera  
 Displasia cancer  
 Stenosi colica severa refrattaria  
 Ritardo di crescita e maturazione sessuale

### Terapia chirurgica in urgenza

Nei pazienti con colite acuta grave o MCT, la strategia terapeutica deve essere il risultato di una stretta interazione tra gastroenterologo e chirurgo, intesa a monitorare attentamente l'attività della malattia.

Nei casi di colite acuta grave, i progressi della terapia medica (trattamento steroideo ad alti dosaggi e infusione endovenosa di ciclosporina, terapia con infliximab, adalimumab e golimumab) hanno diminuito la percentuale di pazienti da operare in urgenza. Il trattamento chirurgico viene così riservato ai casi che non siano migliorati dopo 5-7 giorni di trattamento. Se la dilatazione non recede dopo 24 ore di trattamento, il malato deve essere operato ([Fig. 28.11](#)).

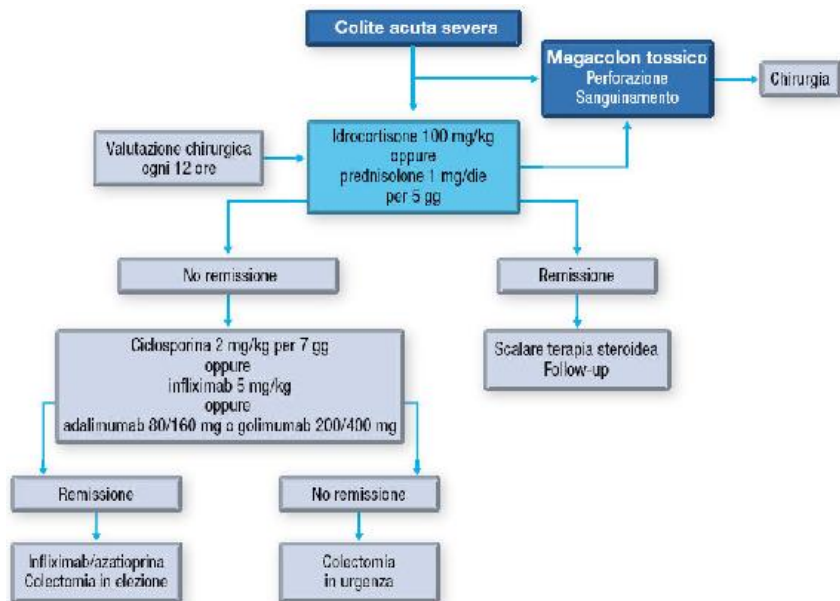


**Fig. 28.11.** Strategia di trattamento della colite acuta severa.

La terapia chirurgica della colite severa è la *colectomia subtotale con ileostomia terminale e conservazione del retto*. Questo viene sezionato e suturato, utilizzando una suturatrice meccanica, a livello intraperitoneale oppure estrinsecato a livello della porzione inferiore della ferita addominale, confezionando così una fistola mucosa. Quest'ultima opzione va riservata ai casi in cui la malattia è più aggressiva e la parete intestinale particolarmente fragile. L'asportazione del colon migliora lo stato generale del paziente e il risparmio del retto lascia al chirurgo l'opportunità di attuare l'intervento ricostruttivo in un secondo tempo.

### **Terapia chirurgica in elezione**

Le opzioni chirurgiche in elezione sono la proctocolectomia totale con ileostomia definitiva, la proctocolectomia restaurativa con pouch ileale e la colectomia totale con ileo-retto-anastomosi (Tab. 28.5).

**Tab. 28.5.** Scelta dell'intervento chirurgico in rapporto con le caratteristiche cliniche della RCU.

#### **Proctocolectomia totale-retto-anastomosi**

Bacini di infiammazione grave della mucosa colica o rettale

Bassi livelli di infiammazione follow-up

Sospetto di MC

La scelta tra questi interventi dipende da vari fattori:

- grado di infiammazione del retto, che può essere più o meno interessato da fenomeni flogistici. In molti casi, il trattamento farmacologico topico può far regredire le lesioni infiammatorie ripristinando la normalità della mucosa (malattia in remissione endoscopica e istologica);

- studio della distensibilità e della capacità rettale: perché l'intervento di ileo-retto-anastomosi (IRA) abbia un buon risultato funzionale, bisogna che il retto conservi la sua funzione di serbatoio per le feci, tenendo anche presente che in seguito alla colectomia totale queste saranno liquide e il volume fecale maggiore del normale. La valutazione del volume massimo tollerabile e della capacità viscoelastica che si ottiene misurando il rapporto tra volumi e pressioni (compliance) è utile a tal fine. Valori di volume massimo tollerabile superiori a 100 mL d'aria e valori di compliance rettale  $> 1,5$  mL aria/mmHg sono sufficienti a garantire un buon risultato funzionale;
- stato dell'ano e dello sfintere anale: è indispensabile un'attenta valutazione del tono sfinterico, possibile eseguendo l'esame manometrico, così da vagliare la normalità del tono basale, della contrazione massima volontaria e della lunghezza della zona di alta pressione. Particolarmente importante è escludere la presenza di una sindrome del perineo discendente, che può colpire donne pluripare; in questi casi sono utili lo studio preoperatorio mediante defecografia ed elettromiografia dello sfintere e lo studio dei potenziali evocati del nervo pudendo;
- età del paziente: non è di per sé una controindicazione all'intervento ricostruttivo. Un'attenta valutazione dell'apparato sfinterico è particolarmente necessaria in questi pazienti;
- rischio di degenerazione della mucosa rettale preservata: i pazienti più a rischio sono quelli che giungono all'intervento con una diagnosi preoperatoria di cancro o displasia di grado elevato. In tutte queste situazioni, se si lascia un residuo di mucosa rettale o si preserva il retto, è indispensabile assicurarsi che il paziente accetti di eseguire un regolare follow-up endoscopico e che ne abbia la possibilità.

L'asportazione completa della mucosa coloretale, quale si ottiene con la proctocolectomia totale e ileostomia definitiva, consente la guarigione definitiva della malattia, ma non sempre può essere accettata, specialmente da pazienti giovani, poiché costituisce una limitazione alla loro qualità di vita.

Inoltre l'intervento presenta un notevole numero di complicanze, calcolato intorno al 40% dopo 10 anni di follow-up. Le complicanze sono legate in parte alla presenza dell'ileostomia (necrosi, stenosi, ernia e prolasso della stomia) e in parte alla preparazione e all'asportazione del retto e del canale anale (disturbi sessuali, infezione del cavo perineale, emorragie, ascessi).

Attualmente la procedura chirurgica che più frequentemente viene adottata è la proctocolectomia restaurativa con pouch ileale (IPAA, Ileal Pouch Anal Anastomosis), in grado di eradicare la malattia e preservare la funzionalità sfinterica (Fig. 28.12).

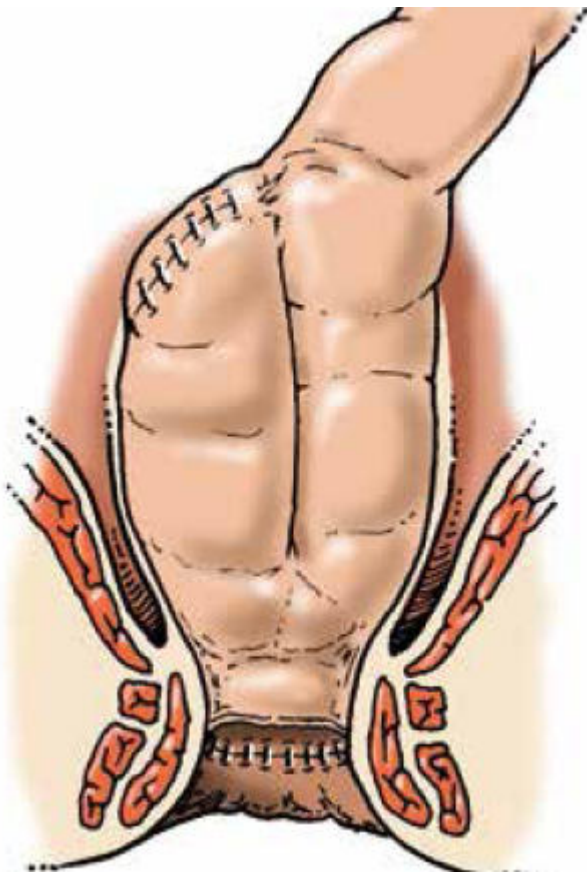


**Fig. 28.12.** Ileo-ano-anastomosi manuale su J pouch: tecnica chirurgica.

Le fasi dell'intervento sono le seguenti:

- asportazione del colon-retto;
- mobilizzazione del tenue, preparazione dell'ileo terminale e confezione della pouch unendo tra loro due (pouch a J) o più tratti ileali (pouch a S o a W). La tasca ha la funzione di raccogliere il contenuto ileale evitando che si produca nell'ileo una pressione elevata tale da vincere quella presente a livello anale. Tuttavia lo svuotamento della tasca al momento della defecazione può non essere completo, così che l'accumulo di feci e la stasi nella tasca hanno conseguenze negative sia sul numero delle evacuazioni sia nel favorire fenomeni infiammatori. La lunghezza della tasca deve perciò variare tra i 15 e i 10 cm a seconda che si utilizzino due o più segmenti ileali. Sono stati usati vari tipi di tasca, ma si è concluso che non esistono evidenti differenze nel risultato funzionale;
- anastomosi pouch-aleale manuale a livello della linea pettinata previa mucosectomia del III superiore del canale anale, così da asportare completamente la mucosa di tipo ghiandolare presente, oppure anastomosi meccanica a livello della giunzione anorettale ([Fig. 28.13](#)). L'IPAA manuale trova indicazione soprattutto nei casi di RCU associata a cancro o displasia, nei quali è consigliabile l'asportazione completa della mucosa rettale;
- eventuale esecuzione dell'ileostomia protettiva.



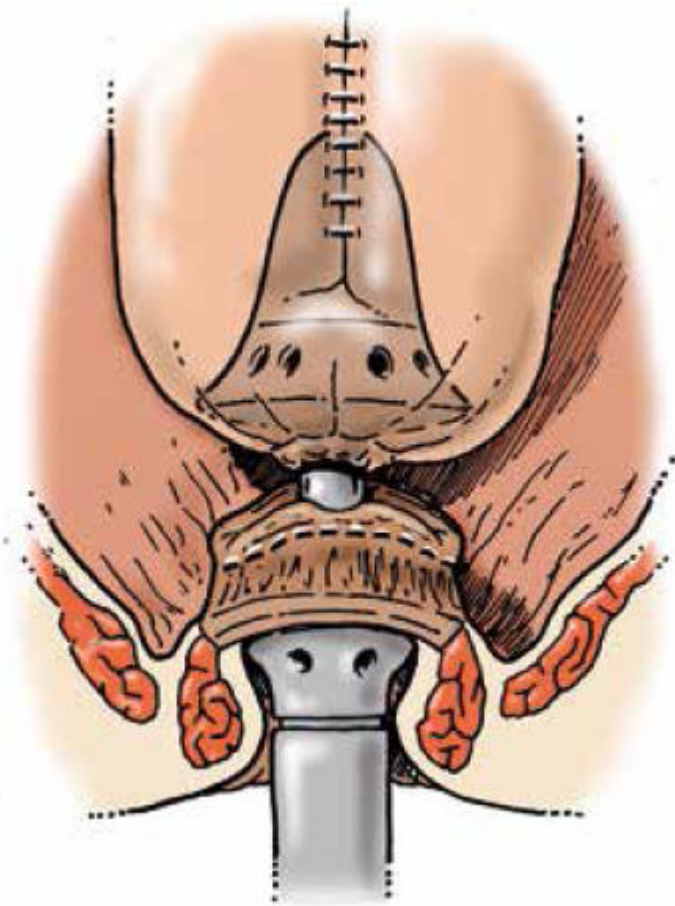


**Fig. 28.13.** Confezionamento di un'anastomosi ileoanale meccanica mediante l'utilizzo di una sutratrice circolare.

Circa il 30% dei pazienti operati di IPAA va incontro a complicanze postoperatorie. Le più frequenti sono: deiscenze o fistole a partenza dal canale anale o dalla pouch e persistenza di uno stato infiammatorio in corrispondenza della mucosa rettale residua (cuffite). Alcuni mesi dopo l'intervento il numero di evacuazioni si assesta sulle 4-6/die in media, anche se circa il 40% dei pazienti presenta perdite fecali, sia pure modeste, prevalentemente durante il sonno (*soiling*). Tale disturbo migliora con il tempo, ed è più raro e saltuario se l'anastomosi è di tipo meccanico. Il fallimento della procedura va dal 2 al 12%; le cause più frequenti sono: le complicanze settiche, l'incontinenza, la "pouchite", la malattia di Crohn.

Un'ultima opzione chirurgica è la colectomia subtotala con IRA che, rispetto all'IPAA, presenta una maggiore facilità di esecuzione e una possibilità di impiego nelle forme di colite indeterminata o nel sospetto di MC (Fig. 28.14). D'altra parte la conservazione del retto prevista da questo tipo di intervento può esporre alla riacutizzazione della proctite e all'insorgenza del carcinoma con un'incidenza variabile dal 3 al 6%. È per questo motivo che nei pazienti con IRA è indispensabile un rigoroso follow-up mediante esame clinico, rettoscopico e prelievi biotici che permettano di svelare precocemente l'insorgenza del



carcinoma o la presenza dei suoi precursori. L'impossibilità del paziente a sottoporsi a un regolare follow-up deve essere considerata come controindicazione assoluta all'IRA. La proctite può predisporre all'insorgenza del carcinoma dopo IRA e per questo va raccomandato di non sospendere la terapia medica topica.

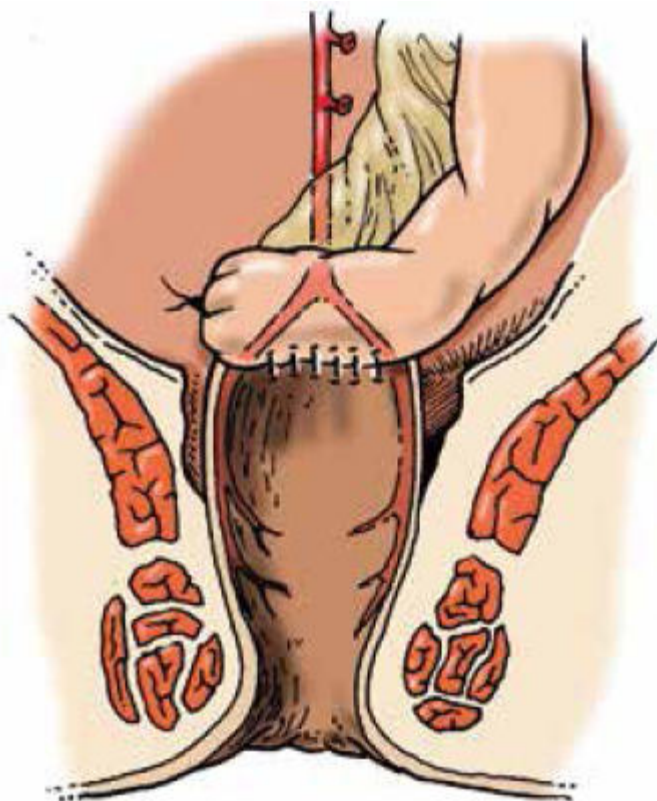


**Fig. 28.14.** Schema illustrativo della tecnica chirurgica: ileo-retto-anastomosi.

## Pouchite

---

Con tale termine si definisce un'inflammatione aspecifica della pouch in pazienti sottoposti a IPAA. La sua incidenza aumenta con il passare del tempo dall'intervento chirurgico fino a interessare oltre il 50% dei pazienti.

L'eziopatogenesi è tuttora sconosciuta: l'ipotesi più plausibile si basa sul fatto che il confezionamento di un réservoir ileale viene a modificare l'attività motoria, crea una stasi fecale e un aumento della concentrazione batterica al suo interno. Si osservano inoltre una variazione qualitativa dei batteri nell'effluente ileale, con un predominanza di germi anaerobi, e una riduzione della concentrazione di alcuni acidi grassi a catena corta (SCFA).

La pouchite potrebbe essere una ripresentazione della RCU: la mucosa della pouch ileale va incontro a una metaplasia colica e presenta aspetti istologici simili a essa.

Vi sono associazioni tra manifestazioni extraintestinali, quali la colangite sclerosante e il pioderma gangrenoso, e l'insorgenza di pouchite.

Nei pazienti con pouchite si riscontrano valori di anticorpi anticitoplasma dei neutrofili a pattern perinucleare (p-ANCA), similmente a quanto avviene nella RCU, significativamente più elevati rispetto a quelli dei pazienti che non mostrano tale complicità.

La pouchite occasionalmente interessa i pazienti operati per poliposi familiare adenomatosa.

In ultima analisi non esiste un'univoca causa eziologica della pouchite, che sembra essere multifattoriale e riconducibile all'interazione tra fattori immunologici, modificazioni morfologiche e adattamenti funzionali del réservoir ileale alla stasi fecale e alla conseguente crescita batterica.

Il quadro endoscopico ricorda quello della RCU ed è caratterizzato da edema, eritema, perdita del pattern vascolare, friabilità della mucosa con erosioni e ulcere. A livello microscopico sono presenti i quadri di una flogosi acuta insorti su un quadro variabile di flogosi cronica, comunque sempre presente nella pouch ileale, associata ad atrofia dei villi e iperplasia delle cripte, che si produce come adattamento della mucosa alla stasi fecale.

Le alterazioni morfologiche della mucosa ileale della pouch sono classificabili in: atrofia lieve/moderata (circa il 50% dei casi), atrofia severa dei villi ma transitoria, in quanto non confermata a un successivo esame dopo 6-12 mesi (circa il 40% dei casi) e atrofia dei villi severa e costante (circa il 10% dei casi). Data la recente diffusione di questa modalità di ripristino della continuità intestinale, non è nota un'evoluzione neoplastica della mucosa ileale della pouch ileale, ma soprattutto la flogosi con atrofia severa e, in particolare, persistente deve essere considerata una condizione a rischio che richiede una sorveglianza endoscopica con prelievi biotici multipli, anche in funzione dell'“età” della pouch e della sua pouchite cronica.

Essa si manifesta con un aumento del numero di defecazioni, presenza di sangue, tenesmo, episodi di incontinenza, dolori addominali crampiformi e una sindrome similinfluenzale (rialzo febbrile, mialgie e artralgie diffuse). Tale corteo sintomatologico può presentarsi in modo recidivante con più attacchi (circa il 75% dei casi), oppure manifestarsi solo con 1-2 attacchi acuti (10% dei casi) o con un quadro costante e quindi cronico (15% dei casi).

La terapia medica della pouchite, basandosi sul presupposto che le cause potrebbero essere la stasi fecale e l'*overgrowth* batterico, è stata rivolta all'uso di antibiotici quali il metronidazolo e/o la ciprofloxacina: di solito la risposta clinica avviene in pochi giorni, ma il trattamento nei pazienti con quadri di pouchite

refrattaria cronica resta particolarmente difficile, data la precoce ricaduta dopo la sospensione del trattamento. In tale situazione clinica, recentemente è stato proposto e impiegato l'uso di alti dosaggi di probiotici subito dopo aver ottenuto una remissione con un trattamento antibiotico, osservando in circa l'80% dei pazienti una condizione di significativa e duratura remissione, a patto di non sospendere il trattamento. Tale impostazione è stata anche adottata con successo per la prevenzione della pouchite, iniziando l'uso dei probiotici subito dopo l'intervento.

## **Lecture suggerite**

- Bayless TM, Hanauer SB (Eds.). Advanced therapy of inflammatory bowel disease. London: B.C. Decker Inc; 2001.
- Chadwick DJ, Goode J. Inflammatory bowel disease: crossroads of microbes, epithelium and immune systems. Novartis Foundation Symposium 263. Wiley InterSciences; 2004.
- Fazio VW, Church JM, Delaney CP. Current therapy in colon and rectal surgery. 2<sup>nd</sup> ed. Mosby; 2004.
- Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S et al. Morgersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. *New Engl J Med* 2015;372:1104-13.
- Jewell DP, Warren BF, Mortensen NJ (Eds.). Challenges in inflammatory bowel disease. Oxford: Blackwell Science; 2001.
- Sartor RB, Sandborn WJ. Kirsner's inflammatory bowel diseases. 6<sup>th</sup> ed. W.B. Saunders; 2004.
- Satsangi J, Sutherland LR (Eds.). Inflammatory bowel diseases. Elsevier-Churchill Livingstone; 2003.
- Vucelic B, Colombel JF, Gasche C, Schölmerich J. Inflammatory bowel disease: translation from basic research to clinical practice. Falk Symposium, Vol. 140. Springer; 2005.

# Colon-retto

F. Crucitti †, G.B. Doglietto, R. Bellantone, L. Sofo, M. Bossola, F. Pacelli, C. Ratto, F. Rosa

### Anatomia

L'intestino crasso, lungo in media 130-140 cm, inizia a livello della valvola ileocecale e termina al canale anale; comprende il colon (cieco, colon ascendente, flessura epatica, colon trasverso, flessura splenica, colon discendente e sigma) e il retto. Quest'ultimo inizia convenzionalmente all'altezza della III vertebra sacrale e si estende fino alla linea ano-rettale, a livello del margine superiore del complesso sfinteriale dell'ano.

La parete del colon è formata, dall'interno all'esterno, da più strati: la mucosa, la sottomucosa, la muscolare e la sierosa. La sottomucosa è molto ricca di strutture vascolari e linfatiche, di cellule gangliari e fibre nervose (plesso di Meissner); lo strato esterno della muscolare è organizzato in tre (due nel sigma) fasci longitudinali (tenie), che conferiscono al viscere un caratteristico aspetto sacculato; la sierosa costituisce un rivestimento globale, anche per la porzione prossimale del retto, ma il colon ascendente, la flessura epatica, la flessura splenica, il colon discendente e il retto ne sono generalmente privi sulla superficie posteriore (e talora su quella laterale), per cui mancano di un mesentere libero, e sono pertanto relativamente immobili, fissi al retroperitoneo.

Il cieco è posto nella fossa iliaca destra. Si presenta come un cul di sacco sulla cui parete infero-mediale si impianta l'appendice vermiforme. Il colon ascendente si estende cranialmente fino alla superficie inferiore del lobo epatico di destra, ove si continua con la flessura epatica. I primi 7-10 cm del colon trasverso sono in rapporto,

posteriormente, con la faccia anteriore del rene destro, la seconda porzione duodenale e la testa del pancreas. Il restante colon trasverso è provvisto di un vasto meso che si inserisce sulla faccia anteriore del rene destro, sul tratto discendente del duodeno, sulla porzione anteriore e inferiore del pancreas e sul rene sinistro. La flessura splenica è situata più in alto della flessura epatica. Anteriormente essa è ricoperta dal peritoneo, mentre posteriormente è in contatto con il rene sinistro. Il colon discendente è compreso tra flessura splenica e sigma ed è solidamente fissato alla parete posteriore dell'addome. Il sigma ha una lunghezza variabile da 13-15 cm fino a oltre 60 cm, in media 38 cm; termina in corrispondenza della III vertebra sacrale ed è estremamente mobile. Il retto è lungo circa 15 cm e si estende dalla terza vertebra sacrale sino alla linea pettinata (o dentata) che lo separa dal canale anale. È schematicamente suddiviso in tre porzioni: superiore, medio e inferiore.

La vascolarizzazione del colon e del retto è fornita da un duplice sistema:

- i vasi mesenterici superiori irrorano cieco, ascendente, flessura epatica e metà prossimale del trasverso, mediante i tronchi ileocolici, colici destri e medi;
- l'arteria e la vena mesenterica inferiore, per mezzo dei vasi colici sinistri, dei sigmoidei e degli emorroidari superiori, vascolarizzano il tratto distale del trasverso, il colon discendente, il sigma e il retto superiore e medio ([Fig. 29.1](#)).

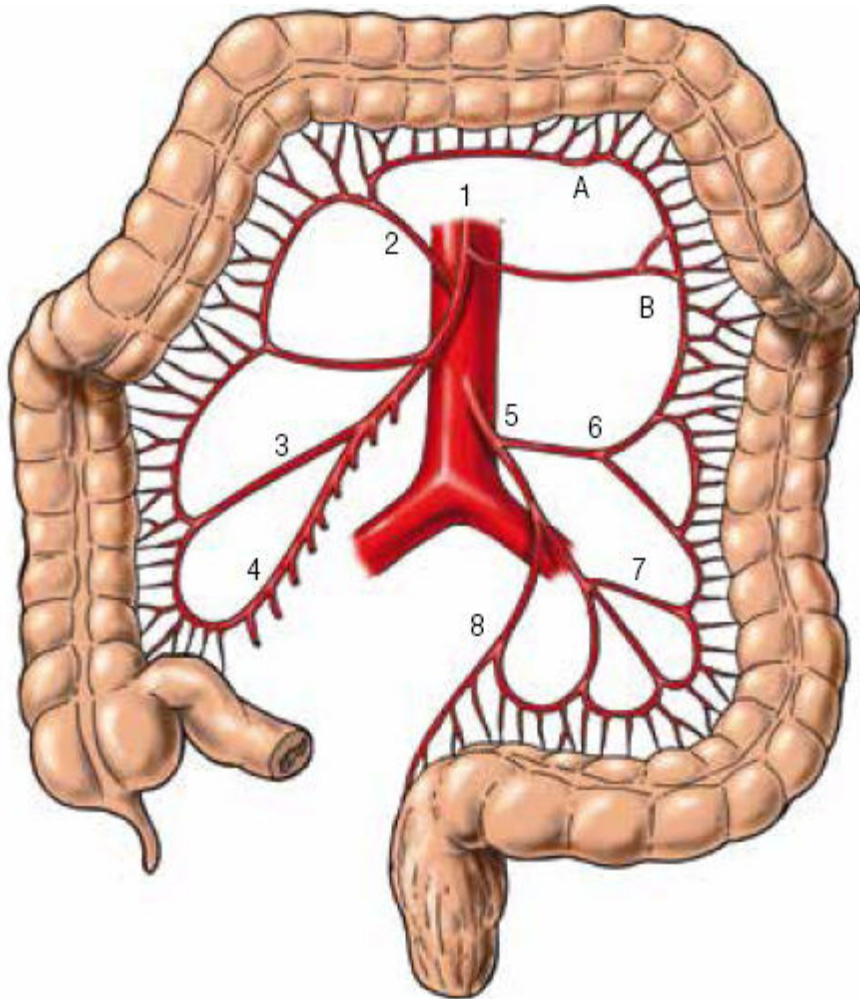


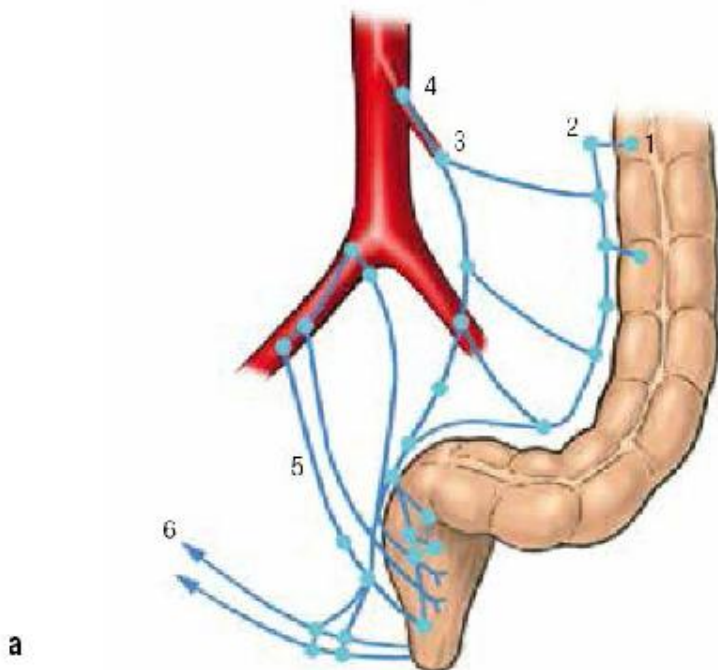
**Fig. 29.1.** Vascolarizzazione arteriosa del colon. (1) Arteria mesenterica superiore; (2) arteria colica media; (3) arteria colica destra; (4) arteria ileocolica; (5) arteria mesenterica inferiore; (6) arteria colica sinistra; (7) arterie sigmoidee; (8) arteria emorroidaria superiore; (A) arcata di Riolano; (B) arteria colica media accessoria o arteria dell'angolo colico sinistro.

Il retto medio e quello inferiore sono irrorati dai vasi emorroidari medi e inferiori, rami delle ipogastriche.

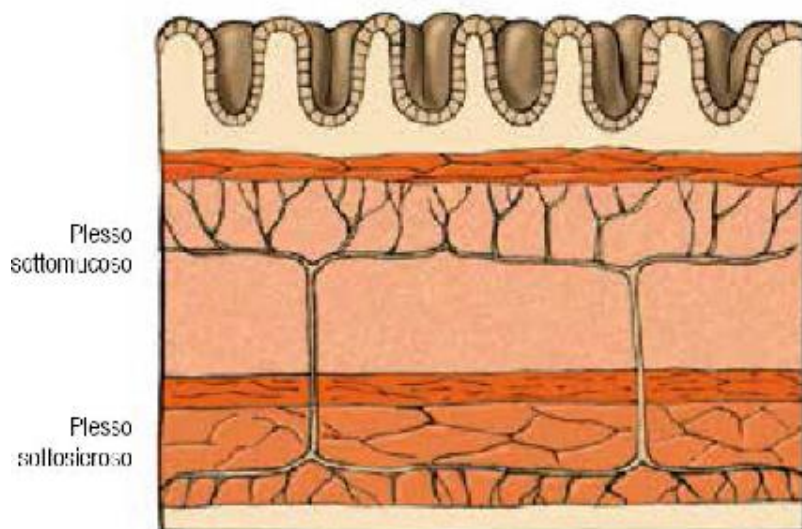
L'arcata di Riolano, nel mesocolon trasverso, anastomizza i territori vascolari dei due sistemi mesenterici.

Il drenaggio venoso del colon e del retto superiore, attraverso le vene mesenteriche superiore e inferiore, afferisce al circolo portale; quello del retto medio e inferiore ai vasi iliaci e, quindi, alla cava inferiore.

sottosieroso, confluiscono verso i linfonodi epicolici (situati in prossimità della parete intestinale) e paracolici (posti lungo i vasi marginali e tra questi e la parete).



**a**



**b**

**Fig. 29.2.** (a) Drenaggio linfatico del colon e del retto: (1) linfonodi epicolici; (2)

linfonodi paracolici; (3) linfonodi intermedi; (4) linfonodi principali; (5) linfonodi lungo il decorso dell'arteria emorroidaria media; (6) ai linfonodi inguinali. (b) Rappresentazione del drenaggio linfatico nella parete dell'intestino crasso.

La linfa procede, quindi, verso i linfonodi dei vasi colici, sigmoidei o emorroidari (stazioni intermedie) per giungere ai linfonodi dell'arteria mesenterica inferiore nel colon sinistro o di quella superiore nel colon destro (stazioni principali).

Per quanto concerne il retto, si distinguono tre principali vie di drenaggio:

- superiore, che segue le arterie emorroidaria superiore e mesenterica inferiore;
- intermedia, lungo i vasi emorroidari medi, otturatori e quelli iliaci interni e comuni;
- inferiore, lungo i vasi emorroidari inferiori fino ai linfonodi inguinali.

## Fisiologia

L'intestino crasso, in particolare il colon destro, assorbe acqua ed elettroliti in notevole quantità: è stato calcolato che il volume di liquido ileale che si riversa nel colon ascendente è di 800-1.800 mL al giorno, di cui solo 40-400 mL vengono emessi con le feci ([Fig. 29.3](#)).

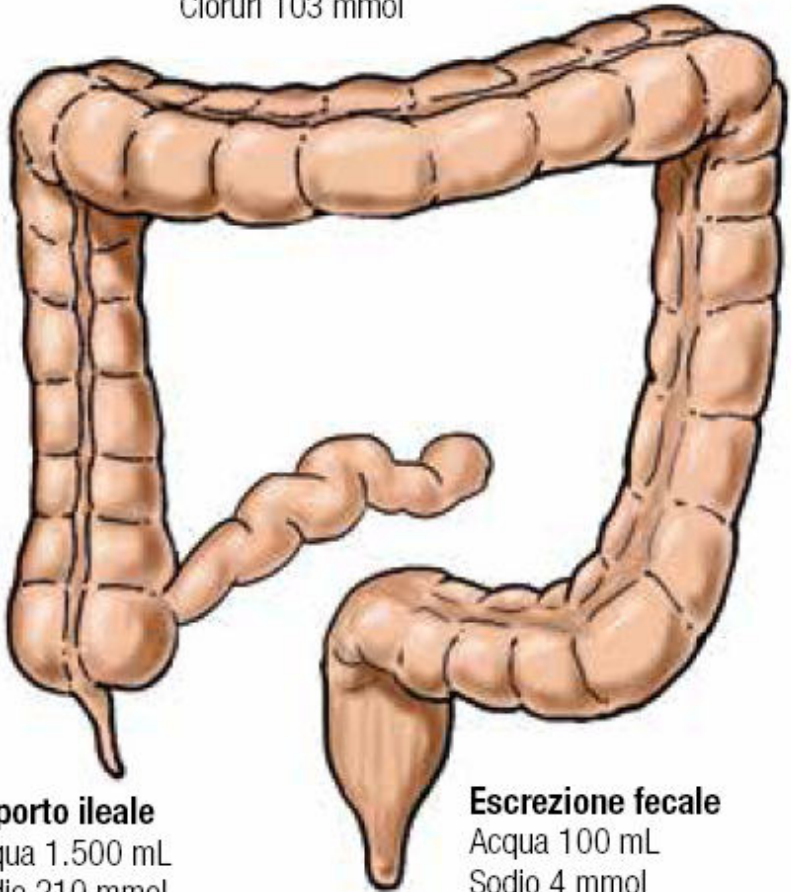


### **Riassorbimento colico**

Acqua 1.400 mL

Sodio 206 mmol

Cloruri 103 mmol



#### **Apporto ileale**

Acqua 1.500 mL

Sodio 210 mmol

Potassio 9 mmol

Cloruri 105 mmol

#### **Escrezione fecale**

Acqua 100 mL

Sodio 4 mmol

Potassio 9 mmol

Cloruri 2 mmol

**Fig. 29.3.** Fisiologia del colon-retto: riassorbimento ed escrezione.

Il colon è dotato inoltre di attività secretrice, rappresentata principalmente dalla produzione di mucopolisaccaridi e immunoglobuline, che esplicherebbero un ruolo lubrificante e un'azione protettiva su tutta la mucosa dell'intestino crasso.

La funzione principale rimane, però, quella di far progredire il suo contenuto e si realizza, in particolare, attraverso due tipi di contrazioni:

- quelle segmentarie, che si manifestano come movimenti anulari, a frequenza costante (3-8 al minuto), capaci di provocare la suddivisione del contenuto colico;

- quelle propulsive, vere onde di tipo peristaltico, che compaiono a intermittenza, spesso in via riflessa, per lo più dopo ingestione di cibo (riflesso gastrocolico), finalizzate al reale avanzamento del materiale precedentemente frammentato.

Un pasto opaco, in condizioni fisiologiche, impiega 3-5 ore per raggiungere il cieco, 6 per la flessura epatica, 9 per la flessura splenica, 11 per il colon discendente e 18 ore per quello pelvico.

L'arrivo delle feci nel retto, distendendo le pareti del viscere, determina l'inizio del riflesso della defecazione, che comporta il rilasciamento dello sfintere anale interno e il passaggio delle feci nel canale anale.

La continenza, ovvero la capacità di trattenere le feci, di discriminarle dai gas e di permetterne l'espulsione periodica, è strettamente correlata a tre fattori.

- **Capacità di serbatoio del retto:** essa è legata a fattori principalmente anatomici (maggiore ampiezza, elevata distensibilità e capacità del viscere).
- **Apparato sfinteriale:** è costituito dallo sfintere interno (involontario) – ispessimento dello strato circolare della muscolatura liscia – e dallo sfintere striato (volontario) che comprende lo sfintere esterno propriamente detto e il muscolo pubo-rettale. A riposo, l'apparato sfinteriale è responsabile del mantenimento, a livello del canale anale, di una zona di alta pressione (40-80 mmHg) che costituisce un'efficace barriera per il contenuto rettale; in queste condizioni, è soprattutto lo sfintere interno il responsabile del mantenimento dei livelli pressori. Allorquando interviene la contrazione volontaria, lo sfintere esterno, striato, è in grado di produrre un incremento pressorio pari a 2-3 volte il tono anale basale (70-300 mmHg).
- **Configurazione anatomica della regione anale:** il canale anale, virtuale, mostra, in condizioni basali, un asse, in senso antero-posteriore, obliquo dal basso in alto e da dietro verso l'avanti; esso descrive con l'asse dell'ampolla rettale un angolo, quello ano-rettale, a convessità anteriore (80°, in media, nel soggetto a riposo) ([Fig. 29.4](#)).

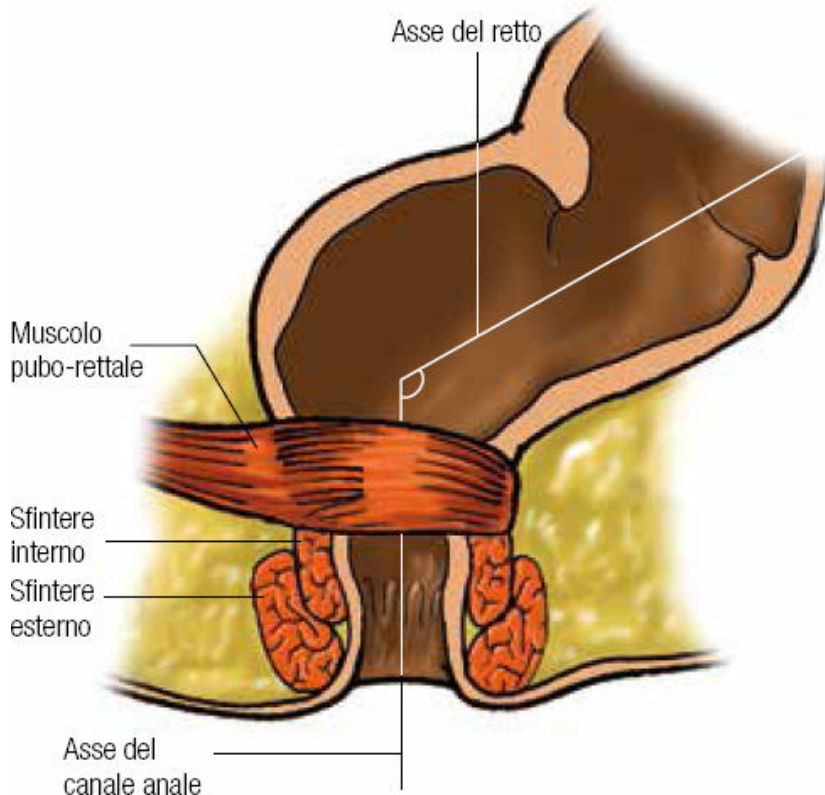


**Fig. 29.4.** Meccanismo della continenza: aspetti anatomici dell'angolo ano-rettale.

Alla formazione e al mantenimento di questo angolo contribuisce il muscolo pubo-rettale che, avvolgendo la giunzione retto-anale a guisa di fionda, induce anche la chiusura del canale anale, superiormente, a opera della parete anteriore del retto (*flap valve*).

Al meccanismo della continenza partecipa anche il cosiddetto *triple loop system*; il canale anale è infatti circondato da tre fasci muscolari che tendono a dislocarlo in direzioni diverse: il primo, quello superiore (formato dal muscolo pubo-rettale e dalla *pars profonda* dello sfintere esterno), trae il canale anale in alto e in avanti; il secondo, intermedio (ancorato al coccige e costituito dalla porzione superficiale dello sfintere esterno), lo trascina indietro e orizzontalmente, mentre il terzo, l'inferiore (rappresentato dalla *pars sottocutanea* dello sfintere esterno), lo tende in basso e in avanti (Fig. 29.5).

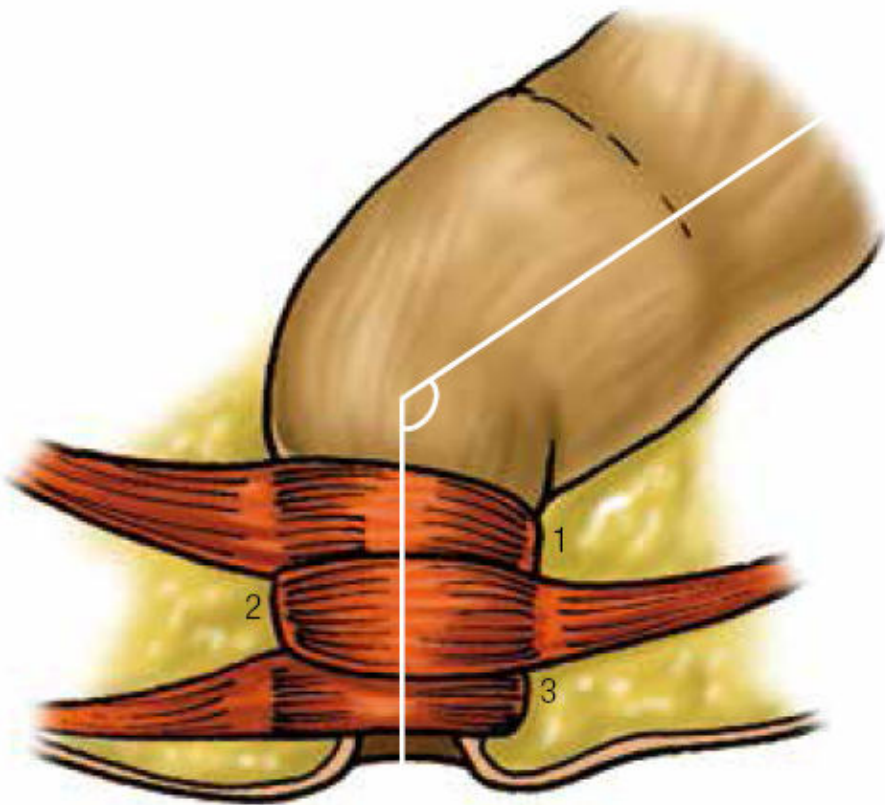


**Fig. 29.5.** Meccanismo della continenza: *triple loop system*. (1) Muscolo pubo-rettale e *pars profunda* dello sfintere esterno; (2) porzione superficiale dello sfintere esterno; (3) *pars sottocutanea* dello sfintere esterno.

La continenza è quindi assicurata dalla presenza del serbatoio rettale, dagli elementi muscolari specifici (sfintere liscio, sfintere striato, muscolo pubo-rettale) e dai fattori funzionali (*triple loop system*, angolo ano-rettale e *flap valve*).

## Microflora

La flora batterica del colon è ampiamente variabile per l'intervento di numerosi fattori, quali la dieta, la motilità intestinale, le eventuali patologie locali, la produzione di immunoglobuline secretorie; in media, comunque, il contenuto microbico a tale livello è elevatissimo. Sono costantemente rappresentate specie sia anaerobie sia aerobie; il rapporto tra le due componenti aumenta progressivamente dalla valvola ileocecale al retto. Nelle feci il rapporto aerobi:anaerobi è di 1.000-10.000:1.

Quantitativamente, la carica batterica è pari a  $10^{11}$  germi/g (o /mL di aspirato) per i germi anaerobi e di  $10^8$  germi/g per gli aerobi.

Sotto il profilo qualitativo, predominano *Bacteroides fragilis* fra i germi anaerobi ed *Escherichia coli* fra gli aerobi. Tali microrganismi sono dotati di un elevato potere patogeno, come è documentato dal loro frequente riscontro nelle colture delle infezioni postoperatorie (suppurazione della ferita, ascesso intraddominale), dopo interventi sul colon e sul retto.

Per questo motivo, prima di ogni intervento chirurgico sull'intestino crasso deve essere attuata un'efficace profilassi antibiotica (con una riduzione di circa il 75% del rischio di infezione delle ferite chirurgiche) allo scopo di ridurre la carica batterica intraluminale e di garantire concentrazioni ottimali di farmaco (a livello ematico e tissutale) nel momento dell'eventuale contaminazione intraoperatoria, riducendo così la frequenza delle complicanze settiche postoperatorie.

È attualmente in discussione il dogma del secolo scorso sulla necessità di un'adequata preparazione meccanica (purganti, clisteri, lavaggio del viscere) per ridurre il rischio di infezioni postoperatorie, specie a carico dell'anastomosi colica, non essendovi attualmente significativa evidenza della sua utilità.

## Stipsi cronica

La stipsi è una riduzione della frequenza dell'alvo associata o meno a difficoltosa evacuazione delle feci, dure. Le sue possibili cause sono numerosissime, organiche o funzionali.

Le più comuni, tra le organiche, hanno sede nell'intestino crasso (neoplasie, malattia diverticolare, stenosi aderenziali) oppure a livello proctologico (emorroidi, ragadi) o si tratta di malattie extradigestive (neuropatie, ipotiroidismo, diabete, uso di psicofarmaci, collagenopatie).

In tali casi la stipsi è solo un sintomo di una patologia che deve essere affrontata e curata.

Frequentemente ne sono, però, responsabili alterazioni non propriamente organiche, grandemente variabili tra loro (sindrome del colon irritabile, pseudo-ostruzione intestinale cronica, dolico-colon o dolico-sigma, cattive abitudini alimentari, stress ecc.), fino alla stipsi cronica cosiddetta "idiopatica".

## Diagnosi

L'indagine discriminante è rappresentata da un radio-clisma opaco a doppio contrasto (eventualmente associato a un esame endoscopico) che permette di distinguere le stipsi da cause organiche da quelle

funzionali. Nel caso in cui esso non risultasse dirimente, si procederà alla valutazione dei tempi di transito intestinale con l'uso di marker radiopachi: il paziente dovrà ingerire 20 marker del diametro di 3-5 mm, la cui progressione intestinale viene seguita con radiogrammi diretti dell'addome, ogni 24 ore, per 8 giorni. Generalmente viene considerato rallentato un transito superiore alle 96 ore (Fig. 29.6). Questo test consente di differenziare le forme in cui è coinvolto l'intero colon da quelle in cui il disturbo è limitato al retto (o dischezie). In quest'ultima condizione lo studio manometrico potrà evidenziare turbe del tono sfinteriale e della sensibilità del viscere con conseguente modificazione della soglia per i riflessi defecatori. In caso di assenza o riduzione del riflesso inibitorio retto-anale, si potrà ipotizzare una patologia a livello dei gangli mesenterici e si porrà quindi l'indicazione a una biopsia rettale profonda.

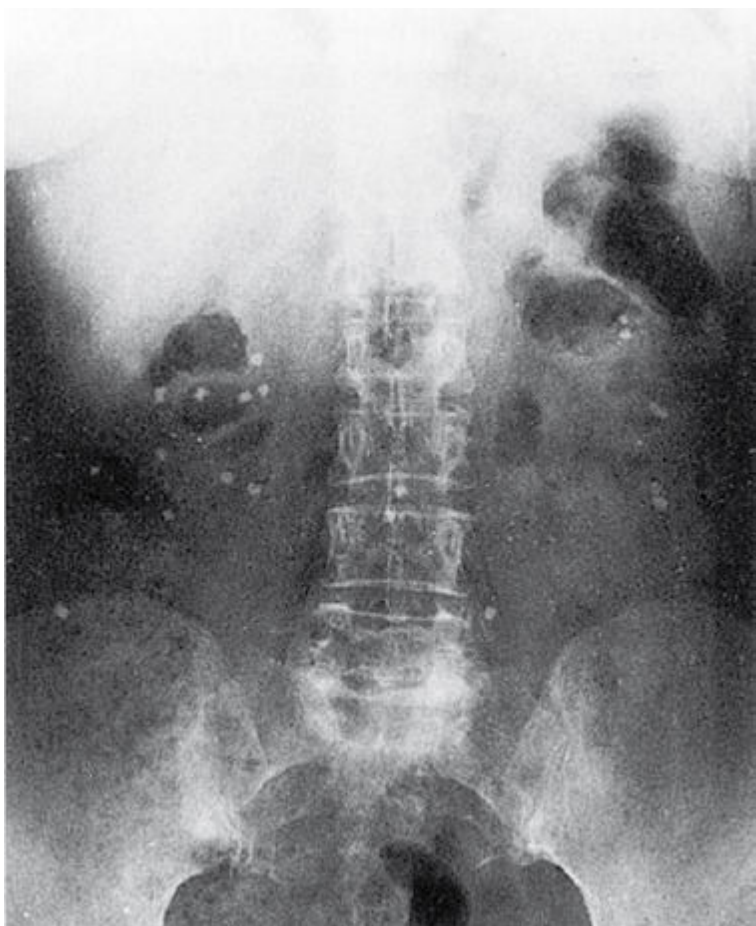


**Fig. 29.6.** Radiografia dell'addome in bianco in paziente con stipsi cronica a 5 giorni dall'ingestione dei marker radiopachi, ancora distribuiti nel colon ascendente e discendente.



La stipsi rettale può essere dovuta anche a discinesia dei muscoli del pavimento pelvico e, in particolare, al mancato fisiologico rilasciamento del muscolo pubo-rettale durante la fase evacuativa. Tale disordine, noto come “sindrome del muscolo pubo-rettale”, viene evidenziato, al proctogramma defecatorio, con la riduzione o il mancato incremento dell’angolo ano-rettale durante la defecazione. Le alterazioni sfinteriali saranno infine documentate anche all’elettromiografia.

È opportuno segnalare che in molti casi di dolico-colon o di dolico-sigma il transito intestinale non risulta rallentato a livello del segmento patologico, bensì in altri tratti apparentemente normali.

Un adeguato inquadramento diagnostico è quindi indispensabile per evitare resezioni segmentarie del colon i cui risultati sono assolutamente deludenti.

Sulla base dei rilievi clinici e strumentali, la stipsi cronica può essere distinta, come suggerito da Schuster, in quattro forme:

- *ipotonica*, caratterizzata da marcata flaccidità della parete intestinale; si riscontra sia in soggetti giovani sia negli anziani;
- *spastica*, associata solitamente a colon irritabile; è sensibile alla terapia con lassativi e antispastici;
- *da inerzia del colon*, estesamente compromesso sotto il profilo funzionale; i marker radiopachi permangono a monte del tratto retto-sigmoideo;
- *da ritardato svuotamento*, condizione peraltro tipica del megacolon congenito e della sindrome spastica del perineo, e nella quale i marker si raccolgono invece a livello rettale.

## Terapia

La terapia della stipsi idiopatica è essenzialmente conservativa ed è rappresentata da diete appropriate, regolari abitudini di vita, attività fisica, uso, con cautela, di lassativi.

Allorquando tali misure non risultino efficaci può prendersi in considerazione la terapia chirurgica resettiva; si deve, tuttavia, tenere conto che i risultati di questa sono buoni solo dopo un’accurata selezione dei pazienti. L’elevata incidenza di recidive dopo resezioni coliche segmentarie giustificerebbe, secondo alcuni, la realizzazione di interventi più ampiamente demolitivi (colectomia totale con ileo-retto-anastomosi o cieco-retto-anastomosi).

## Megacolon congenito (malattia di Hirschsprung)

È un’alterazione funzionale, permanente, di un segmento colico, con dilatazione secondaria del viscere a monte, dovuta all’assenza delle cellule gangliari dei plessi di Meissner e di Auerbach; questa condizione, che consegue alla mancata o alla deficitaria migrazione

cellulare dalla cresta neurale durante l'embrionogenesi o a fenomeni di necrosi neuronale focale, rende impossibile la trasmissione dell'onda peristaltica.

Risulta così ostacolata la progressione e quindi l'evacuazione del contenuto intestinale, che si accumula, invece, a monte del tratto agangliare.

L'affezione è, ovviamente, congenita e ha un'incidenza di un caso su 1.000-5.000 nati. È più frequente nel sesso maschile (rapporto M:F = 4:1). Il 5-21% dei pazienti presenta altre anomalie congenite associate (sindrome di Down ecc.).

## **Anatomia patologica**

Nella maggior parte dei casi (70%), il segmento agangliare è nel retto superiore oppure a livello della giunzione sigmoido-rettale. Nel 10% dei casi l'agangliosi è invece confinata a una piccola porzione del retto distale.

L'alterazione anatomo-funzionale può però interessare tratti intestinali più estesi (colon sinistro: 15%; colon totale: 5%, megacolon senza megacolon).

Di più raro riscontro sono, infine, la "forma segmentaria", nella quale si alternano zone agangliari a zone normali, e quella "diffusa", con interessamento contemporaneo di alcuni distretti ileali o digiunali (sindrome di Jirásek-Zuelzer-Wilson).

Macroscopicamente, il segmento agangliare appare ristretto al confronto con l'intestino a monte, che risulta invece dilatato e con pareti notevolmente ispessite, per ipertrofia compensatoria della tonaca muscolare.

Microscopicamente, è caratteristica l'assenza delle cellule di entrambi i plessi intramurali nel segmento agangliare e, per un breve tratto, anche se di lunghezza variabile, dell'intestino dilatato immediatamente a monte.

## **Quadro clinico**

Due sono i quadri clinici più frequenti:

- nel primo, che compare nelle prime ore di vita, si osservano la mancata emissione del meconio, vomito, distensione dell'addome, grave deterioramento delle condizioni generali;
- nell'altro, che si manifesta nel corso del primo-secondo anno di vita, prevalgono invece il meteorismo, la stipsi (defecazione ogni 3-4 giorni o addirittura ogni settimana) e, talora, episodi recidivanti di enterocolite, caratterizzati da diarrea (acquosa, ematica e fetida), ipertermia, edemi da ipoproteinemia, squilibri idroelettrolitici.

La distensione intestinale e il conseguente sollevamento del



diaframma possono provocare dispnea, cianosi, disturbi del ritmo cardiaco.

## Diagnosi

Per quanto concerne la diagnosi, risulta utile il clisma opaco, che consente la visualizzazione di un segmento conico (punto di passaggio tra la porzione agangiare e quella dilatata), con distensione, talvolta cospicua, del colon a monte.

Patognomonica è, alla manometria, la dimostrazione dell'assenza del rilasciamento dello sfintere interno al riempimento dell'ampolla rettale (il riflesso anale inibitore è presente, nel 100% dei soggetti normali, a partire dalla seconda settimana di vita).

È indispensabile la biopsia, eseguita per via transanale, della parete del retto, per l'identificazione istologica dell'alterazione gangliare, sottomucosa e muscolare.

## Terapia

La terapia è chirurgica. Nel neonato, soprattutto se è presente un decadimento delle condizioni generali o un processo enterocolitico, si preferisce confezionare una colostomia decompressiva temporanea in attesa di ricorrere, in età più avanzata, a un trattamento definitivo di tipo resettivo.

Gli interventi di exeresi vengono frequentemente eseguiti tra i 12 e i 18 mesi di vita.

Ai fini curativi si ricorre, più comunemente, alle tecniche seguenti:

- la *tecnica di "pull-through" secondo Swenson*, che realizza la resezione dell'ansa megacolica e l'eversione, attraverso il canale anale, di un corto moncone rettale cui viene anastomizzato il colon abbassato;
- l'*intervento di Duhamel*, che prevede la resezione del tratto patologico, la conservazione di un moncone rettale distale (che viene suturato), l'abbassamento del colon in sede retrorettale e l'anastomosi tra la parete posteriore del colon e il canale anale (a livello dello sfintere interno) e tra la parete anteriore del colon e quella posteriore del retto; queste ultime, che costituiscono un setto, vengono poi largamente devitalizzate, per ischemia (e quindi distrutte), in modo da far residuare un'ampia comunicazione tra il moncone del retto e il colon;
- la *tecnica di Soave*, secondo cui il colon, dopo la resezione, viene abbassato all'interno di un moncone rettale demucosato (costituito pertanto dalla tonaca muscolare) e suturato al canale anale.

## Volvolo

È la torsione di un segmento colico sul suo asse mesenteriale; ciò comporta la compressione delle strutture vascolari da una parte e determina, dall'altra, un ostacolo meccanico alla progressione del contenuto fecale.

Molto frequente in Africa e in Asia (ove causa il 30-40% di tutte le occlusioni intestinali), si osserva soprattutto in età avanzata e interessa, prevalentemente, il sigma e il cieco.

Ne è condizione predisponente la presenza di:

- un'ansa abnormemente lunga e mobile;
- un'anomala conformazione del meso (punti di inserzione ravvicinati che possono fungere da fuoco per la rotazione del viscere).

La compressione vascolare (venosa e, in un secondo tempo, anche arteriosa) determina, in progressione, infarcimento emorragico dell'ansa interessata, alterazione dei meccanismi di assorbimento, ischemia e, nei casi estremi, necrosi e gangrena.

I sintomi sono quelli dell'occlusione intestinale di natura meccanica: alvo chiuso a feci e gas, dolori addominali “a crisi”, di tipo colico, nausea e vomito.

L'addome è disteso (spesso asimmetricamente), dolente (anche in misura significativa nella fase ischemica); all'auscultazione la peristalsi è vivace, talora con timbro metallico.

Allorquando si instaura necrosi-gangrena-perforazione compare ovviamente un quadro clinico di peritonite.

Alla radiografia diretta dell'addome si possono rilevare: diffusa distensione delle anse intestinali a monte del volvolo, livelli idroaerei e, talora, il segmento coinvolto ripieno di aria, con il tipico aspetto a “camera d'aria ripiegata”.

Se si eccettuano casi selezionati di volvolo del sigma nei quali può essere indicato un tentativo di derotazione del viscere per via endoscopica, la terapia è chirurgica e consiste:

- nella semplice derotazione dell'ansa se non sono presenti segni di sofferenza ischemica;
- nella resezione segmentaria (con ricanalizzazione immediata o, in alternativa, con colostomia temporanea) in presenza di turbe ischemiche irreversibili, necrosi e gangrena.

## Malattia diverticolare del colon

Tra i diversi segmenti del canale alimentare, il colon è, senza dubbio, quello più predisposto alla formazione di diverticoli. In assenza di complicanze la condizione viene definita “diverticolosi”, mentre l'espressione “malattia diverticolare” definisce comunemente il complesso dei sintomi a essa correlati; quando invece interviene un processo infiammatorio si usa il termine “diverticolite”.

## **Epidemiologia**

La frequenza globale della malattia è assai elevata, oggi, nel mondo occidentale, con un picco di incidenza (fino al 50%) dopo la sesta decade di vita.

Secondo una teoria diffusamente condivisa, il cambiamento delle abitudini alimentari verificatosi proprio in Occidente, nel corso dell'ultimo secolo, con il passaggio da una dieta ricca a una povera di scorie, è il vero responsabile del reale, notevole aumento di questa patologia in epoca recente.

## **Anatomia patologica**

I diverticoli del colon sono generalmente di tipo acquisito, si realizzano per “pulsione” e sono pertanto costituiti, a differenza di quelli congeniti, soltanto da due dei tre strati parietali: la mucosa e la sierosa.

Il sigma ne è il più colpito, isolatamente nel 65% dei casi e in associazione con altri distretti nel 30%; soltanto nel 6-7% dei rilievi esso non risulta coinvolto (Fig. 29.7); assai rare sono invece le localizzazioni rettali e appendicolari.

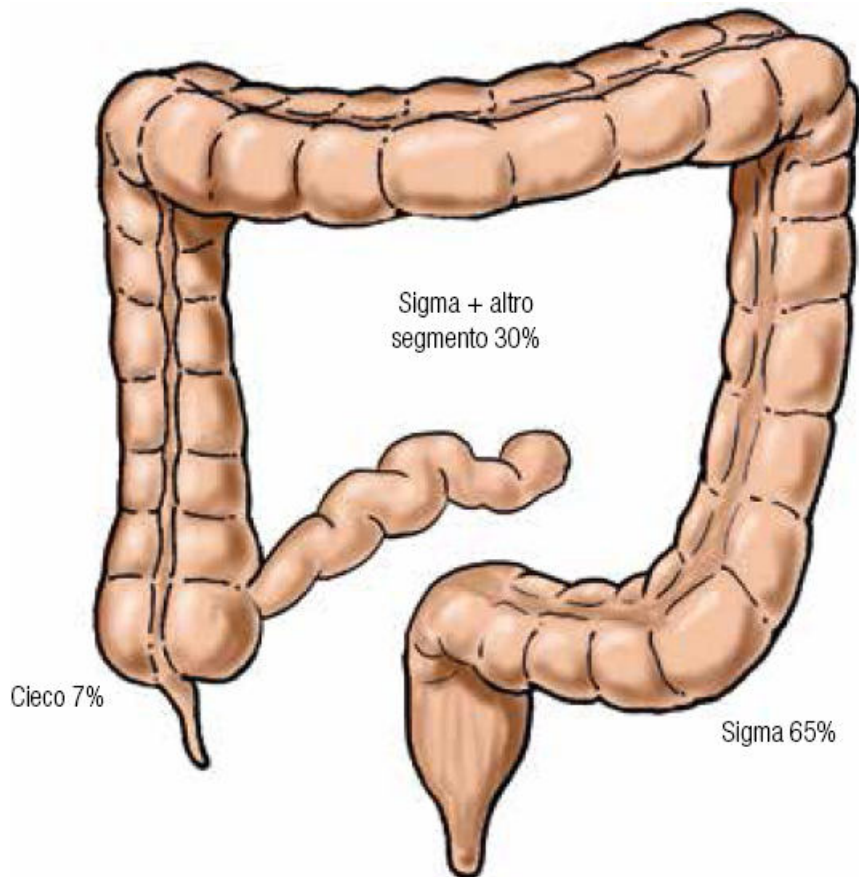


**Fig. 29.7.** Diverticoli del colon: distribuzione.

La maggior parte dei diverticoli ha un diametro inferiore al centimetro; è però possibile anche il riscontro di singole formazioni giganti (6-27 cm di diametro).

Il loro aspetto macroscopico è quello di numerose estroflessioni saccolari, spesso mascherate dal grasso pericolico e dalle appendici epiploiche normalmente disposte nell'area compresa tra la tenia mesenterica e quelle antimesenteriche (Fig. 29.8). È a questo livello, infatti, che la parete del colon risulta indebolita dall'ingresso dei vasi retti provenienti dall'arteria marginale.

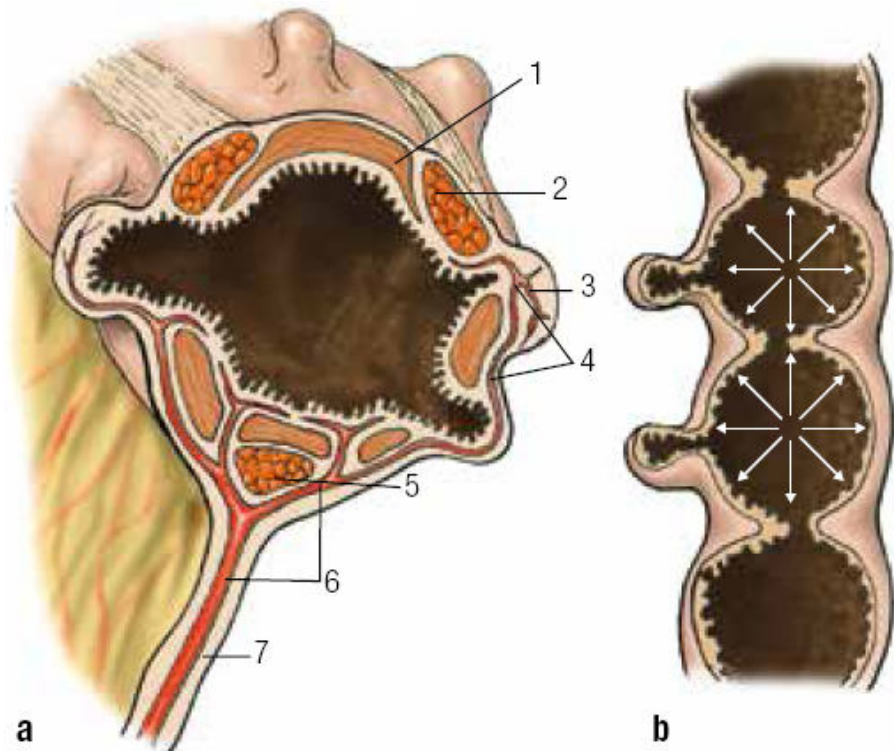


**Fig. 29.8.** (a) Sezione trasversale del colon e del mesocolon. Si nota il punto di emergenza dei diverticoli nell'area compresa tra la tenia mesenterica e le tenie antimesenteriche, in prossimità dell'ingresso dei vasi sanguigni; (1) area interteniale antimesenterica; (2) tenia antimesenterica; (3) appendice epiploica; (4) diverticoli; (5) tenia mesenterica; (6) strutture vascolari; (7) mesentere. (b) Fenomeno della segmentazione: onde di contrazione circonferenziale isolano segmenti colici ad alta pressione favorendo la formazione dei diverticoli.

## Eziopatogenesi

■ **Diverticolosi:** il diverticolo colico costituisce il risultato di un'erniazione della mucosa in corrispondenza dei punti deboli della parete del viscere, in seguito all'aumento della pressione endoluminale che si instaura per la possibile partecipazione di più fattori concomitanti.

- **Alterata motilità del colon:** i pazienti con diverticolosi mostrano valori pressori endoluminali, di base e in risposta a stimoli farmacologici, superiori a quelli riscontrati nei soggetti normali di controllo. Non è tuttavia costante l'associazione tra i disordini della motilità e la formazione dei diverticoli (per es. è possibile documentare la loro assenza nella sindrome del colon irritabile).
- **Segmentazione:** l'attività motoria del colon è rappresentata da due principali onde di contrazione, propulsive e non propulsive.

Mentre le prime esercitano un'azione di spinta sul contenuto intestinale fino alla sua eliminazione (movimento di massa), quelle non propulsive agiscono circonfenzialmente e tendono a isolare, sotto il profilo funzionale, dei segmenti colici, istituendo così un processo che viene definito di “segmentazione”, ad alta pressione (Fig. 29.8). L'intervento di un'onda propulsiva su un segmento così escluso determina un ulteriore aumento pressorio endoluminale che raggiunge peraltro i valori più elevati in quei distretti a diametro minore (discendente e sigma) che sono quindi maggiormente predisposti alla formazione dei diverticoli. La dieta occidentale, povera di scorie (*low residue diet*), favorirebbe la comparsa di questa patologia, in quanto la condizione di iperpressione verrebbe accentuata per il persistere del fenomeno della segmentazione, in assenza della propulsione del contenuto fecale, scarsamente rappresentato.

- *Riduzione della forza di tensione della parete colica:* nella diverticolosi è stato anche dimostrato un indebolimento della forza di tensione parietale che sembrerebbe in relazione ad alterazioni strutturali secondarie all'invecchiamento (incremento del collagene, dell'elastina e del tessuto reticolare).

■ **Diverticolite:** si riteneva, in passato, che il momento eziopatogenetico della diverticolite fosse identificabile nell'ostruzione del diverticolo da parte del materiale fecale cui conseguirebbero stasi, infiammazione della mucosa e successiva diffusione del processo fino ai tessuti pericolici. Attualmente pare invece più accreditata l'ipotesi che la diverticolite sia il risultato di una microperforazione del diverticolo, su base ischemica (per compressione dell'arteria nutritizia a livello del colletto), con contaminazione dei tessuti pericolici. La gravità della flogosi è correlata all'entità della contaminazione: se questa è modesta, il fenomeno viene circoscritto a livello peridiverticolare a opera dei meccanismi di difesa locali e tende quindi a risolversi spontaneamente; se la contaminazione è maggiore si formano, invece, delle raccolte purulente (ascessi peridiverticolari). È inoltre possibile che la perforazione del diverticolo avvenga nella cavità peritoneale libera e si stabilisca così una peritonite fecale diffusa. Il sommarsi di multipli episodi di microperforazione può determinare una stenosi flogistica del segmento colico interessato.

## Quadro clinico

■ **Diverticolosi:** nella maggior parte dei casi la diverticolosi rimane asintomatica; talora può causare dolori addominali vaghi e mal definibili, localizzati specialmente in fossa iliaca sinistra, flatulenza e

lievi alterazioni dell'alvo, generalmente inquadrati nella cosiddetta sindrome da "colon irritabile".

■ **Diverticolite:** il sintomo principale è il dolore addominale; generalmente riferito alla fossa iliaca sinistra o in regione sovrapubica, tende a essere costante piuttosto che di tipo colico ed è di intensità variabile in base all'estensione della flogosi; nella maggior parte dei casi dura alcuni giorni per poi scomparire completamente fino all'eventuale riesacerbazione della malattia.

Comuni sono le alterazioni dell'alvo, rappresentate dalla diarrea intermittente o dall'alternanza stipsi-diarrea; in presenza di stenosi la stipsi diventa il sintomo prevalente, accompagnato da distensione addominale. Meno frequenti sono nausea e vomito.

Un modesto rialzo termico è usualmente rilevabile, anche se in caso di peritonite o ascesso si instaura iperpiressia di grado elevato.

Possono essere presenti disturbi urinari, da attribuire alla compressione esercitata dal colon infiammato sulla parete vescicale oppure al diretto coinvolgimento di questa da parte del processo flogistico, per contiguità.

L'evidenza di pneumaturia o fecaluria indica la presenza di una fistola colo-vescicale.

L'obiettività mostra una dolorabilità in fossa iliaca sinistra e nei quadranti addominali inferiori che può variare da un senso di fastidio alla palpazione profonda fino a evidenti segni di peritonismo.

## Diagnosi

L'indagine più diffusamente adottata e, peraltro, la più accurata è l'esame radiologico mediante clisma opaco che consente la diagnosi differenziale tra malattia diverticolare (Fig. 29.9) e disturbi della motilità (il cosiddetto "stato prediverticolare").



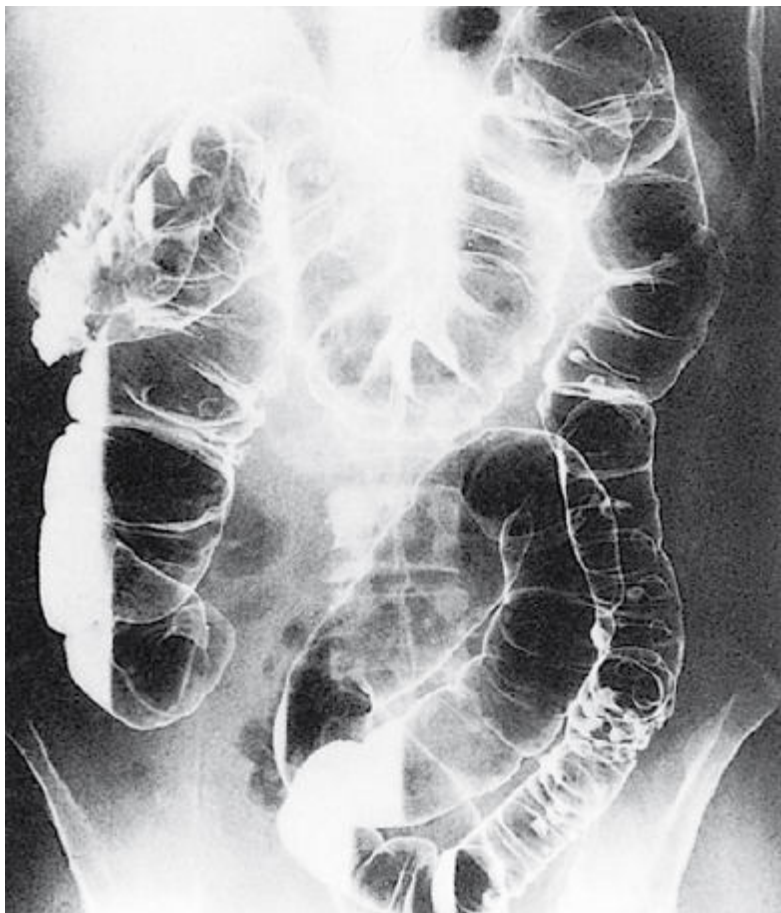


**Fig. 29.9.** Radio-clisma opaco: i diverticoli, diffusi in tutto il colon, risultano più numerosi, disposti a grappolo, a livello del sigma-colon discendente. (Da: Parrella RE, Netri G. Testo Atlante di radiologia e di endoscopia del grosso intestino. Verona: Ed. Libreria Cortina; 1982.)

In fase di flogosi (diverticolite) la diagnosi si basa fundamentalmente sui rilievi clinici e anamnestici; la radiologia consente, comunque, in questi casi, di documentare la presenza di eventuali complicanze quali fistole o cavità ascessuali; in questa condizione, però, l'esame deve essere condotto con cautela, dato il rischio di perforazione.

Il problema maggiore per il radiologo, in presenza di diverticolite, è la differenziazione tra questa e il carcinoma: il rilievo di una mucosa intatta, di una stenosi lunga e, naturalmente, la presenza dei diverticoli sono elementi suggestivi di diverticolite ([Fig. 29.10](#)); la stenosi neoplastica è invece, in genere, piuttosto corta e con mucosa alterata.



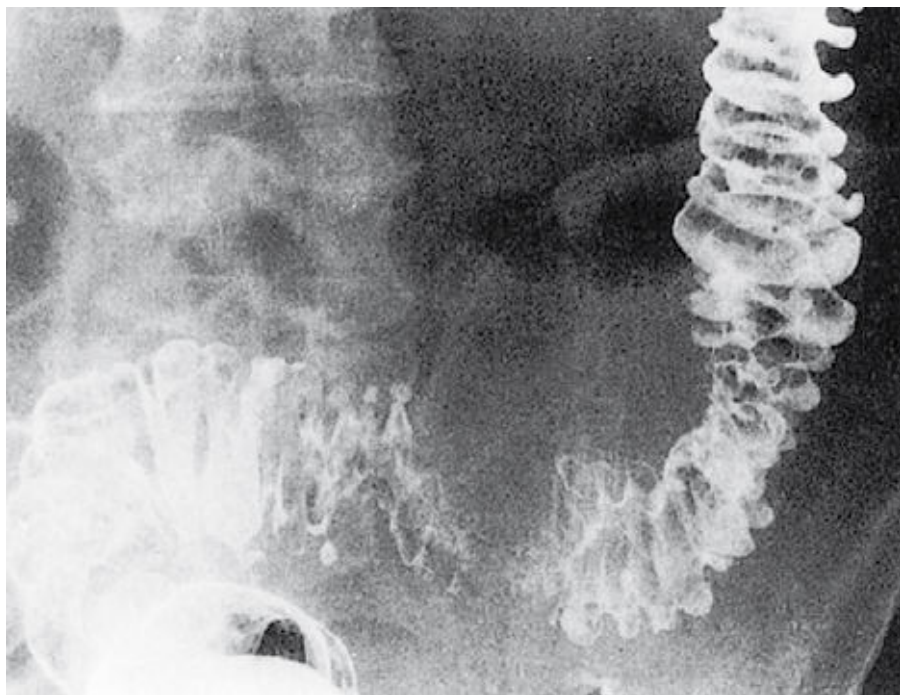


**Fig. 29.10.** Radio-clisma opaco. Diverticolite: stenosi del sigma da pseudotumore infiammatorio. Il lume del tratto stenotico non è ben apprezzabile, ma l'assenza di aspetto "a tenaglia" degli estremi della stenosi e la presenza di diverticoli orientano per un'alterazione benigna. (Da: Parrella RE, Netri G, *op. cit.*)

L'endoscopia a fibre ottiche può fornire importanti informazioni ai fini diagnostici differenziali, ma non è trascurabile il rischio di provocare una perforazione, in condizioni di flogosi acuta.

L'ecografia e la TC possono mostrarsi utili per la valutazione dell'infiammazione pericolica e, soprattutto, per individuare eventuali raccolte ascessuali; per il resto, esse hanno valore limitato.

È opportuno ricordare, a questo punto, che altre patologie sono in grado di mimare la diverticolite e tra queste si ricordano:

- la malattia di Crohn, che si differenzia per il frequente coinvolgimento rettale, la presenza, a livello mucoso, di lesioni ulcerative e granulomatose e il possibile riscontro di lesioni perianali e di manifestazioni extraintestinali;
- la colite ulcerosa, nella quale la mucosa rettale, all'esame endoscopico, mostra, assai di frequente, alterazioni tipiche.

## Complicanze

■ **Perforazione:** la perforazione di un diverticolo nella cavità peritoneale libera è evento infrequente, ma estremamente grave.

Insorge, in genere, spontaneamente anche se può essere, talora, la conseguenza di un'indagine strumentale (colonscopia, clisma opaco). Esordisce con un dolore acuto, usualmente riferito ai quadranti inferiori, ma con la tendenza a diffondersi rapidamente a tutto l'addome; compare quindi marcata distensione della cavità (da pneumoperitoneo) e successivamente contrattura parietale. Si manifesta pertanto un quadro da occlusione dinamica, di tipo paralitico. L'esame radiologico diretto dell'addome rivela la presenza di aria libera in peritoneo e, in prosieguo, livelli idroaerei.

■ **Ascesso:** è la complicanza più frequente e consegue alla perforazione, anche microscopica, di un diverticolo, in condizioni che favoriscono la localizzazione del processo: perforazione nel mesentere, presenza di pregresse aderenze nella cavità peritoneale, tamponamento da parte dell'omento. Il dolore è circoscritto, quasi sempre ai quadranti inferiori, e alla palpazione, non di rado, è possibile apprezzare una massa, generalmente in fossa iliaca sinistra; a volte questo reperto è però mascherato dalla reazione di difesa da irritazione peritoneale. Sono sempre presenti iperpiressia di tipo settico e leucocitosi; occasionalmente compaiono nausea e vomito. Ai fini diagnostici possono rivelarsi utili l'ecografia e/o la TC.

■ **Fistolizzazione:** la fistolizzazione è il risultato del drenaggio di un ascesso, di origine diverticolare, negli organi cavi circostanti (fistole colo-vescicali, colo-coliche ecc.) o verso l'esterno, attraverso la parete addominale (fistole colo-cutanee). Le più frequenti sono quelle colovescicali, che si manifestano con episodi cistitici ricorrenti, pneumaturia e occasionalmente fecaluria, preceduti da un quadro clinico di diverticolite. Meno comuni sono le fistole colo-vaginali, che si palesano con perdita, attraverso la vagina, di feci, sangue, pus, muco o gas. L'esame radiologico mediante clisma opaco è in grado di identificare, molto spesso, il tramite fistoloso; l'orifizio vaginale di questo può essere reperito anche all'esame clinico. Le fistole colo-cutanee, colo-ileali, colo-coliche risultano ancor più rare.

■ **Occlusione intestinale:** consegue alla stenosi infiammatoria del segmento interessato oppure a fenomeni aderenziali che, iniziandosi da questo, coinvolgono le anse intestinali adiacenti.

■ **Emorragia:** di facile riscontro, è da riferire alla stretta relazione esistente tra diverticolo e ramo perforante dell'arteria marginale del colon; si presenta come una perdita, per via rettale, di sangue rosso scuro, che tende, nella maggior parte dei casi, ad autolimitarsi, anche se sono usuali le recidive. Può talora porre problemi diagnostici differenziali, per quanto concerne la sua genesi, con il carcinoma, la

rettocolite ulcerosa, l'angiodisplasia del colon e l'emorragia gastrointestinale alta massiva, anche se, per ognuna di queste lesioni, esistono elementi orientativi direttamente correlati alla singola patologia.

L'emorragia massiva, tale da richiedere un intervento chirurgico, è piuttosto rara; stabilizzate comunque le condizioni del paziente, è senza dubbio opportuno eseguire una colonscopia alla ricerca del *focus* emorragico; se questa dovesse risultare infruttuosa e se il sanguinamento dovesse continuare con una perdita superiore a 0,5 mL/min, può essere utile ricorrere all'angiografia mesenterica selettiva con l'intento di evidenziare la sorgente emorragica e attuare, in pari tempo, eventuali trattamenti locali (vasopressina, embolizzazione).

L'intervento chirurgico trova indicazione allorché:

- è necessario trasfondere 1.500-2.000 mL di sangue per ripristinare un equilibrio emodinamico;
- il sanguinamento, significativo, persiste per più di 72 ore;
- una nuova emorragia si ripresenta a breve distanza (7-10 giorni) dalla cessazione di un episodio precedente.

L'eventuale terapia chirurgica consiste nella resezione del segmento responsabile.

## Terapia

■ **Diverticolosi:** nella diverticolosi semplice, asintomatica, è tuttora controversa l'utilità di terapie mediche specifiche. L'adozione di lassativi o di diete a basso contenuto di fibre risulta illogica; sono al contrario indicate diete ad alto contenuto di fibre vegetali, supplementate eventualmente con crusca o colloidali idrofili (per es. metilcellulosa): la loro efficacia in senso profilattico non è però stata ancora verificata.

Nelle forme sintomatiche, invece, le diete ad alto contenuto di scorie esercitano certamente un notevole beneficio: risulta infatti documentata una progressiva riduzione della pressione endoluminale del colon, man mano che aumenta il contenuto in fibre della dieta. L'uso degli antispastici sembra indicato, specialmente in condizione di ipertonicità colica.

La somministrazione per via orale di antibiotici non riassorbibili diminuisce il rischio di complicanze settiche, riducendo la carica batterica fecale; non sono tuttavia da sottovalutare, specialmente dopo terapie prolungate, gli effetti sfavorevoli da alterazioni della flora microbica intestinale.

■ **Diverticolite:** gli stati flogistici di lieve o modesta entità si risolvono con trattamento medico: digiuno e antibiotici per via orale o sistemica. In una certa percentuale dei casi, dal 10 al 20%, si osserva purtroppo la recidiva e aumenta quindi con questa il rischio di complicanze. Molti pongono l'indicazione, in questa condizione, e cioè dopo due o più episodi diverticolitici, all'intervento chirurgico (resezione e anastomosi in un tempo) da eseguire in elezione, durante un intervallo di silenzio clinico, in modo da evitare i rischi – maggiori – dell'exeresi in

urgenza, prendendo in considerazione l'età del paziente, le condizioni mediche, la severità e la frequenza degli attacchi e la presenza di sintomi associati. Allorquando la terapia medica fallisce e il processo infiammatorio evolve fino a sviluppare un ascesso o una peritonite generalizzata, da perforazione, l'intervento chirurgico d'urgenza diventa indispensabile. Le opzioni chirurgiche dipendono principalmente da due elementi, il *performance status* del paziente e la severità della contaminazione intraddominale (classificazione di Hinchey, [Tab. 29.1](#)).

**Tab. 29.1.** Classificazione di Hinchey.

**Stadio I** Colite con ascesso pericolic confinato

**Stadio II** Colite con ascesso distante (pelvico, retroperitoneale)

**Stadio III** Colite con peritonite purulenta

**Stadio IV** Colite con peritonite stercoracea

Fondamentalmente, tre sono le procedure realizzate ([Fig. 29.11](#)):

- intervento in tre tempi, oggi meno adottato rispetto al passato: (1) colostomia e drenaggio; (2) resezione-anastomosi; (3) chiusura della colostomia;
- intervento in due tempi: (1) resezione e doppia colostomia oppure resezione, colostomia terminale e chiusura del moncone rettale (intervento di Hartmann), oppure resezione-anastomosi e colostomia di protezione; (2) chiusura della colostomia con eventuale ricanalizzazione;
- intervento in tempo unico: resezione-anastomosi senza colostomia.



**Fig. 29.11.** Diverticolite complicata: terapia chirurgica. (a) Intervento in tre tempi: primo tempo: colostomia di protezione e drenaggio; secondo tempo: resezione-anastomosi del tratto diverticolare; terzo tempo: chiusura della colostomia; (b) intervento in due tempi (sec. Hartmann); primo tempo: resezione del tratto diverticolare, chiusura del moncone rettale e colostomia terminale; secondo tempo: ricanalizzazione; (c) intervento in tempo unico: resezione-anastomosi del tratto diverticolare senza colostomia.

Di recente introduzione è, inoltre, il più conservativo lavaggio laparoscopico, che presenta i vantaggi di essere un ulteriore momento diagnostico, un possibile trattamento definitivo o di poter procrastinare l'atto chirurgico per effettuare l'intervento resettivo in elezione.

La resezione con colostomia terminale e chiusura del moncone rettale (intervento di Hartmann) è l'intervento eseguito con maggiore frequenza in caso di diverticolite complicata: rimuove il focolaio settico dalla cavità peritoneale e ovvia al problema dell'esecuzione di un'anastomosi rischiosa in condizioni settiche. La ricostituzione della continuità intestinale viene praticata, in genere, dopo 6 o più settimane escidendo la colostomia e confezionando un'anastomosi tra il colon e il moncone rettale.

Fanno parte di questo capitolo della patologia colica una varietà di condizioni morbose che possono però essere considerate in due gruppi fondamentali: le lesioni a tendenza emorragica e quelle ischemiche.

■ **Lesioni emorragiche:** sono in massima parte rappresentate dalle malformazioni artero-venose e, soprattutto, dall'angiodisplasia. Quest'ultima, la più frequente, si manifesta nei soggetti anziani ed è caratterizzata dalla presenza di un'ectasia della rete venosa sottomucosa preferenzialmente localizzata nel colon destro. La sua eziologia è tuttora sconosciuta. Secondo l'ipotesi patogenetica più accreditata, l'elevata tensione parietale del colon destro (maggiore diametro, maggiore tensione: legge di Laplace) provocherebbe la reiterata ostruzione dei vasi venosi nel loro tragitto intramuscolare con conseguente dilatazione del plesso sottomucoso. Per lo più asintomatica, può, a causa delle perdite ematiche che talora comporta, essere responsabile di quadri di anemizzazione progressiva o acuta, manifestandosi con enterorragia (di frequente sangue rosso vivo), che può condurre, nelle forme più gravi, fino allo shock ipovolemico.

Sotto il profilo diagnostico, l'indagine radiologica del colon (seppure a doppio contrasto), appare di scarsa utilità. L'endoscopia, invece, consente spesso la diagnosi e, nelle forme lievi, anche un approccio terapeutico definitivo mediante elettrocauterizzazione; essa permette, inoltre, di escludere la presenza di altre possibili fonti di sanguinamento: neoplasie, polipi, malattie infiammatorie (rettocolite ulcerosa e malattia di Crohn); il rilievo di una condizione diverticolare nel colon sinistro, causa frequente di emorragia nei pazienti anziani, non deve però esimere dall'esplorazione globale del viscere, alla ricerca di altre lesioni sanguinanti nel settore destro. Se la colonscopia non dovesse risolvere il problema diagnostico (e ciò può accadere anche per la presenza di cospicue quantità di sangue nel lume intestinale), si può chiedere ausilio all'angiografia selettiva, che può documentare l'alterazione vascolare e definire la sede della perdita ematica a patto che questa sia veramente cospicua ( $> 1 \text{ mL/min}$ ).

La scintigrafia con globuli rossi marcati mediante  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , di più recente applicazione clinica, ha consentito di individuare anche sanguinamenti di minore entità.

L'exeresi chirurgica del segmento colico compromesso costituisce la terapia di scelta.

■ **Lesioni ischemiche:** la colite ischemica, a distribuzione segmentaria, con prevalente coinvolgimento della flessura splenica e

del colon discendente, è caratteristica dei soggetti anziani (90% ultrasessantenni) e riconosce nell'arteriosclerosi dei piccoli rami arteriosi pericolici il momento eziologico fondamentale.

La riduzione dell'apporto ematico comporta delle turbe trofiche del viscere che possono tradursi in modeste emorragie sottomucose o intramurali, completamente reversibili, ma anche in ulcerazioni, stenosi cicatriziali e, nei casi più gravi, gangrena con perforazione e peritonite secondaria.

La sintomatologia, a insorgenza quasi sempre acuta, si manifesta, nelle forme lievi, con dolore addominale, prevalentemente localizzato al quadrante inferiore sinistro, diarrea sanguinolenta, febbre e leucocitosi; compare, talora, una modesta difesa parietale; tipicamente il quadro clinico si risolve in 48 ore. Allorquando gli episodi ischemici hanno tendenza a recidivare e la malattia assume un'evoluzione cronica, può instaurarsi, a distanza, un quadro subocclusivo od occlusivo, a causa della stenosi sopravvenuta.

Nella necrosi colica il corteo sintomatologico dominante è quello correlato alla peritonite che ne consegue.

La diagnosi è quasi sempre affidata, in queste forme gravi, ai rilievi intraoperatori, mentre, in quelle lievi, risultano utili il clisma opaco e l'endoscopia. La lesione è, all'indagine radiologica, a carattere segmentario; vi si possono evidenziare ulcere o nodularità parietali pseudopolipoidi; si può osservare, ed è assai peculiare, il segno del *thumbprinting*: il profilo del lume intestinale è dentellato per la presenza, nella sottomucosa, di gavoccioli varicosi dilatati, edema, soffusioni emorragiche. Questo rilievo tende a regredire e quindi a non manifestarsi a eventuali successivi controlli, nelle forme di modesta entità; in quelle a decorso irreversibile invece persiste, si estende ed evolve verso la stenosi del viscere.

L'endoscopia – che deve essere però eseguita con particolari cautele – può mostrare le alterazioni mucose descritte: i fenomeni emorragici, lo stato edematoso, le ulcerazioni, le dentellature.

La terapia della colite ischemica è strettamente correlata alla gravità della sintomatologia. L'indicazione alla terapia chirurgica si pone esclusivamente per i casi a evoluzione rapidamente ingravescente e per quelli con stenosi colica in atto.

## Polipi e poliposi

Il polipo è una neoformazione, sessile o pedunculata, aggettante nel lume intestinale.

Nel colon-retto si distinguono:

- **polipi non neoplastici**, che non hanno tendenza alla cancerizzazione e che

comprendono i polipi iperplastici, i polipi amartomatosi (quelli giovanili e quelli della sindrome di Peutz-Jeghers), i polipi infiammatori;

- **polipi neoplastici**, rappresentati dagli adenomi che sono oggi considerati precursori del cancro coloretale; le loro caratteristiche anatomo-patologiche consentono di differenziarli in adenomi tubulari, villosi e tubulo-villosi.

## Polipi non neoplastici

### Polipi iperplastici

Sono i più comuni nell'età adulta, ove rappresentano infatti il 90% dei polipi rettali di diametro  $< 3$  cm.

Hanno, in genere, piccole dimensioni (diametro  $< 0,5$  cm), sono sessili e, molto spesso, multipli.

Si formano per un incremento dei processi proliferativi a livello della metà inferiore della cripta di Lieberkuhn; ciò nonostante, la differenziazione cellulare rimane conservata, sicché la metà superiore della cripta risulta sempre costituita da uno strato cellulare unico, ordinato, maturo e differenziato, nel quale ogni elemento mantiene la sua polarità.

Pur non mostrando alcuna propensione alla trasformazione tumorale, la loro presenza è associata a un maggior riscontro di polipi adenomatosi che vanno invece considerati, come già detto, lesioni precancerose.

Sono generalmente asintomatici e la loro diagnosi è, per lo più, occasionale in corso di esame endoscopico.

### Polipi amartomatosi

■ **Polipi giovanili:** hanno un'incidenza non trascurabile (3%) nella popolazione di età inferiore ai 21 anni, ma sono soprattutto frequenti tra i 4 e i 5 anni. Localizzati in prevalenza nel retto, hanno dimensioni contenute (0,5-3 cm), sono multipli in circa un quarto dei casi e, molto spesso, si presentano peduncolati, di forma ovalare, a superficie liscia o finemente granulare e, tipicamente, di colorito rosso scuro. Istologicamente sono costituiti da un insieme convoluto di ghiandole dilatate, ripiene di muco.

L'epitelio ghiandolare mostra, talora, aree a carattere adenomatoso: è per questo motivo che il polipo giovanile, seppur raramente, può andare incontro a una trasformazione maligna.

La loro manifestazione clinica di maggiore rilievo è l'emissione di modeste quantità di sangue rosso vivo durante, o immediatamente



dopo, la defecazione; si può anche osservare la loro protrusione dall'orifizio anale; provocano, a volte, dolori crampiformi ai quadranti addominali inferiori giacché il polipo può esercitare, attraverso un eventuale robusto peduncolo, un meccanismo di trazione-tensione sulla parete del viscere.

■ **Polipi della sindrome di Peutz-Jeghers:** presenti anche nello stomaco e nell'intestino tenue, hanno un diametro di media grandezza (1-1,5 cm) ed è peculiare la loro molteplicità; sono istologicamente costituiti da ghiandole arborizzate, ricoperte da cellule epiteliali intestinali mature, con uno stroma ricco di fibre muscolari lisce. Sono spesso associati a pigmentazioni muco-cutanee (macchie melanotiche a livello della cute, delle labbra, della mucosa orale, dell'ano).

### **Polipi infiammatori**

Localizzati anch'essi prevalentemente nel retto e nell'ileo terminale, sono costituiti da tessuto linfoide iperplastico e ipertrofico. Assai raramente – e per lo più nei bambini – sono multipli e coinvolgono la mucosa coloretale nella sua interezza. Possono essere osservati anche nei pazienti con rettocolite ulcerosa e, con minore frequenza, nella malattia di Crohn.

### **Polipi neoplastici**

---

#### **Polipi adenomatosi**

Hanno un'incidenza molto elevata: si calcola infatti che il 5-10% della popolazione ne sia affetto; compaiono in qualsiasi età, ma sono infrequenti al di sotto dei 20 anni. La varietà tubulare è molto più comune (75% dei casi) rispetto alle forme villose e tubulo-villose ([Fig. 29.12](#)).

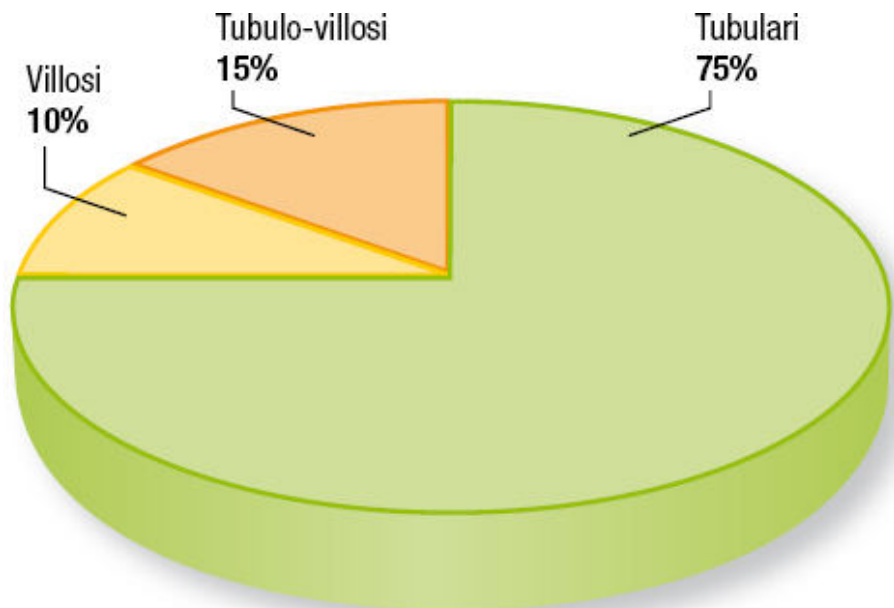


**Fig. 29.12.** Polipi adenomatosi: incidenza (%) dei diversi tipi istologici.

La loro distribuzione nell'ambito dell'intestino crasso è più o meno sovrapponibile a quella che ha il cancro di cui sono generalmente considerati i precursori, anche se soltanto una piccola parte di essi evolve in questo senso.

Il fenomeno della cancerizzazione è più frequente negli adenomi villosi, nelle lesioni di maggiori dimensioni e nelle forme multiple. Gli adenomi tubulari sono, in gran parte, piccoli (1-1,5 cm) al momento del rilievo, peduncolati, a superficie lobulata e di colorito roseo o rossastro; microscopicamente vi si riconosce una struttura caratterizzata da un unico asse connettivale vascolarizzato, rivestito da mucosa normale e contornato, all'apice, da strutture ghiandolari tubulari di grandezza e forma variabili (Fig. 29.13a).

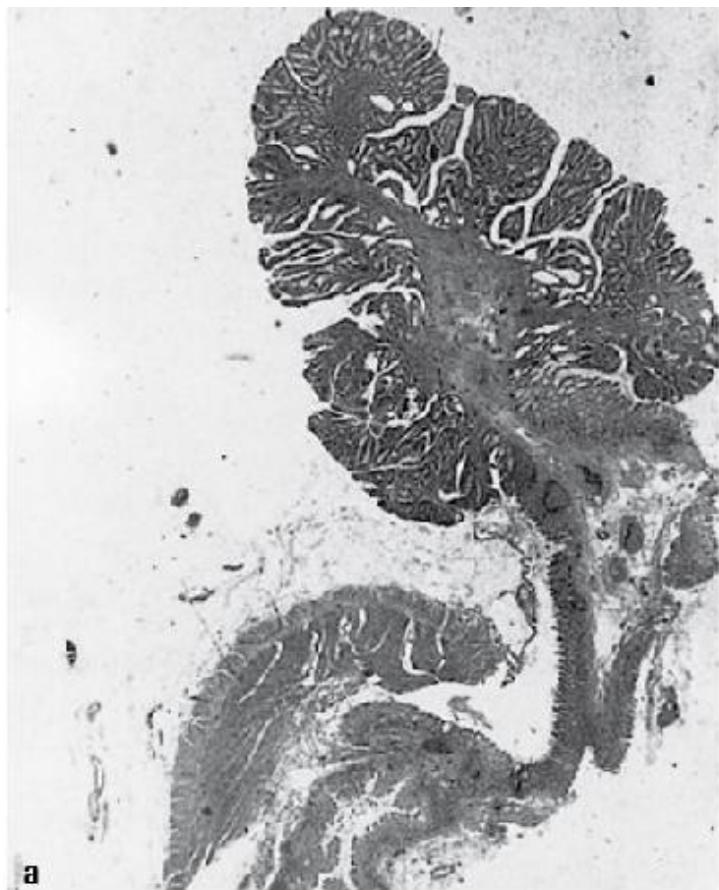


**Fig. 29.13.** Polipi adenomatosi. Aspetti microscopici. (a) Polipo tubulare peduncolato; (b) polipo villosa sessile.

I polipi villosi sono invece più voluminosi ( $> 2$  cm), almeno in prevalenza, e si mostrano sessili, con una porzione centrale più prominente; la loro superficie è molto irregolare, hanno consistenza soffice, friabile e colorito rosso-grigiastro; istologicamente sono costituiti da espansioni digitiformi di lamina propria, smusse o appuntite, rivestite da un epitelio ghiandolare ramificato (Fig. 29.13b).

Il polipo adenomatoso, in tutte le sue varietà, può rimanere a lungo asintomatico e costituire reperto occasionale in corso di colonscopia o di clisma opaco.

Si può invece clinicamente manifestare con:

- **emissione di sangue**, più o meno abbondante, di colore rosso vivo o rosso scuro, durante o al di fuori della defecazione;
- **mucorrea**, frequente soprattutto negli adenomi villosi; il muco riveste le feci oppure viene emesso, talora in grandi quantità, indipendentemente da esse;
- **diarrea acquosa**, espressione rara, anche se talora severa, di un adenoma villosa;
- **sintomi ancor meno comuni**: tenesmo rettale (per occupazione dell'ampolla), dolori addominali, protrusione del polipo attraverso l'orifizio anale.

La diagnosi scaturisce essenzialmente dai rilievi raccolti mediante colonscopia; essa consente peraltro, attraverso il prelievo biotico, la definizione istologica della lesione; più limitato risulta invece il significato del clisma opaco, seppur effettuato con la metodica del doppio contrasto (Fig. 29.14).

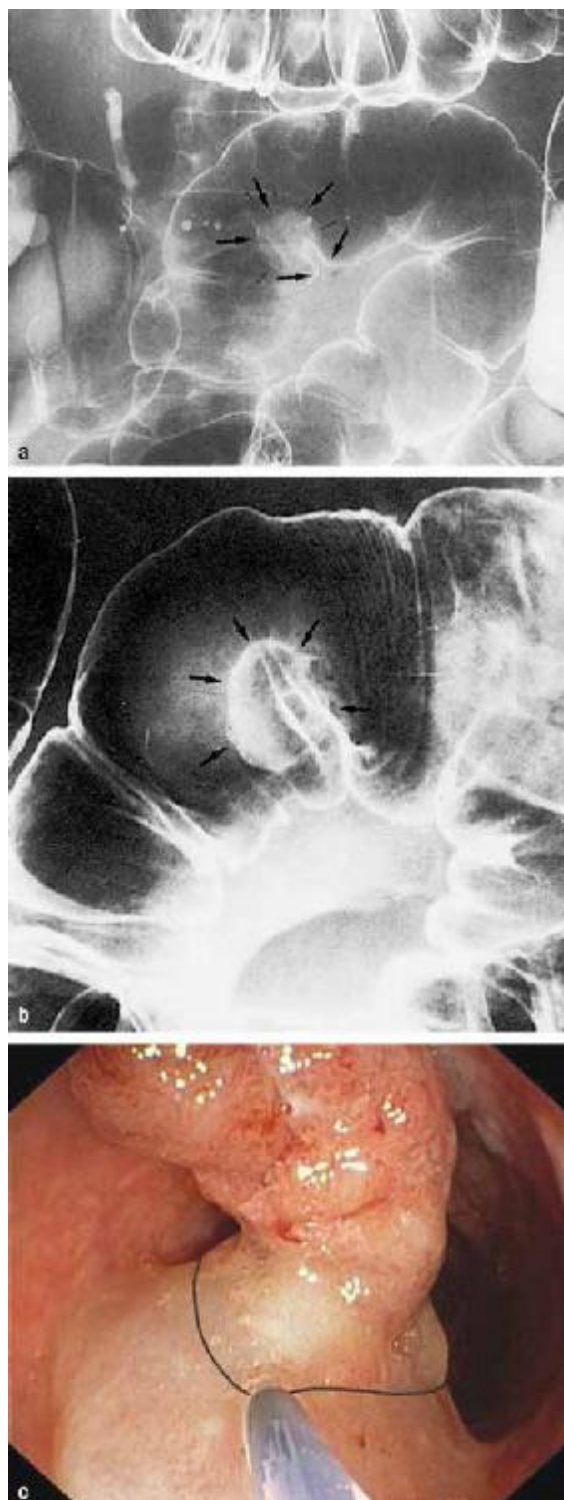


**Fig. 29.14.** Polipo del sigma. (a, b) Radio-clisma opaco: la lesione vista in due

proiezioni diverse; (c) endoscopica: è in corso l'asportazione.

La terapia preferenziale consiste nell'asportazione del polipo per via endoscopica, tecnicamente realizzabile nella stragrande maggioranza dei casi; molto di rado, e cioè negli adenomi di grosse dimensioni, è opportuno ricorrere all'exeresi chirurgica.

La polipectomia endoscopica è considerata adeguata anche per lesioni con aree di degenerazione carcinomatosa confinate alla mucosa.

È controverso, invece, l'atteggiamento da adottare allorché l'infiltrazione raggiunge la *muscularis propria*, anche se la superficie di sezione del polipo, asportato per via endoscopica, dovesse risultare indenne.

In questa condizione, infatti, l'incidenza di metastatizzazione linfonodale o di malattia residua non è certamente trascurabile.

Il riscontro istologico di un coinvolgimento linfatico o venoso, di tessuto neoplastico in prossimità della linea di exeresi, di un basso grado di differenziazione indicherebbe interventi chirurgici più ampiamente demolitivi; questa indicazione diviene naturalmente perentoria allorché i margini della neoformazione resecata mostrano segni di invasione tumorale.

## Poliposi

La presenza di numerosi polipi in segmenti diversi dell'intestino crasso – e talora in altri distretti del tubo digerente – configura quadri di “poliposi” con particolari peculiarità (Tab. 29.2).

**Tab. 29.2.** Poliposi del colon-retto: caratteristiche cliniche, anatomo-patologiche e rischio di cancerizzazione.

| Poliposi                     | Localizzazione                 | Istologia | Lesioni extraintestinali                    | Rischio di cancerizzazione |
|------------------------------|--------------------------------|-----------|---------------------------------------------|----------------------------|
| Poliposi giovanile           | Colon, retto, stomaco, tenue   | Amartoma  | No                                          | +                          |
| Sindrome di Peutz-Jeghers    | Tenue, colon, retto, stomaco   | Amartoma  | Iperpigmentazione cuti e mucose             | ++                         |
| Sindrome di Cronkhite-Canada | Colon, retto, stomaco, tenue   | Amartoma  | Atrofia e distrofia ungueale                | +                          |
| Poliposi familiare           | Colon, retto, stomaco, duodeno | Adenoma   | Lesioni oculari                             | +++                        |
| Sindrome di Gardner          | Colon, retto                   | Adenoma   | Osteomi, tumori desmoidi, cisti epidermoidi | +++                        |
| Sindrome di Turcot           | Colon, retto                   | Adenoma   | Tumori maligni del SNC                      | +++                        |

## Poliposi giovanile

Malattia a trasmissione autosomica dominante che si caratterizza per l'esistenza, alla nascita, di molteplici polipi amartomatosi nel colon-retto e, più raramente, nell'esofago e nell'intestino tenue.

## Sindrome di Peutz-Jeghers

Affezione anch'essa autosomica dominante, nella quale si rileva una poliposi digestiva, con interessamento più frequente dell'ileo e del digiuno, associata a pigmentazione melanica muco-cutanea (bocca, labbra, dita, vagina, ano). I polipi, di tipo amartomatoso, possono essere localizzati anche a livello di bronchi, reni, vescica e cavità

nasali.

La concomitante, seppur rara, osservazione di carcinomi del colon-retto ha aperto un dibattito, non ancora concluso, sulla loro possibile genesi da polipi amartomatosi degenerati o, invece, da adenomi simultaneamente presenti e talora documentati.

Nel 5-6% dei casi è stata riscontrata anche una neoplasia ovarica.

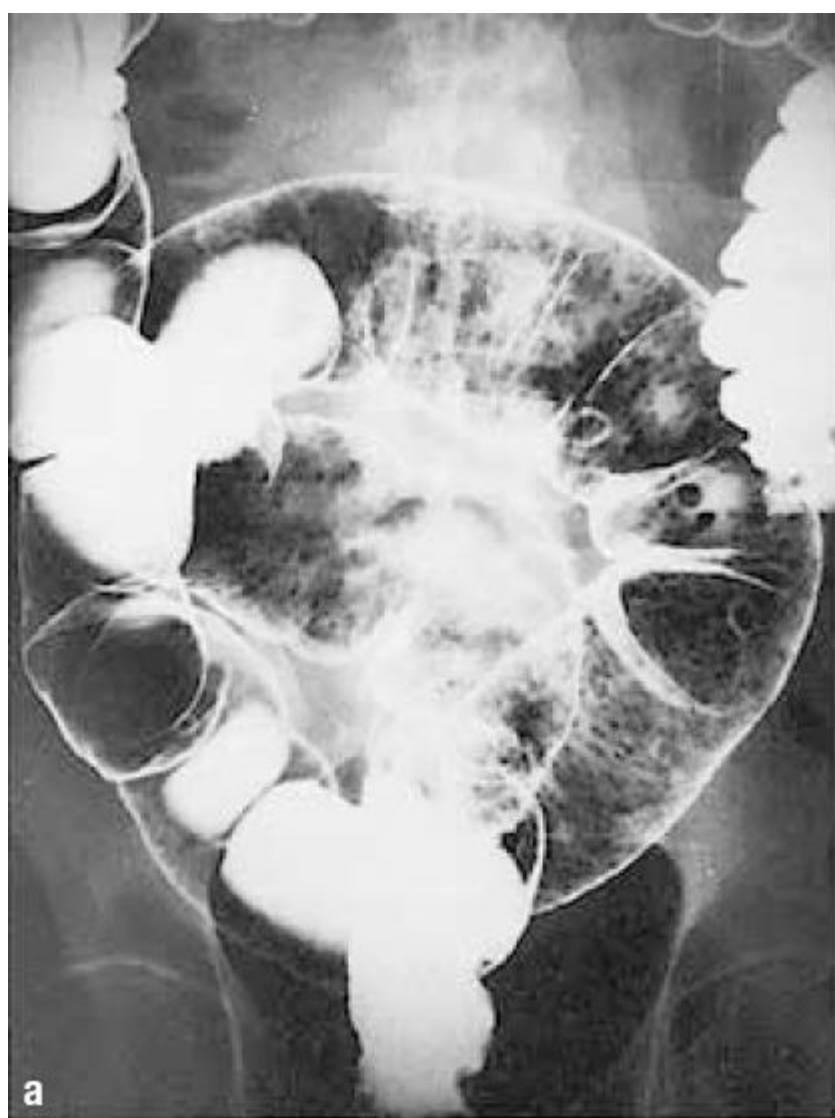
### **Sindrome di Cronkhite-Canada**

Condizione non ereditaria nella quale la poliposi gastroenterica, di natura amartomatosa, si accompagna ad alopecia, atrofia ungueale e alterata pigmentazione cutanea.

### **Poliposi familiare**

A trasmissione autosomica dominante con penetranza del 90%, è caratterizzata dalla presenza, a livello coloretale, di numerosissimi (da qualche centinaio fino ad alcune migliaia) polipi adenomatosi.

Questi, di dimensioni variabili, peduncolati o sessili, “tappezzano”, per lo più nella sua interezza, la mucosa del viscere ([Fig. 29.15](#)); non sono presenti alla nascita, ma compaiono dopo la prima decade di vita e progressivamente aumentano di numero e di grandezza; se non asportati, vanno sicuramente incontro a trasformazione maligna, nella totalità dei casi.









C

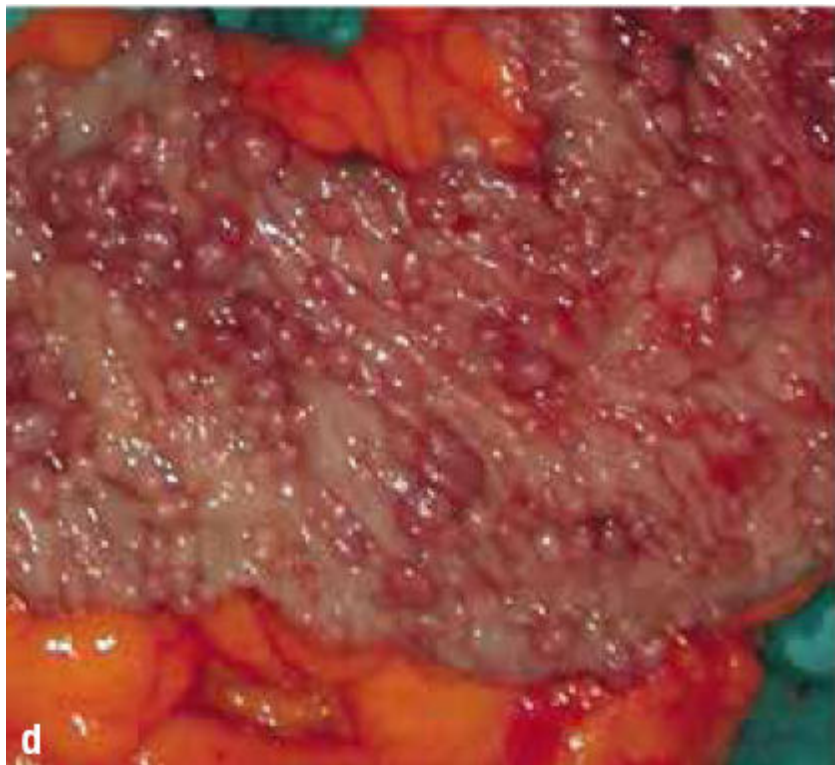


**Fig. 29.15.** Poliposi familiare. (a) Radio-clisma opaco: i polipi tappezzano l'intera mucosa del colon-retto; (b) particolare radiografico del colon trasverso: adenomi di diverse dimensioni e forma; (c) pezzo operatorio di colectomia totale e proctectomia mucosa; (d) particolare del pezzo operatorio: la mucosa del retto è tappezzata di

polipi; (e) aspetto microscopico.

È possibile l'associazione con:

- polipi dello stomaco, iperplastici (8-20% dei casi) o, più raramente, adenomatosi (2-13%);
- polipi del duodeno: situati soprattutto nella seconda porzione, hanno piccole dimensioni e struttura adenomatosa;
- osteomi: si sviluppano in prevalenza nelle ossa lunghe e in quelle dello scheletro facciale e possono raggiungere misure cospicue;
- tumori desmoidi: a partenza dalle strutture muscolari (aponeurosi, fasce, muscolo vero e proprio) insorgono ubiquitariamente, ma prediligono la parete addominale anteriore, il peritoneo, il retroperitoneo e le estremità;
- cisti epidermoidi: particolarmente frequenti al viso, agli arti e al cuoio capelluto;
- lesioni retiniche: rappresentate da aree multiple e bilaterali di ipertrofia dell'epitelio pigmentato, sono documentabili nell'80-90% dei casi.

La presenza contemporanea di polipi adenomatosi del colon-retto, osteomi, tumori desmoidi e cisti epidermoidi configura la sindrome di Gardner; è opinione comune, oggi, che tale sindrome non debba essere più considerata un'entità a sé stante, ma una delle modalità con cui si esprime la poliposi familiare.

Analoga considerazione viene, da taluni, suggerita anche per la sindrome di Turcot, malattia ereditaria nella quale concomitano la poliposi adenomatosa del colon-retto e alcuni tumori maligni del SNC (per lo più medulloblastomi o glioblastomi).

I sintomi della malattia, spesso assenti per lungo tempo, sono sovrapponibili a quelli del polipo adenomatoso singolo e sono quindi rappresentati da emissione di feci verniciate o commiste a sangue, rettorragia, mucorrea, alterazioni dell'alvo in senso diarroico.

La diagnosi viene formulata sulla base dei rilievi del clisma opaco ([Fig. 29.15](#)) e della colonscopia.

La terapia della poliposi familiare, considerando la sua costante evoluzione verso la cancerizzazione, prevede, per le forme diffuse, la proctocolectomia totale restaurativa (exeresi del colon e di gran parte del retto, asportazione dello strato mucoso del moncone rettale residuo nel rispetto dell'integrità anatomica e funzionale dello sfintere, confezione di un serbatoio ileale che viene anastomizzato alla giunzione ano-rettale).

Demolizioni più limitate (colectomia subtotale con ileo-retto-anastomosi e asportazione endoscopica degli eventuali polipi residui) vanno riservate ai casi nei quali gli adenomi, nel retto, sono in numero limitato; un tale atteggiamento conservativo impone però l'esecuzione di controlli periodici.

### Epidemiologia

Il cancro del colon-retto rappresenta la più frequente neoplasia dell'apparato gastroenterico. In Europa è attualmente più diffuso sia del tumore al polmone, cui è secondo per mortalità, sia di quello alla mammella, caratterizzato da un'incidenza annua di circa lo 0,7%.

L'età avanzata ne è più colpita, principalmente la sesta-settima decade, anche se casi sporadici sono stati descritti in pazienti di età < 20 anni. Le sedi più spesso coinvolte sono il retto e il sigma ([Fig. 29.16](#)).

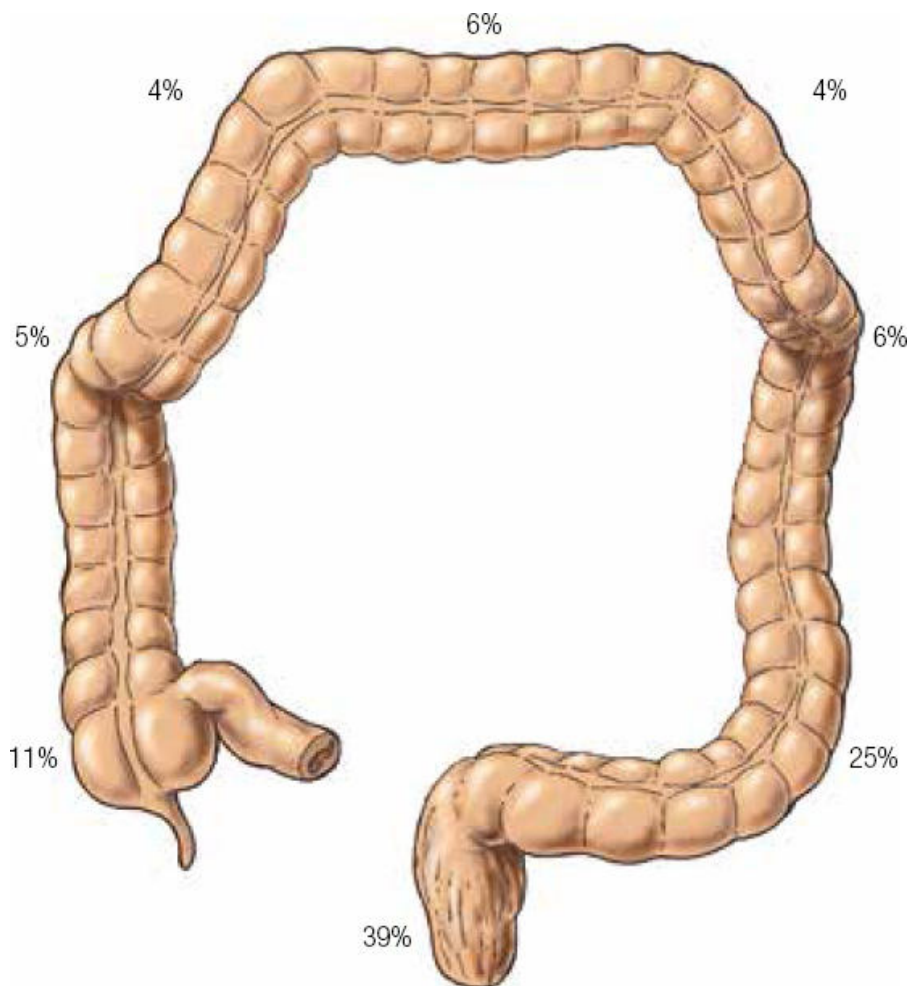


**Fig. 29.16.** Adenocarcinoma del colon-retto: distribuzione per sede (per gentile concessione dell'Istituto di Clinica Chirurgica, Università Cattolica del Sacro Cuore).

## Eziologia e fattori di rischio

L'eziologia del cancro del colon-retto è sconosciuta; studi epidemiologici suggeriscono però che nella sua genesi possano avere un certo significato fattori dietetici diversi, mentre sembra documentata l'esistenza di popolazioni a rischio più elevato.

■ **Fattori dietetici:** alcune osservazioni attribuiscono a una dieta povera di fibre e ricca di grassi un ruolo importante; infatti:

- il cancro del colon-retto è poco comune nelle popolazioni africane che consumano abbondanti quantità di frutta e verdura rispetto ai dati provenienti dai Paesi industrializzati, ove predominano invece sofisticati regimi alimentari poveri di fibre;
- tra i componenti di alcune comunità religiose cui sono imposte, per principio, rigide restrizioni dietetiche, l'incidenza di questa patologia è, sorprendentemente, assai rara al confronto con i riscontri globali nell'area geografica (Stati Uniti) nella quale essi vivono. Studi recenti sembrerebbero peraltro convalidare queste supposizioni.

I meccanismi attraverso cui la dieta potrebbe influenzare lo sviluppo della neoplasia sono, al momento, soltanto ipotizzabili:

- le fibre, promuovendo un più rapido svuotamento intestinale e legando le sostanze potenzialmente cancerogene, ridurrebbero la durata del contatto tra queste e la mucosa;
- alcuni derivati del colesterolo, isolati anche nelle feci, potrebbero essere responsabili di un danno genetico, come è stato sperimentalmente dimostrato in colture cellulari e, nell'animale, anche a livello dell'intestino;
- l'elevato consumo di grassi indurrebbe, attraverso l'aumento della secrezione di acidi biliari, una più intensa proliferazione cellulare della mucosa colica (rilievo anch'esso sperimentale).

**Popolazioni a rischio:** la possibilità che il carcinoma del colon-retto si sviluppi, in alcuni soggetti, con incidenza significativamente aumentata rispetto alla popolazione globale è ampiamente documentata.

Numerose sono le condizioni a "rischio".

- **Poliposi familiare:** la probabilità che da questa malattia possa, in assenza di terapia, svilupparsi un cancro dell'intestino crasso raggiunge il 100%: già presente nell'80% dei pazienti al quarto decennio di vita, essa aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età.
- **Familiarità per il cancro coloretale:** condizione nella quale la neoplasia si presenta con frequenza maggiore (2-3 volte) al confronto con quanto si osserva, in media, nella popolazione generale. Il ruolo dell'ereditarietà è stato peraltro dimostrato nella "sindrome familiare neoplastica coloretale" (sindrome di Lynch 1) e nella "sindrome adenocarcinomatosa ereditaria" (sindrome di Lynch 2): la prima si caratterizza per la comparsa, in età relativamente giovanile, in più membri e in più generazioni della stessa famiglia, di tumori,

spesso multipli, esclusivamente nel colon-retto e soprattutto nel settore destro; nella seconda, il processo tumorale, che coinvolge diversi componenti di un identico gruppo familiare, ha primitivamente sede in organi diversi (colon-retto, stomaco, ovaio, mammella).

- **Polipi neoplastici:** il fenomeno degenerativo in senso maligno è di più comune riscontro negli adenomi villosi (35-40,8%) e in quelli tubulo-villosi (16-22,5%) rispetto ai tubulari (1-4%) e nelle lesioni multiple e di maggiori dimensioni (oltre 2,5 cm).
- **Malattie infiammatorie dell'intestino:** nella storia naturale della rettocolite ulcerosa la degenerazione maligna è evento non trascurabile (7-15%), specialmente se la malattia è precoce, grave, estesa e di lunga durata (19 volte). Rilievi analoghi, seppure a livelli significativamente più bassi, vengono riferiti anche per la malattia di Crohn.
- **Polipi amartomatosi:** il problema, come già detto, è ancora dibattuto; la maggiore incidenza del cancro potrebbe essere ascritta alla degenerazione dell'amartoma, ma è più probabile che consegua a fenomeni di rimaneggiamento degli adenomi spesso concomitanti.
- **Pregresse patologie neoplastiche:** soprattutto un pregresso carcinoma (ma anche adenoma) del colon-retto o neoplasie primitive di ovaio, endometrio e mammella.
- **Irradiazione della pelvi.**

## Anatomia patologica

■ **Aspetto macroscopico:** pur potendo il tumore del colon-retto assumere numerose conformazioni macroscopiche, si distinguono essenzialmente le forme:

- **vegetante (Fig. 29.17a):** si presenta come una neoformazione sessile che protrude nel lume intestinale, di aspetto fungoide o “a cavolfiore”, a superficie e margini irregolari;
- **ulcerata (Fig. 29.17b):** assume le caratteristiche tipiche di un'ulcerazione maligna con fondo sanioso e margini sollevati, irregolari, eversi; può essere circolare od ovoidale, con il diametro maggiore orientato lungo l'asse trasversale del viscere nel quale si estende per oltre i due terzi della circonferenza;
- **infiltrante (Fig. 29.17c):** è costituita da un'ulcerazione centrale e da un diffuso ed esteso ispessimento della parete, in buona parte ricoperta da mucosa normale; rappresenta spesso l'evoluzione di una forma vegetante o ulcerata ed è di frequente riscontro nella rettocolite ulcerosa;
- **anulare-stenosante (Fig. 29.17d):** si estende per tutta la circonferenza intestinale e determina un restringimento del lume; ha superficie irregolare, con estesi processi necrotici e tendenza ulcerativa; la parete infiltrata è deformata e rigida.



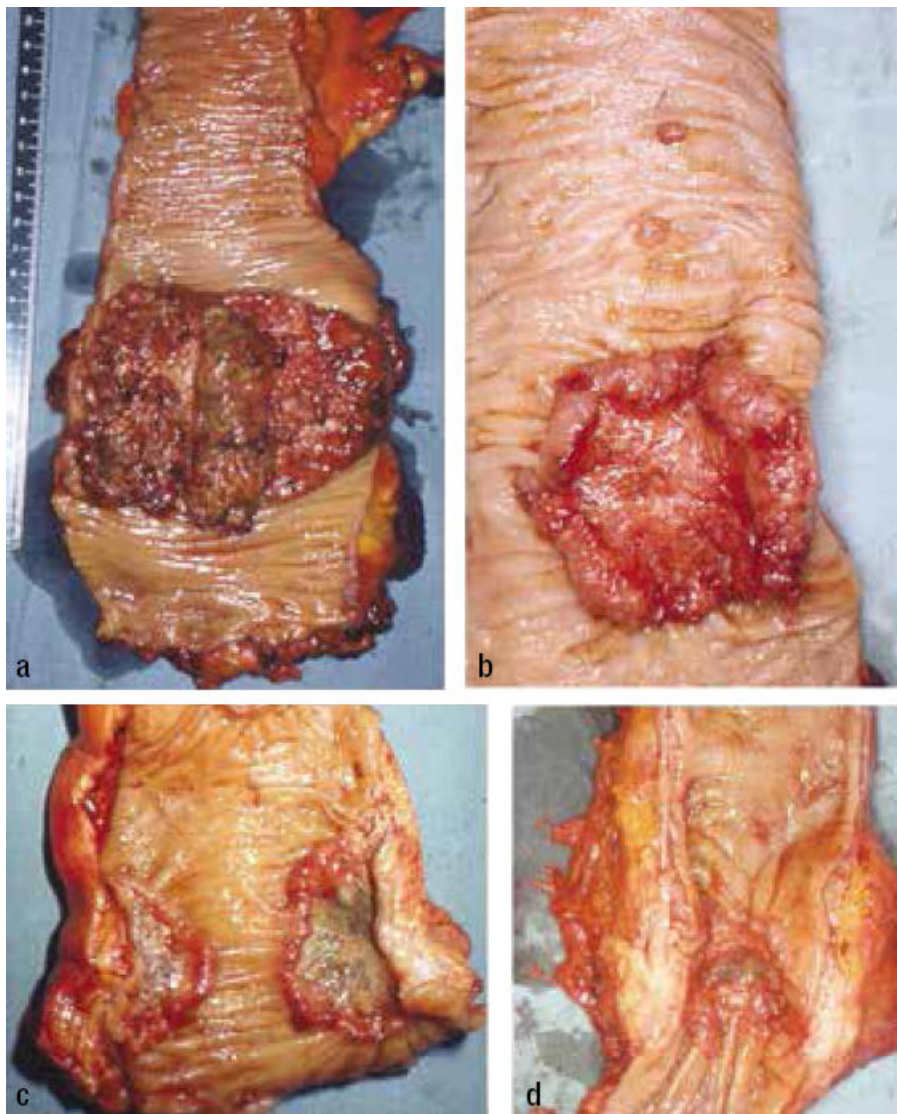


**Fig. 29.17.** Adenocarcinoma del colon-retto. Aspetti macroscopici. (a) Vegetante; (b) ulcerato; (c) infiltrante; (d) anulare-stenosante.

■ **Aspetto microscopico:** la classificazione redatta dall'OMS suggerisce la suddivisione in tumori epiteliali e tumori non epiteliali (Tab. 29.3). Nella stragrande maggioranza si tratta di adenocarcinomi.

**Tab. 29.3.** Classificazione anatomico-patologica dei tumori maligni del colon-retto (redatta dall'OMS).

#### **Tumori epiteliali**

- Adenomi



- Tubulare
- Villosa
- Tubulo-villoso
- Serrato

■ Neoplasie intraepiteliali (displasia) associate a malattie infiammatorie croniche

- Neoplasia ghiandolare intraepiteliale di basso grado
- Neoplasia ghiandolare intraepiteliale di alto grado

■ Carcinomi

- Adenocarcinoma
- Adenocarcinoma mucinoso
- Carcinoma a cellule ad anello con castone
- Carcinoma a piccole cellule
- Carcinoma adenosquamoso
- Carcinoma midollare
- Carcinoma indifferenziato

■ Carcinoidi

■ Misti

### Tumori non epiteliali

- Lipoma
- Leiomiomi
- Leiomiosarcoma
- GIST
- Angiosarcoma
- Altri
- Linfomi maligni

All'analisi delle loro caratteristiche istocitologiche, si evidenziano diversi gradi di differenziazione ([Fig. 29.18](#)):

- **grado I**, in cui le formazioni tubulo-ghiandolari sono regolari e le cellule mostrano scarso pleiomorfismo nucleare e poche mitosi;
- **grado II**, a struttura ghiandolare conservata, ma con cellule spesso assiegate disordinatamente in uno o più strati, nelle quali si osservano numerose mitosi;
- **grado III**, allorquando la disposizione strutturale primitiva è quasi o del tutto assente e si rilevano invece ammassi irregolari di cellule, con molteplici mitosi.

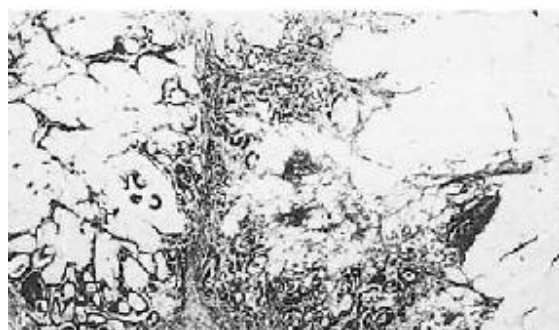
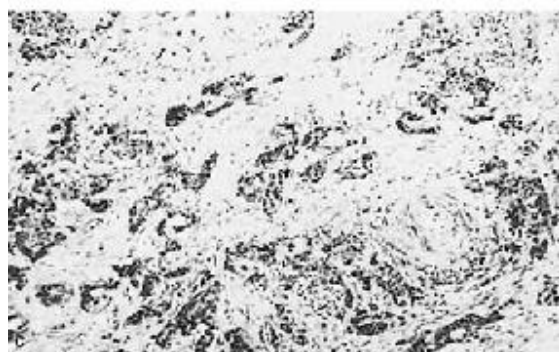
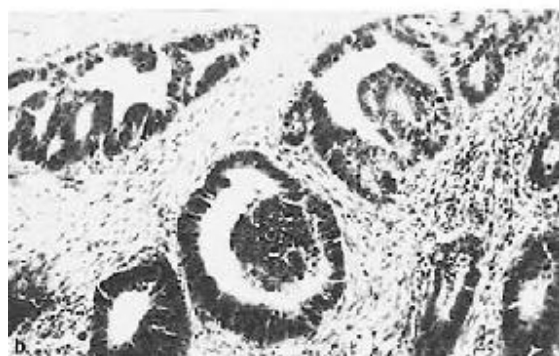
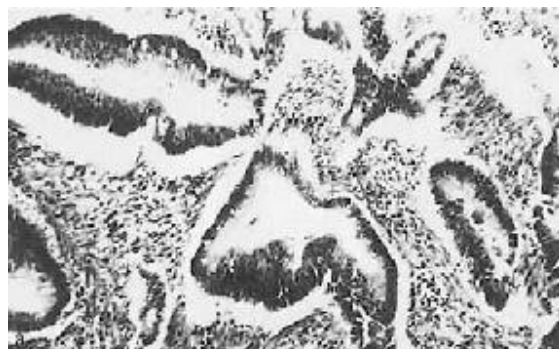


**Fig. 29.18.** Adenocarcinoma del colon-retto. Aspetti microscopici. (a) Stadio I del TNM settima edizione; (b) stadio IIA del TNM settima edizione; (c) stadio III B del

Un aspetto particolare è quello degli adenocarcinomi mucinosi o “colloidi” (10% dei casi), rappresentato dal riscontro di abbondante materiale mucinoso nello spazio extracellulare.

**Modalità di diffusione:** la neoplasia si può propagare:

- localmente (per continuità, contiguità, disseminazione esfoliativa);
- a distanza, per via linfatica o per via ematica.

**Locale:** si verifica lungo l'asse trasversale e longitudinale del viscere, con invasione successiva dei diversi strati della parete intestinale, del grasso pericolico, degli organi e delle strutture adiacenti; dopo aver superato la sierosa è anche possibile, per fenomeni di esfoliazione cellulare, la colonizzazione neoplastica del peritoneo (carcinosi peritoneale).

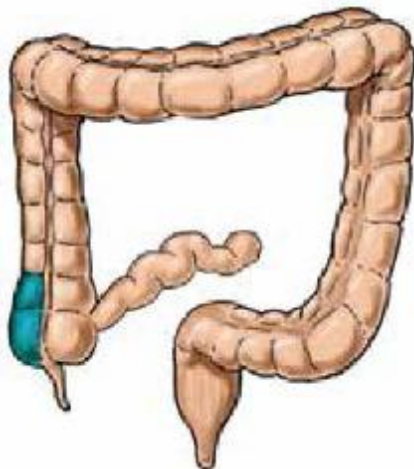
**Per via linfatica:** è fenomeno ampiamente prevedibile e codificabile; procede in maniera progressiva e graduale, interessando, con distribuzione segmentaria, i linfonodi peri- e paracolici e soltanto successivamente i linfonodi più distali (stazioni intermedie e principali); è raro il riscontro di metastasi ai linfonodi principali senza il contemporaneo interessamento di quelli più prossimali (salto del linfonodo). L'entità del coinvolgimento, sempre ben rappresentato, varia notevolmente (33-62%), in stretta relazione con l'estensione parietale del tumore: è infatti di maggiore rilievo dopo superamento della *muscularis propria* e raggiunge i livelli massimi dopo infiltrazione della sierosa.

**Per via ematica:** nel corso del processo espansivo la neoplasia può infiltrare i piccoli vasi venosi della parete intestinale o dei tessuti pericolici, determinando così il passaggio in circolo – quello portale soprattutto – di foci tumorali: il fegato in primo luogo e i polmoni rappresentano, infatti, le sedi più frequentemente colpite dalla metastatizzazione a distanza. Si è osservato che, al momento della diagnosi, il 20-25% dei pazienti ha già in atto metastasi epatiche e/o polmonari.

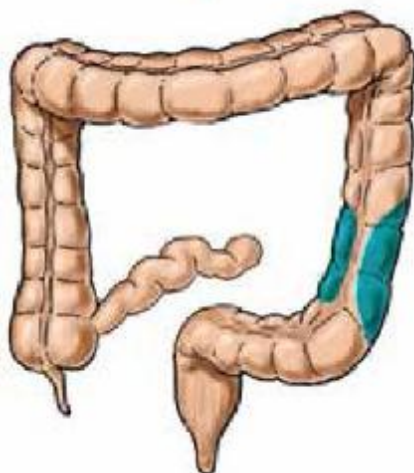
Nel cancro del retto, organo con duplice drenaggio venoso (attraverso le emorroidarie superiori nel sistema portale e tramite le emorroidarie medie e inferiori in quello cavale), sono più frequenti le metastasi polmonari senza interessamento epatico rispetto a quanto avviene per il colon. Sono state talora riscontrate metastasi a livello osseo.

## Quadro clinico

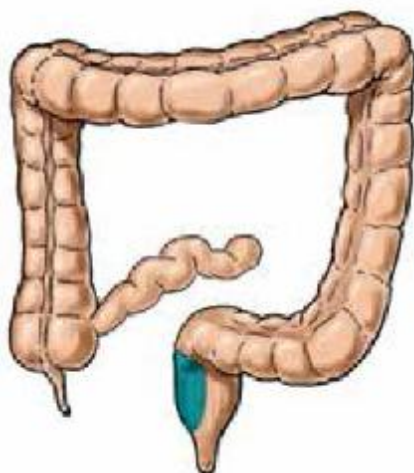
I sintomi e i segni clinici dei tumori dell'intestino crasso variano in rapporto alla sede che occupano nei vari segmenti del viscere: ciò è da attribuire, da un lato, alle differenti peculiarità morfologiche della neoplasia nelle diverse localizzazioni e, dall'altro, alle caratteristiche anatomiche e funzionali del settore interessato. In linea di massima è opportuno considerare separatamente i tumori del colon destro, quelli del colon sinistro e quelli del retto (Fig. 29.19).



Anemia  
 Massa palpabile  
 Dolori addominali



Modificazioni alvo  
 Sangue nelle feci  
 Dolori addominali  
 Occlusione



Emorragia  
 Modificazioni alvo  
 Tenesmo  
 Dolori perineali

**Fig. 29.19.** Sintomi e segni del cancro del colon-retto.

■ **Colon destro:** il colon destro (cieco, ascendente, flessura epatica, trasverso prossimale) ha un lume piuttosto rilevante e un contenuto essenzialmente liquido; le lesioni che si sviluppano a questo livello sono tipicamente vegetanti, spesso di grosse dimensioni e talora ulcerate, facilmente sanguinanti.

I principali elementi clinici in questa condizione sono:

- anemia, secondaria alla cronica e costante perdita ematica della superficie neoplastica, con rara evidenza macroscopica del sangue nelle feci (meno del 20% dei casi) in quanto esso, mescolandosi con il contenuto intestinale, non risulta obiettivabile;
- dolore, di tipo gravativo, non molto intenso, subcontinuo, localizzato nei quadranti addominali di destra e, talora, all'epigastrio; si accompagna spesso a un vaga sintomatologia dispeptica;
- astenia, riconducibile per lo più all'anemizzazione;
- massa palpabile che, situata naturalmente nell'emiaddome destro, è indice, relativamente frequente, di situazioni avanzate;
- anoressia e dimagrimento, espressioni generiche di un tumore per troppo tempo rimasto sconosciuto.

I sintomi del carcinoma del colon destro sono quindi, assai spesso, vaghi e aspecifici, tali cioè da essere facilmente trascurati sia dal paziente sia dal medico, la cui attenzione pertanto va particolarmente sollecitata.

■ **Colon sinistro:** il materiale che attraversa il colon sinistro (trasverso distale, flessura splenica, discendente, sigma) è invece prevalentemente solido e i tumori di queste sedi sono, per lo più, di tipo anulare infiltrante; per tali motivi e anche a causa del minor diametro di questo distretto viscerale, è frequente l'osservazione di un'ostacolata canalizzazione.

I rilievi predominanti sono quindi:

- modificazioni dell'alvo, spesso minime e progressive, caratterizzate da stipsi o da diarrea, ma in genere dall'alternanza tra l'una e l'altra; solitamente si verifica un primo episodio diarroico al mattino presto, preceduto da un'impellente sensazione di defecazione: il materiale evacuato è più o meno abbondante ed è misto a muco e sangue; nell'arco della giornata gli episodi si ripetono e sono talora numerosi;
- presenza di sangue nelle feci, talora in modesta quantità e, a volte, in misura copiosa; non di rado si associa a emissione di abbondante muco;
- dolore addominale, spesso di tipo intermittente, di intensità variabile, localizzato prevalentemente ai quadranti sinistri o diffuso a tutto l'addome, correlabile alle contrazioni vivaci del colon a monte di una stenosi volte a far procedere il materiale gassoso e fecale; allorché esso è continuo o subcontinuo, sordo e gravativo può essere invece espressione dell'infiltrazione del peritoneo parietale.

■ **Retto:** il retto ha dimensioni cospicue, specie nella porzione ampollare che costituisce la maggior parte del viscere, e funge da

serbatoio per le feci, solide. Le neoplasie a questo livello sono prevalentemente vegetanti e ulcerate, facilmente sanguinanti.

Si distinguono, in rapporto alla localizzazione del tumore, a livello sovrapollare, ampollare o sottoampollare, quadri clinici diversi:

- i primi si caratterizzano per una sintomatologia sovrapponibile a quella descritta per il colon sinistro;
- nelle neoplasie ampollari prevalgono invece:
  - tenesmo, e cioè spiacevole sensazione, persistente, di incompleto svuotamento rettale, con senso di peso e di corpo estraneo, talora accompagnati da dolore gravativo;
  - rettorragia e cioè emissione di sangue rosso vivo anche in grande quantità, durante e dopo la defecazione o indipendentemente da essa; concomita, di norma, anche mucorrea;
- nelle forme sottoampollari, a rapida evoluzione verso la stenosi, si rilevano:
  - dolore perianale e perineale, che si accentua nel corso della defecazione;
  - evacuazione di feci nastriformi, miste a sangue e muco;
  - tenesmo imponente.

A volte il cancro del colon-retto può esordire con i sintomi di una sua complicanza:

- l'**ileo meccanico**, di frequente osservazione soprattutto nelle localizzazioni di sinistra e principalmente in quelle della flessura splenica; la distensione addominale, l'iperperistaltismo con rumori a timbro metallico, il dolore intermittente di tipo colico, il vomito e l'alvo chiuso ne sono i principali elementi clinici;
- la **perforazione**, che può insorgere a livello della neoplasia, per fenomeni necrotici o nei segmenti colici a monte, per sovradistensione e successiva fissurazione, si riscontra più spesso nel colon destro e in particolare nel cieco; le sue manifestazioni sono quelle della peritonite, localizzata o diffusa.

Per concludere, è opportuno ricordare che, al di là di ogni suddivisione e schematizzazione, questa patologia ha due momenti clinici prevalenti: essi sono rappresentati dalla modificazione persistente dell'alvo e dalla presenza di sangue nelle feci; il loro riscontro deve imporre – ed è norma fondamentale – l'esclusione di giudizi ancor oggi troppo spesso superficiali per indurre a intraprendere adeguati approfondimenti diagnostici.

## Diagnosi e stadiazione

La diagnosi e la stadiazione della malattia vengono poste sulla base delle seguenti indagini.

■ **Esplorazione rettale:** indagine tanto semplice quanto fondamentale per documentare la presenza dei tumori del retto, nel suo tratto

distale.

Per la sua limitata invasività può e deve essere eseguita ogni qualvolta nasca il sospetto, seppur vago, della possibile presenza della malattia. Considerando che il 30-40% delle neoplasie dell'intestino crasso è localizzato in questo distretto terminale, si intuisce l'enorme significato di questa elementare manovra, che consente peraltro la definizione di alcuni importanti aspetti della neoformazione: sede, dimensioni, morfologia, mobilità, rapporti con le strutture contigue.

■ **Retto-colonscopia:** lo studio endoscopico è essenziale e indispensabile in fase diagnostica e di questa può spesso costituire la prima e unica tappa. Talora limitato alla sola osservazione del lume rettale (rettoscopia), esso va comunemente esteso a tutti i segmenti colici, pur tenendo conto che non sempre è possibile l'ottimale esplorazione del settore di destra, che può talora risultare poco tollerata. È così possibile individuare l'eventuale lesione neoplastica, anche se molto piccola, effettuare prelievi tissutali per la sua caratterizzazione istologica, documentare altre patologie concomitanti (polipi), la cui contemporanea terapia potrebbe peraltro costituire un momento di prevenzione della malattia neoplastica.

■ **Radio-clisma opaco:** trova più spesso spazio come indagine complementare alla colonscopia, ma talora ne rappresenta l'alternativa. È da prediligere la tecnica dell'introduzione combinata del bario con l'aria (clisma a doppio contrasto).

Va eseguito sotto controllo radioscopico: è così possibile condurre un'accurata analisi della morfologia retto-colica ed evidenziare alterazioni anche di piccole dimensioni (fino a 1 cm di diametro).

Il segno radiologico di maggiore rilievo è un difetto di riempimento di aspetto variabile in rapporto alla forma e alla sede della neoplasia; si distinguono essenzialmente un difetto marginale, espressione di lesione vegetante (Fig. 29.20) e un difetto circonfferenziale, con bordi più o meno regolari, per le forme stenose (cosiddetto aspetto "a torsolo di mela"); in questa condizione l'intestino immediatamente a monte può apparire dilatato. Talora, nei tumori ulcerati e infiltranti si osserva invece una rigidità del profilo parietale (Fig. 29.20).



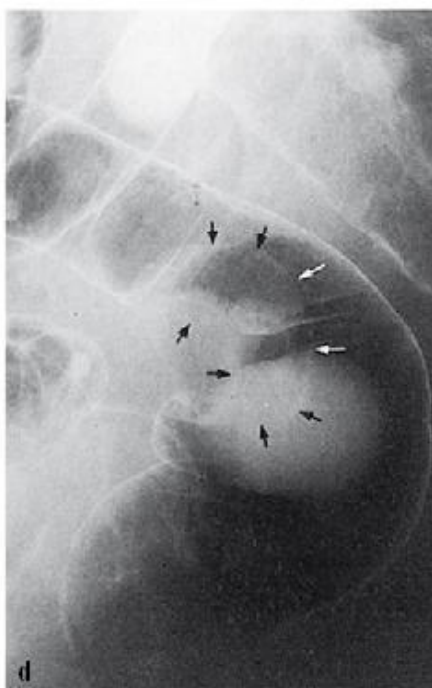
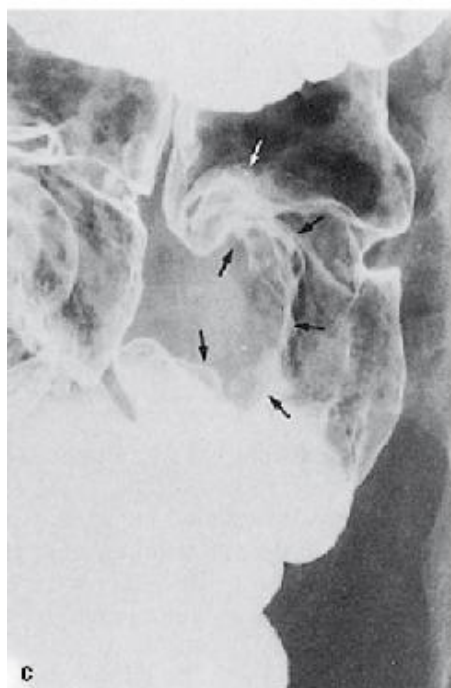
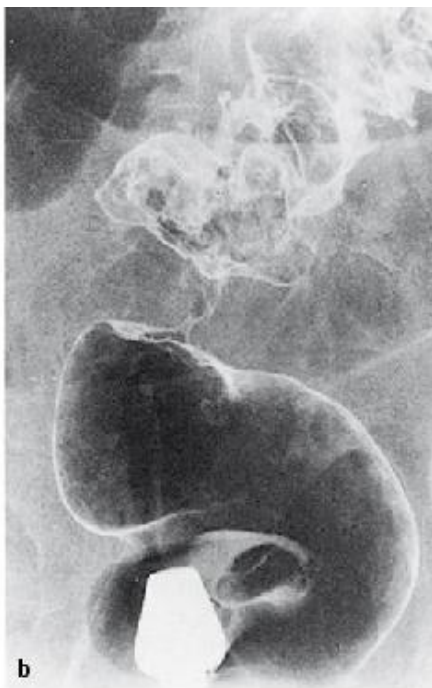


**Fig. 29.20.** Adenocarcinoma del colon-retto. Aspetti radiologici. (a, b) Neoplasie stenosanti; (c, d) neoplasie vegetanti. (Per gentile concessione dell'Istituto di Radiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore - Direttore Prof. P. Marano.)



■ **Ecografia e TC addominali:** sono soprattutto significative per documentare eventuali disseminazioni a distanza e in particolare a livello epatico, mentre rivestono un ruolo limitato ai fini diagnostici.

■ **RM addominale e pelvica:** utile nella definizione della profondità di penetrazione della neoplasia rettale e della possibilità di ottenere margini negativi, e per l'identificazione (in questo caso della neoplasia colica) di localizzazioni secondarie di malattia a carico di linfonodi e organi e strutture distanti.

■ **Ecografia transrettale:** caratterizzata da elevate specificità e sensibilità nel determinare l'estensione della malattia nel contesto della parete rettale sia rispetto alle sue componenti strutturali (mucosa, sottomucosa, muscolare e sierosa), sia al mesoretto e agli organi e strutture limitrofe (prostata, vescica, vescichette seminali, vagina, utero, canale anale), e l'eventuale interessamento dei linfonodi mesorettali.

■ **PET (tomografia a emissione di positroni):** metodica dall'utilizzo non routinario, relativamente non invasiva, è dedicata allo studio della funzionalità regionale dei tessuti e si propone di individuare sia le metastasi sia la recidiva locale precoce di malattia del cancro del colon-retto.

## Terapia

L'approccio terapeutico al cancro del colon-retto è, in prima istanza, esclusivamente chirurgico. Il tipo di intervento varia a seconda che l'intendimento perseguibile sia curativo o palliativo. La possibilità di resecare radicalmente il tumore è in relazione a diversi fattori:

- *estensione locale:* allorché è presente l'infiltrazione di strutture od organi contigui, la radicalità chirurgica è correlata alla possibilità di asportare "in blocco" tutto ciò che è coinvolto dal processo neoplastico; un'eventuale carcinosi peritoneale esclude invece qualsiasi potenzialità curativa;
- *estensione regionale:* la diffusione neoplastica al sistema linfatico locoregionale condiziona senza dubbio la prognosi, anche se la linfadenectomia estesa può assumere in questo senso un ruolo certamente significativo; l'interessamento, nelle localizzazioni sinistre, dei linfonodi interaortocavali viene comunque considerato, in genere, indice di malattia generalizzata;
- *metastatizzazione a distanza:* la disseminazione a livello epatico, polmonare, cerebrale od osseo è quasi sempre condizione di incurabilità; soltanto per alcune ripetizioni epatiche o polmonari, confinate e aggredibili chirurgicamente, si può intravedere qualche possibilità di terapia exeretica presuntivamente radicale.

Sotto il profilo tecnico la demolizione deve comprendere:

- il segmento intestinale sede della neoplasia con margini di sicurezza sufficientemente ampi sia a monte (e ciò è sempre possibile) sia a valle (almeno 5-7 cm del colon e 2-3 cm del retto);

- il relativo mesentere con le stazioni di drenaggio linfatico distrettuale, fino alle intermedie almeno, nel rispetto della vascolarizzazione del colon residuo.

Nella pratica clinica si eseguono interventi chirurgici standardizzati, con limiti di exeresi ben definiti e tecnica codificata. La terapia chirurgica spazia dagli approcci mininvasivi (per es. resezione endoscopica o transanale per i tumori più superficiali, limitati alla mucosa senza invasione della lamina propria) a quelli massivamente demolitivi (per es. in caso di tumori localmente avanzati con coinvolgimento di organi e strutture limitrofe, parzialmente o totalmente compresi nell'exeresi).

Nei tumori del cieco, del colon ascendente, della flessura epatica e del trasverso prossimale si realizza una "emicolectomia destra" (Fig. 29.21a), che prevede la resezione del colon destro, con l'ultima ansa ileale e di parte del trasverso; la continuità intestinale viene ristabilita mediante anastomosi ileocolica.

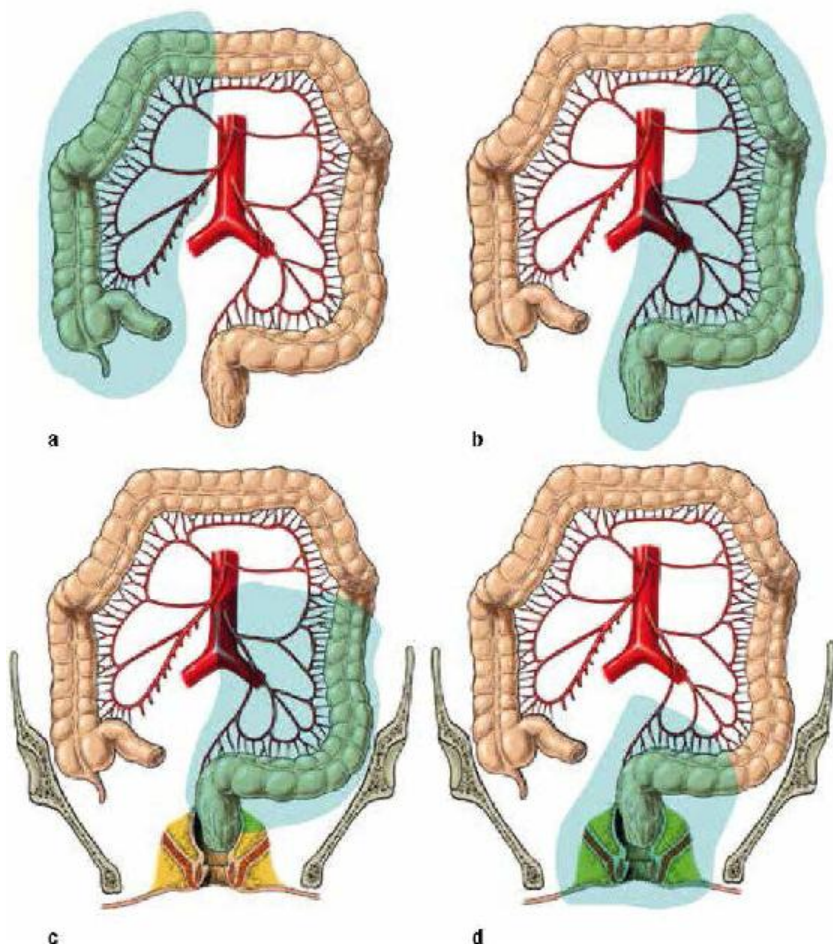


**Fig. 29.21.** Adenocarcinoma del colon-retto. Interventi chirurgici. (a) Emicolectomia destra; (b) emicolectomia sinistra; (c) resezione anteriore; (d) amputazione addomino-perineale.

Nelle neoplasie del trasverso distale, della flessura splenica, del discendente e del

sigma, l'intervento designato è l'"emicolecotomia sinistra" (Fig. 29.21b), che consiste nell'asportazione della metà distale del trasverso e del colon sinistro fino alla giunzione retto-sigmoidea; per la ricanalizzazione si esegue un'anastomosi coloretale.

Nelle lesioni della giunzione sigmoido-rettale, del retto superiore e del retto medio è indicata la "resezione anteriore" (Fig. 29.21c) che comporta l'exeresi della metà distale del colon discendente, del sigma e di un'ampia porzione del retto e quindi la confezione di un'anastomosi coloretale bassa.

Nei casi di carcinoma del retto inferiore che si presentino in un segmento estremamente distale, con coinvolgimento dello sfintere anale esterno e/o dei muscoli del pavimento pelvico, trova indicazione l'"amputazione addomino-perineale" (Fig. 29.21d) e cioè l'asportazione del colon discendente distale, del sigma, del retto e dell'ano nella sua interezza (canale anale con la cute circostante, apparato sfinteriale, muscoli elevatori e tessuto celluloadiposo delle fosse ischio-rettali e pelvi-rettali); si instaura quindi una colostomia definitiva in fossa iliaca sinistra.

All'atto chirurgico può essere associato un trattamento chemioterapico o radioterapico, che viene classificato, in base all'intervento chirurgico in neoadiuvante (preoperatorio, con intento di *downstaging* e *debulking*), intraoperatorio (per es. IORT) e adiuvante (postoperatorio) che, in alcune esperienze, ha apportato un significativo aumento della sopravvivenza a distanza e una sensibile riduzione delle recidive locali.

### **Chirurgia laparoscopica**

Nell'ultimo decennio i progressi della chirurgia laparoscopica hanno rivoluzionato l'approccio chirurgico a molte patologie. Sebbene la prima serie di resezioni coliche videolaparoscopiche per neoplasie sia stata pubblicata nel 1991, questa tecnica non è stata subito accettata dai chirurghi quale trattamento per le patologie oncologiche coloretali.

Malgrado la chirurgia laparoscopica abbia dimostrato vantaggi legati a una ridotta morbidità e a un miglioramento del decorso postoperatorio per alcune patologie benigne, i chirurghi si sono dimostrati inizialmente scettici nell'applicabilità degli stessi vantaggi alla chirurgia del cancro del colon.

La sicurezza della tecnica mininvasiva è stata messa in discussione dopo la pubblicazione dei primi dati riguardanti metastasi precoci in sede di inserzione dei trocar e si è diffusa molta incertezza, in merito al fatto che questa tecnica, applicata alle neoplasie del colon-retto, potesse consentire resezioni oncologicamente corrette.

La resezione chirurgica del tumore primitivo con tecnica aperta è stata, per lungo tempo, considerata generalmente la terapia più efficace nel cancro del colon.

I risultati più recenti degli studi randomizzati principali sulla chirurgia laparoscopica nel cancro del colon hanno dimostrato che questa metodica ottiene gli stessi risultati della tecnica aperta tradizionale in ambito oncologico, con riferimento particolare alla sopravvivenza globale e alle recidive in sede di ferita o inserzione di trocar. Studi randomizzati non hanno dimostrato una superiorità della laparoscopia sulla sopravvivenza globale o stratificata per stadio di malattia; anche morbidità e mortalità sono sovrapponibili tra le due metodiche. La chirurgia laparoscopica ottiene risultati migliori a breve termine per quanto riguarda: una degenza più breve, un minore impiego di analgesici nel decorso postoperatorio associato a dolore meno intenso e una ripresa più rapida della motilità intestinale.

A ciò si aggiunga che l'escissione totale del mesoretto (TME) per via laparoscopica è un'applicazione più recente della chirurgia mininvasiva. Le caratteristiche anatomiche della pelvi ben si adattano alla possibilità di una buona applicazione

della chirurgia laparoscopica. Gli studi pubblicati sulla TME laparoscopica sono studi non randomizzati di centri singoli ad alta specializzazione laparoscopica. In tutti gli studi viene rimarcato che la tecnica è complessa e necessita di un'adeguata curva di apprendimento. Per quanto concerne i risultati oncologici a breve termine, anche nella chirurgia rettale laparoscopica non ci sono differenze con la tecnica tradizionale, mancano però al momento i risultati a lungo termine per quanto riguarda la sopravvivenza globale e stratificata per stadio e la recidiva locale.

La tecnica mininvasiva nella terapia del cancro del retto dovrebbe essere utilizzata solo in centri ad alta specializzazione laparoscopica.

## Prognosi

Dopo intervento curativo, la sopravvivenza globale a 5 anni si attesta tra il 55 e il 75%.

Dei numerosi fattori che condizionano la prognosi (Tab. 29.4) il più importante è lo “stadio” del tumore (Tab. 29.5), definito attraverso lo studio anatomico-patologico del pezzo operatorio.

**Tab. 29.4.** Fattori prognostici nella chirurgia radicale del cancro del colon-retto.

- Grado di infiltrazione della parete intestinale
- Diffusione linfonodale
- Numero di metastasi linfonodali
- Presenza e numero di metastasi a distanza
- Presenza di residuo di malattia<sup>1</sup>
- Istotipo
- Livelli sierici di CEA<sup>2</sup> e citochine
- Infiltrazione vasi ematici o linfatici o perineurale
- Aneuploidia
- Occlusione
- Perforazione
- Grado di differenziazione istologica<sup>3</sup>
- Grado di regressione tumorale<sup>4</sup>
- Età (?)

<sup>1</sup>La completezza dell'exeresi chirurgica viene definita come completa con margini di resezione negativi (R0), incompleta con coinvolgimento microscopico dei margini (R1) o incompleto coinvolgimento macroscopico dei margini (R2).

<sup>2</sup>Antigene carcinoembrionario.

<sup>3</sup>Il grado di differenziazione istologica varia tra ben differenziato (G1), moderatamente differenziato (G2), scarsamente differenziato (G3) e indifferenziato (G4).

<sup>4</sup>Il grado di regressione tumorale rappresenta la risposta patologica al trattamento neoadiuvante preoperatorio in termini di risposta completa (0), moderata (1), minima (2), scarsa (3).

**Tab. 29.5.** Classificazione TNM<sup>1</sup> e stadiazione 2010.

|     |                                                                                                                                                                      |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T   | Neoplasia primitiva                                                                                                                                                  |
| TX  | Neoplasia primitiva non valutabile                                                                                                                                   |
| T0  | Nessuna evidenza della neoplasia primitiva                                                                                                                           |
| Tis | Carcinoma <i>in situ</i> intraepiteliale o con invasione della lamina propria <sup>2</sup>                                                                           |
| T1  | Neoplasia confinata nella sottomucosa                                                                                                                                |
| T2  | Neoplasia che invade la <i>muscularis propria</i> senza plegassario                                                                                                  |
| T3  | Neoplasia che oltrepassa la <i>muscularis propria</i> con invasione dei tessuti pericolici                                                                           |
| T4  |                                                                                                                                                                      |
| T4a | Neoplasia infiltrante il peritoneo viscerale <sup>3</sup>                                                                                                            |
| T4b | Neoplasia con invasione diretta o adesione agli organi/strutture linfotiche <sup>4</sup>                                                                             |
| N   | Linfonodi locoregionali                                                                                                                                              |
| NX  | Linfonodi regionali non valutabili                                                                                                                                   |
| N0  | Assenza di metastasi nei linfonodi regionali <sup>5</sup>                                                                                                            |
| N1  | Metastasi in 1-3 linfonodi regionali <sup>5</sup>                                                                                                                    |
| N1a | Metastasi in 1 linfonodo regionale <sup>5</sup>                                                                                                                      |
| N1b | Metastasi in 2-3 linfonodi regionali <sup>5</sup>                                                                                                                    |
| N1c | Focoli neoplastici nella sottiosierosa, nel mesenterio o nei tessuti pericolici o perineurali non peritoneizzati, senza metastasi linfonodali regionali <sup>5</sup> |
| N2  | Metastasi in >4 linfonodi regionali <sup>5</sup>                                                                                                                     |
| N2a | Metastasi in 4-6 linfonodi regionali <sup>5</sup>                                                                                                                    |
| N2b | Metastasi in >7 linfonodi regionali <sup>5</sup>                                                                                                                     |
| M   | Metastasi a distanza                                                                                                                                                 |
| M0  | Assenza di metastasi a distanza                                                                                                                                      |
| M1  | Metastasi a distanza                                                                                                                                                 |
| M1a | Metastasi confinate in 1 solo organo o sito (per es. fegato, polmone, ovaio, linfonodi non regionali)                                                                |
| M1b | Metastasi in ≥1 organo o peritoneali                                                                                                                                 |

| Stadio | T      | N      | M   |
|--------|--------|--------|-----|
| 0      | Tis    | N0     | M0  |
| I      | T1     | N0     | M0  |
|        | T2     | N0     | M0  |
| IIA    | T3     | N0     | M0  |
| IIB    | T4a    | N0     | M0  |
| IIC    | T4b    | N0     | M0  |
| IIIA   | T1-T2  | N1/N1c | M0  |
|        | T3     | N2a    | M0  |
| IIIB   | T3-T4a | N1/N1c | M0  |
|        | T2-T3  | N2a    | M0  |
|        | T1-T2  | N2b    | M0  |
| IIIC   | T4a    | N2a    | M0  |
|        | T3-T4a | N2b    | M0  |
|        | T4b    | N1-N2  | M0  |
| IVA    | Ogni T | Ogni N | M1a |
| IVB    | Ogni T | Ogni N | M1b |

<sup>1</sup>Da: AJCC: *Colon and rectum*. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al (Eds.). AJCC cancer staging manual. 7<sup>th</sup> ed. New York: Springer; 2010; pp. 143-164.

<sup>2</sup>Tis comprende le cellule neoplastiche confinate all'interno della membrana basale ghiandolare (intraepiteliale) o della lamina propria della mucosa (intramucoso) senza superamento della *muscularis mucosae* e invasione della sottomucosa.

<sup>3</sup>Per invasione diretta in T4 si intende sia l'invasione di altri organi di altri segmenti del colon-retto come risultato dell'estensione attraverso la sierosa, come confermato dall'esame microscopico (per es. invasione del colon sigmoideo da parte di un carcinoma del cieco) o, per le neoplasie con una localizzazione retro- o sottoperitoneale, l'invasione diretta di altri organi o strutture in virtù dell'estensione oltre la *muscularis propria* (ossia, rispettivamente una neoplasia della parete posteriore del colon sinistro infiltrante il rene o la parete addominale omolaterale; o una neoplasia del retto medio o distale infiltrante la prostata, le vescichette seminali, la cervice uterina o la vagina).

<sup>4</sup>Una neoplasia che aderisce ad altri organi o strutture, grossolanamente, è classificata come cT4b. Tuttavia, se nel contesto del tessuto adeso non vi è evidenza microscopica di infiltrazione neoplastica, la classificazione dovrebbe essere pT1-T4a in base alla profondità dell'invasione parietale. Le classificazioni V e L dovrebbero essere utilizzate per indicare la presenza o meno di invasione vascolare (V) o linfatica (L), laddove PN indica l'invasione perineurale.

<sup>5</sup>La presenza di un nodulo peritumorale satellite nel tessuto adiposo "pericolico/

perirettale" del carcinoma primitivo in assenza di evidenza istologica di linfonodo residuo nel nodulo potrebbe essere il segno di una diffusione discontinua, invasione venosa con diffusione extravascolare (V1/2), o totale sostituzione del linfonodo (N1/2). La sostituzione del linfonodo dovrebbe essere considerata separatamente come positività linfonodale nella categoria N, mentre la diffusione discontinua o l'invasione venosa dovrebbero essere classificate e considerate nella categoria dei fattori sito-specifici dei focolai neoplastici.

Nelle lesioni confinate alla sottomucosa, la sopravvivenza osservata a 5 anni è del 74-81%; si osserva una certa riduzione (60-67%) allorquando viene superata la *muscularis propria*; in presenza di coinvolgimento linfatico regionale essa scende poi a livelli assai contenuti (12-72%).

Dopo chirurgia presuntivamente curativa per metastasi epatiche o polmonari, la sopravvivenza a 5 anni è, tra gli operati in questa condizione, del 25-30%.

### **Lettere suggerite**

Agarwal S, Gincherman M, Birnbaum E et al. Comparison of long-term follow up of laparoscopic versus open colectomy for transverse colon cancer. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2015 Jul;28(3):296-9.

Corman LM. Colon and rectal surgery. 6<sup>th</sup> ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

DeVita VT. Cancer: Principles and practice of oncology. 9<sup>th</sup> ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

Keighley MR. Surgery of the anus, rectum and colon. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Saunders Ltd; 2008.

Kim CW, Kim WR, Kim HY et al. Learning curve for single-incision laparoscopic anterior resection for sigmoid colon cancer. J Am Coll Surg 2015 Aug;221(2):397-403.

Mangano A, Mangano A, Lianos GD et al. Circulating free DNA in plasma or serum as biomarkers of carcinogenesis in colon cancer. Future Oncol 2015;11(10):1455-8.

Rovera F, Dionigi G, Boni L et al. Colorectal cancer: the role of laparoscopy. Surg Oncol 2007 Dec;16 Suppl 1:S65-7.

Townsend CM Jr. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. Expert Consult Premium Edition, 19<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2012.

# Retto e canale anale

G. Casula, F. Scintu, L. Zorcolo

### Anatomia

In questo capitolo saranno trattate le nozioni di anatomia e fisiologia utili per lo studio della patologia retto-anale e del pavimento pelvico; per quelle riguardanti il retto nella sua interezza si rimanda al [Capitolo 29](#).

Il limite inferiore del retto corrisponde al piano dei muscoli elevatori dell'ano. Nell'attraversare questa struttura muscolare, il viscere è circondato dalla *fionda del pubo-rettale*, così detta perché i muscoli pubo-rettali dei due lati, le cui inserzioni anteriori sono sul pube, si fondono tra loro posteriormente, abbracciando il retto con una sorta di ansa che determina una brusca variazione di decorso del viscere, angolandolo in basso e indietro ([Fig. 30.1](#)).



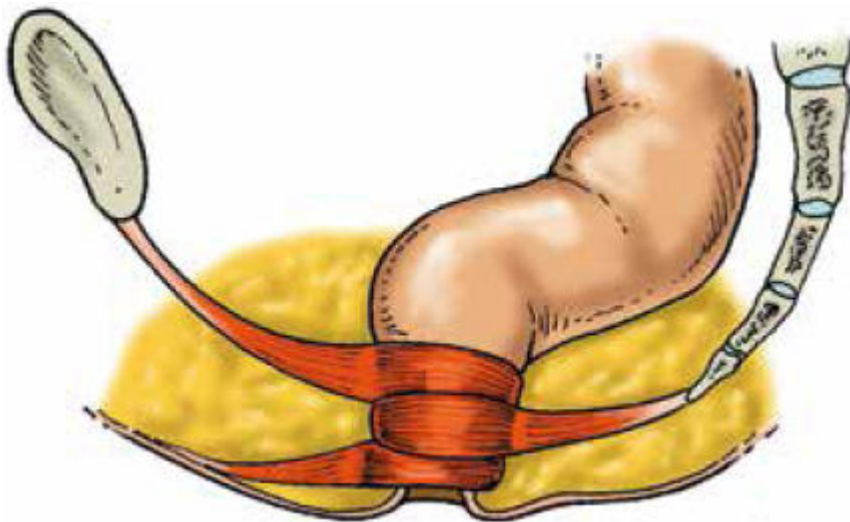


**Fig. 30.1.** *Three loop system*, tripla fionda muscolare che contribuisce al mantenimento dell'angolo ano-rettale e della continenza.

L'incrocio con il pubo-rettale segna l'inizio del *canale anale "chirurgico"* (o *"funzionale"*), che misura circa 4 cm e termina a livello della linea ano-cutanea (Fig. 30.2).

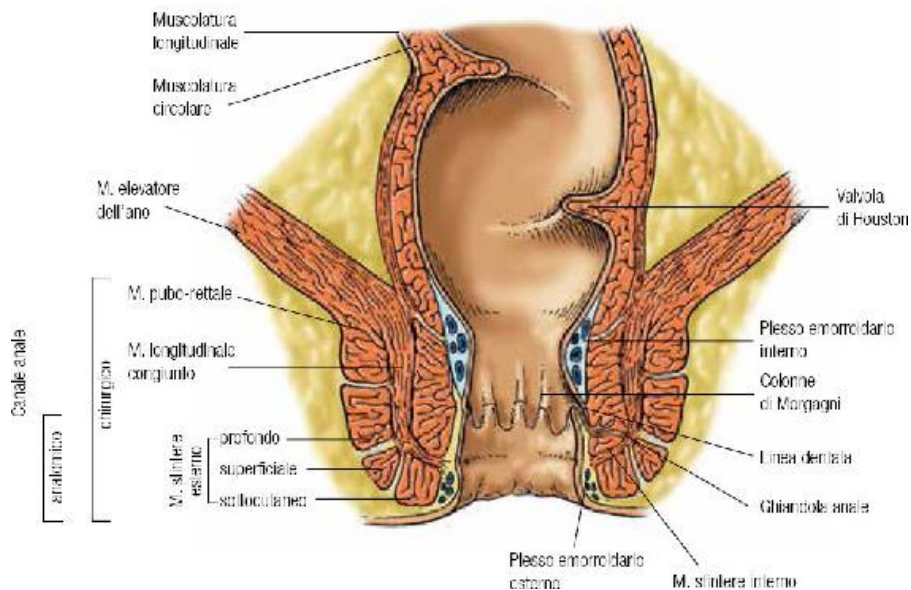


**Fig. 30.2.** Anatomia del retto e del canale anale.

La fionda del pubo-rettale e la parte più craniale dello sfintere esterno



determinano sulla superficie interna del viscere un rilievo, detto *anello ano-rettale*, utilizzato per definire il passaggio fra retto e canale anale. Circa 2 cm distalmente all'anello ano-rettale è situata la *linea dentata* (o *pettinata*), costituita da una serie di tasche mucose semilunari (cripte di Morgagni), che uniscono il limite inferiore di 6-14 pliche longitudinali della mucosa (colonne di Morgagni). Circa 2 cm al di sotto della linea dentata si trova la *linea ano-cutanea*, che segna il limite distale del canale anale. Il segmento compreso fra la linea dentata e quella ano-cutanea è chiamato *canale anale "anatomico"* (o "*embriologico*"), che misura pertanto circa la metà di quello chirurgico (Fig. 30.2).

La linea dentata segna anche il confine tra l'epitelio colonnare del tratto superiore del canale anale, in tutto simile a quello del retto, e l'epitelio pavimentoso pluristratificato di tipo cutaneo del tratto più distale, che si trasforma in epitelio cheratinizzato a livello della linea ano-cutanea. Tale passaggio, peraltro, non è brusco, perché circa 1 cm al di sopra della linea dentata esiste una *zona di transizione* nella quale l'epitelio colonnare e quello pavimentoso sono commisti a cellule cuboidi stratificate, che originano dalla membrana cloacogenica (epitelio cloacogenico o transizionale).

Il canale anale è circondato dai muscoli che costituiscono il complesso sfinterico, la cui contrazione tonica fa sì che il lume del canale anale sia ridotto a una fessura antero-posteriore, pressoché virtuale.

Tradizionalmente il sistema degli sfinteri viene descritto come un imbuto di muscolatura striata, volontaria, che contiene all'interno un cilindro di muscolatura liscia, involontaria. L'imbuto esterno è costituito, in senso cranio-caudale, dal muscolo elevatore dell'ano, dal pubo-rettale e dallo sfintere esterno, con le sue tre porzioni profonda, superficiale e sottocutanea. Il cilindro interno è formato dall'ispessimento della muscolatura circolare del retto, che costituisce lo sfintere interno (Fig. 30.2).

In rapporto stretto con lo sfintere interno sono le ghiandole anali: in numero da 4 a 10, rivestite da epitelio colonnare, si aprono nelle cripte di Morgagni, attraversano la mucosa e la sottomucosa e nei due terzi dei casi si ramificano nello sfintere interno. La metà di queste arriva fino al piano tra lo sfintere interno e l'esterno (piano intersfinterico).

## Vascolarizzazione

Il principale apporto arterioso all'ano-retto è opera delle arterie emorroidarie superiore e inferiore; quello dell'emorroidaria media è meno costante (Fig. 30.3).

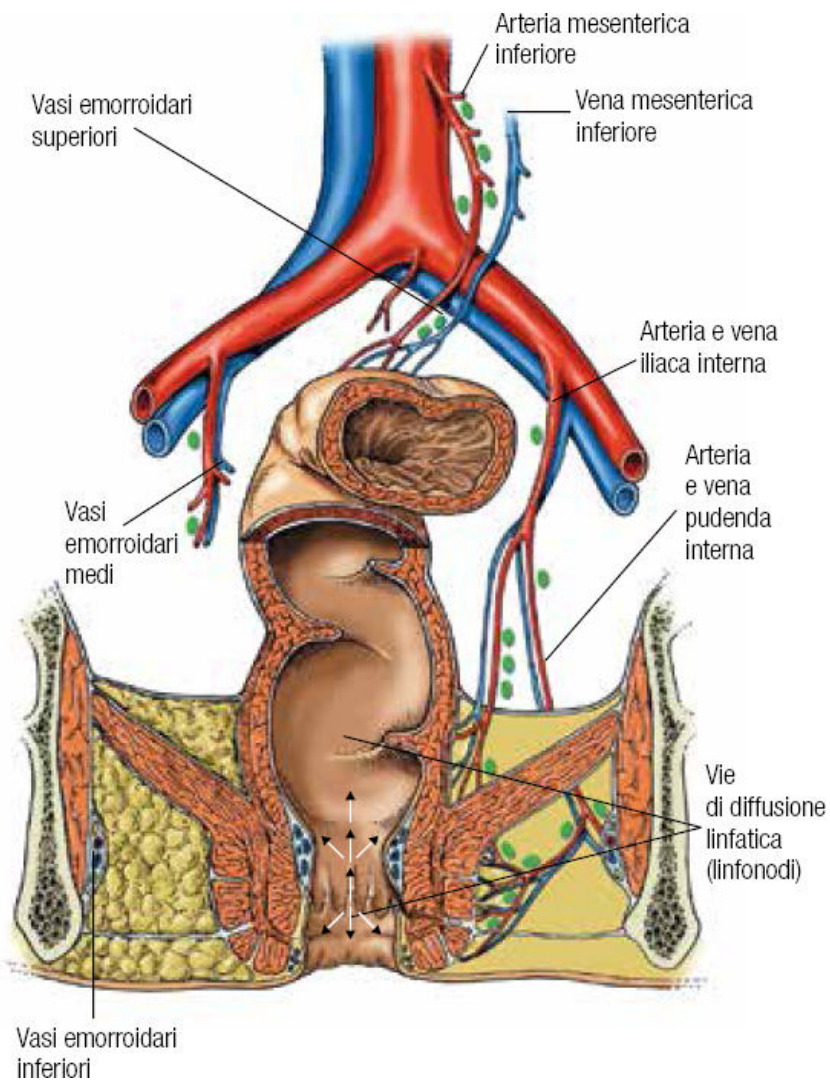


**Fig. 30.3.** Vascolarizzazione e drenaggio linfatico del retto e del canale anale.

Le vene emorroidarie originano dal plesso venoso sottomucoso, che diviene più ricco, con dilatazioni ampollari, in due sedi: sopra la linea dentata (plesso emorroidario interno) e al di sotto del margine inferiore dello sfintere interno (plesso emorroidario esterno). A livello della linea dentata esiste una comunicazione tra il circolo portale e quello sistemico: infatti la parte superiore del canale anale è tributaria del sistema portale attraverso la v. emorroidaria superiore e la v. mesenterica inferiore, mentre il sangue refluo dalla parte inferiore raggiunge la v. cava attraverso le vv. emorroidarie medie e inferiori, che sono tributarie delle vv. ipogastriche (o iliache interne) (Fig. 30.3).

Anche il circolo linfatico è diretto in due direzioni: semplificando, si può dire che al di sopra della linea dentata il drenaggio è verso i linfonodi ipogastrici, al di sotto verso i linfonodi inguinali superficiali (Fig. 30.3).

## Innervazione

Alla funzione del retto e del canale anale presiedono i sistemi simpatico e parasimpatico, con fibre che provvedono anche all'innervazione degli organi urinari e genitali (Fig. 30.4). Il sistema nervoso cerebrospinale fornisce invece l'innervazione motoria dello sfintere esterno e quella sensitiva del canale anale. L'innervazione simpatica deriva dai primi tre segmenti lombari e forma il plesso preaortico. Da questo nascono fibre che si estendono al di sotto della biforcazione aortica formando il plesso ipogastrico superiore, denominato anche nervo presacrale. Queste fibre, una per lato, nella pelvi si uniscono con le branche dei nervi parasimpatici per formare il plesso pelvico, o ipogastrico inferiore, che è in stretto rapporto con il retto.

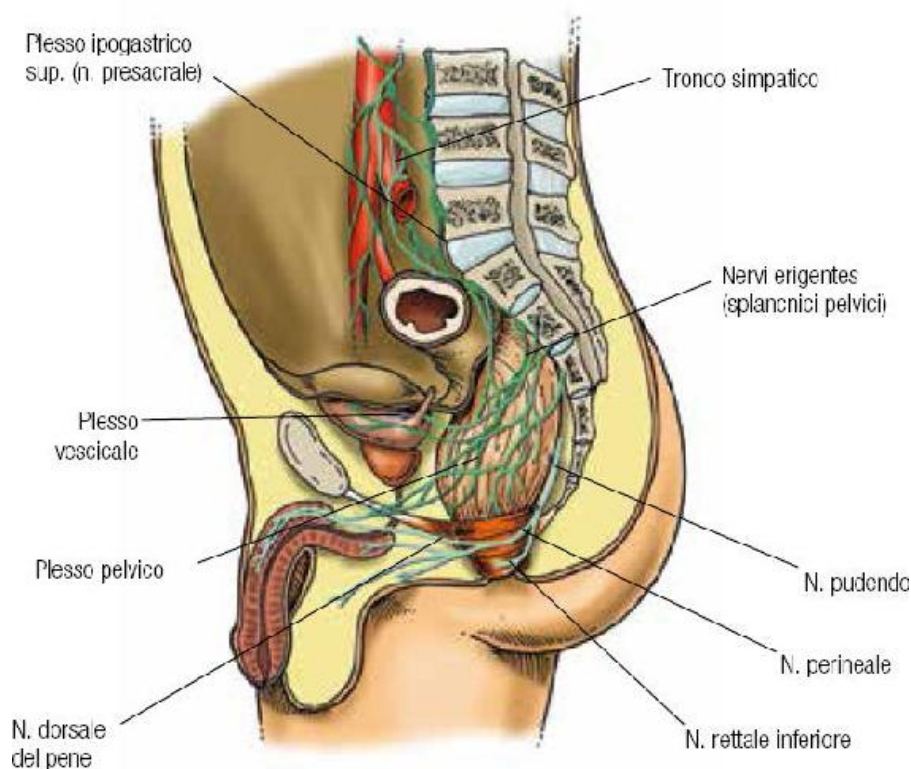


**Fig. 30.4.** Innervazione del retto e del canale anale.

L'innervazione parasimpatica deriva dai *nervi erigentes*, o splanchnici pelvici, che originano dalla II, III e IV radice sacrale.

Dal plesso pelvico origina il plesso periprostatico, le cui fibre si distribuiscono alla prostata, alle vescicole seminali, ai corpi cavernosi, ai deferenti, all'uretra, ai dotti eiaculatori e alle ghiandole bulbouretrali. Il suo ruolo è fondamentale per l'erezione e l'eiaculazione.

Infine, dal plesso sacrale origina, a livello S2-S4, il nervo pudendo, molto importante perché presiede all'innervazione motoria dello sfintere esterno e a quella sensitiva del canale anale e della cute perianale. Il n. pudendo lascia la pelvi attraverso il forame ischiatico, dirigendosi verso la grande tuberosità ischiatica, che incrocia per rientrare nella pelvi attraverso il piccolo forame ischiatico. A questo punto imbocca il canale pudendo (di Alcock), nella parete laterale della fossa ischio-rettale, dove si divide nelle sue tre branche principali: emorroidaria inferiore, perineale e dorsale del pene/clitoride. Quella emorroidaria inferiore si dirige anteriormente, al di sotto del m. pubo-rettale, prima di penetrare nello sfintere esterno, che innerva insieme con la branca perineale del IV nervo sacrale.

All'innervazione dello sfintere interno provvedono sia il sistema simpatico, sia quello parasimpatico, entrambi con un'azione inibitoria. La sensibilità dolorifica, termica e tattile del canale anale, assicurata da fibre afferenti del n. emorroidario inferiore, ramo del n. pudendo, è molto elevata e consente di discriminare con precisione la qualità del contenuto (gas, feci liquide, feci solide), concorrendo così in modo determinante al meccanismo dell'evacuazione e della continenza.

## Spazi perianali e perirettali

La regione dell'ano-retto è circondata da alcuni spazi, contenenti tessuto areolare o adiposo e sedi potenziali di raccolte flogistiche: lo spazio perianale, lo spazio ischio-rettale e lo spazio pelvi-rettale (Fig. 30.5).

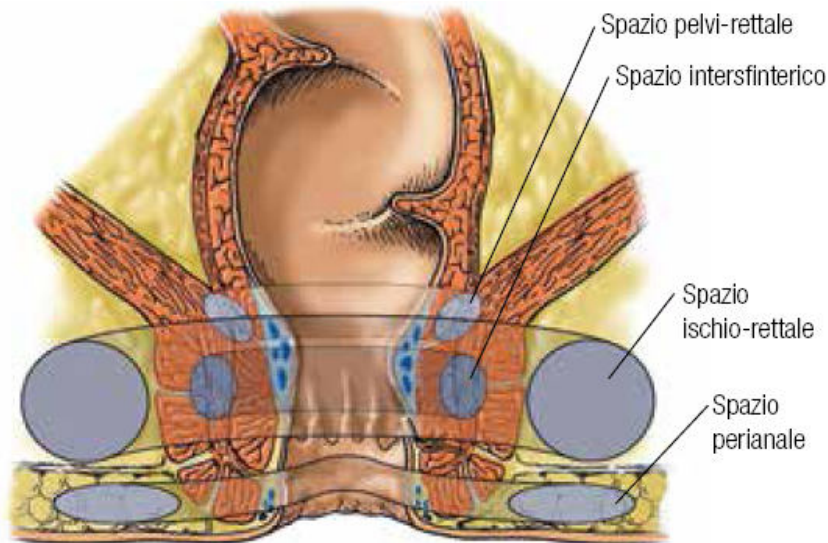


**Fig. 30.5.** Spazi adiposi perirettali. Si noti la conformazione a “ferro di cavallo”.

Lo *spazio perianale* circonda il canale anale al di sotto del margine inferiore degli sfinteri, interno ed esterno. Questo spazio, in continuità con il piano intersfinterico, contiene il plesso emorroidario esterno ed è suddiviso da setti elastici in numerose concamerazioni a nido d’ape, scarsamente distensibili: tale particolarità anatomica spiega la sintomatologia dolorosa molto intensa provocata dalle raccolte che si formano in questa sede. Lo *spazio ischio-rettale* ha forma piramidale, con apice situato dove l’elevatore dell’ano origina dalla fascia otturatoria e base confinante con lo spazio perianale.

Lo *spazio pelvi-rettale*, situato a ciascun lato del retto, è delimitato superiormente dal peritoneo e inferiormente dall’elevatore. Gli spazi perianale, intersfinterico, ischio-rettale e pelvi-rettale di ciascun lato comunicano posteriormente con quelli controlaterali, formando così uno spazio a ferro di cavallo.

## Muscoli del pavimento pelvico

Il termine “pavimento” (Fig. 30.6) dà un’idea di staticità che non rende sufficiente conto della dinamica di questi muscoli e della loro unità funzionale con gli sfinteri.

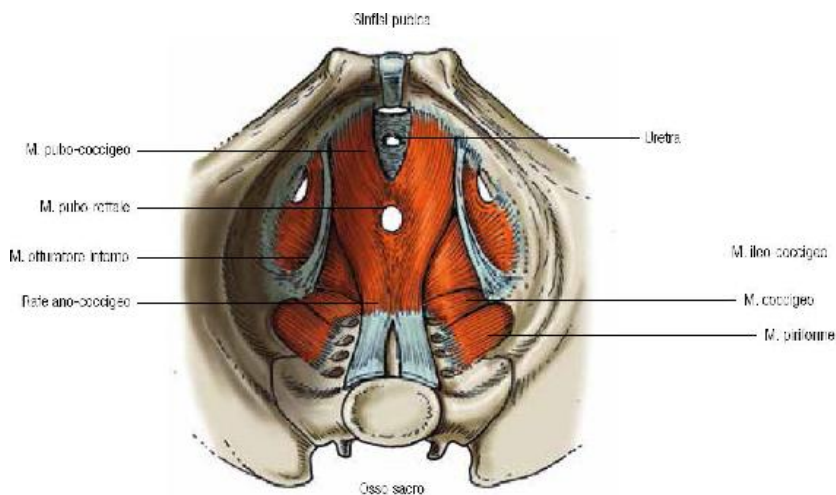


**Fig. 30.6.** Pavimento pelvico (visto dall'esterno).

Effettivamente, in posizione eretta, questa muscolatura supporta i visceri pelvici, ma il suo ruolo si esplica soprattutto nella defecazione e nella continenza con un'alternanza di azioni sinergiche e antagoniste. La parte principale del pavimento pelvico è formata dall'elevatore dell'ano, un muscolo largo e sottile innervato dal IV nervo sacrale. Si compone in realtà di due muscoli, l'ileo-coccigeo e il pubo-coccigeo. Terzo componente veniva considerato il m. pubo-rettale, che oggi si preferisce considerare parte dello sfintere esterno, in quanto anch'esso innervato dal n. pudendo. Il m. pubo-rettale origina dalla faccia posteriore della sinfisi pubica e dalla faccia superiore del diaframma uro-genitale e si dirige posteriormente lungo la giunzione ano-rettale, congiungendosi con il muscolo controlaterale immediatamente dietro il retto: in questo modo i due muscoli formano un cappio che attira il retto verso il pube.

Complessivamente, i muscoli del pavimento pelvico vengono paragonati a un imbuto, con la parte larga costituita dall'ileo-coccigeo e dal pubo-coccigeo e il collo formato dal pubo-rettale.

La porzione anteriore del pavimento muscolare, nella parte larga dell'imbuto, è interrotta per consentire il passaggio degli organi uro-genitali. Il difetto è completato da un diaframma fibroso: il diaframma uro-genitale.

## Fisiologia



La **continenza** si basa fondamentalmente su due elementi: da un lato la possibilità da parte del retto di ospitare le feci e dall'altro l'esistenza di un meccanismo di chiusura anale che, sfruttando anche la capacità di discriminazione sensitiva della mucosa del canale anale, è in grado di impedirne la fuoriuscita involontaria.

Alla peculiare capacità di serbatoio della giunzione retto-sigmoidea e del retto contribuiscono l'angolatura esistente tra sigma e retto e la presenza delle valvole di Houston, che fungono da barriera alle feci. Il retto, inoltre, è capace di distensibilità e di adattabilità, permettendo così al contenuto fecale una permanenza adeguatamente lunga, prima che si generi un aumento pressorio tale da avviare lo stimolo alla defecazione.

Il meccanismo di chiusura anale si basa sull'azione degli sfinteri e sulle caratteristiche anatomiche del canale anale. L'azione più evidente è quella del pubo-rettale, la cui contrazione tonica determina l'angolo acuto con vertice anteriore della giunzione retto-anale, che si oppone allo svuotamento del contenuto rettale (Fig. 30.7a). Il meccanismo si accentua con la contrazione volontaria, sinergica a quella dello sfintere esterno, che rende l'angolo ancora più acuto (Fig. 30.7b). Al di sotto e internamente al pubo-rettale, la muscolatura liscia involontaria dello sfintere interno determina, con la sua contrazione tonica, una zona di alta pressione nel canale anale, che rende il lume pressoché virtuale. Quando la distensione del retto supera un certo livello, si origina il riflesso inibitore retto-anale, che produce il rilasciamento dello sfintere interno e, quindi, consente il passaggio del contenuto rettale nel canale anale. In contrasto, con la distensione del retto lo sfintere esterno si contrae, contribuendo così a elevare la pressione anale e a impedire la defecazione. Tale contrazione temporanea permette al retto di adattarsi al volume raggiunto, rimandando la decisione di evacuare al successivo incremento della massa fecale. Qualora, aumentando quest'ultima, venga superata la soglia di contenimento del retto, la contrazione volontaria sfinteriale non sarà più sufficiente a procrastinare l'atto defecatorio.

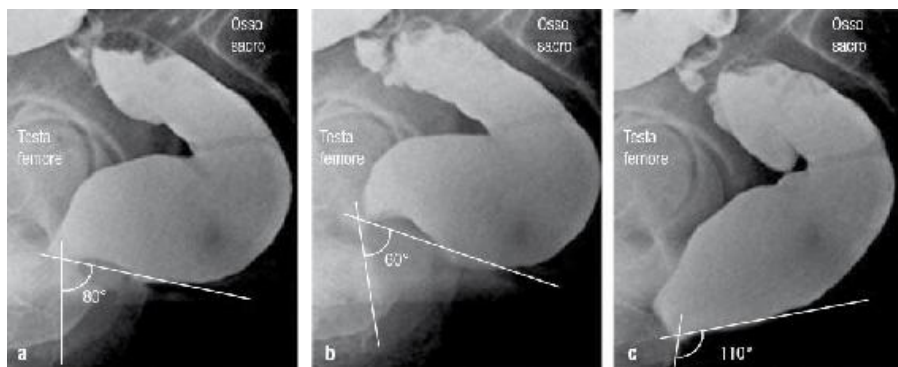


**Fig. 30.7.** Defecogramma in fase di riposo (a), di massima contrazione (b) e di ponzamento (c).

La contrazione dello sfintere esterno è il meccanismo più importante della continenza volontaria, ma può essere sostenuta solo per periodi brevi. Nell'atto della contrazione volontaria, alla contrazione dello sfintere esterno corrisponde quella dei fasci pubo-rettali, che porta in avanti e in alto la giunzione ano-rettale, rendendone l'angolo più acuto.

Al meccanismo della continenza partecipano verosimilmente anche i cuscinetti sottomucosi e il plesso emorroidario interno, situati nella porzione superiore del canale anale, innalzando la pressione endoanale e contribuendo alla chiusura meccanica del lume.

La **defecazione** richiede una risposta riflessa e un atto volontario. Quando le feci raggiungono un certo volume nel retto, i tensocettori registrano una sensazione che, a sua volta, origina lo stimolo della defecazione. La distensione del retto causa un rilasciamento riflesso dello sfintere interno e del pubo-rettale, permettendo al contenuto rettale di prendere contatto con l'epitelio sensoriale del canale anale, che è in grado di discriminare la natura del materiale, tappa fondamentale per la decisione volontaria di evacuarlo. A tal punto il soggetto assume la posizione accovacciata o seduta per rettilineizzare l'angolo retto-anale e allo stesso tempo il m. elevatore dell'ano si contrae, sollevando il canale anale e il retto inferiore, mentre il m. pubo-rettale si rilascia, azioni queste che hanno il risultato di rendere meno acuto l'angolo ano-rettale (Fig. 30.7c). Infine, la contrazione del retto e l'aumento della pressione intraddominale secondaria a ponzamento concorrono sinergicamente a favorire l'espulsione delle feci.



## Sintomi guida

La patologia ano-rettale si rivela con sintomi molto caratteristici, anche se spesso non specifici di una singola affezione. I più frequenti sono i seguenti.

■ **Rettorragia (o proctorragia):** l'emissione di sangue dall'ano è il sintomo riferito più frequentemente in coloproctologia, anche perché è presente quasi costantemente nella patologia emorroidaria, che è la malattia ano-rettale di più comune osservazione. Una rettorragia, però, può essere espressione di condizioni molto più gravi, soprattutto del carcinoma colo-rettale, e pertanto non deve essere mai sottovalutata.

È quindi buona norma che ogni sanguinamento riferito venga considerato di natura neoplastica, fino a che non ne sia dimostrata un'altra origine.

Il medico a cui per primo il paziente si rivolge dovrà assolutamente evitare diagnosi presuntive, attribuendo la causa del sanguinamento a un'ipotetica patologia emorroidaria, senza prima avere attentamente indagato sulle caratteristiche del sintomo, eseguito un esame obiettivo e programmato eventuali ulteriori indagini cliniche.

Le caratteristiche della proctorragia riguardano:

- il suo *colore*: quello tipico delle affezioni del canale anale e del retto è rosso vivo. Quanto più la fonte del sanguinamento è prossimale, tanto più il sangue può andare incontro a modificazioni e presentarsi quindi più scuro, a volte misto a coaguli, a volte con aspetto simile alla melena;
- il suo *rapporto con la defecazione*: un sanguinamento che si manifesta con un gocciolamento, a volte abbondante, nella tazza al termine della defecazione è tipico delle emorroidi. Quando il sangue si presenta con sottili striature sulle feci o nella carta igienica, la causa più frequente è una ragade anale. Il sangue commisto alle feci proviene solitamente da una lesione colica o rettale, tipicamente il polipo o il carcinoma. Scariche diarroiche commiste a sangue sono più frequentemente l'espressione delle malattie infiammatorie croniche, in particolare della colite ulcerosa. Un'abbondante enterorragia, anche con emissione di coaguli, spesso senza contemporanea emissione di feci, può essere causata da un'angiodisplasia o da una malattia diverticolare, specie se il soggetto è anziano.

■ **Mucorrea:** l'emissione di muco, se da sola, è caratteristica di svariate lesioni anali o del retto, come il prolasso (mucoso, occulto o manifesto), l'adenoma villosa e il carcinoma. Se commista alle feci,

proviene solitamente da lesioni a sede più alta (neoplasie, malattie infiammatorie croniche). Molto tipica, anche se oggi di non frequente osservazione, è la mucorrea secondaria all'ipersecrezione che caratterizza i grandi adenomi villosi del retto, così abbondante da provocare in taluni casi una sindrome da disidratazione e perdita elettrolitica.

L'emissione di piccole quantità di muco non è necessariamente indice di patologia: il muco è un prodotto normale delle cellule caliciformi della mucosa e può essere prodotto in eccesso per uno stimolo irritativo, come un clistere o un'igiene anale troppo vigorosa.

■ **Emissione di pus:** è un sintomo molto specifico, fortemente indicativo della presenza di un ascesso o di una fistola anale. Nel primo caso la perdita di una quantità significativa di materiale corpuscolato è il segno del drenaggio spontaneo dell'ascesso o all'interno del canale anale (come avviene tipicamente nell'ascesso intersfinterico), e in questo caso il pus fuoriesce attraverso l'ano, o all'esterno, nella cute perianale (come è più tipico dell'ascesso transsfinterico). Tipicamente, nella fase acuta ascessuale sono presenti dolore intenso e febbre, che recedono con il drenaggio del materiale purulento. Le perdite legate a una fistola ben drenata, invece, sono assai più modeste, solitamente limitate a poche gocce che sporcano la biancheria, e non associate a dolore.

■ **Dolore anale:** è un sintomo molto comune della patologia proctologica, in conseguenza della ricca innervazione somatica del canale anale (Fig. 30.8). Solitamente viene definito con precisione dal paziente per quanto riguarda sede e caratteristiche: intenso, puntorio, gravativo, urente. È il sintomo caratteristico della ragade anale: il dolore viene tipicamente scatenato dalla defecazione e persiste anche per ore dopo la fine di questa. La sua intensità, in questa condizione, è così intensa, e talora insopportabile, che il paziente è indotto a differire la defecazione per evitarlo. Questo stato doloroso intermittente è correlato alla contemporanea condizione di ipertono dello sfintere interno.

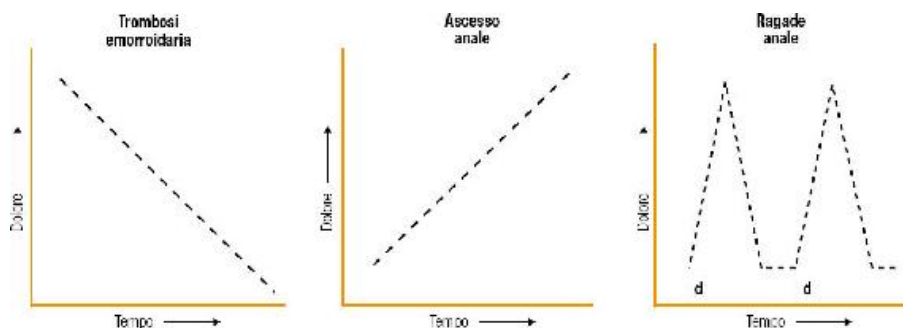


**Fig. 30.8.** Andamento nel tempo dell'intensità del dolore in corso di patologia proctologica acuta (d = defecazione).

Altre cause di dolore anale sono l'ascesso anale e la trombosi emorroidaria. Nel primo caso, il dolore tende a essere continuo e aumenta con intensità crescente fino al momento del drenaggio, spontaneo o chirurgico, della raccolta ascessuale.

Nel caso della trombosi emorroidaria, il dolore tendenzialmente è massimo all'instaurarsi della complicanza emorroidaria, per poi progressivamente decrescere con il passare del tempo. Le semplici emorroidi, invece, contrariamente a quanto comunemente si pensa, non sono, in linea di massima, causa di sintomatologia dolorosa, solitamente presente solo nella fase acuta complicata.

Nella patologia neoplastica ano-rettale la comparsa di dolore, assente nelle fasi precoci, è segno dell'infiltrazione di strutture nervose o dello sfintere interno.

■ **Prurito anale:** è un sintomo comune, riguardante l'1-5% della popolazione, idiopatico o, più frequentemente, secondario a svariate cause. Tra queste, alcune sono correlate a patologia proctologica (prolasso mucoso, incontinenza, neoplasie), altre a cause extra-ano-rettali (dermatologiche, infettive virali e fungine, psicogene, igienico-dietetiche, dismetaboliche, ginecologiche, farmacologiche). Non sempre, però, l'identificazione della causa è così evidente e in molti casi il prurito rimane inspiegabile. Benché in un soggetto che lamenta prurito anale sia sempre opportuno eseguire l'esame parassitologico delle feci, l'origine parassitaria, almeno nell'adulto, è molto rara.

■ **Percezione soggettiva di un prolasso:** è il dato riferito dal paziente che del tessuto rettale protrude dall'ano. In questi casi, di comunissimo riscontro nella raccolta di un'anamnesi proctologica, è utile indagare se il prolasso si verifica in conseguenza della defecazione o indipendentemente da essa, se si riduce e, in caso

affermativo, se la riduzione avviene spontaneamente o a seguito di manovre manuali.

■ **Stipsi:** nella pratica clinica con questo termine si intende qualunque condizione correlata alla defecazione che sia insoddisfacente e rappresenti un problema per il paziente. Il sintomo, infatti, è molto soggettivo e viene utilizzato per indicare diverse condizioni, a volte difficili da valutare oggettivamente: incompleta o difficoltosa evacuazione, dolore addominale o rettale, senso di ripienezza, consistenza dura delle feci, sforzo per evacuare, necessità di manovre digitali, nausea, gonfiore, tenesmo. Secondo tali indicazioni, quindi, anche un soggetto che evacua quotidianamente può ritenersi stitico. Una situazione più oggettiva considera l'esistenza di una stipsi nel caso in cui si abbiano tre (o meno) atti defecatori alla settimana. Un parametro importante, comunque, da non trascurare è il rapporto con le abitudini precedenti: l'insorgenza brusca di una stipsi e il suo aggravamento progressivo possono far sospettare la presenza di un carcinoma.

■ **Diarrea:** è l'emissione, frequente nella giornata, di feci liquide o poco formate. Le cause della diarrea possono essere svariate e, nella maggioranza dei casi, sono da riferire a patologia originata in sede diversa da quella retto-ale.

■ **Tenesmo rettale:** è lo stimolo continuo, penoso e talvolta doloroso, a defecare senza risultato o, tutt'al più, con emissione di modeste quantità di muco o sangue. La causa può essere una condizione infiammatoria del retto o l'infiltrazione dei plessi pelvici o dell'apparato sfinteriale da parte di una neoplasia rettale. Temporaneamente, può complicare il decorso postoperatorio di interventi proctologici.

■ **Soiling:** dall'inglese *to soil* che significa macchiare, sporcare, indica minime perdite fecali o siero-mucose, che lasciano tracce sulla biancheria. Lo si osserva spesso negli anziani, nei quali il tono sfinteriale è frequentemente ridotto, ma può presentarsi come esito temporaneo o permanente di interventi proctologici o di chirurgia colo-rettale maggiore.

■ **Incontinenza anale:** è l'incapacità di controllare il passaggio di gas o di feci, liquide o solide, a seconda della gravità della condizione. L'incontinenza è indice di patologia traumatica, flogistica o neoplastica degli sfinteri o di alterazioni neurologiche. Tra i traumi, sono relativamente frequenti quelli chirurgici (interventi sul canale anale) e ostetrici (traumi da parto, episiotomia). Con l'avanzare

dell'età, un certo grado di incontinenza è fisiologico.

## **Esame obiettivo**

L'esame ano-rettale e l'esplorazione digitale del retto fanno parte integrante dell'esame obiettivo generale, ed è certamente colpevole ometterne l'esecuzione nella presunzione che si tratti di manovre specialistiche.

Il paziente è preferibilmente posizionato in decubito laterale sinistro (posizione di Sims) ([Fig. 30.9a](#)). La posizione prona (del “coltello a serramanico”), che offre un ottimo accesso al perineo, richiede uno speciale lettino proctologico ([Fig. 30.9b](#)).

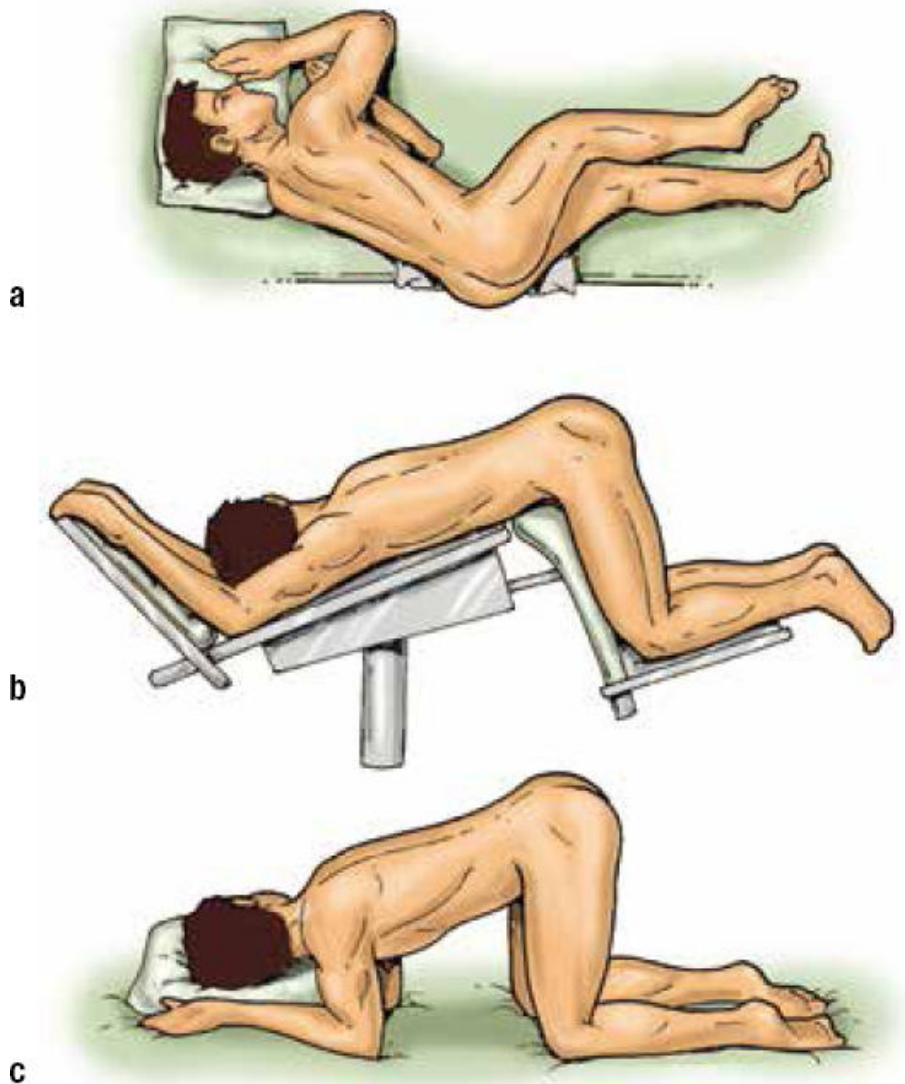


**Fig. 30.9.** Posizione del paziente per visita proctologica: (a) posizione laterale sinistra di Sims (consigliata); (b) posizione prona (del “coltello a serramanico”); (c) posizione genu-pettorale.

Il primo tempo consiste nell’ispezione attenta della cute perianale, del perineo e della regione sacro-coccigea, alla ricerca di eventuali lesioni. I reperti di più frequente riscontro sono: le emorroidi prolassate, le mariscke, gli orifizi fistolosi, le tumefazioni legate a trombosi emorroidaria o a patologia suppurativa. Con la divaricazione delicata delle pliche raggate dell’ano si può scoprire la presenza di una ragade.

L’esplorazione digitale richiede manovre gentili con il dito guantato e

ben lubrificato. La prima tappa è rappresentata dall'apprezzamento del tono dello sfintere: può essere ridotto (*ipotono*) o aumentato (*ipertono*), tanto che a volte non è possibile completare l'esplorazione. Il primo è un reperto comune nell'anziano e nell'incontinenza, il secondo è tipico della ragade e della trombosi emorroidaria. Successivamente si valuta la funzione dello sfintere esterno invitando il paziente a contrarlo e apprezzando la forza della contrazione. Quindi si valutano le pareti del canale anale e dell'ampolla rettale fino all'altezza consentita dalla lunghezza del dito ([Fig. 30.10](#)): così si possono apprezzare aree di dolorabilità, tumefazioni, ulcerazioni, crescite tumorali. Un reperto molto comune nel sesso femminile è la presenza di un rettocele anteriore, nella gran parte dei casi asintomatico. Negli anziani, soprattutto se affetti da stipsi, è comune la percezione di un ammasso di feci dure che riempie tutta l'ampolla rettale, il cosiddetto "fecaloma", possibile causa di tenesmo, dolore anale e anche di occlusione intestinale. Con l'esplorazione rettale si apprezzano, e si possono valutare, anche le strutture extrarettali: il pavimento pelvico, del quale si percepisce il livello, segnato dal rilievo del pubo-rettale (anello ano-rettale), nell'uomo la prostata e nella donna la vagina e l'utero.

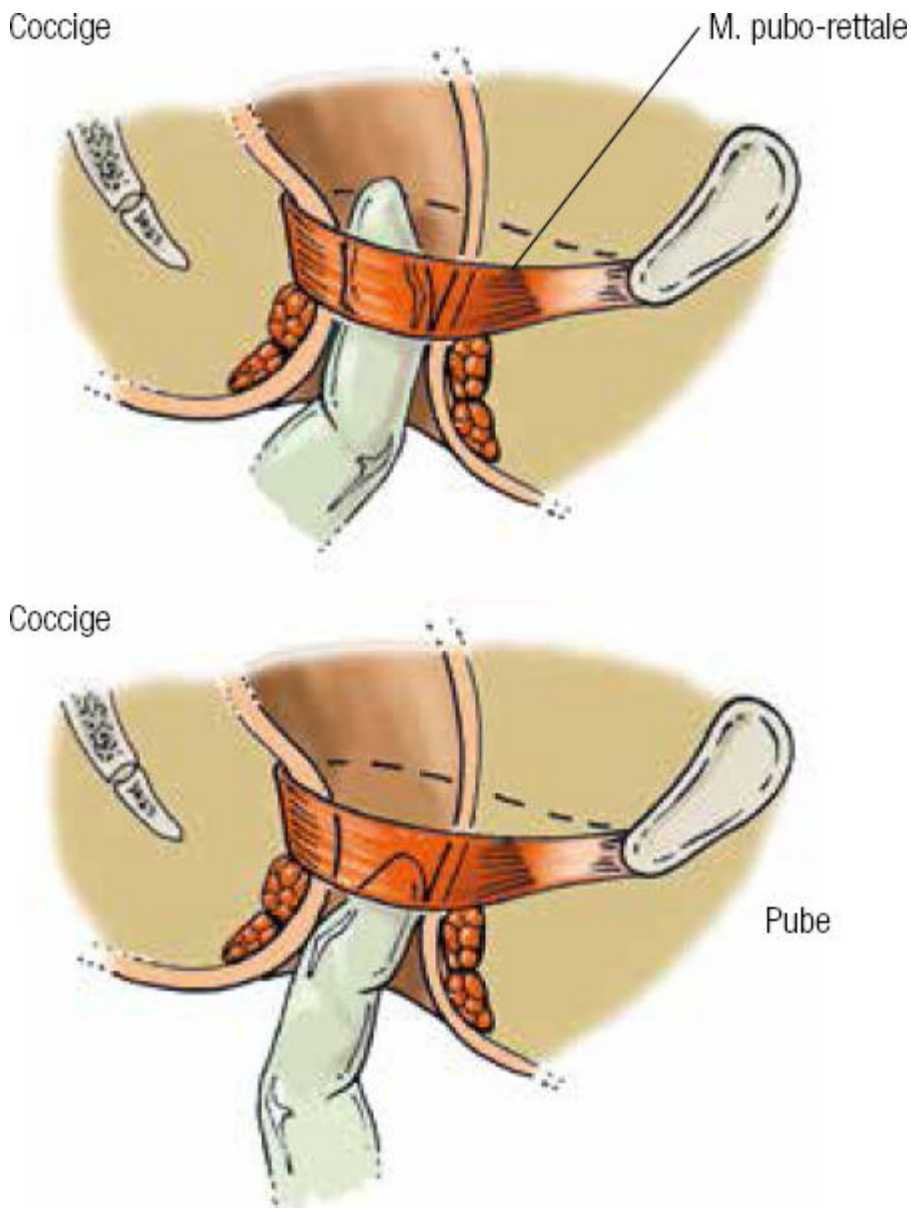


**Fig. 30.10.** Esplorazione rettale: ruotando il dito è possibile apprezzare la mucosa del canale anale e del retto distale, e le strutture sfinterali.

Al termine dell'esplorazione si deve controllare se sul guanto sono rimaste tracce di feci, di sangue, di muco o di pus.

Le manovre ispettive e palpatorie devono essere eseguite, oltre che a riposo, anche durante il ponzamento e la contrazione volontaria sfinteriale, per evidenziare la presenza di eventuali situazioni patologiche, come l'abnorme risalita/discisa del perineo, la beanza



dell'ano, la comparsa di uno o più prolassi (rettale, vaginale, vescicale).

L'esame obiettivo proctologico deve essere completato con l'anoscopia (o proctoscopia) (vedi oltre).

In alcune circostanze, nella donna, è opportuno completare l'esame obiettivo posizionando la paziente in posizione litotomica e utilizzando uno speculum vaginale.

## Diagnosi strumentale

Verranno di seguito descritte brevemente le indagini strumentali a disposizione per lo studio della patologia ano-rettale, rimandando ai paragrafi sulle singole patologie per informazioni più specifiche.

### Endoscopia

■ **Anoscopia (o proctoscopia):** rappresenta il completamento dell'esame obiettivo ano-rettale.

È una metodica di semplice esecuzione, che si effettua mediante l'anoscopio (Fig. 30.11a-c), un corto strumento tubulare che permette la visione diretta del canale anale e della parte distale del retto. Con il paziente in posizione laterale sinistra, si procede all'introduzione dell'anoscopio, accuratamente lubrificato. Una volta estratto l'otturatore, si inizia la visita retraendo lentamente lo strumento.

È possibile osservare direttamente la parte inferiore dell'ampolla rettale, i tre pacchetti emorroidari, la linea dentata e la parte inferiore del canale anale. Invitando il paziente a ponzare, è possibile valutare l'eventuale presenza di prolasso mucoso e/o emorroidario.

Tale metodica consente inoltre di effettuare alcune manovre operative, come un prelievo biotico, la legatura elastica o altri trattamenti ambulatoriali della malattia emorroidaria agli stadi iniziali.

■ **Rettosigmoidoscopia:** il rettosigmoidoscopio rigido è uno strumento simile all'anoscopio, ma più lungo (Fig. 30.11d). Inoltre esso è collegato a un sistema pneumatico che consente di distendere il retto per facilitare la visione e la progressione dello strumento. L'esame si esegue nella stessa posizione usata per l'anoscopia, dopo che il paziente ha eseguito un microclisma evacuante.



**Fig. 30.11.** Strumentario utilizzato in colo-proctologia: (a) anoscopio normale; (b) anoscopio con estremità a becco di flauto; (c) anoscopio pediatrico; (d) rettosigmoidoscopio rigido; (e) sonda ecografica rotante; (f) catetere per manometria a 8 canali.

Insufflando cautamente, si procede sotto visione superando le valvole rettali e risalendo fino alla giunzione retto-sigmoidea. L'esplorazione del viscere viene condotta in retrazione effettuando movimenti circolari per poter ben visualizzare tutti i quadranti. L'utilizzo di un sigmoidoscopio flessibile è preferibile, in quanto non soltanto consente di esplorare tutto il sigma e raggiungere il colon discendente, ma soprattutto di avere una visione magnificata e quindi più dettagliata.

## Diagnostica per immagini

■ **Ecografia endoanale:** è la metodica per immagini più utilizzata, per l'elevata accuratezza, per la sua semplicità di esecuzione e per i costi inferiori. L'esame è praticato per mezzo di una sonda lineare o, meglio, rotante (Fig. 30.11e), ad alta frequenza (7,5-10 MHz) che, fornendo immagini longitudinali e assiali, permette uno studio morfologico accurato degli sfinteri interno ed esterno, della fionda pubo-rettale e degli spazi ischio-rettali e pelvi-rettali. Gli apparecchi di

ultima generazione utilizzano sonde a più alta frequenza (20 MHz) che consentono una maggiore definizione e la ricostruzione tridimensionale delle immagini.

Lo sfintere interno appare come un anello simmetrico ipo-anecogeno ben definito, mentre lo sfintere esterno è un anello più ampio, a ecostruttura mista, prevalentemente iperecogena (Fig. 30.12).

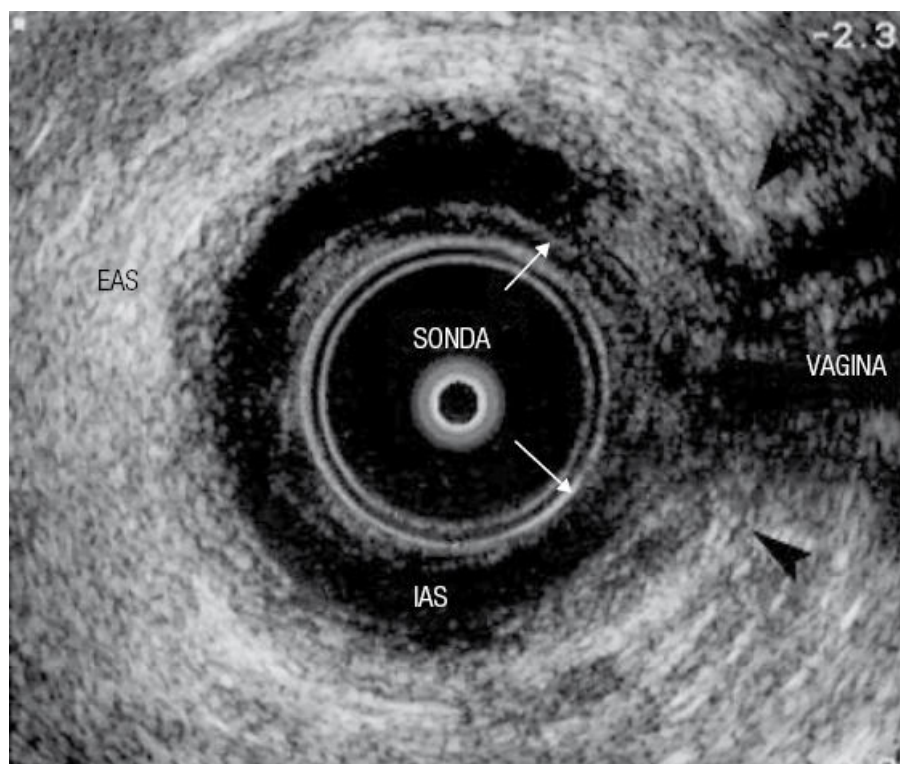


**Fig. 30.12.** Ecografia endoanale con sonda rotante da 10 MHz. Lo sfintere interno (IAS) è ipo-anecogeno e quello esterno (EAS) iperecogeno. Si noti che entrambi presentano un ampio difetto anteriore (frecce).

L'ecografia endoanale è molto utile per stabilire i rapporti di un processo flogistico con le strutture sfinteriali e per rivelarne ramificazioni ed estensioni non evidenziabili all'esame obiettivo. Pertanto trova un'ideale indicazione nello studio dei pazienti con ascesso o fistola anale. I tragitti fistolosi sono ipo-anecogeni, ma diventano intensamente iperecogeni se al loro interno viene iniettata acqua ossigenata. Anche le raccolte ascessuali sono in genere anecogene, ma possono contenere al loro interno fini echi con cono d'ombra posteriore dovuti alla presenza di gas.

Nei pazienti affetti da incontinenza, l'ecografia consente di identificare la presenza e la posizione di eventuali lesioni sfinteriali e quindi di

misurarne l'estensione (Fig. 30.12); offre, inoltre, informazioni qualitative sugli sfinteri, misurandone lo spessore e rivelando eventuali modificazioni di ecogenicità.

L'ecografia trova indicazione anche nella stadiazione delle neoplasie anali, secondo il sistema TNM, consentendo di valutarne la sede, le dimensioni, la profondità (uT), oltre alla presenza eventuale di linfadenopatie nel tessuto adiposo circostante (uN). L'esame risulta ugualmente utile nella sorveglianza post-terapia.

Le percentuali di accuratezza dell'esame variano a seconda della patologia da esaminare, dello strumento e dell'esperienza dell'esecutore.

■ **Ecografia perineale:** l'ecografia perineale si esegue con sonda curva da 3,5-5 MHz poggiata sul perineo. In tal modo è possibile effettuare una valutazione accurata sia delle strutture del canale anale sia degli spazi perirettali e degli altri organi pelvici. Rispetto alle altre metodiche di imaging ha il vantaggio di essere economica, poiché è eseguibile con le stesse apparecchiature che si utilizzano nell'ecografia addominale, facilmente ripetibile e meglio tollerata dal paziente.

■ **TC e RM:** la TC è in grado di dare utili informazioni morfologiche, specie negli studi di stadiazione e sorveglianza delle neoplasie anali e dei tumori dello spazio rettorettale.

La RM è considerata la metodica più accurata per lo studio delle strutture pelviche e perineali, grazie alla migliore capacità di definire le strutture muscolari e i tessuti molli. Il suo utilizzo, peraltro, a causa dei costi elevati e di alcune limitazioni insite nella metodica, è solitamente riservato alla diagnosi e alla stadiazione delle neoplasie anali, allo studio morfofunzionale della patologia del pavimento pelvico e ai casi più complessi di ascesso o fistola anale.

■ **Fistolografia:** è un esame radiologico utilizzato in passato nello studio delle fistole anali perché, grazie all'iniezione di mezzo di contrasto attraverso l'orifizio esterno, può consentire di valutare l'estensione del tragitto e la sede dello sbocco interno della fistola. Il suo impiego, oggi, in presenza di metodiche maggiormente affidabili, è solo occasionale.

## Esami funzionali

■ **Cinedefecografia:** è uno studio anatomo-funzionale della dinamica defecatoria mediante fluoroscopia. Si basa sull'introduzione nel retto del paziente, in successione, di una sospensione baritata, di aria e di pasta di bario e nella registrazione in sequenza delle diverse fasi, di riposo (Fig. 30.7a), di contrazione (Fig. 30.7b), di evacuazione (Fig.

30.7c) e postdefecatoria. In tal modo si valutano eventuali modificazioni dell'angolo ano-rettale e del pavimento pelvico, oltre alla persistenza nel retto di materiale baritato al termine dell'evacuazione. La metodica può essere utile nello studio dei disturbi della defecazione, in particolare della sindrome del prolasso rettale. È inoltre possibile documentare dissinergie muscolari come la contrazione paradossa del pubo-rettale.

■ **RM pelvica dinamica:** la RM rappresenta un'evoluzione del precedente esame, rispetto al quale offre lo stesso genere di informazioni, ma più complete, in quanto visualizza gli organi pelvici e i loro rapporti durante le tre fasi di studio (riposo, contrazione e ponzamento). Non ha sostituito la defecografia, anche per i costi più elevati, ma è maggiormente indicata nei casi con prolasso multicompartimentale degli organi pelvici.

■ **Rx transito intestinale con marker radiopachi:** questo esame viene utilizzato per valutare il tempo di transito intestinale nei pazienti affetti da stipsi cronica e consente di distinguere la stipsi da lento transito da quella secondaria a ostruita defecazione. Si somministrano al paziente 20 anellini radiopachi e si esegue una radiografia dell'addome ogni 24-48 ore. Nella stipsi da lento transito, i marker saranno ugualmente distribuiti nel colon dopo 96 ore. In quella da ostruita defecazione i marker raggiungono il sigma-retto entro 48 ore, ma poi non vengono eliminati.

■ **Manometria e volumetria ano-rettale:** questo esame è di fondamentale importanza nello studio funzionale dell'ano-retto e in particolare nei pazienti affetti da incontinenza o con disturbi della defecazione. Consiste nella registrazione della pressione endo-ano-rettale e delle sue modificazioni, attraverso sottili cateteri perfusi con acqua e collegati a trasduttori di pressione (Fig. 30.11f). La manometria consente di misurare la pressione sfinteriale (a riposo e durante contrazione volontaria), di stabilire la lunghezza funzionale del canale anale (cosiddetta zona di alta pressione), di verificare, mentre un palloncino posizionato nel retto viene gonfiato progressivamente dall'operatore, l'integrità del riflesso retto-ale inibitore e, ancora, di stabilire la soglia della sensibilità rettale (il volume per il quale il paziente avverte la presenza del palloncino), la soglia della defecazione (il volume per il quale lo stimolo a defecare diventa impellente) e la compliance o distensibilità del retto (il volume massimo tollerato in rapporto alla pressione che viene esercitata dal retto stesso).

Attraverso la misurazione contemporanea della pressione rettale e anale durante la simulazione di un atto evacuativo è possibile, infine,

rivelare la presenza di un'incoordinazione o dissinergia motoria, causa possibile di ostacolo al normale svolgimento della defecazione.

■ **Elettromiografia (EMG):** attraverso sottili elettrodi ad ago, infissi nello sfintere esterno, si possono registrare potenziali elettrici, difetti di conduzione e denervazioni sfinteriali. Spostando gli elettrodi per tutta la circonferenza anale è anche possibile eseguire una “mappatura” dello sfintere, per identificare la sede di eventuali lesioni anatomiche. Questo test, superato oggi dall'ecografia endoanale, meno traumatica e più precisa, trova ancora un'indicazione nei pazienti con sindrome da defecazione ostruita, quando si voglia dimostrare un'eventuale contrazione paradossa del muscolo pubo-rettale durante l'atto defecatorio.

■ **Latenza motoria terminale del nervo pudendo (PNTML):** attraverso un elettrodo (elettrodo del St. Mark's) montato sul dito indice di un guanto di lattice e connesso con un generatore di stimoli a impulsi (Fig. 30.13), l'esaminatore, durante un'esplorazione rettale, stimola il nervo pudendo al suo passaggio sulla spina ischiatica. Un oscilloscopio misura il periodo che intercorre tra la suddetta stimolazione e la risposta dello sfintere. Normalmente tale periodo è compreso tra 1,6 e 2,2 ms.



**Fig. 30.13.** Elettrodo del St. Mark's per la determinazione del tempo di latenza del nervo pudendo (PNTML).

Un latenza motoria prolungata si riscontra frequentemente in pazienti con incontinenza fecale idiopatica, prolasso rettale e sindrome del perineo discendente; sembrerebbe indice di danno neurologico.

### ***Terapia preoperatoria***

I principi della terapia perioperatoria si sono significativamente modificati negli ultimi anni, ispirandosi, da un lato, ai dati derivati dagli studi basati sull'evidenza e, dall'altro, alla necessità di adeguamento agli attuali programmi di contenimento della spesa sanitaria. Molti interventi per patologia proctologica, che prima venivano praticati in regime di ricovero, oggi vengono offerti attraverso prestazioni ambulatoriali o di *day surgery* (vedi oltre).

Questo mutamento gestionale richiede la massima attenzione nel primo approccio al malato: è indispensabile raccogliere con attenzione la storia clinica, ricercare eventuali patologie associate, valutare il rischio chirurgico. Come per altra chirurgia, si dovrà considerare, in particolare, l'eventuale presenza di malattie cardiache e polmonari, di diabete, obesità, insufficienza epatica o renale e definire la classe ASA (Physical Status Classification). Questo bilancio consentirà di completare lo studio del paziente con gli esami più appropriati, di attuare le misure di prevenzione delle complicanze e, in definitiva, di stabilire l'effettiva opportunità di sottoporre il paziente a intervento.

Nelle situazioni non complicate e per gli interventi meno complessi, lo studio preoperatorio potrà limitarsi all'emogruppo, a pochi esami di laboratorio e, nel caso di anestesia generale o di pazienti di età superiore a 40 anni, alla radiografia standard del torace e all'ECG.

È opportuno correggere gli stati malnutrizionali e non interrompere le terapie eventualmente in corso.

Prima di interventi che comportino una resezione rettale o un'estesa mucosectomia, come quelli che si eseguono per il prolasso o come un'exeresi transanale per neoplasia, è solitamente praticata la preparazione meccanica e antibiotica dell'intestino. Nelle stesse circostanze è raccomandabile la profilassi della trombosi venosa profonda, a copertura del periodo operatorio e postoperatorio.

### ***Anestesia***

In chirurgia proctologica molte delle procedure sono di breve durata e nella totalità dei casi il paziente può alzarsi poche ore dopo l'intervento. Questo è un elemento di cui tenere conto nella scelta del tipo di anestesia; altri fattori da considerare sono: esigenze oggettive di tecnica chirurgica, situazioni correlate al paziente (comorbidità, stato psicologico, preferenza individuale), attitudine del chirurgo o dell'anestesista.

L'anestesia generale, grazie alla cinetica dei farmaci anestetici moderni, consente di raggiungere velocemente la profondità di analgesia e rilasciamento richiesta e di risvegliare rapidamente il paziente, in modo da non ostacolarne né la levata precoce, né un'eventuale dimissione nello stesso giorno dell'intervento.

L'anestesia spinale offre ugualmente una buona analgesia e un buon rilasciamento. Peraltro, richiede l'infusione di 2.000-3.000 mL di liquidi, un più prolungato allettamento e, talvolta, è causa di cefalea e di paresi vescicale, con conseguente necessità di cateterismo. L'anestesia epidurale, rispetto alla precedente, riduce il rischio di ipotensione e non produce cefalea, se non quando la dura sia accidentalmente penetrata durante la puntura. Richiede pertanto maggiori attenzioni ed esperienza.

L'anestesia locale può essere utilizzata come prima scelta negli interventi proctologici meno complessi. Nelle procedure più lunghe, come l'emorroidectomia,



si può utilizzare il blocco del pudendo, rilasciando l'anestetico nello spazio presacrale (blocco dell'emorroidario inferiore) e in prossimità delle tuberosità ischiatiche (blocco del tronco del pudendo). Turbe della coagulazione e processi suppurativi in atto possono rappresentare una controindicazione al suo impiego. La sfinterotomia interna e gli interventi per *sinus pilonidalis* non complesso possono essere eseguiti con la semplice infiltrazione locale.

### **Terapia postoperatoria**

Le problematiche postoperatorie sono numerose, anche se di importanza variabile. Le principali sono quelle correlate al dolore, all'emorragia, ai problemi genito-urinari, alle alterazioni dell'alvo e alle sequele dell'anestesia e del malposizionamento del paziente nel letto operatorio.

Il dolore dopo interventi proctologici è un evento frequente, assai temuto dal paziente. L'impiego di analgesici, di farmaci che riducono la costipazione e di misure di igiene locale contribuisce a ridurre i disagi postoperatori e favorisce la possibilità di precoce dimissione.

Un'emorragia postoperatoria si verifica nell'1-2,5% dei casi dopo interventi ano-rettali, specialmente dopo emorroidectomia. Solitamente si tratta di sanguinamenti minori, che non pongono difficoltà particolari di diagnosi e possono essere trattati conservativamente. È possibile, però, che l'emorragia, di sangue rosso rutilante, sia sostenuta e richieda senza indugi la revisione chirurgica del campo operatorio ed eventualmente un'emotrasfusione.

Il sanguinamento può verificarsi anche a distanza di alcuni giorni dopo un'emorroidectomia e anche dopo la semplice legatura elastica. Il paziente ne deve essere informato e la struttura deve essere predisposta ad accoglierlo e trattarlo in urgenza.

Sintomi disurici si riscontrano con una certa frequenza (circa 10%) nel decorso di interventi proctologici, e si spiegano con le connessioni tra l'innervazione dell'ano-retto e degli organi genito-urinari. La ritenzione urinaria acuta, più frequente nel maschio, può essere correlata al tipo di anestesia (spinale), alla somministrazione perioperatoria eccessiva di liquidi, al dolore, alla presenza di ipertrofia prostatica, e richiede il cateterismo vescicale.

Le infezioni sono molto rare, nonostante l'ambiente contaminato. Pertanto, la somministrazione di antibiotici non è utile, se non in quei pazienti affetti da patologie che favoriscono le complicanze settiche, come la sindrome da immunodeficienza acquisita, il diabete scompensato e la condizione di portatore di protesi valvolari cardiache.

Un aspetto importante della terapia postoperatoria è quello della sorveglianza della guarigione corretta delle ferite, che in molti interventi proctologici avviene per seconda intenzione. Non si richiedono medicazioni complesse né precauzioni particolari, se non quella di mantenere la ferita pulita quanto più è possibile. Nel caso di perdite di sostanza risultanti dalla terapia di fistole e ascessi, è bene evitare di stipare la cavità di garze, limitandosi a detergere le superfici e ad applicarvi garze medicate in modo da favorire la corretta elisione della cavità, dal fondo verso la superficie.

### **Day surgery**

L'accettazione del regime di *day surgery* in chirurgia proctologica è stata



relativamente lenta, soprattutto perché il decorso postoperatorio degli interventi ano-rettali si accompagna spesso al dolore e perché la sua complicità più frequente è quella emorragica.

Dolore e possibilità di emorragia rappresentano, in effetti, un potenziale ostacolo alla dimissione precoce. L'esperienza progressivamente accumulata in molti centri, però, ha dimostrato come, seguendo meticolosamente protocolli specifici e organizzando un efficiente sistema di protezione del paziente precocemente dimesso, sia possibile trattare in *day surgery*, in tutta sicurezza, molti dei pazienti affetti da patologia "minore", come ragadi, *sinus pilonidalis*, emorroidi e fistole semplici.

Il miglioramento dei farmaci disponibili per l'anestesia generale e locale, consentendo un'anestesia e un'analgesia sicure ed efficaci, è stato determinante nel favorire questo regime di terapia.

## Incontinenza anale

Per incontinenza anale si intende l'alterata capacità di controllare l'emissione di gas e di feci liquide o solide.

È una condizione inabilitante, che può indurre conseguenze fisiche, psichiche e sociali drammatiche. Sulla sua incidenza mancano dati certi perché chi ne è affetto è tendenzialmente riluttante a parlarne, ma le stime si attestano fra lo 0,1 e il 5% globale, con percentuali molto più elevate se si considera la sola popolazione dei soggetti anziani e di sesso femminile.

Le cause dell'incontinenza sono molteplici (Tab. 30.1), perché molteplici sono i meccanismi deputati al controllo sfinteriale. Quest'ultimo è infatti garantito dall'azione integrata degli sfinteri anali esterno e interno, del muscolo pubo-rettale e delle vie nervose sensoriali. Da ultimo, non va trascurato anche il ruolo svolto dalla consistenza e dal volume fecale, nonché dalla compliance, ovvero dalla distensibilità e capacità di serbatoio, del retto. Dal punto di vista eziologico, si possono distinguere un gruppo di situazioni nelle quali esiste un'incontinenza, sia pure in presenza di un apparato sfinteriale normalmente funzionante, e un secondo gruppo in cui l'incontinenza si associa, invece, a un deficit anatomico e/o funzionale degli sfinteri (Tab. 30.1).

**Tab. 30.1.** Classificazione eziopatogenetica dell'incontinenza.

### **Incontinenza associata a normale funzionamento dello sfintere anale**

*Condizioni associate a diarrea importante*

- Malattie infiammatorie croniche intestinali
- Sindrome da intestino irritabile
- Diarrea infettiva

- Abuso di lassativi
- Sindrome da malassorbimento o da intestino corto

*Impattamento fecale*

*Riduzione della compliance rettale*

- Malattie infiammatorie croniche intestinali
- Proctite
- Neoplasie del retto
- Compressione estrinseca
- Pregressi interventi chirurgici sul retto

*Demenza o difficoltà di apprendimento*

**Incontinenza associata a deficit anatomico e/o funzionale dello sfintere anale**

*Danno anatomico sfinteriale*

- Trauma ostetrico
- Lesione postchirurgica
- Trauma generico
- Prolasso rettale

*Neuropatia sfinteriale*

- Lesione del I motoneurone
  - Cerebrale (tumori cerebrali, ictus, traumi ecc.)
  - Spinale (demyelinizzazione, tumori, ernia del disco, traumi)
- Lesione del II motoneurone
  - Sindrome della coda equina
  - Diabete mellito
  - Tumori pelvici
- Sindrome del perineo discendente

Clinicamente si possono distinguere una forma **minore**, o parziale, e una forma **maggiore**, o grave.

L'**incontinenza minore** è caratterizzata dall'incapacità di trattenere i gas e dal *soiling*, ossia dall'inavvertita perdita di scarso materiale fecale. Essa si presenta per un indebolimento dello sfintere interno, spesso secondario ad atti chirurgici o a prolasso rettale. Negli anziani o nei pazienti con disturbi mentali l'incontinenza può essere dovuta alla presenza di feci impattate nell'ampolla rettale, che, determinando un'attivazione continua del riflesso retto-anale inibitore, sono responsabili del rilasciamento dello sfintere interno (incontinenza da eccessivo riempimento – *overflow*).

In questa forma di incontinenza il paziente tipicamente non si accorge di tali perdite (**incontinenza passiva**).

Il sintomo principale dell'**incontinenza maggiore** è invece l'**urgenza defecatoria**, ovvero l'impossibilità di posticipare volontariamente la defecazione. In questo caso il paziente si accorge delle perdite, ma non riesce a fare nulla per evitarle (**incontinenza attiva**). Questa forma è in genere secondaria a un danno dello sfintere esterno e/o del muscolo pubo-rettale. Il danno a questi muscoli può prodursi a seguito di trauma ostetrico o chirurgico o anche secondariamente a disturbi neurologici che colpiscono il motoneurone inferiore o le radici del

plesso lombo-sacrale.

Vi sono poi situazioni in cui non esistono né chiari fattori eziologici né è evidenziabile un danno anatomico sfinteriale: questa condizione, un tempo definita “**idiopatica**”, viene oggi più propriamente indicata come “**neurogenica**”. In questi casi, infatti, gli studi manometrici ed elettromiografici mettono in evidenza una ridotta attività dello sfintere esterno, del pubo-rettale e dei muscoli del pavimento pelvico, che all’esame istologico risultano essere parzialmente denervati. Questo tipo di incontinenza è più comune nel sesso femminile, nelle pluripare e in età avanzata, e in genere fa parte della cosiddetta “**sindrome del perineo discendente**”, condizione clinica in cui, durante il ponzamento, si verifica un’eccessiva discesa del pavimento pelvico (Fig. 30.14).

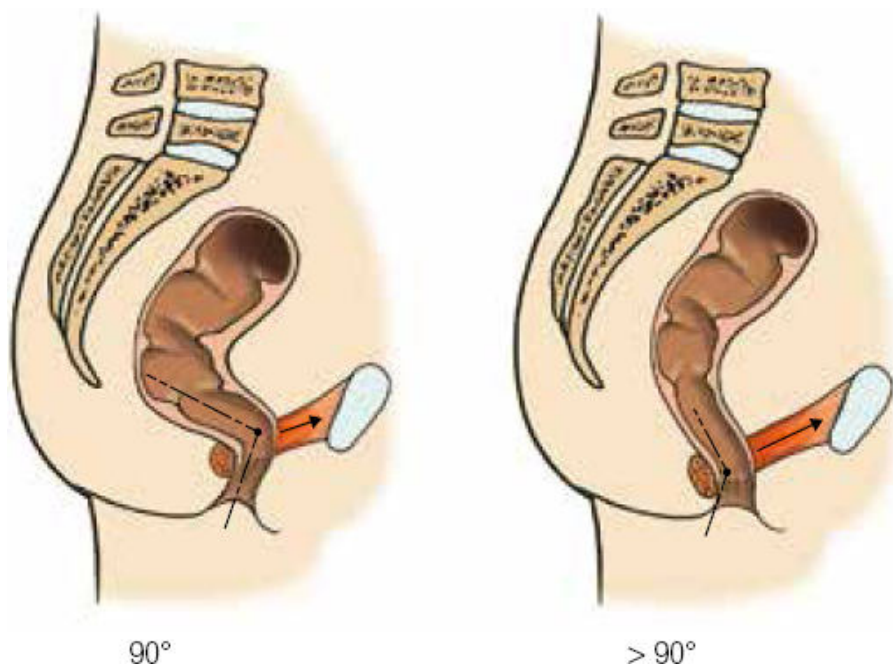


**Fig. 30.14.** Nella sindrome del perineo discendente vi è una perdita del normale angolo ano-rettale.

Il danno neurologico riguarderebbe i nervi pudendo e sacrale, afferenti alla muscolatura del pavimento pelvico, e si produrrebbe secondariamente a parto distocico, ma soprattutto a stipsi cronica, per effetto dei ripetuti stiramenti conseguenti alla discesa del perineo durante gli sforzi defecatori.

Per il corretto inquadramento del paziente con incontinenza è indispensabile un’anamnesi meticolosa. Poiché il paziente è solitamente riluttante a discutere di questo problema, il medico

dovrebbe formulare domande dirette e specifiche alla ricerca di ogni sintomo o segno, con particolare riferimento alla frequenza e al tipo di incontinenza, alla presenza o meno di “urgenza”, alle caratteristiche delle feci, alle limitazioni indotte nella vita quotidiana. È inoltre necessario indagare su eventuali pregressi interventi chirurgici ano-rettali, sulla storia ostetrica e ginecologica, e sulla presenza di patologie sistemiche come diabete o malattie neurologiche.

Per semplificare e standardizzare la raccolta anamnestica, ma soprattutto per poter quantificare il grado di incontinenza e meglio valutare i risultati della sua terapia, sono a disposizione numerosi questionari e sistemi di punteggio.

L'esame clinico prevede l'attenta ispezione e palpazione del perineo, le esplorazioni rettale e vaginale, e l'esame endoscopico dell'ano e del retto. Per una più precisa valutazione anatomo-funzionale è necessario praticare alcuni esami strumentali, principalmente la manometria ano-rettale, associata o meno a EMG, la PNTML, l'ecografia endoanale e, in taluni casi, la defecografia e la RM.

Nelle forme lievi, l'associazione di una dieta povera di scorie e farmaci antidiarroici o l'uso di clismi per mantenere il retto vuoto può essere sufficiente a tenere sotto controllo i sintomi.

Il **biofeedback**, un insieme di esercizi di rafforzamento dell'apparato sfinteriale, rappresenta il trattamento conservativo più diffuso. Esso consiste nel praticare esercizi sfinteriali valutando visivamente i risultati ottenuti attraverso una misurazione manometrica o elettromiografica. Condizione indispensabile è che il paziente non abbia perso totalmente la sensibilità rettale e l'attività dello sfintere esterno. I risultati di questa terapia sono in linea di massima soddisfacenti, ma tendono a deteriorarsi nel lungo periodo.

In caso di fallimento dei trattamenti conservativi può essere preso in considerazione uno dei provvedimenti sotto riportati, tenendo presente, però, che nessuno di essi si è dimostrato in grado di restituire al paziente una perfetta continenza.

Lesioni isolate dello sfintere interno sono state trattate con successo con **iniezioni di collagene** o altri materiali inerti che, creando dei cuscinetti nello spazio intersfinterico, aumentano la “tenuta” del canale anale.

■ **Sfinteroplastica anteriore:** è l'intervento di scelta quando invece è dimostrabile una lesione dello sfintere esterno. La riparazione avviene dividendo anteriormente lo sfintere nella sua porzione centrale e sovrapponendo i due capi muscolocicatrizziali in modo che il tessuto cicatrizziale di un capo sia sovrapposto al tessuto muscolare dell'altro (Fig. 30.15a). Con questo intervento si ottiene un miglioramento dei sintomi nel 60-80% dei casi, anche se tale risultato tende a peggiorare con il tempo.

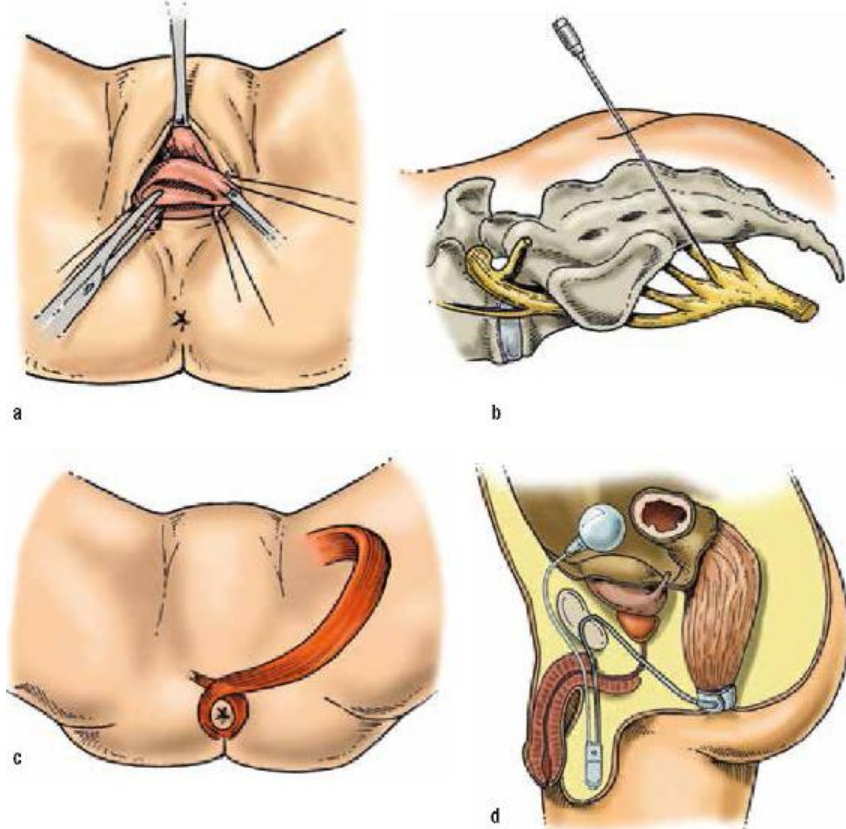


**Fig. 30.15.** Opzioni chirurgiche più comuni nell'incontinenza maggiore.

■ **Neuromodulazione sacrale:** rappresenta una valida opzione terapeutica (Fig. 30.15b). Questa metodica consiste nell'impianto percutaneo nei forami sacrali di alcuni elettrodi che, collegati a un generatore di impulsi sottocutaneo, stimolano il plesso sacrale e determinano, con un meccanismo non ancora conosciuto, un miglioramento dell'attività della muscolatura del pavimento pelvico, che a sua volta si traduce in un miglioramento della continenza. I buoni risultati ottenuti, ma soprattutto la semplicità di esecuzione, l'assenza di complicanze e la possibilità di predire il risultato mediante un test preliminare fanno di questa metodica una valida alternativa a interventi decisamente più complessi.

■ **Altre tecniche:** in presenza di un danno sfinteriale irreparabile o di gravi anomalie congenite, è possibile creare un nuovo sfintere mediante **trasposizione muscolare** oppure con l'impianto di uno **sfintere artificiale**. Nel primo caso si utilizza in genere il muscolo gracile, il quale viene avvolto intorno all'ano e collegato a uno stimolatore elettrico che ne aumenta la resistenza alla fatica (**graciloplastica dinamica**) (Fig. 30.15c).

Nel secondo caso ci si avvale di un sistema idraulico costituito da una cuffia gonfiabile che viene impiantata intorno al canale anale, un pallone regolatore di pressione posizionato nello spazio extraperitoneale lateralmente alla vescica e una piccola pompa che viene sistemata nello scroto o nelle grandi labbra (Fig. 30.15d). Tramite la pompa il paziente può decidere il passaggio del liquido contenuto nel

sistema dalla cuffia al pallone e viceversa. I risultati di questa metodica, inizialmente promettenti, sono stati successivamente ridimensionati. Inoltre, si tratta di un intervento gravato da numerose complicanze che, in definitiva, portano a un alto tasso di necessità di espianto. Gli interventi di creazione di un neosfintere sono indicati in casi molto selezionati e comunque quando le terapie standard non siano attuabili o abbiano fallito. Il paziente, inoltre, deve essere in buone condizioni generali e molto motivato, e non trovarsi in una di queste condizioni: instabilità psicologica, scarsa capacità mentale, presenza di importanti patologie concomitanti o di situazioni che gli impediscano una corretta gestione del neosfintere.

■ **Colostomia:** qualora non sussistano indicazioni alla chirurgia e/o tutti gli altri trattamenti abbiano fallito, in presenza di una grave incontinenza, la colostomia può offrire una più decorosa qualità di vita.

## Patologia suppurativa

In questo paragrafo saranno trattati sia i processi suppurativi di pertinenza ano-rettale vera e propria (ascesso/fistola anale, infezioni necrotizzanti), sia quelli più propriamente a carico della cute delle regioni coccigea, glutea e perineale (*sinus pilonidalis*, idrosadenite suppurativa, cisti sebacea).

## Suppurazioni di pertinenza ano-rettale

### Ascesso anale

L'ostruzione di uno dei dotti ghiandolari che sboccano a livello della linea dentata e la conseguente infezione della sua ghiandola anale sono nel 90% dei casi all'origine di un ascesso anale (ascesso criptoghiandolare). L'ascesso è lo stadio acuto dell'infezione, mentre la fistola (vedi oltre) ne rappresenta la cronicizzazione.

Occasionalmente, l'ascesso può essere secondario ad altra patologia, come AIDS, malattia di Crohn, infiammazioni pelviche, neoplasia rettale o anale, pregressa chirurgia ano-rettale (Tab. 30.2).

**Tab. 30.2.** Eziologia degli ascessi e delle fistole anali.

#### Non specifiche (90%)

- Criptoghiandolari

#### Specifiche (10%)

- Malattie infiammatorie croniche intestinali
- Infezioni
  - Tubercolosi
  - Actinomicosi

- Linfogranuloma venereo
- Traumi
  - Iatrogeni
  - Corpi estranei
  - Impalamento
- Neoplasie
  - Carcinoma rettale/anale
  - Leucemia
  - Linfoma
- Terapia radiante

Le ghiandole anali si trovano nello spazio intersfinterico, ma solo nel 5-10% dei casi la raccolta purulenta rimane confinata in sede intermuscolare (**ascesso intersfinterico**).

Nella maggior parte dei casi (circa 60%) il processo infiammatorio si estende, invece, verso la cute (**ascesso perianale**) o attraversa lo sfintere esterno per dare origine a un **ascesso ischio-rettale** (circa 25%).

Più raramente (circa 5%) l'infezione si propaga cranialmente, oltre i muscoli elevatori, producendo un **ascesso pelvi-rettale** (o sopraelevatorio), di complessità assai maggiore (Fig. 30.5, 30.16a).

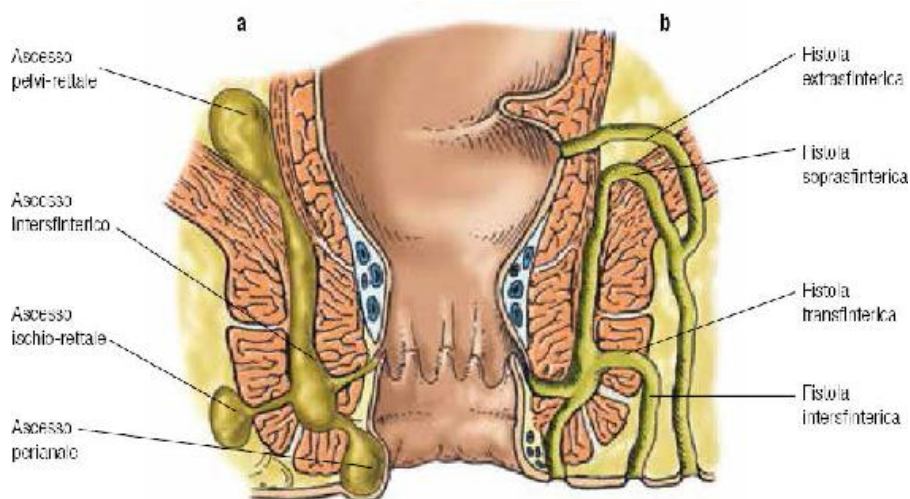


**Fig. 30.16.** Classificazione degli ascessi (a) e fistole (b) anali in base ai loro rapporti con le strutture sfinterali.

La sintomatologia dell'ascesso anale è generalmente caratterizzata dalla comparsa di una tumefazione, vivamente dolente, della cute perianale (ascesso perianale) o della regione glutea (ascesso ischio-rettale). Questa tumefazione, coperta da cute tesa, lucida e arrossata, è costituita sia da un'area periferica solida di infiltrazione tissutale



perinfiammatoria sia, centralmente, dalla raccolta di materiale liquido purulento che, quando l'ascesso è giunto a "maturazione", conferisce alla tumefazione stessa le caratteristiche semeiologiche della fluttuazione.

Nel caso dell'ascesso intersfinterico non è evidente alcuna tumefazione esterna: la sua esistenza può essere sospettata per la presenza del dolore e confermata dall'esplorazione rettale, qualora l'intenso dolore ne permetta l'esecuzione.

Nell'impossibilità di eseguirlo per tale motivo, l'esame obiettivo deve essere effettuato in anestesia. Il dolore causato dall'ascesso è lancinante, pulsante e ingravescente, e si esacerba alla defecazione. Solitamente si associano sintomi generali, come brivido e febbre. In fase più avanzata può drenare spontaneamente materiale purulento, a volte con striature ematiche, dall'ano o dalla cute nella zona di maggior fluttuazione dell'ascesso.

Un dolore rettale "profondo", irradiato ai glutei e associato a disuria, è invece fortemente suggestivo per l'esistenza di un ascesso pelvi-rettale. In tale situazione il sospetto clinico deve essere sempre supportato da accertamenti diagnostici che ne definiscano la morfologia ma, soprattutto, la natura.

Infatti, un ascesso pelvi-rettale può originare da un'estensione verso l'alto di un ascesso anale intersfinterico o ischio-rettale, ma può anche essere secondario a patologia infiammatoria intraddominale varia, di pertinenza gastrointestinale, urinaria o ginecologica. La sua esatta definizione mediante l'ecografia o la RM è fondamentale per un corretto trattamento.

La terapia dell'ascesso consiste nell'incisione e nel drenaggio. Gli antibiotici non ne consentono la risoluzione e, anzi, possono ritardare l'intervento chirurgico e favorire una progressione del processo suppurativo in senso necrotizzante. L'incisione cutanea, solitamente in anestesia locale, viene praticata al di sopra di quel punto di massima fluttuazione che sia il più vicino possibile al margine anale, in modo da ridurre il tragitto di una probabile fistola residua. Per lo stesso motivo è preferibile un'incisione parallela al contorno anale, o a croce, piuttosto che radiale. Le sue dimensioni devono essere tali da consentire un adeguato drenaggio dell'ascesso e da impedire la chiusura precoce della cute.

Gli ascessi più complessi in genere richiedono una terapia in anestesia generale o locoregionale. Nel caso di un'estensione "a ferro di cavallo", oltre a un'incisione posteriore, può essere opportuno eseguire anche due controincisioni laterali, in modo da drenare ampiamente entrambi gli spazi ischio-rettali.

La ricerca dell'orifizio interno e del tramite fistoloso che ha dato origine all'ascesso non è indicata nella fase acuta. La terapia di un ascesso pelvi-rettale varia in rapporto alla sua natura: quando è secondario a un ascesso intersfinterico deve essere drenato per via endorettale, per evitare la creazione iatrogena di una fistola soprasfinterica complessa. Quando, invece, rappresenta l'estensione verso l'alto di una raccolta ischio-rettale, allora il drenaggio dovrebbe avvenire attraverso la



fossa ischio-rettale stessa (Fig. 30.17). Gli ascessi di origine addominale, infine, devono essere trattati insieme con la patologia primitiva.

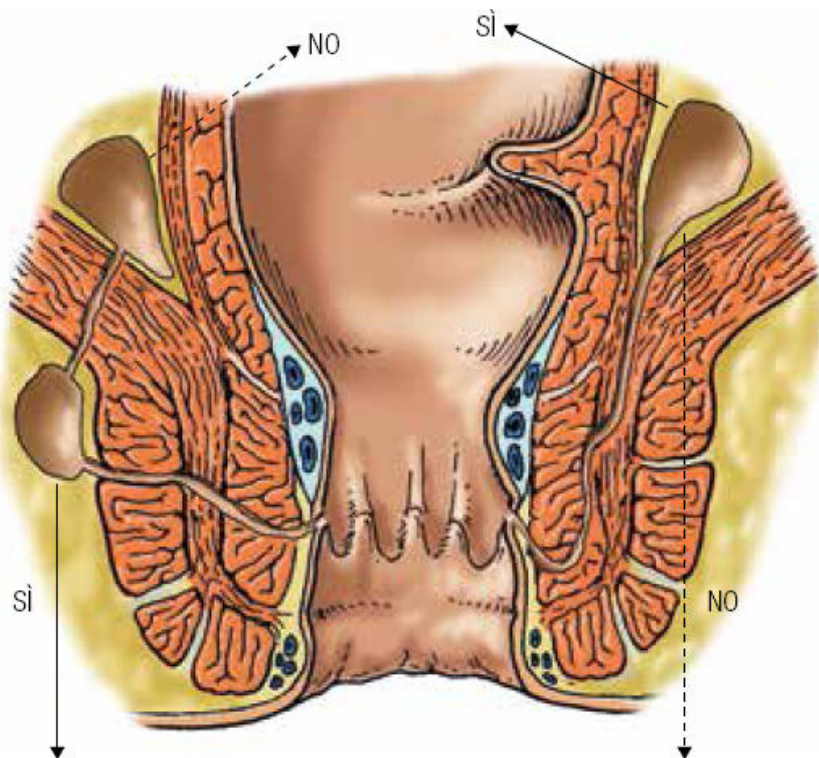


**Fig. 30.17.** Modalità di drenaggio di un ascesso pelvi-rettale.

### **Infezioni necrotizzanti**

Un ascesso ano-rettale può diffondere lungo i piani fasciali ed estendersi a tutto il perineo, costituendo un flemmone necrotizzante.

Questa grave complicanza, potenzialmente mortale, accade per la concomitanza di fattori favorenti, come la ritardata terapia dell'ascesso, la particolare virulenza di alcuni microrganismi (clostridi), l'esistenza di malattie associate (immunodeficienza, diabete, emopatie, cardiopatie, insufficienza renale, infezioni genito-urinarie, recenti traumi o interventi chirurgici ano-rettali).

La cute del perineo diventa iperemica, edematosa e di colorito scuro. Possono essere presenti flittene, aree di crepitio e di necrosi (Fig. 30.18). L'interessamento dei tessuti sottostanti è in genere maggiore e più grave di quanto possa apparire all'esame esterno. A questo quadro, a volte devastante, si associa uno stato tossico generale che mette in serio pericolo la vita del paziente.



**Fig. 30.18.** Infezione necrotizzante con estensione allo scroto.

In caso di diffusione retroperitoneale o intraperitoneale, l'obiettività clinica può essere modesta o assente, mentre le condizioni generali diventano critiche. In questi pazienti è obbligatorio instaurare provvedimenti immediati, consistenti nell'adeguata stabilizzazione delle condizioni generali, nella somministrazione di un'associazione di antibiotici efficaci contro Gram+, Gram- e anaerobi, e nella terapia chirurgica "aggressiva", che rimuova tutto il tessuto necrotico ano-perineale e drena ampiamente le raccolte ascessuali. La situazione locale deve essere strettamente sorvegliata nei giorni successivi, con la pulizia chirurgica di sopraggiunte aree tissutali necrotiche. La terapia iperbarica, in aggiunta a questo trattamento, ha dimostrato di poterne migliorare i risultati.

## Fistola anale

La fistola anale è un tragitto neocostituito ed epitelizzato che mette in comunicazione il canale anale con la cute perianale.

Nella maggioranza dei casi rappresenta l'evoluzione cronica di un ascesso anale criptogenetico drenatosi verso l'esterno in maniera spontanea o chirurgica. Altre cause meno frequenti di ascesso/fistola anale sono riportate nella [Tabella 30.2](#). Di una fistola si riconoscono un **orifizio interno**, generalmente localizzato sulla linea dentata in corrispondenza dello sbocco del dotto della ghiandola interessata dal processo flogistico, uno o più **tragitti fistolosi** e uno o più **orifizi esterni** ([Figg. 30.19, 30.21a](#)).



**Fig. 30.19.** Patologia suppurativa complessa con multipli orifizi fistolosi esterni.

In base ai rapporti con l'apparato sfinteriale si distinguono quattro principali tipi di fistola anale (classificazione di Parks):

- **intersfinterica** (70%), se si fa strada tra lo sfintere interno e quello esterno, e si apre nella cute in prossimità del margine anale;
- **transfinterica** (25%), se attraversa lo sfintere esterno;
- **soprasfinterica** (< 5%), quando il processo flogistico percorre lo

spazio intersfinterico in senso craniale e, dopo aver “scavalcato” la *pars profonda* dello sfintere esterno (m. pubo-rettale), si dirige verso la cute attraversando la fossa ischio-rettale;

- **extrasfinterica** (< 2%), quando l’orifizio interno si trova nel retto e il tragitto fistoloso attraversa i muscoli elevatori dell’ano e la fossa ischio-rettale senza rapporti con gli sfinteri anali (Fig. 30.16b). Quest’ultimo tipo di fistola generalmente non è di origine criptoghiandolare, ma piuttosto secondario a lesioni del retto (da corpo estraneo o iatrogene), o a patologia infiammatoria o neoplastica del retto o di altri organi pelvici.

A questi quattro tipi si aggiungono le fistole **sottomucose** (impropriamente dette intrasfinteriche), nelle quali non vi è attraversamento dell’apparato sfinteriale.

La complessità di una fistola è data non solo dai suoi rapporti con gli sfinteri, ma anche dalla possibile formazione di tragitti multipli e recessi a fondo cieco. Nel caso delle fistole transfinteriche, specialmente in quelle posteriori, è frequente la presenza di due tragitti fistolosi che si dirigono da entrambi i lati, abbracciando il canale anale con conformazione a “ferro di cavallo”.

In accordo con l’eziologia, l’anamnesi solitamente rivela in questi pazienti il drenaggio spontaneo o chirurgico di un ascesso. I sintomi più frequenti sono l’intermittente escrezione dall’orifizio esterno di materiale purulento misto a tracce di sangue e la sensazione di fastidio doloroso durante l’evacuazione.

L’orifizio esterno è quasi sempre visibile ed è spesso circondato da cute iperemica o da un bottone di granulazione. La spremitura della cute circostante provoca spesso la fuoriuscita di pus o di materiale sieroso-ematico. Nelle fistole più superficiali il tragitto può essere palpato come un cordone fibroso diretto verso l’ano.

Spesso, ma non sempre, l’esplorazione rettale e l’anoscopia consentono di apprezzare l’orifizio interno come una piccola area di depressione della mucosa in corrispondenza della linea dentata.

In base alla legge di Goodsall, che peraltro ha dimostrato avere molte eccezioni, quando l’orifizio esterno si trova nei quadranti posteriori, la fistola corrispondente ha un decorso arcuato con orifizio interno situato posteriormente sulla linea mediana; quando invece l’orifizio esterno si trova nei quadranti anteriori, la fistola segue un percorso rettilineo e origina dalla cripta più vicina (Fig. 30.20).

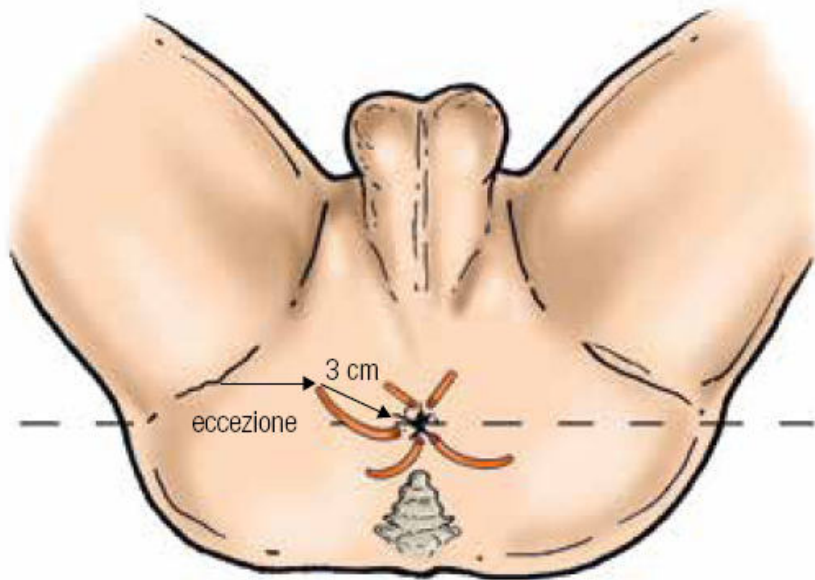


**Fig. 30.20.** Legge di Goodsall. N.B.: se l'orifizio esterno si trova nell'emisfero anteriore, ma a più di 3 cm dal margine anale, è verosimile che la fistola corrispondente origini da un orifizio interno posteriore.

Per la corretta terapia della fistola anale è indispensabile conoscerne l'esatta definizione anatomica e identificare l'orifizio interno che la sostiene. Oltre all'esame obiettivo, a questo scopo può essere molto utile l'ecografia endoanale, che consente una corretta definizione morfologica in circa il 90% dei casi. L'identificazione dell'orifizio interno è possibile nella quasi totalità dei casi se si adotta l'accorgimento di iniettare acqua ossigenata attraverso l'orifizio esterno. Questa diffonde rapidamente lungo la fistola ed è un ottimo mezzo di contrasto ecografico. L'accuratezza dell'ecografia è massima per le fistole inter- e transfinteriche, mentre in quelle complesse e con estensione verso i piani profondi si ottengono maggiori informazioni con la RM.

Nella valutazione preoperatoria la manometria ano-rettale consente di valutare la funzionalità degli sfinteri.

La terapia si propone di eliminare il focolaio infettivo, di prevenire la recidiva e di preservare la funzione sfinteriale.

Nelle fistole inter- o transfinteriche basse, e in presenza di un apparato sfinteriale normofunzionante, questi risultati possono essere ottenuti con la sezione dei tessuti e delle fibre muscolari lungo l'intero tragitto fistoloso che, una volta aperto e cruentato, è lasciato guarire per seconda intenzione dalla profondità verso la superficie (**fistulotomia** o **messa a piatto**) (Fig. 30.21). L'asportazione completa del tramite fistoloso (**fistulectomia**), oltre a non garantire maggiori probabilità di successo, è gravata da tempi di guarigione più lunghi e da un maggiore rischio di



incontinenza, e pertanto non è consigliata.



**Fig. 30.21.** (a) Fistola anale intersfinterica specillata; (b) messa a piatto con escissione completa dell'orifizio esterno, in considerazione del suo aspetto "proliferativo".

Nel caso in cui l'interessamento dell'apparato sfinteriale sia significativo (fistola transfinterica medio-alta o soprasfinterica) e ogni qual volta si ritenga che una sezione muscolare immediata possa compromettere la continenza anale, è opportuno optare per una terapia in due tempi: inizialmente si mette a piatto la porzione extrasfinterica della fistola e in quella transfinterica si posiziona un *setone* (filo di seta o di altro materiale) a circondare le fibre muscolari. Il setone garantisce un drenaggio prolungato del processo infettivo e determina la contemporanea formazione di fenomeni fibrotici che, al momento della messa a piatto definitiva (eseguita dopo un periodo variabile da poche settimane ad alcuni mesi), riducono il rischio di un'eccessiva retrazione delle fibre muscolari sfinteriali.

Le fistole sopra- ed extrasfinteriche possono essere trattate con un *lembo di avanzamento ano-rettale*, che prevede la creazione di un lembo di parete comprendente mucosa, sottomucosa e parte delle fibre muscolari, e il suo avanzamento in modo da coprire la sede dell'orifizio interno, dopo che lo stesso sia stato oblitterato con punti riassorbibili. Nello stesso intervento, l'orifizio esterno viene ampliato e il tragitto cruentato, in modo che la fistola possa drenare verso l'esterno senza più essere rifornita. I vantaggi di questo intervento sono una riduzione dei tempi di guarigione e del rischio di incontinenza. La metodica è tuttavia complessa e ha percentuali di successo non superiori a due terzi dei casi. Un'ulteriore possibilità di terapia consiste nell'oblitterare il tragitto fistoloso introducendovi dei collanti biologici, come la *colla di fibrina*, o dei plug di materiale protesico biologico, ovvero nella coartazione dei tessuti con l'impiego di energia laser. Si tratta di tecniche semplici, ma con risultati che dipendono dalle caratteristiche anatomiche e cliniche della fistola.

La complicità principale della chirurgia per fistola è rappresentata dall'incontinenza, l'incidenza e la gravità della quale risultano ovviamente correlate alla complessità del quadro anatomico-patologico. Nella maggior parte dei casi si tratta di incontinenza minore (dal 18 al 52% dei pazienti trattati), mentre l'esito in

incontinenza maggiore è riportato intorno al 7%. Per motivi vari, tra cui l'incapacità anatomico-chirurgica di identificare il percorso completo della fistola, in una percentuale che varia tra lo 0 e il 20% dei casi operati può osservarsi una recidiva (persistenza) della fistola.

## Situazioni particolari

■ **Ascessi/fistole nella malattia di Crohn:** circa un terzo dei pazienti affetti da malattia di Crohn presenta un coinvolgimento anale/perianale e in due terzi di questi casi la sintomatologia perianale precede quella intestinale. È quindi importante sospettare una possibile eziologia legata a quella malattia in presenza di fistole multiple e complesse, in particolare se associate a edema delle pliche muco-cutanee, lesioni ragadiformi asintomatiche e/o in sede atipica, ulcerazioni e substenosi ano-rettali.

In caso di localizzazione perianale della malattia di Crohn, la terapia dovrebbe essere quanto più possibile conservativa e limitata al drenaggio (eventualmente con setone) di raccolte ascessuali sintomatiche. Nei casi complessi e sintomatici deve essere considerata l'opportunità di una terapia aggressiva medica (farmaci immunosoppressori e modulatori biologici) e chirurgica ([Fig. 30.22](#)).



**Fig. 30.22.** Malattia di Crohn a localizzazione perianale: multipli ascessi e tramiti fistolosi complessi.

■ **Fistola anale e carcinoma:** la fistola anale è una patologia benigna. Tuttavia sono stati descritti, seppur molto raramente, casi di adenocarcinoma insorti su fistola, in pazienti portatori di patologia suppurativa da lunga data. Una teoria attribuisce all'infiammazione cronica il ruolo di potenziale stimolo proliferativo sulla ghiandola anale. Tenendo in conto questa evenienza, è consigliabile di principio l'esame istologico del tratto fistoloso asportato.

### **Fistola retto-vaginale**

È una fistola che mette in comunicazione il retto, o il canale anale, con la vagina ([Fig. 30.23](#)).



**Fig. 30.23.** Fistola retto-vaginale: il dito introdotto nel retto dimostra un'ampia comunicazione con la parete posteriore della vagina.

Nella maggior parte dei casi è secondaria a trauma, ostetrico o chirurgico, oppure a radioterapia. Ulteriori possibili cause sono, tra le altre:

- le malattie infiammatorie croniche intestinali;
- le neoplasie del retto o della cervice uterina;
- l'estensione di un processo fistoloso criptogenetico transfinterico.

Una fistola retto-vaginale può anche essere di natura congenita,



solitamente associata a imperforazione anale.

In base alla sede, le fistole retto-vaginali vengono distinte in basse, medie o alte. Le prime (in realtà, ano-vaginali), quasi sempre di natura ostetrica, sono le più frequenti.

Il sintomo più frequente è il passaggio in vagina di aria o feci liquide. Completano il quadro secrezioni vaginali maleodoranti e vaginiti ricorrenti.

La diagnosi avviene mediante esplorazione rettale e vaginale, anoscopia e, soprattutto, colposcopia. Nei casi dubbi è possibile svelare anche un sottile tragitto praticando alla paziente un piccolo clisma con acqua ossigenata: la schiuma che essa produce sarà visibile in vagina e consentirà di identificare la sede dell'orifizio. Il tragitto fistoloso può essere inoltre visualizzato preferibilmente mediante ecografia endorettale o anche con vaginogramma o clisma opaco. Nella ricerca dell'eziologia della fistola possono essere indicati ulteriori accertamenti selettivi.

La terapia dipende dalla sede della fistola. Nelle fistole medio-basse la riparazione può avvenire per via transanale, transvaginale o transperineale. L'intervento transanale consiste nel chiudere l'orifizio fistoloso rettale e coprirlo con un lembo di avanzamento della mucosa rettale (Fig. 30.24). Nelle fistole alte è solitamente necessaria una resezione rettale per via addominale con anastomosi colo-anale. Nei casi complessi è consigliabile far precedere la riparazione da una derivazione intestinale temporanea.

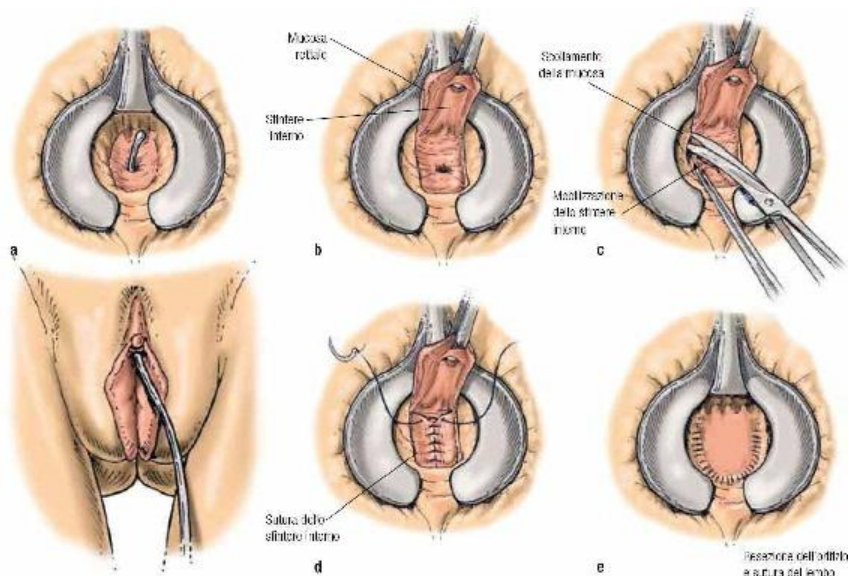


**Fig. 30.24.** Fistola retto-vaginale trattata con lembo di avanzamento transrettale. (a) Identificazione della fistola; (b) si scolpisce un lembo di mucosa-sottomucosa e fibre dello sfintere interno; (c) mobilizzazione laterale per favorire l'avanzamento

del lembo; (d) asportazione del tragitto fistoloso e sutura del setto retto-vaginale; (e) avanzamento del lembo, escissione dell'area comprendente l'orifizio e sutura del lembo. L'orifizio sul versante vaginale viene lasciato aperto per favorire il drenaggio di eventuali secrezioni.

## Suppurazioni della cute perianale/perineale

---

### Idrosadenite suppurativa e cisti sebacea suppurata

Si tratta di una patologia del sottocute comune a molti altri distretti dell'organismo, che può manifestarsi anche nella regione perineale, in questo caso simulando il quadro di un ascesso anale.

La terapia, nella fase acuta, consiste nella semplice incisione e drenaggio. L'esame colturale del pus dimostrerà la natura stafilococcica della suppurazione e l'assenza dei microrganismi intestinali tipici dell'ascesso anale (*E. coli*, *Bacteroides* ecc.).

### Sinus pilonidalis

Il *sinus pilonidalis* è un processo infiammatorio cronico caratterizzato dalla presenza di una cavità, unica o multipla, contenente peli e detriti cellulari, che generalmente si ramifica nel sottocutaneo determinando la comparsa di ascessi e tragitti fistolosi.

Sono presenti uno o più orifizi cutanei che hanno un aspetto caratteristico perché la cute si invagina a rivestirne lo sbocco e perché spesso da essi si affacciano ciuffi di peli (Fig. 30.25). La sede tipica di questa patologia è la regione sacrale, con gli orifizi situati nel solco intergluteo ad almeno 4-8 cm dall'ano. Nella maggior parte dei casi il processo flogistico è diretto cranialmente. Tuttavia non è infrequente (circa 7%) una localizzazione perianale che ne rende difficile la diagnosi differenziale con la fistola anale. Seppur raramente, sono stati segnalati *sinus* in altre regioni del corpo.

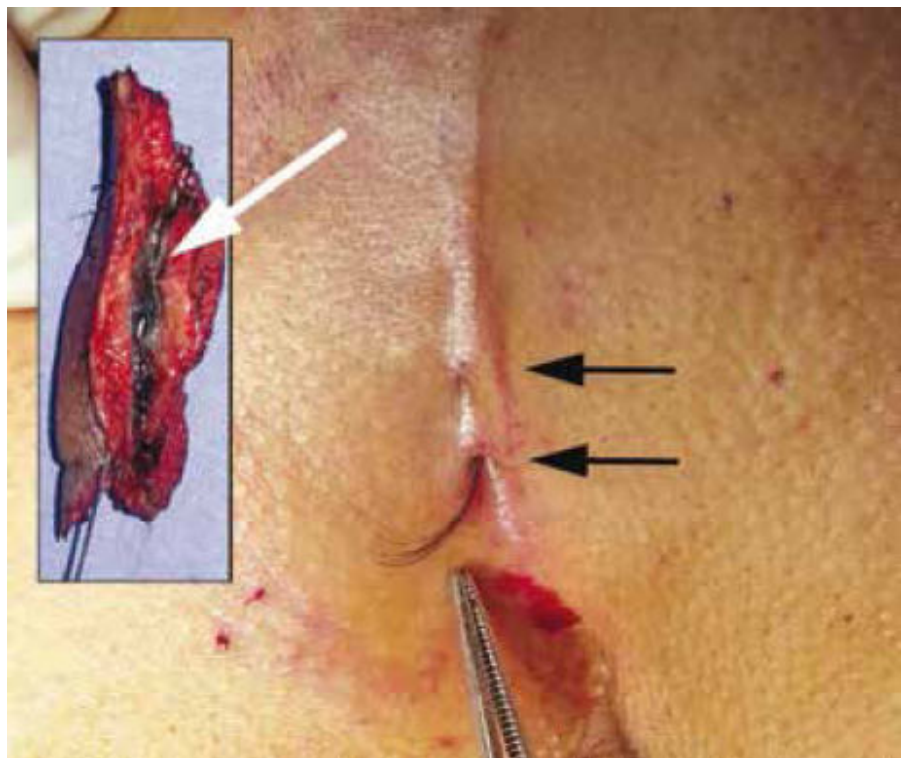


**Fig. 30.25.** Orifizi mediani (frecche nere), di cui uno centrato da ciuffo di peli. Nel riquadro il pezzo operatorio nel quale si evidenzia l'ascesso cronico (freccia bianca).

È un'affezione frequente, quasi esclusiva della razza bianca, con netta prevalenza del sesso maschile e della seconda e terza decade di vita.

Se in passato tale lesione era considerata di natura congenita, attualmente molti elementi conoscitivi fanno ritenere che si tratti di una reazione cronica da corpo estraneo dovuta alla penetrazione di frammenti di peli nel tessuto sottocutaneo. Fattori anatomico-costituzionali, quali una maggiore profondità del solco intergluteo, un eccessivo sviluppo pilifero e un'ipersecrezione di sebo, sono considerati predisponenti sia per la formazione del *sinus* sia per la comparsa di recidive postoperatorie. È probabile che giochino un ruolo importante gli ormoni sessuali, dal momento che questa patologia è pressoché assente prima della pubertà e tende a risolversi spontaneamente dopo i 40 anni.

Il *sinus* può rimanere silente per un lungo periodo o per tutta la vita, oppure manifestarsi con senso di fastidio in regione sacrale associato a episodi ricorrenti di secrezione siero-ematica di modesta entità. Più frequentemente, però, in seguito all'ostruzione degli orifizi fistolosi, il processo va incontro ad ascessualizzazione acuta, con comparsa di una tumefazione tesa e vivamente dolente (Fig. 30.26) che, a volte, forma

tragitti secondari aprendosi spontaneamente in sede paramediana e, altre volte, richiede l'incisione chirurgica.



**Fig. 30.26.** Multipli orifici mediani (frecce nere). Ascesso paramediano destro (freccia bianca).

L'obiettività clinica è di solito sufficiente per la diagnosi; è patognomonico il riscontro di ciuffi di peli fuoriuscenti dagli orifici (Fig. 30.24). È comunque sempre raccomandabile eseguire un accurato esame del perineo e un'esplorazione rettale per escludere la possibilità di ascesso/fistola anale. Nei casi dubbi può essere utile l'ecografia endoanale.

Nella fase acuta, la terapia più appropriata è l'incisione cutanea per drenare l'ascesso. Questo risolve la sintomatologia acuta nel 100% dei casi e rappresenta il trattamento definitivo in circa il 60% dei casi.

Nelle forme croniche sintomatiche talora il quadro si risolve dopo pulizia degli orifici fistolosi o dopo la loro cauterizzazione con fenolo, l'iniezione di colla di fibrina (o materiale biologico), oppure dopo messa a piatto.

Tuttavia, nella maggior parte dei casi, la terapia più efficace è l'intervento chirurgico "radicale", che preveda cioè l'asportazione completa della lesione. Gli interventi utilizzabili sono molto numerosi, perché nessuno di essi soddisfa allo stesso tempo la richiesta di semplicità, rapida guarigione e assenza di recidiva.

I metodi impiegati si suddividono in due categorie: quelli che dopo l'exeresi suturano il cavo residuo (metodi chiusi e plastiche) e quelli che lo lasciano guarire

per seconda intenzione (metodi aperti). Un intervento di compromesso tra le due metodiche consiste nell'asportazione "minima" degli orifizi presenti sulla linea mediana e nella loro sutura, seguita dall'incisione cutanea al di sopra dell'estensione paramediana del processo, che è invece lasciata guarire per seconda intenzione. Questa metodica, evitando grandi perdite di tessuto, consente una guarigione in tempi ridotti.

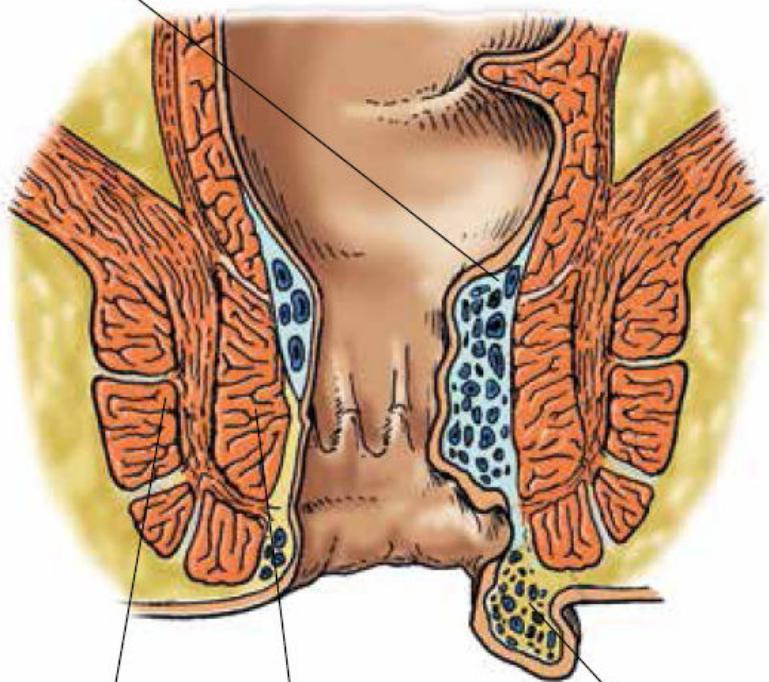
Gli interventi di chirurgia plastica prevedono l'elisione del cavo residuo mediante un lembo per scorrimento (il più semplice), per rotazione o per trasposizione (plastica a Z, a W, lembo romboidale, lembo V-Y). Il vantaggio di queste procedure è che la linea di sutura non risulta sotto tensione, non cade sulla linea mediana e modifica i fattori anatomici ritenuti predisponenti alla recidiva. Lo svantaggio consiste nella loro durata e complessità.

## Malattia emorroidaria

Le emorroidi sono "cuscinetti" muco-vascolari, costituiti quindi da mucosa, sottomucosa e tessuto vascolare, che fanno parte, solitamente in numero di tre, della normale anatomia della parete del canale anale. È verosimile che la loro protrusione spugnosa nel lume viscerale contribuisca al mantenimento della continenza e alla protezione dell'apparato sfinteriale nel corso della defecazione. La componente vascolare presente in tali cuscinetti è priva di muscolatura propria ed è quindi di natura sinusoidale e non venosa, come tradizionalmente ritenuto. A conferma di ciò, il sanguinamento che consegue alla lesione di tali sinusoidi, per la sua provenienza arteriolare (presinusoidale), è caratteristicamente rosso vivo.

Nel linguaggio corrente, anche medico, con il termine **emorroidi** ci si riferisce, invece, alla **malattia emorroidaria**, e cioè alla sindrome che consegue al deterioramento della normale situazione anatomica sopra descritta (Figg. 30.27, 30.28).

Emorroidi  
interne



Sfintere esterno

Sfintere interno

Emorroidi esterne

**Fig. 30.27.** Emorroidi interne ed esterne.



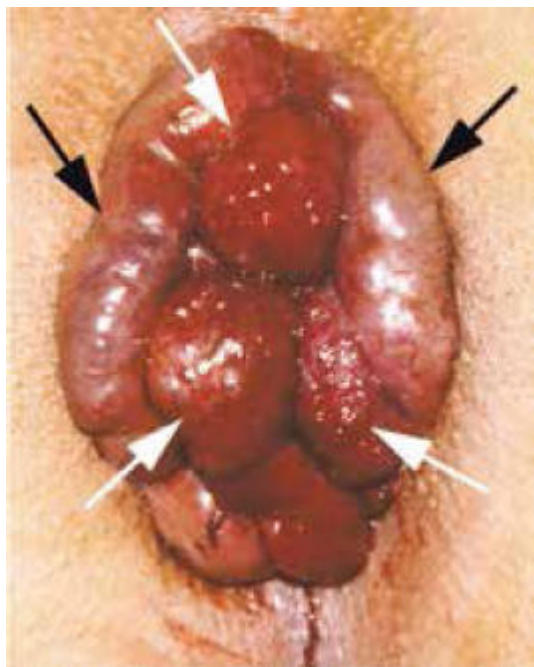


**Fig. 30.28.** Emorroidi interne nelle sedi tipiche (freccie bianche) associate a emorroidi esterne (freccie nere).

È questa la condizione patologica ano-rettale benigna più frequentemente diagnosticata, e anche autodiagnosticata dal paziente, che, nella grande maggioranza dei casi, rivolgendosi al proctologo ritiene che le emorroidi siano la causa dei propri sintomi, qualunque sia la natura dell'affezione che verrà poi effettivamente riscontrata. Si valuta che, nei Paesi industrializzati, più del 60% della popolazione oltre i 40 anni abbia avuto o avrà, in qualche misura, sintomi riferibili alle emorroidi.

È tale la frequenza con cui questa situazione, da sempre, affligge il genere umano, senza differenze di sesso o classe sociale, che si è creduto di individuarne il motivo nella stessa acquisizione della stazione eretta. In realtà, nonostante si tratti di una patologia così comune, i fattori eziologici e i meccanismi con cui si giunge a quel deterioramento anatomo-funzionale emorroidario che produce i sintomi della malattia non sono del tutto chiariti. Sono ritenute favorevoli tutte le condizioni nelle quali si esercita un'eccessiva e abituale pressione sulle strutture pelviche, come la stipsi associata a sforzo defecatorio, la gravidanza e soprattutto il periodo del parto, la presenza di masse endopelviche. Data però la grande diffusione delle emorroidi, altri fattori dovrebbero essere in qualche modo responsabili; per lo stesso motivo è difficile attribuire un reale peso

alla familiarità, che pure è dimostrabile in circa la metà dei pazienti. La malattia emorroidaria ha una tendenza evolutiva, che segue il progressivo peggioramento della situazione anatomica delle due strutture coinvolte, e cioè il cuscinetto emorroidario interno (le emorroidi interne), situato nel canale anale, e il plesso muco-vascolare esterno (le emorroidi esterne), presente alla giunzione muco-cutanea dell'ano (Fig. 30.28). A carico del primo sembra esercitarsi, inizialmente, una pressione che porta alla sua congestione e a un'ipertrofia del cuscinetto stesso; il progressivo aumento di questa sovrabbondanza tissutale, in cui in taluni casi prevale l'eccedenza di mucosa e in altri di tessuto vascolare, porta progressivamente al crollo del cuscinetto, con conseguente prolasso e dislocamento in basso della mucosa retto-anale (Fig. 30.29). Anche il plesso esterno può tumefarsi, per congestione propria, ma più probabilmente come conseguenza della discesa della mucosa del canale anale (Fig. 30.30). In una situazione stabilmente deteriorata possono insorgere episodi acuti, scatenati da un ostacolo al ritorno venoso con conseguente edema ed eventualmente trombosi all'interno del plesso emorroidario (Fig. 30.30).



### Componente interna

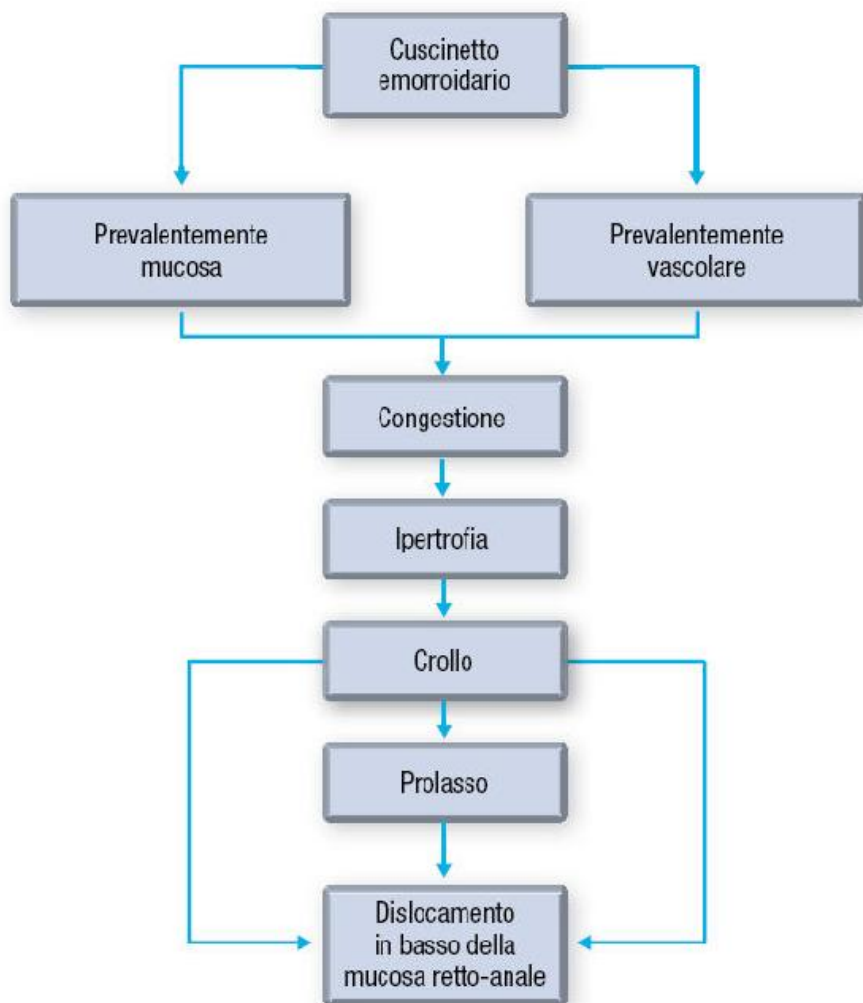


**Fig. 30.29.** Possibile evoluzione della componente emorroidaria interna: "emorroidi interne".

### Componente esterna

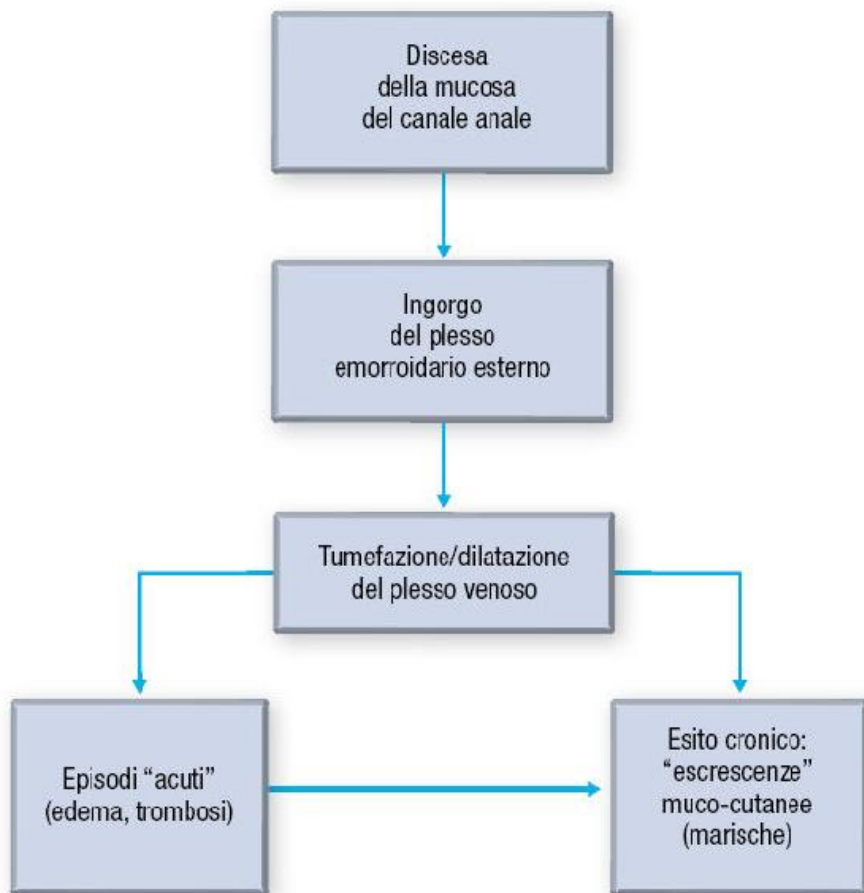


**Fig. 30.30.** Possibile evoluzione della componente emorroidaria esterna: "emorroidi esterne".

Come esito di questa situazione, particolarmente dolorosa per il paziente, residuano pliche muco-cutanee ridondanti e flaccide, chiamate marishe.

Come si è detto, il tessuto emorroidario è solitamente classificato in interno ed esterno.

Le emorroidi interne, ricoperte da epitelio colonnare o transizionale, sono situate prossimamente alla linea dentata e subiscono un deterioramento progressivo, cui corrispondono quattro successivi gradi evolutivi:

- I grado: le emorroidi restano all'interno del canale anale;
- II grado: le emorroidi prolassano dall'ano a seguito dello sforzo defecatorio, ma al termine si riposizionano spontaneamente;
- III grado: le emorroidi prolassano e devono essere riportate

manualmente all'interno (Fig. 30.32a);

- IV grado: le emorroidi sono stabilmente prolassate all'esterno e non possono essere ridotte nel canale anale (vedi oltre, Fig. 30.39a).

Le emorroidi esterne, ricoperte dall'epitelio squamoso modificato dell'anoderma, sono situate nella parte più distale del canale anale, alla giunzione muco-cutanea. Per effetto di sforzi, fisici o defecatori, possono congestionarsi e dare luogo a tumefazioni edematose, nel cui contesto la componente vascolare può andare incontro a trombosi (Fig. 30.31).



**Fig. 30.31.** Nodulo emorroidario trombizzato.

La storia della malattia emorroidaria solitamente ha un lungo decorso, inizialmente con lunghi intervalli asintomatici, che diventano via via sempre più brevi con il progredire della malattia stessa. I sintomi, che almeno in parte variano a seconda del grado di sviluppo delle emorroidi, possono non differire da quelli provocati da malattie retto-anali di maggiore gravità e devono pertanto essere obbligatoriamente valutati con un'attenta anamnesi e con l'esame obiettivo ed endoscopico. Il sintomo più frequente è la proctorragia, con emissione di sangue rosso vivo nella tazza del water, spesso in quantità abbondante, tipicamente al momento della defecazione, dopo il passaggio delle feci (Tab. 30.3). L'emorragia si arresta spontaneamente e in breve tempo, ma è tuttavia un elemento che allarma solitamente il paziente e rappresenta quindi, fortunatamente,

il motivo per ricorrere alla visita medica. Altri sintomi, anch'essi causati di per sé dalle emorroidi, sono: sensazione di fastidio o di peso anale, solitamente per la congestione del plesso esterno; perdita di muco e/o sierosità, per la discesa di mucosa retto-anale secernente, con conseguente macerazione della cute perianale ("ano umido"), prurito, lesioni da grattamento, che favoriscono sovrapposizioni fungine o parassitarie. Le emorroidi di per sé non provocano dolore, se non quando complicate da edema e trombosi. Queste ultime situazioni, infatti, si verificano a carico delle emorroidi esterne, coperte dall'anoderma, riccamente innervato da fibre somatiche sensibili agli stimoli dolorifici, tattili, tensivi e termici.

**Tab. 30.3.** Possibili quadri clinici nella patologia emorroidaria.

### **Sintomi delle emorroidi non complicate**

#### *Causati dalle stesse emorroidi*

- Sanguinamento
  - Postdefecatorio immediato
  - Rosso vivo
  - Autolimitante in breve tempo
- Perdita di muco e/o sierosità, "ano umido"
- Prurito

#### *Causati dall'ingombro nel canale anale*

- Sintomi di ostruita defecazione
  - Senso di incompleta evacuazione
  - Stimolo a evacuazioni ripetute ma con scarsa quantità di feci

#### *Da associate anormalità anatomico-funzionali*

- Intussuscezione interna del retto
- Rettocele
- Sindrome del perineo discendente

I pazienti affetti da malattia emorroidaria si lamentano con una certa frequenza di disturbi funzionali, quali sensazione di ostacolo, di incompleto svuotamento, di frequente necessità di evacuare quantità minime di feci o di falso stimolo. Si tratta di modificazioni dell'attività defecatoria che possono derivare sia dall'eccedenza di mucosa nel canale anale, che può causare sintomi di ostruita defecazione, sia dalla possibile coesistenza di altre situazioni patologiche, di per sé potenzialmente sintomatiche, come l'intussuscezione interna, il rettocele, la discesa del perineo.

La diagnosi nasce da un accurato esame clinico. È inaccettabile che sia formulata una diagnosi di emorroidi e siano prescritte cure sulla sola scorta della storia riferita dal paziente, senza che questi sia stato visitato. È indispensabile verificare con un esame obiettivo ano-rettale completo (comprendente la proctoscopia) la presenza di un quadro emorroidario che giustifichi i sintomi. L'esame endoscopico, almeno del sigma e del retto, è obbligatorio per escludere una

patologia infiammatoria o neoplastica, nel caso il paziente riferisca sanguinamento o presenti segni laboratoristici di anemia.

La sola presenza di emorroidi, in assenza di sintomi, non rappresenta un'indicazione a particolari terapie, se non quello di aggiungere fibre alla dieta, per migliorare eventuali condizioni di stipsi o di sforzo defecatorio. Le emorroidi sintomatiche di I grado possono essere trattate conservativamente con semplice regime igienico-dietetico o, nel caso di frequente emorragia, con legatura elastica o altro metodo di fissazione (fotocoagulazione con raggi infrarossi o laser, iniezioni sclerosanti).

La legatura è una procedura molto utilizzata nella terapia ambulatoriale delle emorroidi interne di I e II grado, talvolta di III grado iniziale, e consiste nel posizionamento di uno o più elastici di gomma alla base di uno o più gruppi emorroidari. La parte di mucosa strozzata dall'elastico va incontro a necrosi, cade e viene eliminata; in quella sede si crea una cicatrice che favorisce la solidarizzazione della mucosa alla parete del canale anale. Questa metodica, che può essere ripetuta più volte fino a eliminare i sintomi, è generalmente ben tollerata e gravata da complicanze non frequenti e solitamente facilmente controllabili. Una buona percentuale di pazienti trattati in questo modo non necessita in seguito di ulteriori terapie. Le emorroidi di III e IV grado si accompagnano a un quadro clinico che richiede solitamente una risoluzione chirurgica. Le procedure oggi disponibili sono l'*emorroidectomia*, che asporta i gruppi emorroidari e l'eccesso di mucosa prolassata, e altri interventi cosiddetti "conservativi", nei quali il tessuto emorroidario non viene asportato.

L'**emorroidectomia**, sia pure con varianti di tecnica, consiste nella resezione in sequenza dei gruppi emorroidari, solitamente in numero di tre, distaccandoli dal piano sottomucoso fino a raggiungere il loro apice nel canale anale (Fig. 30.32).



**Fig. 30.32.** (a) Emorroidi di terzo grado nelle sedi tipiche; (b) aspetto dopo emorroidectomia secondo Milligan e Morgan.

Questo intervento, descritto originariamente da Milligan e Morgan nel 1937, è stato impiegato fino a oggi come prima scelta, sia pure con modificazioni e affinamenti di tecnica nel corso degli anni, per i buoni risultati definitivi nella risoluzione dei sintomi. Il suo principale inconveniente è rappresentato dal dolore postoperatorio, legato alla presenza di ferite in una sede particolarmente sensibile come l'anoderma. La cattiva fama del decorso doloroso postemorroidectomia si è diffusa così capillarmente da rappresentare per ogni potenziale paziente un formidabile

elemento di condizionamento contrario all'intervento, anche oggi che tecniche più raffinate e una gestione farmacologica più efficace ne consentono un miglior controllo rispetto al passato.

Negli ultimi anni è stata introdotta l'**emorroidopessi** con suturatrice circolare, conosciuta anche come intervento di Longo. In questo intervento lo strumento, introdotto per via transanale, seziona un anello di mucosa al di sopra della linea dentata e ne sutura i margini distale e prossimale con una corona di graffette metalliche. In tale modo viene asportato un cilindro di eccedenza mucosa e le emorroidi risultano riposizionate nella loro sede naturale nel canale anale. Un altro intervento "conservativo", che trova la principale indicazione nei casi a prevalente componente vascolare, è rappresentato dalla dearterializzazione emorroidaria

transanale (THD®). Questo consiste nella legatura Doppler-guidata delle terminazioni sottomucose delle arterie emorroidarie (in genere 6), determinando in tal modo una riduzione volumetrica dei cuscinetti emorroidari e la risoluzione del principale sintomo. In genere questo intervento viene completato eseguendo anche una pessia della mucosa in eccesso.

Tali interventi si sono dimostrati significativamente meno dolorosi nell'immediato periodo postoperatorio rispetto all'emorroidectomia tradizionale. Come dato negativo, però, si deve rilevare che, nel caso dell'emorroidopessi con suturatrice, sono state riportate sequele funzionali a volte invalidanti, come tenesmo e dolore anale, che hanno richiesto nuove procedure terapeutiche, nonché altre complicanze, rare ma non eccezionali. In aggiunta, non è chiarito il destino della componente emorroidaria esterna, che con queste metodiche non viene eliminata. Da una recente analisi dei risultati riportati in letteratura sulle diverse forme di terapia della malattia emorroidaria, è risultato che le nuove metodiche cosiddette "conservative" sono penalizzate da una maggiore probabilità di recidiva nel medio-lungo termine rispetto all'emorroidectomia classica, che continua a essere quindi considerata nella maggior parte dei casi l'intervento di scelta.

## Ragade anale

La ragade anale è una soluzione di continuo nell'epitelio squamoso del canale anale, di forma tipicamente ovalare, ad asse maggiore cranio-caudale, situata poco al di sopra della giunzione muco-cutanea. In circa l'80% dei casi la sede della ragade è la linea mediana posteriore (Fig. 30.33a).

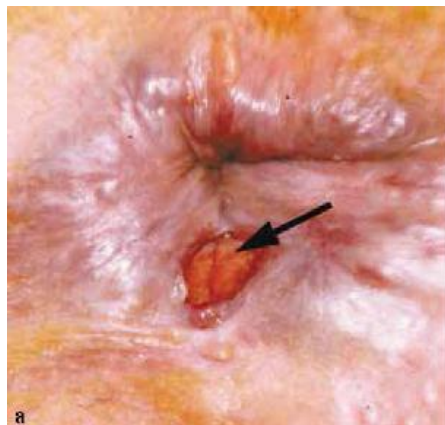


**Fig. 30.33.** Ragade anale cronica della commissura posteriore. Nel fondo è possibile osservare le fibre dello sfintere interno (freccia); (b) rappresentazione della sede della ragade in base alla sua eziologia.

Meno frequentemente la sede è la linea mediana anteriore o entrambe queste sedi contemporaneamente; ancora più raramente, gli altri quadranti anali. La localizzazione della ragade si correla, in linea di massima, con la sua eziologia (Fig. 30.33b). La ragade tipica è, infatti, idiopatica, non associata quindi ad altra patologia colo-rettale o sistemica. Lesioni ragadiformi possono osservarsi, molto meno frequentemente, come epifenomeno di una malattia principale, come in corso di malattia di Crohn, colite ulcerosa, tubercolosi, sifilide, neoplasie, patologia HIV-correlata.

La ragade anale, nella forma cosiddetta idiopatica, è un problema proctologico molto comune (15% delle visite per sintomi ano-rettali). È causa di una sensazione di fastidio doloroso scatenata dalla defecazione, durante la quale il paziente avverte la presenza di una ferita in prossimità dell'ano, che perdura per alcune ore. La sintomatologia ha tendenza alla periodicità, con episodi di particolare esacerbazione del dolore, correlato a uno stato di spasticità – di possibile natura ischemica – dello sfintere interno, che si trova a essere il pavimento della ragade. In questa circostanza il dolore diventa insostenibile e il paziente ne è drammaticamente condizionato nella sua vita quotidiana. Questa sintomatologia dolorosa è tipicamente l'espressione della riacutizzazione di una lesione che ormai si è cronicizzata, con scarsa tendenza alla spontanea guarigione anatomica.

L'insorgenza di una ragade anale è spesso correlabile ad alterazioni occasionali nell'atto defecatorio, come episodi di particolare difficoltà a evacuare feci di consistenza aumentata o, al contrario, di diarrea. La grande propensione a svilupparsi in sede mediana posteriore è

attribuita a una debolezza strutturale, o ad alterazioni nell'innervazione e nella vascolarizzazione, o a una non uniforme distribuzione delle forze esercitate nella defecazione a carico di quella sede. Lo sfintere interno, che per la presenza della ragade risulta scoperto, privo della protezione dell'epitelio del canale anale, entra in uno stato spastico – esacerbato da qualunque stimolo, come il passaggio delle feci o l'esplorazione digitale – che si traduce nell'ipertono doloroso caratteristico della sintomatologia e dell'esame clinico e manometrico. Lo stato di contrattura dello sfintere interno, sostenuto dal persistere dello stato irritativo, promuove la continua trazione sui margini della ferita, ostacolandone la guarigione. Per tale motivo, i provvedimenti terapeutici basati sulla risoluzione dell'ipertono sfinteriale risultano anche i più efficaci nel favorire la guarigione della ragade cronica.

La diagnosi di ragade anale può essere posta con grande attendibilità già dopo una precisa raccolta dell'anamnesi. Il paziente tipico, spesso un giovane adulto, si rivolge al medico riferendo una situazione dolorosa anale, accompagnata dalla sensazione di avvertire come un taglio al passaggio delle feci, sempre correlata all'atto della defecazione, intensa particolarmente al termine della medesima, che si protrae per alcune ore. L'origine dell'episodio è spesso correlato ad alterazioni dell'alvo, feci particolarmente solide o, al contrario, diarrea.

Nel periodo doloroso postdefecatorio il paziente riferisce solitamente uno spasmo ovvero una sensazione di trafittura, come se fossero presenti tanti spilli, nella sede della ferita. È frequente il rilievo di una minima emissione di sangue, solitamente una stria rossa nel cilindro fecale o nella carta igienica. Questa storia, che solitamente il paziente autodiagnostica come correlata a emorroidi, è in genere sufficiente per fare una diagnosi corretta di ragade. In questo caso è opportuno affrontare l'esame proctologico con molta delicatezza, dapprima divaricando gentilmente in senso laterale la regione perineale per dispiegare la giunzione muco-cutanea e mettendo quindi in evidenza la ragade, subito all'interno dell'ano (Fig. 30.34).





**Fig. 30.34.** La ragade (freccia) compare solo a seguito del dispiegamento delle pliche muco-cutanee.

La ricerca della ragade è facilitata dall'eventuale presenza, in sede più esterna a essa, di una plica muco-cutanea esuberante, detta appunto “emorroide sentinella”. Confermata con l'ispezione la presenza della

ragade, l'esplorazione digitale, ugualmente molto delicata, metterà in evidenza uno stato di ipertono, a volte così marcato da non consentirne l'esecuzione stessa.

Per lo stesso motivo, nella fase di acuzie, la proctoscopia può essere impraticabile, rendendo quindi necessario procedere all'esame in anestesia.

L'esame endoscopico permette di evidenziare la ragade e, frequentemente, una lesione fibropapillomatosa (papilla ipertrofica di natura infiammatoria), a monte della medesima, oltre che di escludere altra patologia.

La terapia della ragade idiopatica dipende dalla gravità della sintomatologia, dalle caratteristiche della ragade e dal risultato di eventuali precedenti cure. La maggior parte delle ragadi di recente insorgenza e caratterizzate da sintomi di media intensità risponde alla terapia conservativa. Questa consiste in misure di igiene locale, nella pratica di semicupi tiepidi e nell'assunzione di integratori alimentari con attività idratante fecale (fibre, crusca, psyllium) e, se la sintomatologia dolorosa lo consente, nell'impiego di dilatatori anali. Nel caso di insuccesso di tale regime, sono stati sperimentati provvedimenti potenzialmente in grado di ridurre temporaneamente il tono basale dello sfintere interno: pomate a base di nitroglicerina o di calcioantagonisti, associate o meno ad anestetici, e iniezioni intersfinteriche di tossina botulinica (BTX). I risultati sono solo parzialmente soddisfacenti (in alcuni studi non superiori al placebo): in generale, per l'alta percentuale di recidiva, in alcuni casi per l'insorgenza di effetti collaterali (cefalea dopo applicazione dei nitroderivati), in altri per l'elevato costo (BTX).

La terapia più efficace nei casi con grave e incoercibile sintomatologia dolorosa e marcato ipertono sfinteriale, situazione tipica delle lesioni croniche riacutizzate, è rappresentata dalla sfinterotomia interna. Questo intervento consiste nella sezione, per un'estensione che può essere modulata da caso a caso, della parte più distale dello sfintere interno. La sezione, indipendentemente dalla sede della ragade, è solitamente praticata nella parte laterale sinistra dello sfintere e può eseguirsi sia con metodo aperto sia chiuso, sia in anestesia generale sia locoregionale o locale. L'inconveniente principale della procedura è il rischio, peraltro non frequente, di provocare un'incontinenza minore, solitamente transitoria. Nonostante ciò, è la metodica che offre la guarigione più rapida e duratura e perciò rappresenta il trattamento più efficace nei casi di ragade cronica e fortemente sintomatica refrattaria alle altre terapie.

In quei casi, molto meno frequenti, nei quali alla presenza di una ragade sintomatica non si associ un ipertono dello sfintere, che risulta invece normo-ipotonico, un'efficace opzione terapeutica è rappresentata dalla creazione di un lembo di cute perianale che viene avanzato a coprire il fondo della ragade stessa.

## Malattie funzionali

Viene accomunata sotto questo termine una serie di manifestazioni di alterata abitudine defecatoria che determinano una difficoltà evacuatoria o che si verificano in conseguenza di essa.

Sono condizioni in cui le cause della sintomatologia sono molteplici e

non sempre obiettivabili. Inoltre frequentemente si manifestano in individui con *habitus* ansioso-depressivo che mostrano un atteggiamento ossessivo verso il proprio intestino. D'altra parte è anche vero che spesso risulta difficile capire se la sintomatologia sia accentuata dalla personalità, oppure se quest'ultima sia cambiata in funzione della convivenza con una situazione frustrante che raramente viene presa in considerazione dal medico e che nella maggior parte dei casi non trova una risoluzione.

Di seguito verranno brevemente descritte alcune di queste condizioni.

### **Sindrome del pubo-rettale**

È una sindrome conseguente a un'incoordinazione motoria della fionda del pubo-rettale: la muscolatura si contrae in maniera paradossa ovvero è incapace di rilassarsi. Le risultanze di questa disfunzione sono l'aumento dell'angolo retto-ale e l'incapacità di inibire volontariamente la contrazione del pavimento pelvico.

Questa condizione, indicata anche con il termine di *anismi*, produce di conseguenza difficoltà defecatoria. A differenza di altre disfunzioni (per es. la sindrome da spasmo degli elevatori) non provoca una sintomatologia dolorosa. È frequentemente associata all'ulcera solitaria del retto.

Con l'esplorazione rettale sotto ponzamento è già possibile rilevare il mancato rilassamento della fionda, ma la diagnosi richiede la verifica manometrica ed elettromiografica. Un'ulteriore conferma può essere fornita dalla defecografia.

Essendo un'alterazione funzionale, la terapia di scelta consiste nel biofeedback, ovvero nella pratica di esercizi sfinteriali durante l'esame manometrico: in tale modo il paziente può valutare visivamente su un monitor il risultato dei suoi tentativi di rilassare la muscolatura pelvica.

In casi selezionati possono essere praticate iniezioni locali di tossina botulinica.

### **Dolore anale cronico idiopatico**

Con questo termine vengono indicate alcune sindromi, poco frequenti e mal definite, caratterizzate dal fatto che il paziente riferisce importante dolore perineale o pelvico, anche se non è possibile identificare alcuna alterazione organica. Si tratta spesso di pazienti ansiosi, depressi o sotto stress, che consultano i più svariati specialisti, senza mai giungere a una soluzione dei propri problemi.

■ **Sindrome da spasmo dei muscoli elevatori:** è caratterizzata da un dolore pelvico profondo di tipo continuo che il paziente localizza nel retto. Alcuni pazienti riferiscono anche una sensazione di ripienezza o di presenza di un corpo estraneo nel retto. Può essere secondaria ad

atteggiamenti posturali viziati, ma più verosimilmente è anch'essa correlata agli eccessivi e ripetuti sforzi che si hanno nella defecazione ostruita.

All'esame obiettivo del perineo è talvolta possibile avvertire una contrattura degli elevatori, la cui digitopressione rievoca la sintomatologia.

■ **Proctalgia fugace:** si intende la comparsa improvvisa di intensa sintomatologia dolorosa rettale o perineale che regredisce spontaneamente entro 15-30 minuti. È probabilmente dovuta a uno spasmo temporaneo degli elevatori. L'esame clinico è in genere negativo.

■ **Coccigodinia:** uno stato doloroso ano-rettale posteriore può essere secondario a patologia ortopedica o neurologica. In assenza di cause organiche evidenti, questa condizione è stata attribuita anche a un possibile spasmo della porzione pubo-coccigea dei muscoli elevatori. Il paziente, in questi casi, riferisce una sensazione di dolore urente, a volte irradiato alle natiche e alle cosce. Tipicamente, la sintomatologia è esacerbata nel passaggio dalla posizione seduta a quella eretta. Eseguendo l'esplorazione rettale, con la palpazione dei muscoli elevatori e la digitopressione del coccige si può riprodurre la sintomatologia dolorosa.

La diagnosi di dolore anale idiopatico è di esclusione e richiede pertanto l'esecuzione di numerosi esami, sia funzionali sia per immagini.

Purtroppo, non esiste una terapia specifica. Il paziente può trarre giovamento da semicupi tiepidi, da massaggi del perineo con creme miorilassanti, da terapia ansiolitica. Occasionalmente sono necessarie iniezioni locali di analgesici. Risultati favorevoli sono stati ottenuti in alcuni casi con il biofeedback e con la neuromodulazione sacrale (vedi la terapia dell'incontinenza). Determinanti, peraltro, sembrano risultare il supporto psicologico e la risoluzione delle problematiche eventualmente associate.

## Defecazione ostruita

La sindrome da defecazione ostruita rappresenta una delle principali varianti cliniche della stipsi e si caratterizza per un corteo di sintomi che comprendono:

- la percezione di un ostacolo che occlude il canale anale;
- la sensazione di evacuazione incompleta e di persistente stimolo, quest'ultimo anche in assenza di un'oggettiva necessità defecatoria;
- la necessità conseguente di sforzare o di aiutarsi manualmente per evacuare;
- uno stato persistente di pesantezza retto-perineale.

In un gruppo di soggetti che lamentano questi disturbi è possibile identificare situazioni anatomiche patologiche, come l'intussuscezione del retto (**Fig. 30.35a, b**), il rettocele (vedi oltre) e l'enterocele.

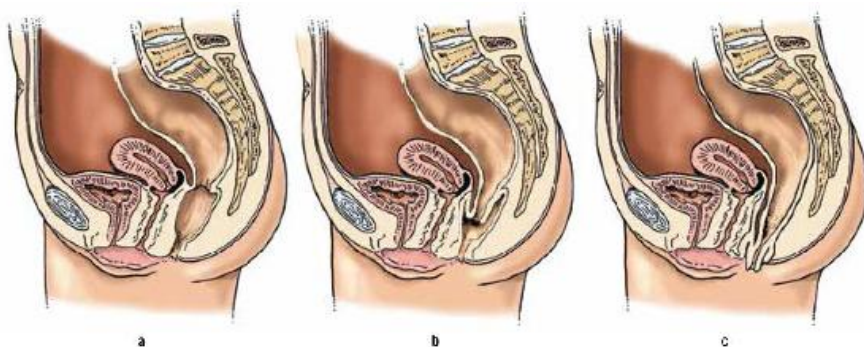


**Fig. 30.35.** Meccanismo dell'intussuscezione del retto. Iniziale prollasso mucoso (a) e progressione verso il prollasso totale interno (b) ed esterno (c).

Anche se va ricordato che queste alterazioni sono risultate essere presenti in un'alta percentuale di volontari asintomatici sottoposti a endoscopia o a defecografia, tuttavia è verosimile che esse, quando presenti nei soggetti con sintomi da defecazione ostruita, abbiano un ruolo importante nel determinismo della sindrome. Questa può, pertanto, in tali pazienti, essere definita di origine organica.

In un secondo gruppo di pazienti, invece, la sindrome appare di natura funzionale, essendo correlata ad alterazioni non tanto anatomiche, quanto funzionali, come la sindrome del pubo-rettale, o motorie, come il rallentato transito intestinale e le dismotilità esofago-gastriche, o anche psicopatologiche.

L'alta frequenza con cui, in questi soggetti, si possono scoprire altre condizioni patologiche più o meno manifeste, giustifica l'inclusione di questa sindrome fra le malattie "iceberg", nelle quali le situazioni occulte possono essere la causa principale dei sintomi. Per una corretta diagnosi è indispensabile andare a ricercare la possibile presenza di tutte le potenziali cause organiche e funzionali, sia mediante l'esame clinico sia attraverso gli esami strumentali già descritti in precedenti paragrafi.

La terapia è nella grande maggioranza dei casi di tipo conservativo e varia, a seconda delle situazioni identificate nello studio clinico del paziente, dai regimi dietetici basati su un alto apporto di fibre, ai lassativi, al biofeedback, all'idro-colon-terapia, alla psicoterapia e agli antidepressivi.

La terapia chirurgica è indicata solo nei casi nei quali si possa stabilire con attendibilità che la causa dei sintomi è correlata a un'alterazione anatomica correggibile chirurgicamente.

## **Ulcera solitaria del retto**

È una lesione che solitamente si verifica nel contesto di una condizione di defecazione difficoltosa. In questa circostanza, gli sforzi ripetuti e prolungati per evacuare favoriscono l'intussuscezione della parete anteriore del retto: la cronicità del meccanismo di invaginazione produce sulla mucosa un traumatismo reiterato con sofferenza vascolare e conseguente formazione di una lesione ulcerosa, tipicamente localizzata a 5-10 cm dal margine anale.

Sebbene possa manifestarsi a qualsiasi età, è più frequente nella seconda e terza decade di vita.

Il quadro clinico, dominato dai disturbi legati alla difficoltà evacuatoria, è caratterizzato in genere da modesta proctorragia, mucorrea, dolore rettale e tenesmo.

All'esplorazione rettale può essere riscontrata un'area di mucosa ispessita e poco mobile, generalmente sulla parete anteriore, che lascia nel dito esplorante tracce di sangue rosso vivo o rosato, mentre all'anoscopia è quasi sempre evidenziabile un prollasso mucoso anteriore del retto. Nel 15-30% l'ulcera solitaria è associata a prollasso totale, evidenziabile invitando il paziente a ponzare.

La diagnosi è prevalentemente endoscopica. A differenza delle ulcere maligne, si tratta di lesioni superficiali e senza ispessimento dei bordi. Tuttavia è sempre opportuno un prelievo biptico. Nonostante la definizione, in realtà non è infrequente il riscontro di ulcere multiple, e in tal caso è necessario escludere una malattia infiammatoria cronica intestinale. Altre volte si evidenzia solo una mucosa edematosa con aspetti rigenerativi di tipo polipoide.

Oltre all'endoscopia è consigliabile praticare una defecografia, per rivelare altra eventuale patologia funzionale o organica.

La terapia conservativa si basa sulla correzione delle abitudini defecatorie; quello chirurgico è indicato nei casi refrattari e in presenza di alterazioni organiche (per es. un prollasso). In quest'ultimo caso la terapia è rivolta all'eliminazione della patologia primitiva.

## **Rettocele**

Il rettocele è definito come la protrusione della parete anteriore del retto nella vagina (Figg. 30.36, 30.37). È una condizione anatomica frequente nella donna, in molti casi asintomatica, che può associarsi ad altre situazioni di lassità delle strutture pelviche (cistocele, enterocele, prollasso uterino, perineo discendente).



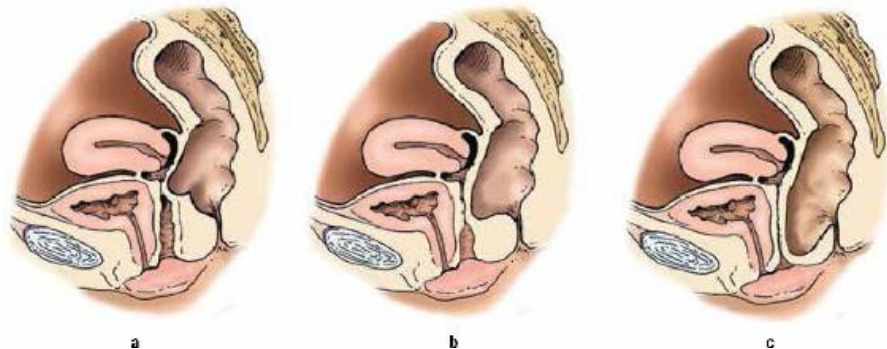


**Fig. 30.36.** Rettocele anteriore alto (a), medio (b) e basso (c).



**Fig. 30.37.** Rettocele anteriore (freccia).

La sua presenza può determinare un'alterazione delle spinte pressorie che si verificano durante la defecazione e renderla pertanto

difficoltosa. D'altro canto il rettocele può essere la conseguenza di altre situazioni di defecazione ostruita che determinino un aumento cronico della pressione endorettale.

La correzione chirurgica è indicata quando la presenza del rettocele richiede manipolazioni (compressione sulla parete posteriore della vagina) per facilitare l'evacuazione, eventualmente associata a procedure uro-ginecologiche qualora coesistano patologie del comparto anteriore.

## **Prolasso del retto**

Il prolasso del retto (*prociidentia* rettale) è la condizione in cui il retto protrude, a tutto spessore, dall'orifizio anale. Si tratta quindi di un'intussuscezione, completa e circonferenziale, della parete rettale, ed eventualmente del sigma, all'interno del canale anale, per una lunghezza variabile da pochi centimetri fino a 40 cm (Figg. 30.35, 30.38).





**Fig. 30.38.** Prolasso totale del retto.

Questa situazione, nota fin dall'antichità (papiro di Ebers, 1500 a.C.) e trattata, nel corso dei secoli, con i più svariati ed empirici provvedimenti, sembra essere favorita da alcune situazioni anatomiche:

- posteriormente, una precaria fissazione del retto al sacro;
- anteriormente, uno sfondato peritoneale (*cul-de-sac* vescico/utero-rettale) abnormemente profondo;
- una ridondanza del sigma;
- una “debolezza” del pavimento pelvico e dell'apparato sfinteriale.

Si verifica in entrambi i sessi, ma prevalentemente in quello femminile (rapporto F:M di 6:1), e a tutte le età, ma con incidenza massima a partire dalla quinta decade. È comune trovarlo in associazione a svariate altre malattie, come alterazioni psichiche, traumi, bulimia, precedente isterectomia, sclerodermia sistemica o condizioni in cui la

pressione endoaddominale è aumentata (tosse, stipsi, disuria). Nei bambini affetti da fibrosi cistica un prolasso rettale è presente nel 20% dei casi (picco di incidenza intorno ai 3 anni).

La sintomatologia è caratterizzata dalla perdita di muco, dalla sensazione di ostruzione o di incompleta evacuazione, dall'occasionale tenesmo e dalla frequente incontinenza, anche se di grado variabile. Con il tempo, il continuo traumatismo indotto dall'invaginazione sulla mucosa rettale è possibile causa di lesioni ulcerative e, quindi, di sanguinamento.

La diagnosi si basa sull'evidenza ispettiva del retto che protrude dall'ano, a volte già in situazione basale o, più spesso, invitando il paziente a ponzare come nello sforzo defecatorio.

In questa occasione è essenziale accertarsi che ci si trovi davanti a un prolasso "vero" del retto piuttosto che a un prolasso della sola mucosa rettale, che – inquadrandosi nelle manifestazioni della malattia emorroidaria – è un'entità clinica del tutto diversa e richiede un trattamento totalmente differente (Fig. 30.39).



**Fig. 30.39.** Differenza tra importante prolasso muco-emorroidario (a) (plicae radiali) e prolasso del retto (b) (plicae concentriche).

Questa distinzione è clinicamente piuttosto agevole quando la protrusione rettale è significativa, ma può essere meno chiara nel prolasso iniziale.

Dopo la diagnosi clinica, le indagini successive hanno lo scopo di definire tutti gli elementi utili per identificare la migliore forma di terapia in ogni singolo paziente. Attraverso l'anamnesi e l'esame obiettivo generale devono essere ricercate patologie associate (si tratta frequentemente di soggetti in età avanzata e a elevato rischio chirurgico). Ugualmente importante è ricercare disturbi specifici eventualmente coesistenti, come incontinenza o stipsi, o condizioni anatomiche associate, come enterocele o prolasso uro-genitale. È indicato un clisma opaco con doppio contrasto per valutare la morfologia e l'eventuale presenza di altra patologia, specie a carico del sigma. In base ai risultati di questa prima valutazione, può essere utile completare lo studio del paziente con una manometria ed EMG ano-rettale, con una cinedefecografia o con uno studio dei tempi di transito colico con marker.

La terapia del prolasso rettale è chirurgica e, a causa dei sintomi gravemente invalidanti e delle possibili complicanze che essa produce, è indicata pressoché nella totalità dei casi. L'intervento ideale dovrebbe eliminare anatomicamente il prolasso e risolvere i sintomi associati, offrendo al tempo stesso una bassa percentuale di recidiva e di complicanze.

Nella pratica, si dispone di molti interventi validi, ma nessuno di essi lo è al punto da dimostrarsi tale in tutti i casi, indipendentemente dalle caratteristiche peculiari dei singoli pazienti; pertanto, non si può affermare che esista un intervento superiore in senso assoluto. Gli interventi oggi impiegati sono inquadrabili in due gruppi: quelli eseguiti per via addominale (laparotomica o, preferibilmente, laparoscopica), che si basano sul principio della sospensione (pessia) del retto che si invagina, e quelli eseguiti per via perineale, che si propongono di eliminare il prolasso mediante una resezione del viscere. Utilizzando la **via addominale** si procede a mobilizzare il retto nella pelvi e poi a sollevarlo e ad ancorarlo alla fascia presacrale, fissandolo o direttamente con dei punti o con l'interposizione di una bandelletta di materiale sintetico (polipropilene, *Mersilene*, *Teflon*, acido poliglicolico) che lo abbraccia per 270° – lasciandone libera la parete anteriore – e viene a sua volta poi fissata alla fascia presacrale (intervento di Wells) (Fig. 30.40). Nei pazienti in cui sia presente una stipsi significativa o il sigma sia particolarmente ridondante può essere indicato associare alla rettopenesi la resezione del sigma (intervento di Frykman-Goldberg).

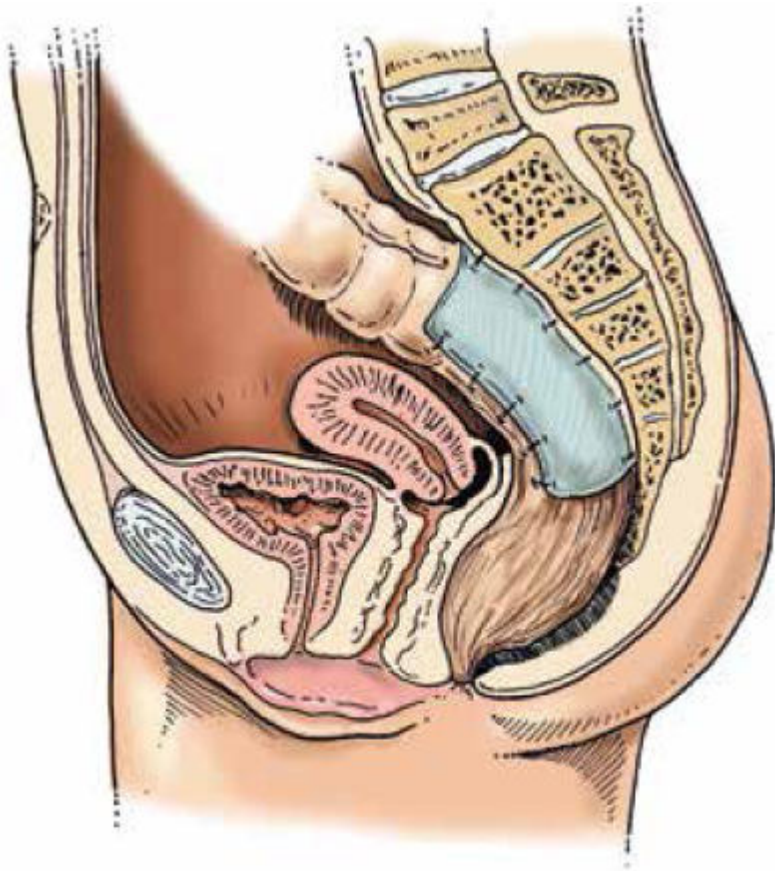


**Fig. 30.40.** Intervento di Wells.

Attraverso l'**approccio perineale** il prolasso viene trattato mediante resezione del retto (ed eventualmente del sigma) prolassato; completata la resezione, il margine prossimale di sezione viene anastomizzato al canale anale (intervento di Altemeier) ([Fig. 30.41](#)).

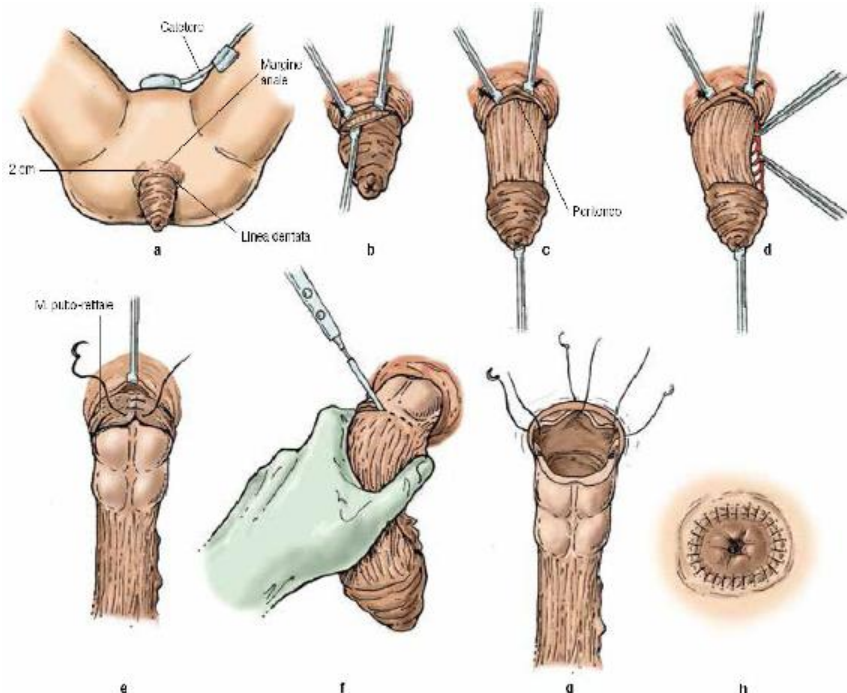


**Fig. 30.41.** Intervento di Altemeier: incisione a tutto spessore del retto prolassato 2 cm sopra la linea dentata (a, b), progressivo distacco del retto fino a raggiungere lo sfondato peritoneale (c, d). Resezione del retto-sigma (e, f) e anastomosi tra il sigma e il canale anale (g, h).

Un'alternativa di terapia per via perineale è rappresentata dall'intervento di Delorme, che consiste nell'asportazione del solo cilindro di mucosa della parete rettale che prolassa e nella successiva plicatura in senso cranio-caudale della muscolatura denudata del retto, in modo da costituire un pessario muscolare che ostacoli la nuova discesa del retto stesso (Fig. 30.42). Solitamente, nel corso degli interventi eseguiti per via perineale viene associata una plastica di avvicinamento dei muscoli elevatori dell'ano, per migliorare i sintomi dell'incontinenza, spesso presenti in questi pazienti.



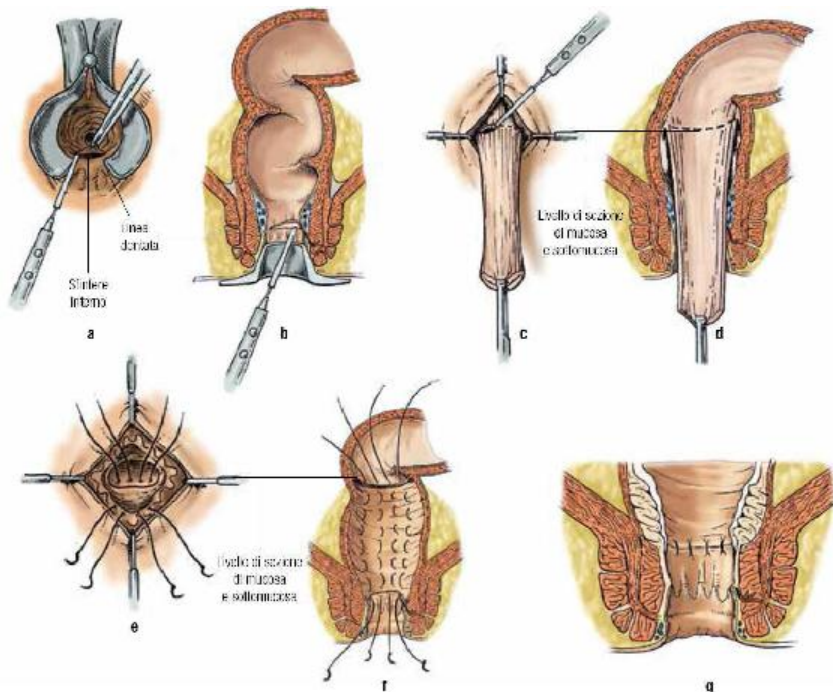


**Fig. 30.42.** Intervento di Delorme: (a, b) incisione della mucosa e della sottomucosa circa 1 cm sopra la linea dentata; (c-d) dissezione della mucosa e della sottomucosa per tutta la lunghezza del prollasso (c, d); dopo la resezione del cilindro di mucosa e sottomucosa si esegue una plicatura a “concertina” della muscolare del retto (e, f) e quindi si anastomizza la mucosa del tratto prossimale con quella del canale anale (g).

Per quanto riguarda i risultati di questi diversi interventi, si può dire, in linea generale, che quelli con accesso addominale sono più efficaci nel prevenire la recidiva del prollasso, ma si associano a superiore morbidità. Pertanto, in assenza di differenti indicazioni scaturite da situazioni particolari, la rettopenia addominale (con eventuale resezione) è l'intervento consigliabile nei soggetti in buone condizioni generali e senza fattori di rischio chirurgico, mentre la proctectomia o la mucosectomia per via perineale (con plastica degli elevatori) sono maggiormente indicate nei pazienti più anziani o ad alto rischio.

## Tumori maligni dell'ano

Si tratta di neoplasie eterogenee, in conseguenza della varietà di tipi cellulari presenti nel canale anale (Tab. 30.4). La loro incidenza è relativamente bassa, compresa tra l'1 e il 5% dei tumori maligni del grosso intestino.

**Tab. 30.4.** Neoplasie ano-rettali.

## **Neoplasie del canale anale**

- Carcinoma epidermoide
  - Squamoso
  - Basaloide
  - Cloacogenico
  - Transizionale
  - Muco-epidermoide

## **Neoplasie del margine anale**

- Lesioni potenzialmente maligne
  - Malattia di Bowen
  - Malattia di Paget
  - Leucoplachia
  - Condilomatosi acuminata
- Lesioni maligne
  - Carcinoma epidermoide (squamoso o basaloide)
  - Carcinoma verrucoso
  - Sarcoma di Kaposi

## **Melanoma**

## **Adenocarcinoma**

## **Sarcomi**

- Rabdomiosarcoma
- Leiomiosarcoma
- Fibrosarcoma
- Liposarcoma

La forma più comune, più dell'80% dei casi, è il carcinoma epidermoide, nelle sue diverse varianti istologiche.

È probabile che all'insorgenza di questi tumori concorrano fattori genetici, stato immunitario deficitario e fattori intercorrenti. Tra questi ultimi, numerosissimi, le malattie sessualmente trasmesse, le infezioni croniche perineali e cervicali, la pregressa radioterapia, la malattia di Crohn perianale, il fumo, la scarsa igiene personale, l'omosessualità maschile, i rapporti anali.

In base al differente comportamento oncologico e al conseguente orientamento terapeutico, distinguiamo le neoplasie anali in due gruppi principali: quelle del canale anale e quelle del margine anale.

## **Tumori del canale anale**

Appartengono a questo gruppo i tumori che originano nel tratto compreso fra l'anello ano-rettale e il margine anale.

## **Carcinoma epidermoide**

È la neoplasia più frequente. Poiché l'area in cui origina comprende diversi tipi cellulari, può presentarsi con aspetti istologici differenti: squamoso, transizionale-cloacogenico, basaloide, muco-epidermoide. Peraltro, le caratteristiche cliniche e le problematiche terapeutiche di



questi diversi istotipi sono sovrapponibili.

È più frequente nella donna e nella sesta e settima decade di età. Istologicamente è simile ad altre neoplasie originate da epitelio squamoso stratificato, con gradi variabili di differenziazione. Circa l'80% dei carcinomi del canale anale è scarsamente differenziato, mentre in quelli del margine anale questa percentuale è all'incirca inversa. Questo dato si correla con la maggiore tendenza all'infiltrazione e alla metastatizzazione delle neoplasie del canale anale. La crescita locale, infatti, può estendersi alla parete rettale, al tessuto perianale, alla fossa ischio-rettale, al perineo, ai genitali e agli organi pelvici (Fig. 30.43). Le metastasi possono riguardare i linfonodi mesenterici, il fegato e i polmoni. La morte correlata a tumore avviene nella maggior parte dei casi per una crescita incontrollabile pelvi-perineale.



**Fig. 30.43.** Carcinoma del canale anale interessante anche il margine.

Nonostante la sede superficiale, la diagnosi avviene nel 50% dei casi in stadio localmente avanzato, perché i sintomi di esordio orientano ingannevolmente verso la molto più comune patologia benigna, soprattutto emorroidaria. Il segno più precoce e costante, infatti, è il sanguinamento con caratteristiche simili a quello della malattia emorroidaria.

Altri sintomi sono il prurito, la mucorrea e la percezione di una neoformazione. Nelle forme più avanzate, per infiltrazione degli sfinteri, sono presenti dolore, tenesmo e incontinenza.

La diagnosi si basa innanzitutto sull'esame obiettivo, perché questi tumori sono visibili o agevolmente palpabili all'esplorazione rettale. La loro caratteristica è di essere una massa dura, dolente, ulcerata, spesso sanguinante al contatto. L'eventuale presenza di linfadenopatie inguinali deve essere ricercata. L'anoscopia e la biopsia, che deve essere eseguita nel caso di qualunque reperto sospetto, sono fondamentali per la diagnosi definitiva. La colonscopia è necessaria per escludere lesioni sincrone più prossimali, mentre l'ecografia endoanale è l'esame più utile per valutare l'invasione locale. La TC o la RM possono aiutare nella stadiazione completa, che utilizza il sistema TNM modificato dall'AJCC.

Attualmente il trattamento di scelta è multimodale, basato inizialmente su radioterapia e chemioterapia somministrate in contemporanea. Al termine di questo regime si esegue una prima rivalutazione del paziente; le successive sono programmate ogni 3 mesi per i primi 2 anni, ogni 6 mesi nel terzo e quarto anno e poi annualmente. Questo trattamento consente sopravvivenze a 5 anni intorno all'85%. Durante la sorveglianza, ogni segno sospetto di persistenza o recidiva deve essere attentamente ricercato e valutato. Se confermato, si deve procedere o a un secondo tentativo di radioterapia o a chirurgia radicale, e cioè alla resezione addomino-perineale del retto.

## **Tumori del margine anale**

---

Appartengono a questo gruppo le neoplasie che originano a livello del margine anale, e cioè da quell'area circolare di circa 5 cm rivestita prossimalmente dall'epitelio squamoso non cheratinizzato e distalmente dall'epitelio squamoso cheratinizzato della cute perianale. Comprendono lesioni potenzialmente maligne (malattia di Bowen, malattia di Paget, papulosi bowenoide, leucoplachia, condilomatosi acuminata) e propriamente maligne (carcinoma epidermoide, carcinoma verrucoso, sarcoma di Kaposi).

### **Malattia di Bowen**

È un carcinoma epidermoide *in situ*, che si presenta in forma di placca eczematoide, mobile, desquamante o crostosa. Se è presente un'ulcerazione, è indice dello sviluppo di un carcinoma invasivo. È stata segnalata un'incidenza più elevata di neoplasie maligne cutanee e viscerali in pazienti affetti da questa malattia. La sintomatologia è aspecifica: prurito, bruciore, sanguinamento. La lesione deve essere biopsiata per accurata istologia. Il decorso è relativamente benigno,

con progressione verso la malignità nel 5% dei casi.

L'exeresi locale completa offre un buon controllo della malattia.

### **Carcinoma epidermoide**

Può presentarsi negli istotipi a cellule squamose o a cellule basali (Fig. 30.44). È più frequente nel sesso maschile. Ha una prognosi favorevole, per la sua scarsa tendenza a metastatizzare.



**Fig. 30.44.** Carcinoma basaloide del margine anale.

I sintomi e i segni obiettivi sono in gran parte simili a quelli dei tumori del canale anale e quindi anche i protocolli diagnostici sono sovrapponibili.

Il razionale terapeutico si basa sull'aumento di probabilità di metastatizzare in relazione all'aumento delle dimensioni del tumore. Pertanto, lesioni piccole (< 5 cm) e superficiali (T1-T2) possono essere trattate con la sola asportazione locale (sopravvivenza a 5 anni > 80%). Lesioni di dimensioni superiori a 5 cm o in stadio T3-T4 o N+ sono meglio trattate con l'approccio multimodale, similmente a quanto detto a proposito dei carcinomi del canale anale.

## **Sarcoma di Kaposi e tumori maligni nei soggetti immunodepressi**

Circa il 40% dei pazienti affetti da AIDS sviluppa una neoplasia maligna. Nel 90% dei casi si tratta del sarcoma di Kaposi, che si sviluppa soprattutto nella cute, ma anche in sede gastrointestinale.

La sua causa non è conosciuta. È nettamente più frequente nel sesso maschile (rapporto M:F di 50:1) ed è 10 volte più comune nei soggetti omosessuali o bisessuali con AIDS rispetto a quelli eterosessuali con AIDS.

Si presenta con nodularità multiple di 0,5-2 cm, di colorito violaceo o nero, solitamente asintomatiche, ma che possono essere causa di sanguinamento. La morte sopraggiunge di solito entro 2 anni dalla diagnosi, ma questa neoplasia non è quasi mai la causa del decesso. Per questo motivo la terapia chirurgica non è indicata.

Un'altra neoplasia anale che nei malati di AIDS si riscontra con frequenza aumentata è il carcinoma epidermoide, che in questi pazienti è stato correlato all'infezione da papillomavirus umano (HPV). Infatti, è stato dimostrato che il 50% dei pazienti con AIDS affetti da carcinoma epidermoide aveva incorporato nel proprio genoma l'HPV 16 e 18. Un altro dato a favore del ruolo dell'HPV è l'associazione del carcinoma epidermoide con i condilomi acuminati, che presenta un'incidenza più elevata nei soggetti immunodepressi.

La terapia chirurgica di scelta, in questi pazienti, è la radioterapia e/o l'escissione locale, mentre la chemioterapia è attuabile solo raramente.

## **Melanoma**

Può originare sia al di sopra sia al di sotto della linea dentata ([Fig. 30.45](#)), e anche a livello rettale, essendo i melanociti presenti anche nella mucosa del retto. È raro, rappresentando meno dell'1% dei tumori ano-rettali, ma è quello con esito peggiore (sopravvivenza a 5 anni: 6-19%). Fra le sedi di possibile insorgenza di melanoma, l'ano-retto viene dopo la cute e l'occhio, anche se con una frequenza solo dell'1%. I due sessi sono colpiti con uguale frequenza, con incidenza più elevata intorno ai 50 anni.



**Fig. 30.45.** Melanoma del margine anale.

Il quadro clinico è costituito da rettorragia, dolore anale e reperto di neoformazione nel canale anale. Quest'ultima è spesso polipoide e può presentare il colore tipico scuro, che, se da un lato orienta la diagnosi, dall'altro facilita la confusione con un nodulo emorroidario trombizzato. Occasionalmente la diagnosi può essere il risultato inaspettato di un esame istologico conseguente a un'emorroidectomia. Le metastasi ai linfonodi pelvici, mesenterici e inguinali sono frequenti e rapide, così come quelle per via ematica a fegato, polmoni e ossa. La prognosi è inversamente correlata con lo spessore del tumore.

Il tumore è sempre stato considerato radioresistente e non rispondente alla chemioterapia. In linea teorica, gli interventi resettivi radicali sono più indicati, perché la diffusione linfatica prevalente è verso i linfonodi mesenterici. I risultati, peraltro, sono comunque solitamente sconsolanti, tanto da essere simili, ai fini della sopravvivenza globale, a quelli della semplice asportazione locale, anche se i primi, ovviamente, hanno una minore percentuale di recidiva locale. Anche per questo motivo sono stati recentemente sperimentati protocolli di trattamento radio-chemioterapico integrato.

La scelta del trattamento, pertanto, in assenza di un protocollo definito, scaturisce da stadio e diffusione della malattia, mortalità e complicanze dei due interventi, qualità e aspettativa di vita.

## **Adenocarcinoma di tipo rettale**

---

Non presenta alcuna differenza rispetto all'adenocarcinoma del retto sottoperitoneale.

## **Adenocarcinoma di tipo ghiandolare**

---

Deriva dall'epitelio del fondo delle ghiandole anali, colonnare e mucosecernente. In origine, pertanto, questi adenocarcinomi sono sottomucosi e la mucosa sovrastante è indenne. La diagnosi, però, a questo stadio viene fatta molto raramente: di solito i pazienti arrivano all'osservazione con la mucosa infiltrata e ulcerata, tanto che è difficile pensare che queste neoplasie siano diverse dai più comuni adenocarcinomi di tipo rettale. L'origine ghiandolare può essere sospettata se esiste un'estensione verso la fossa ischio-rettale, che è tipica di queste neoplasie.

Il trattamento è basato sulla radio-chimioterapia seguita dalla resezione retto-colica con anastomosi colo-anale o dalla resezione addomino-perineale. Nei casi più precoci può essere presa in considerazione l'escissione locale.

## **Carcinoma neuroendocrino**

---

Tra le cellule dell'epitelio transizionale vi sono anche elementi di origine neuroectodermica che possono dare origine a carcinoidi (0,1% delle neoplasie rettali), solitamente non funzionanti. La loro scoperta è pertanto incidentale, a meno che non abbiano raggiunto una certa dimensione ( $> 2$  cm). In questi casi, i sintomi sono rappresentati ancora una volta da proctorragia ricorrente, sensazione di ostruzione e stipsi. In generale i tumori  $< 1$  cm raramente metastatizzano, mentre quelli  $> 2$  cm solitamente metastatizzano.

Per questa ragione i tumori più piccoli possono essere trattati con escissione locale, endoscopica o chirurgica. Nelle lesioni  $> 2$  cm è preferibile procedere alla resezione retto-colica con anastomosi colo-anale o alla resezione addomino-perineale, a seconda della sede del tumore.

## **Traumi**

---

Il retto è anatomicamente protetto dai traumi esterni: gli eventi della traumatologia classica, pertanto, incidono sul retto in misura molto inferiore che su altri organi. Per lo stesso motivo, le lesioni ano-rettali

gravi si accompagnano solitamente ad ancora più gravi lesioni di altri organi. Anche a carico della regione ano-rettale possono verificarsi traumi chiusi e traumi aperti, causati soprattutto da incidenti stradali e sul lavoro. Caratteristici, e solitamente molto gravi, sono quelli prodotti con meccanismo da impalamento, che si associano quasi sempre ad altre lesioni, urinarie, genitali e nervose (particolarmente dello sciatico e dei plessi pelvici).

Le lesioni ano-rettali sono oggi più frequenti, anche perché sono aumentati i traumatismi di altra origine: in particolare, quelli da causa iatrogena, quelli secondari all'introduzione di corpi estranei e quelli insorti nel corso di rapporti sessuali. Le lesioni iatrogene possono verificarsi in corso di procedure endoscopiche, urologiche, ginecologiche e proctologiche, ma anche, e forse sono le evenienze più frequenti, a seguito di clisteri e per l'inserimento del termometro. Traumatismi possono nascere da corpi estranei sia ingeriti (soprattutto ossa e spine di pesce) sia inseriti attraverso l'ano a scopo autoerotico (Fig. 30.46) o per violenza. I traumi sessuali sono spesso legati ad abuso (soprattutto nei bambini).



**Fig. 30.46.** Immagine radiografica di corpo estraneo introdotto nel retto per autoerotismo. Nel riquadro il corpo estraneo dopo la rimozione.

I quadri clinici sono riconducibili a tre situazioni, spesso presenti contemporaneamente:

- la perforazione endoaddominale;
- la perforazione retroperitoneale;
- la lesione sfinterica.

La diagnosi è, ovviamente, più agevole nei traumi aperti e nelle lesioni da impalamento, per l'evidenza delle lesioni.

### **Perforazione endoperitoneale**

La diagnosi si basa sui segni classici della peritonite: dolore alla palpazione, contrattura di difesa, falce aerea alla radiografia diretta dell'addome. Se questi elementi non sono evidenti (per es. nel politraumatizzato in coma), un aiuto può venire dalla punta-



lavaggio peritoneale. In entrambi i casi la diagnosi è aspecifica e raramente è dimostrabile l'origine rettale della peritonite.

### **Perforazione retroperitoneale**

È tipica dei traumi della porzione sottoperitoneale del retto, ma anche di quelli della parete posteriore del retto intraperitoneale. La diagnosi spesso è tardiva: il quadro sostanzialmente è quello della sepsi. Un segno patognomonico è l'enfisema sottocutaneo, denunciato dal tipico crepitio alla palpazione. L'aria nel retroperitoneo può essere evidenziata dalla radiografia diretta dell'addome.

### **Lesione sfinterica**

A parte l'impalamento, nel quale la diagnosi è evidente, si possono osservare escoriazioni ed ematomi della cute anale e del canale anale. In presenza di questi reperti, soprattutto in un bambino, si deve considerare l'eventualità di un abuso sessuale. L'esplorazione rettale può evidenziare la presenza di sangue; nei casi più evidenti si rilevano ipotono e deficit della contrazione volontaria. In tali casi, la manometria e l'ecografia endoluminale confermano la diagnosi.

Nel sospetto di trauma retto-ale è utile eseguire una rettosigmoidoscopia per identificare l'eventuale lesione e per evacuare il lume da possibili raccolte ematiche.

L'esame radiografico dell'addome e del bacino consente di evidenziare la presenza di aria libera intra- o retroperitoneale e di eventuali lesioni ossee associate. La TC e la RM possono dimostrare l'origine rettale della peritonite, la presenza di un danno sfinterico, di raccolte flogistiche o di aria nel retroperitoneo, l'esistenza di lesioni multiviscerali e l'entità delle medesime.

Nel politraumatizzato il primo provvedimento è rianimatorio. Stabilizzati i parametri vitali, definita la natura del trauma ano-rettale e avviata una terapia antibiotica ad ampio spettro, si procede alla terapia chirurgica. Questo consiste, nelle lesioni intra- e retroperitoneali, nell'esplorazione per via laparotomica, nella riparazione (o resezione) della parte lesa e nel drenaggio delle raccolte settiche. Nei casi di trauma sfinterico la riparazione può essere fatta immediatamente, modalità preferita nei pazienti in buone condizioni generali, o in un secondo tempo. Nella grande maggioranza dei casi è indicato eseguire una stomia per derivare il transito fecale.

I corpi estranei devono essere rimossi, con tecniche che variano a seconda dell'oggetto che occupa il retto, in anestesia locale o generale.

La terapia conservativa è limitata alle lesioni che interessano parzialmente la parete del retto (per es. nel caso di lesioni mucose o sottomucose da beccuccio di clistere) o alle perforazioni retroperitoneali con quadro settico minimo o assente.

### Condilomi acuminati

Sono di gran lunga la malattia venerea ano-rettale più frequente, la terza in assoluto dopo la gonorrea e le uretriti non gonococciche. Dal 1966 al 1981 è stato osservato un incremento della loro incidenza del 500%. Sono più frequenti nei maschi omosessuali, soprattutto in quelli HIV-positivi. Si tratta di una malattia virale, causata da HPV. Le sedi preferite sono la cute perianale e il canale anale. La localizzazione isolata perianale è rara: in almeno tre quarti dei casi a essa si associano condilomi del canale anale. Meno frequente è la localizzazione alla vulva, alla vagina e ancora meno quella peniena. Di fatto, indipendentemente dalla presenza di manifestazioni cliniche, il virus si ritrova nelle cellule del canale anale del 60% dei maschi omosessuali HIV-negativi e nel 100% di quelli HIV-positivi.

Si conoscono almeno 10 tipi di HPV capaci di causare condilomi anali: i tipi 6 e 11 sono quelli più frequentemente in causa, mentre i tipi 16 e 18 sono associati più spesso a displasia cellulare e a trasformazione maligna.

L'incubazione varia da 1 a 6 mesi, ma probabilmente è molto più lunga, perché il virus persiste per anni, se non per tutta la vita, all'interno delle cellule.

L'infezione anale non consegue esclusivamente a rapporti anali, perché può verificarsi anche in maschi eterosessuali, in donne che hanno avuto solo rapporti vaginali o anche vergini, semplicemente a seguito di contatti intimi.

L'aspetto dei condilomi è caratteristico: si tratta di neoformazioni rosa o bianche, invariabilmente multiple, sessili o peduncolate, con superficie verrucosa, di dimensioni variabili da una capocchia di spillo a qualche millimetro, fino ad arrivare a forme giganti ([Fig. 30.47](#)). Hanno consistenza molle e sono friabili, frammentandosi con piccole perdite ematiche. Istologicamente si osserva acantosi dell'epidermide con iperplasia e vacuolizzazione delle cellule dello strato spinoso e infiltrato infiammatorio.



**Fig. 30.47.** Voluminose lesioni condilomatose perianali.

I sintomi sono la percezione delle verrucosità, il prurito anale e le proctorragie, modeste e legate alla defecazione.

Sensazione di ano umido, fastidio o vera e propria proctalgia postdefecatoria sono altrettanto frequenti. Spesso producono secrezioni irritanti e maleodoranti. In questi pazienti è opportuno indagare sull'associazione con altre malattie veneree, principalmente la gonorrea e, soprattutto nei maschi omosessuali, con l'infezione da HIV.

Nella diagnosi differenziale sono da considerare i condilomi piani, manifestazione della sifilide secondaria, che sono ancora più molli e, come dice il nome, hanno la superficie piatta.

La terapia richiede l'escissione o la distruzione dei condilomi e la successiva sorveglianza di una possibile, frequente (10-75%) recidiva, causata dalla persistenza dell'HPV nelle cellule. Le tecniche si basano principalmente sull'elettrocoagulazione e sull'asportazione chirurgica. L'uso di sostanze citotossiche (i prototipi sono la podofillina e l'acido acetico) è consigliabile solo nelle forme con localizzazione limitata alla cute perianale e meno diffuse. In queste circostanze, come anche in tutte le altre originate dal contagio venereo, è raccomandabile estendere il controllo e l'eventuale trattamento a tutti i partner sessuali, in modo da interrompere la trasmissione della malattia.

### **Altre malattie a trasmissione sessuale**

Si ricorda, innanzitutto, la **sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)**, perché la mucosa ano-rettale costituisce una delle principali porte d'ingresso del virus. Peraltro, l'infezione da HIV non presenta alcuna lesione specifica ano-rettale, anche se è molto frequente l'associazione con patologie ano-rettali benigne, come fistole

e ascessi, e maligne, come il sarcoma di Kaposi, il carcinoma epidermoide e i linfomi.

Tra le molte altre malattie veneree che possono colpire l'ano-retto si ricordano, perché relativamente frequenti, la **gonorrea**, la **sifilide**, le infezioni da virus **herpes simplex** e da **clamidia (linfogranuloma venereo)**.

### **Lecture suggerite**

Beck DE, Wexner SD. The ASCRS Manual of Colon and Rectal Surgery. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Springer; 2014.

Corman's Colon and rectal surgery. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 2013.

Delaney CP. Operative Techniques in Laparoscopic Colorectal Surgery. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

Keighley MRB, Williams NS. Surgery of the anus rectum and colon. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2008.

Phillips RKS. Colorectal surgery (specialist surgical practice). 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2013.

## SEZIONE III

# Chirurgia d'urgenza

a cura di Giulio Carcano

Capitolo 31 Shock

Capitolo 32 Paziente traumatizzato

Capitolo 33 Ferite

Capitolo 34 Trauma addominale

Capitolo 35 Dolore addominale acuto

Capitolo 36 Peritoniti

Capitolo 37 Emorragie del tratto gastrico

Capitolo 38 Occlusione intestinale

Capitolo 39 Infarto intestinale

Capitolo 40 Traumi del torace

Capitolo 41 Traumi vascolari

Capitolo 42 Traumi e urgenze in urologia

Capitolo 43 Traumi cranio-encefalici e vertebro-midollari

Capitolo 44 Urgenze pediatriche

# Shock

G. Sganga

Il concetto di shock ha subito in questi ultimi anni numerose evoluzioni che dimostrano nel contempo il contributo delle nuove acquisizioni e le incomplete conoscenze dei fattori patogenetici e delle alterazioni fisiopatologiche che lo producono.

Tradizionalmente lo shock è stato identificato con un quadro di ipotensione grave e di collasso cardiocircolatorio: tale interpretazione trovava giustificazione nelle limitate conoscenze, nella scarsità dei metodi di rilevazione e monitoraggio, nell'inadeguatezza della terapia. In realtà, queste condizioni rappresentano, in maniera incostante, solo la fase terminale di complesse alterazioni fisiopatologiche che si realizzano ben più precocemente. Nel corso degli anni, gli sviluppi nel campo della fisiologia, della biochimica e dell'immunologia, insieme ai più perfezionati metodi di monitoraggio e alle più sofisticate tecniche di terapia intensiva e rianimazione, hanno fornito gli strumenti per un nuovo approccio metodologico al fenomeno shock. Di conseguenza, oggi si parla di shock indipendentemente dalla presenza di ipotensione se, sulla base di rilevazioni dirette o indirette, viene riconosciuta un'alterazione del trasporto e/o utilizzo dell'ossigeno e dei substrati da parte dei tessuti.

### Definizione

Lo shock può essere definito come una sindrome pluridisfunzionale da insufficienza circolatoria acuta dovuta a inadeguata perfusione tissutale rispetto ai reali fabbisogni energetici, associata ai segni clinici di tutti i meccanismi fisiopatologici di compenso che ne derivano.

Questa definizione dà l'idea della potenziale gravità clinica dello shock e dell'evento fisiopatologico principale e costante: qualunque ne sia la causa, infatti, l'alterazione del metabolismo cellulare appare essere un momento patogenetico fondamentale, che si automantiene e che, a sua volta, interessando tutti gli organi e tessuti, ne può provocare l'alterazione sino all'insufficienza e allo scompenso. Sotto questa angolazione è possibile concepire lo shock come un'entità patologica unitaria, anche se le cause e i meccanismi che concorrono a realizzarne il quadro possono essere differenti.

Sul **piano nosografico** lo shock contempla fenomeni plurieziologici (per es. cardiogeno, ipovolemico, traumatico, settico, neurologico, anafilattico), a ripercussione pluriviscerale ed evoluzione in complicanze di organi vitali (cuore, polmoni, reni, fegato, sistema nervoso centrale o SNC).

Sul **piano clinico** si tratta di una condizione che, senza predilezione di sesso o età, ha le caratteristiche di insorgere più o meno acutamente, di compromettere la stabilità cardiocircolatoria, di produrre a carico di organi vitali una perfusione inadeguata ai livelli di funzionalità richiesti in queste circostanze, di somigliare più a una "sindrome" che a una "malattia" perché racchiude una costellazione di sintomi e segni clinici che spesso, pur aiutando a individuarla, non indicano la o le cause.

## Classificazione

Sulla base dei meccanismi fisiopatologici in atto, l'alterazione metabolica cellulare può essere primitiva o secondaria ([Fig. 31.1](#)).

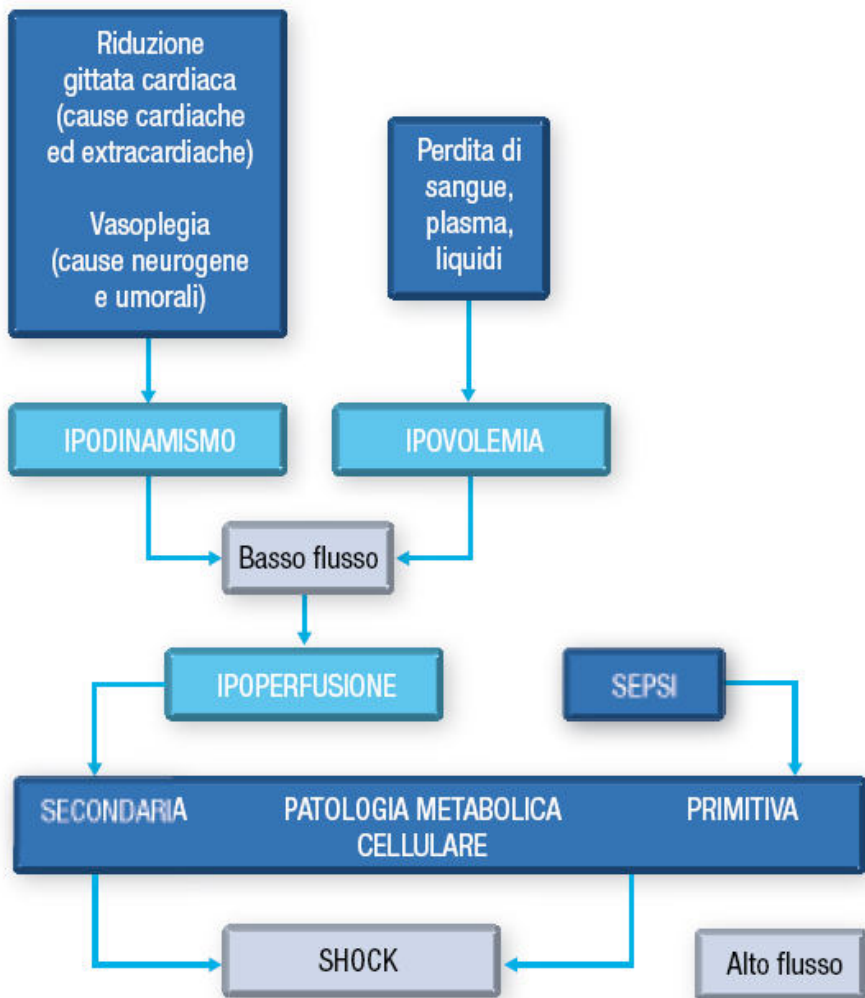


**Fig. 31.1.** Lo shock consegue ad alterazioni metaboliche cellulari dovute a un difetto di utilizzazione dell'ossigeno tipico della sepsi (shock da patologia cellulare primitiva) o a un ridotto apporto di ossigeno tipico dell'ipovolemia e dell'ipodinamismo (shock da patologia cellulare secondaria). In entrambi i casi, il danno cellulare porta ad analoghi effetti a carico degli organi più sensibili (reni, cuore, polmoni, fegato, encefalo), con possibilità di alterazione delle loro funzioni.

È **primitiva** quando sin dall'inizio si verifica direttamente a livello della cellula. Non vi sono alterazioni di perfusione, anzi il flusso ematico risulta aumentato nel tentativo di trasportare una maggiore quantità di ossigeno, per cui viene definito **shock ad alto flusso**. È quanto avviene nella sepsi (batterica, virale, fungina), dove, a causa dell'agente infettivo e/o delle sue tossine, si verifica un'alterazione di alcune tappe enzimatiche cruciali nel metabolismo ossidativo che porta a un'alterazione del consumo di ossigeno e dell'ossidazione dei



substrati – pur in presenza, almeno inizialmente, di una normale disponibilità di ossigeno – che si ripercuote su tutti gli altri organi e sistemi. Si parlerà allora di *shock da patologia metabolica cellulare primitiva*.

È **secondaria** quando consegue a una riduzione del trasporto dell'ossigeno a causa di ipoperfusione (**shock a basso flusso**). Ciò avviene in seguito a:

- ipovolemia (perdita di sangue, plasma, liquidi);
- ipodinamismo da riduzione della gittata cardiaca dovuta a cause sia cardiache (infarto, aritmie, depressione miocardica) sia extracardiache (embolia polmonare, tamponamento cardiaco, pneumotorace iperteso, ostruzione cavale);
- ipodinamismo e ipovolemia da vasoplegia con aumento della capacitanza del microcircolo per motivi neurogeni (traumi del SNC, anestesia spinale, intossicazione da farmaci, riflessi neurogeni anormali) e umorali (vasodilatazione e alterazioni della permeabilità vasale del microcircolo indotta da reazioni antigene-anticorpo, istamina e sostanze istamino-simili come accade nell'anafilassi). In questi casi si parlerà di *shock da patologia metabolica cellulare secondaria*.

Appare ancora una volta chiaro come, sia in caso di riduzione della disponibilità di ossigeno sia nell'impossibilità di utilizzare l'ossigeno disponibile, le conseguenze del danno cellulare si ripercuotano negativamente su tutti gli organi e tessuti, e come la gravità di tale ripercussione sia proporzionale all'entità della noxa patogena.

A questa classificazione fisiopatologica si affianca una classificazione eziologica, basata cioè sulle cause che più frequentemente determinano gli stati di shock (Tab. 31.1); essa è clinicamente più utilizzata per gli ovvi risvolti terapeutici e offre indubbi elementi per la comprensione del “fenomeno shock”.

**Tab. 31.1.** Shock: classificazione eziologica.

#### **Cause principali**

**Iipovolemico** vomito, diarrea, sequestro intraperitoneale di liquidi (per es. pancreatite acuta), sequestro intraluminale di liquidi (per es. occlusione intestinale), sequestro interstiziale di liquidi (per es. tessuti traumatizzati), perdita di liquidi e plasma (ustioni)

**Cardiogeno** infarto miocardico, miocardite, aritmie, traumi del cuore  
Extracardiache: tamponamento cardiaco, pericardite, pneumotorace iperteso, embolia polmonare

**Septicobatterica**, virale, da funghi; endotossinemia

**Neurogeno** sistema nervoso centrale, anestesia spinale

**Anafilattico** inoculazione di sostanze o farmaci anafilattogeni

La **Tabella 31.2** riassume in maniera schematica le caratteristiche cliniche delle varie forme di shock riferendosi all'evento scatenante; per favorire un iniziale inquadramento vengono anticipati i dati più salienti riguardanti la patogenesi, gli esami di laboratorio e le linee generali di trattamento.

**Tab. 31.2.** Inquadramento eziologico delle varie forme di shock.

|                             | Emorragico                                                                 | Cardiogeno                                                             | Settico                                                                                   | Neurogeno                                             |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Quadro clinico</b>       | Pallore<br>Cute sudate e fredde<br>Tachicardia<br>Oliguria<br>Ipertensione | Pallore<br>Cute sudate e fredde<br>Anziosi<br>Oliguria<br>Ipertensione | Febbre<br>Brividi<br>Cute calde<br>Tachicardia<br>Oliguria<br>Alterazione della coscienza | Cute calde<br>Tachicardia<br>Oliguria<br>Ipertensione |
| <b>Esami di laboratorio</b> | ↓ ematocrito<br>↓ emoglobina                                               | ↑ CPK, LDH<br>Segni elettrocardiografici                               | Leucopenia<br>Colture positive                                                            |                                                       |
| <b>Patogenesi</b>           | Perdita di sangue (ipovolemia)                                             | Riduzione della gittata cardiaca                                       | Dilatazione cellulare dell'arteria di O <sub>2</sub>                                      | Vasoplegia (ipodinamismo)                             |
| <b>Terapia</b>              | Fluidi<br>Sangue<br>Controllo del sanguinamento                            | Anticardiaci<br>Inotropi<br>Vasocostrittori<br>Vasodilatatori          | Liquidi<br>Antidoti<br>Tranquillizzanti<br>Tranquillizzanti                               | Liquidi<br>Vasopressori                               |

Si discuterà prima dello shock da patologia metabolica cellulare secondaria (ipovolemico, ipodinamico, a basso flusso), perché tradizionalmente è stata la forma di shock più insita nella chirurgia, più studiata nell'eziologia e nelle modificazioni cardiocircolatorie, metaboliche, respiratorie e sistemiche in genere, e perché ha da sempre rappresentato il modello sperimentale e clinico di shock. Seguirà lo shock da patologia metabolica cellulare primitiva (iperdinamico, ad alto flusso), che nel tempo ha acquisito sempre maggiore importanza clinica per la notevole rilevanza della "sepsi" nei pazienti chirurgici, per la sua elevata morbilità e mortalità e per i grandi progressi di fisiopatologia compiuti negli anni più recenti, che hanno tra l'altro portato a importanti contributi nel campo del monitoraggio e della terapia del paziente critico.

## Shock da patologia metabolica cellulare secondaria

### Risposta fisiopatologica

Questo tipo di alterazione metabolica cellulare segue a un'ipoperfusione con conseguente riduzione dell'apporto di ossigeno e di substrati ai tessuti. È tipico dell'ipovolemia (emorragia, disidratazione) e dell'ipodinamismo (insufficienza cardiaca, vasoplegia). Tale forma di shock può essere prontamente ripresa se ne viene riconosciuta immediatamente la causa e se questa viene eliminata in modo adeguato, come nella grave emorragia, corretta prontamente dal rimpiazzo della volemia con liquidi, plasma, sostituti del plasma e soprattutto emotrasfusioni, oltre che dal controllo dell'emorragia stessa. La sua correzione è più problematica se sono in

causa alterazioni organiche come nell'infarto miocardico o nell'embolia polmonare. Le condizioni di basso flusso (ipovolemia, ipodinamismo) e la conseguente ipoperfusione rappresentano uno stress per l'organismo, proporzionale alla gravità della noxa patogena e, se non rapidamente corrette, provocano un insieme di modificazioni bioumorali conseguenti al mancato apporto di ossigeno a livello cellulare.

■ **Shock ipovolemico:** nel trattare la fisiopatologia di tale forma di shock faremo riferimento allo shock emorragico, non solo perché rappresenta la forma di shock ipovolemico più comune in chirurgia, ma anche perché storicamente è la più studiata dal punto di vista sia clinico che sperimentale. La *riduzione della massa circolante (ipovolemia)* comporta una diminuzione del ritorno venoso (evidenziata dalla bassa pressione venosa centrale), con conseguente riduzione del riempimento ventricolare destro nella fase di diastole (precarico, *pre-load*) e quindi della gittata cardiaca (*cardiac output*). In risposta all'ipovolemia, si verifica un'immediata **attivazione neuromonale** indotta in gran parte dalla stimolazione di vari recettori con lo scopo di:

- mantenere una perfusione adeguata degli organi vitali;
- ripristinare una volemia adeguata;
- facilitare la mobilitazione e l'utilizzazione dei substrati energetici.

Tali effetti si esplicano in gran parte attraverso complessi archi riflessi che trovano i nuclei in diversi centri del SNC, e i cui rami efferenti sono rappresentati dal sistema neurovegetativo e dall'asse ipotalamo-ipofisario (Fig. 31.2). Questo tipo di risposta è generalmente presente in ogni forma di stress e trauma, compreso quello chirurgico, e diventa più articolata negli stati infiammatori e settici (vedi fase preclinica della sepsi).

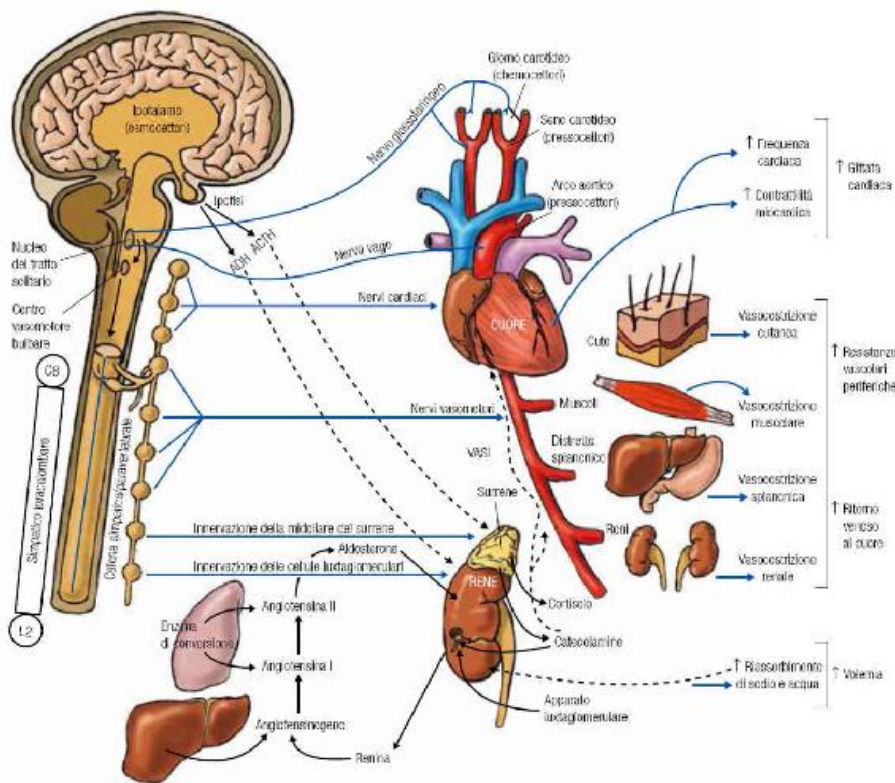


**Fig. 31.2.** La figura illustra i meccanismi neuroendocrini di tipo riflesso, attraverso i quali si realizza la risposta cardiovascolare e renale all'ipovolemia. Sono illustrati i recettori carotidei (dei seni e dei glomi), dell'arco aortico e ipotalamici. Le vie afferenti (nervi glossofaringeo e vago, asse ipotalamo-ipofisario) conducono ai centri nervosi (centro vasomotorio bulbare, centro respiratorio bulbare, simpatico spinale toracolombare, ipofisi) che stimolano le vie nervose efferenti (nervi cardiaci, nervi vasomotori, nervi per la midollare surrenale e per le cellule iuxtaglomerulari) e la risposta ormonale (ormone antidiuretico ADG, catecolamine, sistema renina-angiotensina-aldosterone). Sono indicati gli organi effettori (polmoni, cuore, cute, muscoli, distretto splanchnico, reni), le principali modificazioni indotte e infine, a destra, gli effetti finali. Tale risposta fisiopatologica si prefigge di conservare la volemia, mobilitare le riserve ematiche del *reservoir* venoso, assicurare un'adeguata gittata cardiaca e un'adeguata pressione di perfusione per gli organi più vitali (cuore, encefalo).

I *recettori* coinvolti in questa reazione sono:

- barocettori (del seno carotideo e dell'arco aortico) sensibili alle modificazioni della pressione arteriosa;
- volocettori (atriali) sensibili al volume di riempimento atriale;
- chemocettori (del globo carotideo) sensibili alle variazioni della pressione parziale di ossigeno e anidride carbonica nel sangue arterioso;
- osmocettori (ipotalamici) sensibili alle variazioni dell'osmolarità

plasmatica;

- nocicettori (cutanei, viscerali, scheletrici) sensibili agli stimoli dolorosi.

Gli effetti conseguenti alla loro stimolazione rappresentano costanti ed efficaci meccanismi di compenso all'ipoperfusione:

- stimolazione del sistema nervoso simpatico cardiaco e vasomotore;
- iperincrezione di numerosi ormoni ad azione metabolica e cardiovascolare:
  - catecolamine (midollare surrenale);
  - vasopressina o ADH (neuroipofisi);
  - attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (apparato iuxtaglomerulare e corticale surrenale);
  - ACTH, GH (adenoipofisi);
  - cortisolo (corticale surrenale);
  - glucagone (pancreas endocrino).

■ **Risposta metabolica:** la risposta metabolica all'ipoperfusione consegue all'alterazione ossidativa derivante dal ridotto apporto di ossigeno e si prefigge di garantire un'ampia disponibilità di substrati energetici, in particolare di glucosio.

La liberazione di catecolamine, cortisolo e glucagone facilita sia la risposta emodinamica (vasocostrizione, tachicardia, aumento della gittata) sia quella metabolica. Tali ormoni, infatti, insieme all'inibita secrezione di insulina e all'instaurarsi di un'insulino-resistenza periferica, determinano iperglicemia, lisi del glicogeno epatico e lipolisi: il glucosio rappresenta l'unico substrato energetico ossidato da alcuni organi e tessuti vitali (cervello, reni, globuli rossi). Sin dalle prime fasi si assiste, inoltre, a uno spiccato ipercatabolismo muscolare con dismissione di aminoacidi gluconeogenetici (per es. alanina, glicina) che vengono trasformati a livello epatico in glucosio con produzione di urea. L'entità di tale trasformazione a scopo energetico può essere valutata dall'escrezione urinaria e giornaliera di urea o di 3-metil-istidina o, meglio, di tutto l'azoto urinario (indice di catabolismo). Inoltre, l'attivazione della lipolisi e dell'utilizzazione degli acidi grassi anche a livello dei tessuti periferici, visto l'elevato potere calorico dei lipidi, ha lo scopo di soddisfare le aumentate richieste energetiche.

La ridotta disponibilità di ossigeno comporta un metabolismo cellulare prevalentemente anaerobio con liberazione di acido piruvico e accumulo di acido lattico, a loro volta utilizzati dal fegato a fini gluconeogenetici e trasformati quindi in glucosio. Nelle fasi avanzate, il persistere dell'ipoperfusione comporta un mancato smaltimento dell'acido lattico liberato, con conseguente grave acidosi metabolica, indice di uno scompenso metabolico spesso non facilmente

correggibile (acidosi lattica).

■ **Risposta cardiorespiratoria:** la risposta cardiorespiratoria all'ipovolemia è assai precoce e spesso è da sola in grado di sopperire alla minore disponibilità di ossigeno. Essa è caratterizzata da fenomeni di compenso, per lo più mediati dalla già descritta attivazione simpatico-adrenergica, con lo scopo di redistribuire il volume ematico disponibile e assicurare un'adeguata perfusione agli organi più vitali:

- *vasocostrizione periferica sia venulare sia arteriolare* con lo scopo di mantenere il volume circolante e quindi il volume di riempimento cardiaco (vasocostrizione venulare) e la depressione arteriosa media (vasocostrizione arteriolare). Tale vasocostrizione è più marcata a livello di alcuni organi (cute, muscoli, reni, organi intraddominali), con lo scopo di rendere disponibile una maggiore quantità di sangue per ottenere una migliore perfusione nei distretti più "vitali" ad alto consumo di O<sub>2</sub> (cuore, cervello);
- *aumento della frequenza cardiaca e della contrattilità miocardica* al fine di aumentare la gittata cardiaca e migliorare quindi il trasporto di O<sub>2</sub>. A ciò si associa altrettanto immediatamente un'*iperventilazione polmonare* fino a situazioni di ipocapnia e alcalosi respiratoria, con il duplice scopo di facilitare l'assunzione di O<sub>2</sub> e contrastare, insieme al compenso renale, l'acidosi metabolica conseguente all'ipoperfusione. A tali iniziali e rapide modificazioni seguono più lenti fenomeni di adattamento con lo scopo di ripristinare (o quanto meno migliorare) il volume di liquidi circolanti.

■ **Passaggio in circolo di liquidi:** il passaggio in circolo di liquidi (acqua, sodio, cloro) dal distretto extravascolare (*refilling transcapillare*) (Fig. 31.3) ha luogo nella misura di 70-150 mL/ora ed è dovuto principalmente alla riduzione della pressione idrostatica intracapillare per effetto della costrizione arteriolare e degli sfinteri precapillari. Inoltre si assiste a un aumento della pressione osmotica extracellulare (aumento della concentrazione di glucosio) rispetto a quella intracellulare, con ulteriore facilitazione del passaggio di liquidi al distretto extracellulare e quindi intravascolare. La stimolazione simpatico-adrenergica determina vasocostrizione arteriolare e venulare, nonché costrizione degli sfinteri precapillari; a ciò si aggiunge riduzione della pressione idrostatica intracapillare per effetto dei fenomeni vasomotori, più intensi sul versante arteriolare, e dell'ipoperfusione prodotta dall'evento scatenante lo shock.

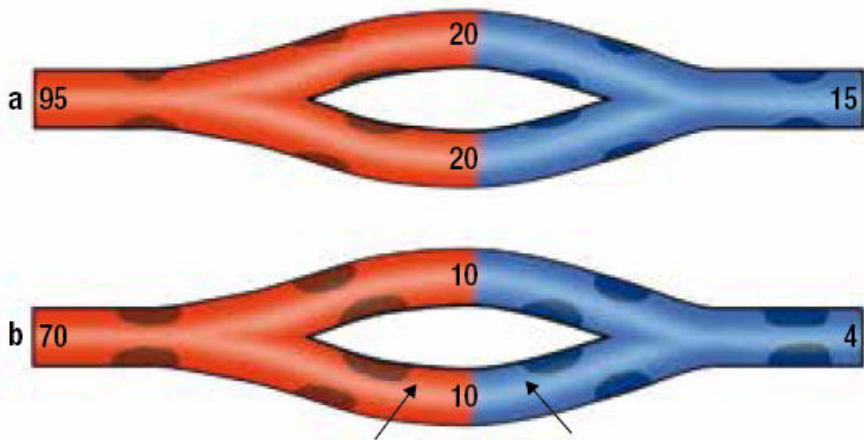


**Fig. 31.3.** Illustrazione schematica dello stato degli sfinteri e delle pressioni vascolari nel microcircolo in condizioni fisiologiche (a) e nello shock a basso flusso (b).

Si modifica così l'equilibrio delle forze di Starling (pressione idrostatica e oncotica dei compartimenti vascolare e interstiziale, che regolano gli scambi di liquidi tra questi due compartimenti a livello del microcircolo), determinando un netto e prevalente passaggio di liquido interstiziale all'interno dei capillari, con conseguente incremento/espansione della volemia. Tale fenomeno viene indicato con il termine di *refilling*, proprio per esprimere il riempimento del compartimento vascolare a spese del compartimento interstiziale (Fig. 31.3).

■ **Aumento del riassorbimento renale di sodio e acqua:** si tratta di un fenomeno dovuto a:

- iperincrezione di renina determinata dalla stimolazione simpatico-adrenergica diretta e dall'ipotensione a livello delle arteriole glomerulari afferenti con conseguente produzione di aldosterone (aumento del riassorbimento di sodio e acqua a livello dei tubuli contorti distali);
- iperincrezione di ormone antidiuretico (ADH), quale espressione della risposta neuroendocrina (comune a tutte le forme di stress), con conseguente ulteriore riassorbimento di acqua a livello dei tubuli contorti distali e dei dotti collettori.

La contemporanea perdita di idrogenioni per effetto dell'aldosterone incrementa la riserva alcalina contrastando la tendenza all'acidosi tipica dell'ipoperfusione.

■ **Shock ipodinamico-ipovolemico da vasoplegia:** dovuto a cause



neurogene o umorali (anafilattico), segue sul piano metabolico, emodinamico e cardiorespiratorio la fisiopatologia sopra descritta, considerando che l'alterazione primaria (aumento della capacitanza del microcircolo) si traduce in un sequestro di liquidi dal distretto intravascolare. In particolare:

- lo shock neurogeno: può essere da farmaci (anestetici, barbiturici), post-traumatico (lesioni del midollo spinale), da ipotensione ortostatica. A questa categoria appartiene lo shock a seguito di puntura spinale per anestesia o a seguito di emozioni violente (svenimento e sincope);
- lo shock anafilattico: nello shock anafilattico predominano le modificazioni indotte dalla reazione antigene-anticorpo e dalla liberazione di istamina e sostanze istamino-simili (eritema, orticaria, prurito, edema della glottide, broncospasmi), con intensa vasodilatazione periferica, permeabilizzazione capillare e ipotensione sino al collasso. I più comuni allergeni scatenanti sono farmaci, veleno di imenotteri (api, vespe, calabroni) e alimenti. In un quarto dei casi è "idiopatico" e non se ne riconosce la causa.

■ **Shock cardiogeno:** l'alterazione fisiopatologica deriva in questo caso dall'incapacità del cuore di produrre la gittata necessaria a mantenere un trasporto di  $O_2$  adeguato alle richieste dei tessuti periferici.

Le cause di tale alterazione sono da ricercare in una diretta compromissione miocardica (tra le più frequenti: infarto, aritmie) o in una compromissione della contrattilità per compressione sul miocardio sano (tamponamento cardiaco, pericardite, pneumotorace iperteso) o, infine, in una difficoltà più o meno marcata del flusso del piccolo circolo (embolia polmonare).

Tali cause, cardiache ed extracardiache, sono riassunte nella [Tabella 31.1](#).

La riduzione della gittata cardiaca determina modificazioni emodinamiche simili a quelle dell'ipovolemia, con qualche differenza negli effetti, legata alla patologia intrinseca cardiaca:

- aumento della pressione venosa centrale (reso evidente dal turgore delle vene giugulari e dalla cianosi nel distretto delle spalle e del collo) per difficoltà di contrattilità, e quindi di pompa, e per l'aumentato ritorno venoso;
- tendenza al sovraccarico ventricolare sinistro sino allo scompenso congestizio e, nel distretto polmonare, sino all'edema (edema polmonare cardiogeno), causato dall'aumentato ritorno venoso al cuore destro, effetto della vasocostrizione periferica venulare;
- aumento del lavoro cardiaco e del consumo di  $O_2$  cardiaco determinato, oltre che dalla patologia primitiva, dalla tachicardia e



dalla vasocostrizione arteriolare (aumento del postcarico o *after-load*), con ulteriore aggravio ischemico a livello del circolo coronarico;

- aumento dell'estrazione periferica di  $O_2$  per sopperire al ridotto apporto di  $O_2$ .

Appare evidente che l'andamento clinico e quindi la prognosi sono determinati dal trattamento dello shock e dall'evoluzione della patologia cardiaca o extracardiaca che ha determinato l'alterazione della contrattilità miocardica.

Un cenno particolare merita lo "shock dopo pancreatite acuta necrotico-emorragica", che nelle fasi iniziali è a basso flusso a causa di ipovolemia (plasmorragia, sequestro di liquidi nel retroperitoneo, ileo dinamico), di emorragia (emorragie pancreatiche) e di vasoplegia (liberazione di chinine e altri mediatori umorali vasodilatanti). Successivamente, in caso di evoluzione settica (necrosi pancreatica infetta, ascesso), segue l'andamento tipico di questa forma.

## Segni clinici dell'insufficiente apporto di ossigeno

Qualunque ne sia la causa, i segni clinici che caratterizzano questa condizione sono espressione dei meccanismi messi in atto dall'organismo per far fronte al ridotto o mancato apporto di  $O_2$  ai tessuti (su base circolatoria).

Il prototipo di tale forma di shock è quello che consegue a un'emorragia acuta, ma il comportamento clinico non è diverso in caso di ipovolemia da perdite di plasma o liquidi (ascite, occlusione intestinale, ustioni, diarrea, pancreatite) o in caso di insufficienza cardiaca contrattile o, infine, in caso di vasoplegia. Generalmente un soggetto sano può perdere fino al 10% del volume ematico totale senza o con minime alterazioni della gittata cardiaca e della pressione arteriosa. Oltre tale limite compaiono progressivamente manifestazioni cliniche, espressione della reazione neuromonale che ha come scopo primario il mantenimento di un adeguato flusso di  $O_2$  al cuore e al SNC, anche a spese di altri tessuti.

Tra i primi a comparire, gli effetti della **stimolazione simpatico-adrenergica**, che peraltro incidono in misura diversa a seconda dei distretti interessati.

Così, l'iniziale *vasocostrizione arteriolare* interessa la cute (pallida, fredda, sudata), i reni (oliguria con ritenzione di acqua e sodio), il distretto splanchnico e muscolare (pur senza evidenza clinica diretta), con l'intento di redistribuire il volume ematico verso cuore e cervello, le cui arteriole, tra l'altro, non subiscono vasocostrizione.

Anche la *vasocostrizione venosa* trova solo in parte espressione clinica:

è evidente il collasso delle vene superficiali, ma manca l'evidenza clinica del ben più cospicuo svuotamento del *reservoir* venoso muscolare e splancnico. Il comportamento delle *vene giugulari esterne al collo* varia a seconda che si tratti di ipovolemia e/o vasoplegia (giugulari collassate) o di insufficienza cardiaca, soprattutto se destra (giugulari turgide) per impedimento del ritorno venoso. L'*oliguria* è espressione dello stimolo adrenergico (vasocostrizione) e dell'aumentata increzione ormonale (aldosterone e ADH); è un sintomo precoce, spesso non rilevabile per la mancanza di un catetere vescicale, di entità diversa e spesso anche transitoria, correlabile con l'entità del danno (ipovolemia, ipoperfusione).

Tale sensibilità del rene è finalisticamente correlata alla sua capacità di mantenere la volemia, e certamente precede modificazioni della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa.

La *frequenza cardiaca* subisce modificazioni variabili e non sempre precoci. La tachicardia, espressione della stimolazione simpatica, può essere assente o di moderata entità: diventa più evidente e in relazione all'entità del danno quando assume una funzione di compenso (per aumentare nell'unità di tempo la gittata cardiaca) all'ipovolemia, alla vasoplegia o all'ipossia (embolia polmonare). Possono comparire, tuttavia, bradicardia o aritmie di vario tipo proprio su base ipossica, aggravate dall'acidosi.

La *pressione arteriosa* nelle fasi iniziali, in virtù dei vari meccanismi di compenso, può essere normale o più spesso aumentata, indicando l'efficacia della vasocostrizione arteriolare (aumento della pressione sistolica) e venulare (aumento della pressione diastolica). È frequente, tuttavia, riscontrare un'ipotensione ortostatica per mancanza del riflesso vasocostrittore, già intensamente attivo in posizione supina. Solo quando la perdita di volume circolante (per ipovolemia, ipogittata o aumento della capacitance vascolare periferica) è di entità tale da superare la massima capacità di compenso, si assiste a ipotensione (Tab. 31.3). È così sfatato, anche sulla base dei segni clinici, il significato preminente conferito alla tachicardia e all'ipotensione quali indicatori precoci dell'ipovolemia e dell'ipoperfusione.

**Tab. 31.3.** Caratteristiche differenziali dei diversi gradi di shock emorragico\*.

|                                      | Classe I           | Classe II             | Classe III           | Classe IV         |
|--------------------------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|-------------------|
| Punte ematiche in ml. (% del totale) | Fino a 750 (15%)   | 750-1.500 (15-30%)    | 1.500-2.000 (30-40%) | > 2.000 (> 40%)   |
| Frequenza cardiaca                   | < 100              | > 100                 | > 120                | > 140             |
| Pressione arteriosa                  | Normale            | Normale               | Ridotta              | Ridotta           |
| Frequenza respiratoria               | 14-20              | 20-30                 | 30-35                | > 35              |
| Output urinario in ml/ora            | > 30               | 20-30                 | 5-15                 | Irrisoriabile     |
| Stato mentale                        | Lievemente ansioso | Moderatamente ansioso | Ansioso-confuso      | Confuso-letargico |

\*È evidente come la classica triade "ipotensione, tachicardia e oliguria" compaia nelle

gravi forme di shock. Una pronta terapia di reintegro (liquidi, plasma, sangue) minimizza, gli effetti dell'ipovolemia sul circolo e sul rene: l'ipoperfusione e il ridotto apporto di O<sub>2</sub> possono comunque comportare sequele, precoci o tardive, a carico degli organi vitali più sensibili.

L'*iperventilazione* sino alla dispnea è segno costante che indica l'importante ruolo di controllo dei polmoni in risposta all'acidosi e all'ipossia. Sempre queste due condizioni sono alla base delle *alterazioni a carico del SNC* che vanno dallo stato di agitazione e ansia sino alla confusione e al coma.

### **Segni clinici particolari**

In molte circostanze i dati anamnestici o l'obiettività clinica indirizzano verso la diagnosi eziologica di shock. Così per esempio:

- dolore precordiale più o meno prolungato e non sensibile alla trinitrina, talora bradicardia e ipotensione (segni di iperattività vagale), aritmie ipercinetiche (extrasistolia-tachicardia ventricolare) o ipocinetiche (bradicardia, blocchi atrioventricolari), ritmo di galoppo, dispnea, rantoli polmonari (segni di disfunzione ventricolare sinistra) indicano l'infarto cardiaco o l'aneurisma dell'aorta toracica in fase di rottura;
- dolore improvviso toracico, dispnea marcata, emottisi a seconda dei casi e della gravità fanno pensare all'embolia polmonare (soggetti a rischio) o allo pneumotorace;
- dolori addominali indirizzano verso la diagnosi di occlusione intestinale, infarto intestinale, pancreatite acuta, aneurisma dell'aorta addominale in fase di rottura;
- dati anamnestici come traumi, anestesia spinale, interventi chirurgici, uso di farmaci anafilattogeni, punture di insetti o malattie del SNC chiariscono di per sé la natura dello shock.

### **Evoluzione dello shock a basso flusso**

L'evoluzione clinica di tale forma di shock dipende dal pronto riconoscimento e dal precoce trattamento (cfr. "[Terapia](#)") della forma di shock in sé e della causa che lo ha determinato. Inizialmente la gravità è legata all'evento scatenante lo shock (emorragia, ipovolemia, insufficienza cardiaca, vasoplegia).

Altrettanto precocemente, comunque, possono intervenire, quale effetto dell'ipoperfusione e del ridotto apporto di ossigeno, alterazioni a carico di organi e tessuti. Infatti, al di là dei meccanismi di compenso fisiologico già menzionati, l'ipoperfusione e il ridotto apporto di O<sub>2</sub> comportano danni tissutali a carico di tutti gli organi. L'entità di tale danno dipende dalla gravità dello shock, dalla sua durata, dalla sensibilità dei singoli organi all'ipossia, dalla prontezza e dall'adequatezza degli interventi terapeutici.

L'insieme di tali fattori può concorrere a determinare l'insufficienza di una o più funzioni organiche (per es. insufficienza renale, polmonare, cardiaca, epatica), sino al cosiddetto quadro di *insufficienza pluriorganica* o *insufficienza multiorgano* (*multiple organ failure*), analogo a quello che si osserva nei gravi traumatismi e nella sepsi. Ciò a dimostrare ancora una volta come l'alterazione cellulare, sia che consegua a un difetto di trasporto di O<sub>2</sub> (shock ipovolemico, ipodinamico) o a un difetto di utilizzo di O<sub>2</sub> (sepsi), determina sui singoli organi effetti non dissimili tra loro e con analoga evoluzione clinica.

## Shock da patologia metabolica cellulare primitiva

È rappresentato fundamentalmente dagli effetti del danno cellulare determinato direttamente da microrganismi (batteri, virus, miceti) e/o da loro tossine. Alle iniziali alterazioni subcellulari, se il processo evolve, segue l'interessamento di organi e tessuti anche lontani dal focolaio infettivo, con lo scopo iniziale di compenso, ma che può evolvere (come per l'altra forma di shock) in un quadro di insufficienza multiorgano. Viene definito anche **shock ad alto flusso** per le importanti e costanti modificazioni cardio-emodinamiche che assumono un ruolo determinante e una caratteristica peculiare nell'evoluzione della malattia.

## Definizione di infezione, sepsi e sindromi correlate

In passato, sono state utilizzate numerose definizioni per indicare le varie fasi cliniche della sepsi. Nel 1992 due società scientifiche americane (l'*American College of Chest Physicians* e la *Society of Critical Care Medicine*) hanno promosso un "consensus" di esperti mondiali per definire le varie situazioni cliniche osservabili nei pazienti settici e uniformare la terminologia. Sono state così stabilite le seguenti definizioni, valide e utilizzate a tutt'oggi:

- Infezione: è il fenomeno caratterizzato dall'invasione, da parte di qualunque tipo di microbo, di tessuti sterili dell'organismo. gran parte delle infezioni provoca una risposta infiammatoria locale, moltissime restano subcliniche e altre provocano malattia.
- Batteriemia: è data dalla presenza di batteri vitali nel sangue. Analoga terminologia è valida per la presenza nel sangue di virus, miceti, parassiti (rispettivamente: viremia, fungemia, parassitemia).
- SIRS (sindrome da risposta infiammatoria sistemica): è la risposta infiammatoria sistemica a una varietà di insulti clinici di una certa gravità, compresi il trauma e lo stress chirurgico. È caratterizzata da due o più delle seguenti condizioni:
  - temperatura > 38 °C o < 36 °C;
  - frequenza cardiaca > 90 battiti/min;

- frequenza respiratoria > 12 atti/min o  $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$ ;
- globuli bianchi  $> 12.000/\text{mm}^3$ ,  $< 4.000 \text{ per mm}^3$  o più del 10% di forme immature.
- Sepsì: rappresenta la risposta sistemica dell'organismo all'infezione. Si manifesta con due o più condizioni cliniche (come la SIRS) come *effetto di un insulto infettivo, anche solo sospetto*:
  - temperatura  $> 38^\circ\text{C}$  o  $< 36^\circ\text{C}$ ;
  - frequenza cardiaca  $> 90 \text{ battiti/min}$ ;
  - frequenza respiratoria  $> 12 \text{ atti/min}$  o  $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$ ;
  - globuli bianchi  $> 12.000 \text{ per mm}^3$ ,  $< 4.000 \text{ per mm}^3$  o più del 10% di forme immature.
- Sepsì severa: sepsì associata a disfunzione d'organo, ipoperfusione o ipotensione. Ipoperfusione o ipotensione possono comprendere acidosi lattica, oliguria o alterazioni acute dello stato mentale.
- Ipotensione determinata da sepsì: pressione arteriosa sistolica  $< 90 \text{ mmHg}$  o riduzione della pressione  $> 40 \text{ mmHg}$  dal valore di base, in assenza di altre cause di ipotensione.
- Shock settico: sepsì nel “momento” in cui il compenso emodinamico è sopraffatto e quindi compare ipotensione, vasocostrizione, spesso ipotermia, nonostante un'adeguata fluidoterapia. Segni di ipotensione possono comprendere acidosi lattica, oliguria, acuta alterazione dello stato mentale. In caso di somministrazioni di farmaci inotropi o vasopressori, tali segni di ipoperfusione possono comparire senza che vi sia ipotensione. Tali modificazioni possono manifestarsi in qualunque stadio del processo settico, sono più frequenti nelle fasi tardive quando vi è maggiore compromissione cellulare e organica e, ovviamente, peggiorano la prognosi.
- MODS (sindrome da disfunzione multiorgano): implica la presenza di “alterazioni della funzione” di vari organi in un paziente critico in cui non sia possibile mantenere un'omeostasi senza interventi terapeutici.
- MOFS (sindrome da insufficienza multiorgano): implica la presenza di “insufficienza” della funzione di vari organi.

Qualunque sia il focolaio settico di origine (tra l'altro non sempre facilmente identificabile), si può verificare sul piano organismico una risposta fisiopatologica e sintomatologica correlata con la presenza del focolaio infettivo, con la presenza in circolo di microrganismi (batteriemia) e/o loro prodotti tossici (endotossinemia) e, infine, con gli effetti dei numerosi mediatori umorali liberati e con i conseguenti meccanismi immunitari attivati a scopo difensivo: è questo il quadro morboso che viene definito *sepsì* o *stato settico*. Tuttavia, spesso, nonostante l'evidenza clinica di uno stato settico, risulta difficile identificare il focolaio di infezione e documentare la presenza di microrganismi in circolo (emoculture negative).

In ogni caso, sia che vi sia evidenza del focolaio e dei germi responsabili sia che questo avvenga successivamente, si assiste a più o meno importanti modificazioni dell'organismo dovute al danno cellulare indotto dai microrganismi.

Gli studi più recenti, unitamente alla constatazione della vastità, complessità e importanza sul piano diagnostico, prognostico e

terapeutico di tale risposta fisiopatologica, confermano che *la sepsi può essere considerata una malattia acquisita del metabolismo intermedio* indotta da microrganismi o da loro prodotti tossici e dalla stessa risposta immunologica dell'ospite all'invasione di agenti infettivi. La natura e l'entità di tale risposta non sono specifiche e non dipendono né dal tipo di infezione (batterica, virale, fungina), né dalla carica dei microrganismi.

Il coinvolgimento fisiopatologico dell'organismo è, come già detto, globale e rappresenta la risposta al danno cellulare (alterazioni del metabolismo ossidativo) determinato direttamente da microrganismi, da loro prodotti tossici e dai prodotti di degradazione tissutale. Di fronte a tale insulto, infatti, l'organismo opera un'intensa risposta bioumorale, immunitaria e metabolica che, insieme all'adattamento cardio-emodinamico e respiratorio esposto successivamente in dettaglio, ha lo scopo di favorire i seguenti meccanismi:

- azione di difesa diretta contro i microrganismi e i loro prodotti tossici;
- limitazione e riparazione dei danni indotti dai microrganismi;
- aumento dell'apporto di O<sub>2</sub> ai tessuti (che presentano chiari segni di incapacità ossidative).

La sepsi è condizione assai frequente nel paziente chirurgico e traumatizzato: è favorita dalla malattia di base, da condizioni che provocano immunodepressione (malnutrizione, terapie immunosoppressive), dalle frequenti e indispensabili procedure diagnostico-terapeutiche (uso di cateteri, interventi chirurgici) che interrompono le barriere anatomiche di protezione dagli agenti patogeni.

La mortalità, nonostante i progressi terapeutici, è ancora elevata: varia dal 20 al 50%, ed è ancor più elevata nelle fasi avanzate. La sepsi uccide 5 volte più dell'ictus cerebrale e 10 volte più dell'infarto miocardico.

Il termine **shock settico** va riservato al "momento", più o meno duraturo, in cui il compenso emodinamico non è più adeguato nonostante un'idonea fluidoterapia. Quindi compaiono ipotensione (pressione sistolica < 90 mmHg), vasocostrizione, spesso ipotermia (shock algido): tali modificazioni possono manifestarsi in qualunque stadio del processo settico, ma sono più frequenti nelle fasi tardive, quando vi è una maggiore compromissione cellulare e organica, e ovviamente aggravano la prognosi. I pazienti che ricevono farmaci inotropi e vasopressori possono non presentare ipotensione nonostante siano evidenti i segni di ipoperfusione.

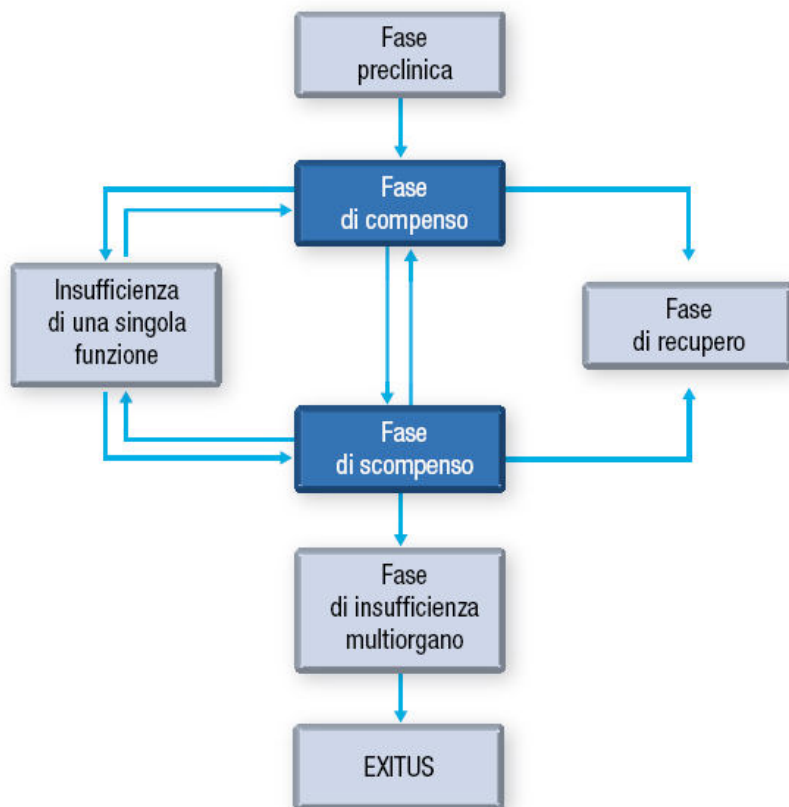
L'instaurarsi di una sepsi comporta quindi un insieme di modificazioni neuroormonali, immunologiche e metaboliche che alterano i

meccanismi di difesa dell'organismo. L'alterazione primitiva è a livello cellulare e sconvolge i metabolismi: la difficoltà di utilizzare ossigeno da una parte e la messa in opera dei meccanismi di difesa dall'altra comportano una ristrutturazione biologico-umorale che è alla base di ulteriori alterazioni multisistemiche (cardio-emodinamiche, respiratorie, renali, epatiche, cerebrali), che concorrono a produrre il quadro tipico della sepsi clinica.

Dalla lesività prodotta direttamente dai microrganismi o dai loro prodotti tossici a livello cellulare, dalla risposta bioumorale (effetti dannosi di mediatori) e dagli effetti conseguenti ai meccanismi di adattamento possono derivare condizioni di scompenso organico (insufficienza cardiaca, circolatoria, respiratoria, renale, epatica, cerebrale), molto spesso responsabili dell'esito letale.

Sulla base delle modificazioni fisiopatologiche è possibile riconoscere diverse fasi (Fig. 31.4) nell'evoluzione del processo settico:

- fase preclinica;
- fase di compenso;
- fase di scompenso;
- fase di insufficienza multiorgano.



## **Sepsi: quadri clinici e corrispettivi stadi fisiopatologici**

---

### **Fase preclinica**

La maggioranza degli stati settici di interesse chirurgico fa seguito a un “evento traumatico” acuto che si configura per lo più come una distruzione di tessuti con interruzione della barriera naturale che esiste tra microrganismi e organismo ospite. Tale evento (*injury* degli Autori anglosassoni o “trauma” in senso lato) può essere determinato da un vero e proprio traumatismo accidentale, da un trauma anestesilogico-chirurgico o, spesso, da un evento patologico acuto (emorragia gastrointestinale massiva, pancreatite acuta, perforazione di un viscere cavo).

Nel periodo che intercorre tra il “trauma” e l’eventuale sviluppo di una sepsi clinicamente evidente (iperpiressia, leucocitosi, emocoltura positiva, presenza di materiale purulento) avviene il confronto tra microrganismo e ospite: tra entità e qualità dell’invasione batterica e adeguatezza dell’attivazione delle difese specifiche e aspecifiche dell’organismo. Se fino a qualche tempo fa questa fase veniva qualificata principalmente sotto il profilo neuroendocrino, come aspetto della “risposta allo stress” (attivazione simpatica/parasimpatica con iperproduzione di corticosteroidi, catecolamine, glucagone, insulina ecc.), le ricerche di questi ultimi anni hanno evidenziato come, accanto a tali fenomeni, vi sia una più complessa *attivazione immunobiologica* (Fig. 31.5) che coinvolge il sistema immunitario, il sistema del complemento, il sistema reticolo-endoteliale e una serie di mediatori, per lo più citochine, liberati principalmente dall’attivazione di macrofagi, monociti e altre cellule, che propiziano gli iniziali meccanismi di difesa al microrganismo invasore. Nelle fasi successive le azioni di tali mediatori, e delle citochine in particolare, contribuiscono ad automantenere, nella sepsi e ancor più nell’insufficienza multiorgano, le caratteristiche alterazioni fisiopatologiche.



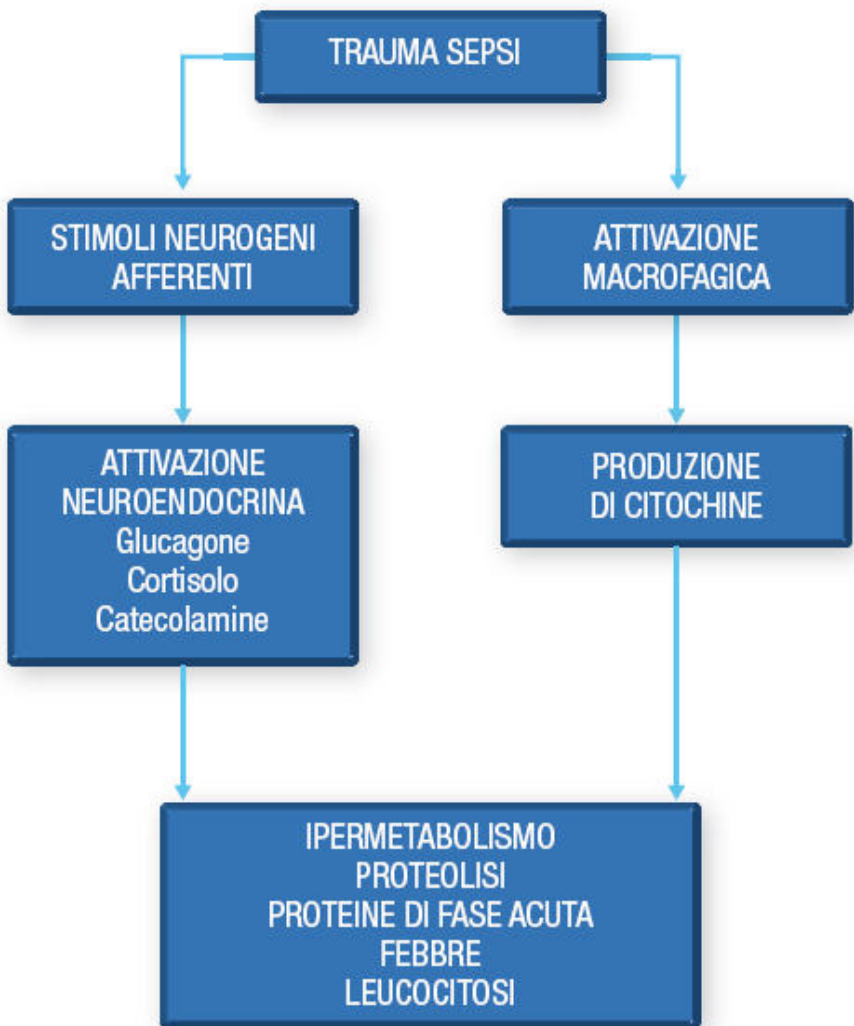


**Fig. 31.5.** Nella sepsi si osserva una risposta non dissimile da quella osservabile nel trauma e nello stress. Comprende l'attivazione neuroendocrina e la liberazione di mediatori umorali prodotti per lo più da cellule attivate (macrofagi, monociti).

Nella [Tabella 31.4](#) sono elencati alcuni dei mediatori umorali coinvolti nella patogenesi della sepsi. Molti di essi sono implicati nella risposta allo stress e al trauma (non settico) e spesso hanno azione sinergica o specifica su alcuni organi.

**Tab. 31.4.** Principali mediatori umorali nella sepsi.\*

- Interleuchine 1-20
- Steroidi
- Catecolamine
- Ormoni
- Citochine
- Peptidi

- **Opioide** Steroidi
- **Endocrini** della crescita (GH)
- **Enzimi** tiroidei
- **Essere di fatto** trasmettitori
- **Essere di fatto** attivazione piastrinica (PAF)
- **Patologia** linfocitosi tumorale (TNF)
- **Razionale** linfocitosi del diabete
- **Sintetici** linfocitosi del diabete
- **Sistema** del complemento

\*Molti di essi sono gli stessi individuati nella risposta al trauma e allo stress; alcuni vengono prodotti nelle fasi successive, spesso come effetto di errori metabolici (falsi neurotrasmettitori, fattore miocardiodepressore).

L'*interleuchina-1* (IL-1) è stata tra le prime citochine studiate e sembrerebbe essere responsabile, insieme all'attivazione di tutti gli altri mediatori, di molti processi biologici già evidenziabili in questa iniziale fase della sepsi (Fig. 31.6):

- stimolazione della gluconeogenesi epatica e della sintesi epatica di *proteine di fase acuta*;
- induzione e mantenimento della proteolisi muscolare (attraverso un suo prodotto di clivaggio, Proteolysis Inducing Factor o PIF);
- aumento della temperatura corporea, forse per azione diretta a livello diencefalico;
- stimolo, a livello del midollo osseo, della produzione e messa in circolo dei polimorfonucleati.

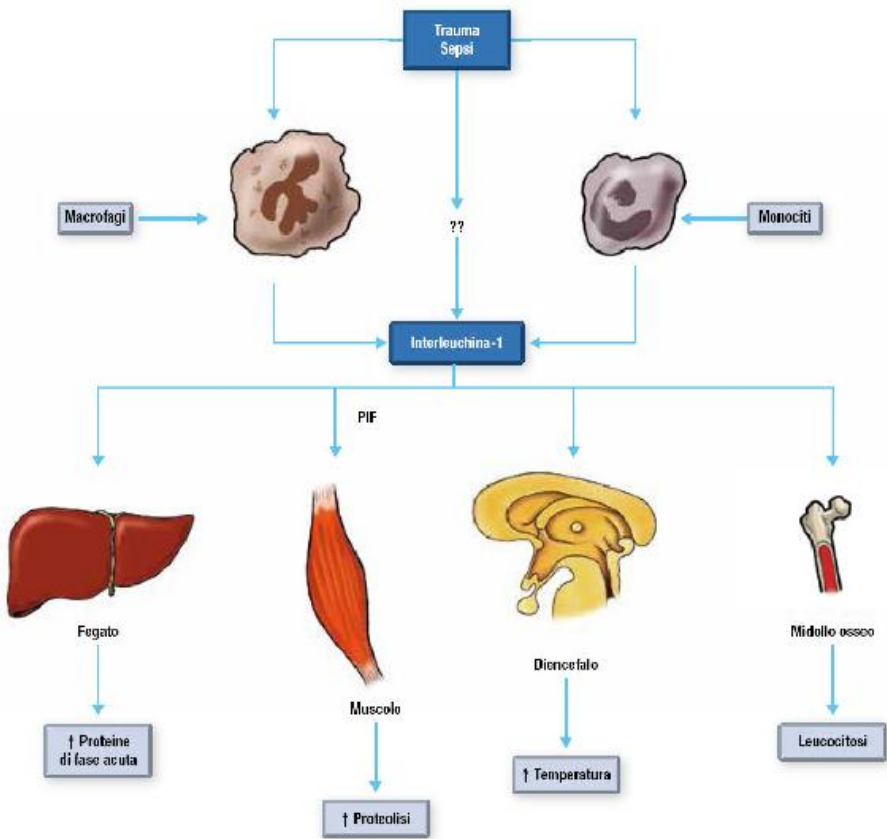


**Fig. 31.6.** Effetti dell'interleuchina-1: essi non sono dissimili da quelli prodotti dall'attivazione neuroendocrina.

Per effetto globale dei mediatori implicati, si assiste quindi, sin da questa fase, a un'attivazione dei metabolismi con ipercatabolismo proteico da una parte (muscolo) e contemporanea stimolazione della protidosintesi dall'altra (fegato). In pratica, il muscolo e i tessuti periferici immolano le proprie proteine strutturali per assicurare energia (aminoacidi gluconeogenetici – alanina, glutamina) e aminoacidi per la sintesi di proteine con maggior significato di “difesa” (proteine di fase acuta). L'entità di tale catabolismo viene documentata dall'escrezione giornaliera di azoto (urea, creatinina, acido urico e 3-metil-istidina) nelle urine delle 24 ore.

Le proteine di fase acuta (Tab. 31.5) sembrano svolgere un ruolo importante sin dall'iniziale invasione dei microrganismi: le azioni opsonizzante e favorente la fagocitosi, antiossidante, antiproteasica e antienzimatica conferiscono loro un ruolo di protezione dell'organismo ospite. La presenza di tali proteine sin da questa prima fase sembra essere correlata alla capacità dell'organismo di resistere e

di controllare l'insulto settico, mentre altre osservazioni suggeriscono che l'insufficienza epatocellulare e un'inappropriata sintesi proteica, insieme a uno stato di relativa immunodepressione (ridotta funzione leucocitaria e del sistema reticolo-endoteliale, mancata attivazione del complemento), possono essere fattori critici di passaggio alle successive fasi della sepsi.

**Tab. 31.5.** Alcune delle tante proteine di fase acuta.

**Proteine biologiche**

**Proteina C-reattiva** leucocitosi; stimolo linfociti, piastrine

**Fibrinogeno** coagulazione; intrappolamento detriti, batteri, tossine

**Antitripsina**

**Antiproteolipina**

**Superossido dismutasi** superossido; carrier rame; istaminasi; ferrossidasi

**Albumina** carrier

**Transferrina** carrier

È evidente il ruolo di difesa da esse esercitato.

Sempre in tale fase, è possibile riscontrare una neutropenia relativa, in parte segno di mancata attivazione leucocitaria e quindi di ridotta immunocompetenza, in parte per fenomeni di marginazione e di diapedesi con accumulo dei leucociti nel focolaio di infezione in via di formazione. Tra i meccanismi direttamente innescati dai microrganismi, da endotossine e da altri prodotti batterici, tra i molti ancora sconosciuti e in fase di studio, si ricorda l'attivazione della fosfolipasi a livello della membrana cellulare, che stimola la liberazione di leucotrieni, prostaglandine e trombossani. Le cellule che contengono fosfolipasi A<sub>2</sub> (per es. neutrofili, monociti, piastrine) vengono stimulate a produrre un fattore attivante le piastrine (PAF, Platelet Activating Factor). Questi *mediatori* dell'infiammazione hanno influenza sul tono vascolare (riducendolo), sulla permeabilità del microcircolo e sull'aggregazione di leucociti e piastrine configurando un "danno dell'endotelio" a carico di tutti gli organi, anche quelli lontani dal primitivo focolaio settico.

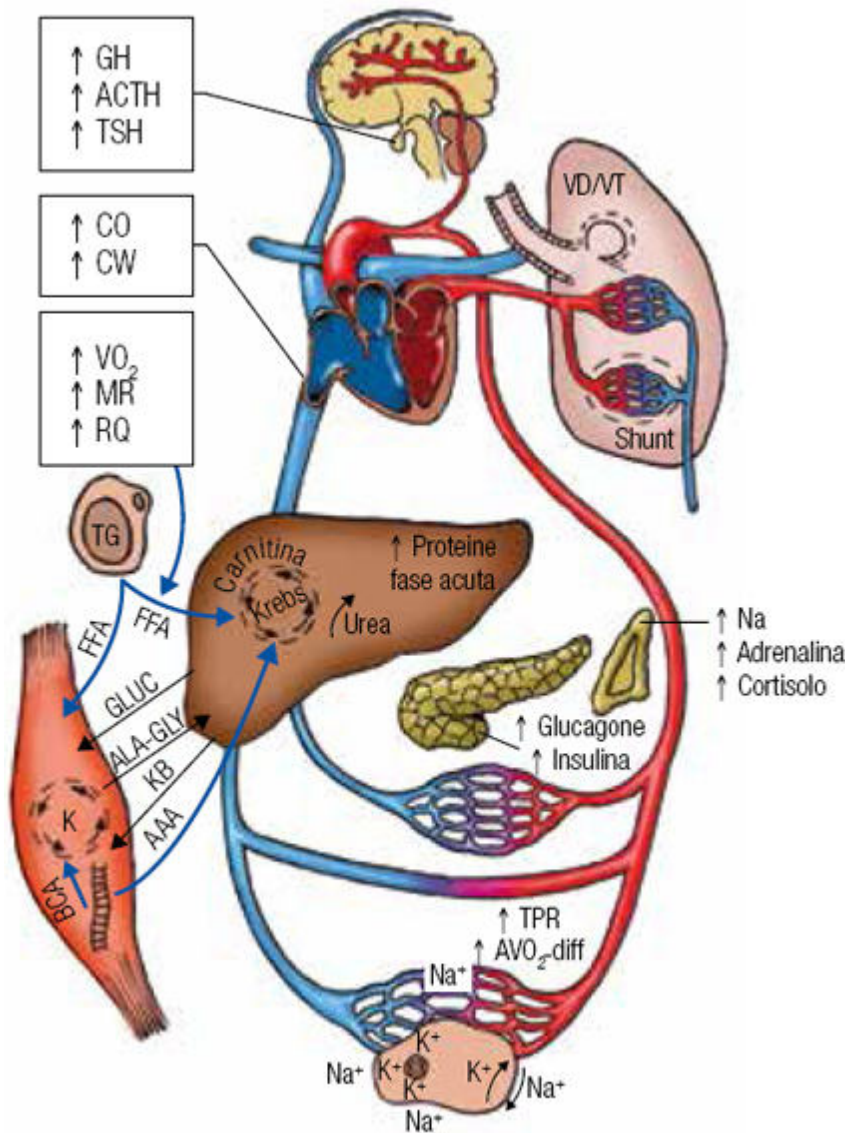
Per esempio, il trombossano A<sub>2</sub> e la prostaglandina F<sub>2</sub> producono spiccata vasocostrizione polmonare, i leucotrieni C<sub>4</sub> e D<sub>4</sub> determinano marcata permeabilità capillare, i leucotrieni B<sub>4</sub> e PAF promuovono l'aggregazione piastrinica e l'attivazione dei neutrofili. I microrganismi attivano, ancora, la via classica del complemento, e le endotossine attivano la via alternativa: entrambe portano alla produzione dei fattori C<sub>3a</sub> e C<sub>5a</sub> del complemento, con ulteriore effetto sull'aggregazione piastrinica e dei neutrofili, e sulla riduzione del tono vascolare periferico. L'attivazione del complemento, la sintesi di leucotrieni e l'effetto diretto delle endotossine sui neutrofili promuovono l'accumulo di aggregati di tali cellule nell'interstizio

polmonare, il rilascio dei loro enzimi lisosomiali e la produzione di radicali liberi dell'O<sub>2</sub>, che si rivelano tossici per l'endotelio polmonare, iniziando così, precocemente, il quadro dell'insufficienza respiratoria acuta.

L'attivazione del sistema coagulativo comporta la sintesi di trombina e la formazione precoce di trombi piastrinici nella microcircolazione di molti tessuti. L'interesse di tutti questi fenomeni risiede nel fatto che proprio in questa fase si decide l'eventuale evoluzione verso lo stato di sepsi clinicamente evidente.

### **Fase di compenso**

È lo stato di sepsi clinicamente evidente in cui l'invasione batterica prevale sulle difese dell'ospite e in cui si fa ancora più conclamata l'attivazione del sistema neuroendocrino e immunitario (macrofagi, interleuchine, PIF, complemento e altri fattori non ancora conosciuti) (Fig. 31.7).



### Fase di compenso

**Fig. 31.7.** Principali alterazioni fisiopatologiche della fase di compenso della sepsi. Al persistere della stimolazione ormonale (aumento di glucagone, cortisolo, GH, ACTH, TSH), si affianca un'intensa attivazione metabolica: ossidazione a livello muscolare di glucosio, acidi grassi liberi (FFA) e aminoacidi (principalmente quelli a catena ramificata – BCA, Branched-Chain Amino Acids), con dismissione di aminoacidi aromatici (AAA, Aromatic Amino Acids) e soprattutto gluconeogenetici quali alanina (ALA) e glicina (GLY); il tessuto adiposo intensifica la  $\beta$ -ossidazione, con liberazione di FFA utilizzati sia a livello epatico che periferico; il fegato trasforma in glucosio gli aminoacidi di provenienza muscolare con liberazione di urea e privilegia le sintesi di proteine con significato di difesa (proteine di fase acuta). Sul piano sistemico tutto ciò si traduce in un ipermetabolismo con aumento del consumo di ossigeno (VO<sub>2</sub>) e del

dispendio energetico (MR) e con riduzione del quoziente respiratorio (RQ), indice della prevalente ossidazione lipidica. La difficoltà di utilizzo dell'ossigeno a livello cellulare (difetto di estrazione dell'O<sub>2</sub> – AVO<sub>2</sub>-diff.) e l'ipermetabolismo sono alla base, insieme alla riduzione del tono vascolare (TPR), della “sindrome ad alta gittata” con aumento della gittata (CO) e del lavoro cardiaco (CW). VD/VT: spazio morto fisiologico.

Anche gli effetti delle endotossine – a cui in passato è stata attribuita grande importanza patogenetica – sarebbero in realtà mediati dal sistema adrenergico e da vari mediatori umorali. Si assiste a un aumento delle richieste metaboliche di tutti i tessuti, del consumo di ossigeno e del metabolismo basale, soltanto in parte legato all'aumento della temperatura corporea, mentre a livello dei tessuti periferici vi è un aumento del catabolismo proteico (soprattutto delle proteine muscolari) e un certo grado di insulino-resistenza (fenomeno post-recettoriale di natura non del tutto chiarita e legato secondo alcuni studi a un *deficit della piruvico deidrogenasi* o PDH) che si manifesta con iperglicemia, relativa intolleranza alla somministrazione di glucosio e necessità di somministrare insulina. A ciò si associa un utilizzo preferenziale di altri substrati (lipidi, proteine) con conseguente diminuzione relativa della produzione di anidride carbonica (VCO<sub>2</sub>) rispetto al consumo di ossigeno (VO<sub>2</sub>) e, quindi, con riduzione del quoziente respiratorio (RQ, Respiratory Quotient). A livello epatico vi sono sintesi e dismissione marcate di proteine di fase acuta, con aumentata captazione da parte del fegato di aminoacidi (disponibili grazie al catabolismo muscolare) destinati alla sintesi di proteine e di glucosio. Recenti studi hanno evidenziato un aumentato utilizzo periferico ed epatico di aminoacidi ramificati (perifericamente a fini energetici, nel fegato a fini protido-sintetici) con normale o ridotto utilizzo di aminoacidi aromatici. Ne consegue uno squilibrio nei livelli plasmatici di aminoacidi ramificati (riduzione) e aromatici (aumento), quadro simile a quello osservato nei pazienti cirrotici con encefalopatia e che potrebbe essere alla base delle alterazioni mentali osservate nella sepsi.

L'aumentato catabolismo muscolare e l'utilizzo di aminoacidi a fini gluconeogenetici giustificano l'aumentata ureogenesi con elevate perdite urinarie di azoto ureico e 3-metilistidina, con bilancio azotato complessivamente negativo.

■ **Alterazioni cardiocircolatorie:** lo stato di ipermetabolismo innesca una reazione di adattamento cardiocircolatorio che ha lo scopo di aumentare la disponibilità periferica di O<sub>2</sub> e di diminuire le conseguenze del difetto cellulare di estrazione di O<sub>2</sub>.

Il difetto, sia pure non marcato, dell'estrazione di O<sub>2</sub> (riduzione della differenza artero-venosa di O<sub>2</sub>) e la *perdita del tono vascolare*

(riduzione delle resistenze vascolari periferiche) sono alla base della *sindrome iperdinamica* di compenso cardiocircolatorio all'insulto settico (Fig. 31.8): aumento della gittata cardiaca, della frequenza, del consumo di  $O_2$ . La pressione arteriosa è normale a meno di insufficiente apporto di liquidi. Tale risposta iperdinamica, favorita dalla stimolazione adrenergica, può essere mascherata da ipovolemia per insufficiente apporto di liquidi o per la presenza di alcuni mediatori miocardiodepressori, frequenti anche nelle fasi precoci della sepsi. Ne consegue un aumento del lavoro cardiaco che può protrarsi per settimane o mesi in condizioni di debilitazione funzionale.

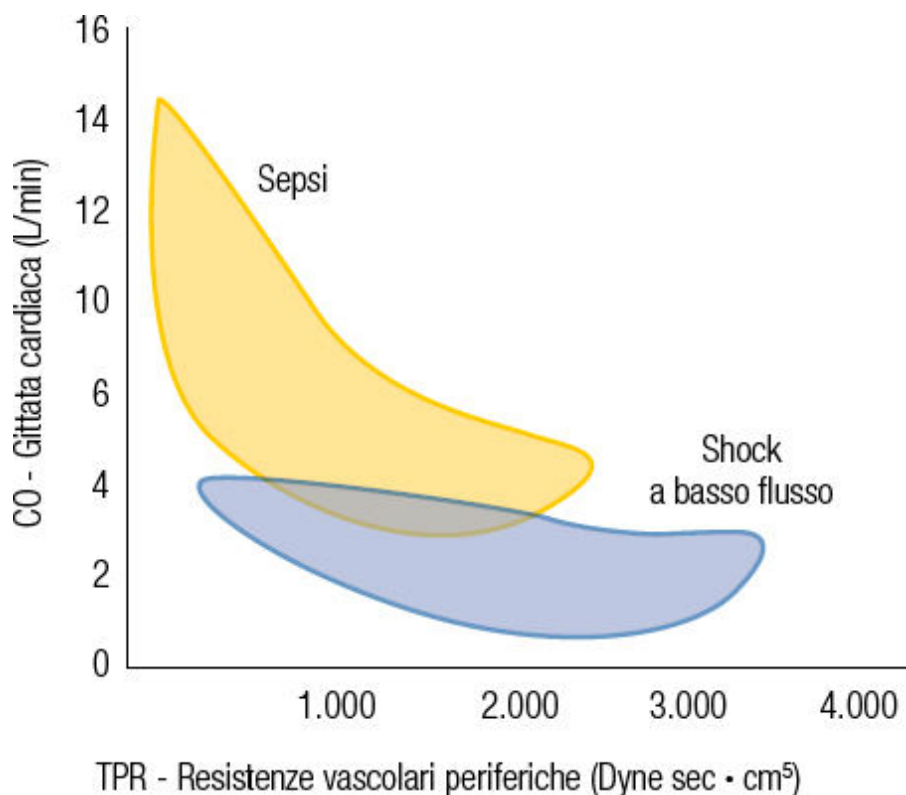


**Fig. 31.8.** Correlazione inversa fra resistenze vascolari periferiche (TPR) e gittata cardiaca (CO). I pazienti con sepsi si collocano in un'area con base TPR ed elevata gittata cardiaca (sindrome iperdinamica); i pazienti con shock cardiogeno o ipovolemico presentano ipogittata e marcata vasocostrizione (aumento delle TPR).

■ **Alterazioni respiratorie:** la funzione respiratoria può risultare compromessa per il variabile combinarsi di modificazioni polmonari organiche e funzionali (maldistribuzione del flusso ematico e della ventilazione alveolare). Nelle fasi precoci, le alterazioni organiche riguardano l'aumento della permeabilità vasale (per l'azione di mediatori) e l'edema interstiziale (facilitato dall'ipoalbuminemia). Da

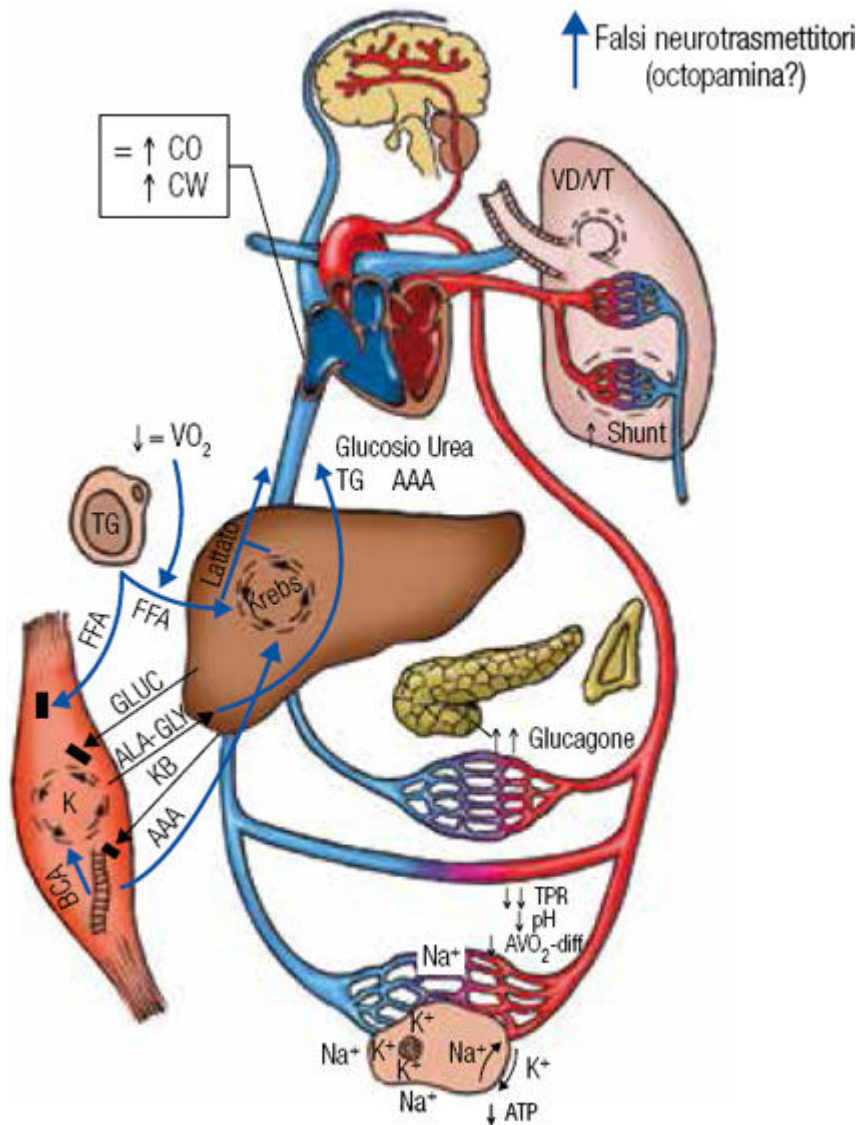


ciò derivano alterazioni della ventilazione e della perfusione degli alveoli per riduzione dell'elasticità e della ventilazione degli stessi. L'aumentato drenaggio linfatico, a causa dell'edema, comporta ingorgo dei linfatici polmonari all'interno delle piccole vie aeree, riducendone il calibro, aumentando la resistenza al flusso aereo e causando ipoventilazione distrettuale. A queste lesioni si associano frequentemente microatelettasie (aggravate dall'alterazione del surfattante, dalla ritenzione di secrezioni, dall'ipoespansione toracica) e microembolie. Tali lesioni non sono sempre clinicamente o radiologicamente evidenti: è facile tuttavia che si complichino e che insorgano focolai infettivi.

Le alterazioni funzionali non sono di minore importanza: tendono a manifestarsi precocemente, a complicarsi e a combinarsi con quelle organiche. La condizione iperdinamica e l'aumentato flusso ematico polmonare, insieme all'azione vasoattiva dei mediatori umorali e delle catecolamine, inducono modificazioni dei regimi pressori nell'albero vascolare polmonare, con conseguente maldistribuzione del flusso che comporta l'iperperfusione di aree in cui prevalgono alveoli poco ventilati (effetto "shunt") e ipoperfusioni di aree in cui prevalgono alveoli ben ventilati (effetto "spazio morto"). L'aumento dello shunt è causa di ipossiemia arteriosa; l'aumento dello spazio morto determina iperventilazione, spesso aggravata dall'incremento di produzione di CO<sub>2</sub>, legata all'ipermetabolismo e all'acidosi. Tali alterazioni sono sul piano clinico e radiologico poco evidenti: un accurato monitoraggio della funzione respiratoria consente di evidenziarle sin dalle fasi più precoci e di instaurare le opportune terapie prima che esse si manifestino nelle forme cliniche più gravi e spesso irreversibili. Caratteristica estremamente importante di questa fase della sepsi è una discreta risposta positiva alla terapia di sostegno metabolico-nutrizionale e cardiorespiratorio. Da sottolineare ulteriormente che l'*iperdinamismo cardiovascolare* rappresenta un modo di compenso al danno metabolico cellulare primitivo e da esso dipende in notevole misura la possibilità dell'organismo di far fronte all'evento settico. Da qui l'utilità di somministrare farmaci inotropi positivi (digitale, dopamina, dobutamina) e di ottimizzare la volemia, in quanto un'eventuale condizione di insufficienza cardiocircolatoria, in presenza di aumentate richieste di O<sub>2</sub>, è correlata a un'alta letalità.

### **Fase di scompenso**

Avviene quando i meccanismi di compenso metabolico-circolatorio diventano insufficienti a soddisfare le aumentate richieste tissutali di energia: questo coincide con un peggioramento del danno ossidativo (Fig. 31.9).



### Fase di scompenso

**Fig. 31.9.** Principali alterazioni fisiopatologiche nella fase di scompenso della sepsi. Questa fase si differenzia dalla precedente per l'incapacità delle cellule di ossidare i substrati: i quadratini dopo le frecce indicano infatti i blocchi metabolici nell'utilizzo del glucosio (GLUC), degli acidi grassi (FFA), dei corpi chetonici (KB) e degli aminoacidi aromatici (AAA) da parte del fegato. A ciò si aggiungono la tendenza all'acidosi (riduzione del pH), l'alterazione della pompa sodio-potassio e la sintesi di falsi neurotrasmettitori. A livello polmonare sono evidenti le alterazioni funzionali con aumento dello shunt.

Benché il consumo di  $O_2$  possa essere su valori apparentemente

normali o di poco inferiori alla norma, è in realtà insufficiente alle richieste energetiche dell'organismo. A livello tissutale si sviluppa una *resistenza evidente non solo ai substrati glucidici, ma anche ai lipidi*, in parte spiegata da un blocco enzimatico nel catabolismo lipidico e/o dal deficit di cofattori che ne facilitano l'ossidazione. Recenti studi sperimentali sull'animale hanno evidenziato come nelle fasi avanzate della sepsi vi sia un blocco dell'attività della PDH (enzima dal quale dipende l'accesso del piruvato nel ciclo di Krebs via acetilcoenzima A), che avverrebbe più precocemente a livello del muscolo scheletrico e soltanto tardivamente a livello epatico.

Le *attività metaboliche epatiche* appaiono ancora funzionanti: si mantiene elevata la gluconeogenesi e quindi l'ureogenesi, e gli aminoacidi diventano il substrato energetico preferenziale. In particolare, vi è un'ossidazione preferenziale di aminoacidi gluconeogenetici e ramificati (BCAA, Branched Chain Amino Acids), mentre si accumulano gli aminoacidi aromatici (AAA), con ulteriore squilibrio del pattern aminoacidico plasmatico e riduzione del rapporto BCAA/AAA (valore normale: 2,15): ne consegue, come nella cirrosi, un'alterazione della produzione dei neurotrasmettitori (per eccesso di fenilalanina, tirosina e triptofano, precursori dei normali neurotrasmettitori del sistema dopaminergico e serotoninergico), con sintesi di "falsi" neurotrasmettitori (octopamina, feniletanolamina), che esercitano azioni sia sul sistema nervoso centrale (encefalopatia settica) sia sul distretto circolatorio periferico (riduzione del tono vascolare tipico della sepsi).

Dal punto di vista *circolatorio*, infatti, si assiste a estrema riduzione delle resistenze vascolari periferiche, ulteriore riduzione della differenza artero-venosa di O<sub>2</sub> (indice della mancata estrazione di O<sub>2</sub> da parte dei tessuti), persistenza dell'iperdinamismo (ormai insufficiente, però, a compensare lo stato dismetabolico) e soprattutto insorgenza di uno stato di acidosi metabolica da accentuazione della glicolisi anaerobica con iperproduzione di acido lattico.

Il deficit di produzione di energia si riflette anche sulla *pompa del sodio e del potassio* a livello delle membrane cellulari. Ioni sodio cominciano ad accumularsi nel distretto intracellulare e richiamano a sé acqua, producendo rigonfiamento e peggiorando così le funzioni cellulari. Questa fase evolve facilmente, ma non sempre, in quella preterminale; nei casi potenzialmente reversibili (per es. per la risoluzione del focolaio settico) le capacità di sopravvivenza sono legate all'adeguatezza dello stato nutrizionale e delle riserve calorico-protidiche precostituite, nonché al mantenimento di un'ottimale funzionalità cardiaca e alle condizioni degli altri organi vitali.

**Complicanze intercorrenti: insufficienza di una singola funzione**

In qualunque momento del processo settico (sia in fase di compenso sia in fase di scompenso), la situazione clinica può mutare drasticamente in seguito alla comparsa di una patologia d'organo che può costituire una causa immediata di deterioramento delle condizioni di equilibrio fisiopatologico (fino a condurre alla fase di insufficienza multiorgano) o addirittura di rapida evoluzione mortale.

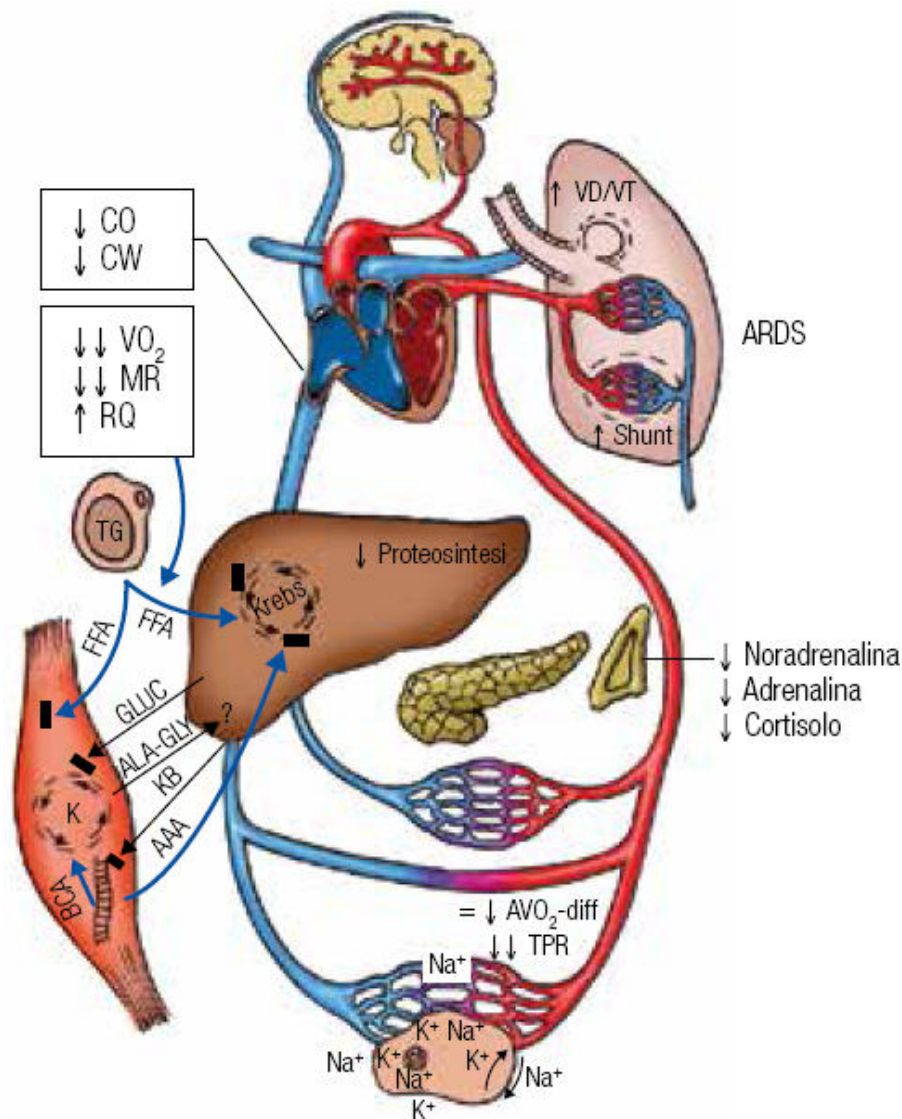
Ciò può essere dovuto sia a fattori iatrogeni (non adeguata replezione idroelettrolitica, mancato supporto cardiaco) sia a spontaneo deterioramento a carico di un organo già “meiopragico” (per es. da preesistente insufficienza polmonare, cardiaca o renale “borderline”, da preesistenti anomalie della coagulazione) o deteriorato dalle modificazioni indotte dalla sepsi stessa (per es. aumento del lavoro cardiaco e respiratorio). La gravità della singola condizione patologica e la tempestività e adeguatezza dell'intervento terapeutico determinano l'evoluzione verso il superamento del problema “d'organo”, o verso un quadro clinico di insufficienza pluriorganica, oppure verso l'*exitus*.

Le alterazioni più comuni riguardano:

- cuore (scompenso cardiaco con riduzione della gittata e aumento della differenza artero-venosa di O<sub>2</sub>, nonostante lo stato settico persista);
- polmoni (insufficienza respiratoria acuta del tipo “sindrome da distress respiratorio dell'adulto” [ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome] con gravi alterazioni degli scambi alveolo-capillari oppure da focolai broncopneumonici, atelettasia, embolia);
- reni (insufficienza renale acuta da sepsi e/o da farmaci e/o su base circolatoria, in ogni caso con spiccato aumento del catabolismo proteico);
- fegato (insufficienza epatica da sepsi e/o da farmaci).

### **Fase di insufficienza multiorgano (MOFS)**

È caratterizzata dal massimo sconvolgimento metabolico, clinicamente riconoscibile per la progressiva disfunzione prima (MODS, Multiple Organ Dysfunction Syndrome) sino all'insufficienza (*failure*) di più organi (polmoni, cuore, reni, fegato, SNC) (Figg. 31.10 e 31.11). Sino a qualche anno fa giudicata fase terminale, a prognosi infausta, presenta a tutt'oggi un'elevata mortalità, giudicabile mediamente intorno al 60%.



### Fase di insufficienza pluriorganica

**Fig. 31.10.** Alterazioni fisiopatologiche nell'insufficienza multiorgano. All'ipometabolismo da marcata alterazione ossidativa di tutti i substrati con deficit protido-sintetico e inefficienza della pompa Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>, seguono inefficienza del circolo (aumento delle resistenze vascolari periferiche e riduzione della gittata), grave compromissione polmonare con aumento dello shunt ( $Q_s/Q_t$ ) e dello spazio morto fisiologico (VD/VT).

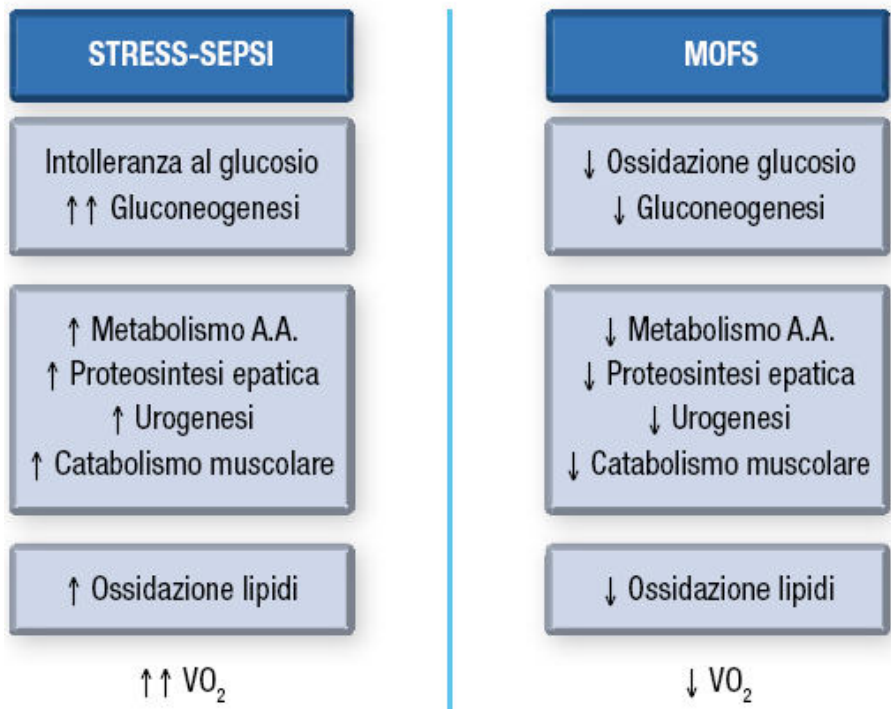


**Fig. 31.11.** Principali differenze metaboliche tra la fase di compenso della sepsi (simile alla risposta allo stress e allo shock) e la fase di insufficienza multiorgano (MOFS). Complessivamente si passa da una condizione ipermetabolica (aumento del consumo di ossigeno o  $VO_2$ ) a una condizione ipometabolica (riduzione del  $VO_2$ ).

Classicamente consegue a eventi traumatici (politraumi con o senza shock ipovolemico) e/o settici, in organismi, quindi, che hanno mantenuto per un periodo piuttosto prolungato una profonda ristrutturazione metabolica nel tentativo di difendersi dalla noxa patogena. È ovvio, pertanto, come possa rappresentare l'evoluzione sfavorevole anche dello shock a basso flusso. Proprio sulla base di questa definizione, la MOFS è caratterizzata dall'esaurimento da parte dell'organismo di molte capacità di difesa, dall'indebolimento dei sistemi di ossidazione dei substrati energetici, dalla produzione e messa in circolo di metaboliti anomali, lesivi per organi vitali, frutto di errori metabolici.

■ **Alterazioni metaboliche:** si esaurisce l'attivazione ormonale (riduzione della produzione di cortisolo, catecolamine, ormoni tiroidei) e soprattutto si riduce il consumo di  $O_2$  fino a valori subnormali, indicando così il complessivo deficit ossidativo con prevalenza del metabolismo anaerobio. Sul piano biochimico tale incapacità della cellula a utilizzare  $O_2$  deriva da blocchi enzimatici



multipli.

L'*omeostasi glucidica* non è più efficacemente regolata dal fegato: la diminuzione dell'attività gluconeogenetica è l'aspetto più caratteristico e può manifestarsi con normali valori di glicemia o con ipoglicemia. Recentemente è stata dimostrata una riduzione dell'attività della PDH, enzima che trasforma il piruvato in acetilcoenzima A, dando così avvio al ciclo di Krebs e quindi alla glicolisi aerobica: tale alterazione avverrebbe progressivamente interessando inizialmente il metabolismo dei tessuti periferici, quindi dei muscoli e infine del fegato.

Anche il *metabolismo proteico* subisce ulteriori sconvolgimenti che si sintetizzano in inibizione delle vie metaboliche di riutilizzo degli aminoacidi, mancata ossidazione degli aminoacidi, mancato utilizzo degli aminoacidi a fine gluconeogenetico con conseguente riduzione dell'ureogenesi e soprattutto incapacità protido-sintetica (sintesi di anticorpi, proteine di fase acuta).

Il *metabolismo lipidico* subisce più profonde alterazioni e, come già nella fase di scompenso, cessa di essere la fonte energetica preferenziale. La mancata ossidazione degli acidi grassi può essere secondaria a deficit di cofattori utili per la  $\beta$ -ossidazione o, più spiegabilmente, ad anomalie metaboliche, come per esempio l'accentuazione di processi lipogenetici patologici.

La *pompa sodio-potassio* non riceve l'energia necessaria per il suo funzionamento e si assiste all'inversione del contenuto ionico tra l'ambiente intra- ed extracellulare ( $\text{Na}^+$  dentro le cellule;  $\text{K}^+$  fuori). Ne deriva accumulo intracellulare di acqua, il quale comporta rigonfiamento cellulare a carico di ogni organo e tessuto con edema, sino a una condizione di reale sequestro di liquidi dal compartimento intravascolare, che è causa di ipovolemia e quindi ipotensione (shock settico) nonostante il compenso cardiovascolare.

In definitiva, è questa la fase in cui l'utilizzo di qualunque substrato è incerta (*substrate energy failure*): la condizione di grave ipometabolismo che ne deriva (riduzione del consumo di  $\text{O}_2$ ) ne è l'espressione fisiopatologica più evidente, con rilevanti conseguenze a carico di ogni organo e tessuto.

■ **Insufficienza respiratoria:** è l'insufficienza organica più frequentemente riscontrata in corso di sepsi. Può essere assai precoce e spesso rappresenta l'innescò della sindrome da insufficienza multiorgano (seguita da insufficienza renale, cardiaca, epatica, cerebrale, gastrointestinale, coagulopatia). È classicamente rappresentata da un quadro di grave ipossiemia e dall'evidenza radiologica di un addensamento diffuso, espressione di alveolite con alterazione della membrana alveolo-capillare. Tale quadro ha assunto

svariate denominazioni (polmone da shock, polmone settico, edema polmonare non cardiogeno, insufficienza respiratoria con ipossiemia acuta): attualmente viene definita *sindrome da distress respiratorio dell'adulto*, volendo così accomunare la rapidità di insorgenza, la gravità e le svariate cause (sepsi, trauma, chirurgia). È caratterizzata da aumentata permeabilità microvascolare con conseguente edema interstiziale, fibrosi delle pareti alveolari, oblitterazioni della microvascolarizzazione, infiltrati leucocitari interstiziali (Fig. 31.12). Tali alterazioni sono effetti diretti dell'azione di alcuni tra i più tipici mediatori della sepsi, come alcuni trombossani e prostaglandine, e del conseguente danno endoteliale.

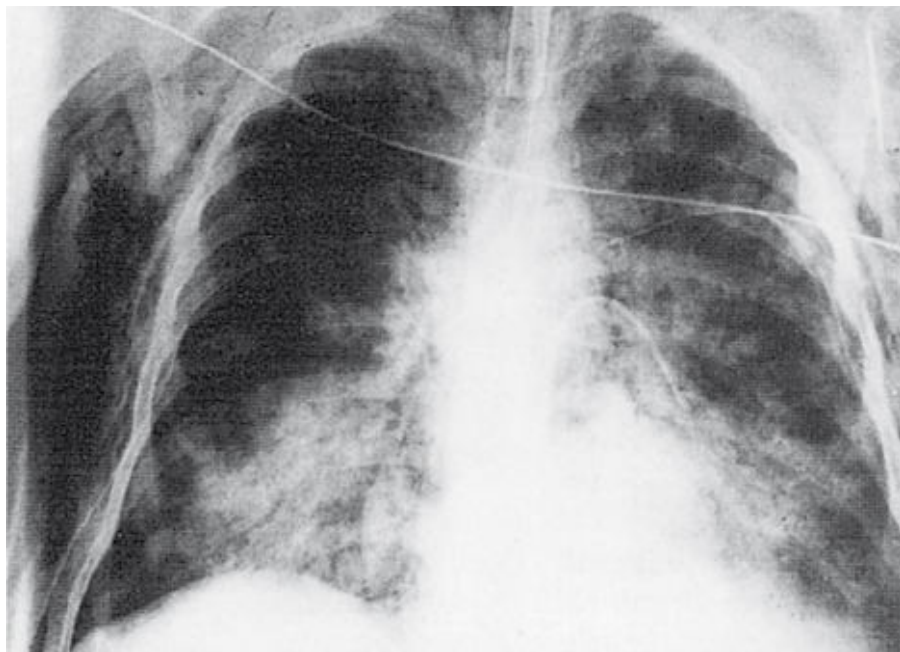


**Fig. 31.12.** Radiografia del torace di un paziente con insufficienza multiorgano, conseguente a prolungata sepsi intraddominale (ascesso pancreatico). È evidente il quadro radiologico di ARDS con addensamenti parenchimali diffusi, espressione del danno alveolare.

■ **Insufficienza renale:** il 40% dei decessi per insufficienza renale acuta è dovuto alla sepsi. Il meccanismo patogenetico che porta all'alterazione parenchimale renale è ancora sconosciuto. Recentemente è stata individuata una nuova molecola, l'endotelina, facente parte della grande famiglia dei mediatori umorali, capace di determinare vasocostrizione a livello renale.

Sul piano clinico si assiste inizialmente a inappropriata poliuria (senza ipotensione) e successivamente a oliguria sino all'anuria,



generalmente in correlazione con concomitanti alterazioni cardiache e del circolo. L'azione di mediatori (molti ancora sconosciuti) e l'iniziale condizione iperdinamica che può mantenersi per settimane potrebbero essere all'origine del danno tubulare e glomerulare (proteinuria) responsabili dell'insufficienza renale.

■ **Insufficienza cardiaca:** è conseguente al prolungato aumento del lavoro cardiaco, dovuto all'iperdinamismo; i pazienti settici, infatti, mantengono elevati valori di gittata e frequenza cardiaca per giorni, settimane o mesi. Spesso tale condizione è aggravata dalla presenza di cardiopatie preesistenti.

L'insufficienza cardiaca può comparire in qualsiasi momento del decorso ed essere di per sé causa di morte, anche se è in genere un evento tardivo. Si può manifestare con il classico quadro dello scompenso: aumento della pressione venosa centrale, giugulari turgide, riduzione della gittata cardiaca, aritmie, ipotensione, slargamento dell'ombra cardiaca all'esame radiologico del torace. Tuttavia, la forma di gran lunga più frequente è rappresentata dall'*insufficienza cardiaca ad alta gittata*, quadro clinico subdolo e di difficile diagnosi caratterizzato appunto da una gittata cardiaca superiore alla norma, ma inadeguata alle aumentate richieste con moderata acidosi metabolica, pressione venosa centrale e polmonare tendenzialmente elevate, abbassamento della pressione arteriosa differenziale e contrazione della diuresi.

Nella patogenesi, oltre al prolungamento e all'esagerato aumento del lavoro cardiaco, è ancora una volta da considerare il ruolo di alcuni mediatori, in particolare del fattore ad azione miocardiodepressiva (MDF, Myocardial Depressant Factor).

■ **Insufficienza epatica:** rappresenta l'alterazione più importante ai fini della prognosi; il mantenimento di una buona funzione epatica è correlato alla sopravvivenza. Clinicamente è evidente un ittero ingravescente di tipo colostatico in assenza di alterazioni organiche delle vie biliari (in particolare, vie biliari non dilatate all'ecografia). Gli esami di laboratorio documentano, oltre all'aumento della bilirubina totale e diretta, un incremento delle transaminasi (GOT, GPT), della fosfatasi alcalina e delle  $\gamma$ -glutamyltransferasi: tra le alterazioni precoci vi sono iperammoniemia e un quadro aminoacidico plasmatico simile a quello riscontrato nella cirrosi (aumento degli aminoacidi aromatici e riduzione di quelli ramificati). L'ipoglicemia di tale stato indica il difetto gluconeogenetico. Istopatologicamente si riscontra necrosi epatocellulare periferica.

■ **Alterazioni ematologiche:** anemia, leucocitosi o leucopenia e piastrinopenia (specie nelle sepsi da batteri Gram-) sono

modificazioni abituali in corso di sepsi. Più raramente insorge coagulazione intravascolare disseminata (CID), espressione di un più vasto difetto metabolico che interessa tra gli altri il sistema reticolo-endoteliale, il fattore di Hageman, il fibrinogeno e il complemento, e che inevitabilmente si riflette sul sistema coagulativo, sulla fibrinolisi e sulla generazione di chinine.

Queste alterazioni sono particolarmente importanti in quanto – oltre all'insorgenza di una vera CID o, in ogni caso, di una diatesi emorragica (con ulteriore riduzione di piastrine e di fattori della coagulazione) e insieme alla liberazione di sostanze vasoattive con conseguente vasodilatazione e aumento della permeabilità capillare – comportano ischemia tissutale e deposito di fibrina nella microcircolazione (microembolie), che si ripercuotono sulla funzione di tutti gli organi.

■ **Alterazioni neurologiche:** l'encefalopatia della sepsi è inizialmente rappresentata da iperventilazione, confusione e tremori. In caso di mancato controllo del focolaio settico, può progredire sino al deterioramento della coscienza e alla comparsa di allucinazioni, movimenti tonico-clonici, segni di neuropatia periferica, coma. La patogenesi resta ancora oscura, anche se studi recenti indirizzano verso un'ipotesi umorale che prevede la messa in circolo di *falsi neurotrasmettitori* (octopamina, feniletanolamina) prodotti in conseguenza dell'anormale profilo aminoacidico plasmatico (aumento di aminoacidi aromatici e riduzione di aminoacidi a catena ramificata), espressione dei difetti di ossidazione dei substrati e dell'alterata funzionalità epatica. Simili alterazioni si riscontrano nei pazienti cirrotici encefalopatici, ma non si escludono altre teorie (ischemia cerebrale, interferenza con il sistema del GABA).

■ **Alterazioni gastrointestinali:** si tratta fondamentalmente di lesioni della mucosa e della sottomucosa che portano a vere “ulcere”, uniche o più spesso multiple, con notevole tendenza al sanguinamento. Lo spiccato stato catabolico, come già detto, porta a un depauperamento delle riserve proteiche con importanti deficit protido-sintetici. Così, nell'ambito di una malnutrizione acuta, anche la mucosa intestinale (che di per sé ha un elevato *turnover* rigenerativo) stenta a essere ricostituita; a ciò si aggiunga la defunzionalizzazione dell'intestino in conseguenza del mancato apporto nutrizionale per via orale. Questi fattori concorrono all'atrofia della mucosa e alla perdita dei legami intercellulari. Recentemente queste medesime alterazioni intestinali sono state considerate responsabili dell'eziopatogenesi della stessa insufficienza multiorgano, avendo individuato nella mucosa intestinale alterata l'interruzione della barriera fra germi intestinali (che in tali situazioni possono crescere abnormemente) e torrente

circolatorio: il passaggio di batteri dall'intestino al sangue portale sarebbe così facilitato (*teoria della traslocazione batterica*), innescando e mantenendo l'insufficienza multiorgano anche in assenza di riconosciuti focolai settici.

## Segni clinici della sepsi

---

Variano a seconda della fase della sepsi.

### Fase di compenso

Tipicamente i segni clinici della sepsi sono rappresentati da:

- iperpiressia (intermittente e con brivido in caso di sepsi batterica; continua e senza brivido in caso di sepsi da miceti o virus);
- sudorazione, stato di prostrazione, ansia;
- tachicardia, tachipnea, normale pressione arteriosa.

Anche durante questa fase possono comparire segni riferibili a insufficienza organica: così, per esempio, è possibile riscontrare un quadro di insufficienza respiratoria (da aumento del lavoro respiratorio), cardiaca (da aumentato lavoro conseguente all'iperdinamismo), renale (da insufficiente apporto di liquidi, da fattori umorali vasocostrittori come l'endotelina, da farmaci).

Tali scompensi d'organo, se prontamente riconosciuti, possono regredire oppure essere preludio della sindrome da insufficienza multiorgano.

### Fase di scompenso

Ai segni iniziali si aggiungono:

- alterazioni del SNC: agitazione, confusione, alterazioni della coscienza sino al coma;
- eventuale comparsa di ipotensione inizialmente ortostatica;
- alterazioni renali: iperazotemia (conseguenza anche dell'ipermetabolismo), ipercreatininemia e oliguria, sino all'insufficienza renale manifesta che richiede il trattamento emodialitico;
- alterazioni cardiache: possono comparire aritmie; dal classico iperdinamismo compensatorio si passa all'ipodinamismo (riduzione della gittata), sino allo scompenso cardiaco;
- alterazioni epatiche: iperbilirubinemia, aumento delle transaminasi (cosiddetta "epatopatia settica");
- alterazioni intestinali: nausea, vomito, diarrea, sanguinamenti;
- alterazioni ematologiche: piastrinopenia (specialmente nelle sepsi da Gram -), alterazioni del profilo coagulativo, episodi di CID.

## **Fase di insufficienza multiorgano**

Rappresenta lo scompenso di più organi. È tipico osservarla in corso di sepsi e di ogni altra forma di shock. In una classica sequenza il polmone (ARDS) e i reni (insufficienza renale oligo-anurica) sono i primi a essere colpiti, seguiti poi da insufficienza cardiaca, gastrointestinale ed epatica, turbe della coagulazione e alterazioni del SNC. Assai spesso, soprattutto nel decorso del paziente critico, non è facile riconoscere l'insorgenza di uno stato settico per le difficoltà di individuare microrganismi in circolo o nelle sedi più abituali e per la mancanza di sintomi locali o generali (per es. normali valori di temperatura e globuli bianchi in pazienti anergici).

In queste circostanze, i dati del monitoraggio sono di estrema utilità.

Tra i segni che più di tutti suggeriscono il sospetto di una sepsi si ricordano:

- iperglicemia con intolleranza alla somministrazione di glucosio e resistenza all'insulina;
- iperazotemia, in assenza di insufficienza renale, e aumento dell'escrezione di urea;
- aumento del consumo di  $O_2$ ;
- aumento della gittata cardiaca e riduzione della differenza artero-venosa di  $O_2$ ;
- aumento della saturazione venosa centrale di  $O_2$ ;
- riduzione delle resistenze vascolari periferiche;
- scompenso cardiorespiratorio in assenza di cause organiche.

Va ricordata, tra l'altro, l'elevata frequenza di sepsi derivate dagli stessi presidi di monitoraggio e terapia (cannule venose o arteriose, cateteri vescicali, ventilazione meccanica, drenaggi esterni ecc.).

## **Marker di sepsi**

In realtà, si è visto che molti pazienti settici presentano alti livelli plasmatici di TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 e IL-10 e che i più elevati livelli sono associati con una prognosi peggiore. Tra questi, l'IL-6 sembrerebbe quella più sensibile e con meno falsi positivi: viene utilizzata come marker di sepsi nelle terapie intensive pediatriche, ove tale diagnostica diventa particolarmente difficile, e ha rappresentato un criterio di inclusione per molti trial clinici di farmaci anti-sepsi. Nella pratica clinica, il loro valore si riduce anche in considerazione che tali livelli si modificano a seconda della fase clinica (sepsi nelle fasi iniziali vs sepsi tardiva) e che rappresentano l'espressione di molte situazioni aspecifiche di attivazione della risposta infiammatoria (trauma, stress chirurgico, pancreatite, ustioni).

Il dosaggio della proteina C-reattiva (PCR) è stato invocato da molti come un utile marker di sepsi, in grado tra l'altro di seguirne il decorso clinico. Alcuni Autori hanno addirittura notato che la PCR è più sensibile della conta dei globuli bianchi e della febbre.

Più recentemente è stato proposto il dosaggio della procalcitonina, precursore della calcitonina, come marker di sepsi batterica. È stata riconosciuta come mediatore proinfiammatorio, prodotto dal fegato e forse da altri tessuti, e si eleva in maniera considerevole nelle infezioni batteriche, mentre resta inalterata in altre forme di infiammazione, compresi gli episodi di rigetto nei trapianti d'organo o le infezioni virali. Alcuni Autori hanno riportato una sensibilità diagnostica superiore di PCR o IL-6 e particolarmente come indicatore di severità dell'infezione.

Molti altri marker sono stati proposti e certamente la ricerca in questo campo continua. In realtà, nessuno da solo è in grado di accertare la presenza di sepsi e soprattutto non è in grado di identificarne sede, gravità, microrganismi infettanti, né di predirne l'outcome.

## Metodi di valutazione e monitoraggio del paziente in shock

Il monitoraggio del paziente in shock, o comunque in condizioni critiche, non può prescindere da una costante e adeguata valutazione clinica: tutti i dati di laboratorio e strumentali permettono di oggettivare il tipo di alterazione, di quantificare l'entità della deviazione dalla normalità e di verificare l'efficacia del compenso funzionale dell'organismo nonché l'effetto delle terapie praticate. A essi vanno aggiunti, e tanto più rapidamente possibile quanto maggiore è la gravità, tutti gli esami necessari per precisare la diagnosi eziologica (per es. endoscopie, ecografie, TC, angiografie). Oggi i dati del monitoraggio sono considerati indispensabili e certamente l'applicazione estensiva ai pazienti gravi ha globalmente migliorato di molto la loro prognosi.

È ovvio, però, che a fronte del grande numero di dati disponibili, ci si aspetta un'adeguata valutazione da parte del medico sia in termini di validazione (accertarsi che il dato sia stato ben rilevato) sia di interpretazione, entrambe imprescindibili da una buona conoscenza del malato, della malattia e della sua fisiopatologia.

In considerazione poi delle necessità cliniche, del grado di invasività, della disponibilità di apparecchiature, il monitoraggio può essere effettuato a *diversi livelli*.

La semplice **semeiologia clinica** è in grado di fornire informazioni qualitative sulla funzione respiratoria e sullo stato del circolo e del metabolismo:

- temperatura della cute delle estremità e suo colore, stato di riempimento dei *vasi del collo*, *diuresi* e *frequenza cardiaca* sono indici di funzione emodinamica;
- *tachipnea*, dispnea e cianosi sono segni di insufficienza respiratoria;

- riduzione del pannicolo adiposo sottocutaneo, presenza di edemi discrasici, ipotrofia muscolare, alterazione di misure antropometriche (peso, plica adiposa del braccio, circonferenza del braccio) sono elementi che offrono prime indicazioni sul grado di *malnutrizione* e di bilancio azotato negativo.

La *pressione arteriosa* è il più semplice e comune dei monitoraggi strumentali. La sua utilità come indice di flusso è peraltro, come già detto, piuttosto scarsa, dal momento che essa è condizione necessaria ma non sufficiente perché coesista una buona perfusione tissutale. È possibile misurarla anche in continuo, previo incannulamento percutaneo di un'arteria superficiale (radiale, femorale), con l'ausilio di manometri elettronici integrati nelle centraline di monitoraggio ECG: in questo caso sarà agevole, inoltre, effettuare frequenti prelievi arteriosi per emogasanalisi.

Se a questi dati iniziali si aggiunge un'**emogasanalisi arteriosa** (determinazione, con emogasanalizzatore, nel sangue arterioso di *pH*, *PaO<sub>2</sub>*, *PaCO<sub>2</sub>*, *bicarbonati ed eccesso di basi*), si ottengono importanti informazioni sulla situazione metabolica, respiratoria e, indirettamente, sul grado di compenso emodinamico.

Il *pH arterioso* riassume, esprimendo la concentrazione degli ioni  $H^+$  nel sangue, lo stato dell'equilibrio acido-base dell'organismo – a cui concorrono aspetti circolatori, metabolici, tissutali, renali e respiratori – orientato nel senso dell'acidosi o dell'alcalosi. Insieme al valore di *PaCO<sub>2</sub>*, consente di individuare il tipo di alterazione e determinare se essa è o meno compensata. Così l'acidosi metabolica ( $pH < 7,38$  con *PaCO<sub>2</sub>* normale), segno di depressione metabolica, può risultare corretta da un'iperventilazione polmonare con l'intento di rimuovere l'eccesso di ioni  $H^+$  prodotti (spostamento a sinistra dell'equilibrio  $H_2O + CO_2 = H_2CO_3 = H^+ + HCO_3^-$ ): il pH allora potrà essere mantenuto a valori meno acidi o normali (a seconda dell'entità dell'alterazione iniziale e delle capacità di compenso) e la *PaCO<sub>2</sub>* si abbasserà (tanto più quanto maggiore è l'iperventilazione).

Valori elevati di *PaCO<sub>2</sub>* ( $> 50$  mmHg) sono quasi invariabilmente segno di insufficiente ventilazione alveolare (per insufficiente ventilazione/minuto o per aumento dello spazio morto ventilatorio) e richiedono una sorveglianza stretta e/o provvedimenti terapeutici adeguati (broncoaspirazione, ventilazione assistita, intubazione endotracheale, ventilazione meccanica con respiratore, tracheostomia).

Valori bassi di *PaCO<sub>2</sub>* indicano, come visto, un'iperventilazione alveolare per compenso ad acidosi o ipossia, o per effetto di dolore e/o ansia.

La *PaCO<sub>2</sub>* fornisce un'informazione globale sull'efficacia

dell'ossigenazione polmonare: i suoi valori normali sono fisiologicamente ridotti con l'età [ $102 \text{ mmHg} - (0,33 \times \text{età})$ ], e ogni ulteriore riduzione è sintomo di ipoventilazione, shunt polmonare (atelettasia) o maldistribuzione della ventilazione rispetto alla perfusione polmonare ( $\text{VA}/\text{Qt} = \text{venous admixture}$ , rapporto ventilazione/perfusione).

Conoscendo la concentrazione di  $\text{O}_2$  nell'aria inspirata (21% in aria ambiente), si può calcolare approssimativamente, con i dati dell'emogasanalisi arteriosa, la differenza alveolo-arteriosa di  $\text{O}_2$  ( $A - a\text{O}_2$ ):

$$A - a\text{O}_2 = [(\text{Pb} - 47) \times 0,21 - \text{PaCO}_2] - \text{PaO}_2$$

dove  $\text{Pb}$  = pressione barometrica; 47 = pressione del vapor acqueo a  $37^\circ\text{C}$ ; 0,21 = frazione di  $\text{O}_2$  in aria ambiente.

Valori normali di  $A - a\text{O}_2 = 20 \text{ mmHg}$ .

Questo indice consente di discriminare l'ipossia da ipoventilazione pura (valori normali) dalle situazioni in cui è in causa una maldistribuzione del rapporto ventilazione/perfusione o un aumento dello shunt polmonare. Esso consente inoltre di quantificare l'entità dell'insufficienza respiratoria.

Un **secondo livello di monitoraggio** prevede l'utilizzazione di dati ottenibili grazie al *posizionamento di una cannula venosa centrale*, indispensabile, tra l'altro, quale accesso venoso sicuro e per la nutrizione parenterale totale (infusione di soluzioni glucosate ipertoniche).

La misura della PVC è facilmente attuabile sia utilizzando il livello idrostatico, sia con più sofisticati manometri elettronici, spesso integrati alle centraline di monitoraggio ECG, che permettono, tra l'altro, una sua determinazione in continuo. Essa consente di valutare l'equilibrio tra gittata cardiaca e volemia: aumenta in caso di insufficienza di pompa (insufficienza cardiaca, embolia polmonare, tamponamento cardiaco) o ipervolemia (eccessiva somministrazione di liquidi), si riduce in caso di ipovolemia. Un normale livello di PVC (7-12 cm  $\text{H}_2\text{O}$ ) consente al cuore una gittata adeguata e la possibilità di questo compenso deve essere mantenuta con un ottimale apporto di liquidi. L'*emogasanalisi del sangue venoso centrale* (sangue venoso misto) consente il confronto di questi dati con quelli arteriosi. In particolare, la differenza artero-venosa dei contenuti di  $\text{O}_2$  ( $A - V \text{O}_2 \text{ diff.}$ ; valore normale = 4-5 mL/100 cc) esprime l'entità dell'estrazione periferica di  $\text{O}_2$  da 100 cc di sangue che perfonde i tessuti. Sarà elevata, con evidente significato di compenso, quando il flusso ai tessuti ( $\text{gittata cardiaca} \times \text{saturazione di } \text{O}_2 \times \text{emoglobinememia} \times 1,34$ ) si riduce, per effetto di uno o più dei parametri che lo determinano (ipovolemia, ipossia, anemia). Bassi valori indicano un

difetto nell'estrazione periferica di  $O_2$  per alterazione cellulare, come avviene nella sepsi e nell'insufficienza epatica, in cui tra l'altro si riscontrano elevati valori di consumo di  $O_2$  ( $VO_2$ ).

Un **terzo livello di monitoraggio** si basa sull'integrazione dei precedenti parametri con dati ricavati dall'*analisi dei gas espirati* e dalla misurazione del volume espirato/min. La metodologia più semplice consiste nella misurazione del volume espirato/min attraverso un respirometro di Wright collegato mediante un boccaglio alla bocca del paziente. Contemporaneamente l'aria espirata viene raccolta, attraverso una valvola unidirezionale (l'aria ambiente va alla bocca, viene inalata e l'aria espirata viene convogliata nel sistema di raccolta) in un pallone di Douglas della capacità di 8-12 L; nello stesso tempo viene rilevato il numero degli atti respiratori al minuto (frequenza respiratoria). Per misura diretta (con l'emogasanalizzatore) si ottengono così le pressioni espiratorie medie di  $O_2$  ( $PEO_2$ ) e  $CO_2$  ( $PECO_2$ ). Metodologie più avanzate (strumenti basati sull'uso della spettrometria di massa o di analizzatori paramagnetici per l' $O_2$  e a infrarossi per la  $CO_2$ ) permettono di ottenere le medesime misure in continuo mediante l'analisi dei gas e dei volumi polmonari (per mezzo di pneumotacografo incorporato) direttamente in prossimità del boccaglio e possono essere applicati al paziente in ventilazione meccanica assistita. Tali apparecchiature, completamente automatizzate e computerizzate, offrono i dati della calorimetria indiretta in tempo reale e, immettendo gli altri dati misurati (emogasanalisi arteriosa, venosa mista o centrale, dati di monitoraggio dei segni vitali) da tastiera, calcolano rapidamente tutti i parametri derivati riguardanti la funzione metabolica, emodinamica e respiratoria.

Utilizzando questi ultimi parametri e integrandoli con i precedenti, infatti, con l'ausilio di opportune formule e/o di programmi di calcolo, si ottengono ulteriori dati:

- *metabolici*: consumo di  $O_2$  ( $VO_2$ ), produzione di  $CO_2$  ( $VCO_2$ ), quoziente respiratorio (RQ);
- *emodinamici*: gittata cardiaca (CO) attraverso l'equazione di Fick ( $CO = VO_2 / A - V O_2 \text{ diff.}$ ), resistenze vascolari periferiche (TPR);
- *respiratori*: volume corrente o di Tidal (VT), volume espirato/min (VE), ventilazione alveolare, spazio morto fisiologico ( $VD/VT \text{ fis.}$ ), indice di shunt intrapolmonare ( $Qs/Qt$ ), rapporto ventilazione perfusione ( $VA/Qt$ ).

I dati della clorimetria indiretta ( $VO_2$ ,  $VCO_2$ , RQ) consentono di stimare il consumo calorico giornaliero: *consumo calorico giornaliero* = *metabolic rate* (MR)  $\times$  24 ore =  $(VO_2/BSA + 3,9 + VCO_2/BSA \times 1,1) \times 60/1.000$ . Ciò permette di identificare la qualità dei substrati



prevalentemente utilizzati (RQ glucidi = 1; RQ lipidi = 0,7; RQ proteine = 0,8).

Sarà così possibile stabilire da un lato la condizione metabolica (aumento  $\text{VO}_2$  = ipermetabolismo; riduzione  $\text{VO}_2$  = ipometabolismo) e adattare la terapia nutrizionale alle reali esigenze del paziente [bilancio energetico = calorie introdotte – dispendio energetico (MR/24 ore)].

Se a questi dati si aggiunge la determinazione dell'*escrezione giornaliera di azoto*, determinabile nelle urine come tale (Kielland) o sotto forma di urea, creatinina, acido urico e albumina, sarà possibile da un lato stimare l'entità del catabolismo (aumentata escrezione di azoto = ipercatabolismo; ridotta escrezione = ipocatabolismo) e quindi determinare la quantità di azoto da somministrare, sotto forma di proteine o aminoacidi, per mantenere un bilancio azotato positivo (bilancio di azoto = azoto introdotto – azoto escreto nelle 24 ore), e dall'altro identificare alterazioni metaboliche legate all'ureogenesi e/o all'utilizzo di aminoacidi. Tra i dati di funzione polmonare rilevanti, calcolabili con i dati ottenuti con questo monitoraggio di terzo livello, si ricordano:

- *spazio morto fisiologico*,  $\text{VD}/\text{VT}$  fis. (valore normale = 0,26-0,37), che rappresenta la quota di ventilazione inefficace ai fini degli scambi dei gas nei polmoni; in pratica misura l'entità di aria alveolare che non viene scambiata con il sangue (per es. embolia polmonare);
- *shunt intrapolmonare (venous admixture)*, che rappresenta globalmente l'entità della perfusione ematica in zone polmonari mal ventilate e riassume gli effetti della maldistribuzione del rapporto ventilazione/perfusione: indici di shunt elevati si rilevano nell'atelettasia, nelle broncopolmoniti, nell'ARDS, nell'ostruzione bronchiale.

L'utilità di tali dati in clinica è data dalla fedeltà con cui seguono le alterazioni polmonari: essi si modificano molto precocemente e precedono di alcuni giorni l'evidenza radiologica di alterazioni polmonari.

Sempre nell'ambito del terzo livello di monitoraggio è possibile inserire, al posto o contemporaneamente al catetere venoso centrale, uno speciale *catetere di Swan-Ganz* (Fig. 31.13) provvisto di palloncino gonfiabile in punta, che viene posizionato nell'arteria polmonare e consente il monitoraggio della pressione in tale distretto (PAP), ben più fedele indice di riempimento vascolare rispetto alla PVC, nonché la misura della pressione a catetere bloccato (pressione di incuneamento o *wedge pressure*, PAWP), indice della pressione del distretto sinistro del cuore. Tali cateteri, inoltre, presentano speciali

elettrodi termici che consentono di rilevare direttamente la gittata cardiaca con il metodo della termodiluizione: in questo caso, conoscendo la  $AVO_2\text{-diff.}$ , è possibile calcolare il  $VO_2$ . In speciali cateteri dello stesso tipo, infine, è applicato un particolare elettrodo per la misurazione in continuo della saturazione di  $O_2$ .

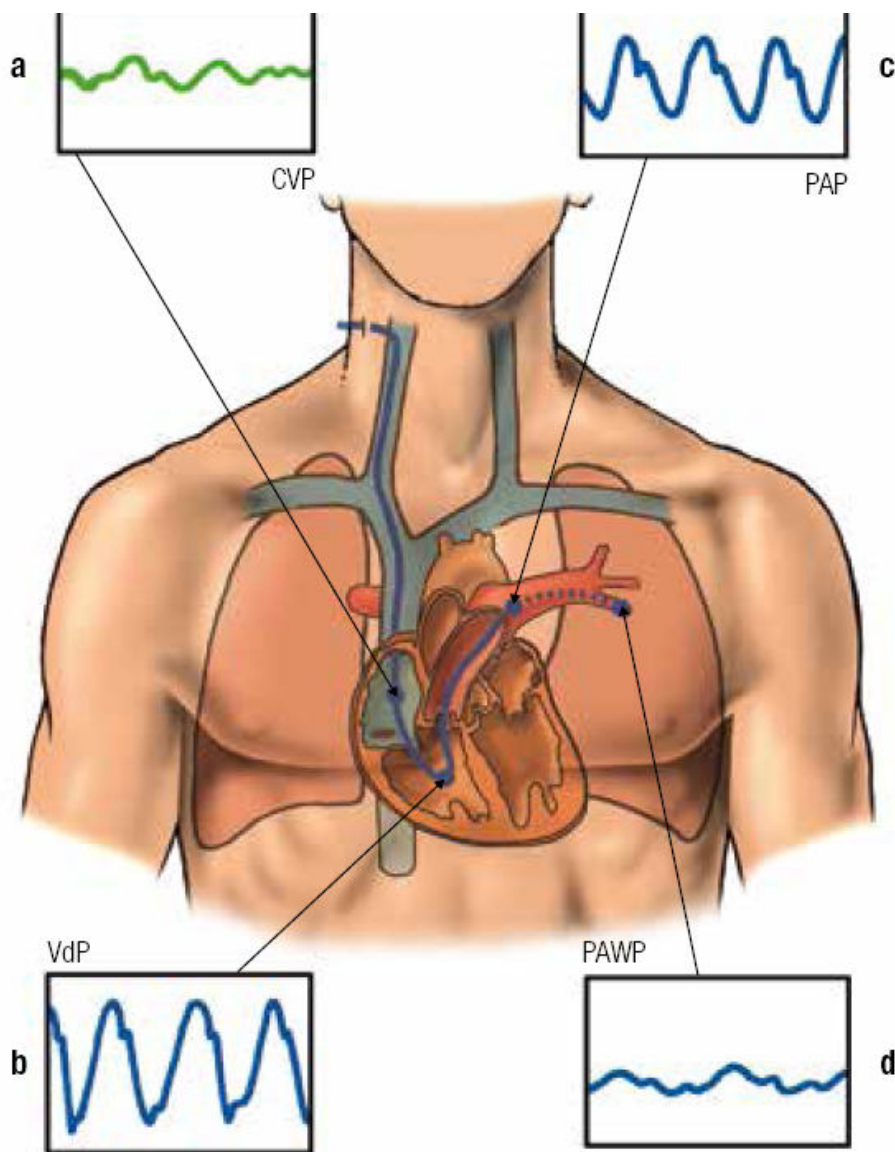


**Fig. 31.13.** Schema del percorso seguito dal catetere di Swan-Ganz durante il suo posizionamento con i tracciati pressori rilevati all'estremità del catetere (e visivamente osservati su un monitor a cui il catetere è collegato), relativi ai vari settori attraversati durante il posizionamento. Il catetere può essere inserito attraverso la vena giugulare interna (come nel disegno), la vena succlavia o la vena femorale.

Quando l'estremità del catetere è nell'atrio destro si osserva un tracciato pressorio tipico del flebogramma (a). Il passaggio nel ventricolo destro registra un tracciato pressorio di tipo ventricolare (b). Posizionato nell'arteria polmonare, il tracciato pressorio assume l'aspetto tipico dello sfigmogramma (ramo anacroto e ramo catacroto con incisura dicrota) (c). Infine, gonfiando il palloncino posto nel tratto terminale del catetere fino a occludere completamente il ramo arterioso polmonare, la pressione misurata, in punta, chiamata pressione arteriosa polmonare di incuneamento (*wedge*) o bloccata, corrisponderà alla pressione dell'atrio sinistro e quindi alla pressione di riempimento del ventricolo sinistro (d). Una volta posizionato, il catetere di Swan-Ganz consente due punti di rilevamento pressorio: il primo a livello dell'atrio destro, che fornisce il valore e il tracciato della pressione venosa centrale; il secondo in punta che misura, a palloncino sgonfio, la pressione arteriosa polmonare sistolica e diastolica, e a palloncino gonfiato la pressione arteriosa polmonare di incuneamento.

La **Tabella 31.6** illustra i principali parametri di monitoraggio a seconda del livello di rilevamento.

**Tab. 31.6.** Principali variabili metaboliche, emodinamiche e respiratorie utilizzate nel monitoraggio del paziente acuto grave.\*

| Variabile                                     | Acronimo                      | Significato dell'acronimo                               | Misura o formula                                                     | Valori normali | Unità di misura          | Valori auspicabili |
|-----------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------|--------------------|
| <b>1</b>                                      |                               |                                                         |                                                                      |                |                          |                    |
| Frequenza cardiaca                            | HR                            | Heart rate                                              | Misura diretta                                                       | 72-88          | battiti/min              | < 100              |
| Frequenza respiratoria                        | RR                            | Respiratory rate                                        | Misura diretta                                                       | 14-16          | adi/min                  | 14-16              |
| Pressione arteriosa                           | BP                            | Blood pressure                                          | Misura diretta                                                       | 140-80         | mmHg                     | > 120-80           |
| Pressione arteriosa media                     | MBP                           | Mean blood pressure                                     | $DP + 1/3 (SP - DP)$                                                 | 80-100         | mmHg                     | > 84               |
| Diuresi orina                                 | UD                            | Urinary output                                          | Misura diretta                                                       | 60-80          | ml/ora                   | > 50               |
| Temperatura                                   | T                             | Temperature                                             | Misura diretta                                                       | 36-37          | °C                       | 36-37              |
| Emoglobinemia                                 | Hb                            | Hemoglobin                                              | Misura diretta                                                       | 12-15          | g/dL                     | > 12               |
| pH arterioso                                  | pHa                           | Arterial pH                                             | Misura diretta                                                       | 7,38-7,42      |                          | 7,38-7,42          |
| Pressione arteriosa di O <sub>2</sub>         | PaO <sub>2</sub>              | Arterial O <sub>2</sub> pressure                        | Misura diretta                                                       | 80-100         | mmHg                     | > 80               |
| Pressione arteriosa di CO <sub>2</sub>        | PaCO <sub>2</sub>             | Arterial CO <sub>2</sub> pressure                       | Misura diretta                                                       | 36-44          | mmHg                     | > 30 < 40          |
| Bicarbonati arteriosi                         | HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> |                                                         | Misura diretta                                                       | 24-26          | mEq/L                    | 22-28              |
| Eccesso di basi                               | BE                            | Base excess                                             | Misura diretta                                                       | -2 +2          | mEq/L                    | -4 +4              |
| Saturazione arteriosa di O <sub>2</sub>       | SaO <sub>2</sub>              | Arterial Hb saturation                                  | Misura diretta                                                       | 95-99          | %                        | > 95               |
| Contenuto arterioso di O <sub>2</sub>         | CaO <sub>2</sub>              | Arterial O <sub>2</sub> content                         | $PaO_2 \times 0,003 + SaO_2 \times Hb \times 1,34$                   | 18-22          | ml/dL                    | > 15               |
| <b>2</b>                                      |                               |                                                         |                                                                      |                |                          |                    |
| Pressione venosa centrale                     | CVP                           | Central venous pressure                                 | Misura diretta                                                       | 1-9            | cmH <sub>2</sub> O       | > 2 < 5            |
| pH venoso centrale                            | PvH                           | Venous pH                                               | Misura diretta                                                       | 7,35-7,38      |                          | 7,35-7,38          |
| Pressione venosa di O <sub>2</sub>            | PvO <sub>2</sub>              | Mixed venous O <sub>2</sub> pressure                    | Misura diretta                                                       | 33-35          | mmHg                     | < 35               |
| Pressione venosa di CO <sub>2</sub>           | PvCO <sub>2</sub>             | Mixed venous CO <sub>2</sub> pressure                   | Misura diretta                                                       | 45-48          | mmHg                     | < 50               |
| Saturazione venosa di O <sub>2</sub>          | SvO <sub>2</sub>              | Venous Hb saturation                                    | Misura diretta                                                       | 65-75          | %                        | > 65               |
| Contenuto venoso di O <sub>2</sub>            | CvO <sub>2</sub>              | Mixed venous O <sub>2</sub> content                     | $PvO_2 \times 0,003 + SvO_2 \times Hb \times 1,34$                   | 14-16          | ml/dL                    | > 13               |
| Differenza arterio-venosa di O <sub>2</sub>   | (Ca-v)O <sub>2</sub>          | Arterial-mixed venous O <sub>2</sub> content difference | $CaO_2 - CvO_2$                                                      | 4-5,5          | ml/dL                    | < 4                |
| <b>3</b>                                      |                               |                                                         |                                                                      |                |                          |                    |
| Pressione espiratoria (O <sub>2</sub> )       | PEO <sub>2</sub>              | Expiratory O <sub>2</sub> pressure                      | Misura diretta                                                       | 110-115        | mmHg                     | 120                |
| Pressione espiratoria (CO <sub>2</sub> )      | PECO <sub>2</sub>             | Expiratory CO <sub>2</sub> pressure                     | Misura diretta                                                       | 25-30          | mmHg                     | 25                 |
| Volume espirato minuto                        | VE                            | Expiratory volume                                       | Misura diretta                                                       | 6-7            | L/min                    | > 6                |
| Consumo di O <sub>2</sub>                     | VO <sub>2</sub>               | O <sub>2</sub> consumption                              | Misura diretta<br>$(O_i - O_e) \times C_{iO_2} - v) \times VO_2$     | 250            | ml/min                   | 250-300            |
| Produzione di CO <sub>2</sub>                 | VCO <sub>2</sub>              | CO <sub>2</sub> production                              | Misura diretta<br>$(P_i - P_e) \times C_{iCO_2} \times CO \times 10$ | 200            | ml/min                   | 200                |
| Quoziente respiratorio                        | RQ                            | Respiratory quotient                                    | $VCO_2 / VO_2$                                                       | 0,8            |                          | 0,8                |
| Dispendio energetico                          | MR                            | Metabolic rate                                          | $VO_2 \times 3,9 + VCO_2 \times 1,1 \times 1,440$                    | 1.400-1.700    | kcal/die                 | 1.600              |
| Gittata cardiaca                              | CO                            | Cardiac output                                          | $VO_2 / C_{iO_2} - v) \times VO_2$                                   | 6              | L/min                    | 6-8                |
| Gittata sistolica                             | SV                            | Stroke volume                                           | CO/HR                                                                | 60-70          | ml/min                   |                    |
| Resistenze vascolari periferiche              | TPR                           | Total peripheral resistances                            | $79,9 (MBP - CVP) / CO$                                              | 800-1.200      | dyna x s/cm <sup>5</sup> | > 1.500            |
| Resistenze vascolari polmonari                | PvR                           | Pulmonary vascular resistances                          | $79,9 (MPAP - WPP) / CO$                                             | 76-380         | dyna x s/cm <sup>5</sup> |                    |
| Pressione arteriosa polmonare media           | MPAP                          | Mean pulmonary arterial pressure                        | Misura diretta                                                       | 11-15          | mmHg                     | < 20               |
| Pressione arteriosa polmonare di incuneamento | WP                            | Wedge pressure                                          | Misura diretta                                                       | 0-12           | mmHg                     | < 15               |
| Spazio morto fisiologico                      | W/Vt                          | Dead volume/f tidal volume                              | $(P_aCO_2 - P_ECO_2) / P_aCO_2$                                      | < 0,3          |                          | < 0,3              |
| Indice di shunt polmonare                     | QS/QT                         | Intrapulmonary shunt                                    | Calcolato                                                            | 0,5-0,8        |                          | < 0,8              |

\*Insieme alle variabili, per utilità, vengono riportate le sigle e il loro significato (per lo più derivato dalla nomenclatura anglosassone), la maniera di rilevamento, i valori normali, l'unità di calcolo e i valori ottimali nelle situazioni di shock. 1, 2 e 3 stanno a indicare i parametri rilevabili a seconda del livello di monitoraggio attuato.

Gli attuali sviluppi tecnologici consentono dei sistemi di rilevamento molto sofisticati, accurati e computerizzati con il calcolo immediato di tutti i parametri derivati: generalmente vengono applicati nelle sale di rianimazione e nei reparti di terapia intensiva e offrono la possibilità di un controllo fisiopatologico completo e costante nel tempo facilitando, tra l'altro, la prevenzione e la cura degli stati di shock nei pazienti a rischio (Fig. 31.14). Tra le più recenti metodiche di

monitoraggio va ricordata la **tonometria gastrica**, la quale permette di determinare il valore del pH intramucoso gastrico, indice di perfusione splanchnica, che sembra trovare correlazione con la prognosi.

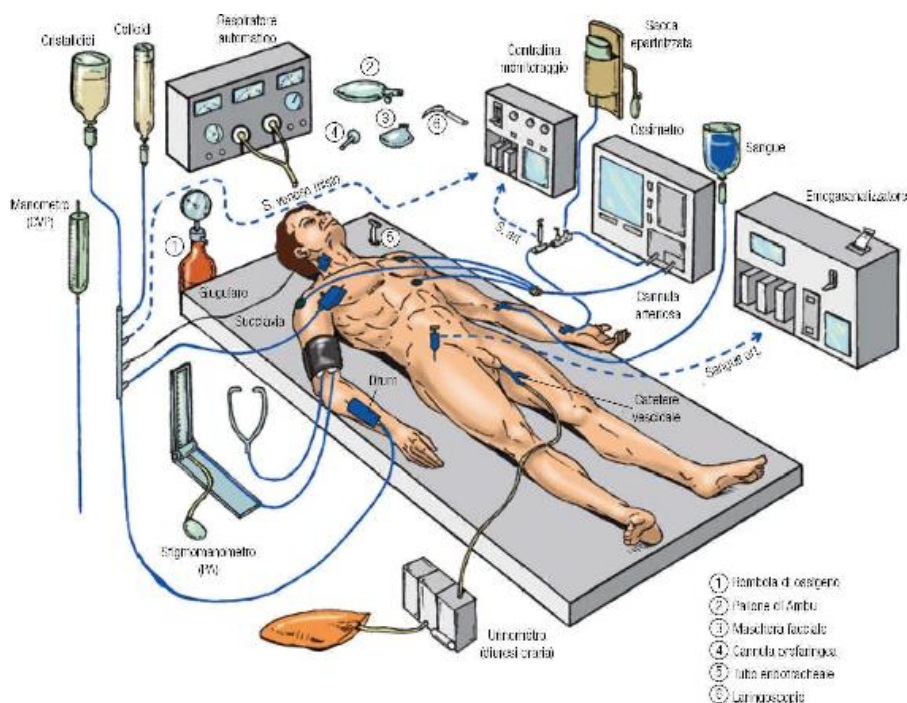


**Fig. 31.14.** Apparato di monitoraggio applicato in terapia intensiva a pazienti critici o in stato di shock. Oltre a strumentazioni per l'assistenza respiratoria, si notino le apparecchiature di monitoraggio in continuo (per ECG, curve pressorie) e per la determinazione nel sangue arterioso e venoso centrale dei dati ossimetrici (emoglobina, saturazione e contenuti di ossigeno) e di emogasanalisi. Cannule arteriose, venose periferiche, venose centrali, eventuale catetere di Swan-Ganz e diuresi oraria consentono accurati e continui rilevamenti e favoriscono l'adeguatezza della terapia.

## Diagnosi

Se è sempre vero che ci si può trovare di fronte a un paziente in stato di shock quale evento acuto, e cioè con il tipo di sintomatologia sopra descritta (cute pallida, fredda, sudata, oliguria, dispnea, tachicardia, agitazione, ipotensione anche solo ortostatica) senza conoscerne la causa, è altrettanto importante, alla luce delle attuali conoscenze, riconoscere le situazioni a rischio e prevenire ogni alterazione che possa comportare ipoperfusione e ridotto apporto di  $O_2$  ai tessuti. Nel primo caso, sarà difficile scindere le procedure diagnostiche da quelle

terapeutiche; nel secondo caso, sarà opportuno un adeguato monitoraggio per individuare quanto più precocemente possibile e correggere altrettanto rapidamente qualunque modificazione fisiopatologica che possa comportare alterazione nel trasporto di O<sub>2</sub>.

## **Procedure diagnostico-terapeutiche in caso di shock quale evento acuto**

■ **Controllo ventilazione e attività cardiaca** (di fronte a un paziente in coma, la valutazione cardiorespiratoria precede o è contemporanea alla cateterizzazione venosa); può essere necessario effettuare:

- intubazione tracheale e/o assistenza del respiro;
- massaggio cardiaco e successiva terapia per l'arresto cardiaco.

■ **Incannulamento di una o più vene periferiche**<sup>1</sup> (preferibilmente agocannule di grosso calibro e corte per poter infondere rapidamente grandi quantità di liquidi) con un duplice scopo:

- prelievo di sangue per eseguire esami ematochimici fondamentali:
  - emocromo, glicemia, azotemia, creatininemia, elettroliti (Na, K, Ca, Cl), bilirubinemia, transaminasi (GOT, GPT), LDH, CPK, diastasemia, test di coagulazione (TAP, PTT, fibrinogenemia);
  - gruppo sanguigno;
  - prove crociate di compatibilità sanguigna;
- infusione di liquidi cristalloidi e/o colloidi in attesa degli esami ematochimici (eventuale necessità di sangue).

■ **Emogasanalisi arteriosa** per la valutazione di:

- ossigenazione (PaO<sub>2</sub>) e compenso respiratorio (PaCO<sub>2</sub>);
- equilibrio acido-base (PH, PaCO<sub>2</sub>, bicarbonati, eccesso base).

■ **Apposizione di catetere vescicale** per il monitoraggio della diuresi oraria (normale se superiore a 50 mL/ora).

■ **Elettrocardiogramma** per la valutazione di:

- turbe del ritmo;
- lesioni ischemiche infartuali;
- segni indiretti di embolia polmonare;
- segni di alterazioni elettrolitiche.

■ **Esame radiologico del torace**, utile per documentare:

- alterazioni dei tessuti molli (enfisema sottocutaneo) e delle ossa (fratture costali, sternali);
- alterazioni pleuriche (pneumotorace, versamenti);
- alterazioni parenchimali (atelettasie, contusioni, edema, congestione ilare, segni non sempre presenti di tromboembolia);



- alterazioni mediastiniche (pneumomediastino, slargamenti, irregolarità del profilo aortico);
- alterazioni morfologiche dell'immagine cardiaca (segni di insufficienza cardiaca, tamponamento cardiaco);
- posizione del catetere venoso centrale (se introdotto).

L'insieme di tali dati e l'iniziale terapia rianimatoria (assistenza cardiorespiratoria, terapia infusiva) consentono di identificare il tipo di alterazione (emorragica, cardiaca, polmonare) e di stabilizzare il paziente.

Sarà così possibile procedere verso ulteriori accertamenti e verso forme terapeutiche più mirate e definitive. Così, per esempio, in caso di emorragia bisognerà identificarne la sede (lavaggio peritoneale in caso di trauma addominale, endoscopie in caso di perdite gastroenteriche); in caso di sospetta embolia polmonare si dovrà valutarne l'entità (scintigrafia, arteriografia polmonare); in caso di infarto occorrerà verificarne l'estensione e accertare il danno emodinamico (ecocardiografia, cateterismo cardiaco, coronarografia). Si potrà quindi affrontare la terapia eziologica (chirurgica, sclerosi endoscopica per l'emorragia; anticoagulanti-trombolitici per l'embolia e l'infarto; drenaggio toracico per il pneumotorace).

## **Procedure diagnostiche del paziente a rischio o dopo episodi di ipoperfusione acuta**

Sia il paziente che abbia superato stati di ipoperfusione acuta, sia il paziente a rischio per alterazioni ipossiche o settiche (dopo traumi chirurgici-anestesiologici maggiori, politraumi, emorragia, infarto, pancreatite) necessitano di un accurato monitoraggio fisiopatologico con lo scopo di individuare la gravità della malattia primaria e delle eventuali sequele, la sua evoluzione e, infine, la risposta terapeutica.

In particolare, dal monitoraggio ci si aspetta di conoscere quanto più fedelmente possibile la reale situazione e le possibilità di compenso delle funzioni cardioemodinamica, respiratoria e metabolica principalmente implicate nella patogenesi dello shock, in maniera da indirizzare il più miratamente possibile la terapia e mantenere tali funzioni nella traiettoria della sopravvivenza, come discusso nel paragrafo *Metodi di valutazione e monitoraggio del paziente in shock*.

## **Terapia**

### ***Shock a basso flusso***

Obiettivo della terapia è favorire la perfusione e l'apporto tissutale di O<sub>2</sub>, contemporaneamente alla rimozione o correzione del fattore eziologico dello stato di shock, unico o multiplo, quando accertato. In pratica, si tratterà di correggere le

alterazioni fisiopatologiche evidenti sin dall'inizio o man mano che si manifestano. Fondamentalmente bisognerà agire su:

- *flusso ematico*, che va mantenuto assicurando un'adeguata gittata cardiaca e un normale volume intravascolare;
- *contenuto di O<sub>2</sub>* nel sangue arterioso, dipendente dalla saturazione di O<sub>2</sub> e quindi dalla PaO<sub>2</sub> e dall'emoglobina.

Si tratta quindi di assicurare un'adeguata disponibilità di O<sub>2</sub> ( $O_2 \text{ delivery} = CO \times CaO_2 \times 10$ ), rappresentata per l'appunto dal prodotto del flusso (gittata cardiaca, CO) per il contenuto di O<sub>2</sub> (CaO<sub>2</sub>).

In quest'ottica la terapia, avvalendosi dei dati del monitoraggio, si basa su:

- *ripristino del volume circolante*: adoperando soluzioni cristalloidi, colloidi o *plasma expander* in attesa del sangue, qualora si riconosca una causa emorragica o comunque di anemia. Un adeguato volume circolante mira a produrre normali valori di gittata cardiaca, pressione arteriosa, diuresi e perfusione periferica, senza sovraccarico (aumento della PVC);
- *somministrazione di O<sub>2</sub>* (uso di maschere facciali a contenuto noto di O<sub>2</sub>; valutare l'eventuale necessità di assistenza ventilatoria meccanica);
- *equilibrio acido-base*;
- *correzione di alterazioni elettrolitiche*;
- *prevenzione/correzione dell'oliguria e dell'insufficienza renale*;
- *correzione di eventuale coagulopatia*;
- *sostegno della contrattilità cardiaca*;
- *correzione di eventuali aritmie*.

Riconosciuta la causa, ovviamente sarà di grande rilevanza l'instaurare una precoce terapia eziologica:

- *emorragia*: arresto chirurgico, strumentale o farmacologico dell'emorragia;
- *infarto cardiaco o embolia polmonare*: anticoagulanti, trombolitici;
- *tamponamento cardiaco*: puntura evacuativa, eventuale intervento chirurgico se post-traumatico;
- *aritmie, blocchi atrio/ventricolari*: antiaritmici, cardioversione, *pacemaker*;
- *pneumotorace iperteso*: drenaggio endopleurico;
- *anafilassi*: adrenalina, cortisonici, antistaminici.

## **Sepsi**

Obiettivo della terapia è conseguire l'eradicazione dell'agente invasore, la prevenzione e il recupero funzionale delle alterazioni di organi e/o apparati, l'ottimizzazione delle varie funzioni fisiologiche e la prevenzione di complicanze, prolungando così il periodo utile entro cui la terapia chirurgica e/o antibiotica possa sortire il proprio effetto.

■ **Controllo dell'infezione**: l'eradicazione del microrganismo infettante va attuata precocemente e nella maniera più mirata possibile: essa non può prescindere dall'isolamento dell'agente (batteri, miceti, virus) e da prove in vitro di efficacia dei farmaci chemioterapici (antibiogrammi). Vanno eseguiti esami colturali dei liquidi organici sospetti (drenaggi, urine, escreato, bile, sangue ecc.) e spesso vanno attuati estensivamente e intensivamente. L'esame colturale va richiesto per germi comuni (Gram+, Gram-, aerobi, anaerobi) e miceti. Nel sospetto clinico vanno richiesti esami virologici (colturali, immunologici) specifici.

Va poi tenuto presente che, oltre alla sensibilità del chemioterapico, si devono strettamente considerare eventuali effetti collaterali di tali farmaci a carico di organi vitali (nefro-, cardio-, epatotossicità). Nell'ambito delle sepsi batteriche,



soprattutto di natura chirurgica, va peraltro ricordato il ruolo dei batteri Gram-aerobi e degli anaerobi.

Così, insieme ad *antibiotici* attivi contro germi Gram+ (penicilline, cefalosporine ecc.), sono assai spesso necessari antibiotici attivi verso quelli Gram- (aminoglicosidi, chinolonici, carbapenemici) e contro gli anaerobi (clindamicina, metronidazolo). Da considerare, oggi, il progressivo aumento di infezioni da germi resistenti: tra questi lo stafilococco meticillino-resistente (MRSA) (sensibile solo a vancomicina, teicoplanina, linezolid, tigeciclina), l'*Escherichia coli* produttore di ESBL (extended-spettro  $\beta$ -lattamasi) (sensibile a carbapenemici e tigeciclina) e la *Klebsiella pneumoniae* produttore di carbapenemasi KPC (sensibile a colistina e tigeciclina). Inoltre, non vanno dimenticate le eziologie fungine per lo più da *Candida albicans*, anche se recentemente si è assistito a un incremento delle *Candida non-albicans* (tropicalis, glabrata, parapsilosis ecc-).

Accanto alla terapia antimicrobica, assume primaria importanza (anche più della terapia farmacologica) la *rimozione chirurgica* della causa di sepsi, pur se sotto copertura antibiotica.

L'atto chirurgico deve essere effettuato il più precocemente possibile, deve mirare alla rimozione della causa che ha determinato la sepsi (per es. appendicectomia, colecistectomia, rafia di ulcera perforata), deve favorire il migliore drenaggio in caso di ascessualizzazione e soprattutto deve essere ripetuto in caso di segni clinici di recidiva, dimostrando così l'assoluta necessità di eliminare prima di tutto il focolaio d'origine della sepsi.

### **Terapia antishock**

Come già detto ha lo scopo di controllare l'omeostasi metabolica, cardiocircolatoria e respiratoria. In particolare si propone di:

- *mantenere un adeguato volume ematico* e di *sostenere la funzione cardiaca*, migliorando, così, la perfusione e soprattutto la disponibilità di O<sub>2</sub> per i tessuti;
- *far fronte alle tipiche alterazioni metaboliche* (ipermetabolismo, ipercatabolismo, difficoltà di utilizzare alcuni substrati), con l'intento di preservare le riserve calorico-proteiche endogene e di facilitare l'ossidazione dei substrati infusi, in modo da consentire le sintesi proteiche.

Questi aspetti terapeutici, in pratica, si possono così riassumere:

- ottimizzazione della volemia (bilancio idrico accurato, uso di colloidali quali plasma e albumina) e del trasporto di O<sub>2</sub>;
- sostegno della funzione cardiocircolatoria (uso di inotropi positivi come digitale, dopamina, dobutamina, isoproterenolo e di vasodilatatori periferici, quali i derivati della nitroglicerina, per ridurre il postcarico cardiaco e migliorare il lavoro del cuore);
- sostegno della funzione respiratoria (ossigenoterapia, fisioterapia, ventilazione meccanica quando necessaria);
- correzione dell'eventuale anemia;

(questi primi 4 presidi concorrono direttamente a migliorare la disponibilità e il trasporto di O<sub>2</sub>);

- mantenimento dell'equilibrio acido-base ed elettrolitico;
- correzione dell'eventuale coagulopatia;
- inibizione dell'acidità gastrica (prevenzione di ulcere da stress);
- prevenzione e cura (se presente) dell'encefalopatia;
- attuazione di una nutrizione parenterale (NPT) con lo scopo di fornire:
  - adeguata quota di calorie non proteiche: 30-35 kcal/kg/die, di cui 30-40% da

- lipidi (ricordare che i lipidi nella fase di scompenso non vengono utilizzati, mentre rappresentano il substrato ideale nella fase di compenso);
- elevato contenuto di proteine: 1,5-2 g/kg/die, con rapporto N/cal intorno a 1/80-100; l'arricchimento con aminoacidi ramificati sembra favorire le sintesi proteiche e migliorare il bilancio azotato;
- vitamine: idro- e liposolubili, folati;
- oligoelementi: Fe, Zn, Mg, Cu, per prevenire sindromi carenziali.

Tra le misure terapeutiche in fase di studio, va ricordato l'uso di agenti in grado di neutralizzare le endotossine (anticorpi monoclonali contro il lipopolisaccaride A dei batteri Gram+) di immunoglobuline, di farmaci immunomodulatori, di farmaci antagonisti delle endorfine e stabilizzanti il circolo (naloxone).

Nella [Tabella 31.7](#) sono riassunte le strategie terapeutiche utilizzate di routine ed è riportata una serie di agenti farmacologici, in fase di studio, che presentano una potenziale applicazione clinica.

**Tab. 31.7.** Trattamento dello shock settico e della Multiple Organ Failure.

#### **Protezione pre-elettiva**

Anticorpi monoclonali anti-endotossina,  
 Anticorpi anti-PAF anti-neutrofili, anti-C5a  
 Steroidi della glicemia  
 Antagonisti recettori dell'IL-1  
 Antagonisti  
 Antidoti  
 Ventilazione meccanica  
 Antitrombina III  
 Scavenger dei radicali liberi dell'O<sub>2</sub>  
 Difenilpicromano ricombinante  
 Oligomannosio selettivo intestinale  
 Emofiltrazione  
 Omodio della crescita  
 Profasi Cellulare da stress  
 Oligomannosio della trombosi venosa  
 Surfattante  
 α-antitripsina

## **Conclusioni**

Si diceva all'inizio come il concetto stesso di shock sia andato incontro negli anni recenti a notevoli evoluzioni. Anche il suo ruolo nelle discipline chirurgiche è cambiato: da quello di argomento piuttosto oscuro e malcompreso, prerogativa di alcune specifiche patologie, all'attuale scienza che studia i meccanismi di base del danno cellulare e della conseguente risposta a livello di organo e di organismo. Dal punto di vista clinico esso costituisce un aspetto parziale, anche se importante, nelle impegnative problematiche che vengono affrontate nella terapia intensiva del malato critico o "acuto-grave".

Dal punto di vista investigativo lo shock rappresenta uno dei campi

più affascinanti e promettenti della ricerca biologica e clinica, ai cui risultati sono legati molti dei progressi della chirurgia moderna.

## **Lettere suggerite**

- Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101(6):1644-55.
- Chiara O, Paladino P, Cimbanassi S. Lo shock. In: Staudacher C (Ed.). *Chirurgia d'urgenza*. Milano: Elsevier Masson; 2005.
- Civetta, Taylor & Kirby's Critical care. Gabrielli A, Layon AJ, Yu M (Eds). 4<sup>th</sup> Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2008; chapters 55-60.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41(2): 580-637.
- Gullo A. Sepsì. Miriade di risposte, Aspetti controversi, Soluzioni possibili. Milano: Springer-Verlag Italia; 2004.
- Hollenberg SM, Parrillo JE. Shock. In: Loscalzo J, Jameson JL, Longo DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2015.
- Mullins RJ. Fluids, electrolytes and shock. In: Townsend CM Jr., Beauchamp RD, Evers BM et al. *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice*. 19th Ed. Elsevier Saunders; 2016.
- Rello J, Restrepo MI. Sepsis: new strategies for management. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2008. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev* 2012;25(4):609-34.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;Nov 8;345(19):1368-77.
- Sakorafas GH, Tsiotou AG. *Septic shock*. New York: Nova Science Publishers; 2005
- Sganga G. From infection to sepsis and organ(s) dysfunction. The surgical point of view. *Minerva Anestesiologica* 2001;67(1-2): 7-21.
- Sganga G. Sepsì. In: Basile F, Bellantone R et al. *Manuale di Semeiotica e Metodologia Chirurgica*. Milano: EDRA LSWR Editore; 2014; pp. 445-453.
- Sganga G. Surgical sepsis. *Urologia* 2015 Apr-Jun;82(2):75-83.

---

1. Valutare la necessità di posizionare un catetere venoso centrale (dal braccio, dalla giugulare interna, dalla succlavia) nel caso: (1) le vene periferiche siano collassate; (2) si voglia misurare la pressione venosa centrale; (3) si debba introdurre un catetere-elettrodo quale pacemaker; (4) si intendano effettuare monitoraggi più accurati (emogasanalisi di sangue venoso centrale, saturazione di O<sub>2</sub>, misurazione della gittata cardiaca con il metodo di Fick) anche per mezzo di un catetere (di Swan-Ganz) introdotto nell'arteria polmonare per la misurazione delle pressioni nell'arteria polmonare (PAP, PAWP) e della gittata cardiaca con il metodo della termodiluizione; (5) si voglia mantenere un accesso venoso permanente e sicuro (utile per successivi monitoraggi o per effettuare la nutrizione parenterale totale).

# Paziente traumatizzato

O. Chiara, S. Cimbanassi

La patologia traumatica costituisce la principale causa di morte nella popolazione di età inferiore ai 45 anni ed è responsabile di un elevato numero di disabilità, che rappresentano una rilevante problematica sociale ed economica. I traumatismi vengono tradizionalmente distinti su base eziologica in due grandi categorie:

- *chiusi* (inclusi i traumi da schiacciamento e le amputazioni), caratterizzati da un'ampia superficie di applicazione dell'energia sull'organismo senza penetrazione di oggetti dall'esterno. I meccanismi più frequenti che ne sono causa sono gli incidenti del traffico (auto, moto, ciclo, investimenti di pedone) e le cadute da altezze elevate;
- *penetranti*, caratterizzati da una limitata superficie di impatto con penetrazione di un oggetto dall'esterno. Possono essere la conseguenza di ferite d'arma bianca (da punta, taglio, punta-taglio), di lesioni da impalamento e di ferite da arma da fuoco (armi a bassa, media, elevata velocità). In presenza dei tramiti sia di ingresso sia di uscita, il trauma è detto *perforante*.

Il trauma si definisce *multiplo*, *multi-distrettuale* o *politrauma* quando determina lesioni che interessino contemporaneamente almeno due cavità del corpo, o le ossa lunghe di almeno due segmenti degli arti, oppure il cingolo pelvico in associazione con una cavità corporea o con il segmento di un arto.

In presenza di almeno una lesione a rischio immediato o potenziale per la sopravvivenza si parla di *trauma maggiore*, mentre i traumi che non corrispondono a queste caratteristiche si definiscono *minori*.

L'approccio al paziente con trauma maggiore o con politrauma deve essere sistematico e multidisciplinare, da parte di un team dedicato,

all'interno di una sala appositamente attrezzata (*shock room*). Il coordinamento delle varie figure professionali che compongono il team (chirurgo, anestesista, medico d'urgenza, radiologo, infermieri, tecnici di radiologia, personale di supporto) spetta alla figura del team leader. Nei traumi minori, la valutazione iniziale può essere compiuta da un medico singolo e da un infermiere in Pronto soccorso. L'analisi della gravità del trauma è eseguita mediante l'applicazione di punteggi, distinti in fisiologici e anatomici.

### Punteggi fisiologici

I punteggi fisiologici indicano il grado di compromissione della riserva fisiologica in funzione dell'entità dell'alterazione di parametri vitali, quali la pressione arteriosa sistolica (PA), la frequenza respiratoria (FR) e il livello di coscienza.

Appartengono a questa categoria i seguenti punteggi:

- il Revised Trauma Score (RTS) (Tab. 32.1), derivato dalla combinazione della PA, della FR e dal grado di compromissione neurologica valutato attraverso la scala di Glasgow. Un valore di  $RTS \leq 10$  indica un trauma severo;
- il Glasgow Coma Scale (GCS), che prevede l'assegnazione di un punteggio alla modalità di apertura degli occhi, alla capacità di esprimersi e alle abilità motorie. Un punteggio uguale a 15 indica la normalità, un punteggio al di sotto di 9 una condizione di coma, un punteggio pari a 3 la morte cerebrale (Tab. 32.2). Il GCS non prevede la valutazione dei riflessi del tronco cerebrale.

Tab. 32.1. Revised Trauma Score (RTS).

| GCS   | PA    | FR    | Punteggio |
|-------|-------|-------|-----------|
| 13-15 | > 89  | 10-29 | 4         |
| 9-12  | 76-89 | > 29  | 3         |
| 6-8   | 50-75 | 6-9   | 2         |
| 4-5   | 1-49  | 1-5   | 1         |
| 3     | 0     | 0     | 0         |

RTS = GCS + PA + FR (max 12, trauma grave  $\leq 10$ ). FR: frequenza respiratoria; GCS: Glasgow Coma Scale; PA: pressione arteriosa.

Tab. 32.2. Glasgow Coma Scale (GCS).

- **Miglior grado di apertura degli occhi**
- **Best verbal response**
- **Best motor response**

2 stimolo doloroso  
 3 sente  
 4 movimento motoria  
 5 calizza  
 6 montana  
 7 ossione  
 8ensione  
 9 sente  
 0 spostamento  
 1 infusa  
 2 parole inappropriate  
 3oni incomprensibili  
 4 sente

GCS = E + M + V (max 15, min 3).

### Punteggi anatomici

I punteggi anatomici descrivono le lesioni indotte dal trauma ai vari organi. Possono essere calcolati solo una volta ottenuto un bilancio definitivo delle lesioni stesse.

Sono comunemente usati:

- l'Abbreviated Injury Scale (AIS) (Tab. 32.3), che prevede l'assegnazione di un punteggio di gravità variabile tra 0 e 6 alle lesioni riportate in ciascuno dei distretti corporei. Si considerano lesioni a rischio per la sopravvivenza quelle con AIS  $\geq$  a 4;
- l'Injury Severity Score (ISS), calcolato come somma dei quadrati del più alto punteggio AIS in tre regioni corporee, tra sei convenzionalmente prese in considerazione. Si definisce trauma maggiore quello con ISS  $>$  15.

**Tab. 32.3.** Abbreviated Injury Scale (AIS) e Injury Severity Score (ISS).

#### Punteggi della lesione (ISS)

0 Minore  
 1 Moderata  
 2 Grave ma non a rischio per la sopravvivenza  
 3 Grave, potenzialmente a rischio per la sopravvivenza  
 4 Critica  
 5 Incompatibile con la sopravvivenza

Punteggio AIS delle tre regioni con le lesioni più gravi scelte tra: 1) testa o collo; 2) volto; 3) torace; 4) addome o organi pelvici; 5) arti o cingolo pelvico; 6) area esterna.

ISS =  $a^2 + b^2 + c^2$ ; trauma grave se ISS  $\geq$  15.

## Assistenza in sala di emergenza

Il sistema dell'emergenza preospedaliera allerta l'ospedale dell'imminente arrivo di un traumatizzato in condizioni severe. Prima

dell'arrivo del paziente, i membri del team, già schierati in *shock room* e muniti dei dispositivi di autoprotezione, devono controllare il corretto funzionamento dei presidi necessari per le varie manovre quali i dispositivi per l'erogazione di ossigeno, di aspirazione, per il controllo della via aerea, per l'infusione di liquidi, per il monitoraggio cardiocircolatorio e della saturazione, set per sutura, per il posizionamento di drenaggi toracici o di cateteri intraperitoneali, cateteri vescicali, sondini nasogastrici, steccobende per immobilizzazione dei segmenti scheletrici fratturati, collari cervicali, materiali per esami di laboratorio e per la richiesta di emoderivati. All'ingresso del paziente, il team leader deve raccogliere dal personale di soccorso preospedaliero le informazioni inerenti al sesso, all'età, alla dinamica dell'evento, alle lesioni anatomiche riscontrate, ai segni clinici (GCS, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria), alla terapia eventualmente praticata e alla relativa risposta dei parametri. Se il paziente è intubato e sono già stati acquisiti gli accessi venosi, è bene conoscere il calibro dei dispositivi utilizzati, dei quali bisognerà accertare il corretto posizionamento e il buon funzionamento.

L'assistenza al paziente traumatizzato si articola in quattro fasi: valutazione primaria, resuscitazione, valutazione secondaria, trattamento definitivo. Comunemente, le manovre eseguite durante le prime due fasi avvengono parallelamente o simultaneamente.

## **Valutazione primaria e resuscitazione**

---

Se eseguita correttamente, la valutazione primaria non dovrebbe durare più di pochi minuti, durante i quali il paziente viene esaminato secondo lo schema ABCDE, in accordo con le linee guida dell'Advanced Trauma Life Support (ATLS). Durante questa fase, devono essere identificate e trattate le seguenti condizioni a immediato rischio per la sopravvivenza: ostruzione della via aerea, inadeguata ventilazione per pneumotorace iperteso, pneumotorace aperto, emotorace massivo, lembo toracico mobile, inadeguata circolazione per emorragia o tamponamento cardiaco.

### **A. Airway-Cspine/Controllo della via aerea e protezione del rachide**

Durante questa fase, devono essere riconosciuti i *segni di ostruzione della via aerea* in atto (stridore, *gaspings*) o potenziali (coma, traumi del massiccio facciale, ustioni del volto o lesioni da inalazione) che impongono la protezione della via aerea mediante intubazione, se non già eseguita. Altre indicazioni assolute all'intubazione immediata sono

rappresentate da apnea, inadeguata ossigenazione e ventilazione (per es. una pulsossimetria inferiore a 92% nonostante la somministrazione di ossigeno), deterioramento dello stato di coscienza (punteggio GCS < 9) e necessità di effettuare la diagnostica in pazienti non collaboranti. L'*intubazione orotracheale* (IOT) è la metodica di scelta per il controllo della via aerea in condizioni di emergenza. Nel paziente con respiro spontaneo mantenuto, in assenza di difetti coagulativi, fratture del massiccio facciale o del basicranio, può essere effettuata un'*intubazione nasotracheale* (INT). L'accesso chirurgico alla via aerea mediante cricotiroidotomia o tracheotomia si impone in caso di impossibilità all'intubazione. La tracheotomia è obbligatoria nel caso di fratture del laringe e nei bambini. La protezione del rachide, mediante l'applicazione di un collare cervicale, deve essere mantenuta durante tutte le fasi dell'assistenza sino all'esclusione di lesioni della colonna. Se sussiste la necessità di rimuovere il collare per procedere all'intubazione o alla cricotiroidotomia, l'immobilizzazione in linea del collo verrà mantenuta da uno degli operatori.

## **B. Breathing/Valutazione del respiro**

È necessario somministrare ossigeno con maschera e reservoir, scoprire il torace, osservarne la simmetria, l'espansione, apprezzare palpatariamente i crepitii, le irregolarità costali, auscultare la trasmissione del murmure vescicolare che, se ridotto, può essere suggestivo di pneumoemotorace. Nel paziente intubato, la diminuzione del murmure a sinistra deve far sospettare l'intubazione del bronco principale destro. Le condizioni da trattare immediatamente, senza eseguire accertamenti strumentali, sono lo pneumotorace iperteso, lo pneumotorace aperto, l'emotorace massivo e il volet costale.

■ **Pneumotorace iperteso:** è rappresentato da una raccolta di aria in pressione nel cavo pleurico a causa di un meccanismo a valvola unidirezionale per cui l'aria fuoriesce dal polmone e non può rientrarvi, accumulandosi progressivamente. Determina sbandieramento controlaterale progressivo del mediastino, con compressione del polmone sano e compromissione cardiocircolatoria. I segni clinici sono l'assenza di murmure da un lato, la deviazione tracheale controlaterale, la cianosi, l'ipotensione, l'enfisema sottocutaneo e il turgore giugulare (può non essere apprezzato nel paziente con collare cervicale in sede o con riduzione del volume circolante, per concomitante lesione emorragica). La manovra salvavita è rappresentata dalla decompressione eseguita con un ago da 14-16 G nel II spazio intercostale sulla linea emiclaveare. Il trattamento definitivo è costituito dal posizionamento di un drenaggio



toracostomico di grosso calibro (28-32 Ch) nel V spazio intercostale sulla linea ascellare media.

■ **Pneumotorace aperto:** è determinato da una ferita del cavo pleurico comunicante con l'esterno e con un diametro di almeno 2/3 della trachea, che condiziona l'ingresso di aria nel cavo pleurico a ogni atto inspiratorio con collasso progressivo del polmone ipsilaterale. Il trattamento immediato è la medicazione occlusiva su tre lati in modo da creare un meccanismo a valvola per cui l'aria esce dal cavo pleurico ma non può entrare. Il trattamento definitivo è il drenaggio toracostomico attraverso un accesso diverso dalla soluzione di continuo procurata dal trauma e quindi la sutura di quest'ultima.

■ **Emotorace massivo:** è rappresentato dalla perdita di sangue nel cavo pleurico in quantità tale da compromettere la ventilazione e il circolo. I segni clinici suggestivi sono la riduzione del murmure, l'ottusità alla percussione, i segni di shock e l'ipoventilazione. Si parla di emotorace massivo in presenza di un rifornimento immediato dal drenaggio toracostomico di 1.500 cc di sangue. Se associato a instabilità emodinamica, costituisce un'indicazione formale alla toracotomia d'emergenza.

■ **Volet costale:** è rappresentato da un segmento di parete toracica dotato di movimento paradossale, non più solidale con la gabbia toracica durante gli atti respiratori per la presenza di fratture in due punti di almeno tre coste vicine. Frequentemente è associato a contusione del parenchima sottostante. L'alterata meccanica respiratoria determina la riduzione della capacità vitale. In caso di grave distress respiratorio, sono necessarie l'immediata intubazione e la ventilazione a pressione positiva per favorire la stabilizzazione della parete toracica.

## **C. Circulation/Circolazione e controllo dell'emorragia**

In questa fase della valutazione devono essere riconosciute la presenza di shock e la causa, che deve essere considerata emorragica fino a dimostrazione del contrario. Gli unici segni presenti nelle fasi iniziali dello shock possono essere una cute fredda e ipoperfusa e la tachicardia. L'ipotensione è un segno tardivo, che compare solo dopo la perdita di un'elevata percentuale del volume circolante, soprattutto nei bambini. Lo shock nel trauma viene categorizzato in quattro classi di gravità progressiva (Tab. 32.4). Il controllo di eventuali emorragie esterne deve essere effettuato mediante la compressione diretta dei focolai emorragici, applicando *tourniquet* solo sui monconi di amputazione. Se non ancora acquisiti, devono essere incannulati due

accessi venosi periferici con agocannule di grosso calibro (14-16 G), o venosi centrali (succlavia, femorale) in caso di impossibilità ad accessi in periferia.

**Tab. 32.4.** Classi di shock emorragico nel trauma.

|            | Volume di sangue perso | Frequenza cardiaca (bati) | Pressione sistolica (mmHg) | Pressione differenziale (mmHg) | Diuresi (mL/h) | Sensorio  |
|------------|------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------------|----------------|-----------|
| Classe I   | < 750                  | < 100                     | =                          | =                              | =              | Ansioso   |
| Classe II  | 750-1.500              | 100-120                   | =                          | 50-40                          | 20-30          | Ansioso   |
| Classe III | 1.500-2.000            | 120-140                   | < 90                       | < 30                           | 5-20           | Confuso   |
| Classe IV  | > 2.000                | > 140                     | Solo polsi centrali        | Non apprezzabile               | < 5            | Letargico |

### **Rianimazione volumica**

In presenza dei segni di shock, si procede all'infusione in bolo di 2 L di cristalloidi riscaldati a 38 °C, eventualmente ripetuti. Come regola generale, per compensare la perdita di 1 mL di sangue occorrono 3-4 mL di cristalloidi isotonici. La soluzione comunemente scelta è il Ringer lattato, per il minor contenuto di cloro rispetto alla soluzione fisiologica, la cui infusione in grandi quantità può determinare acidosi metabolica ipercloremica. Nelle classi di shock più gravi, III e IV, occorre eseguire precocemente (sin dal secondo bolo), trasfusioni di sangue non compatibilizzato (0 negativo). Appena sono disponibili le prove crociate, verrà poi utilizzato sangue compatibilizzato. In presenza di un'emorragia massiva (150 mL/min o 1,5 mL/kg/min per 20 min) è necessaria da subito la somministrazione di sangue, plasma e piastrine in rapporto 1:1:1, per prevenire i danni della coagulopatia da trasfusione. La risposta alle infusioni può essere:

- *adeguata*, con recupero persistente dei parametri emodinamici e della diuresi, come accade in caso di cessato sanguinamento;
- *transitoria*, con miglioramento solo temporaneo dell'emodinamica e ricomparsa dei segni di ipoperfusione al termine della somministrazione dei boli, per il persistere di focolai emorragici o per cause di shock di altra natura;
- *assente*, per l'esistenza di un'emorragia severa in cui il ripristino volumico è inefficace.

Nei pazienti con risposta transitoria o assente, è necessario giungere più rapidamente possibile al controllo della causa dello shock. I pazienti con risposta adeguata si considerano emodinamicamente stabili. Per evitare il rischio di elevare troppo la pressione in fase di rianimazione e favorire il risanguinamento, i livelli di pressione arteriosa sistolica (PAS) da raggiungere sono: PAS 90 mmHg nel trauma chiuso senza trauma cranico, PAS 110 mmHg nel trauma chiuso con trauma cranico, PAS 70 mmHg nei traumi penetranti. Il valore più alto di pressione nel traumatizzato cranico serve per

assicurare un'adeguata perfusione cerebrale. L'emoglobina deve essere mantenuta a valori superiori ai 7 g% (9 g% in caso di trauma cranico) con adeguata somministrazione di emoderivati.

### **Altre cause di shock**

Oltre all'emorragia, nel 10% dei casi la causa di shock può essere:

- *cardiogeno*, provocata da una grave contusione cardiaca in grado di alterare in maniera significativa la capacità contrattile del cuore;
- *ostruttivo*, determinata da pneumotorace iperteso (di cui si è già parlato) o da tamponamento cardiaco. Quest'ultimo è causato dall'accumulo di sangue nel pericardio, di solito a seguito di ferite penetranti del cuore, e può richiedere l'evacuazione temporanea dell'emopericardio (pericardiocentesi) prima del trattamento chirurgico di emergenza;
- *neurogeno*, conseguente alla perdita del tono simpatico  $\alpha$  per un trauma spinale con lesione del midollo spinale. Richiede un'adeguata somministrazione di liquidi e l'infusione precoce di farmaci vasoattivi (noradrenalina, dopamina).

## **D. Disability/Valutazione neurologica**

Devono essere valutati in tale fase lo stato di coscienza, mediante il punteggio GCS, e le caratteristiche delle pupille (diametro, simmetria, reattività allo stimolo luminoso). Una perdita repentina di due punti di GCS o la comparsa di anisocoria pupillare indicano la possibile necessità di un intervento neurochirurgico in emergenza.

## **E. Exposure/Esposizione**

Consiste nella rimozione completa dei vestiti e nell'allineamento e immobilizzazione dei segmenti degli arti sedi di sospette fratture mediante adeguati splint. Nel contempo, il paziente deve essere protetto dalla perdita di temperatura mediante l'apposizione di teli termici.

## **Valutazione secondaria**

---

In questa fase, una volta escluse o trattate lesioni a immediato rischio, si eseguono l'anamnesi in base all'acronimo AMPLE (Allergies/allergie, Medications/farmaci, Past illness/malattie pregresse, Last meal/ultimo pasto, Events/eventi che hanno preceduto il trauma), un esame obiettivo "testa-piedi" del malato e la diagnostica per immagini di primo e secondo livello. L'obiettivo della valutazione secondaria è quello di identificare tutte le lesioni prodotte dal trauma e pianificare la corretta sequenza terapeutica. Iniziando dal *capo*, devono essere

esaminati le lacerazioni dello scalpo, l'acuità visiva, il diametro e la reattività pupillare, i segni di lesione oculare o delle strutture del massiccio facciale. Le ecchimosi periorbitarie (occhi da procione), l'otorinoliquorrea e gli ematomi retromastoidei (segno di Battle) indicano la presenza di fratture del basicranio. A livello del *collo* è necessario ricercare i segni di lesione della via aerea (enfisema, deviazione tracheale), lesione vascolare (ematomi, soffi carotidei, lacerazione dei tessuti molli), turgore giugulare (aumento della pressione venosa secondaria a tamponamento cardiaco e pneumotorace iperteso), fratture vertebrali (dolore sulla linea mediana, evocato dalla digitopressione delle apofisi spinose). Sul *torace* bisogna valutare la simmetria, l'espansione, la presenza di scalini ossei (per es. frattura della clavicola), le abrasioni cutanee (per es. segno della cintura), i crepitii, la trasmissione del murmure vescicolare, i toni cardiaci. All'esame dell'*addome* occorre identificare le ecchimosi, le abrasioni, gli ematomi, le potenziali espressioni di lesioni sottostanti. Nel paziente sveglio si indaga la dolorabilità alla palpazione nei diversi quadranti e l'eventuale contrattura di difesa. L'esame dell'*apparato genitourinario/perineo* deve accertare la presenza di sangue al meato uretrale esterno, ecchimosi perineali, vulvari, scrotali, espressione di potenziale lesione del cingolo pelvico. È opportuno effettuare l'esplorazione rettale (e vaginale) per apprezzare eventuali fratture del bacino esposte nel retto o nella vagina, presenza di sangue (lesioni intestinali e del canale vaginale), risalita della prostata (lesioni dell'uretra in presenza di fratture del bacino). L'instabilità del *cingolo pelvico* va indagata mediante la compressione bimanuale delle spine iliache antero-superiori (da effettuare solo una volta) e la palpazione della sinfisi pubica per apprezzarne eventuali diastasi. Tumefazioni e/o deformità dei *quattro arti* possono suggerire focolai di frattura sottostanti. La ricerca dei polsi e di deficit sensitivo-motori deve essere sempre eseguita prima e dopo il riallineamento dei monconi ossei fratturati. Infine, si deve effettuare una *rotazione in asse* (*log-roll*) a quattro operatori (uno alla testa, due al busto, uno agli arti inferiori), valutando l'allineamento del rachide dorsolombare, la dolorabilità evocata dalla digitopressione delle apofisi spinose e la presenza di ematomi o ecchimosi.

## Diagnostica per immagini

---

Si distinguono indagini cosiddette di primo e di secondo livello.

### Indagini di primo livello

Sono finalizzate all'identificazione di condizioni a immediato rischio

per la sopravvivenza o di lesioni che richiedono approfondimenti di secondo livello. Sono rappresentate dalla radiologia tradizionale di torace e bacino e dall'ecografia di torace e addome. Vengono effettuate nel traumatizzato grave direttamente in sala di emergenza al termine della valutazione primaria, come suo completamento, e prima della secondaria.

■ **Radiografia del torace:** è eseguita a paziente supino, in proiezione antero-posteriore. Devono essere ricercati i segni di pneumotorace o emotorace e le contusioni polmonari, che, se estese e gravi, possono condizionare ipossia e richiedere un'assistenza meccanica alla respirazione d'urgenza. Si devono valutare l'integrità degli emidiaframmi e delle componenti scheletriche (coste, clavicole, scapole), le strutture mediastiniche (trachea e bronchi principali, profilo dell'arco aortico), il corretto posizionamento di tubi e linee (tubo endotracheale, SNG, accessi venosi centrali ecc.) e i tessuti molli ricercando la presenza di aria (enfisema mediastinico o sottocutaneo) o di tumefazioni. Può essere indicativa della necessità di posizionare un drenaggio toracostomico prima di proseguire.

■ **Radiografia del bacino:** effettuata in proiezione antero-posteriore, consente di identificare la presenza di rime di frattura a carico delle diverse componenti ossee, l'ampliamento del volume della pelvi, per diastasi della sinfisi pubica ( $> 2,5$  cm) o delle articolazioni. In tal caso se vi è instabilità emodinamica, può essere utile posizionare subito una fascia pelvica o legare insieme le ginocchia nel tentativo di ridurre il volume pelvico e contenere l'emorragia.

■ **Extended-Focused Assessment (Abdominal) with Sonography for Trauma (E-FAST):** con l'ecografo si ricercano il versamento e l'aria in addome e torace. Nell'addome si eseguono scansioni nell'ipocondrio destro (tasca di Morrison), nel sinistro (recesso splenorenale), nello scavo pelvico alla ricerca di emoperitoneo. Nel torace si esaminano il pericardio e gli sfondati costofrenici bilateralmente. Le scansioni parasternali consentono di visualizzare lo scorrimento dei foglietti pleurici durante gli atti respiratori. L'assenza di scorrimento è indicativa di pneumotorace, che, se di modesta entità e anteriore, può essere poco visibile all'iniziale radiografia del torace.

## **Indagini di secondo livello**

Vengono eseguite solo dopo la valutazione secondaria e al termine di eventuali interventi chirurgici d'urgenza per lesioni emorragiche; hanno lo scopo di approfondire tutte le lesioni prodotte dal trauma nei vari distretti corporei. Sono rappresentate dalle indagini radiologiche

tradizionali per lo studio del rachide e delle estremità, dalla tomografia assiale computerizzata (TC), dall'angiografia e dalla risonanza magnetica nucleare (RM).

■ **Radiografia del rachide:** sino all'avvenuto studio del rachide devono essere mantenuti il collare cervicale e il materasso rigido. La radiografia del rachide cervicale, a oggi, nel paziente con meccanismo suggestivo per trauma maggiore non trova più indicazione, essendo stata sostituita dallo studio TC del rachide cervicale con scansioni comprese tra l'occipite e la quarta vertebra dorsale, a causa della maggior sensibilità e specificità di tale indagine nell'evidenziare lesioni metatraumatiche. Tale indicazione è rafforzata soprattutto nel paziente che necessita anche di una TC cerebrale, specie se intubato. Lo studio del rachide dorso-lombare può essere effettuato mediante radiografia standard in due proiezioni (antero-posteriore e laterale), che devono visualizzare tutti i metameri compresi nel tratto di rachide indagato. In caso di segmenti non visualizzati o dubbi, si esegue un completamento dello studio del rachide mediante TC. In caso di esecuzione di una TC toraco-addominale, si può soprassedere alle radiografie standard dorso-lombari e ottenere le ricostruzioni multiplanari.

■ **Radiografie dei segmenti scheletrici degli arti:** si devono effettuare solo dopo la stabilizzazione delle funzioni vitali del paziente. Rivestono comunque urgenza in presenza di fratture esposte e di fratture associate a lesioni vascolari.

■ **TC:** è eseguita come approfondimento diagnostico in tutti i casi in cui la valutazione clinica o le indagini di primo livello hanno evidenziato o posto il sospetto di lesioni ai vari distretti corporei. Deve essere effettuata solo una volta ottenuta la stabilità emodinamica del paziente. In caso contrario, il paziente deve prima subire tutte le procedure di stabilizzazione. La TC viene ottenuta senza l'infusione del mezzo di contrasto (mdc) endovenoso per lo studio dell'encefalo o per lo studio mirato dei metameri vertebrali e dopo iniezione di mdc per lo studio di torace, addome e pelvi. Consente l'esame dei parenchimi e l'identificazioni di lesioni vascolari (stravaso di mdc o *blushing*) che possono essere poi controllate con l'angiografia e l'embolizzazione. La visualizzazione dell'aria mediante un'adeguata finestra permette di valutare nel torace la presenza di piccole falde di pneumotorace e nell'addome la possibilità di perforazione di un viscere cavo.

■ **Angiografia:** permette lo studio dell'albero vascolare arterioso e il trattamento di lesioni parenchimali o della pelvi passibili di

embolizzazione, visualizzate alla TC. Ottimizza le possibilità di trattamento non operatorio di numerose lesioni parenchimali. L'esecuzione dell'angiografia è inoltre necessaria in caso di assenza di un polso arterioso distalmente a un focolaio di frattura in un arto, per porre l'indicazione a una procedura di rivascolarizzazione chirurgica o posizionamento di stent.

■ **RM:** viene utilizzata come indagine di secondo livello nel paziente con trauma cranico, in caso di discrepanza fra le immagini TC e l'obiettività neurologica (per es. nel caso di un danno assonale diffuso e in presenza di una sospetta lesione del tronco encefalico). Nel paziente con trauma vertebromidollare, permette la definizione dell'entità del danno al midollo spinale. La RM va eseguita in urgenza in presenza di una lesione midollare incompleta o di un peggioramento progressivo del danno neurologico, in quanto può indicare la necessità di un intervento neurochirurgico d'urgenza.

### Algoritmo in sala di emergenza e trattamento definitivo

Le fasi descritte hanno lo scopo di identificare le lesioni a immediato rischio per la sopravvivenza, che richiedono un trattamento in emergenza, e le lesioni non a immediato rischio per la vita, ma potenzialmente evolutive, per cui è necessario un trattamento in urgenza differita. In sintesi, è possibile schematizzare il seguente percorso (Tab. 32.5):

1. valutazione primaria (ABCDE), eventuale intubazione tracheale, decompressione pleurica, controllo delle emorragie all'esterno, infusioni e valutazione della risposta emodinamica;
2. esecuzione di Rx torace, Rx pelvi ed E-FAST. Tali indagini possono indicare la necessità, nel paziente con instabilità emodinamica, di un drenaggio toracostomico, del posizionamento di una fascia pelvica o di un intervento d'urgenza per arrestare un'emorragia interna;
3. in caso di emodinamica stabile, ma sospetto o evidenza di lesioni alle prime valutazioni clinico-strumentali, si procede a un approfondimento mediante TC. Quest'ultima va eseguita dopo gli interventi chirurgici d'urgenza nel paziente instabile;
4. se alla TC si visualizzano sanguinamenti a parenchimi o pelvi è opportuno eseguire un'angiografia con eventuale embolizzazione;
5. in caso di una sospetta lesione espansiva endocranica in evoluzione, la TC cerebrale può indicare la necessità di un intervento neurochirurgico;
6. successivamente, se la TC dimostra altre lesioni viscerali di interesse chirurgico si procede alla loro correzione;

7. si eseguono quindi lo studio del rachide con la radiologia tradizionale e l'eventuale approfondimento con TC e RM in caso di lesione midollare evolutiva, per un possibile intervento neurochirurgico;
8. si procede infine alle indagini per la valutazione delle estremità e agli interventi di stabilizzazione delle fratture scheletriche, comprese quelle del massiccio facciale;
9. nel paziente con emodinamica normale e segni di trauma cranico severo (segni di lato, deterioramento del GCS) è possibile effettuare in sala di emergenza solamente un'ecografia E-FAST con valutazione del torace per escludere lesioni che richiedano immediato trattamento, per poi eseguire l'indagine TC con scansioni testa-pube, al fine di abbreviare i tempi di accesso alla sala operatoria per la correzione di eventuali lesioni endocraniche.

**Tab. 32.5.** Sequenza di procedure diagnostico-terapeutiche nel traumatizzato in emergenza.

#### **Eventualità e sequenza terapeutica**

##### **Valutazione primaria ABCDE**

Decompressione dello pneumotorace iperteso

Controllo delle emorragie esterne

##### **Ecografia del torace E-FAST**

Toracotomia d'urgenza per emotorace massivo

Toracotomia d'urgenza per tamponamento cardiaco

Laparotomia d'urgenza *damage control*

Posizionamento della fascia pelvica

**Trattamento neurochirurgico per lesioni espansive endocraniche**

**Trattamento ortopedico per lesioni sanguinanti parenchimali o pelvici**

Stabilizzazione del cingolo pelvico

Correzione chirurgica di altre lesioni toraciche e addominali

**Studio di decompressione e stabilizzazione del rachide**

**Studio di stabilizzazione delle fratture degli arti**

**Esami di imaging plastico-ricostruttiva e di chirurgia maxillofacciale**

TC del massiccio facciale

E-FAST: Extended Ultrasonography for Trauma; RM: risonanza magnetica nucleare; TC: tomografia assiale computerizzata.

Come regola generale, vengono eseguite per prime le procedure necessarie a correggere le lesioni sanguinanti (comprese la stabilizzazione temporanea delle fratture pelviche e delle ossa lunghe), poi gli interventi di controllo delle lesioni espansive endocraniche e successivamente le procedure per il controllo delle lesioni viscerali non sanguinanti. Infine, si affrontano gli interventi di osteosintesi definitiva e plastico-ricostruttivi.

Nei pazienti gravemente instabili e con ridotte riserve, si applicano in



urgenza tecniche dette di *damage control* e cioè interventi brevi, finalizzati solo all'arresto dell'emorragia (per es. packing di una lesione epatica, fissazione esterna di una frattura della pelvi) e della contaminazione (come la chiusura con stapler di un viscere cavo perforato). Dopo una fase di terapia intensiva di 36-48 ore in cui il paziente recupera la riserva fisiologica, si procede alla correzione definitiva di tutte le lesioni (per es. il confezionamento di anastomosi, l'osteosintesi definitiva ecc.). Questa strategia chirurgica a fasi successive è stata determinante nel migliorare la sopravvivenza ai traumatismi più severi e viene oggi estesamente impiegata nei moderni Trauma Center.

Si rimanda ai capitoli specifici per gli approfondimenti sulla correzione dei traumatismi nei vari distretti.

### **Lettere suggerite**

ATLS. Instructor Manual. Chicago (IL): American College of Surgeons Publications; 2012.

Baker SP. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974;14:187-96.

Champion HR, Sacco WJ, Copes WS et al. A revision of the Trauma Score. *J Trauma* 1989;29:623-9.

Chiara O, Cimbanassi S. Protocolli di gestione intraospedaliera del trauma maggiore. Milano: Elsevier Italia; 2008.

Chiara O, Cimbanassi S, Castelli F et al. Protocol-driven approach of bleeding abdominal and pelvic trauma. *World J Emerg. Surg* 2006;1:17-23.

Committee on Medical Aspects of Automotive Safety. *JAMA* 1971;215:277-80.

Lammertse D, Dungar D, Dreisbach J et al. Neuroimaging in traumatic spinal cord injury. An evidence-based review for clinical practice and research. *J Spinal Cord Med* 2007;30:205-14.

Meyers J. Focused assessment with sonography for trauma (FAST): The truth about ultrasound in blunt trauma. *J Trauma* 2007;62:S28.

Shanmuganathan K. Multi-detector row CT imaging of blunt abdominal trauma. *Semin Ultrasound CT MR* 2004;25:180-204.

Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-3.

Thieu BH, Holcomb JB, Schreiber MA. Coagulopathy: its pathophysiology and treatment in the injured patient. *World J Surg* 2007;268:653-9.

## Ferite

A. Faga, L. Valdatta, G. Carcano, M. Tresoldi

Si definiscono ferite le soluzioni di continuo dei tessuti, causate generalmente da agenti traumatici; vengono distinte in lesioni semplici, limitate ai tessuti di rivestimento, e lesioni complesse, con coinvolgimento dei tessuti profondi.

Possiamo classificare le ferite secondo criteri anatomico-patologici ed eziologici (Tab. 33.1). Dal punto di vista anatomico-patologico si definiscono:

- superficiali, quando interessano cute o cute e sottocute, fino alla fascia superficiale esclusa;
- profonde, se interessano i piani profondi (piano fasciale e piano muscolare) con possibile lesione di strutture nervose, vascolari e osteo-articolari;
- penetranti, qualora vi sia comunicazione traumatica tra l'ambiente esterno e una cavità corporea (cranio, torace, addome).

**Tab. 33.1.** Tipologia di ferite.

- Escoriazioni
- Ferite lacero-contuse
- Ferite da punta
- Ferite da taglio
- Ferite da fendente
- Ferite da punta e taglio
- Ferite da arma da fuoco
- Morsi e punture
- Perdite di sostanza
- Ecchimosi

È importante valutare il tipo di agente vulnerante, la direzione e la

forza del trauma, l'estensione e la sede della lesione, poiché le ferite assumono morfologia differente in funzione della dinamica dell'evento traumatico.

## Tipologia di ferite

### Escoriazioni

La lesione è limitata al piano cutaneo; la superficie smussa dell'agente vulnerante agisce tangenzialmente rispetto alla cute con distruzione dell'epidermide e messa a nudo del derma, attraverso un meccanismo contemporaneo di strisciamento e compressione.

Si distinguono lesioni di I, II e III grado a seconda che vengano interessati solo l'epidermide, il derma papillare o il derma profondo.

La guarigione delle escoriazioni avviene per seconda intenzione (vedi oltre) in 1-2 settimane e prevede un processo di essiccazione con conseguente formazione di coaguli sierosi, sieroematici o ematici e lievemente depressi.

### Ferite lacero-contuse

Sono soluzioni di continuo dei tegumenti e delle parti molli sottostanti prodotte da un agente lesivo che agisce con meccanismo di compressione, trazione o scoppio. La ferita presenta margini irregolari, scollati e retratti dai piani profondi; i bordi appaiono contusi con la presenza di ponti fibrosi tra gli stessi.

All'interno della lesione è possibile la presenza di corpi estranei e aree necrotiche che devono essere rimossi per consentire la riparazione tissutale.

Il processo di guarigione di queste ferite può essere alterato dal vasospasmo persistente e dall'edema locale; la riparazione delle lesioni viene eseguita dopo recentazione, ossia escissione dei tessuti devitalizzati, e può essere differita di 36-48 ore, tempo in cui si demarca l'area di alterata vascolarizzazione.

Le complicanze infettive dipendono dall'alto grado di contaminazione dei tessuti: qualora vi siano chiari segni di infezione di ferita, la guarigione avviene per seconda intenzione, facilitando la granulazione dei margini con apposizione di garza iodoformica; in tal caso gli esiti cicatriziali irregolari e la retrazione cutanea possono condizionare, a seconda di sede, estensione e profondità, impotenza funzionale (Fig. 33.1).



**Fig. 33.1.** Ferita lacero-contusa del ginocchio.

### Ferite da punta

Le ferite da punta sono prodotte da strumenti appuntiti costituiti da un corpo cilindrico o conico allungato che termina con una punta acuminata di varia sezione (Fig. 33.2); agiscono divaricando i tessuti e creando un varco di profondità e dimensioni variabili. In queste lesioni la profondità prevale sulle altre dimensioni; per tale motivo possono spesso interessare strutture profonde quali muscoli, visceri, teche ossee. Possono essere gravate da complicanze emorragiche per lesioni di vasi sanguigni e da complicanze infettive.

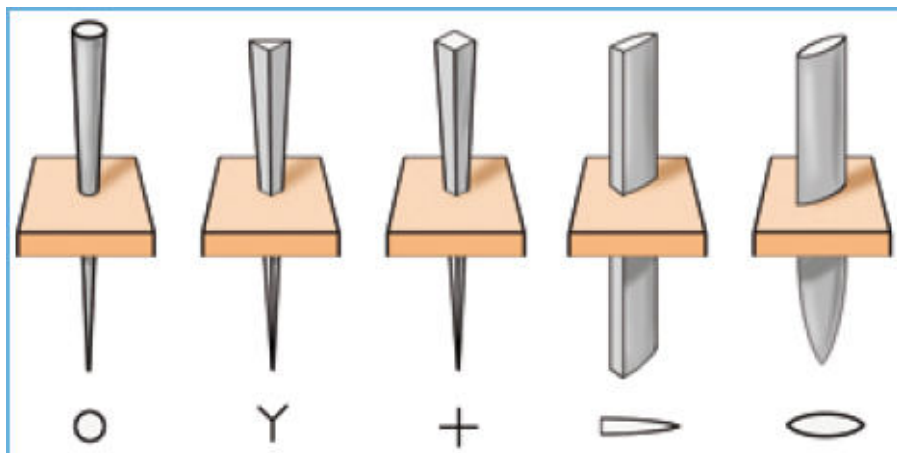


**Fig. 33.2.** La morfologia della ferita dipende dalla sezione dell'agente vulnerante.

Il trattamento di queste lesioni prevede la disinfezione seguita da un'ispezione accurata attraverso l'ausilio di specilli preferibilmente morbidi e flessibili; se il sottocute presenta degli anfratti si procede ampliando la ferita che verrà poi suturata. Nel caso di lesioni toraciche o addominali è importante escludere l'interessamento delle cavità attraverso l'esplorazione chirurgica della ferita.

### **Ferite da taglio**

Sono soluzioni di continuo prodotte da strumenti taglienti, costituiti da una lama a sezione triangolare provvista di uno spigolo affilato: la recisione netta e completa dei tessuti è dovuta alla forza compressiva e allo scorrimento della lama stessa. La ferita presenta una lunghezza che prevale sulla profondità, i margini sono netti senza presenza di lacerti fibrosi e la forma è solitamente lineare; le estremità delle lesioni si presentano appuntite a "codetta" e sono dirimenti nel determinare la direzione del taglio. Il rischio di danno delle strutture profonde tendinee, vascolari o nervose è molto elevato. Le ferite da taglio, previa disinfezione e controllo dei margini che possono essere regolarizzati, vengono suturate immediatamente (Figg. 33.3, 33.4).



**Fig. 33.3.** Plurime ferite da taglio al volto.



**Fig. 33.4.** Ferite da taglio alle dita.

### **Ferite da fendente**

Il fendente differisce dal tagliente per il peso della lama; il meccanismo lesivo prevede solo la fase compressiva che determina una recisione netta e completa, senza scorrimento tangenziale. I margini si presentano meno netti, con segni di forte contusione ma senza le “codette”, caratteristiche delle ferite da taglio. Nella maggior parte dei casi, queste lesioni determinano emorragie imponenti che mettono a rischio la vita del paziente.

Il trattamento è lo stesso delle ferite da taglio ma la regolarizzazione dei margini, nel rispetto dell'anatomia locale, assume una particolare rilevanza (Fig. 33.5).

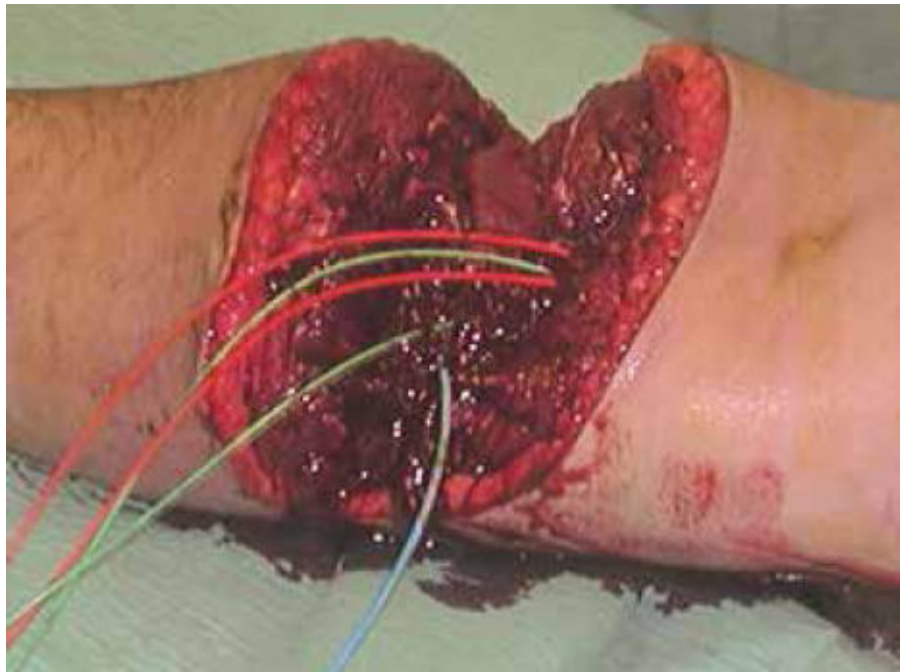


**Fig. 33.5.** Ferita mutilante dell'arto superiore destro.

### **Ferita da punta e taglio**

Vengono prodotte da strumenti provvisti di azione pungente e tagliente: il meccanismo d'azione combina quindi la penetrazione con la recisione, determinando lesioni la cui profondità prevale sulla lunghezza; possono assumere forma ovale, i cui margini risultano netti e divaricati. In questo caso è elevato il rischio di lesioni a organi vitali, che spesso condizionano emorragie di difficile gestione.

### **Ferite da arma da fuoco**

L'agente vulnerante è costituito dal proiettile che penetra nei tessuti ad alta velocità, provocando lesioni di diverso genere: dalla contusione nel punto di penetrazione e d'uscita, alla succussione e allo scoppio nei visceri attraversati, associati al danno termico che accompagna il tragitto. Si associano inoltre gli effetti dei prodotti solidi o gassosi sviluppati dalla combustione della polvere qualora il colpo sia esploso in vicinanza, nonché l'azione diretta esercitata dall'arma tenuta a contatto con il bersaglio.

Il trattamento delle ferite da arma da fuoco può avvalersi di:

- sutura immediata: previa escissione dei margini devitalizzati della ferita, asportazione di corpi estranei e posizionamento di drenaggio, si procede a disinfezione e sutura della ferita;
- trattamento aperto: recentazione dei margini della ferita e zaffo



con garza iodoformica.

## **Morsi e punture**

In genere sono ferite lacero-contuse o ferite da punta e si classificano in base all'agente che ha causato la lesione, quali uomo, cane, serpente, scorpione, ragno o imenottero.

Data la cospicua presenza di potenziali patogeni nella saliva animale e umana, questo tipo di lesioni è gravato da un elevato rischio infettivo. Se le ferite si localizzano alle mani bisogna considerare anche un possibile danno tendineo. Ragni, serpenti e scorpioni possono scatenare oltre al danno locale una risposta sistemica all'inoculazione di tossine ([Fig. 33.6](#)).



**Fig. 33.6.** Morso di cane all'avambraccio sinistro.

## **Perdite di sostanza**

Le perdite di sostanza sono ferite a cui si associa l'asportazione di tessuti; le più gravi si localizzano a livello di palpebre, labbra, genitali esterni ed estremità degli arti, dove le lesioni possono esitare in dismorfismi e perdita di capacità funzionale.

## **Ecchimosi**

L'agente lesivo esercita un danno che si localizza esclusivamente al derma, risparmiando la cute; si verifica pertanto la rottura dei vasi



con fuoriuscita di sangue che infiltra i tessuti e si raccoglie in aree neoformate o preesistenti. In relazione all'entità dello stravasamento ematico si distinguono petecchie, porpore, suffusioni o ematomi (Tab. 33.2).

**Tab. 33.2.** Caratteristiche delle principali ferite.

#### **Mettimento d'azione**

**Specificazione** dell'intenzione

**Berita** la suture dei margini e scoppia o guarigione per II intenzione

Margini irregolari, bordi contusi, ponti fibrosi

**Perita** la suture della ferita e sutura

La profondità prevale sulle altre dimensioni

**Berita** la suture dei margini e sutura

La lunghezza prevale sulla profondità

Margini netti, estremità a "codetta"

**Berita** la suture dei margini e sutura

Margini irregolari, bordi contusi

**Perita** la suture della ferita, regolarizzazione dei margini e sutura

La profondità prevale sulla lunghezza

Margini netti e divaricati

**Berita** la suture dei margini e sutura, strappimediato o trattamento aperto

## **Guarigione delle ferite**

Esistono tre modalità di guarigione delle ferite:

- per **prima intenzione**, quando i margini di una ferita sono contrapposti così da essere separati solo da uno spazio virtuale. È la condizione ideale che si verifica nella ferita suturata chirurgicamente, il cui decorso non sia complicato da ematomi, sovrainfezioni o processi necrotici. In tali circostanze, il tessuto cicatriziale neoformato è di minima entità;
- per **seconda intenzione**, quando tra i margini della ferita si costituisce un intervallo reale destinato a essere colmato prima dal tessuto di granulazione e successivamente da una massa cicatriziale;
- per **terza intenzione**, quando si procede alla sutura dei margini del tessuto di granulazione di una ferita, i cui bordi sono in avvicinamento per il naturale processo di contrazione del tessuto di granulazione.

A tali diversi quadri clinici fanno riscontro processi biologici qualitativamente identici, differenziabili solo sul piano quantitativo, in ragione dell'entità del tessuto di granulazione costituitosi: abbondante, modesto o addirittura solo virtuale.

## **Le fasi del processo di riparazione**

### **Formazione del coagulo**

Il primo dispositivo di chiusura della ferita è rappresentato dal

coagulo ematico, costituito da una fitta rete di fibrina, nelle cui maglie sono incluse emazie, piastrine e altri elementi figurati del sangue.

Il coagulo funge da superficie di attrazione per le piastrine, che vi aderiscono degranolandosi e liberando una miriade di Growth Factors e di sostanze vasoattive: PDGF (Platelet Derived Growth Factor), TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor- $\beta$ ), FGF (Fibroblast Growth Factor), EGF (Endothelial Growth Factor),  $\beta$ -tromboglobulina, PF4 (Platelet Factor 4), PDAF (Platelet Derived Angiogenesis Factor), serotonina, bradichinina, prostaglandine, prostacicline, trombossani, istamina. La degranolazione delle piastrine attiva anche la cascata del complemento con la formazione di C3a e di C5a, potenti anafilotossine, in grado di attivare il rilascio di istamina dai basofili e dai mastociti.

L'avvicinamento dei margini della ferita è iniziato dalla retrazione del coagulo, mediato dalla trombostenina piastrinica.

### **Invasione dei fagociti**

L'area in via di guarigione viene successivamente invasa dai fagociti, dapprima granulociti neutrofili, rapidamente sostituiti poi dai macrofagi, derivati dai monociti ematici.

I macrofagi, che spesso per fusione sinciziale danno origine a cellule giganti multinucleate, detergono la ferita, fagocitando la fibrina e i detriti cellulari e riversando in sede extracellulare numerosi enzimi litici. Inoltre liberano fattori di crescita (MDGF, Macrophage Derived Growth Factors) per i fibroblasti e le cellule endoteliali.

### **Proliferazione dei tessuti connettivali**

Il tessuto di granulazione è un tessuto connettivale scarsamente differenziato e molto vascolarizzato che compare tra il II e il III giorno del processo di riparazione della ferita. Clinicamente appare come una massa di colorito rosso acceso, facilmente sanguinante, a superficie più o meno bernoccoluta per cui si parla di “bottoni di granulazione”. Esso consta di una parte cellulare e di una componente extracellulare.

■ **Componente cellulare:** la componente cellulare è rappresentata soprattutto dai fibroblasti, ma sono presenti anche altre cellule connettivali: macrofagi, leucociti, mastociti e plasmacellule. I fibroblasti, originati dal mesenchima perivascolare, penetrano nel coagulo seguendo i filamenti di fibrina, che rappresentano l'impalcatura e la guida per la loro proliferazione; si presentano come cellule di forma fusata, talora stellata.

La loro attivazione è controllata da numerosi fattori di crescita: MDGF, PDGF, TGF- $\beta$ , IL (interleuchine), TNF (Tumor Necrosis Factor). Una parte dei fibroblasti assume caratteristiche microstrutturali e

funzionali tipiche delle cellule muscolari lisce ed è per questo definita “miofibroblasti”: questi sono ritenuti il fattore più importante nella contrazione della ferita. Tali cellule, che contengono nel loro citoplasma catene di  $\alpha$ -actina e miosina, normalmente scompaiono per apoptosi (morte cellulare programmata) subito dopo il completamento della chiusura della ferita stessa attorno alla X-XII giornata. Sono abnormemente presenti in condizioni di cicatrizzazione ipertrofica.

Contemporaneamente ai fibroblasti, tra il II e il III giorno proliferano gli abbozzi vascolari, stimolati essenzialmente dal VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) e dal FGF. Sui margini della lesione, dai periciti (cellule mesenchimali adiacenti alle cellule endoteliali dei capillari residui) originano delle protuberanze solide, che si allungano poi in cordoni diretti verso il centro; questi cordoni si anastomizzano fino a formare una fitta rete; successivamente si cavitano e vi si stabilisce il flusso ematico, che dapprima può essere bidirezionale, in seguito si normalizza diventando ortodromico. Più tardi rispetto ai capillari ematici e con minore regolarità rigenerano i capillari linfatici, anch’essi a partire da vasi preesistenti.

■ **Componente extracellulare:** la componente extracellulare, costituita da una parte amorfa e da una fibrillare, è elaborata dai fibroblasti. Essi secernono acido ialuronico e altri GAG (glucosaminoglicani), i quali rappresentano il substrato della cosiddetta sostanza fondamentale amorfa extracellulare e svolgono un ruolo essenziale di controllo e ordinamento sull’organizzazione delle fibre collagene. Compito dei fibroblasti è anche l’elaborazione e la secrezione del procollagene, che viene trasformato in ambiente extracellulare in tropocollagene. Per polimerizzazione, dal tropocollagene originano le microfibrille, poi le fibre reticolari argirofile (IV-V giorno dall’inizio dei fenomeni riparativi), infine le fibre collagene vere e proprie (V-VI giorno).

## **Riepitelizzazione**

La fase di riepitelizzazione inizia molto precocemente: entro le 24 ore infatti i cheratinociti tendono a migrare dai margini verso il centro della lesione e, in terza giornata, nell’epidermide dei labbri della ferita è osservabile un’intensa attività mitotica non limitata allo strato basale. La riepitelizzazione si realizza però solo quando, grazie alla proliferazione del tessuto di granulazione, si colma l’eventuale dislivello tra il fondo e i bordi della lesione. Un tessuto di granulazione esuberante, tuttavia, ostacola la riepitelizzazione, sia per motivi meccanici con impedimento allo scorrimento delle cellule epiteliali sia per la presenza in quantità squilibrata di “fattori connettivali”, ancora poco noti, ma importanti nel controllo della

proliferazione epiteliale.

## Organizzazione della cicatrice

Le fibre collagene aumentano di numero e di spessore. Diminuisce il numero dei fibroblasti, che vanno assumendo l'aspetto di cellule quiescenti (i fibrociti); diminuiscono i capillari.

Si viene così a formare la cicatrice: un tessuto connettivale definitivo, poco irrorato, poco innervato, anelastico, prevalentemente costituito da fibre collagene dense, sclerotiche, fittamente intrecciate, con rari elementi cellulari in riposo funzionale (fibrociti), rivestito da una cute fragile, traslucida, di colorito alterato, inestensibile, pressoché priva di annessi, spesso sede di iper e parestesie. L'organizzazione del tessuto di riparazione a opera delle fibre collagene determina un aumento della sua "resistenza alla trazione" (*tensile strength*).

Il tessuto cicatriziale subisce nel tempo uno spontaneo processo di retrazione, nel quale distinguiamo due componenti:

- contrazione (*contraction*): la retrazione della ferita propriamente detta si conclude nell'arco di circa 12 giorni dal trauma; è determinata dalla contrazione dei miofibroblasti presenti nel tessuto di granulazione;
- retrazione (*contracture*): la retrazione della cicatrice già costituita, associata anche al suo aumento di spessore, si prolunga per diversi mesi: è determinata dall'aggregazione delle fibrille di tropocollagene, per polimerizzazione e formazione di legami crociati (*cross-links*), con perdita di acqua.

Una cicatrice può essere considerata solida dopo 2 settimane. La sua organizzazione si completa in circa 6 mesi, trascorsi i quali si avvia lentamente ad assumere il suo aspetto definitivo, che consegue in circa 2 anni.

I fattori di crescita (Growth Factor, GF) sono peptidi secreti localmente, deputati a modulare la proliferazione, differenziazione e migrazione delle diverse cellule bersaglio, mediante stimolazione di recettori di membrana.

L'impiego clinico dei GF è già iniziato e se ne prevede un rilevante incremento, grazie alle tecniche di ricombinazione genica, che consentono la produzione di GF su scala industriale. Allo stato attuale, l'unico GF disponibile sul mercato, il cui uso quindi non è più solo sperimentale, è il PDGF ricombinante umano a catena  $\beta$ , ottenuto inserendo nelle cellule di *Saccharomyces cerevisiae* il gene che codifica per la sintesi della catena  $\beta$  del PDGF.

È possibile inoltre ottenere, da un semplice prelievo di sangue venoso del paziente, un gel piastrinico ricco di fattori di crescita, utilizzando speciali centrifughe (12 minuti a 3200 RPM) in grado di ottenere la

separazione degli elementi figurati del sangue.

Studi recenti sembrano indicare un ruolo importante nel processo di organizzazione della cicatrice da parte di un componente della superfamiglia TGF $\beta$ , più precisamente il TGF $\beta$ 3, presente in elevati livelli nella cute dell'embrione, dove la guarigione delle ferite avviene senza la formazione di una cicatrice. Il suddetto fattore influenza molti importanti processi coinvolti nella guarigione delle ferite: aumento della migrazione di cheratinociti e fibroblasti in sede di lesione, diminuzione del numero e della vita media dei miofibroblasti, modulazione della sintesi e degradazione delle molecole della matrice extracellulare.

## Patologia delle ferite

La cicatrizzazione può essere complicata da una serie di eventi che la possono deviare dal normale decorso.

### Cicatrizzazione ipoplastica

È indotta da turbe dei fattori che condizionano la guarigione delle ferite e si manifesta con una deficiente produzione di tessuto di granulazione e una epitelizzazione ritardata. La cicatrice ipotrofica appare depressa, traslucida, ipopigmentata, spesso mazzata in periferia per la presenza di teleangectasie, facilmente ulcerabile (Tab. 33.3).

**Tab. 33.3.** Fattori inibenti la guarigione delle ferite.

#### **Etiologia**

- Denutrizione
- Malattie metaboliche
- Malattie sistemiche
- Deficit pressorietari
- Radiazioni

### Cicatrizzazione ipertrofica

Può essere indotta da un trattamento inadeguato delle ferite, nonché da una certa predisposizione soggettiva. La cicatrice appare fin dalla seconda settimana dal trauma come un cordone rilevato, eritematoso, dolente, espressione clinica di un aumento quantitativo delle fibre collagene che comprimono le terminazioni nervose; l'epidermide è sottile e atrofica.

Col tempo la cicatrice ipertrofica mostra una certa tendenza alla regressione spontanea, che può essere favorita da trattamenti locali

con corticosteroidi.

Dopo almeno 6 mesi, la cicatrice ipertrofica può essere corretta chirurgicamente mediante escissione del cordone, eliminazione dell'eventuale tensione e corretta sutura.

## **Cicatrizzazione metaplastica**

Tale patologia cicatriziale porta alla costituzione del cheloide, entità anatomo-patologica del tessuto cutaneo paragonabile al desmoide del tessuto muscolare. In effetti, il cheloide è caratterizzato da un'inesorabile capacità di recidiva locale, che lo diversifica dalle banali forme ipertrofiche, pur non essendo in grado di dare metastasi, a differenza delle neoplasie.

L'eziopatogenesi del cheloide è ancora in gran parte oscura. Si ipotizza una predisposizione familiare e razziale. Nell'ambito dei fattori esogeni, si elencano le medesime cause che inducono la cicatrizzazione ipertrofica e in particolare: l'eccessiva tensione sui margini della ferita, la presenza di materiale estraneo, tutte le condizioni che rallentano il processo di guarigione (lesioni guarite per seconda intenzione).

Clinicamente il cheloide appare come una tumefazione di colorito rosso acceso, di forma spesso diversa da quella della lesione di partenza e di dimensioni superiori: la dolorabilità, spontanea o indotta dalla pressione, è spesso notevole. Istologicamente il cheloide è caratterizzato da una caotica disposizione, in vortici e spirali, delle fibre collagene. Sedi predilette sono, in ordine decrescente, la regione presternale, la regione deltoide, la regione dorsale, le regioni cervicali anteriore e laterale.

La terapia del cheloide, tuttora sperimentale, è praticabile solo sulle forme recenti (non più di 6 mesi dalla lesione primitiva). Tra le proposte più attuali ed efficaci ricordiamo:

- il bendaggio elastico-compressivo (per almeno 6 mesi);
- l'applicazione locale di fogli di gel di dimetilpolisilossano (silicone) altamente purificato, per un periodo di tempo non ancora esattamente quantificato, ma sicuramente prolungato;
- la laserterapia all'IR.

La criochirurgia e la corticoterapia sono ormai desuete. Studi ancora sperimentali sembrano dimostrare l'efficacia del mannosio 6-fosfato nel controllo della cicatrizzazione ipertrofica e cheloidea, attraverso un meccanismo di inibizione dell'attivazione della famiglia dei TGF.

Analogamente l'interferone- $\gamma$  pare avere efficacia nella normalizzazione della cicatrizzazione, mediante riduzione della produzione di mRNA per il collagene di tipo I e di tipo III e mediante riduzione dei miofibroblasti che si riscontrano oltre i limiti normali (10-12 giorni) nelle cicatrici patologiche. Il cheloide inveterato è ribelle a qualsiasi trattamento. Si stanno ottenendo risultati moderatamente incoraggianti

assiociando all'asportazione chirurgica una contestuale singola seduta di radioterapia, seguita dalla elastocompressione con lamine in gel di dimetilpolisilossano.

I risultati dei follow up clinici sono ancora in corso di elaborazione. Soddisfacenti risultati, nell'ambito del trattamento chirurgico dei cheloidi, possono essere ottenuti con una metodica di escissione intralesionale della cicatrice cheloidea. Si tratta in sostanza di asportare chirurgicamente il cuore della cicatrice in oggetto, risparmiandone un orletto periferico che sembrerebbe fungere da vallo nei confronti di una patologica ed esuberante proliferazione cicatriziale.

## **Cicatrizzazione neoplastica**

La trasformazione cancerosa delle cicatrici (ulcera di Marjolin) è un evento non frequente (circa 1,5%). Insorge tipicamente, dopo una latenza media da 10 a 30 anni, su cicatrici caratterizzate da una storia di guarigione lenta e difficoltosa (cicatrici da ustione, ferite da arma da fuoco, cicatrici da vaccinazione ecc.); istologicamente è in genere un carcinoma spinocellulare altamente invasivo.

## **Patologia secondaria**

La presenza di una cicatrice, pur normalmente consolidata, costituisce di per sé un problema clinico, inquadrabile nell'ambito della cosiddetta "patologia secondaria".

La cicatrice tende, infatti, a ulcerarsi in risposta ai più banali traumatismi ed è quasi sempre sede di iperestesie e parestesie; inoltre, la spontanea tendenza alla retrazione provoca uno stiramento dei tessuti circostanti, la cui gravità va dal semplice inestetismo alla deformità conclamata fino a giungere, nel bambino e nel giovane, all'impedimento del normale sviluppo di intere regioni.

## **Ulcere**

Si intende per ulcera una perdita di sostanza interessante i tessuti a varia profondità, priva di tendenza alla guarigione spontanea. Particolarmente frequenti sono le ulcere a carico degli arti inferiori, specie dopo la sesta decade di vita e nel sesso femminile.

L'eziopatogenesi di tale condizione si identifica in un deficit circolatorio locale, il quale può essere:

- primitivo, direttamente connesso a una patologia vascolare (arteriopatie, flebopatie, linfopatie);
- secondario a malattie, che si estrinsecano mediante fenomeni vasculitici.

La terapia si basa, per quanto possibile, sulla rimozione dell'agente eziologico.

La chirurgia delle ulcere consiste nell'accurata pulizia del fondo e dei bordi della lesione ulcerosa, al fine di convertire una perdita di sostanza contaminata in una ferita chirurgica, con fondo e margini netti, uniformemente sanguinanti e in grado di

consentire l'attecchimento di un innesto cutaneo sottile.

Di recente introduzione nel panorama terapeutico riguardante le ulcere è la metodica denominata "lipofilling". Tale procedura consiste essenzialmente nel prelevare, con opportuna procedura atraumatica, tessuto adiposo da una sede donatrice che viene trasferito nel contesto dei tessuti circostanti l'ulcera stessa. In questo modo si assiste a una rivitalizzazione dei meccanismi riparativi a partenza dai margini della perdita di sostanza.

I meccanismi biologici, sottesi a tale fenomeno, sono ancora oggetto di speculazione scientifica, anche se un ruolo innegabile sembra essere esercitato dalla presenza di un'elevata concentrazione di cellule staminali nel tessuto adiposo trasferito.

Sulla base di queste considerazioni, sono in commercio sistemi operativi che, con piena garanzia dell'asepsi e del rispetto della integrità delle cellule staminali adipose, consentono il prelievo di tessuto adiposo e il simultaneo suo arricchimento in cellule staminali.

## **Lesioni da pressione**

La lesione da pressione (o "ulcera da decubito") si costituisce nei soggetti costretti a un decubito obbligato (paraplegici, traumatizzati agli arti inferiori posti in trazione ecc.).

L'eziologia è da ricondurre alla confluenza di elementi diversi: compressione locale superiore alla pressione media nei capillari (20-30 mmHg); insufficiente spessore dei tessuti molli soprastanti le corrispondenti sporgenze ossee; ristagno di deiezioni; nei medullosesi, inibizione del controllo riflesso del sistema autonomo sulla circolazione cutanea.

Sono sedi elettive, in ordine decrescente di frequenza e corrispondenti alle sedi di decubito abituale:

- regioni ischiatiche (28%);
- regione sacrale (27%);
- caviglie (18%);
- regioni retrocanceriche (12%);
- malleoli esterni (8%);
- regioni pretibiali (4%);
- regioni iliache (2%);
- regioni precostali (1%).

La profilassi si basa sulla cura del trofismo generale e, a livello locale, sull'accurata pulizia e sull'attenuazione dello stimolo pressorio mediante frequenti cambi di posizione, bendaggi soffici, appositi materassi (con imbottitura d'aria, d'acqua, di microsfere ecc.).

Il trattamento è medico finché la lesione è localizzata alla cute e agli strati sottocutanei più superficiali ed è basato su:

- detersione del fondo dell'ulcera, impedendo l'organizzazione degli essudati e combattendo le sovrainfezioni tramite l'utilizzo di medicazioni ad alta capacità assorbente (idrofibre, alginati ecc.) e proprietà antimicrobiche (ioni argento, povidone-iodio ecc.);
- controllo della crescita del tessuto di granulazione;



- stimolazione della proliferazione dell'epitelio.

Quando l'ulcerazione interessa od oltrepassa il piano fasciale, la terapia è chirurgica ed è schematizzabile in:

- escissione dell'area ulcerata e del tessuto cicatriziale circostante;
- spianamento o rimozione della sporgenza ossea sottostante;
- riparazione della soluzione di continuo mediante trasferimento di un lembo fasciocutaneo o miocutaneo.

## **Lecture suggerite**

- Abatangelo G, Davidson JM. Cutaneous development, aging and repair. Padova: Liviana Press; 1989.
- Aydogdu E, Yildirim S, Akoz T. Is surgery an effective and adequate treatment in advanced Marjolin's ulcer? *Burns* 2005 Jun;31(4): 421-31.
- Barbul A, Pines E. et al. Growth factors and other aspects of wound healing. New York: Liss; 1988.
- Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001 Apr;14(2):244-69.
- Carcano G, Dionigi R. Le ferite. Milano: Masson; 2000.
- Clark R. The molecular and cellular biology of wound repair. 2nd Ed. New York: Springer Science & Business Media; 2013.
- Devlin K, James W. Management and prevention of abnormal scars. *Nurs Stand* 2005.
- Diane L, Krasner D (Ed). Chronic wound care: a clinical source book for healthcare professionals: the essentials. Hmp Communications; 2014.
- Faga A. Chirurgia plastica: ricostruttiva ed estetica. 3a Ed. Milano: Elsevier Masson; 2013.
- Ferguson MWJ, O'Kane S. Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention. *Phil Trans R Soc London B* 2004;359:839-50.
- Iannace C, Di Libero L, Manetta F et al. Coleman lipofilling: experience of an Italian group and review of the literature. *Chir Ital* 2009; 61(1): 67-75.
- Mathes SJ, Nahai F. Reconstructive surgery: Principles, anatomy & technique. London: Churchill Livingstone; 1997.
- Micali G. La riparazione tissutale. Aspetti biologici, clinici e terapeutici. Padova: Fidia; 1988.
- Occleston NL, Fairlamb D, Hutchison J et al. Avotermin for the improvement of scar appearance: a new pharmaceutical in a new therapeutic area. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18(8):1231-9.
- Occleston NL, Lavery HG, O'Kane S, Ferguson MWJ. Prevention and reduction of scarring in the skin by Transforming Growth Factor beta 3 (TGFβ3): from laboratory discovery to clinical pharmaceutical. *J Biomater Sci Polymer Edn* 2008;19(8):1047-63.
- Scalise A. Lesioni cutanee croniche: gestione e trattamento. Milano: Edra; 2015.
- Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999;341(10):738-46.
- Thorne CH. Grabb and Smith's plastic surgery. Plymouth: Wolters Kluwer; 2013.
- Wong MS. Intranasal excision of keloids. *Plast Reconstr Surg* 2005;116(2):675.
- Wu L, Brucker M, Gruskin E et al. Differential effects of platelet-derived growth factor BB in accelerating wound healing in aged versus young animals: the impact of tissue hypoxia. *Plastic & Reconstructive Surg* 1997;99(3):815-22; discussion 823-4.

# Trauma addominale

G. Carcano, F. Rossi, M. Franchin, G. Ietto

Il termine *trauma addominale* comprende una vasta gamma di lesioni prodotte dall'applicazione di un'energia esterna, sia essa meccanica, termica, radiante o chimica, condizionate oltre che dalla tipologia di energia, dalla sua direzione e dalla sede colpita. Esse rappresentano una condizione clinica impegnativa per le difficoltà che spesso si incontrano nella formulazione di una corretta diagnosi e per la gravità delle alterazioni prodotte, con manifestazioni a volte subdole e spesso difficilmente valutabili per la contemporanea presenza di danni neurologici.

Le lesioni addominali si verificano in una percentuale compresa tra il 25 e il 35% dei traumi maggiori. Lesioni associate a carico di altri distretti, quali torace e bacino, si riscontrano con una significativa frequenza (superiore al 70%) e condizionano un aumento del rischio. In particolare, violenti traumi addominali possono causare lesioni del diaframma con conseguente migrazione di visceri nel torace o, viceversa, fratture costali possono condizionare lesioni degli organi ipochondriaci.

La stabilizzazione delle condizioni emodinamiche del soggetto traumatizzato, la tempestiva individuazione delle lesioni nella loro globalità e il riconoscimento di segni iniziali del coinvolgimento sistemico (per es. in pazienti con emorragia addominale e trauma cranico associato) costituiscono l'indispensabile premessa per una scelta terapeutica razionale di tipo sia non operativo, sia mininvasivo sia laparotomico.

Ogni evento traumatico determina una risposta infiammatoria e metabolica, maggiore in caso di shock emorragico o intervento chirurgico, che deve essere attentamente considerata nella gestione del paziente a motivo della profonda modificazione fisiopatologica che

essa comporta. Ciò configura il quadro della sindrome da risposta infiammatoria sistemica (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS), in cui l'intimo equilibrio tra alterazioni infiammatorie e rigenerazione tissutale può superare le riserve dell'organismo ed evolvere verso l'insufficienza multiorgano. Il grave coinvolgimento sistemico è legato all'entità del trauma, alla predisposizione genetica e alla situazione fisiopatologica. In questi pazienti sono state documentate una compromissione a carico dell'immunità cellulare e una diminuzione dell'attività fagocitaria del sistema reticoloendoteliale, che durano fino a circa 24 ore dopo l'evento traumatico. È evidente che questa breve fase di immunodepressione favorisce la colonizzazione e la proliferazione di agenti microbici contaminanti la sede del trauma e l'infezione risulta clinicamente evidente a distanza di qualche giorno.

Il chirurgo, parte integrante del *trauma-team* che gestisce il paziente, deve conoscere questi meccanismi fisiopatologici e le alterazioni a essi correlate. La complessa gestione richiede infatti un attento monitoraggio del quadro emodinamico e metabolico, e una strategia adatta al momento clinico: è necessario porre l'indicazione corretta alle procedure diagnostiche, senza sottrarre tempo utile a manovre terapeutiche, avvalendosi con senso critico e perizia di protocolli espressi in algoritmi costantemente aggiornati.

## Traumi dell'addome

L'applicazione di un'energia segue strettamente le leggi della fisica. Il meccanismo lesivo avviene quindi secondo schemi prevedibili: la conoscenza di questi schemi e la valutazione della dinamica dell'evento offrono uno strumento indispensabile per sospettare la presenza e ricercare le lesioni non evidenti o per avere conferma di quelle diagnosticate clinicamente. Ciò diventa importante in considerazione del fatto che nel 5-15% dei casi gli effetti di un trauma grave si manifestano solo tardivamente.

L'addome è un compartimento comprendente due distinte regioni:

- *cavità peritoneale* che contiene organi parenchimali (milza e fegato) e il tubo digerente;
- *spazio retroperitoneale* che, oltre a pancreas, rene e surrene, alberga visceri (vescica) e i grossi vasi (aorta, cava inferiore e i loro rami principali).

Il paziente che ha subito un trauma addominale solitamente giunge all'osservazione del clinico con una diagnosi imprecisa, senza indicazioni sul tipo e la gravità delle lesioni.

Si può operare una distinzione tra *traumi chiusi* (*contusivi*) e *aperti*

(ferite).

La compressione, la concussione e la decelerazione sono i meccanismi fisici alla base dei traumi chiusi e possono determinare diversi effetti sui parenchimi e sugli organi cavi. In molti eventi questi meccanismi interagiscono nel produrre lesioni complesse. I primi due, compressione e concussione, sono prodotti dall'urto del corpo contro un ostacolo fisso, per cui devono essere valutate sede, forza d'urto e velocità d'impatto. Questa modalità comporta una compressione dei visceri tra la sede d'impatto e le strutture fisse come il rachide o la pelvi, provocando sugli organi parenchimali lacerazioni ed ematomi. La compressione addominale può determinare la lesione degli organi cavi con un meccanismo di lacerazione da scoppio per aumento della pressione endoluminale o di perforazione ischemica per lacerazione mesenteriale. La concussione produce gli ematomi intraparenchimali ed è dovuta alla trasmissione della forza d'urto al loro interno. La decelerazione agisce invece quando avviene una caduta dall'alto o un'eiezione, per cui la velocità sottopone la parte fissa del viscere a una trazione sui legamenti, provocando una lesione da strappamento. Le caratteristiche lesioni da decelerazione coinvolgono le strutture vascolari come l'aorta nei suoi punti di fissità, i rami ilari della milza e del rene e i rami mesenterici alla loro origine. I sistemi di sicurezza possono a loro volta concorrere a nuove modalità di trauma come quelle da cinture nelle lesioni intestinali, nell'avulsione del mesentere e nella frattura del rachide lombare. Queste condizioni determinano, con incidenza decrescente, lesioni della milza, del fegato, del rene, dell'intestino ed emorragie retroperitoneali.

Una potenziale grave conseguenza di un trauma contusivo è rappresentata quindi da *lesioni viscerali* (lacerazione, schiacciamento, strappamento, scoppio di visceri), a cui si possono associare *emoperitoneo* e/o *peritonite*.

Anche l'ematoma di parete, per lo più a carico dei muscoli retti, può rappresentare una frequente complicanza del trauma contusivo, ovvero riconoscere un'origine spontanea spesso sostenuta da fattori predisponenti e determinata da una causa scatenante. Fattori predisponenti possono essere rappresentati dall'assunzione di farmaci anticoagulanti o antiaggreganti, dalla gravidanza, da alcune malattie infettive quali il tifo e le malattie influenzali e dalle miopatie croniche. La causa scatenante va invece spesso ricercata in una contrazione brusca della muscolatura della parete addominale, come per esempio un colpo di tosse, un conato di vomito, un esercizio fisico violento. Ciò determina la rottura di alcune fibre muscolari e, nei casi più gravi, la rottura di rami di vasi epigastrici con conseguente formazione dell'ematoma.

L'ematoma di parete ha un'evoluzione subdola e progressiva e può

raggiungere dimensioni voluminose. È utile ricordare come la rottura dei vasi epigastrici avvenga più frequentemente a destra e posteriormente all'arcata di Douglas, dove manca l'azione contenitiva della fascia posteriore del muscolo retto. Spesso all'ematoma di parete si associa un quadro di irritazione peritoneale che deve essere posto in diagnosi differenziale con altre lesioni a carico dei visceri addominali. Nel sospetto di ematoma post-traumatico della parete addominale, l'*ecografia* consente di accertare la diagnosi.

La terapia è differente in dipendenza delle dimensioni e dell'evoluzione dell'ematoma: se questo è di piccole dimensioni è sufficiente il trattamento conservativo, con un periodo d'osservazione di 2-3 giorni, durante il quale si sospende l'eventuale terapia anticoagulante in atto e si correggono gli eventuali deficit di coagulazione; il monitoraggio viene effettuato mediante l'esame obiettivo locale, l'*ecografia* e il controllo dell'esame emocromocitometrico. Nel caso di ematomi in rapido aumento di volume, è spesso necessario procedere d'urgenza all'incisione della parete, al drenaggio della raccolta ematica e alla legatura dei vasi epigastrici sanguinanti.

Le **ferite** della parete addominale, di frequente osservazione, possono essere causate da meccanismo di *compressione*, *schacciamento* o *arrotamento* da parte di agenti lesivi smussi o taglienti, oppure da *arma bianca* (Fig. 34.1), da *arma da fuoco* (Fig. 34.2) o da *scoppio*. Come in altre sedi, le ferite della parete addominale possono essere a margini netti o *lacero-contuse*, con *perdita di sostanza* o *senza perdita di sostanza*, *penetranti* o *trapassanti*.

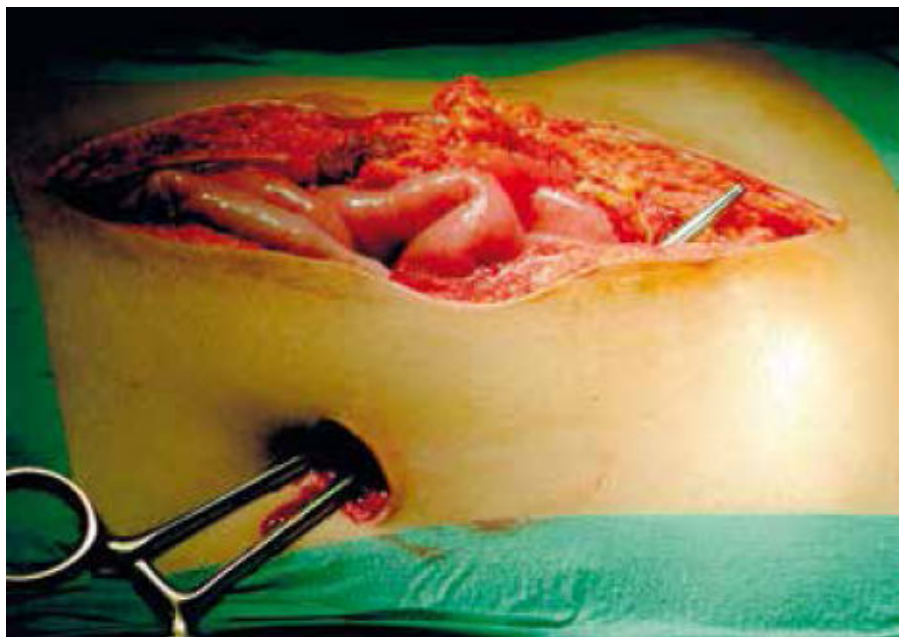


**Fig. 34.1.** Ferita da arma bianca con ingresso al fianco sinistro.



**Fig. 34.2.** (a) Ferita penetrante all'addome da arma da fuoco; (b) foro d'ingresso rotondo, con margini sfrangiati e introflessi, orletto di detersione e di escoriazione; (c) foro d'uscita ovalare, con margini frastagliati e infiltrati di sangue e diametro maggiore rispetto al foro d'ingresso.

Un attento esame clinico e la specillazione cauta della ferita consentono spesso di escludere o confermare la presenza di una comunicazione con la cavità peritoneale. Tuttavia, specie nelle ferite da arma bianca, il coinvolgimento di un organo parenchimale (per es. fegato, milza) o di un viscere (stomaco, intestino) non è immediatamente diagnosticabile per l'evoluzione inizialmente incerta della sintomatologia.

L'emorragia che consegue al trauma può, infatti, essere inizialmente di modesta entità, prolungandosi però nel tempo e dando luogo, nel volgere di alcune ore, a un emoperitoneo cospicuo. Analogamente, la perforazione di un viscere cavo può essere inizialmente paucisintomatica per il precoce tamponamento della lesione da parte dell'omento e dei visceri contigui. Mentre nelle ferite da arma bianca il tipo di arma usata e la forma della ferita possono ragionevolmente indicare quali siano gli organi probabilmente lesi, nelle ferite da arma da fuoco questo risulta molto più difficile. Infatti, dopo aver superato il piano cutaneo, il proiettile può essere deviato da strutture ossee (coste, bacino, vertebre), cosicché il suo tragitto intraddominale non è prevedibile in base alle lesioni esterne; pertanto è necessaria un'ampia laparotomia esplorativa per escludere lesioni anche lontane dai fori di entrata e di uscita del proiettile. Nelle ferite da arma da fuoco (Fig. 34.3) è necessario eseguire un esame radiografico dell'addome in bianco e una radiografia del torace per la ricerca dei segni di perforazione viscerale (cfr. Cap. 32), di lesioni toraco-mediastiniche associate e di ritenzione di frammenti di proiettili.



**Fig. 34.3.** Ferita da arma da fuoco. (a) Radiografia dell'addome che mostra un proiettile ritenuto nello scavo pelvico; (b) stesso caso, lesione da scoppio del sigma.

Un sistema analitico che descriva la gestione del trauma addominale è dunque indispensabile per l'acquisizione delle capacità terapeutiche. Seguendo questo principio, le lesioni parenchimali e dei visceri cavi addominali vengono distinte in classi di gravità in funzione di dimensione, localizzazione e interessamento vascolare, come descritto a seguire nei singoli capitoli.

## Diagnosi

Durante la valutazione iniziale, sulla scena del trauma e in ospedale, è di fondamentale importanza, soprattutto in pazienti politraumatizzati con alterazioni dello stato di coscienza, identificare precocemente la presenza di emoperitoneo in modo da intraprendere in tempo utile il trattamento sintomatico e quello causale più idonei.

Al momento dell'ammissione in ospedale ([Fig. 34.4](#)), l'esame clinico generale deve identificare la presenza di shock attraverso la valutazione dei parametri vitali: la tachicardia è il segno che si manifesta più precocemente (a volte ritardato dall'assunzione di  $\beta$ -bloccanti) ed è seguito da ipotensione, contrazione della diuresi (indice di perfusione del microcircolo), tachipnea e deficit del sensorio. Grave impatto ha il grado di acidosi ematica, correlabile, in prima istanza, all'ipovolemia e all'ipoperfusione periferica e valutabile con l'aumento della concentrazione ematica di lattati e con il deficit di basi. L'acidosi, in questa prima fase, è correggibile con il ripristino della volemia e non necessariamente mediante infusione diretta di bicarbonato.

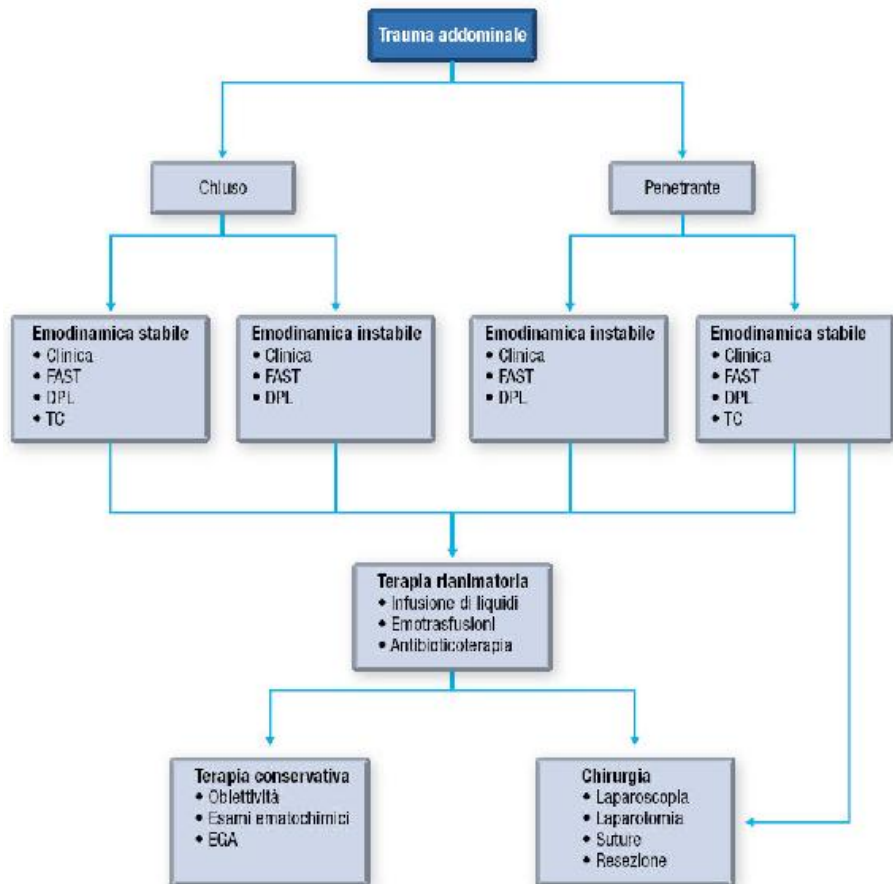


**Fig. 34.4.** Protocollo diagnostico e terapeutico del paziente con trauma addominale. DPL: lavaggio peritoneale diagnostico; EGA: emogasanalisi; FAST: ecografia addominale mirata per il trauma.

Il monitoraggio della temperatura corporea e il tempo di coagulazione sono parametri essenziali per valutare l'entità dello shock e la risposta emodinamica al trattamento rianimatorio. In letteratura il concetto di stabilità emodinamica è correlato al riscontro di una pressione arteriosa sistolica stazionaria superiore a 90 mmHg; se invece si intende indicare un'effettiva assenza della condizione di shock, è opportuno considerare anche la concentrazione di lattati inferiore a 5 mMol/L, con un eccesso di basi (Base Excess, BE) superiore a  $-5$  mEq/L.

L'esame clinico addominale inizia con l'ispezione finalizzata all'identificazione di lesioni parietali. Nel trauma chiuso possono essere presenti ecchimosi per urto diretto contro un oggetto, a stampo sul fianco o sulla cresta iliaca, come nelle lesioni da cintura, abrasioni o ustioni dovute a un effetto di trascinamento. Nei traumi penetranti è



necessario valutare, come già descritto, le sedi di entrata e di uscita e gestire un'eventuale eviscerazione attraverso la copertura con una pezza sterile bagnata con soluzione fisiologica. La palpazione permette di riconoscere deformità costali, crepitio per la presenza di enfisema sottocutaneo, distensione addominale determinata da ematoma parietale o distensione viscerale. Anche le caratteristiche del dolore possono rappresentare un segno fondamentale nella diagnostica, ricordando che la reattività del paziente agli stimoli dolorosi può essere condizionata dallo stato neurologico, qualora coesistano traumi encefalici e midollari. L'esame viene completato con la palpazione bimanuale bilaterale della regione lombare per la ricerca di infiltrazione parietale o segni di ematomi estesi al retroperitoneo. La percussione consente di evidenziare la scomparsa dell'area di ottusità epatica, indice di aria libera intraddominale. All'auscultazione, la precoce scomparsa dei rumori intestinali può essere il segno di riduzione o d'arresto della peristalsi, da imputare alla presenza di versamento emorragico o sofferenza ischemica da trauma dei mesi.

La valutazione clinica viene completata dall'esplorazione rettale, alla ricerca di sangue o di dolorabilità alla palpazione del cavo di Douglas, dovuti a versamento pelvico. Per diagnosticare una fonte emorragica vengono quindi effettuate manovre aggiuntive quali il posizionamento di sondino nasogastrico, con l'obiettivo di evitare il vomito e verificare la presenza di sangue nel tratto gastroenterico superiore. Il catetere vescicale deve essere posizionato dopo aver accertato l'assenza di lesioni uretrali: il suo impiego ha l'obiettivo di monitorare la diuresi come parametro di risposta perfusionale e per la misurazione della pressione intraddominale (Intra Abdominal Pressure, IAP). Nell'ambito della valutazione clinica di un paziente politraumatizzato o con trauma selettivo dell'addome bisogna includere la Extended-Focused Assessment (Abdominal) with Sonography for Trauma (E-FAST), che in pochi minuti permette di confermare o escludere la presenza di emoperitoneo e/o di emopericardio.

La diagnostica per immagini di primo livello comprende la radiografia in proiezione antero-posteriore del torace e della pelvi. Nelle condizioni di risposta stabile alla terapia, se la dinamica del trauma, l'obiettività addominale, gli esami diagnostici di primo livello e la presenza di lesioni scheletriche adiacenti alimentano il sospetto di lesione addominale, è necessario approfondire gli accertamenti con una valutazione secondaria per escludere sia il versamento addominale sia la presenza di lesioni viscerali suscettibili di intervento chirurgico.

L'indagine di secondo livello con maggiore sensibilità e specificità nel trauma addominale è la tomografia computerizzata (TC) con mezzo di contrasto che deve essere effettuata in condizioni di stabilità

## Traumi chiusi

La valutazione del paziente con trauma addominale chiuso (contusivo) può risultare indaginoso anche per il chirurgo esperto: è necessario mantenere alta la soglia di attenzione quando il quadro clinico non è conclamato. I segni clinici, spesso aspecifici, possono infatti risultare inefficaci nel predire l'entità delle lesioni. Nel valutare le metodiche di approccio diagnostico e le loro indicazioni, è opportuno fare riferimento alle linee guida riportate in letteratura ed espresse nell'algoritmo riportato nella [Figura 34.4](#), riferibile a pazienti con trauma addominale chiuso rispettivamente con emodinamica stabile o instabile.

Dopo un attento esame clinico, l'ecografia addominale mirata per il trauma (E-FAST) la paracentesi e il lavaggio peritoneale diagnostico (Diagnostic Peritoneal Lavage, DPL) permettono di accertare rapidamente la presenza di un versamento endoaddominale e di riconoscerne le caratteristiche che fanno porre indicazione all'intervento chirurgico d'urgenza, ovvero al completamento degli accertamenti diagnostici per definire l'entità delle lesioni e stabilire le priorità di trattamento ([Tab. 34.1](#)).

**Tab. 34.1.** Indicazioni diagnostiche in caso di trauma dell'addome.

- Clinica (sempre)
- Ecografia (FAST) (sempre)
- Paracentesi e/o lavaggio peritoneale (sempre nel paziente instabile ove non sia possibile eseguire l'ecografia)
- TC (mai nei pazienti instabili)

L'E-FAST deve essere inclusa nell'ambito della valutazione clinica di un paziente politraumatizzato o con trauma selettivo dell'addome: in 2-3 minuti essa conferma o esclude un emoperitoneo e un emopericardio. Tale indagine ha in questa fase valore discriminante, essendo finalizzata esclusivamente alla ricerca di liquido nel pericardio, nello spazio costofrenico, nello spazio epatorenale di Morrison, nelle logge subfreniche, nello spazio splenorenale e nel cavo di Douglas, secondo il flusso di scorrimento dei fluidi/versamenti intraddominali in assenza di aderenze viscerali che alterino l'anatomia. La presenza di versamento in una loggia corrisponde a circa 300 cc, mentre in più di due logge a una quantità superiore a 500 cc.

Nel paziente ad alto rischio di lesioni intraddominali

(politraumatismo, multiple lesioni scheletriche, trauma toracico maggiore, alterazioni neurologiche) con E-FAST negativa e circolo stabile è indispensabile eseguire un successivo controllo TC.

Nell'impossibilità di eseguire un'ecografia, la paracentesi permette di visualizzare l'emoperitoneo con elevata sensibilità e specificità. La metodica è semplice, a basso rischio (inferiore all'1%) e consente di acquisire informazioni sulla presenza o meno di liquido endoaddominale, sulla sua natura e sulle sue caratteristiche mediante la conta dei globuli bianchi, l'ematocrito, il dosaggio di enzimi enterici e l'esame colturale.

In assenza di liquido alla paracentesi è indicato procedere all'esecuzione di un DPL con soluzione di Ringer lattato riscaldata, a cui farà seguito la valutazione dei parametri sopra riportati.

Controindicazioni alla procedura sono lo stato gravidico avanzato e plurimi interventi chirurgici in anamnesi, per la possibile presenza di aderenze visceroparietali. La tecnica da adottare prevede l'introduzione di un catetere indirizzato verso il cavo pelvico, previo posizionamento del catetere vescicale. Si considera positiva una paracentesi che dà luogo a più di 10 mL di sangue, che contiene più di 500 globuli bianchi per  $\text{mm}^3$  o in presenza di liquido enterico, biliare o gastrico. La presenza di sangue endoaddominale associata a un circolo instabile rende l'intervento chirurgico non dilazionabile.

Un'E-FAST positiva, il sospetto clinico di lesione viscerale e l'obiettività addominale non valutabile in modo sicuro, in presenza di lesioni associate extraddominali maggiori, impongono l'esecuzione di un esame diagnostico di imaging di secondo livello, come la TC addominale con mezzo di contrasto. Questo esame è indispensabile per la decisione di un trattamento non operativo di lesioni parenchimali: esso risponde a più obiettivi diagnostici e permette di visualizzare perdite ematiche attive parenchimali e cavitare sotto forma di spandimento di mezzo di contrasto, definito come *contrast blush*. La TC consente l'esplorazione di aree complesse, quali il retroperitoneo e il pancreas, la ricerca di versamento libero e pneumoperitoneo, un adeguato bilancio lesionale e, seppure con minore accuratezza e specificità, l'identificazione di lesioni intestinali caratterizzate dalla presenza di componente gassosa nel contesto della parete viscerale o intraperitoneale.

## Traumi penetranti

---

In presenza di ferite a carico della parete addominale, l'esame obiettivo viene completato con un attento esame clinico e con la specillazione cauta della ferita per escludere o confermare la presenza

di una comunicazione con la cavità peritoneale. L'esplorazione locale della ferita (Local Wound Exploration, LWE) (Fig. 34.5) trova però indicazione solo se eseguita da chirurghi esperti ed è in ogni caso controindicata in pazienti obesi o in presenza di ferite a livello delle ultime coste per il rischio intrinseco della manovra di causare pneumotorace iatrogeno.



**Fig. 34.5.** Ferita da arma bianca. (a) Esplorazione locale; (b) scansione TC con evidenza di versamento ematico periepatico e perisplenico e contusione del lobo sinistro epatico.

Dopo l'esame obiettivo, l'E-FAST e la paracentesi, o il DPL, risultano fondamentali nella diagnostica dei traumi penetranti dell'addome (Fig. 34.6).

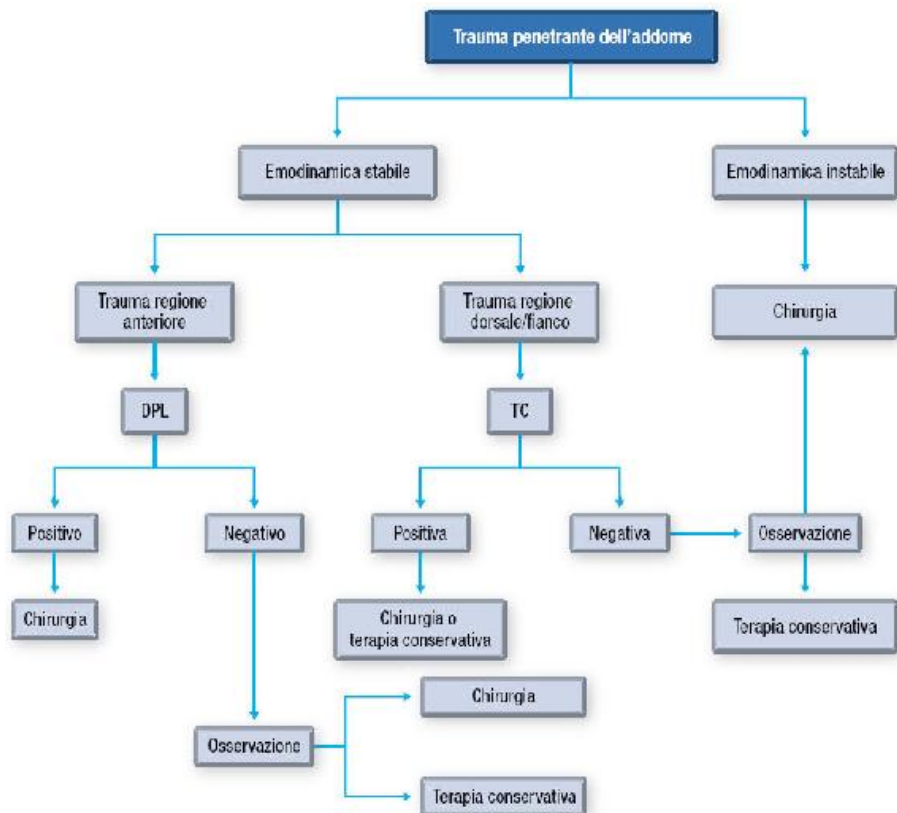


**Fig. 34.6.** Protocollo diagnostico e terapeutico del paziente con trauma penetrante dell'addome.

Solo dopo queste valutazioni, nel paziente emodinamicamente stabile trova indicazione la TC con mezzo di contrasto, soprattutto in caso di ferita penetrante del fianco-dorso.

Recentemente alcuni autori hanno proposto la sola osservazione clinica, senza il supporto di esami strumentali, per il monitoraggio dei traumi penetranti da arma bianca con stabilità emodinamica: l'attendibilità della sola valutazione clinica da parte di personale qualificato e in ambiente protetto sembrerebbe paragonabile a quella del DPL (Tab. 34.2).

**Tab. 34.2.** Caratteristiche delle indagini diagnostiche in pazienti emodinamicamente stabili con trauma penetrante.

|                            | LWE  | DPL   | FAST  | TC    |
|----------------------------|------|-------|-------|-------|
| Sensibilità (%)            | 100  | 88    | 46    | 80    |
| Specificità (%)            | 57   | 84    | 94    | 93    |
| Valore predittivo positivo | 40   | 78    | 90    | 80    |
| Valore predittivo negativo | 100  | 91    | 60    | 93    |
| Accuratezza (%)            | 67   | 86    | 68    | 90    |
| <i>p</i>                   | 0,27 | 0,002 | 0,001 | 0,005 |

DPL: lavaggio peritoneale diagnostico; FAST: ecografia addominale mirata per il trauma; LWE: esplorazione locale della ferita; TC: tomografia computerizzata.

## Terapia

### *Traumi chiusi*

La decisione terapeutica si basa essenzialmente sull'evoluzione clinica e sulla gravità delle lesioni accertate. Nei pazienti che non presentano segni clinici e strumentali di instabilità emodinamica, la necessità di un trattamento chirurgico delle lesioni maggiori è infatti compresa tra il 15 e il 20% delle osservazioni.

Al fine di stabilire le priorità nell'atteggiamento chirurgico è quindi dirimente la progressiva rivalutazione clinica del paziente dal momento del primo soccorso, monitorando la risposta emodinamica alla terapia.

In caso di stabilità emodinamica, per lesioni potenzialmente non complicate ed evolutive e in presenza di un bilancio lesionale completo, appare sempre più indicato il trattamento conservativo, la cui attuabilità dipende tuttavia dalle risorse delle singole strutture, quali la disponibilità continua di un controllo intensivo delle condizioni cliniche, oltre che della diagnostica per immagini, dell'angiografia interventistica e dell'équipe operatoria in caso di necessità.

I presupposti dell'approccio conservativo sono:

- evitare il rischio di situazioni di difficile controllo chirurgico, aggravando le già precarie condizioni del paziente attraverso l'insorgenza della triade letale "coagulopatia, acidosi, ipotermia";
- la possibilità di avvalersi di metodiche alternative alla chirurgia: embolizzazione mediante arteriografia, drenaggi percutanei, terapie endovascolari ecc.;
- la consapevolezza che la maggior parte degli ematomi si riassorbe spontaneamente nel tempo senza sequele.

L'insuccesso della terapia conservativa è correlato più frequentemente a lesioni spleniche (30%), epatiche (17%) e renali (18%).

Il riscontro diagnostico di lesione viscerale, in particolare di lesione di visceri cavi o parenchimali con emoperitoneo significativo identificato alla TC, pone indicazione alla laparotomia. Inoltre, in caso di instabilità di circolo, esclusa la presenza di emotorace o lesioni vascolari maggiori che possano sostenerla, di risposta transitoria o assente alla terapia e di versamento libero addominale identificato, l'esplorazione chirurgica non è differibile.

L'intervento chirurgico ha l'obiettivo di gestire nell'immediato le lesioni potenzialmente fatali, secondo i principi della Damage Control Surgery: arrestare l'emorragia in un tempo inferiore ai 60 min, prevenire le complicanze, evacuare le raccolte e trattare le lesioni estese dei tessuti molli.

In taluni casi, l'accesso laparoscopico al cavo addominale può evitare laparotomie non necessarie, consentendo la riparazione di lesioni minori con gli stessi criteri chirurgici di un intervento ad addome aperto e riducendo l'invasività del trauma.

### ***Traumi penetranti***

La decisione terapeutica nei pazienti con lesione penetrante dell'addome è legata essenzialmente alle condizioni emodinamiche e l'applicazione dei criteri dell'Advanced Trauma Life Support (ATLS) è imprescindibile. In presenza di instabilità emodinamica o shock, di pneumoperitoneo o risentimento peritoneale, l'intervento chirurgico non è differibile.

Nel caso si accerti l'interessamento della sola parete addominale in assenza di grave contaminazione, si può procedere alla toilette chirurgica e alla ricostruzione per piani anatomici. Nelle ferite sicuramente infette o sospette tali, dopo toilette chirurgica il tessuto sottocutaneo non viene suturato, ma viene zaffato con garza antisettica. Le ferite non recenti, trascurate o contaminate, comportano la guarigione per seconda intenzione.

Nel caso di ferite profonde è stata a lungo sostenuta la validità dell'esplorazione laparotomica (Fig. 34.7) per evitare la diagnosi tardiva di lesioni misconosciute o subcliniche, ma l'orientamento attuale verso un atteggiamento clinico più analitico e la maggiore prudenza nell'impiego della chirurgia nei pazienti stabili è giustificato dal riscontro di un'alta percentuale di atti chirurgici non terapeutici o inutili e complicati.

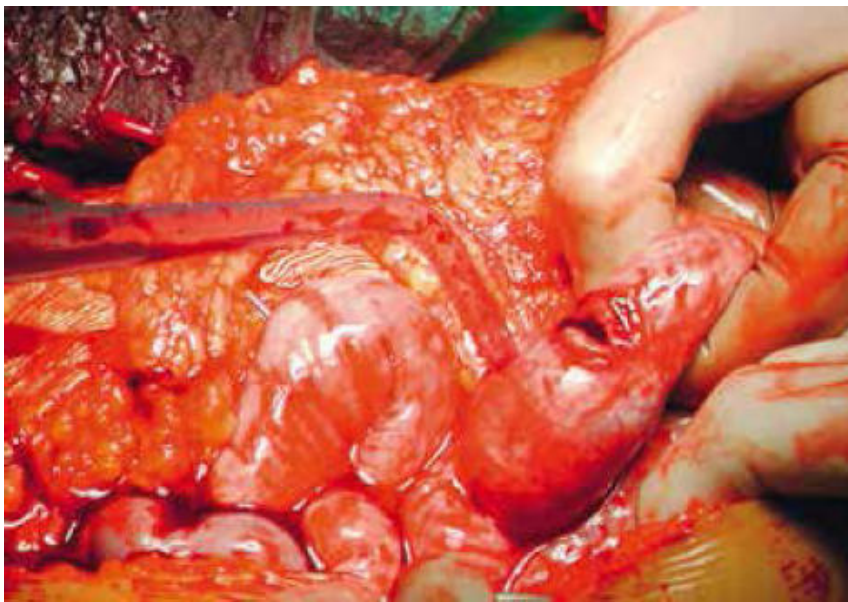


**Fig. 34.7.** Lesione da arma bianca a carico dell'intestino tenue.

Questo si verifica infatti nel 23% dei casi di ferite da arma da fuoco e nel 42% dei casi di ferite da arma bianca, con una morbidità che si attesta intorno al 41,3% per complicanze quali atelettasia polmonare, ileo prolungato e infezioni delle vie urinarie, e fino al 2,5% per complicanze maggiori come l'occlusione intestinale da sindrome aderenziale. Studi recenti hanno dimostrato come morbidità e mortalità non aumentino in modo significativo in caso di intervento dilazionato per lesioni



senza segni clinici che impongono il trattamento chirurgico.

Le armi da fuoco producono lesioni più profonde e una maggiore distruzione dei parenchimi, e descrivono nelle cavità del corpo traiettorie non sempre prevedibili. Sono tuttora in evoluzione le linee guida per il trattamento conservativo di questo tipo di ferita; il loro approccio richiede capacità di giudizio, esperienza e multidisciplinarietà.

Tuttavia, un trattamento eccessivamente attendistico può essere fonte di complicazioni. Ne deriva quindi la raccomandazione di un periodo di osservazione protetta di almeno 24 ore, anche in assenza di iniziali indicazioni chirurgiche, monitorando attentamente ogni variazione clinica.

Nelle ferite addominali con ampia perdita di sostanza in cui sia presente eviscerazione (Fig. 34.8), il primo tempo del trattamento chirurgico consiste nella contenzione dei visceri con teli e garze sterili e nella loro protezione dall'infezione; a ciò segue una toilette prolungata della ferita, dei visceri e del cavo addominale e quindi la sutura della parete. Per la sintesi della parete addominale, in caso di abbondanti perdite di sostanza è talora necessario procedere all'applicazione di protesi in materiale sintetico a rete (mersilene, politetrafluoroetilene, prolene).



**Fig. 34.8.** Eviscerazione di grasso omentale attraverso una ferita addominale al fianco da arma bianca.

## Sindrome compartimentale addominale

### Fisiopatologia

La sindrome compartimentale si verifica quando l'incremento della pressione in uno spazio anatomico confinato altera le normali funzioni cellulari dei tessuti. La World Society of Abdominal Compartment



Sindrome ha definito sindrome compartimentale addominale (Abdominal Compartment Syndrome, ACS) l'entità clinica caratterizzata da una IAP di almeno 20 mmHg con evidenza di disfunzione organica o multiorganica.

La pressione addominale viene considerata normale per un valore di 5-7 mmHg e la classificazione proposta della ACS distingue quattro gradi di ipertensione addominale:

- I grado: 12-15;
- II grado: 16-20;
- III grado: 21-25;
- V grado: > 25.

Essa è frequentemente associata all'emorragia massiva da trauma addominale chiuso e può costituire una grave complicanza della terapia rianimatoria e della Damage Control Surgery; tuttavia, l'ACS riconosce anche altre cause non traumatiche che richiedono rianimazione estensiva. L'ACS può essere determinata da lesioni addominali (ACS primaria), eccesso di infusione di liquidi specie in traumi non addominali (ACS secondaria), oppure può essere successiva a un trattamento per sindrome compartimentale (ACS ricorrente).

Le cause più frequenti sono:

- traumi toraco-addominali (emorragia addominale post-traumatica o postoperatoria);
- rottura di aneurisma dall'aorta addominale;
- pneumoperitoneo (perforazione digestiva, laparoscopia);
- abnorme dilatazione acuta di intestino (occlusione, volvolo);
- edema mesenterico da riperfusione (correlato all'ingente volume di cristalloidi infusi);
- pancreatite acuta;
- ascessi intraddominali;
- sanguinamento da coagulopatia;
- *packing*;
- eccessiva tensione di sutura della parete addominale.

Ogni aumento anomalo, rapido e persistente del volume di un organo contenuto nella cavità peritoneale o dello spazio retroperitoneale può quindi essere responsabile di un incremento della IAP. Questa condizione determina una serie di modificazioni fisiopatologiche, in particolare emodinamiche e respiratorie che, in presenza di valori superiori ai 25 mmHg, possono evolvere in deficit viscerali non reversibili. L'ischemia e l'ipossia conseguenti sono implicate nel rilascio di citochine dalle cellule di Kupffer dei sinusoidi epatici e nella traslocazione batterica nei linfonodi mesenterici, legata all'aumento della permeabilità capillare, in un circolo vizioso

evolutivo sostenuto anche dalla rivascolarizzazione.

In modelli suini, la perfusione del microcircolo parenchimale epatico e il flusso nell'arteria epatica risultano ridotti in modo significativo per pressioni di soli 10 mmHg. Un incremento fino a 20 mmHg riduce ulteriormente il flusso mesenterico e il pH della mucosa gastrica.

Le alterazioni fisiopatologiche sono caratterizzate da mobilitazione di elevati volumi ematici dal distretto venoso splancnico, compressione cavale e portale, aumento generalizzato delle resistenze arteriose con conseguente riduzione della gittata cardiaca e progressiva ischemia della mucosa intestinale. La pressione elevata agisce sull'escursione diaframmatica, riducendo la capacità funzionale residua e aumentando il debito di ossigeno. I segni clinici di elevata IAP in pazienti sottoposti a ventilazione meccanica includono l'aumento della pressione di picco delle vie respiratorie (Peak Airway Pressure, PAP). La compressione delle vene renali estrinseca causa contrazione della diuresi e oligo-anuria per valori di pressione arteriosa ancora nella norma. L'ischemia renale promuove inoltre l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e il declino progressivo verso la necrosi tubulare acuta.

Infine, l'ACS risulta implicata nella genesi dell'ipertensione endocranica, soprattutto in pazienti politraumatizzati per gli effetti diretti dell'aumentata pressione toracica sul circolo venoso cerebrale, che esita nella congestione venosa, e della riduzione della perfusione cerebrale come conseguenza della ridotta frazione di eiezione.

Sono stati identificati alcuni fattori di rischio per lo sviluppo di sindrome compartimentale addominale nella fase di emergenza, quali l'impiego di alti volumi di cristalloidi (più di 7,7 L), l'infusione di più di 3 unità di emazie concentrate, un deficit di basi maggiore di -10/-12 mEq e la chiusura primaria addominale sotto tensione dopo laparotomia.

### **Misurazione della pressione intraddominale**

L'esame dell'addome, in presenza di tensione addominale obiettivabile all'ispezione e alla palpazione, deve condurre al sospetto diagnostico di sindrome del compartimento addominale soprattutto in presenza di segni clinici e strumentali di insufficienza d'organo. La misurazione della pressione intravescicale con catetere (valore normale: 4-8 mmHg) è il metodo più pratico per sorvegliare la IAP nel sospetto di comparsa della sindrome.

La IAP viene misurata per via intravescicale con catetere di Foley, attraverso il quale viene svuotata la vescica e vengono introdotti 25 mL di soluzione fisiologica sterile. Il catetere viene connesso a una colonna d'acqua o trasduttore (1 mmHg = 1,36 cmH<sub>2</sub>O), utilizzando come livello 0 la linea ascellare media nel paziente supino a fine

espirazione e in assenza di contrazione muscolare. Nel caso in cui la rilevazione non venga eseguita in continuo, è opportuna una misurazione della IAP ogni 2 ore. Anche la valutazione della PAP può rivelarsi un valido strumento per identificare precocemente i pazienti con ACS incipiente.

Una IAP a 20 mmHg (26 cmH<sub>2</sub>O) associata a oliguria o aumento della PAP è considerata patognomonica.

## Terapia

Il primo obiettivo terapeutico è la prevenzione dell'ACS in tutte le condizioni di rischio clinico.

Il suo trattamento nella fase iniziale richiede l'eliminazione dell'eccesso di liquidi con diuretici, la detensione intestinale con sondino nasogastrico e rettale, la detensione muscolare con curari.

Nella fase conclamata, raggiunti valori di IAP superiori ai 20 mmHg persistenti da alcune ore con segni di deterioramento organico che non rispondono alla terapia, il solo trattamento efficace è la decompressione addominale chirurgica.

L'intervento chirurgico consiste in un'ampia esplorazione della cavità peritoneale per valutare l'eventuale patologia primaria e lo stato delle anse intestinali, seguito da un profuso lavaggio per ridurre l'assorbimento dei prodotti del metabolismo anaerobico, completato con l'eventuale trattamento della patologia primaria e la chiusura temporanea dell'addome mediante presidi laparostomici come il Bogotà Bag (Fig. 34.9).



**Fig. 34.9.** Bogotà bag.

La decompressione chirurgica permette di ottenere un miglioramento dei parametri funzionali con una ripresa precoce della diuresi, mentre la IAP tende a rimanere superiore a 15 mmHg anche in addome aperto. La chiusura definitiva della parete

addominale è indicata quando siano stati ottenuti la risoluzione della patologia primaria e il ritorno costante della IAP al di sotto di 15 mmHg, in modo che la chiusura avvenga senza tensione per evitare il rischio di forme ricorrenti.

La decompressione tempestiva migliora la prognosi della sindrome compartimentale addominale che, se non trattata, è spesso fatale. La mortalità tra i pazienti che hanno sviluppato ACS risulta circa del 50% anche dopo adeguato trattamento di decompressione chirurgica e terapia intensiva. In caso di forme avanzate, al trattamento laparotomico potrebbero conseguire seri effetti avversi, consistenti nel *wash-out* massivo di cataboliti cellulari e agenti tossici dai tessuti ischemizzati, grave ipotensione e arresto cardiaco.

## Damage Control Surgery

Il termine *damage control*, mutuato dalla Marina militare americana, indica l'efficacia delle metodiche di contenimento locale del danno, messe in atto per consentire alle navi di raggiungere un porto attrezzato per la riparazione definitiva. Il concetto di Damage Control Surgery (DCS) è stato sviluppato per il controllo sistemico dei pazienti traumatizzati, come provvedimento terapeutico temporaneo per affrontare l'imminente pericolo di vita, in presenza di emorragie non controllabili e per l'instaurarsi della triade letale costituita da acidosi, ipotermia e coagulopatia.

La DCS riconosce tre momenti:

- *laparotomia abbreviata*, per il controllo rapido dell'emorragia e l'eliminazione delle fonti di contaminazione del cavo peritoneale, seguita dalla chiusura temporanea dell'addome mediante presidi laparostomici per prevenire l'ACS e in previsione di una revisione programmata;
- *fase rianimatoria*, che prevede la rianimazione e il controllo delle funzioni fisiologiche, tra cui il ripristino della normotermia, la correzione della coagulopatia e la stabilizzazione emodinamica in Unità di terapia intensiva al fine di ottenere un ripristino del compenso dell'equilibrio acido-base con una riduzione dei lattati;
- *revisione del cavo addominale*, per la ricostruzione definitiva e la sintesi della laparostomia.

I pazienti politraumatizzati muoiono per il dissesto delle funzioni fisiologiche conseguente al danno, più che per le complicanze di una riparazione completa delle lesioni viscerali. Quantunque il controllo assoluto dell'emorragia e della contaminazione peritoneale sia prioritario, il tempo richiesto per la ricostruzione incrementa il circolo vizioso di coagulopatia, ipotermia e acidosi che conduce all'*exitus*. Il sopraggiungere di questa condizione non è gestibile in corso di intervento chirurgico e richiede necessariamente il ricovero in Unità di terapia intensiva. Per arrestare la spirale discendente è dunque

necessario interrompere l'intervento e chiudere rapidamente l'addome.

Vari studi hanno confermato la relazione lineare tra ipotermia e tasso di mortalità: gli effetti dell'ipotermia sulla capacità coagulativa sono stati analizzati con il riscontro di significative variazioni in provetta per temperature inferiori ai 35 °C. Anche le disfunzioni piastriniche, misurate con il tempo di sanguinamento, sono correlate all'ipotermia, così come le variazioni nelle reazioni enzimatiche temperatura-dipendenti della cascata coagulativa. Questi effetti negativi vengono esacerbati dall'acidosi che deriva dalla sovrapproduzione di lattati come conseguenza dello shock ipovolemico. Alla base della coagulopatia del paziente traumatizzato si riconoscono meccanismi multipli, indipendenti ma interattivi, che includono il danno tissutale, lo shock, l'emodiluizione, l'ipotermia, l'acidemia e l'infiammazione.

Recentemente è stato inoltre proposto un nuovo concetto di coagulopatia acuta da trauma-shock che riconosce l'attivazione paradossa dei meccanismi anticoagulativi e fibrinolitici fisiologici.

Il riscontro intraoperatorio di coagulopatia rappresenta un'indicazione assoluta alla DCS. La decisione potrebbe però essere presa troppo tardi in corso di intervento, rendendo difficoltoso il controllo dell'emorragia con il solo *packing* una volta resosi manifesto il deficit coagulativo. È necessario dunque individuare dei parametri predittivi che possano indicare precocemente il momento per l'attuazione della DCS. Sebbene non vi sia ancora accordo su tali parametri, sono stati proposti come indicativi: temperatura corporea inferiore ai 35 °C, deficit di basi superiore ai 14 mmEq/L e presenza di coagulopatia (Morris et al.); ipotensione (pressione sistolica < 70 mmHg), pH inferiore a 7,10, temperatura inferiore a 34 °C e valore di ISS (Injury Severity Score, punteggio clinico utilizzato per valutare la gravità del trauma) di almeno 25. Johnson et al. propongono un pH inferiore a 7,30, la trasfusione di un numero di unità di globuli rossi maggiore di 10 con perdita volemica stimata di 4 L e una temperatura corporea inferiore ai 35 °C.

Il primo obiettivo della DCS è il controllo attivo dell'emorragia, seguito dalle manovre atte a limitare la contaminazione peritoneale e la chiusura temporanea dell'addome. Il *packing* con pezze laparotomiche è la tecnica di scelta nei sanguinamenti venosi o a nappo. Le lesioni arteriose devono essere invece controllate al momento della prima esplorazione, prima del *packing*, con legatura diretta, sutura o con il confezionamento di shunt, qualora la legatura comporti un'ischemia organica non tollerabile. Alla contaminazione si provvede durante il primo tempo con l'impiego di *stapler*, sutura diretta o semplice clampaggio.

Da ultimo viene confezionata la chiusura temporanea dell'addome

senza sintesi fasciale, così da mantenere coperti i visceri, ottenere il controllo dei fluidi trasudati o essudati, mantenere un'adeguata IAP e favorire la successiva chiusura definitiva.

Dopo il trattamento operativo, prioritaria è la stabilizzazione dell'assetto fisiologico mediante il ripristino della normotermia, il sostegno cardiocircolatorio con infusione di fluidi e sangue, impiego di inotropi e altre terapie farmacologiche, la correzione della coagulopatia residua, il supporto ventilatorio e della funzionalità renale.

Non vi sono dati scientifici circa il *timing* ottimale per la revisione della cavità peritoneale, che dovrebbe essere effettuata a paziente completamente stabilizzato e una volta estinta la triade letale. È però dimostrato che i tassi di morbidità e mortalità aumentano quando il tempo intercorso tra il *damage control* e la revisione supera le 72 ore. Un *second look* precoce si rende necessario se persistono i segni di emorragia in atto (trasfusione di più di 10 unità di globuli rossi o più di 2 unità orarie, nell'immediato periodo postoperatorio), in caso di acidosi non correggibile o ACS. L'obiettivo della revisione programmata è effettuare il tempo ricostruttivo con il confezionamento delle anastomosi e di una enterostomia (se indicato) e sinterizzare la fascia quando possibile.

## Trauma epatico

Il fegato è l'organo parenchimale più frequentemente interessato in corso di trauma dell'addome; circa l'80% dei traumi epatici colpisce soggetti di sesso maschile, di età compresa tra i 20 e i 40 anni. La mortalità per il trauma del fegato varia dal 6 al 50% ed è in relazione alla gravità della lesione e alla presenza di altre rotture o lacerazioni, spesso associate, di visceri addominali o di organi toracici. Altri fattori che significativamente incidono sulla mortalità del trauma epatico sono: l'intervallo di tempo intercorso tra l'evento traumatico e il trasporto presso un centro specializzato, la rapidità nella diagnosi, la competenza e l'esperienza dell'équipe chirurgica nel trattamento delle lesioni epatiche e delle complicanze precoci e tardive che ne possono derivare.

## Eziopatogenesi

Si distinguono due meccanismi lesivi: il trauma chiuso (conseguenza di incidenti della strada, di attività sportive, di colluttazioni) e il trauma penetrante (ferite da arma bianca o da arma da fuoco); sono anche state descritte rotture spontanee del fegato associate a malattie infettive virali (infezione da EBV) o patologie ematologiche. Il più

comune meccanismo traumatico è rappresentato dall'energia meccanico-cinetica legata all'impatto: una violenta compressione dei quadranti addominali superiori contro il volante dell'auto o contro il manubrio di un motociclo o di una bicicletta è responsabile della maggior parte dei traumi stradali chiusi (Fig. 34.10).

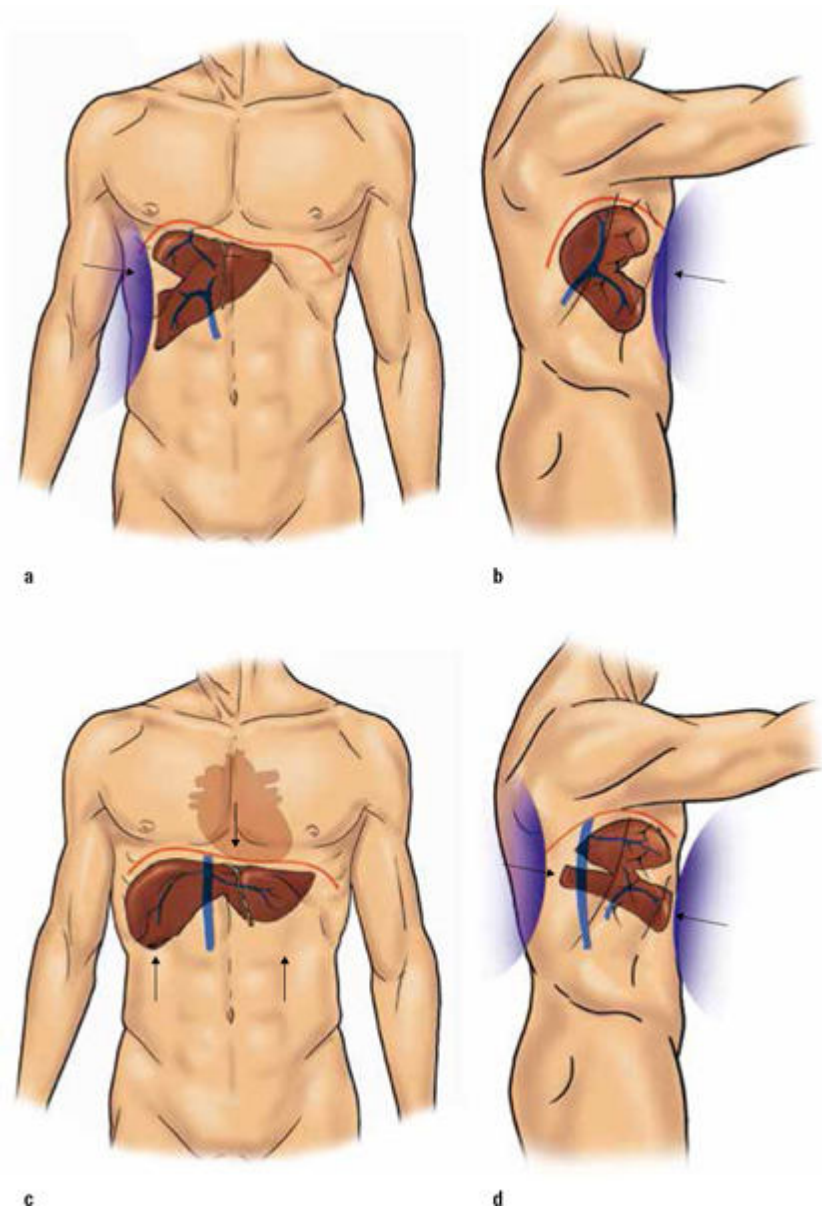


**Fig. 34.10.** Meccanismi d'azione dell'evento traumatico chiuso in relazione alla tipologia di lesione epatica.



La pressione esercitata dall'agente contusivo provoca uno "scoppio" del parenchima epatico che determina la rottura dei dotti biliari e dei piccoli vasi arteriosi e venosi, con conseguente stravaso emorragico intraparenchimale e successivamente endoaddominale. Più raramente, la brusca decelerazione del veicolo contro un ostacolo può provocare una lesione da strappamento delle vene sovraepatiche, ovvero delle strutture dell'ilo epatico. Nelle fasi precoci, tuttavia, l'emoperitoneo risulta spesso di difficile riconoscimento; infatti, la maggior parte dei traumi chiusi si manifesta nell'ambito di politraumi complessi, in cui prevalgono i segni e i sintomi legati a lesioni di altre sedi. La maggior parte dei traumi epatici (più dell'85%) interessa i segmenti V, VI, VII e VIII a causa dell'impatto del fegato sulle coste fratturate, sulle vertebre e sulla parete posteriore dell'addome. Una compressione improvvisa sull'emitorace destro può trasmettere energia attraverso il diaframma, causando una lesione della cupola epatica; un urto con energia cinetica trasversale o longitudinale, inoltre, può arrivare a disinserire completamente il fegato dai suoi legamenti di fissaggio.

Il trauma chiuso può determinare la lesione della capsula di Glisson con una o più fissurazioni irregolari di varia estensione e profondità nel parenchima epatico (Fig. 34.11).



**Fig. 34.11.** Lacerazioni epatiche della faccia superiore (a) e della regione pericolecistica (b).

Se la lesione interessa vasi di grosso calibro si può riscontrare la presenza di parenchima epatico non vitale, sia ischemico sia cianotico. Possono inoltre prodursi contusioni, ematomi sottocapsulari o intraepatici, lacerazioni vascolari e dell'albero biliare, extraepatiche o intraparenchimali (Tab. 34.3). Qualora si verifichi quest'ultima evenienza, in caso di emorragia digestiva di cui non si riconosca la fonte, occorre considerare il possibile instaurarsi di emobilia. Quando la lacerazione del parenchima risparmia la capsula di Glisson, con conseguente formazione di vasti ematomi, questi presentano un



decorso differente in base alla localizzazione e al rifornimento: quelli riforniti da vasi ad alto flusso possono rompersi in un secondo tempo qualora siano localizzati in sede sottocapsulare, ovvero evolvere espandendosi se situati in sede intraparenchimale.

**Tab. 34.3.** Classificazione delle lesioni epatiche secondo il criterio morfologico\*.

| Grado | Tipo di lesione | Descrizione                                                                                                                                                 | AIS-90 |
|-------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| I     | Ematoma         | Sottocapsulare < 10% della superficie                                                                                                                       | 2      |
|       | Lacerazione     | Incisione capsulare < 1 cm di profondità parenchimale                                                                                                       | 2      |
| II    | Ematoma         | Sottocapsulare, 10-50% della superficie; intraparenchimale < 10 cm di diametro                                                                              | 2      |
|       | Lacerazione     | Incisione capsulare di 1-3 cm di profondità parenchimale, < 10 cm in lunghezza                                                                              | 2      |
| III   | Ematoma         | Sottocapsulare, > 50% della superficie o in espansione; rottura di ematoma sottocapsulare o parenchimale; ematoma intraparenchimale > 10 cm o in espansione | 3      |
|       | Lacerazione     | > 3 cm di profondità parenchimale                                                                                                                           | 3      |
| IV    | Lacerazione     | Sovvertimento parenchimale del 25-75% di un lobo o 1-3 segmenti di un singolo lobo                                                                          | 4      |
| V     | Lacerazione     | Sovvertimento parenchimale > 75% di un lobo o > 3 segmenti in un singolo lobo                                                                               | 5      |
|       | Vascolare       | Lesione di vene iuxtaepatiche                                                                                                                               | 5      |
|       |                 | Avulsione epatica                                                                                                                                           | 6      |

\*Proposta dall'Organ Injury Scaling Committee dell'American Association for the Surgery of Trauma (AAST).

AIS-90: Abbreviated Injury Scale.

Con lo stesso meccanismo, la rottura di dotti biliari può dare origine a raccolte biliari intraparenchimali: le vie biliari sono comunque interessate in misura minore in caso di trauma epatico chiuso.

Risultano al contrario più frequentemente associate a lacerazioni del parenchima epatico in caso di lesioni penetranti (per es. ferite da arma bianca o da fuoco) o di incidenti di varia natura (per es. complicanze di indagini invasive).

Le ferite da arma da fuoco provocano solitamente un maggiore danno epatico rispetto alle ferite da arma da taglio. La devitalizzazione del parenchima epatico avviene con maggiore estensione qualora il proiettile o il tagliente sezioni le strutture dell'ilo epatico o le vene sovraepatiche. I traumi epatici con sezione delle vene sovraepatiche e della vena cava iuxtaepatica condizionano un quadro di particolare gravità, talora di notevole difficoltà chirurgica e quindi a prognosi infausta. La grave emorragia che ne deriva può presentarsi a distanza di tempo dall'evento traumatizzante: quando il paziente è in posizione supina, la compressione sulle vene, provocata dal peso del fegato, può tamponare e mascherare temporaneamente l'emorragia. Alla laparotomia, la mobilizzazione anteriore del fegato darà origine a un imponente sanguinamento, che spesso risulta di difficile controllo.

### **Diagnostica clinica e strumentale**

La sintomatologia dei pazienti che hanno subito un trauma epatico può variare dal completo silenzio clinico allo stato di shock. Circa il 30% di essi presenta valori di pressione arteriosa nella norma; in alcuni il quadro clinico può peggiorare rapidamente in poche ore o in alcuni giorni. Questo avviene quando una raccolta, dapprima intraparenchimale, sviluppa una pressione sufficiente a rompere la capsula di Glisson e provocare un emoperitoneo o, meno frequentemente, se la rottura avviene nelle vie biliari, un'emobilia, come descritto in precedenza. Il fenomeno tipico dei traumi chiusi è quindi assimilabile alla rottura in due tempi di un ematoma, evenienza più frequente nei traumi splenici. Nei traumi chiusi è necessario, qualora le condizioni cliniche lo consentano, un'accurata anamnesi della natura, della sede anatomica, della direzione della forza di impatto e della posizione del corpo del paziente nel momento del contatto con l'agente lesivo. Devono quindi essere ricercate eventuali ecchimosi provocate dal trauma e, alla palpazione, la presenza di senso di tensione, dolore o difesa all'ipocondrio destro. Una radiografia del torace è necessaria per valutare eventuali fratture delle ultime coste che, per via indiretta, abbiano provocato una lacerazione del diaframma e del fegato sottostante. Nelle ferite da arma da fuoco, devono essere valutate la sede di entrata e la sede di uscita del proiettile, ricercando l'eventuale suo arresto all'interno del corpo.

La gestione in urgenza prevede l'attuazione di indagini di primo livello, come già esposto, mediante E-FAST, paracentesi e DPL. Se tale



procedura dà esito a fuoriuscita di sangue, il paziente deve essere preparato immediatamente per l'intervento chirurgico.

Qualora il paziente si mantenga emodinamicamente stabile, si rende utile la prosecuzione delle indagini diagnostiche alla ricerca della sede della lesione vascolare e/o biliare. La TC consente la loro corretta identificazione e classificazione secondo la scala dell'American Association for the Surgery of Trauma o AAST (Tab. 34.3; Fig. 34.12), con una sensibilità compresa tra il 97 e il 99%, oltre al monitoraggio di lesioni potenzialmente evolutive; il follow-up può di fatto mostrare la risoluzione o l'insorgenza di complicanze (necrosi, raccolte biliari, ascessi) (Tab. 34.4). Inoltre, nel paziente politraumatizzato, permette la valutazione, con un unico esame, di eventuali lesioni retroperitoneali, della pelvi, del polmone e dell'encefalo.

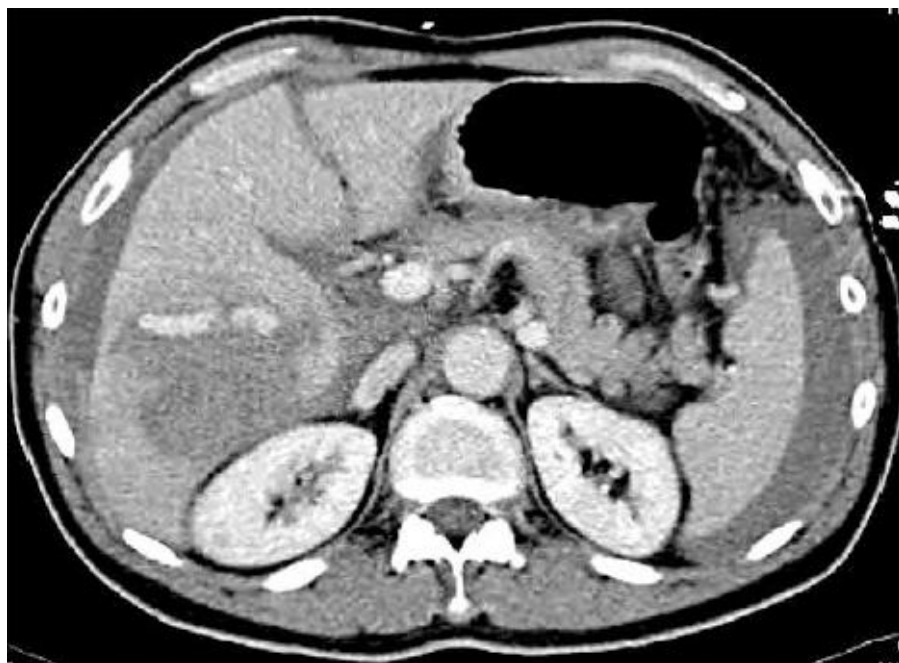


**Fig. 34.12.** Scansione trasversale TC che evidenzia ematoma intraepatico.

**Tab. 34.4.** Principali complicanze del trauma epatico.

#### **Terapia di complicanza**

Embolizzazione (20-30%) selettiva in corso di angiografia

Sangue di provenienza arteriosa nel sistema biliare

Ittero, dolore, melena

Biliatemia

Biliatemia: fistola endoscopica e stent biliare

Bile che fuoriesce dai dotti ed è drenata dalle vene sovraepatiche

Ittero, moderata alterazione enzimatica

Embolizzazione (0,5-3%) in corso di angiografia

Asceaglie peripartum epatica (0,5-20%)

ERCP ed interventi steo-oleodocica

Cisti epatica e cisti appiccicate alla membrana (anche per via laparoscopica)

Anoressia, dolore gravativo, ittero, calo ponderale

La cisti epatica può dar luogo ad ascessi, embolia, rottura spontanea

ERCP (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography): colangiopancreatografia retrograda endoscopica.

L'arteriografia selettiva epatica è indicata per la ricerca di lesioni arteriose intraparenchimali, che talora possono essere embolizzate a scopo terapeutico nella stessa seduta (Fig. 34.13).



**Fig. 34.13.** Arteriografia epatica con reperto di spandimento ematico attivo (sospetta fistola arteriovenosa) in esiti di trauma epatico.

Una scintigrafia epatobiliare sequenziale con acido idrossiiminodiacetico (Hydroxy Iminodiacetic Acid, HIDA) può evidenziare una lesione dell'albero biliare; tuttavia, nella maggior parte dei casi di trauma epatico, l'emergenza della situazione clinica non consente

l'esecuzione di queste indagini diagnostiche.

In caso di ferita da arma da fuoco trapassante, trova indicazione la laparotomia esplorativa: sulla base dell'osservazione dei punti di entrata e di uscita di un proiettile, infatti, non si può valutare la presenza e la gravità del danno intraepatico. Al contrario, in caso di ferita da taglio si può attendere ed eseguire le indagini descritte qualora i parametri cardiocircolatori siano stabili, mantenendo il paziente sotto stretto monitoraggio.

## Terapia

Grazie alle acquisizioni circa la fisiopatologia del trauma e gli effetti e i rischi del trattamento laparotomico, la prospettiva terapeutica si è modificata nel corso degli anni: l'atteggiamento interventistico di principio è stato progressivamente sostituito da quello conservativo (Fig. 34.14).

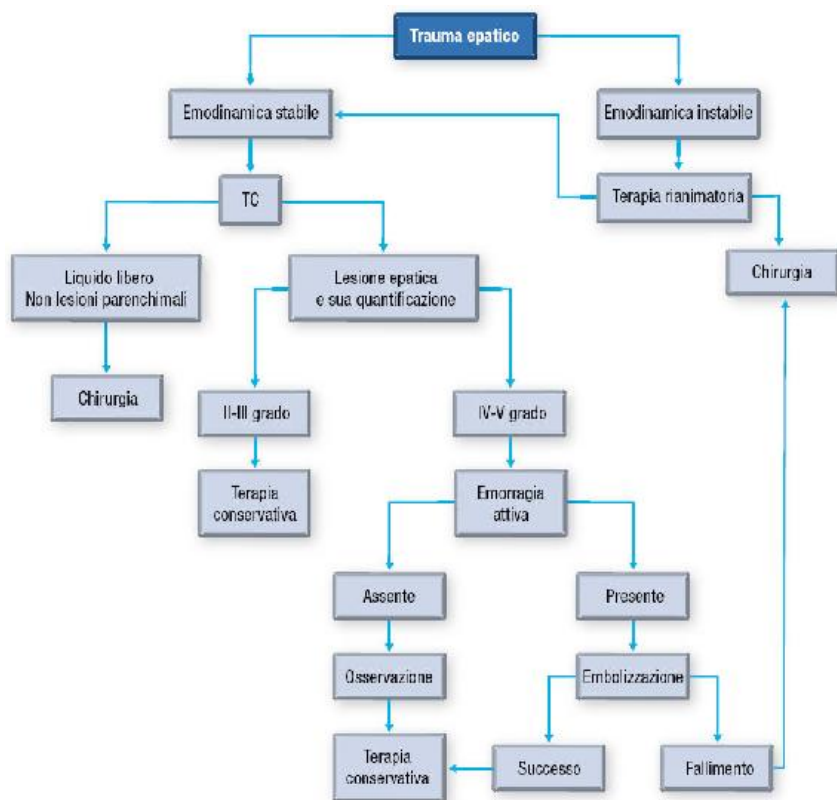


**Fig. 34.14.** Protocollo diagnostico e terapeutico del paziente con trauma epatico.

La terapia conservativa, previa acquisizione di un preciso e completo bilancio lesionale, è indicata nei pazienti emodinamicamente stabili all'arrivo in Pronto Soccorso, ovvero in quelli in cui tale condizione sia rapidamente raggiunta e

Mantenuta con l'infusione di un volume di sangue non superiore alle due unità. Viene riportato un tasso di insuccesso della terapia non operativa intorno al 7,5%, che tuttavia non è necessariamente correlato al grado della lesione epatica, benché vi sia una tendenza delle lesioni di grado superiore al III a presentare un'evoluzione che richiede un rapido adattamento terapeutico. I pazienti con trauma di grado I-III (80%) possono dunque essere ricoverati in reparto, mentre quelli con trauma di grado IV-V devono essere monitorati in terapia intensiva per le prime 48 ore. Il riscontro di *blushing* all'esame TC, in presenza di emodinamica stabile, è un'indicazione all'embolizzazione per via angiografica.

La comparsa di instabilità emodinamica o di segni di irritazione peritoneale si presenta nella maggior parte dei casi entro poche ore, così come un maggior fabbisogno di apporto infusionale e trasfusionale si correla a un più alto indice di insuccesso della terapia conservativa.

Nella maggior parte dei casi le complicanze legate alla terapia conservativa vengono trattate per via percutanea e l'eventuale necessità di procedure chirurgiche, preferibilmente per via laparoscopica, è differibile fino ad avvenuto ripristino dell'omeostasi.

Entro 2-5 giorni dal trauma si può instaurare una SIRS, che per sua natura mima uno stato settico con febbre, tachicardia, leucocitosi, ileo paralitico e lieve ipotensione, legata alla produzione di citochine, chemochine e sostanze proinfiammatorie da parte dei macrofagi presenti nel tessuto epatico devitalizzato. Esse evocano il sequestro di neutrofili e inducono il danno ossidativo sul parenchima. La toilette con la rimozione di sangue e bile dal cavo peritoneale estingue la reazione.

Non vi sono linee guida codificate che indichino quando abbandonare l'approccio conservativo. Il *timing* di un'eventuale procedura chirurgica è sempre dipendente dalla fisiologia del paziente e dalla reattività nel momento clinico. Peraltro vi sono condizioni in cui l'intervento chirurgico rimane la terapia di prima scelta.

La classificazione di Calne (Tab. 34.5) offre le coordinate per orientare la scelta terapeutica chirurgica.

**Tab. 34.5.** Classificazione di Calne del trauma epatico.

**Grado I** della capsula; arresto spontaneo dell'emorragia

**Grado II** parenchimale più profonda in cui la semplice sutura assicura l'emostasi

**Grado III** profonda con grave emorragia da arterie e/o vene intraepatiche; grave shock emorragico

**Grado IV** con associata lesione cavale o delle vene sovraepatiche (Pringle inefficace) (Fig. 34.16)

La strategia è guidata dalla necessità di eseguire un'emostasi efficace e di asportare il tessuto epatico devitalizzato; la conoscenza dell'anatomia chirurgica del fegato è indispensabile per attuare la terapia definitiva.

La via di aggressione chirurgica prevede un'ampia laparotomia mediana xifopubica: tale accesso consente di trattare eventuali altre lesioni associate dei visceri addominali. Un'incisione sottocostale bilaterale dà una visione più ampia, ma può essere utilizzata solo nella certezza che il trauma sia confinato al fegato o alla loggia sovramesocolica. In caso di sospetta lesione delle vene sovraepatiche o della vena cava, si deve eseguire una toraco-freno-laparotomia che consente un efficace controllo della vena cava. Nel 50% dei casi, le ferite epatiche non presentano sanguinamento attivo al momento dell'esplorazione chirurgica, soprattutto se il paziente ha bassi valori di pressione arteriosa. Voluminosi coaguli e sangue libero in addome devono essere evacuati per ottenere una visione

completa del campo chirurgico. Una temporanea emostasi di piccole emorragie provenienti dalla trancia fratturata si può ottenere con una compressione manuale del parenchima; in caso di emorragie più consistenti è consigliabile eseguire l'occlusione dell'ilo epatico mediante la manovra di Pringle ([Fig. 34.15](#)).

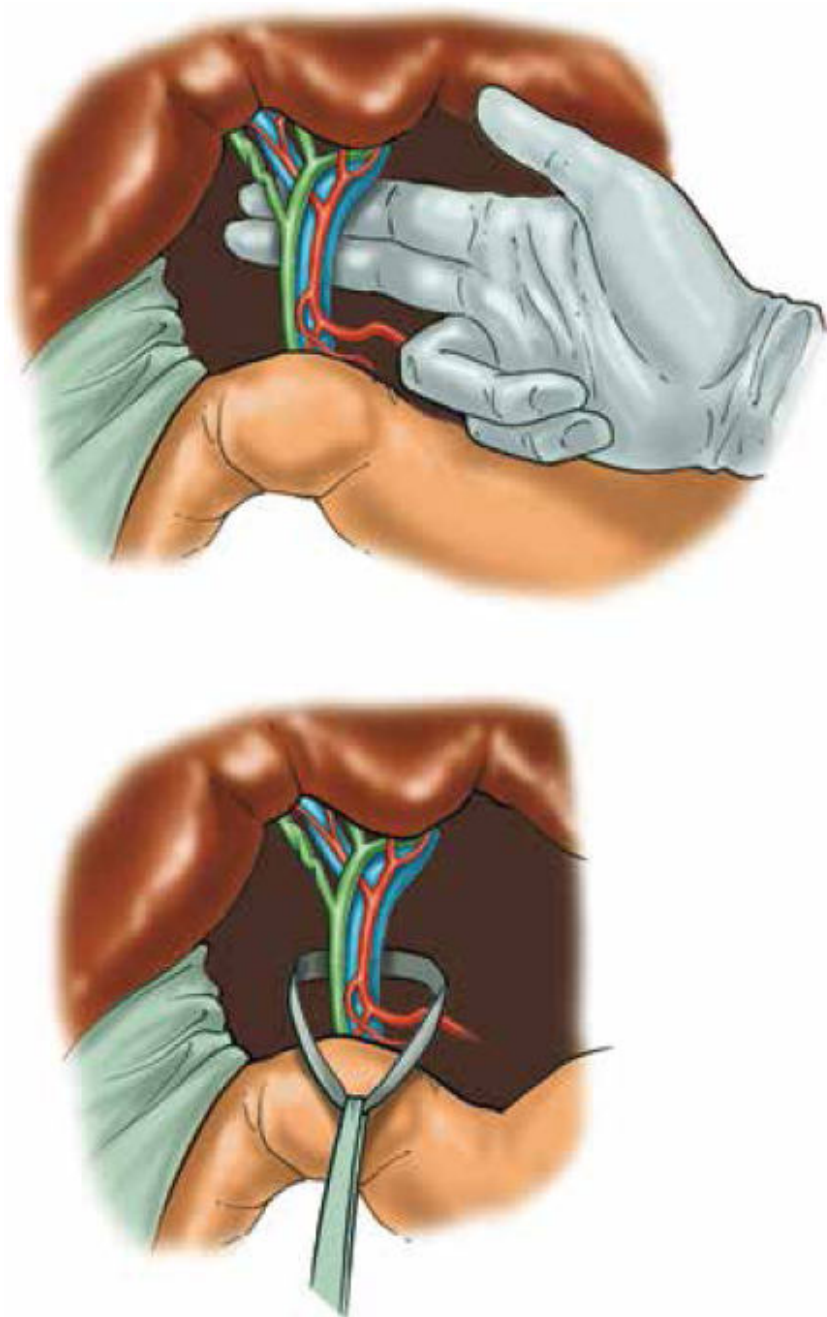


**Fig. 34.15.** Isolamento e clampaggio dell'ilo epatico (manovra di Pringle).

Nel sospetto di una disinserzione delle vene sovraepatiche dalla vena cava, deve essere eseguita la toraco-freno-laparotomia per clampare la vena cava inferiore, al di sopra del diaframma. Queste manovre, quando efficaci, possono lasciare il tempo necessario per una valutazione più accurata del danno epatico e per la scelta della tecnica di emostasi da adottare.

Esse devono essere eseguite con sicurezza e celerità, anche per rendere più efficace la terapia infusionale di pertinenza anestesiológica.

Il tamponamento temporaneo con larghe falde di garza (*packing*) (Fig. 34.16) è un metodo per ottenere un'emostasi efficace in particolari condizioni di emergenza: quando le usuali manovre per arrestare l'emorragia, compresa la legatura dell'arteria epatica, si siano dimostrate insufficienti; quando un rapido deterioramento delle condizioni cliniche del paziente non permetta l'esecuzione di una resezione epatica maggiore; infine, quando il paziente sia ricoverato presso un centro non attrezzato per interventi di chirurgia epatica maggiore. È da ricordare che durante questi interventi una profusa perdita ematica, controllata con numerose emotrasfusioni, può condizionare la comparsa di coagulopatia diffusa con sanguinamento inarrestabile di tutto il campo chirurgico, senza che si possa più riconoscere la sede effettiva delle lesioni vascolari. Anche in questo caso, un tamponamento temporaneo con garze può far guadagnare del tempo prezioso per provvedere a ristabilire i parametri vitali e quindi, in un secondo tempo, effettuare l'emostasi definitiva.

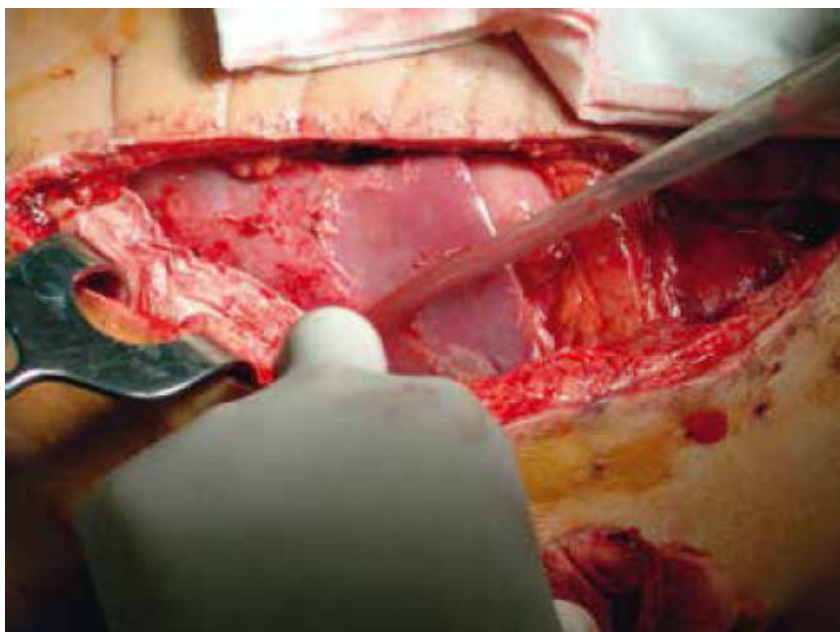


**Fig. 34.16.** *Packing* per trauma epatico con lacerazione delle vene sovraepatiche.

La tecnica di tamponamento temporaneo deve avere le seguenti caratteristiche: il tamponamento deve essere sicuro ed efficace; la compressione non deve ostacolare il ritorno venoso alla vena cava; il paziente deve essere ricoverato in reparto di chirurgia intensiva con ogni possibile terapia di supporto, in ventilazione assistita e sotto copertura antibiotica.

Le garze devono essere rimosse in 48-72 ore con un secondo intervento



chirurgico atto a riparare in maniera definitiva la causa di emorragia. In circa il 40% dei pazienti trattati con questa tecnica, si osserva la comparsa di un ascesso subfrenico nel periodo postoperatorio.

Lesioni di grado I devono essere riparate con sutura diretta del parenchima epatico o con interposizione di spugne coagulanti o colle di fibrina (Fig. 34.17). Il decorso postoperatorio è, in genere, favorevole e senza complicanze.

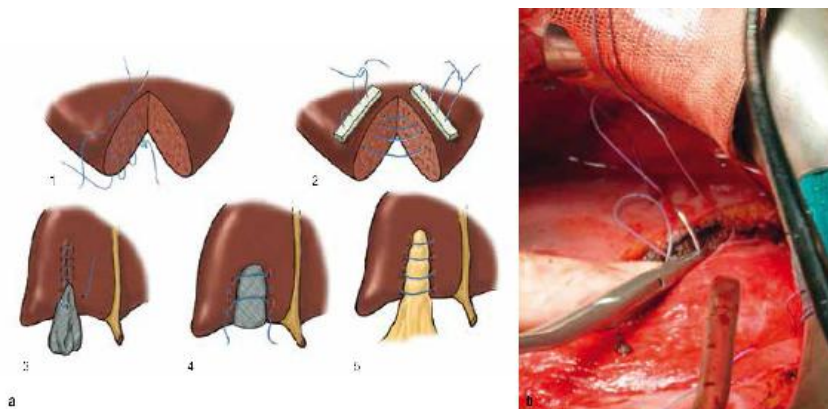


**Fig. 34.17.** (a) Tecniche di emostasi delle lesioni del parenchima epatico. (1) Sutura con punti a materasso; (2) avvicinamento del parenchima con strisce di teflon; (3, 4) interposizione di spugna di materiale coagulante; (5) interposizione di lembo omentale. (b) Sutura con punti a materasso per emostasi di lesione del parenchima epatico.

Lesioni di grado II e di grado III possono richiedere *resezioni segmentarie* o “atipiche” con legatura diretta intraparenchimale dei vasi sezionati.

Il parenchima devitalizzato deve essere asportato in entrambi i casi per evitare l'insorgenza di necrosi epatiche e quindi di ascessi, nel periodo postoperatorio (Fig. 34.18). Dopo ampie demolizioni epatiche, le emorragie della trancia di sezione possono essere controllate con l'apposizione di alcuni larghi punti a materasso in materiale riassorbibile, eventualmente combinati con il supporto di strisce di Teflon per evitare di lacerare il parenchima epatico.



**Fig. 34.18.** Asportazione di parenchima devitalizzato.

In presenza di emorragia inarrestabile o proveniente da una lesione arteriosa in prossimità dell'ilo, può rendersi necessaria la legatura dell'arteria epatica comune, manovra che però espone, in modo imprevedibile, al rischio di necrosi epatica nel periodo postoperatorio. A prescindere dal tipo di intervento adottato, il campo operatorio deve essere ampiamente drenato all'esterno con un numero appropriato di drenaggi posizionati in zone a rischio per raccolte ematiche (trancia di resezione epatica, area sottoepatica e subfrenica, pelvi).

Le lesioni centrali del fegato di grado superiore al III possono essere associate a lacerazioni di una delle vene sovraepatiche o della vena cava inferiore retroepatica.

Questo evento pone grossi problemi tecnici ed è gravato da altissima mortalità. L'accesso chirurgico a quest'area è complesso; la scelta di mobilizzare il fegato lussandolo medialmente può comportare un'emorragia imponente e non controllabile, venendo meno l'effetto emostatico temporaneo attuato dal peso del fegato sulle strutture venose sezionate. Anche l'accesso transparenchimale diretto alla vena cava è il più delle volte infruttuoso.

La tecnica proposta in queste gravi lacerazioni venose è quella dello shunt atrio-cavale (Fig. 34.19). Tramite toraco-freno-laparotomia si posiziona un lungo catetere nella vena cava inferiore attraverso l'auricola di destra e il catetere viene fatto proseguire sino alla cava sottoepatica; un foro laterale consente la fuoriuscita di sangue nell'atrio. Posizionato lo shunt intracavale, si procede alla ricerca e alla sutura della lacerazione epatica con approccio transparenchimale.



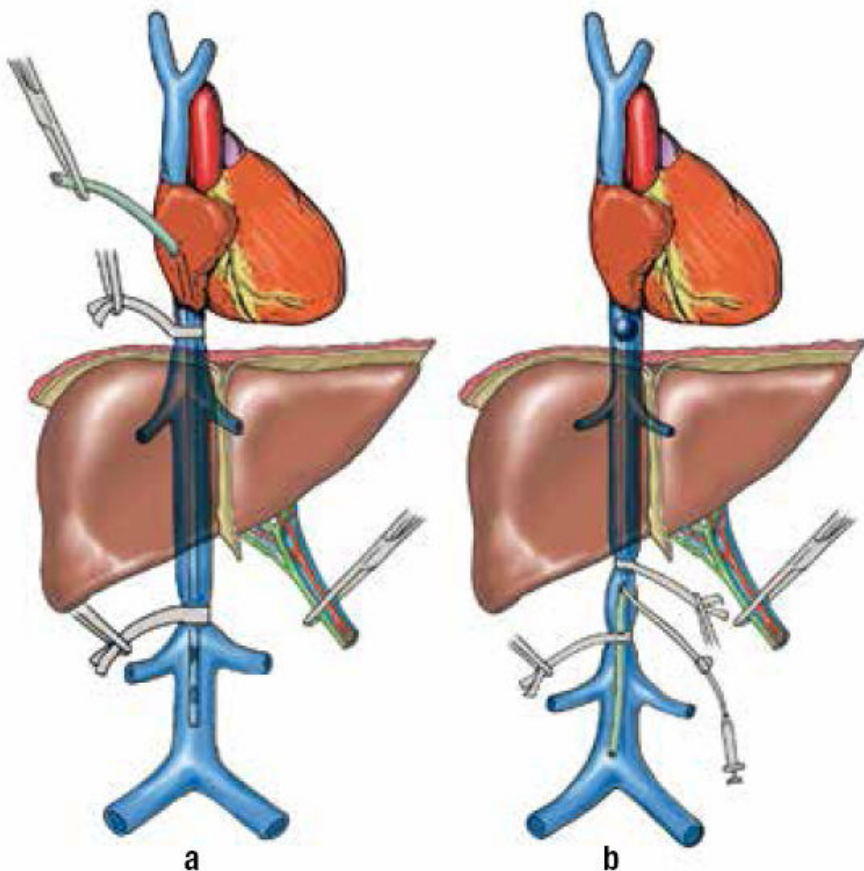


**Fig. 34.19.** Shunt atrio-cavale. (a) Posizionamento di catetere attraverso l'atrio destro; (b) posizionamento di catetere a palloncino introdotto nella cava sottoepatica con palloncino gonfiato nella cava sovraepatica.

## Rottura della milza

Le rotture spleniche non sempre sono la conseguenza di un trauma: esse infatti possono anche essere iatrogene o spontanee. Si definiscono rotture non traumatiche della milza o propriamente spontanee quelle che avvengono in un organo affetto da alterazioni patologiche o da aumento delle dimensioni (splenomegalia).

Le condizioni più frequenti di danno iatrogeno si verificano durante gli interventi chirurgici nell'addome superiore (chirurgia dello stomaco, dell'esofago addominale, pancreasectomia distale, emicolectomia sinistra, nefrectomia sinistra, surrenalectomia sinistra ed epatectomia sinistra). Queste lesioni sono dovute all'azione diretta di divaricatori e retrattori sull'organo o, più spesso, a trazione accidentale sui legamenti gastrosplenico o splenocolico, con

conseguenti lacerazioni capsulari, generalmente di limitata estensione e gravità. Il puntato splenico (percutaneo o laparoscopico) e la splenoportografia sono frequentemente causa di lesioni spleniche iatrogene.

Il 20% delle splenectomie viene eseguito in seguito a lesioni iatrogene (*splenectomia di necessità* o, talora, *di convenienza* per facilitare il completamento di una procedura chirurgica).

La mortalità e la morbilità per tali lesioni sono elevate: rispettivamente il 12 e 26%.

## Traumi splenici

La milza è l'organo più frequentemente colpito nei traumi toracoaddominali, sebbene sia situato in sede profonda e sia relativamente ben protetto dalle ultime coste dell'emitorace sinistro. Un trauma di notevole entità diretto sulle ultime coste a sinistra, sull'ipocondrio e sul fianco sinistro può determinare la rottura splenica con meccanismo *diretto* oppure provocare lacerazioni a livello ilare o parailare con meccanismo *indiretto* per trazione violenta del peduncolo o dei legamenti.

La rottura della milza ([Fig. 34.20](#)) può essere causata anche da una ferita penetrante (proiettile, arma bianca). La vulnerabilità della milza è determinata dalla sua fragilità, dalla sua ricca vascolarizzazione, dalla connessione ai vari legamenti che le trasmettono sollecitazioni provenienti da altri organi e dalla presenza di un lungo peduncolo vascolare (arteria e vena lienali).

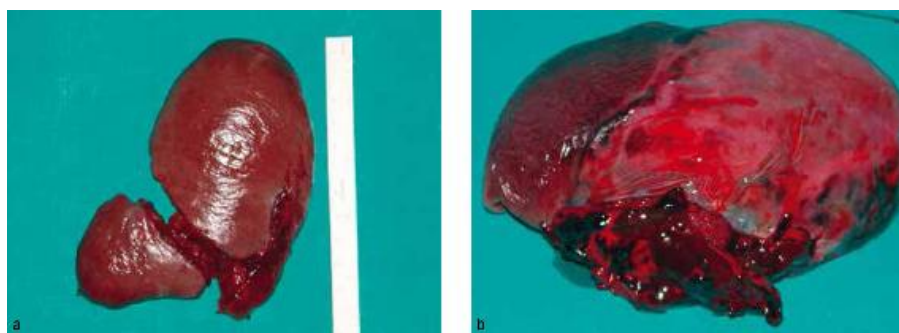


**Fig. 34.20.** (a) Rottura completa di milza; (b) lacerazione capsulare che interessa i vasi trabecolari.

La rottura della milza può essere isolata o associata a lesioni di altri organi addominali; in questa evenienza la mortalità è elevata (10-20%). Nel caso in cui la lesione sia limitata alla sola milza la mortalità è del 4%.

La **Tabella 34.6** riporta la recente classificazione delle lesioni secondo il criterio morfologico.

**Tab. 34.6.** Classificazione delle lesioni spleniche secondo il criterio morfologico\*.

| Grado | Tipo di lesione | Descrizione                                                                                                                                                     | AIS-90 |
|-------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| I     | Ematoma         | Sottocapsulare, < 10% della superficie                                                                                                                          | 2      |
|       | Lacerazione     | Incisione capsulare, < 1 cm di profondità parenchimale                                                                                                          | 2      |
| II    | Ematoma         | Sottocapsulare, 10-15% della superficie; intraparenchimale, < 5 cm di diametro                                                                                  | 2      |
|       | Lacerazione     | Incisione capsulare, 1-3 cm di profondità parenchimale che non coinvolge i vasi trabecolari                                                                     | 2      |
| III   | Ematoma         | Sottocapsulare, > 50% della superficie o in espansione; rottura di ematoma sottocapsulare o parenchimale; ematoma intraparenchimale $\geq$ 5 cm o in espansione | 3      |
|       | Lacerazione     | > 3 cm di profondità parenchimale o coinvolgente i vasi trabecolari                                                                                             | 3      |
| IV    | Lacerazione     | Lacerazione coinvolgente i vasi segmentari o ilari condizionante devascolarizzazione maggiore (> 25% della milza)                                               | 4      |
| V     | Lacerazione     | Rottura completa di milza                                                                                                                                       | 5      |
|       | Vascolare       | Lesione vascolare ilare con devascolarizzazione della milza                                                                                                     | 5      |

\*Proposta dall'Organ Injury Scaling Committee dell'American Association for the Surgery of Trauma (AAST).

AIS-90: Abbreviated Injury Scale.

Le cause più comuni di *lesioni traumatiche* della milza sono gli incidenti della strada (45%); seguono con minore frequenza gli

infortuni sul lavoro (12%), quindi i traumi sportivi, domestici e bellici. Un cenno particolare merita la rottura della milza “in due tempi”, ovvero quando si verifica un intervallo di tempo convenzionalmente prolungato (più di 48 ore e comunque meno di 2 settimane) tra il trauma e l’evidenza clinica della lesione. Alcuni autori ritengono che la rottura in due tempi sia prevalentemente dovuta a un ritardo diagnostico; la sua incidenza è del 15-30%. L’emorragia avviene quando l’ematoma sottocapsulare si estende sino a determinare l’improvvisa rottura della capsula splenica con conseguente emoperitoneo.

## Diagnosi

Quando le condizioni emodinamiche del paziente sono stabili, è possibile precisare la sede del sanguinamento e la gravità delle lesioni parenchimali mediante indagini non invasive quali l’ecografia, la scintigrafia e la TC con mezzo di contrasto (**Fig. 34.21**), per l’acquisizione di un bilancio lesionale completo. Questo consentirà l’inquadramento del danno secondo la scala AAST e la quantificazione dell’emoperitoneo, da lieve ad abbondante, a seconda della presenza di una falda limitata subfrenica, oppure periepatica (configurando un emoperitoneo di modesta entità), fino all’interessamento del cavo di Douglas.

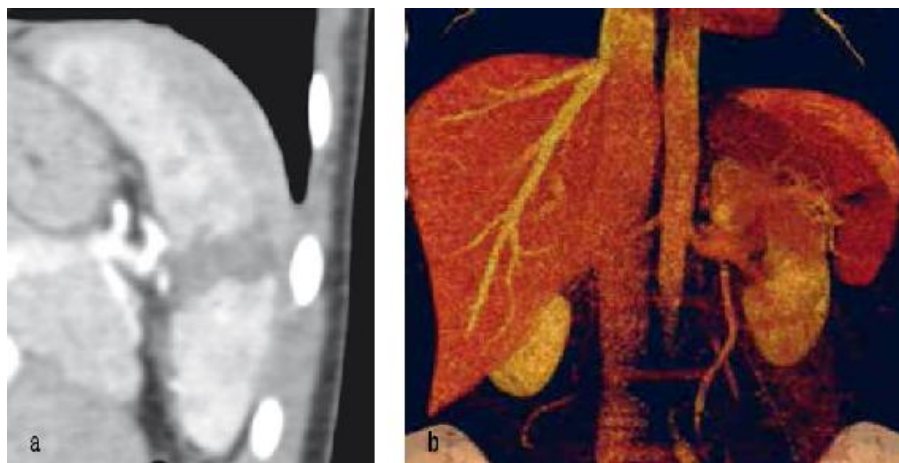


**Fig. 34.21.** Rottura completa di milza. (a) TC dell’addome con ricostruzione coronale; (b) ricostruzione *volume rendering*.

In caso di instabilità emodinamica, l’esame di prima scelta rimane l’E-FAST, come già descritto, che visualizza il versamento perisplenico e permette l’esplorazione del viscere identificando disomogeneità ecostrutturali. In presenza di emoperitoneo riscontrabile

all'ultrasonografia, ovvero di segni clinici di risentimento peritoneale, si deve procedere al trattamento chirurgico in regime d'urgenza.

## Terapia

È possibile adottare una terapia conservativa qualora il paziente sia emodinamicamente stabile e non presenti segni clinici di irritazione peritoneale, che sottendano a una lesione evolutiva o a una compromissione organica grave, controllabile solo chirurgicamente. Gli ematomi sottocapsulari estesi e le lesioni di grado maggiore rimangono comunque a rischio di rottura secondaria, con un'incidenza di ripresa del sanguinamento dell'8-10%.

L'osservazione clinica richiede uno stretto monitoraggio dell'ematocrito (ogni 4-6 ore per le prime 24 ore) e della risposta del paziente alla terapia istituita, al fine di individuare all'inizio un eventuale coinvolgimento sistemico (per es. caduta dell'ematocrito con circolo stabile) che indicherà la necessità di applicare nuove procedure diagnostiche (Fig. 34.22).

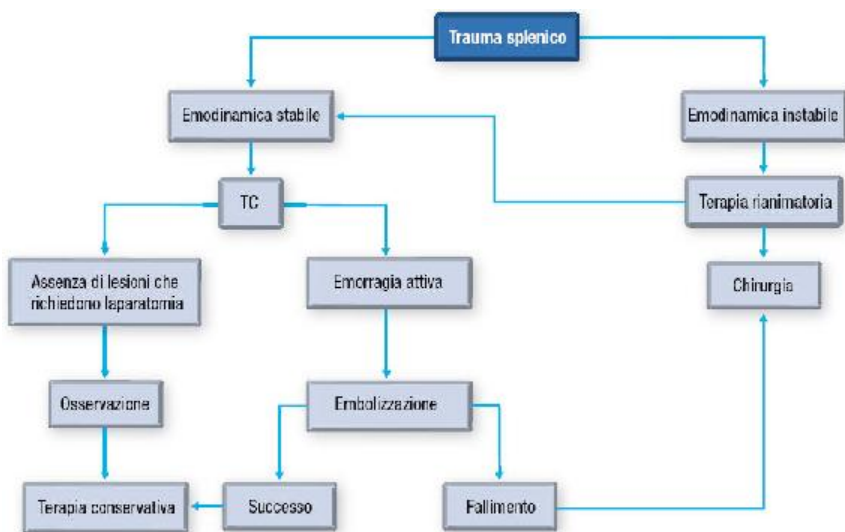


**Fig. 34.22.** Protocollo diagnostico e terapeutico del paziente con trauma splenico.

Il riscontro di *contrast blush* è un'indicazione all'angiografia e all'embolizzazione selettiva qualora le condizioni cliniche consentano l'attuazione di una procedura dispendiosa in termini di tempo. Il suo insuccesso è un'indicazione alla terapia operativa.

L'entità dell'aggressione chirurgica nelle emorragie spleniche ha subito un'evoluzione negli ultimi anni e tiene conto dell'anatomia chirurgica secondo la distribuzione dell'albero vascolare arterioso intrasplenico, che consente la distinzione in 3 segmenti. La possibilità di una resezione parziale rende dunque la splenectomia di principio non più indicata per tutti i tipi di lesione d'organo; la terapia chirurgica conservativa richiede tuttavia la costante stabilità emodinamica del paziente durante la procedura.

Al fine poi di preservare quanto più parenchima possibile, le lesioni superficiali possono avvalersi della semplice splenoraffia o del cuffiaggio. Una valida alternativa è l'apposizione di una maglia compressiva di polipropilene o acido

poliglicolico e di sostanze procoagulanti, applicabili anche con tecnica mininvasiva laparoscopica.

I traumi della milza comportano comunque nella maggioranza dei casi la splenectomia, intervento che assicura un'emostasi completa e duratura. Nello 0,5% dei pazienti sottoposti a splenectomia, sopraggiunge una sepsi fulminante che nell'80% dei casi conduce all'exitus, soprattutto in età pediatrica, dove questo intervento è gravato da un alto indice di complicanze e da una discreta mortalità.

### Traumi pancreatici

Le lesioni traumatiche del pancreas sono diventate relativamente frequenti in questi ultimi anni. Ferite dirette del pancreas erano presenti nell'1-2% dei pazienti sottoposti a laparotomia per trauma addominale negli anni tra il 1970 e il 1980; nel decennio successivo l'incidenza è salita al 9%. Il pancreas viene leso soprattutto in seguito a traumi chiusi dell'addome, ma può ovviamente subire insulti da ferite penetranti; il rapporto tra queste due modalità di lesione è di 3:1, variando ampiamente soprattutto in relazione alle diverse aree geografiche.

Poiché il pancreas è situato nel retroperitoneo, l'energia d'urto necessaria per provocare una frattura del parenchima è elevata. Ciò rende ragione del fatto che raramente il pancreas è l'unico organo interessato nell'evento traumatico. Spesso, infatti, altri organi endoaddominali possono risultare lesi, in misura variabile a seconda della modalità d'azione del trauma (Tab. 34.7).

Tab. 34.7. Incidenza delle lesioni associate a trauma pancreatico.

| Organo              |
|---------------------|
| Fegato              |
| Stomaco             |
| Strutture vascolari |
| Milza               |
| Rene                |
| Duodeno             |
| Colon               |
| Intestino tenue     |
| Coledoco            |
| Colecisti           |

La classificazione delle lesioni traumatiche pancreatiche secondo la scala AAST è riportata nella Tabella 34.8.

Tab. 34.8. Classificazione delle lesioni pancreatiche secondo il criterio morfologico\*.



| Grado | Tipo di lesione | Descrizione                                                     | AIS-90 |
|-------|-----------------|-----------------------------------------------------------------|--------|
| I     | Ematoma         | Contusione minore senza lesione duttale                         | 2      |
|       | Lacerazione     | Lacerazione superficiale senza lesione duttale                  | 2      |
| II    | Ematoma         | Contusione maggiore senza lesione duttale o perdita di tessuto  | 2      |
|       | Lacerazione     | Lacerazione maggiore senza lesione duttale o perdita di tessuto | 3      |
| III   | Lacerazione     | Transezione distale o lesione di parenchima e dotto             | 3      |
| IV    | Lacerazione     | Transezione prossimale o lesione di parenchima e dotto          | 4      |
| V     | Lacerazione     | Distruzione massiva della testa del pancreas                    | 5      |

\*Proposta dall'Organ Injury Scaling Committee dell'American Association for the Surgery of Trauma (AAST).

AIS-90: Abbreviated Injury Scale.

In presenza di una ferita addominale profonda che necessiti di una laparotomia esplorativa, è sempre opportuno estendere l'ispezione alla loggia pancreaticca. Le ferite pancreaticche hanno aspetto diverso in relazione all'agente lesivo e alla dinamica del trauma (da taglio, da punta, da arma da fuoco, da trauma contusivo); se non opportunamente trattate, esitano spesso in fistola o in pancreatite post-traumatica.

Le rotture del pancreas possono aggravare in modo considerevole alcuni traumi chiusi dell'addome; solitamente il meccanismo traumatico è di tipo diretto, per compressione del parenchima ghiandolare contro il piano osseo rappresentato dalla colonna vertebrale, fino alla sua rottura. Tale eventualità può verificarsi negli incidenti automobilistici, per l'urto dell'addome contro il volante e, nell'infanzia e nell'adolescenza, per l'accidentale caduta di grossi pesi sull'addome. La rottura può essere incompleta (sottocapsulare) o completa (Fig. 34.23). Nel primo caso può determinare l'insorgenza di una pseudocisti traumatica, mentre nella seconda evenienza si verifica lo spandimento di sangue e di succo pancreatico nel retroperitoneo e nel cavo peritoneale. Tale spandimento si associa occasionalmente all'attivazione degli enzimi pancreatici con il conseguente quadro

clinico di pancreatite acuta necrotico-emorragica. A volte, invece, si assiste alla formazione di un cospicuo versamento endoperitoneale, costituito unicamente da secreto pancreatico, in assenza dei sintomi clinici legati all'attivazione enzimatica.



**Fig. 34.23.** Necrosectomia della testa pancreatica per esiti di transezione della ghiandola.

## Diagnosi

Nel sospetto di lesione pancreatica, il dosaggio dell'amilasemia presenta sensibilità e specificità modeste; tende tuttavia ad aumentare progressivamente nei dosaggi a 3 ore dall'evento traumatico e nei successivi controlli seriati.

La diagnosi si fonda sulle scansioni TC, effettuate sia nell'immediato periodo post-trauma sia nei giorni successivi. L'entità del danno pancreatico viene suddivisa in 4 classi di gravità crescente:

- *classe I*: contusione pancreatica, senza rottura della capsula e senza lesione del dotto di Wirsung;
- *classe II*: lesione della capsula, ma non del dotto di Wirsung;
- *classe III*: grave lesione del parenchima con lesione del dotto principale;
- *classe IV*: trauma grave, combinato, di pancreas e duodeno.

La difficoltà diagnostica e le lesioni vascolari associate sono responsabili dell'elevata morbilità e mortalità. Il ritardo diagnostico è tipico nei casi di lesioni duttali, che spesso si complicano con una sepsi. Fondamentale è mantenere un elevato indice di sospetto sulla base della dinamica del trauma e in presenza di sintomi o segni ai quadranti addominali superiori, suggestivi di compromissione organica.

La posizione retroperitoneale dell'organo e l'ileo paralitico post-traumatico controindicano l'esecuzione di E-FAST e DPL per l'individuazione di lesioni pancreatiche.

In pazienti emodinamicamente stabili possono risultare indicati controlli TC seriati. La scarsa sensibilità dell'esame in caso di sola lesione duttale (43%) e l'assenza di riscontri significativi nelle prime 12 ore nel 20-40% dei casi non lo rendono tuttavia ottimale ([Tab. 34.9](#); [Fig. 34.24](#)).

**Tab. 34.9.** Reperti TC indicativi di lesione pancreatica.

- Dilatazione del dotto pancreatico
- Aumento volumetrico della ghiandola
- Ematoma pancreatico (area di ipodensità)
- Lacerazione (linea ipodensa)
- Presenza di falda liquida tra pancreas e vena splenica
- Ispessimento della fascia renale anteriore
- Versamento nello spazio pararenale anteriore e posteriore
- Ispessimento del mesocolon trasverso
- Versamento nella retrocavità degli epiploon



**Fig. 34.24.** Reperto TC di lesione pancreatica.

Il *gold standard* rimane dunque la colangiopancreatografia retrograda endoscopica (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography, ERCP) per l'identificazione preoperatoria delle lesioni duttali, con i rischi insiti nella procedura invasiva. Una valida e recente alternativa non invasiva è la RM.

## Terapia

La gestione terapeutica risulta complessa: il *timing* e l'aggressività chirurgica risentono infatti delle priorità di trattamento in base alle condizioni di stabilità emodinamica, all'entità delle lesioni associate e all'evoluitività delle lesioni pancreatiche stesse, stabilita tramite il monitoraggio clinico, il controllo bioumorale e l'imaging.

Le linee guida, tuttora valide, proposte dall'AAST per la terapia dei traumi pancreatici sono riportate nella [Tabella 34.10](#).

**Tab. 34.10.** Linee guida proposte dall'AAST per la terapia dei traumi pancreatici.

|          |                                                           |
|----------|-----------------------------------------------------------|
| Scalpo   | Il drenaggio ed emostasi                                  |
| Bandiera | La distale, sfinterotomia                                 |
| Bandiera | La distale, anastomosi secondo Roux, esclusione pilorica, |

sfinterotomia

**Procedure:** pancreasectomia intermedia, anastomosi secondo Roux, esclusione pilorica, sfinterotomia. Raramente procedura di Whipple

AAST: American Association for the Surgery of Trauma.

I pazienti emodinamicamente stabili con lesioni dal I al III grado possono essere candidati alla terapia conservativa e al posizionamento di uno stent per via endoscopica in caso di lesione duttale isolata. Nel paziente emodinamicamente stabile, da sottoporre a laparotomia per il controllo di lesioni associate, è indicato il posizionamento di drenaggi nella loggia pancreatico in presenza di lesioni di I e II grado. La raffia emostatica del parenchima sanguinante non risulta efficace, esponendo al rischio di sviluppare necrosi tissutale. In questi casi si impone dunque la legatura diretta dei vasi sanguinanti nel rispetto dell'anatomia locale e l'omentopessi.

Nelle lesioni di grado maggiore con coinvolgimento duttale o ampia distruzione del parenchima, la gestione chirurgica è diversa a seconda della localizzazione della lesione. Il trauma della coda viene trattato con resezione distale e chiusura del moncone. Le lesioni di II e III grado alla sinistra dei vasi mesenterici vengono trattate con una pancreasectomia distale, allo scopo di rimuovere il moncone caudale leso e allontanare la maggiore fonte di perdita di succo pancreatico. Nei casi di transezione completa sulla linea mediana le opzioni sono molteplici (Fig. 34.25).

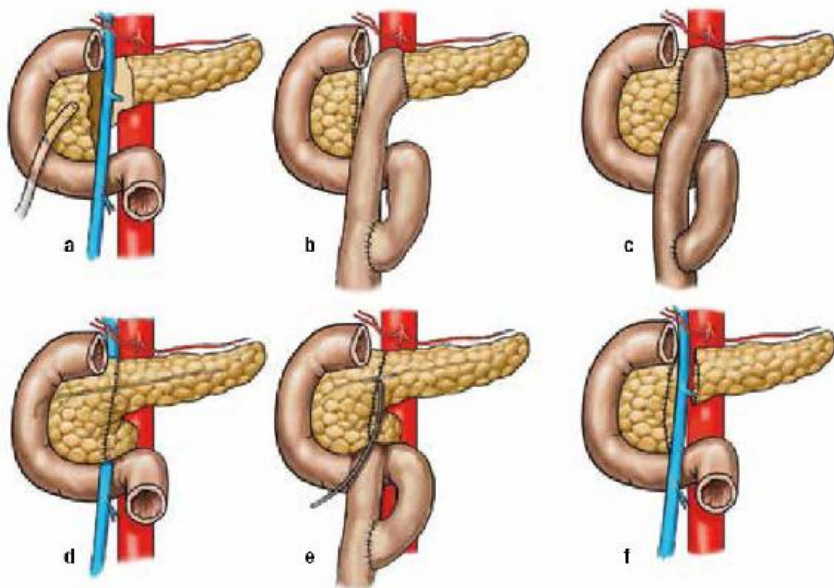


**Fig. 34.25.** Alcuni dei metodi di ricostruzione usati in caso di sezione completa del pancreas. (a) Drenaggio semplice; (b) chiusura del segmento prossimale sezionato e confezionamento di anastomosi pancreatico-digiunale su ansa alla Roux del segmento pancreatico distale; (c) confezionamento di anastomosi pancreatico-digiunale su ansa alla Roux per entrambi i segmenti pancreatici; (d) ricostruzione su stent; (e) ricostruzione su di un piccolo tubo a T; (f) sutura dei segmenti pancreatici.

Non esiste accordo circa il trattamento conservativo delle lesioni complesse con coinvolgimento duodenale. La terapia di esclusione duodenale mediante diversione temporanea del flusso enterico, il drenaggio duodenale su sonda di Petzer, il drenaggio della via biliare e l'antrectomia sono infatti gravati da un'elevata incidenza di complicanze e non risultano agevoli in corso di Damage Control Surgery.

Nelle lesioni di V grado con compromissione della vascolarizzazione, l'unica scelta, nei casi in cui esista spazio chirurgico, rimane la duodeno-cefaloipancreasectomia secondo Whipple, con tempo ricostruttivo dilazionabile a seconda dell'assetto clinico. La procedura è comunque gravata da una mortalità del 50% qualora coesistano lesioni vascolari retroperitoneali, anche in condizioni di ristabilito equilibrio emodinamico.

In caso di demolizioni chirurgiche per il controllo della lesione, dopo avere stabilizzato le eventuali lesioni associate è possibile procedere al tempo ricostruttivo solo nel paziente normotermico e stabile dal punto di vista emodinamico. In caso contrario si configura la necessità di adottare la DCS con l'obiettivo di mantenere il monitoraggio della loggia pancreatica e il suo drenaggio. Il tasso di mortalità complessivo postoperatorio rimane comunque alto, attestandosi attorno al 20%, legato prevalentemente al sanguinamento non controllabile o, più tardivamente, all'instaurarsi di uno stato settico. Le complicanze, suddivise in precoci e tardive, si osservano nel 42% dei casi, raggiungendo il 62% in presenza di lesioni associate (Tab. 34.11).

**Tab. 34.11. Complicanze del trauma pancreatico.**

|                            |                                     |       |                                                                          |
|----------------------------|-------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>Complicanze precoci</b> | Pancreatite                         | 7%    | Di solito a decorso benigno                                              |
|                            | Fistola                             | 11%   | La presenza di trauma duttale e lesioni associate ne aumenta l'incidenza |
|                            | Ascessi                             | 8-25% | L'incidenza dipende dalla presenza di lesioni associate                  |
| <b>Complicanze tardive</b> | Pseudocisti                         | 2-3%  | Richiedono la valutazione dell'integrità del dotto con RM o ERCP         |
|                            | Insufficienza esocrina ed endocrina | < 20% | Con parenchima residuo < 20%                                             |

Il loro trattamento prevede la nutrizione enterale, per cui è altamente raccomandato, quando possibile, il confezionamento di una digiunostomia nutrizionale già al primo intervento (mantenendosi a 15-30 cm a valle del Treitz) e la somministrazione di antisecretori come la somatostatina, la cui efficacia nel ridurre l'incidenza e la portata delle fistole non è peraltro dimostrata.

Le soluzioni chirurgiche proposte nel trattamento delle lesioni traumatiche sono quindi varie e concettualmente diverse. Nella scelta della tecnica da adottare



(Tab. 34.12; Fig. 34.25) molto dipende dall'esperienza del chirurgo, dal tipo e dalla localizzazione della lesione.

**Tab. 34.12.** Metodi di trattamento dei traumi pancreatici.

| Procedura                              | %    |
|----------------------------------------|------|
| Drenaggio semplice                     | 59,3 |
| Pancreatoraffia                        | 19,4 |
| Resezione distale                      | 13,5 |
| Pancreatico-digiunostomia su ansa alla | 2,5  |
| Pancreatico-duodenectomia              | 1,4  |
| Resezione del processo uncinato        | 0,2  |
| Pancreasectomia totale                 | 0,2  |
| Riparazione del dotto su stent         | 0,2  |
| Cistogastrostomia                      | 0,2  |
| Drenaggio dell'accesso                 | 0,2  |
| Nessun trattamento                     | 2,9  |

L'adozione della tecnica più semplice e meno rischiosa è sempre da preferire in quelle strutture chirurgiche in cui non esista una specifica esperienza, tenendo presente che un semplice drenaggio, se di opportune dimensioni e ben posizionato, può salvare la vita al paziente, evitando una pancreatite necrotico-emorragica e consentendo un intervento ricostruttivo in una fase successiva, in un centro più attrezzato.

## Traumi duodenali

La fragilità strutturale e le peculiarità anatomiche e fisiologiche rendono il duodeno una delicata sede di intervento, a maggior ragione per lesioni traumatiche. Questo giustifica la persistenza di un'elevata morbilità, valutabile intorno al 60%, dovuta alle lesioni frequentemente associate, alle gravi alterazioni fisiologiche che conseguono a un evento traumatico maggiore e all'evoluzione spesso subdola delle complicanze postchirurgiche. I miglioramenti nella diagnostica, l'esperienza chirurgica in centri selezionati e la diffusione della moderna terapia intensiva hanno ridotto la mortalità per patologia traumatica duodenale all'attuale 15-20%.

Il fattore prognostico più rilevante, dopo aver ottenuto il controllo delle lesioni associate, rimane la deiscenza della sutura duodenale. Lo spandimento delle secrezioni pancreatico-duodenali nel retroperitoneo e nel cavo peritoneale innescano infatti la SIRS, che alimenta il circolo vizioso catabolico a discapito della rigenerazione tissutale, e la formazione di fistole spesso ad alta portata, con imponente dispersione idroelettrolitica. A ciò si aggiunge uno stato di immunodepressione che espone ai rischi di evoluzione settica.

Le dinamiche alla base del trauma duodenale variano a seconda della localizzazione geografica. In Europa prevale l'interessamento

duodenale in traumi chiusi dell'addome, per lo più dovuti a incidenti stradali, dove per azione dell'urto si verifica infatti lo schiacciamento del duodeno sulla colonna vertebrale. Si comprende quindi come il riscontro di fratture vertebrali a carico dei processi trasversi di L1 e L2 (fratture in flessione/distrazione di Chance) debbano porre il sospetto di un'eventuale lesione duodenale associata. Più raramente si possono verificare lesioni da strappamento della giunzione tra terza e quarta porzione duodenale, ovvero tra prima e seconda, dovute a brusche decelerazioni. Altrove, soprattutto in Africa e in America, prevalgono invece le lesioni da trauma penetrante.

## Diagnosi

Come per le lesioni pancreatiche, E-FAST e DPL risultano di scarsa utilità. Fondamentale è la valutazione sulla base della dinamica del trauma, dei segni e sintomi visibili, spesso sfumati, e dei riscontri associati, come le fratture di Chance. I segni di risentimento peritoneale si manifestano infatti tardivamente secondo i tempi e la modalità di evoluzione di una peritonite chimica a partenza duodenale.

In condizioni di stabilità emodinamica, la diagnosi strumentale nei traumi del duodeno si avvale dunque della radiografia diretta dell'addome, della TC addominale con mezzo di contrasto e della radiografia transito con mezzo di contrasto idrosolubile

(Gastrografin®), come riportato nella [Tabella 34.13](#).

**Tab. 34.13.** Caratteristiche radiologiche delle lesioni duodenali.

**Radiografia diretta dell'addome**  
**Radiografia transito con Gastrografin®**

**Retrazione superiore della terza e quarta porzione duodenale**  
**Ematoma di parete**  
**Spandimento del liquido duodenale**  
**Aerocolo di contrasto**  
**Frattura dei processi trasversi delle vertebre lombari**  
**Scomparsa del profilo dello psoas destro**

La classificazione in uso dei traumi duodenali stilata dall'AAST prevede l'inquadramento delle lesioni in 5 gradi di compromissione, come riportato nella [Tabella 34.14](#), a cui corrispondono diversi atteggiamenti terapeutici.

**Tab. 34.14.** Classificazione delle lesioni duodenali secondo il criterio morfologico\*.

| Grado | Tipo di lesione | Descrizione                                             | AIS-90 |
|-------|-----------------|---------------------------------------------------------|--------|
| I     | Ematoma         | Coinvolgente una singola porzione duodenale             | 2      |
|       | Lacerazione     | Parziale senza perforazione                             | 3      |
| II    | Ematoma         | Coinvolgente più di una porzione duodenale              | 2      |
|       | Lacerazione     | Sovvertimento < 50% della circonferenza generica        | 4      |
| III   | Lacerazione     | Sovvertimento 50-75% della circonferenza di D2          | 4      |
|       |                 | Sovvertimento 50-100% della circonferenza di D1, D3, D4 | 4      |
| IV    | Lacerazione     | Sovvertimento > 75% della circonferenza di D2           | 5      |
|       |                 | Coinvolgente l'ampolla o il coledoco distale            | 5      |
| V     | Lacerazione     | Sovvertimento massivo del blocco duodeno-pancreatico    | 5      |
|       |                 | Devascolarizzazione del duodeno                         | 5      |

\*Proposta dall'Organ Injury Scaling Committee dell'American Association for the Surgery of Trauma (AAST).

AIS-90: Abbreviated Injury Scale.

## Terapia

La mortalità dovuta a lesioni traumatiche del duodeno cresce esponenzialmente dall'11 al 40% per lesioni misconosciute e dunque non trattate per un periodo superiore alle 24 ore dall'evento traumatico: la tempestività nell'istituire la terapia risulta pertanto fondamentale.

In caso di ematomi di parete senza segni e sintomi clinici di perforazione, con conferma all'imaging di integrità della parete e con clinica stabile, è giustificabile un atteggiamento conservativo. In assenza di miglioramento clinico, la conversione alla chirurgia troverà indicazione qualora l'entità della lesione risultasse invariata dopo un adeguato periodo di monitoraggio (circa 3 settimane), con riposo funzionale del duodeno mediante digiuno, gastroaspirazione e nutrizione parenterale totale.

In caso di instabilità emodinamica, accertata perforazione all'imaging o incongruenza tra il dato clinico e quello radiologico, è imperativo procedere alla laparotomia. Il trattamento di lesioni di secondo grado prevede la raffia duodenale con esclusione pilorica e il confezionamento di una gastro-digunostomia per le suture ritenute a rischio di deiscenza. Nelle lesioni di quarto e quinto grado è opportuno avvalersi della DCS.

Nonostante l'ampia estensione e la mobilità dell'intestino tenue, le lesioni a suo carico in corso di eventi traumatici non penetranti sono infrequenti e tuttavia insidiose.

Il trauma contusivo determina una compressione dell'intestino con aumento della pressione endoluminale responsabile della perforazione da scoppio. La decelerazione è invece responsabile della trazione sul mesentere e può provocare devascolarizzazione e necrosi parietale.

Non esiste una classificazione univocamente accettata delle lesioni digiuno-ileali da trauma, come per l'intestino crasso; la gravità delle lesioni è determinata dal grado di coinvolgimento circonferenziale del viscere, dalla devascolarizzazione e dal grado di contaminazione peritoneale. Si deve comunque ricordare che le differenze anatomiche, in termini di evolutività lesionale e aggredibilità chirurgica, tra intestino tenue e crasso sono notevoli.

### Diagnosi

E-FAST, radiografia dell'addome senza mezzo di contrasto e indagini bioumorali mancano di specificità e non risultano dirimenti per la diagnosi, che avviene spesso occasionalmente in corso di laparotomie condotte per il controllo di lesioni parenchimali associate. Ciò dimostra come anche il potere di rilevazione della TC, sempre condotta in fase preoperatoria in condizioni di stabilità emodinamica, sia insufficiente, con il 15% di falsi negativi, a meno di franche evidenze come il *contrast blush* in lesioni da strappamento dei mesi o chiari segni di sofferenza d'ansa. Essi sono a volte tardivi e clinicamente silenti nelle fasi iniziali.

In assenza di lesioni parenchimali associate, la presenza di versamento endoaddominale è infatti riscontrabile solo nel 30% dei casi, così come la presenza di pneumoperitoneo non risulta patognomonica poiché rilevabile solo nel 40% dei casi di lesioni dell'intestino tenue.

La mancanza di specificità della TC e degli altri mezzi di imaging diagnostico (meno del 4% dei pazienti con perforazione dell'intestino tenue presenta aria libera in addome alla radiografia) impone dunque un'elevata soglia di attenzione, nonché l'attuazione del DPL come esame complementare in grado di definire le caratteristiche del versamento e di una laparotomia diagnostica nei casi altamente sospetti.

Ciò è ulteriormente giustificato dall'incremento della mortalità e della morbilità conseguente al ritardo diagnostico; quando l'atto chirurgico si colloca dopo le 24 ore dalla prima osservazione, si assiste a un progressivo aumento di complicanze settiche rispetto a lesioni trattate entro 8 ore dall'evento, con un aumento della mortalità di quattro

volte (dal 4 al 15%).

Il recente atteggiamento conservativo, suggerito per una vasta gamma di lesioni parenchimatose, rischia di amplificare il ritardo diagnostico in caso di traumi intestinali.

La classificazione in uso dei traumi dell'intestino tenue stilata dall'AAST prevede, come espresso nella [Tabella 34.15](#), l'inquadramento delle lesioni in 5 gradi di compromissione a cui corrispondono diversi atteggiamenti terapeutici.

**Tab. 34.15.** Classificazione delle lesioni dell'intestino tenue secondo il criterio morfologico\*.

| Grado | Tipo di lesione | Descrizione                                                | AIS-90 |
|-------|-----------------|------------------------------------------------------------|--------|
| I     | Ematoma         | Contusione o ematoma senza devascolarizzazione             | 2      |
|       | Lacerazione     | In profondità, localizzata, senza perforazione             | 2      |
| II    | Lacerazione     | Interessamento < 50% della circonferenza                   | 3      |
| III   | Lacerazione     | Interessamento > 50% della circonferenza senza transezione | 3      |
| IV    | Lacerazione     | Transezione dell'intestino tenue                           | 4      |
| V     | Lacerazione     | Transezione con perdita segmentale di tessuto              | 4      |
|       | Vascolare       | Devascolarizzazione di un segmento di intestino tenue      | 4      |

\*Proposta dall'Organ Injury Scaling Committee dell'American Association for the Surgery of Trauma (AAST).

AIS-90: Abbreviated Injury Scale.

## Terapia

La rottura di un viscere accertata preoperatoriamente, così come il sospetto fondato della sua esistenza, impongono un trattamento chirurgico la cui entità è da porre in relazione alle condizioni generali del paziente in termini di stabilità e reattività alle terapie istituite, alla gravità e alla sede del danno. In condizioni di basso rischio per lesioni minori è possibile procedere alla sintesi semplice della parete viscerale. Per lesioni maggiori è necessario eseguire resezioni più o meno estese con ricanalizzazione immediata o derivazioni temporanee in base alle particolari condizioni cliniche e anatomiche.

In casi particolarmente gravi sarà possibile arrestare la contaminazione tramite

resezioni intestinali, dilazionando il tempo ricostruttivo a 48-72 ore come previsto nella DCS.

## Traumi dell'intestino crasso

In caso di trauma penetrante dell'addome, il colon rappresenta la seconda sede di lesione in ordine di frequenza; raramente, invece, viene interessato nei traumi chiusi (2-5%). In questi ultimi è più frequente il coinvolgimento del retto, specialmente quando coesistono fratture del bacino o compromissioni di altre strutture pelviche.

Per evitare il ritardo diagnostico è essenziale mantenere un elevato indice di sospetto: le lesioni possono infatti essere mascherate dalla mancata reattività dei pazienti con perdita di coscienza o dall'evoluzione subdola retroperitoneale con evoluzione in ascessi piostercoracei.

La diagnostica si avvale delle tecniche in precedenza descritte per i traumi dell'intestino tenue.

Le classificazioni in uso dei traumi del colon e del retto, stilate dall'AAST, prevedono l'inquadramento delle lesioni in 5 gradi di compromissione, come espresso nelle [Tabelle 34.16](#) e [34.17](#), a cui corrispondono diversi atteggiamenti terapeutici.

**Tab. 34.16.** Classificazione delle lesioni del colon secondo il criterio morfologico\*.



| Grado | Tipo di lesione | Descrizione                                                | AIS-90 |
|-------|-----------------|------------------------------------------------------------|--------|
| I     | Ematoma         | Contusione o ematoma senza devascolarizzazione             | 2      |
|       | Lacerazione     | In profondità, localizzata, senza perforazione             | 2      |
| II    | Lacerazione     | Interessamento < 50% della circonferenza                   | 3      |
| III   | Lacerazione     | Interessamento > 50% della circonferenza senza transezione | 3      |
| IV    | Lacerazione     | Transezione del colon                                      | 4      |
| V     | Lacerazione     | Transezione con perdita segmentale di tessuto              | 4      |
|       | Vascolare       | Devascolarizzazione di un segmento di colon                | 4      |

\*Proposta dall'Organ Injury Scaling Committee dell'American Association for the Surgery of Trauma (AAST).

AIS-90: Abbreviated Injury Scale.

**Tab. 34.17.** Classificazione delle lesioni del retto secondo il criterio morfologico\*.

| Grado | Tipo di lesione | Descrizione                                                 | AIS-90 |
|-------|-----------------|-------------------------------------------------------------|--------|
| I     | Ematoma         | Contusione o ematoma senza devascolarizzazione              | 2      |
|       | Lacerazione     | In profondità, localizzata, senza perforazione              | 2      |
| II    | Lacerazione     | Interessamento <50% della circonferenza                     | 3      |
| III   | Lacerazione     | Interessamento >50% della circonferenza senza transezione   | 4      |
| IV    | Lacerazione     | Lacerazione a tutto spessore con interessamento del perineo | 5      |
| V     | Vascolare       | Devascolarizzazione di un segmento di colon                 | 5      |

\*Proposta dall'Organ Injury Scaling Committee dell'American Association for the Surgery of Trauma (AAST).

AIS-90: Abbreviated Injury Scale.

## Terapia

La classificazione delle lesioni traumatiche dell'intestino crasso stabilita dall'AAST, che come detto identifica 5 gradi di compromissione in base alle caratteristiche locali e sistemiche, propone l'estensione del trattamento chirurgico non dilazionabile (compatibilmente con le condizioni generali del paziente) quando la lesione è diagnosticata e i limiti anatomici sono identificabili. Detta classificazione distingue inoltre lesioni destruenti e non destruenti: le prime necessitano di una resezione intestinale segmentaria di necessità, a motivo della perdita di sostanza o della compromissione vascolare. Sebbene in queste condizioni sia opportuno adottare un atteggiamento di prudenza e quindi ricorrere all'esecuzione di interventi spesso derivativi, le esperienze recenti suggeriscono che mortalità e morbidità sono ridotte quando il trattamento chirurgico di lesioni coliche non destruenti avviene in un tempo unico. Studi sia retrospettivi sia prospettici hanno dimostrato che ferite di grado I-III trattate in un unico tempo chirurgico, con sutura della lesione colica, hanno una prognosi migliore. Anche in caso di lesioni di IV e V grado, il confezionamento di una colostomia non riduce morbidità e mortalità postoperatorie: è consigliata quindi una ricostruzione contestuale.

Nessuno dei fattori di rischio presi in considerazione, quali ipotensione, shock, intervallo di tempo intercorso tra trauma e intervento chirurgico, entità della contaminazione fecale, lesioni e patologie associate, sembra essere determinante sull'esito delle lesioni non destruenti e sulla tenuta dell'anastomosi in caso di lesioni destruenti. La grave contaminazione fecale, la monoterapia antibiotica e la trasfusione di più di 4 unità di sangue sono state invece riconosciute come fattori di rischio per lo sviluppo di raccolte endoaddominali a evoluzione settica.

A supporto di un trattamento resettivo e ricostruttivo in tempo unico è anche la

maggiore morbidità registrata in seguito a ricanalizzazioni di colostomie per lesioni traumatiche del colon effettuate entro i 3 mesi dall'intervento.

Rimangono comunque altamente raccomandati sia il confezionamento di una colostomia in caso di lesioni del retto sia l'antibioticoterapia mirata (cefalosporine di seconda generazione,  $\beta$ -lattamici e aminoglicosidi), che deve garantire la copertura contro batteri anaerobi, Gram-negativi e Gram-positivi, di cui non è dimostrata l'efficacia oltre le 24 ore di somministrazione in assenza di diffusa contaminazione.

## **Lettere suggerite**

Asensio JA. Has evolution in Awareness of guidelines for institution of damage control improved outcome in the management of the posttraumatic open abdomen? Arch Surg 2004;139:209-14.

Cheatham ML. Non operative management of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. World J Surg 2009;33(6):1116-22.

Cheatham ML. Results from the International Conference of Experts on intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. II. Recommendations. Intensive Care Med 2007;33:951-62.

Cothren CC. Outcome in surgical versus medical patients with the secondary abdominal compartment syndrome. Am J Surg 2007;194:804-8.

De Waele JJ. Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome – A critical analysis. Crit Care 2006;10:R51.

Ginzburg E. The role of computed tomography in selective management of gunshot wounds to the abdomen and flank. J Trauma 1998;45:1005-9.

Gonzales RP. Abdominal stab wounds: diagnostic peritoneal lavage criteria for emergency room discharge. J Trauma 1998;44:939-43.

Hoff WS. Practice management guidelines for the evaluation of blunt abdominal trauma: the EAST practice management guidelines work group. J Trauma 2002;53:602-15.

Malbrain MLNG. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: A multiple-center epidemiological study. Crit Care Med 2005;33:315-22.

Malbrain MLNG, Cheatham ML, Kirkpatrick A et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. Intensive Care Med 2006;32:1722-32.

Parsak CK. Abdominal compartment syndrome: current problems and new strategies. World J Surg 2008;2:13-9.

Schechter WP. Open abdomen after trauma and abdominal sepsis: a strategy for management. J Am Coll Surg 2006;203:391-6.

Velmahos GC. Nonoperative treatment of blunt injury to solid abdominal organs. Arch Surg 2003;138:844-51.

# Dolore addominale acuto

G. Roviario, C. Vergani

Il termine “addome acuto”, introdotto agli inizi del Novecento, include molteplici patologie, alcune delle quali possono richiedere un trattamento chirurgico urgente. Non esiste una definizione univoca e soddisfacente di addome acuto. In realtà lo spettro delle patologie comprese in questo termine, la loro gravità e urgenza, e il loro trattamento sono estremamente ampi ed eterogenei. L'unico elemento unificante è il dolore addominale, che spinge i pazienti a richiedere l'attenzione medica e che costituisce il *sintomo guida*, anche se può essere associato ad altri *sintomi di accompagnamento*.

Per questo motivo, più modernamente, si preferisce parlare di **dolore addominale acuto**, riferendosi generalmente a un dolore addominale inaspettato, insorto da 24-72 ore.

In questo capitolo si prenderà in esame il dolore addominale acuto non post-traumatico. Tuttavia, anche in assenza di trauma addominale immediatamente antecedente, l'anamnesi dovrà essere particolarmente attenta nel rilevare o nell'escludere traumi addominali recenti di modestissima entità.

Il dolore addominale acuto costituisce uno dei più frequenti motivi di ricorso al Pronto Soccorso e rappresenta il 5-10% di tutte le visite in un dipartimento di emergenza.

In più di un terzo dei pazienti adulti con dolore addominale acuto non post-traumatico si rende necessaria l'ospedalizzazione, ma tale proporzione sale se si considerano gli anziani, due terzi dei quali devono essere ricoverati e una discreta frazione dei quali viene sottoposta a intervento chirurgico. Globalmente, però, almeno due terzi dei pazienti con dolore addominale acuto non richiedono un intervento chirurgico urgente.

Il quadro clinico dominato dal dolore addominale acuto può

dipendere da numerose *cause intraperitoneali*, molte delle quali possono comportare un trattamento chirurgico, oppure da altrettanto numerose *cause extraperitoneali*, che più tipicamente non lo richiedono (Tabb. 35.1 e 35.2).

**Tab 35.1.** Cause intraperitoneali di dolore addominale acuto (elenco parziale).

### **Peritoniti**

- Chimiche/irritative
  - Ulcera peptica perforata
  - Perforazione delle vie biliari
  - Pancreatiti
  - Rottura di cisti ovariche
  - Mittelschmerz
- Batteriche
  - Peritoniti primarie (p. spontanee batteriche, p. tubercolari ecc.)
  - Peritoniti secondarie (da perforazione di viscere cavo)

### **Infiammazione di visceri cavi**

- Appendicit
- Colecistiti
- Ulcera peptica
- Gastriti, duodeniti, gastroenteriti
- Malattie infiammatorie intestinali (Crohn, colite ulcerosa)
- Diverticolite di Meckel
- Diverticoliti coliche
- Coliti

### **Infiammazione di organi parenchimatosi**

- Pancreatiti
- Epatiti
- Ascessi splenici
- Ascessi epatici
- Ascessi pancreatici

### **Infiammazioni pelviche**

- Malattia infiammatoria pelvica (PID)
- Annessiti
- Ascessi tubo-ovarici

### **Infiammazioni mesenteriche**

- Linfadeniti mesenteriche
- Flogosi delle appendici epiploiche

### **Distensione viscerale acuta**

- Splenomegalia
- Epatomegalia

### **Ostruzione o distensione intestinale**

- Aderenze
- Ernie
- Neoplasie
- Volvolo
- Invaginazione intestinale
- Ileo biliare

- Corpi estranei

- Bezoars

- Parassitosi

### **Ostruzione delle vie biliari**

- Litiasi colecistica e/o coledocica

- Neoplasie

### **Ostruzione delle vie urinarie**

- Urolitiasi

- Idronefrosi

- Ritenzione acuta di urina

### **Torsione**

- Torsione omentale

- Torsione di cisti ovarica

- Torsione viscerale

### **Ischemia**

- Trombosi mesenterica

- Infarto splenico

- Infarto epatico

- Ischemia omentale

- Ischemia da strangolamento (ernia strozzata)

### **Neoplasie, endometriosi, gravidanza ectopica, traumi**

- Traumi ottusi

- Traumi penetranti

### **Emoperitoneo**

- Traumi

- Tumori epatici rotti

- Rottura spontanea della milza

- Rottura uterina

- Rottura di follicolo di Graaf

- Rottura di gravidanza ectopica

- Rottura di aneurisma

**Tab 35.2.** Cause extraperitoneali di dolore addominale acuto (elenco parziale).

### **Ematologiche**

- Anemia a cellule falciformi

- Crisi emolitiche acute

### **Endocrine e dismetaboliche**

- Iperparatiroidismo (ipercalcemia)

- Crisi addisoniane

- Ipertiroidismo

- Chetoacidosi diabetica

### **Sistemiche**

- Chetoacidosi alcolica

- Uremia

- Porfiria

- Lupus eritematoso sistemico

- Sclerodermia

- Vasculiti

- Porpora di Schönlein-Henoch

- Glaucoma

## **Tossiche**

- Avvelenamento da metanolo
- Avvelenamento da metalli pesanti
- Morsicatura di scorpione
- Morsicatura da vedova nera
- Avvelenamento da funghi

## **Osteomuscolari**

- Ematoma muscolare dei retti
- Discopatie toracolombari

## **Toraciche**

- Infarto miocardico/angina instabile
- Pericardite
- Polmonite
- Embolia polmonare

## **Genitourinarie**

- Torsione testicolare
- Colica renale
- Infarto renale
- Cistite
- Prostatite
- Epididimite
- Orchite
- Dismenorrea
- Minaccia d'aborto

## **Infettive**

- Faringite streptococcica (più sovente nei bambini)
- Parassitosi
- Rickettsiosi (febbre delle Montagne Rocciose)
- Mononucleosi

## **Neurogene**

- Herpes zoster
- Tabe dorsale
- Sclerosi multipla

## **Psicogene**

---

Di fronte a un dolore addominale acuto, gli obiettivi principali sono:

- riconoscere l'esistenza di una condizione minacciosa;
- formulare una diagnosi differenziale;
- decidere se sia necessario o meno un intervento chirurgico d'urgenza;
- stabilire un trattamento medico di preparazione all'intervento oppure conservativo nei casi che non richiedono l'approccio chirurgico.

Mentre alcuni casi sono di facile riconoscimento e trattamento, molti altri pongono serie difficoltà, perché il sintomo guida (dolore), o il quadro dei segni e sintomi, almeno in un terzo dei pazienti si manifesta in modo atipico e il riconoscimento e l'interpretazione di alcuni segni fisici non sono concordi anche tra chirurghi esperti. Spesso l'eziologia del dolore addominale rimane oscura anche alla fine



di un approfondito iter diagnostico. Si calcola che in circa il 40% dei pazienti l'origine del dolore non venga mai chiarita, anche dopo un'attenta valutazione e un completo iter diagnostico.

In un ampio studio condotto dall'Organizzazione Mondiale di Gastroenterologia su oltre 10.000 pazienti, in più del 75% di essi il dolore addominale è stato attribuito a sole quattro cause: dolore addominale acuto non determinato, appendicite, colecistite e occlusione dell'intestino tenue. Tutte le altre cause possibili di dolore addominale rappresentano il restante 25% (Tab. 35.3).

**Tab 35.3.** Frequenza delle cause di dolore addominale acuto.

| Stadio OMGE (da 1 a 320 pazienti) % |
|-------------------------------------|
| Dolore addominale non specifico     |
| Appendicite acuta                   |
| Colecistite acuta                   |
| Occlusione del tenue                |
| Condizioni ginecologiche acute      |
| Pancreatite acuta                   |
| Problemi urologici                  |
| Ulcera peptica perforata            |
| Cancro                              |
| Malattia diverticolare              |
| Dipepsia                            |
| Ascesso epatico amebico             |
| Altre cause                         |

\*The OMGE acute abdominal pain survey. Progress report, 1986.

Da: De Dombal FT. Scand J Gastroenterol 1988;(Suppl:35):144.

Alle cause più frequenti (quasi tutte di interesse chirurgico) si associano cause mediche e cause non usuali, ma rilevanti, sia chirurgiche sia internistiche (Tab. 35.4).

**Tab 35.4.** Cause non comuni di dolore addominale.

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>Chirurgiche</b>                  |
| <b>Emorragiche</b>                  |
| <b>Emorragiche</b>                  |
| Emorragia cellule falciformi        |
| Arteriosclerosi                     |
| Neutropenia ciclica                 |
| <b>Metaboliche/endocrine</b>        |
| Porfiria                            |
| Febbre emorragica (ereditaria)      |
| Torsione degli annessi              |
| Coagulazione                        |
| Angiodisplasia intestinale          |
| <b>Infiammazione parenchimatosa</b> |
| Resezione splenica                  |
| Botulismo                           |
| Botulismo sistemico                 |

Pepperdichonlein-Henoch

Poliarterite nodosa

**Massive addominali**

Brucellosi

Tubercolosi

Xaioctani

**Tossiche**

Metalli pesanti

Caustici

Avvelenamento da morso da vedova nera

Avvelenamento da funghi

**Funzionali**

Ipocondria

Sindrome di Münchhausen

Somatizzazioni

L'accurato rilievo della storia clinica e l'esame fisico obiettivo costituiscono la base per ipotizzare una diagnosi e richiedere con discernimento gli esami di laboratorio e gli accertamenti di immagine. Laboratorio e imaging sono i pilastri su cui posano il perfezionamento diagnostico e la decisione terapeutica.

## Tipi di dolore addominale

Si ricordano alcuni elementi a risvolto pratico nella valutazione del dolore addominale acuto riassumendo i tipi e le caratteristiche del dolore addominale.

Il dolore può essere:

- **viscerale puro**, generalmente profondo, ottuso, scarsamente localizzabile. Esso è in genere scatenato da infiammazione, ischemia, distensione, trazione o pressione. Di solito viene descritto sulla linea mediana, in sede epigastrica, mesogastrica o ipogastrica a seconda che siano interessati i visceri sovramesocolici, i visceri mesenteriali o l'intestino crasso. Spesso si accompagna a sintomi neurovegetativi riflessi (nausea, vomito, sudorazione, tachicardia, tachipnea);
- **parietale**, generalmente acuto, intenso e ben localizzato. Esso è usualmente scatenato da irritazione del peritoneo parietale o da stimolazioni meccaniche, è di solito accompagnato da segni obiettivi (per es. peritonismo, difesa e contrattura, arresto della peristalsi intestinale) e spesso caratterizza situazioni che richiedono il trattamento chirurgico;
- **referito visceroparietale**, che origina da strutture viscerali profonde, ma è superficiale nel sito di presentazione, per la convergenza su vie nervose centrali comuni a nervi somatici e organi viscerali. Tale dolore può essere avvertito anche in sedi distanti da quella dello stimolo doloroso.

## Storia clinica

La storia del paziente è l'*elemento fondamentale* per chiarire l'eziologia del dolore addominale. Nelle cause per *malpractice*, le mancanze nella raccolta dei dati o nella loro documentazione sono state ritenute maggiormente responsabili dell'errata diagnosi rispetto alla scorretta interpretazione dei dati stessi.

Sfortunatamente, in diversi studi, la capacità dei clinici di rilevare una storia organizzata e accurata in questo contesto è risultata non soddisfacente. Per questo motivo è stato raccomandato l'*uso di moduli standardizzati* per la raccolta della storia e dell'esame fisico, con o senza l'aiuto di programmi diagnostici computerizzati, come la *Pain Chart* proposta dalla World Organization of Gastroenterology.

L'analisi dei dati di uno studio multicentrico su larga scala ha rivelato un miglioramento del 20% nell'accuratezza diagnostica, una riduzione significativa dei ricoveri inappropriati, delle laparotomie negative e degli errori di management, dopo l'impiego di programmi di diagnosi computer-assistita.

Oltre alla *storia dello stato presente* è necessario raccogliere anche la *storia medica remota* nonché la *storia familiare, sociale e farmacologica* (sostanze assunte lecite o illecite).

È importante lasciar parlare il paziente, che spesso suggerisce la chiave di interpretazione del quadro, bisogna evitare domande chiuse e astenersi il più possibile dal suggerire sintomi specifici.

Gli elementi chiave per la raccolta della storia clinica sono il rilievo delle *dimensioni del dolore* (modo di insorgenza, durata, frequenza, cronologia, caratteristiche, localizzazione, irradiazione, intensità), la presenza eventuale di *fattori aggravanti* o *allevianti* e i *sintomi* associati. Un dolore severo che persiste per più di 6 ore aumenta la probabilità della necessità di procedere all'esplorazione chirurgica.

L'esordio del **dolore improvviso** di severa entità suggerisce una "catastrofe" addominale, per esempio una perforazione viscerale, la rottura di un aneurisma addominale, la rottura di una gravidanza ectopica, un infarto mesenterico. Anche l'infarto cardiaco può presentarsi con un dolore epigastrico acuto.

Dolori **rapidamente progressivi** (da pochi minuti a 1 o 2 ore), e che si localizzano in una sede precisa, possono derivare da condizioni infiammatorie come la colecistite, la pancreatite acuta od ostruzioni intestinali con strangolamento.

Dolori ad **esordio e aggravamento più lenti**, che insorgono in modo più vago e diffuso e successivamente si delimitano, possono suggerire cause subacute che danno esito seguito a un'inflammazione peritoneale (per es. diverticolite, appendicite, malattia infiammatoria pelvica, ostruzioni intestinali senza strangolamento).

Il dolore può essere inoltre intermittente (detto anche crampiforme o colico) oppure continuo.

■ **Dolore crampiforme:** è un dolore che dura generalmente alcuni minuti ed è seguito da periodi di remissione parziale o completa. È in genere caratteristico dell'ostruzione di un viscere cavo ed è determinato dall'infrangersi dell'onda iperperistaltica a livello dell'ostruzione. Un'importante eccezione è rappresentata dalla colica biliare in cui il dolore tende a essere costante. Il dolore colico da ostruzione intestinale, se non si accompagna a strangolamento, ha la tendenza a essere più sopportabile ed è in genere avvertito come profondo e poco localizzato. Il dolore causato dall'ostruzione di un piccolo condotto (uretere, dotto biliare) è assai intenso, spesso insopportabile, talora descritto dalle donne come simile ai dolori del parto. Il paziente è generalmente agitato e cerca la posizione migliore, senza trovarla.

■ **Dolore continuo:** quello che perdura per ore, senza periodi di remissione, è più tipico di un'irritazione peritoneale. Talora rappresenta l'evoluzione di un dolore colico. Il dolore intermittente che diviene continuo costituisce un segno di allarme, potendo rappresentare l'evoluzione di un'ostruzione intestinale semplice senza strangolamento in un'occlusione intestinale con strangolamento e sofferenza d'ansa, associata a ben più alte morbilità e mortalità. Talora il dolore è descritto in modo evocativo, definito da termini ormai consacrati dalla letteratura medica, anche se difficilmente usati dai pazienti, come il **dolore urente** dell'ulcera perforata, il **dolore terebrante** a pugnalata, tipico della pancreatite acuta o dell'aneurisma fissurato ecc.

La *localizzazione del dolore* (Tab. 35.5), anche se spesso corrispondente alla sede anatomica del viscere implicato, è solo un grossolano suggerimento per il clinico perché, se è vero che alcuni dolori ricorrono in localizzazioni tipiche (l'ipocondrio destro per la colecistite, il quadrante inferiore destro per l'appendicite o il sinistro per la diverticolite), è anche vero che alcuni dolori esordiscono nella sede corrispondente al viscere e poi si stabilizzano altrove (per es. il dolore da ulcera duodenale perforata, che insorge nell'epigastrio e poi si localizza nel quadrante inferiore destro dove si raccoglie il liquido fuoriuscito) oppure insorgono in sede non corrispondente, per spostarsi solo successivamente nella sede del viscere (per es. il dolore dell'appendice, che può manifestarsi in sede epigastrica o periombelicale perché determinato dalla distensione dell'appendice e quindi viscerale, poco discriminato e riferito alla linea mediana, e poi si stabilizza nel quadrante inferiore destro con un dolore da infiammazione e quindi parietale, intenso e ben discriminato). Questo dolore che muta sede è definito **dolore migrante** (*shifting pain*) ed è meglio chiarito dalla sua *evoluzione cronologica* più che dalla sede di

**Tab 35.5.** Cause di dolore addominale acuto per sede di presentazione (elenco parziale).

**Quadrante superiore destro**

Colecistite, empiema colecistico  
Epatite, ascesso epatico, rottura epatica  
Epatomegalia da scompenso cardiaco  
Ulcera peptica, gastriti, duodeniti  
Pancreatite  
Appendicite retrocecale o sottoepatica  
Pielonefrite, urolitiasi  
Ostruzione intestinale  
Malattie infiammatorie croniche  
(Crohn, colite ulcerosa)  
Polmoniti, pleuriti  
Infarto miocardico

**Quadrante superiore sinistro**

Pancreatiti  
Rottura, infarto o distensione acuta splenica, aneurismi splenici  
Pielonefrite, urolitiasi  
Ostruzione intestinale  
Malattie infiammatorie croniche  
(Crohn, colite ulcerosa)  
Polmoniti, pleuriti  
Infarto miocardico

**Quadrante inferiore destro**

Ostruzione intestinale  
Malattie infiammatorie croniche  
(Crohn, colite ulcerosa)  
Adenite mesenterica  
Diverticoliti  
Ulcera perforata  
Aneurismi fissurati o rotti  
Ematoma dei retti  
Gravidanza ectopica  
Cisti o torsione ovarica  
Salpingiti, annessiti  
Ovulazione dolorosa  
Calcoli ureterali o pielonefriti  
Ascessi dello psoas  
Ernia inguinale o otturatoria

**Quadrante inferiore sinistro**

Ostruzione intestinale  
Malattie infiammatorie croniche  
(Crohn, colite ulcerosa)  
Appendiciti  
Aneurismi fissurati o rotti  
Ematoma dei retti  
Gravidanza ectopica  
Cisti o torsione ovarica

Salpingiti, annessiti  
Ovulazione dolorosa  
Calcoli ureterali o pielonefriti  
Ascessi dello psoas  
Ernia inguinale o otturatoria

---

Spesso invece il dolore è riferito in sede tipica, costante, ma con irradiazione a zone limitrofe circostanti (**dolore irradiato**), come avviene nella colica biliare franca (dolore nell'ipocondrio destro irradiato nelle regioni lombare e scapolare omolaterale) o nella colica ureterale (dolore avvertito al fianco con irradiazione verso il basso, all'inguine, verso lo scroto o le grandi labbra).

L'*intensità del dolore* è significativa dell'entità dell'insulto, ma può essere anche influenzata dalla percezione del dolore da parte del paziente per caratteristiche sociali, costituzionali, farmacologiche ecc. In genere, un dolore che risveglia dal sonno è considerato di severa entità.

Importante è considerare anche gli *elementi che aggravano o alleviano* il dolore. Il dolore da irritazione peritoneale è in genere esacerbato dalla tosse e dai movimenti e il paziente tende a restare immobile; viceversa nel dolore da colica ureterale o colecistica, il paziente prova a cercare (inutilmente) la posizione migliore; nella pancreatite, il paziente flette le cosce sull'addome per alleviare il dolore; il dolore da ulcera peptica migliora con l'assunzione di cibo o antiacidi.

Infine bisogna valutare i *sintomi di accompagnamento* quali nausea, vomito, anoressia, stipsi o chiusura dell'alvo. Ancora una volta, è importante osservare la sequenza e la cronologia con cui questi insorgono o si aggiungono al sintomo dolore. In genere nelle condizioni chirurgiche il dolore precede il vomito, mentre sovente in quelle mediche il vomito precede il dolore, che è normalmente meno intenso. Spesso il vomito è infatti un fenomeno riflesso, scatenato dal dolore stesso. La chiusura dell'alvo si può associare come fenomeno riflesso a una peritonite (ileo paralitico) o a una condizione occlusiva. Se la chiusura dell'alvo perdura da 24-48 ore, è generalmente segno che un certo grado di occlusione è presente. Altri sintomi come l'ittero, l'ematemesi, la melena o la rettorragia sono più specifici ed evocativi.

L'assunzione di *anticoagulanti* rende possibile anche per minimi traumi la formazione di ematomi, i quali spesso causano dolore addominale acuto di intensità similperitonitica (per es. ematoma dei muscoli retti) o che possono determinare un'ostruzione intestinale (ematomi della parete intestinale); i *corticosteroidi* possono mascherare l'intensità dei sintomi da peritonite, ma anche, insieme ai *FANS*, provocare perforazioni e sanguinamenti.

Insieme alla storia clinica, l'*esame obiettivo* è l'altro cardine per ipotizzare una diagnosi e impostare l'ulteriore valutazione. Deve essere sistematico, preciso, completo, meticoloso e comprendere l'esame del torace, l'esame pelvico e delle regioni inguinali. Va sottolineata l'importanza di *ripetere in modo seriato la rivalutazione* del paziente durante l'osservazione clinica.

L'aspetto globale, l'atteggiamento, la postura, la posizione nel letto, lo stato nutrizionale e di idratazione sono spesso elementi illuminanti.

I *segni sistemici* evidenti di shock (sudorazione, pallore, ipotermia, tachipnea e tachicardia) sono di solito testimoni di una situazione intraddominale minacciosa e pongono indicazione all'esplorazione chirurgica, ma se mancano non consentono di escludere un serio processo patologico.

Una *temperatura* elevata è frequentemente associata a infezioni intraddominali, ma la sua sensibilità e specificità variano grandemente. Nell'addome acuto, la temperatura timpanica o orale non sono affidabili. La temperatura rettale è maggiormente suggestiva e quando è elevata generalmente suscita allarme e attenzione. Classica, seppure di non grande affidabilità, è la valutazione della differenza tra la temperatura ascellare e quella rettale (temperatura differenziale), considerata suggestiva se maggiore di un grado centigrado. Negli anziani la febbre è meno utile. La maggioranza degli anziani con colecistite o appendicite è apiretica, nonostante l'alta frequenza di perforazioni e sepsi. Una modica ipertermia in gravidanza è comune, pur in assenza di patologia.

Una *frequenza respiratoria* elevata può essere il risultato di un'irritazione diaframmatica, di ipossia, di una sepsi precoce, di anemia o acidosi metabolica.

L'esame fisico addominale segue le classiche fasi di ispezione, auscultazione, percussione e palpazione, avendo cura di effettuare *l'auscultazione subito dopo l'ispezione e prima della palpazione e di ogni altra manipolazione*, che potrebbero causare rumori transitori, falsamente interpretati poi come peristalsi.

L'*ispezione* deve rilevare ipomotilità (peritoniti), cicatrici (possibili aderenze), ernie (incarceramento o strangolamento), asimmetrie (distensioni di segmenti intestinali per ostruzione), masse (ascessi, tumori, colecisti distesa, aneurismi), pulsatilità (aneurismi), ombelico estroflesso (aumento della pressione endoaddominale).

L'*auscultazione* classicamente evidenzia l'assenza di peristalsi in presenza di ileo paralitico e la presenza di peristalsi musicale e metallica in caso di occlusione intestinale meccanica; tuttavia non mancano esempi di peritoniti diffuse con presenza di peristalsi, e così



pure attenuazione/assenza di peristalsi in addomi normali. Gli anziani, i diabetici, i parkinsoniani, i pazienti che assumono oppiacei, possono avere una peristalsi attenuata. Più affidabile (e allarmante!) nell'evoluzione di un addome acuto è la scomparsa di una peristalsi prima udibile.

La *percussione* può aiutare a individuare una regione di dolorabilità da irritazione peritoneale o evidenziare un'attenuazione o una scomparsa dell'aia di ottusità epatica, equivalente della falce d'aria all'Rx addome senza mezzo di contrasto in stazione eretta e segno di perforazione viscerale o di interposizione del colon tra parete e fegato (interpositio colica o sindrome di Chelaiditi) oppure ancora rilevare la presenza di falde ascitiche.

La *palpazione* è il punto focale dell'esame addominale; deve iniziare lontano dalle aree di dolorabilità elettiva (per evitare di suscitare una contrazione parietale che mascheri il rilievo di ulteriori segni) ed essere condotta con delicatezza, prima superficialmente e poi profondamente per rilevare iniziali difese o contratture addominali, espressione di irritazione peritoneale, fino all'addome ligneo, "a tavola" della peritonite diffusa. Nel dubbio che la tensione sia invece dovuta a un problema di parete (per es. ematoma dei retti), è utile il *segno di Carnett* in cui provocando la contrazione della muscolatura addominale (facendo sollevare la testa o le gambe nel letto), la tensione parietale, se è dovuta a un motivo di parete, aumenta notevolmente. Tale segno in uno studio è risultato accurato fino al 95%. Il riscontro del segno del rimbalzo positivo (*segno di Blumberg*), cioè di un dolore evocato più dal brusco rilascio della pressione palpatoria che non dalla pressione stessa, e il dolore addominale suscitato dalla tosse, dagli starnuti o da movimenti di sobbalzo improvvisi, sono considerati segni di irritazione peritoneale. Da alcuni studi è emerso però che il segno del rimbalzo ha una sensibilità dell'81% e una specificità del 50% nelle peritoniti e una sensibilità del 60-75% con una specificità del 55-70% nelle appendicit. La dolenzia elettiva sul punto appendicolare (all'intersezione delle linea che congiunge la spina iliaca e l'ombelico con la linea laterale dei muscoli retti) o *segno di McBurney* e la dolenzia nella fossa iliaca destra, evocata dalla palpazione nel quadrante inferiore sinistro (*segno di Rovsing*), suggeriscono l'appendicite, in cui possono ricorrere anche il *segno dello psoas* (dolenzia al versante antero-mediale della coscia, alleviato dalla flessione della stessa) o infine il *segno otturatorio* (la flessione della coscia destra sul tronco con contemporanea extrarotazione della gamba destra suscita dolore ipogastrico), che può testimoniare un'appendicite retrocecale, un'appendicite pelvica, un ascesso pelvico o un'ernia otturatoria.

La sospensione antalgica dell'inspirio profondo, mentre la mano palpa

il punto colecistico (*segno di Murphy*), suggerisce una sofferenza colecistica. Viceversa, il fondo palpabile della colecisti distesa e indolente con ittero (*segno di Courvoisier*) è più suggestivo di una neoplasia periampollare o pancreatica. La presenza di dolore nell'ipocondrio destro, associato a febbre e ittero (*triade di Charcot*), evoca una colangite acuta (ma tale triade si riscontra solo in un quinto dei pazienti con colangite). Se la colangite è particolarmente severa, alla triade si possono aggiungere shock e delirio (*pentade di Reynold*). Infine un'ecchimosi periombelicale può testimoniare un emoperitoneo specie nella gravidanza ectopica rotta (*segno di Cullen*), mentre la discolorazione cutanea periombelicale e sui fianchi può essere segno di pancreatite acuta (*segno di Grey Turner*).

L'*esame pelvico* è indispensabile in tutte le pazienti in età fertile con dolore addominale basso, ma è anche utile nella valutazione del dolore ai quadranti superiori. Infatti pazienti con una grave malattia infiammatoria pelvica e periepatica (sindrome di Fitz-Hugh-Curtis) hanno minimo dolore addominale basso, tensione addominale alta e dolore vivo all'esame pelvico. Nelle pazienti con dolore ai quadranti inferiori, la presenza di secrezioni vaginali mucopurulente è assai suggestiva per malattia infiammatoria pelvica (PID, Pelvic Inflammatory Disease) contro l'appendicite. Il 95% delle donne con PID ha secrezioni vaginali mucopurulente. In assenza delle stesse, la diagnosi di appendicite va riconsiderata.

La necessità di eseguire un'*esplorazione rettale* in tutti i pazienti con dolore addominale non è supportata dalla letteratura, tuttavia tale esame è particolarmente utile nella diagnosi di prostatite, malattia perirettale, fecalomi e riscontro di sangue fecale.

Va ulteriormente ribadito che la peritonite può decorrere anche in assenza dei segni classici evocativi e l'alto livello di sospetto di fronte al dolore addominale intenso e perdurante deve essere mantenuto per prevenire situazioni drammatiche da mancata o errata diagnosi.

## Diagnosi

Il medico di emergenza non si deve basare solo sui test di laboratorio o sugli esami radiologici per formulare una diagnosi, anche se questi possono essere molto utili, se ben collocati nel contesto del paziente esaminato, sia per confermare sia per escludere alcune possibilità terapeutiche.

## Esami di laboratorio

Normalmente un emocromo completo e le analisi biochimiche del

sangue e delle urine vengono effettuati nella maggioranza dei pazienti.

L'emocromo completo è l'esame più richiesto ma spesso può essere disorientante. Nell'appendicite fino al 60% dei pazienti può avere una conta dei globuli bianchi normale nelle prime 24 ore e questo spesso dilaziona l'intervento chirurgico. L'aumento dei globuli bianchi è in genere indicativo di un processo infiammatorio, specie se si associa a neutrofilia; la loro diminuzione può essere segno di un'infezione virale, o di una gastroenterite. Una conta dei globuli bianchi normale o alterata non deve essere l'unico criterio per decidere o negare un'esplorazione chirurgica.

La proteina C reattiva (PCR) elevata può essere di aiuto nel confermare un processo infiammatorio. Tuttavia, sia per la conta dei globuli bianchi sia per la PCR, la variazione nella misurazione ripetuta è assai più predittiva che non il singolo valore.

L'ematocrito (Ht) consente di valutare variazioni significative del volume plasmatico: un Ht diminuito può indicare una perdita ematica. Gli elettroliti serici, l'azotemia e la creatininemia aiutano a determinare l'entità e la natura delle perdite di fluidi. Nei pazienti con prolungato vomito o diarrea si può riscontrare un'alcalosi metabolica, ipocloremica e ipokaliemica.

Se si sospetta un'origine o un coinvolgimento epatobiliare, si devono eseguire esami di funzionalità epatica. Similmente nel sospetto di una pancreatite si richiederà il dosaggio di amilasi e lipasi, tenendo presente che valori normali possono ricorrere anche in presenza di pancreatite e, viceversa, valori (in genere solo moderatamente) aumentati possono essere riscontrati in altre patologie come l'ulcera perforata, le ischemie intestinali, le occlusioni intestinali, la sofferenza d'ansa ecc.

La presenza di sangue nelle urine può aiutare a porre la diagnosi di urolitiasi, ma si può rilevare anche in caso di neoplasie delle vie urinarie, il riscontro di bilirubinuria può orientare verso cause epatiche, mentre un'intensa batteriuria, una piuria o un'esterasi leucocitaria positiva generalmente suggeriscono un'infezione delle vie urinarie.

Infine nelle donne in età fertile non deve mai mancare il dosaggio delle  $\beta$ -gonadotropine corioniche ( $\beta$ -HCG,  $\beta$ -Human Chorionic Gonadotropin). La positività delle  $\beta$ -HCG nelle urine deve essere quantizzata nel sangue (dosaggi inferiori a 4000 mUI possono essere riscontrati in gravidanze ectopiche, livelli superiori a 4000 mUI sono indicativi di gravidanza intrauterina in una fase in cui può essere confermata dall'ecografia).

Nel caso si debba escludere un infarto miocardico (pazienti anziani, pazienti arteriopatici, pazienti cardiopatici, dolori compatibili con

sofferenza ischemica cardiaca), l'osservazione seriata dell'elettrocardiogramma e del dosaggio della troponina è essenziale.

## Diagnosi strumentale e di immagine

---

Per molti anni la Rx addome senza mezzo di contrasto ha costituito il perno di tutta l'indagine radiologica nell'addome acuto. Oggi alla Rx addome si affiancano metodiche come la tomografia computerizzata o l'ultrasonografia, che hanno migliorato notevolmente l'accuratezza diagnostica dei pazienti con dolore addominale acuto.

■ **Rx addome senza mezzo di contrasto (Rx addome in bianco):** è un esame cardine in alcune situazioni, che deve essere eseguito in stazione eretta e supina, comprendendo tutto l'addome, da entrambi gli emidiaframmi al pube. Nel caso il paziente non mantenga la stazione eretta, è possibile effettuare una proiezione tangenziale a paziente supino o in decubito laterale sinistro. La Rx addome deve valutare: la presenza d'aria libera nel peritoneo, la distribuzione del gas intraviscerale, le dilatazioni viscerali e la presenza di livelli idroaerei, le calcificazioni a livello renale ed epatico e le calcificazioni vascolari.

La Rx addome (o una Rx torace) in posizione eretta riesce a scoprire falde d'aria intraperitoneali di 1 mL, la Rx tangenziale a paziente in decubito sinistro rileva fino a 5-10 mL di aria libera nel peritoneo, segno di perforazione viscerale. Tuttavia il reperto può mancare nel 20% dei pazienti. La quantità d'aria nel peritoneo dipende dalla sede e dalla durata della perforazione. La perforazione duodenale si accompagna a poca aria libera, ma questa è rilevabile fino nel 75% dei casi. Le perforazioni gastriche o coliche generalmente danno abbondante aria libera.

Riguardo alle *calcificazioni*, il 90% dei calcoli urinari sono radiopachi, mentre solo il 10-15% dei calcoli biliari lo sono; le calcificazioni nella regione pancreatica possono indicare pancreatiti croniche, le calcificazioni in sede aortica possono delineare aneurismi dell'aorta addominale, infine fecaliti nel quadrante inferiore destro possono essere suggestivi di appendicite, se il quadro clinico lo sostiene.

La presenza di multipli livelli idroaerei, con dilatazione delle anse del tenue con visibilità delle valvole conniventi e poca o assente aria nel colon intraperitoneale, generalmente delinea il quadro di una ostruzione dell'intestino tenue. Il colon ostruito si presenta dilatato a monte dell'ostruzione e con austrature accentuate; se la valvola ileocecale è incompetente, anche l'ultimo tratto del tenue può essere dilatato. Dilatazioni cecali maggiori di 10-12 cm in presenza di un'ostruzione colica con valvola ileocecale competente, sono associate

a un rischio più elevato di fissurazione sierosa colica e perforazione. L'uniforme marcata dilatazione del tenue a pareti lisce e valvole conniventi non visibili depone per un ileo paralitico. Un'ansa del tenue dilatata (ansa sentinella) può essere percepibile in prossimità di un organo infiammato (per es. nella pancreatite).

■ **Esami contrastografici (Rx tubo digerente o clisma opaco):** sono indicati più raramente, ma possono essere utili nel sospetto di una perforazione viscerale o nel differenziare l'ostruzione ileale da quella colica. Nel contesto dell'urgenza devono essere in genere eseguiti con mezzi di contrasto idrosolubili, per evitare il rischio di gravi peritoniti da bario in caso di perforazione libera.

■ **Ecografia:** rappresenta un aiuto molto importante in molte situazioni urgenti; non è invasiva, è poco costosa e può essere eseguita al letto del paziente o in sala di emergenza. Essa è assai utile per la valutazione del fegato, della colecisti (la maggior parte dei calcoli sono radiotrasparenti, ma visibili all'ecografia), delle vie biliari, della milza, del pancreas, dell'appendice, dell'utero e degli annessi. Essa può inoltre valutare i grossi vasi addominali (aneurismi, trombosi e fistole arterovenose) e la presenza di fluido intraperitoneale o di raccolte. Tuttavia la presenza di meteorismo addominale può limitarne l'accuratezza. È particolarmente utile in gravidanza, per l'assenza di effetti collaterali sul feto.

■ **Tomografia computerizzata (TC):** al presente è considerata l'indagine più utile nella maggioranza delle situazioni per la sua accuratezza diagnostica e perché fornisce dettagli di sede, anatomici e patologici, non possibili con le altre metodiche. Ha un ruolo particolarmente importante nei pazienti in cui non si può raccogliere adeguatamente la storia (pazienti incoscienti o dementi) e nei quadri di incerta attribuzione o qualora la decisione di procedere o meno alla esplorazione chirurgica necessiti di un ulteriore supporto. Da alcuni studi è emerso che l'associazione della TC all'esame clinico fornisce un'accuratezza diagnostica del 95%. Essa è, fra l'altro, particolarmente utile nel valutare la presenza e l'entità dei fluidi intraperitoneali (sangue, ascite, pus) e nella visualizzazione delle strutture retroperitoneali; rivela accuratamente le trombosi venose mesenteriche, la presenza di emorragie intramurali intestinali; consente di stimare e monitorare le pancreatiti, di precisare le diverticoliti e di valutare il dolore in presenza di malattie infiammatorie croniche (Crohn, colite ulcerosa). Permette inoltre di precisare sede, livello ed entità delle occlusioni intestinali, nonché la presenza di ernie incarcerate.

Da ultimo, vanno ricordate alcune metodiche meno frequentemente

utilizzate, ma preziose in alcuni contesti, come l'**angiografia**, per la diagnosi di occlusione mesenterica arteriosa o per la diagnosi e la terapia (embolizzazione) del sanguinamento acuto gastrointestinale, o come la **scintigrafia a emazie o leucociti marcati** (talora utile per rivelare la sede di un sanguinamento).

Accanto agli esami di immagine un ruolo preciso e prezioso, anche se limitato nel caso dell'addome acuto, è svolto dall'**esplorazione endoscopica** diretta endoviscerale d'urgenza (esofagogastroduodenoscopia, colonscopia, colangiopancreatografia retrograda per endoscopica). In particolare la colonscopia, nel caso di sospetto di un volvolo del colon, può consentire di confermare la diagnosi e spesso di derotare il volvolo stesso.

## Popolazioni che meritano considerazioni particolari

Tre gruppi di pazienti devono essere esaminati con particolare attenzione e prudenza perché più difficili da valutare, perché maggiormente esposti a cause potenzialmente minacciose o perché a maggior rischio di complicanze con esiti severi o catastrofici. Questi sono gli *anziani*, i pazienti *immunocompromessi* o con *HIV* (Human Immunodeficiency Virus) e le *donne in età fertile*.

## Pazienti anziani

Con l'aumento della popolazione anziana il problema sta diventando sempre più importante. Le variazioni fisiologiche, le malattie coesistenti, la differente "riserva biologica" rendono la *valutazione del dolore addominale negli anziani assai difficile e complessa*.

Gli anziani lamentano frequentemente sintomi addominali, spesso presenti con disturbi aspecifici e diffusi, mostrano una maggiore incidenza di cause minacciose, una presentazione più subdola e un'evoluzione più insidiosa, gravata da un maggior numero di complicanze (Tab. 35.6).

**Tab 35.6.** Spettro delle cause di dolore addominale acuto (DAA) per età.

### Pazienti con DAA < 50 anni (N = 2,307)

|     |                        |
|-----|------------------------|
| 31% | Appendicite            |
| 20% | DAA non specifico      |
| 15% | Diverticolite          |
| 12% | Occlusione intestinale |
| 7%  | Pancreatite            |
| 6%  | Malattia diverticolare |

Da: De Dombal FT. Acute abdominal pain in the elderly. J Clin Gastroenterol 1994;19:331-5; modificata.

Con ciascuna decade della vita, la mortalità aumenta e l'accuratezza diagnostica diminuisce. Negli ottuagenari la mortalità tra i pazienti che si presentano in Pronto soccorso con dolore addominale è il 7% (70 volte più alta che negli adolescenti) e la capacità del medico di formulare una diagnosi iniziale accurata cade sotto il 30%.

I pazienti anziani con dolore addominale spesso hanno malattie vascolari drammatiche che sono invece raramente riscontrate nei giovani (ischemia mesenterica, aneurismi aortici fissurati o rotti, infarto miocardico).

La storia clinica può essere difficile da ottenere con precisione per le barriere della comunicazione (sordità, diminuzione del visus, affaticamento) o per la presenza di un decadimento cognitivo (demenza, Alzheimer, disordini psichiatrici ecc.).

Le variazioni fisiologiche influenzano le modalità di presentazione, l'evoluzione della patologia e la risposta al trattamento. Le variazioni neurologiche spesso alterano la percezione del dolore.

La presenza di patologie coesistenti può mascherare o aggravare il quadro, così come i numerosi farmaci normalmente assunti (antidolorifici, anticolinergici ecc.) possono influenzare la percezione soggettiva e la manifestazione dei quadri clinici, il loro decorso e la risposta al trattamento.

I sintomi e i segni sono frequentemente più sfumati, meno specifici e spesso vere e proprie catastrofi endoaddominali decorrono in modo larvato senza dare segni eclatanti della gravità della situazione, mentre la presenza di segni e sintomi eclatanti è pressoché sempre testimone di una situazione seria.

Il segno del rimbalzo addominale (Blumberg), la difesa addominale e la contrattura possono essere assai sfumati o assenti anche in presenza di peritonite diffusa.

I test di laboratorio sono sovente utili, ma spesso i loro valori cadono nell'ambito della "normalità", nonostante la presenza di serie situazioni.

Spesso la risposta febbrile è ridotta, malgrado l'esistenza di infezioni severe.

Tutti questi fattori concorrono alla necessità di mantenere un alto livello di sospetto basandosi più sull'"impressione clinica" che su dati misurabili e concreti.

La TC e l'ultrasonografia risultano particolarmente utili in questa popolazione.

## Pazienti immunocompromessi o con HIV

---

L'immunodeficienza pone particolari problemi sia per la diagnosi sia per il trattamento dei pazienti con dolore addominale acuto.

Un certo grado di immunodeficienza (lieve-moderato) si riscontra nei pazienti anziani, nei malnutriti, nei diabetici e nei neoplastici, come pure nei pazienti trapiantati in terapia immunosoppressiva o nei pazienti con AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) e una conta dei CD4 maggiore di 200/mm<sup>3</sup>.

Questi pazienti sono generalmente assimilabili ai pazienti generici sia per le cause sia per la presentazione del quadro. Pazienti con AIDS e conta dei CD4 inferiore a 200/mm<sup>3</sup>, nonché i trapiantati in terapia immunosoppressiva maggiore o i pazienti in trattamento chemioterapico, specie se neutropenici, sviluppano una severa immunodeficienza.

In genere i loro sintomi sono più sfumati. La tensione addominale e la difesa sono sovente assenti o tardive e vanno incontro a eziologie peculiari oltre a quelle riscontrate nella popolazione generale.

In questi casi l'intervento chirurgico deve essere preso in considerazione precocemente ogni volta che sussista il rischio di condizioni potenzialmente catastrofiche se non trattate.

I pazienti con HIV possono presentare dolore addominale non comune: si possono riscontrare enterocoliti batteriche con diarrea profusa e disidratazione, perforazioni coliche spesso causate dal citomegalovirus, occlusioni da sarcoma di Kaposi, da linfoma o da micobatteri atipici e malattie delle vie biliari provocate da citomegalovirus o da *Cryptosporidium*. Alcuni farmaci antiretrovirali sono stati associati a pancreatiti fulminanti, con una mortalità fino al 10%.

In uno studio, il dolore addominale in pazienti con HIV risultò correlato allo stato immunocompromesso nel 65% dei casi. Tuttavia bisogna sempre tenere presente che i pazienti con HIV possono avere anche cause ordinarie di dolore addominale come le appendiciti o le coliche renali.

## Donne in età fertile e in gravidanza

---

Nelle donne in età fertile alle normali cause di dolore addominale si aggiungono anche le patologie ginecologiche o quelle legate alla gravidanza.

Va rimarcato che per escludere o accertare lo stato di gravidanza, il clinico non deve fare esclusivo affidamento sulla storia mestruale, sull'uso di contraccettivi o perfino sulla pregressa legatura delle tube.



Anche donne che negano l'attività sessuale possono essere gravide. Gli errori di valutazione nella paziente gravida sono comuni. Nell'ultimo trimestre della gravidanza e nel puerperio, il rilassamento della parete recentemente distesa dalla gravidanza stessa può mascherare i segni obiettivi della peritonite (rimbalzo, difesa, contrattura).

Gli accertamenti radiologici vanno richiesti in modo mirato, per il potenziale rischio di malformazioni radioindotte. Tuttavia si ritiene che le moderne TC erogino una dose di radiazioni nei limiti di sicurezza. Per questo motivo piuttosto che la Rx addome (che generalmente offre un limitato aiuto diagnostico), se necessario, è meglio eseguire una TC. L'ecografia in queste situazioni può essere estremamente utile.

Le procedure chirurgiche sono più sicure nel secondo trimestre, perché nel primo trimestre vi è rischio per il feto, mentre nel terzo trimestre c'è il pericolo di un parto prematuro.

L'appendicite è la più comune causa di addome acuto chirurgico non correlato alla gravidanza stessa (1 su 1.500 gravidanze, uniformemente distribuite tra i trimestri) e la sua diagnosi può essere misconosciuta in un terzo delle pazienti, perché confusa con altri quadri. Dopo il primo trimestre, l'appendice può essere dislocata verso l'ipocondrio destro e il dolore viene dunque riferito in sede sottocostale. La colecistite è la seconda causa più frequente. Altre cause meno frequenti sono la pancreatite acuta, l'ulcera perforata, la rottura spontanea del fegato nella paziente preeclamptica, l'*abruptio placentae*, la rottura uterina, la torsione ovarica, le infezioni delle vie urinarie e l'embolia polmonare.

In una paziente gravida con dolore ai quadranti addominali destri si deve sospettare un'appendicite e l'ecografia è di aiuto nella diagnosi. Il rischio di un'appendicite perforata, sia per il feto sia per la madre, è assai maggiore del pericolo di un'intervento laparotomico o laparoscopico.

In caso di colica biliare, l'intervento, se possibile, va evitato durante la gravidanza; se è necessario per coliche subentranti insostenibili, ma non urgente, va dilazionato al secondo trimestre. La laparoscopia è oggi considerata sicura.

Nelle pazienti in età fertile in cui si sia esclusa la gravidanza e le patologie a essa associate (soprattutto la gravidanza ectopica), bisogna valutare la possibilità di condizioni ginecologiche (torsioni annessiali, rotture di cisti ovariche, ovulazione dolorosa, malattia infiammatoria pelvica, endometriosi ecc.) o urinarie. La temperatura e la conta dei globuli bianchi sono spesso fuorvianti.

Un dolore che insorge all'inizio del ciclo e si accompagna a secrezione vaginale suggerisce la malattia infiammatoria pelvica. Un dolore

addominale basso, specie se accompagnato da una storia recente di amenorrea, deve fare sospettare una gravidanza ectopica. Un dolore addominale che ricorre mensilmente è suggestivo per endometriosi.

Nella valutazione e nel trattamento delle pazienti in età fertile, la laparoscopia offre grandi vantaggi e la maggioranza delle situazioni addominali acute in età fertile possono oggi essere affrontate laparoscopicamente.

La capacità riproduttiva e la funzione ormonale sono importanti per il benessere della donna e vanno considerate e salvaguardate il più possibile nel trattamento delle condizioni addominali acute.

### **Decisione terapeutica nel paziente con dolore addominale acuto**

Il trattamento del paziente con dolore addominale acuto dipende dalla diagnosi ipotizzata nel corso della valutazione. Numerosi algoritmi decisionali e terapeutici sono stati proposti in letteratura, tuttavia nessun diagramma di flusso si può sostituire alla precisa, scrupolosa, esperta e attenta valutazione del clinico responsabile, che da essi può tuttavia trarre aiuto.

In genere ci si trova davanti a quattro tipi di situazione:

- pazienti con condizioni che richiedono un intervento chirurgico immediato;
- pazienti con condizioni che richiedono un intervento chirurgico urgente (entro poche ore);
- pazienti con condizioni che non richiedono un intervento immediato o urgente, da mantenere in osservazione per valutare l'eventualità di un intervento differito o di un trattamento conservativo;
- pazienti con condizioni che non richiedono il trattamento chirurgico.

Come si è già ricordato, non più di 1/3 dei pazienti con dolore addominale acuto non post-traumatico richiede un intervento immediato o urgente. Gli altri pazienti beneficiano generalmente di un trattamento conservativo, ma devono essere controllati ripetutamente durante l'osservazione per coglierne eventuali evoluzioni che chiariscano il quadro o che impongano di modificare il trattamento o di riconsiderare la necessità di un intervento.

Le condizioni che richiedono un intervento chirurgico immediato, talora dopo solo una veloce valutazione, sono: aneurismi aortici o viscerali in rottura, gravidanze ectopiche rotte, rotture epatiche o spleniche spontanee.

Più spesso l'intervento chirurgico deve essere eseguito entro poche ore e vi è dunque il tempo di rifinire la valutazione diagnostica con

ulteriori accertamenti, provvedere al riequilibrio idroelettrolitico e delle funzioni vitali del paziente, e pianificare il tipo di approccio e la via di accesso. Gli ulteriori accertamenti richiesti servono per esaminare le potenziali informazioni ottenibili, contro l'invasività dell'accertamento stesso, e le conseguenze del ritardo terapeutico dovuto alla sua esecuzione. Il tempo dedicato agli accertamenti diagnostici può essere contemporaneamente rivolto al riequilibrio idroelettrolitico. Talora l'indagine diagnostica supplementare può risultare anche terapeutica ed evitare l'intervento (per es. embolizzazione di un vaso sanguinante, derotazione colonscopica di un volvolo del sigma).

In genere l'intervento urgente è indicato quando esistano:

- segni clinici di peritonismo diffuso (difesa addominale, rigidità);
- segni clinici o ematochimici di sepsi;
- segni clinici e/o radiologici di perforazione (aria libera o spandimento di mezzo di contrasto);
- segni clinici e/o radiologici di ischemia o sofferenza d'ansa o occlusione dei vasi mesenterici;
- segni clinici e/o ecografici o radiologici di una massiva distensione intestinale con il rischio di fissurazione o rottura;
- segni di sanguinamento intraddominale persistente o sanguinamento non controllabile conservativamente (endoscopia, embolizzazione);
- presenza di sangue o pus nel liquido ottenuto da agocentesi o lavaggio intraperitoneale.

Allorché si decida di intervenire chirurgicamente si dovranno anche precisare l'approccio da usare (laparoscopico o laparotomico), nonché la sede e il tipo di incisione. Nello stabilire se avvalersi della laparoscopia o della laparotomia si considereranno non solo il migliore approccio specifico (esiste tuttora un dibattito sulle condizioni per le quali è preferibile l'approccio laparoscopio), ma anche l'esperienza della équipe in quella determinata procedura e la disponibilità o il tempo di allestimento degli ausili tecnologici necessari.

Nei pazienti con dolore non determinato o richiedenti l'osservazione, questa deve essere *attiva*, cioè deve implicare una rivalutazione seriata dell'esame fisico ed eventualmente dei quadri ematochimico e/o strumentale a brevi intervalli, per cogliere le modificazioni del quadro stesso o l'insorgenza dell'indicazione chirurgica e provvedere al trattamento. In pazienti con dolore non ben determinato, la ripetizione della TC permette di definire meglio la diagnosi, escludere con più sicurezza l'indicazione chirurgica al momento dell'esame e ottenere un esame oggettivo su cui basare la rivalutazione successiva.

La somministrazione di oppiacei o analgesici maggiori in questa fase è sempre stata considerata potenzialmente mascherante l'evoluzione del quadro clinico, tuttavia non mancano studi che dimostrano che la sedazione oculata del dolore, anche con oppiacei, non compromette la valutazione e permette l'esecuzione migliore di alcuni esami (per es. TC, endoscopia). Nei quadri indefiniti in cui non sia possibile ottenere la TC e la rivalutazione si deve basare solo sull'esame fisico, o nei casi di occlusione intestinale con possibile strangolamento, si ritiene prudente non somministrare analgesici maggiori.

Talora, pur in un quadro giudicato inizialmente non chirurgico, il mancato miglioramento nel corso delle ore successive può richiedere l'esplorazione chirurgica diagnostica e in questi casi la laparoscopia si rivela spesso preziosa.

La diagnosi di dolore addominale acuto che non necessita di una terapia chirurgica (anche detto talora falso addome acuto) è sovente una sfida perché le cause del dolore addominale acuto internistiche o chirurgiche, ma che non richiedono un trattamento operatorio, sono spesso difficili da differenziare dalle cause che devono essere trattate chirurgicamente (per es. diverticolite non perforata, coliche saturnine da avvelenamento da piombo, crisi acute da porfiria, gastroenteriti, Herpes zoster, salpingiti, endometriosi, la stessa ovulazione dolorosa, nonché le cause già citate ricorrenti nei pazienti immunodepressi ecc.).

In tutti questi casi, la raccolta puntuale della storia clinica e dell'esame obiettivo, la conoscenza dei quadri nosografici di ciascuna condizione sono fondamentali e il ricorso a un uso liberale degli accertamenti diagnostici obiettivi (TC, ecografia), nonché la rivalutazione clinico-laboratoristico-strumentale seriata, sono di grande aiuto.

Tuttavia, a conclusione, si ricorda che un considerevole numero di pazienti viene dimesso a episodio doloroso risolto e dopo una valutazione estensiva e un congruo periodo di osservazione, senza che la causa venga definitivamente chiarita (dolore addominale acuto non specificato). I pazienti, che al termine di un adeguato periodo di osservazione possono essere dimessi, devono essere adeguatamente informati e istruiti circa le possibili evoluzioni del quadro clinico e gli eventuali segni di allarme che richiedano una nuova valutazione medica o specialistica, nonché le modalità di accesso a questa.

### **Lecture suggerite**

Brooks DC, Oxford C. The pregnant surgical patient. In: Acs Surgery Principles and practice. Philadelphia: BC Decker Inc; 2007.

Colucciello SA, Lukens TW, Morgan DL. Assessing abdominal pain in adults: a rational, cost-effective, and evidence-based strategy. *Emergency Medicine Practice* 1999;1(1):1-20.

- Jones RS, Claridge JA. Acute abdomen. In: Townsend, Beauchamp, Evers, Mattox, editors: Sabiston Textbook of surgery. The biological basis of modern surgical practice. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004, pp 1219-39.
- Martin RF, Rossi RL. The acute abdomen. An overview and algorithms. Surg Clin North Am 1997;77(6):1227-43.
- Nagle A. Acute abdominal pain. In: ACS Surgery: Principles and Practice. Philadelphia: BC Decker Inc; 2009.
- Pearigen PD. Unusual causes of abdominal pain. Emerg Med Clin North Am 1996;14(3):593-613.
- Sanson TG, O'Keefe KP. Evaluation of abdominal pain in the elderly. Emerg Med Clin North Am 1996;14(3):615-27.
- Tarrazza HM, Moore RD. Gynecologic causes of the acute abdomen and the acute abdomen in pregnancy. Surg Clin North Am 1997;77(6):1371-94.

# Peritoniti

R. Dionigi, G. Carcano, D. Iovino, G. Soldini

Si definisce peritonite il processo infiammatorio che si sviluppa a carico della membrana sierosa che riveste i visceri (peritoneo viscerale) e le pareti della cavità addominale (peritoneo parietale). Esso consegue allo spandimento di fluidi organici nella cavità addominale e alla successiva proliferazione microbica; solo in rari casi, comunque esclusivamente nelle fasi iniziali, l'infiammazione non riceve un contributo dalla proliferazione microbica (peritoniti asettiche o chimiche).

L'eziologia, il grado di diffusione e l'evoluzione clinica delle peritoniti possono essere assai diversi, in relazione alla grande varietà degli eventi in grado di determinare lesioni peritoneali.

## Anatomia

La cavità peritoneale è la più vasta cavità del corpo rivestita da sierosa. In condizioni normali consiste di uno spazio virtuale delimitato dai due foglietti mesoteliali del peritoneo (parietale e viscerale), in contatto tra di loro per mezzo di una modesta quantità di liquido da essi stessi secreto che ne permette lo scorrimento reciproco.

Il peritoneo svolge tre importanti funzioni:

- di rivestimento e di fissazione dei visceri addominali;
- di scambio di molecole con la circolazione linfatica ed ematica;
- di difesa, grazie a cellule fagocitarie ed immunologicamente attive.

Il peritoneo parietale ricopre le pareti interne dell'addome e della pelvi. Il peritoneo viscerale avvolge alcuni organi addominali completamente o quasi completamente (stomaco, fegato, milza,

digiuno-ileo, colon trasverso, sigma), mentre ad altri visceri fornisce solo una lamina di rivestimento parziale (reni, pancreas, esofago addominale, duodeno, colon ascendente e discendente, utero, vescica, retto e vescicole seminali).

Il mesocolon trasverso divide la cavità addominale in due compartimenti:

- la *loggia sopramesocolica*, che contiene fegato, stomaco e milza;
- la *loggia sottomesocolica*, suddivisa in tre sepimenti sagittali: il *mesocolon ascendente*, il *mesentere* e il *mesocolon discendente*, delimitando quattro spazi.

Il piccolo omento suddivide ulteriormente la loggia sopramesocolica in tre logge: a destra la *loggia epatica*; a sinistra la *loggia splenica*; la loggia posteriore o *retrocavità degli epiploon*, che comunica con la cavità addominale attraverso il forame di Winslow.

In conseguenza di questa sedimentazione, si delimitano dei recessi entro i quali vanno a raccogliersi per gravità i versamenti liquidi addominali e dove più frequentemente si localizzano gli ascessi peritoneali. Essi sono: lo spazio retto-vescicale nell'uomo e lo spazio retto-uterino nella donna (cavo di Douglas), gli spazi intermesenterici, la retrocavità degli epiploon e gli spazi subfrenici.

## Vascolarizzazione

Le arterie e le vene che provvedono all'irrorazione del peritoneo sono vasi direttamente in rapporto con le strutture che esso ricopre. Fanno eccezione il piccolo e il grande omento, forniti di rete vascolare propria (rami dei vasi gastrici destri e sinistri e dei vasi gastro-epiploici destri e sinistri). Il sangue refluo dal peritoneo è raccolto in parte dalla vena cava inferiore e in parte dalla vena porta.

La *rete linfatica sottoperitoneale* è molto ricca. I vasi linfatici decorrono nei mesi e, attraverso i linfonodi mesenterici e retroperitoneali, drenano nel dotto toracico. Importante è la comunicazione della rete linfatica del peritoneo con la pleura e con i linfonodi pleurici attraverso il diaframma; ciò rende ragione della possibile diffusione di processi infettivi o tumorali dal cavo addominale a quello pleurico.

## Innervazione

Il peritoneo parietale presenta un'innervazione sensitiva di tipo somatico che fa capo ai nervi intercostali e ai rami del plesso lombare e sacrale. Il peritoneo diaframmatico è innervato dal nervo frenico (C3-C5).

Il peritoneo viscerale è innervato dalle fibre parasimpatiche del nervo vago e dalle fibre ortosimpatiche del plesso celiaco; pertanto la sensazione dolorosa che si innesca in tal sede sarà localizzata solo

approssimativamente, come è caratteristico del dolore viscerale. Uno stimolo doloroso a livello dello stomaco e delle prime porzioni duodenali viene riferito dal paziente in regione epigastrica, poiché tali organi ricevono fibre nervose dal plesso celiaco, che localizzano la sensazione dolorosa in quest'area. Il dolore riferito nella regione periombelicale è ascrivibile all'intestino tenue e all'appendice. La stimolazione dei nervi del colon, dell'utero e degli annessi determina la percezione dello stimolo doloroso in regione ipogastrica. Solo quando viene interessato il peritoneo parietale la localizzazione del dolore diventa più precisa. All'irritazione del peritoneo diaframmatico possono conseguire un *dolore riferito* alla spalla omolaterale (innervata, come il diaframma, dal plesso cervicale), oppure contrazioni cloniche del diaframma (singhiozzo).

## Classificazione

È possibile classificare le peritoniti secondo almeno tre criteri:

- eziopatogenesi;
- estensione;
- evoluzione clinica (Tab. 36.1).

**Tab. 36.1.** Classificazione delle peritoniti.

### A seconda dell'eziopatogenesi

#### *Peritonite primitiva*

#### *Peritonite secondaria*

- Da flogosi/perforazione di un viscere addominale
- Da trauma
- Da emoperitoneo
- Da manovre invasive (iatrogena)
- Postoperatoria (infezione, deiscenza anastomosi)
- Da focolaio settico distante per via linfematica
- Peritonite in corso di dialisi peritoneale

#### *Peritonite settica*

- Primitiva (rara)
- Secondaria a focolaio d'infezione di un viscere addominale (per contiguità)
- Perforazione di un viscere a contenuto batterico
- Secondaria a infarto/ischemia intestinale
- Secondaria a focolaio d'infezione extraddominale

#### *Peritonite chimica*

- Da bile (coleperitoneo)
- Da succo gastroenterico
- Da succo pancreatico
- Da urina (uoperitoneo)
- Da muco
- Da sangue (emoperitoneo)



### A seconda dell'estensione

- Diffusa o generalizzata
- Localizzata o circoscritta
- Pelvipерitonite

### A seconda dell'evoluzione

- Acuta
- Cronica

## Eziopatogenesi

In base all'eziopatogenesi le peritoniti si possono inizialmente distinguere in primitive e secondarie ([Tab. 36.1](#)).

■ **Forme primitive:** le forme primitive sono rare e vengono definite come un'infezione del peritoneo non attribuibile a un focolaio infettivo a partenza da un organo addominale né a una contaminazione dall'esterno secondaria a una ferita penetrante. Esse sono, pertanto, la conseguenza della sovrainfezione del fluido ascitico che si accumula nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica o renale.

■ **Forme secondarie:** sono molto più frequenti e sono definite come infiammazioni dovute a un insulto chimico e all'eventuale successiva invasione batterica della sierosa peritoneale a partenza da una soluzione di continuo del tubo gastroenterico, del sistema epatobiliopancreatico, dell'apparato urogenitale o della parete addominale, o derivante dall'estensione di un processo flogistico acuto intraddominale, eventualmente anche in assenza di perforazione. Le vie di infezione nelle peritoniti secondarie sono elencate nella [Tabella 36.2](#).

**Tab. 36.2.** Vie di infezione del cavo peritoneale.

- Trauma (ferita penetrante o rottura) di un viscere addominale
- Perforazione di un viscere addominale
- Per contiguità da un viscere addominale infetto
- Via linfematogena

Le *flogosi acute* e le *perforazioni dei visceri addominali* rappresentano le cause più frequenti di peritonite. Le malattie addominali che possono evolvere con flogosi acuta e talora con perforazione d'organo sono numerosissime; nella [Tabella 36.3](#) sono elencate quelle più comuni.

**Tab. 36.3.** Malattie addominali che più comunemente determinano peritonite secondaria a flogosi o perforazione del viscere malato.

- Appendicite
  - Diverticolite del colon
  - Colecistite acuta
  - Ulcera peptica
  - Malattia di Crohn
  - Ernia strozzata
  - Infarto mesenterico
  - Neoplasia del colon
  - Occlusione intestinale meccanica prolungata
  - Colite ischemica
  - Ascesso salpingo-ovarico
  - Torsione del viscere
- 

I *traumi penetranti dell'addome* possono determinare peritonite per contaminazione dall'esterno del peritoneo e/o per rottura di visceri addominali; anche i *traumi chiusi* possono essere causa di peritonite da rottura di visceri.

L'*emoperitoneo*, la cui eziologia può essere assai diversa (per es. rottura di gravidanza extrauterina o di cisti ovarica; rottura traumatica di milza, di fegato o dei mesenterici; rottura di aneurisma aortico), provoca un'inflammatione peritoneale di tipo chimico.

Le *cause iatrogene* di peritonite sono rappresentate essenzialmente dalle complicanze perforative a carico dei visceri addominali in corso di:

- esami endoscopici (per es. gastroduodenoscopia, colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP), colonscopia, rettoscopia, laparoscopia);
- esami agobiottici addominali;
- manovre radiologiche invasive (per es. drenaggio percutaneo ecoguidato delle vie biliari o di raccolte ascessuali, cateterismi arteriosi);
- radiografie con mezzo di contrasto baritato;
- irrigazione di stomie.

La *peritonite postoperatoria* è una grave complicanza che può derivare da:

- deiscenza di anastomosi o sutura intestinale;
- filtrazione da anastomosi intestinale per errore tecnico;
- persistenza di raccolte settiche addominali non drenate;
- emoperitoneo postoperatorio.

La *diffusione per via linfoematica al peritoneo* di un'infezione a partenza da un focolaio settico distante (per es. polmonite, TBC) è un'evenienza rara, che talora si realizza nei pazienti immunodepressi.

Secondo l'eziologia le peritoniti si distinguono anche in settiche e chimiche (Tab. 36.1).

■ **Peritoniti settiche:** sono caratterizzate da infezione locale o generalizzata del cavo addominale.

Le *peritoniti settiche primitive* sono, come già detto, rare. Esse sono solitamente causate da un solo ceppo batterico: frequentemente l'*E. coli* o uno dei batteri piogeni Gram+ (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Pneumococcus*) e Gram- (*Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*). Si ritiene che a favorire l'insorgenza delle peritoniti primitive sia uno stato di anergia; infatti, in condizioni normali le notevoli capacità di difesa immunitaria e di fagocitosi delle cellule immunologicamente attive presenti sulla sierosa peritoneale impediscono lo sviluppo di infezioni primitive. Le peritoniti primitive si manifestano solitamente in pazienti affetti da cirrosi, insufficienza renale, lupus eritematoso e talora in pazienti pediatrici immunocompromessi; in quest'ultimo caso l'eziologia è solitamente pneumococcica.

Le *peritoniti settiche secondarie* sono invece tra le forme più frequenti di peritonite; esse sono solitamente causate da una flora polimicrobica, costituita da batteri aerobi e anaerobi. Le *infezioni* dei visceri addominali possono diffondere al peritoneo per contiguità, determinando l'insorgenza di peritonite. Le *perforazioni* di visceri cavi ad alto contenuto di batteri possono provocare peritoniti gravissime per il rapido spandimento del contenuto viscerale settico; tali circostanze si realizzano soprattutto in seguito a traumi e a perforazioni iatrogene o spontanee del colon (peritonite fecale o stercoracea) (Fig. 36.1).

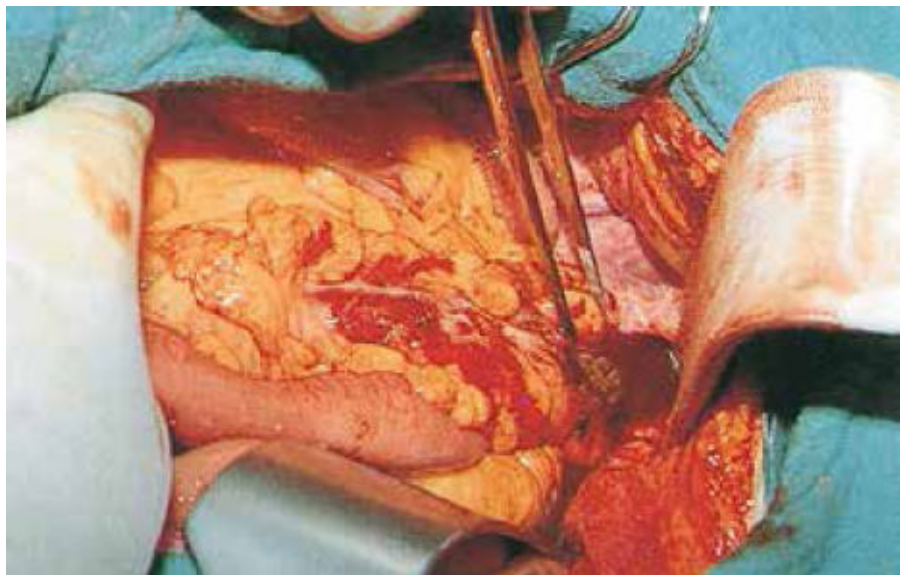


**Fig. 36.1.** Peritonite stercoracea ed emoperitoneo da perforazione traumatica del sigma. Da notare la raccolta di sangue e di feci nello scavo pelvico.

L'*ischemia intestinale* e l'*infarto mesenterico* causano gravi alterazioni della parete dell'intestino, che determinano inizialmente flogosi acuta del peritoneo viscerale, seguita dopo poche ore da peritonite settica per passaggio di batteri attraverso il lume intestinale.

La peritonite settica secondaria a *focolai settici primitivi distanti* è rara.

■ **Peritoniti chimiche:** sono causate dal contatto con il peritoneo delle secrezioni del tubo digerente e del sangue.

Nelle peritoniti chimiche il materiale che si spande nel peritoneo è inizialmente sterile o scarsamente contaminato e si realizza quindi solo una flogosi chimica peritoneale; rapidamente, tuttavia, se sono presenti batteri nel liquido fuoriuscito, la peritonite da chimica si trasforma in settica.

La peritonite biliare (*coleperitoneo*) è caratterizzata da un'intensa reazione infiammatoria del peritoneo dovuta al contatto con la bile, i cui sali biliari rappresentano la componente più irritante.

Il coleperitoneo si può realizzare con diversi meccanismi:

- come complicanza chirurgica (lesione iatrogena o deiscenza di sutura delle vie biliari);
- per filtrazione di bile da sovradistensione delle vie biliari ostruite;
- in seguito a puntura percutanea del fegato o delle vie biliari;
- in seguito a trauma.

La bile riversata nel peritoneo può essere inizialmente sterile, ma si infetta facilmente; talora la bile è già infetta e la peritonite biliare è settica *ab initio*.

La *peritonite da succo gastroenterico* è solitamente secondaria a:

- perforazione di ulcera peptica o di neoplasia gastrica;
- trauma gastroduodenale;
- deiscenza di sutura gastrica/duodenale.

In caso di perforazione gastrica/duodenale, il liquido che fuoriesce è costituito da succo gastrico, spesso commisto a frammenti di alimenti, e a succo biliopancreatico o enterico refluito. Tali sostanze esercitano un'azione intensamente irritante sulla sierosa peritoneale, sono sempre contaminate e danno luogo all'insorgenza di peritonite settica entro poche ore.

La *peritonite da succo pancreatico* può svilupparsi in corso di pancreatite acuta necrotico-emorragica, nei traumi pancreatici e nelle deiscenze di anastomosi pancreatiche. È una condizione assai grave per l'azione litica che il succo pancreatico esercita sui tessuti e per la tendenza alla cronicizzazione e alla fistolizzazione dei focolai necrotico-emorragici.

L'*uoperitoneo* può essere causato da:

- traumi delle vie urinarie (soprattutto della vescica);

- lesioni iatrogene (cateterismi o manovre invasive);
- deiscenza di anastomosi delle vie urinarie.

Se l'urina che si riversa nel cavo addominale è sterile, evoca inizialmente una modesta reazione infiammatoria; l'urina infetta determina invece, sin da subito, una grave peritonite settica.

La peritonite da muco (rara) può essere causata dalla rottura di un mucocele o di una cisti ovarica pseudomucinosi.

L'*emoperitoneo*, caratterizzato dalla presenza di sangue libero nel cavo addominale, può essere dovuto a molte cause, le più importanti delle quali sono elencate nella [Tabella 36.4](#).

**Tab. 36.4.** Cause di emoperitoneo.

**Lesioni viscerali\***

Lesioni vascolari

**Spontanea** aneurisma dell'aorta addominale

Rottura di epatoma/angioma epatico

Rottura di milza

Pancreatite emorragica

**Obstetrico-ginecologiche**

Rottura di gravidanza extrauterina

\*Organi e strutture anatomiche più frequentemente lesi (in ordine di frequenza decrescente): milza, fegato, mesocolon e mesentere, rene, omento, intestino, vescica, pancreas, duodeno.

■ **Peritonite in corso di dialisi peritoneale:** si tratta di una grave complicanza, spesso causa della sospensione definitiva di tale trattamento con la conseguente necessità del paziente di passare urgentemente all'emodialisi. I microrganismi che se ne rendono responsabili sono batteri Gram+, batteri Gram- e funghi. In una cospicua percentuale di casi l'infezione è polimicrobica.

## Estensione

A seconda dell'estensione le peritoniti si distinguono in:

- diffuse o generalizzate;
- localizzate o circoscritte;
- pelvipertoniti.

L'estensione della flogosi peritoneale è condizionata da numerosi fattori, tra cui i più importanti sono:

- eziologia della peritonite;
- natura e sede della lesione che causa la peritonite;
- capacità di difesa dell'organismo.

■ **Peritonite diffusa o generalizzata:** è caratterizzata da un

interessamento flogistico esteso alla maggior parte della cavità addominale. L'estensione generalizzata della peritonite è la conseguenza o di una contaminazione massiva (per es. lacerazione traumatica del colon), oppure di un deficit dei meccanismi di difesa peritoneali che non riescono a circoscrivere un processo infiammatorio o settico addominale (per es. perforazione di un diverticolo del colon in un paziente immunodepresso).

La peritonite diffusa è assai grave, non solo perché testimonia spesso il superamento delle capacità di difesa della sierosa, ma anche perché a essa si associa un notevole riassorbimento di sostanze tossiche attraverso la vasta superficie di peritoneo interessata; a ciò consegue un'importante reazione neuroendocrina, metabolica ed emodinamica (vedi oltre).

■ **Peritonite localizzata o circoscritta:** questa forma di peritonite si instaura quando il processo flogistico/settico viene arginato dai meccanismi di difesa locali (reazione infiammatoria, fagocitosi, reazione fibroblastica, formazione di sepiamenti e aderenze connettivali tra porzioni di sierosa peritoneale adiacenti).

La peritonite localizzata, pur essendo una malattia grave, è espressione di una vivace reazione di difesa locale. Essa si manifesta nei processi flogistici o settici acuti di visceri addominali che, pur evolvendo verso la perforazione (per es. diverticolite o appendicite), sono caratterizzati da un'efficace reazione del peritoneo contiguo e dei meccanismi di difesa locali, che circoscrivono l'infezione (cfr. Fig. 36.7).

■ **Pelviperitonite:** è una particolare forma di peritonite circoscritta, localizzata nello scavo pelvico, caratterizzata da infezione del peritoneo pelvico, secondaria a infezione dell'utero o degli annessi (per es. endometrite settica postabortiva; salpingite suppurata), che si propaga per contiguità al peritoneo.

Gli agenti eziologici sono solitamente il gonococco o altri piogeni e, assai più raramente, una flora polimicrobica in caso di sepsi postabortiva.

La pelviperitonite di origine utero-annessiale va distinta da altre forme di peritonite pelvica ascessualizzata, dove gli ascessi addominali sono localizzati nella pelvi (per es. ascesso pelvico come esito di peritonite generalizzata; ascesso pelvico da appendicite o diverticolite perforata; ascesso pelvico postoperatorio; deiscenza di anastomosi intestinale a livello pelvico).

La distinzione tra pelviperitonite utero-annessiale e ascesso pelvico è importante poiché la prima è quasi sempre suscettibile di trattamento medico conservativo, mentre l'ascesso pelvico necessita di regola di un trattamento chirurgico.

## Evoluzione

A seconda dell'evoluzione le peritoniti si possono suddividere in acute e croniche.

■ **Peritoniti acute:** le peritoniti con decorso acuto sono le più frequenti. Le manifestazioni cliniche si presentano immediatamente o poche ore dopo l'evento causale e l'evoluzione, in assenza di trattamento adeguato, è rapida verso lo shock settico/ipovolemico. Se i provvedimenti terapeutici sono adeguati e tempestivi spesso risultano curativi; talora, pur avendo effettuato un trattamento adeguato del focolaio settico primitivo e del cavo peritoneale, si assiste al perdurare della sintomatologia dello stato settico e alla comparsa di insufficienze multiple d'organo con evoluzione infausta nel volgere di 2-3 settimane. Alcune peritoniti acute non trattate tempestivamente possono evolvere verso la formazione di ascessi addominali; infine l'evoluzione può essere talmente acuta (soprattutto nei pazienti debilitati e immunodepressi) da condurre a morte senza concedere il tempo necessario per iniziare a trattare il paziente.

■ **Peritoniti croniche:** le peritoniti croniche sono più rare. Esse possono rappresentare l'esito della *cronicizzazione di un processo settico acuto diffuso*, il quale ha determinato la formazione di multipli microascessi con una lenta tendenza alla risoluzione spontanea di una pancreatite necrotico-emorragica o possono avere un'eziologia tubercolare, attualmente abbastanza rara.

Un'altra rara forma di peritonite cronica è la *peritonite incapsulante*, caratterizzata dalla formazione di un'estesa membrana fibro-aderenziale, che ricopre in tutto o in parte i visceri addominali, conglutinando e avvolgendo le anse intestinali. L'eziologia è varia: tubercolosi, ascite cronica, neoplasia, idiopatica.

## Fisiopatologia

Gli stimoli irritativi a carico del peritoneo determinano la comparsa di tre tipi di risposta:

- locale infiammatoria;
- ileo paralitico;
- generale dell'organismo.

### Risposta locale infiammatoria

La risposta locale infiammatoria è caratterizzata dalla comparsa sulla sierosa peritoneale di iperemia, congestione, edema ed essudato. Dopo circa 2-4 ore dall'inizio dell'evento la stessa perde la sua lucentezza, il

colorito varia da grigio perla a opaco e arrossato, e la permeabilità aumenta consentendo il passaggio di liquidi e batteri. Si forma, pertanto, dell'essudato (concentrazione proteica  $> 3 \text{ g/dL}$  con prova di Rivalta positiva), torbido per la presenza di leucociti, sangue, proteine e fibrina, che nel corso delle ore diviene abbondante, purulento e cremoso. Il volume può variare da alcune decine di millilitri a litri senza una diretta correlazione con la gravità della peritonite. Il liquido essudato tende a raccogliersi nelle parti declivi e nei recessi del cavo peritoneale. Con il tempo, per la formazione di ponti di fibrina tra le anse, si assiste alla comparsa di raccolte saccate. La fibrina stimola la deposizione di collagene da parte di fibroblasti, creando il presupposto per la formazione di aderenze viscerali.

■ **Contaminazione batterica:** nelle peritoniti da perforazione viscerale la contaminazione dell'essudato rispecchia la flora batterica presente nei visceri che costituiscono il focolaio d'insorgenza della peritonite. Nelle perforazioni dello stomaco e del duodeno l'essudato contiene inizialmente una scarsa quantità di microrganismi Gram+. In caso di perforazione, strozzamento o ischemia dell'intestino tenue, vi è contaminazione con una flora mista intestinale aerobia e anaerobia, di entità tanto maggiore quanto più la perforazione è prossima alla valvola ileociecale. La perforazione del colon comporta una gravissima contaminazione, per l'elevata concentrazione della flora batterica (circa  $10^{12}$  batteri/g di feci). Nel colon la flora batterica è prevalentemente costituita da anaerobi (*Bacteroides*, cocchi anaerobi e clostridi) e da aerobi Gram- (*Enterococcus*, *E. coli*, *Proteus*, *Enterobacter*). Particolarmente grave è il passaggio nella circolazione sistemica di endotossina, liberata soprattutto dai batteri Gram- che infettano il peritoneo; l'endotossina determina l'attivazione del complemento e la liberazione, da parte dei monociti-macrofagi, di IL-1, TNF e altri mediatori solubili capaci di provocare la comparsa di shock settico (vedi oltre).

Nelle ischemie intestinali, a causa dell'aumento di permeabilità della parete intestinale si può verificare endotossinemia anche in assenza di perforazione viscerale; può avvenire inoltre la traslocazione batterica, con passaggio di batteri dall'intestino alla circolazione sistemica attraverso i linfatici.

### **Ileo paralitico o adinamico**

È una reazione dell'intestino allo stato di flogosi peritoneale, caratterizzata da: arresto della peristalsi, distensione intestinale con accumulo di gas e di liquidi nel lume intestinale e alvo chiuso a feci e gas.

L'ileo paralitico si associa a una diminuzione del riassorbimento di



liquidi dal lume intestinale. I liquidi che si accumulano in abbondanza all'interno dell'intestino e del cavo peritoneale provocano la dilatazione del cosiddetto "terzo spazio"; ciò contribuisce a determinare ipovolemia.

### **Risposta generale dell'organismo**

La risposta generale dell'organismo comprende modificazioni emodinamiche, cardiovascolari, respiratorie, endocrine e metaboliche.

■ **Modificazioni emodinamiche e cardiovascolari:** si tratta di modificazioni importanti che avvengono in conseguenza dell'ipovolemia e degli effetti dell'endotossina e degli altri mediatori liberati dai monociti-macrofagi.

L'*ipovolemia* riconosce molteplici fattori causali: sequestro di liquidi nell'intestino, raccolta di liquidi nel cavo addominale, vasodilatazione da iperemia attiva del distretto splanchnico; essa costituisce un fattore importante nella patogenesi dello shock da peritonite. Quest'ultimo ha spesso un'eziologia mista ipovolemica-settica.

In conseguenza dell'ipovolemia si manifestano tachicardia e diminuzione della pressione venosa centrale (PVC) e della gittata cardiaca.

L'*endotossina* e gli altri mediatori sopra ricordati causano diminuzione delle resistenze periferiche e depressione dell'attività cardiaca. Inizialmente l'endotossina determina un aumento della gittata cardiaca; tuttavia, quest'ultima diminuisce successivamente, influenzata dalla vasodilatazione e dall'ipovolemia.

I risultati complessivi di queste modificazioni emodinamiche e cardiocircolatorie sono una diminuzione della perfusione dei tessuti e la comparsa di metabolismo anaerobio.

■ **Modificazioni respiratorie:** le modificazioni respiratorie del paziente peritonitico sono di vario tipo: tachipnea e dispnea da diminuzione delle capacità polmonari per sovradistensione intestinale e compressione sulle basi polmonari; possibile comparsa di atelettasia delle basi; alterazioni degli scambi alveolo-capillari per l'effetto lesivo esercitato a livello degli alveoli e dell'interstizio polmonare dai prodotti di attivazione del complemento (C3a e C5a) e dall'endotossina.

La diminuzione degli scambi gassosi polmonari è documentata da una diminuzione della PaO<sub>2</sub> all'emogasanalisi.

■ **Modificazioni endocrine e metaboliche:** la risposta neuroendocrina e metabolica alla peritonite è mediata da molecole

solubili liberate dai monociti-macrofagi in risposta all'infezione. Le modificazioni endocrine sono caratterizzate da aumento della secrezione di numerosi ormoni. Aumenta la secrezione dell'ACTH e degli ormoni catabolici: catecolamine, corticosteroidi e glucagone. Si verifica iperglicemia per effetto dell'azione iperglicemizzante degli ormoni catabolici e per la comparsa di insulino-resistenza (iperglicemia, nonostante elevati livelli plasmatici di insulina).

Si osserva, per effetto degli ormoni catabolici, un'importante deplezione delle proteine viscerali, che vengono catabolizzate ai fini della gluconeogenesi; l'espressione clinica del catabolismo proteico è la comparsa di una grave deplezione delle masse muscolari e di un importante calo ponderale.

Si osserva inoltre aumento di secrezione dell'aldosterone e dell'ADH, in risposta all'ipovolemia.

Le alterazioni circolatorie e metaboliche sono contraddistinte da un iniziale stato iperdinamico (aumento della gittata e della frequenza cardiaca, del consumo di ossigeno e della temperatura corporea); ciò contribuisce a migliorare la perfusione dei tessuti e può portare a risoluzione il processo infiammatorio/infettivo. L'evoluzione sfavorevole della peritonite settica è caratterizzata dalla comparsa di una condizione emodinamica di basso flusso, definita stato ipodinamico (diminuzione della gittata cardiaca, ipotensione arteriosa, aumento delle resistenze vascolari), che comporta ipoperfusione tissutale; tale condizione è definita shock settico freddo e ha un'evoluzione assai frequentemente infausta.

L'equilibrio acido-base inizialmente risulta spesso normale. Si sviluppa alcalosi respiratoria nella fase di compenso iperdinamico iniziale, caratterizzata da iperventilazione. Compare acidosi metabolica allorché l'evoluzione è verso uno stato di ipoperfusione tissutale con metabolismo anaerobio (shock settico freddo).

Le modificazioni metaboliche vengono peggiorate dalla condizione di ileo paralitico, che non consente l'alimentazione e che comporta il sequestro di liquidi, elettroliti e proteine nel terzo spazio.

Se l'essudato peritoneale è infetto, compaiono precocemente i segni clinici dello stato settico, per la rapidità con cui le tossine batteriche e i detriti cellulari presenti nell'essudato entrano nella circolazione linfomica, a causa dell'aumentata permeabilità e della grande superficie della sierosa.

## Quadro clinico

L'anamnesi raccolta dal paziente, l'esame obiettivo, i test di laboratorio e la diagnostica per immagini normalmente permettono di

formulare la diagnosi di peritonite e di orientarsi su quale possa essere la patologia che l'ha indotta.

Le informazioni raccolte su funzionalità intestinale, anamnesi positiva per stipsi, diarrea o recenti alterazioni dell'alvo, hanno molta importanza; possono per esempio orientare verso la patologia diverticolare. Un'anamnesi positiva per diarrea indirizza verso malattie infiammatorie intestinali, Crohn o rettocolite ulcerosa. Anche un'anamnesi positiva per ittero, ematemesi, ematochezia o ematuria è importante nella valutazione del dolore addominale acuto, così come un'attenta anamnesi ginecologica nelle donne: in una donna amenorrea, o con un ciclo mestruale irregolare, la sintomatologia algica può essere associata a complicanze di una gravidanza non diagnosticata o a una gravidanza ectopica.

Anche l'assunzione di farmaci è molto importante nella gestione dei pazienti con dolore addominale acuto; i corticosteroidi predispongono a ulcera gastroduodenale e alla possibilità di perforazione, immunosopprimono e mascherano i sintomi di una patologia intraddominale acuta.

L'anamnesi patologica remota è importante, soprattutto quella riguardante i precedenti interventi chirurgici e patologie pregresse o in atto con possibilità di un'evoluzione verso la perforazione viscerale e la peritonite (per es. gastroduodenite, ulcera peptica, diverticolite del colon ecc.).

Le patologie sistemiche o cardiache o polmonari talvolta possono determinare quadri di dolore addominale simil-peritonitico e devono, pertanto, essere escluse.

## **Sintomi e segni generali**

L'esame clinico del paziente e la rilevazione dei segni vitali permette nella maggior parte dei casi di formulare la diagnosi di peritonite.

L'*aspetto complessivo* del paziente, la capacità di comunicare, l'atteggiamento del corpo e i segni di dolore devono essere considerati attentamente: un paziente apprensivo, immobile nel letto che si lamenta di un dolore all'addome, probabilmente ha un'importante patologia intraddominale.

L'*aspetto del viso* «può essere descritto così: il naso affilato, gli occhi infossati, le tempie incavate, le orecchie fredde e tese e i loro lobi distorti, la pelle del viso dura, tesa e secca, e il colore del viso pallido o livido... e se non vi è alcun miglioramento entro [un determinato periodo di tempo], si deve capire che questo segno preannuncia la morte» (Ippocrate, *Prognostico*).

La *facies hypocratica* è causata dal rilassamento dei muscoli facciali e dalla riduzione del flusso sanguigno nelle parti periferiche del corpo. Le sue caratteristiche sono colorito pallido, guance e occhi incavati e

naso affilato. La *facies hypocratica* si trova spesso nei casi di peritonite e pertanto viene chiamata anche *facies addominale* o *facies peritonitica*.

L'esame clinico continua con la valutazione dei *segni vitali*. Il paziente è spesso tachicardico, tachipnoico, diaforetico con disidratazione della cute e delle mucose visibili. Si associano spesso uno stato di agitazione e disorientamento. In caso di shock settico o ipovolemico la cute diventa pallida per vasocostrizione e compaiono marezze cutanee a chiazze bluestre, segno di ipoperfusione.

La *febbre* è continua, con un'intensità assai variabile, solitamente compresa tra 37,5 e 40 °C. Frequente è la dissociazione tra la temperatura ascellare e rettale; quest'ultima risulta più elevata di almeno 0,5 °C rispetto a quella cutanea per la flogosi peritoneale e la vasocostrizione periferica. La comparsa di *ipotermia* (< 36 °C) è segno prognostico infausto.

Il *vomito* può comparire sia per la severità della sintomatologia dolorosa, sia perché la patologia è gastroenterica; nella maggior parte dei casi i pazienti con dolore addominale che richiedono trattamento chirurgico hanno prima dolore e poi vomito, che invece spesso precede il dolore nei pazienti di pertinenza medica. In ogni caso, alla comparsa di ileo paralitico fa seguito la *chiusura dell'alvo a feci e gas* e, a distanza di tempo variabile da qualche minuto a poche ore, l'insorgenza di vomito; nel caso di irritazione del peritoneo diaframmatico si manifesta anche *singhiozzo* (Tab. 36.5).

**Tab. 36.5.** Manifestazioni cliniche delle peritoniti.

#### **Sintomi e segni locali addominali**

- Dolore (spontaneo e alla palpazione)
- Distensione, rigidità, ipomobilità respiratoria dell'addome
- Difesa addominale
- Ileo paralitico, vomito, chiusura dell'alvo

#### **Sintomi e segni generali**

- Febbre (differenza tra temperatura rettale e temperatura cutanea > 0,5 °C)
- Tachicardia
- Tachipnea
- Sudorazione
- Agitazione
- Disorientamento
- Disidratazione
- Oliguria
- Cute pallida e mazzata a chiazze (ipoperfusione)

Il *dolore* è l'elemento più importante da valutare in un paziente con sospetto di addome acuto peritonitico. Durante l'anamnesi occorre quindi raccogliere una descrizione del dolore quanto più accurata

possibile riguardo a durata, localizzazione, modalità di insorgenza e caratteristiche dello stesso, in modo da formulare un'ipotesi diagnostica anche sulla patologia che ha determinato l'insorgere della peritonite.

A seconda dell'organo primitivamente coinvolto, il dolore può essere avvertito in epigastrio, in regione peri-ombelicale o nei quadranti addominali inferiori:

- la patologia renale e ureterale provoca dolore localizzato ai fianchi;
- un dolore riferito ai quadranti addominali superiori orienta verso un'ulcera peptica, una colecistite acuta o una pancreatite;
- se invece è riferito ai quadranti addominali inferiori, alcune fra le diagnosi possibili sono le cisti ovariche, una diverticolite o la rottura di un ascesso ovarico;
- l'occlusione dell'intestino tenue normalmente causa dolore centroaddominale che può essere irradiato al dorso.

Quando viene coinvolto il peritoneo parietale, ossia quando l'addome diventa peritonitico, il dolore diventa molto intenso, continuo e meglio localizzato. Se la peritonite è inizialmente circoscritta essa provoca dolore a uno dei quadranti dell'addome e solo successivamente diventa generalizzato.

Un dolore descritto come *migrante* può essere molto importante al fine di orientare la diagnosi; per esempio, un dolore localizzato in epigastrio e in regione peri-ombelicale che migra in fossa iliaca destra è suggestivo per *appendicite acuta*; infatti la distensione e l'infiammazione dell'appendice causano dolore viscerale riferito in regione peri-ombelicale, mentre quando l'infiammazione si estende al peritoneo parietale il dolore si localizza in fossa iliaca destra. Un altro esempio di dolore migrante è quello dell'*ulcera duodenale perforata*; la fuoriuscita del contenuto duodenale provoca intenso dolore epigastrico. Tuttavia, se per gravità il liquido cola attraverso la doccia parietocolica nei quadranti addominali inferiori di destra, il paziente riferirà il dolore in tale sede.

Nelle peritoniti acute da perforazione o flogosi viscerale e da emoperitoneo, l'esordio della malattia avviene con il quadro sintomatologico dell'*addome acuto*: dolore addominale improvviso, assai intenso e continuo; difesa addominale; segni clinici di ileo paralitico; alvo chiuso a feci e gas.

## Esame obiettivo

L'esame obiettivo dell'addome inizia dall'*ispezione*, ponendo particolare attenzione a cicatrici di precedenti interventi chirurgici, ernie, masse o difetti della parete addominale. Ernie incarcerate in regione inguinale, ombelicale o in difetti di parete derivanti da pregresse laparotomie sono difficili da valutare nei pazienti obesi. Nelle peritoniti generalizzate l'addome si presenta disteso, rigido,

immobile con gli atti respiratori; è questo un segno tardivo della peritonite; per una diagnosi precoce è necessario invece valutare accuratamente i primi e più sfumati segni di difesa addominale, inizialmente presenti solo in una parte limitata dell'addome.

La *palpazione* è un momento fondamentale nella valutazione del paziente di cui si sospetti un addome acuto peritonitico. Durante la palpazione superficiale iniziale l'esaminatore e il paziente devono essere comodi. L'esaminatore deve cogliere l'espressione del viso del paziente durante la palpazione così da evincerne eventuali manifestazioni di dolore. È importante una palpazione attenta per poter valutare la *dolorabilità dell'addome*. La palpazione deve essere condotta dapprima superficialmente, per evitare contratture da parte del paziente, iniziando l'esame lontano dalla sede elettiva del dolore. Un dolore localizzato elettivamente sul punto di McBurney suggerisce diagnosi di *appendicite*, dolore ai quadranti superiori di destra un'*infiammazione colecistica*, nei quadranti inferiori di sinistra una *diverticolite*. Dolorabilità diffusa a tutto l'addome indica una *peritonite diffusa*.

L'evidenza di aumento del tono muscolare durante la palpazione è detta *contrattura*, che può essere volontaria, involontaria, localizzata o generalizzata. Per evidenziare la contrattura l'esaminatore deve palpare l'addome delicatamente ma rapidamente e in modo deciso, preferibilmente usando due mani; l'evidenza di uno spasmo muscolare denota contrattura. Se – dopo aver parlato al paziente per rilassarlo e distrarlo, e dopo avergli fatto compiere un respiro profondo – i muscoli si rilasciano, si tratta di contrazione volontaria. Se i muscoli rimangono contratti si tratta di contrattura involontaria, che indica una sottostante peritonite. La contrattura può essere localizzata o generalizzata (*addome ligneo* o *a tavola*). Una contrattura intensa e generalizzata si ha spesso nell'addome di un paziente affetto da ulcera duodenale perforata.

Il *segno di Blumberg positivo* indica peritonite; per evidenziarlo l'esaminatore deve esercitare una palpazione profonda con la mano a piatto. L'improvviso spostamento della mano dall'addome causa un aumento del dolore. Il segno di Blumberg può essere messo in evidenza direttamente nell'area del dolore riferito dal paziente; ma anche eseguendo questa manovra a distanza dalla sede elettiva si può esacerbare il dolore dalla sua origine.

Una palpazione attenta e profonda può mettere in evidenza *masse addominali*, ma una contrattura importante può rendere difficile tale manovra. Possono essere presenti come masse palpabili la colecistite acuta, la pancreatite acuta, gli aneurismi addominali e la diverticolite. Nella colecistite acuta, la palpazione in regione sottocostale destra mentre si invita il paziente a un'ispirazione profonda esacerba il

dolore; questo segno è chiamato *segno di Murphy positivo* e può essere evidenziato sia a paziente supino sia seduto. Durante questa manovra si può apprezzare la colecisti distesa.

Il *segno del guazzamento intestinale* può essere presente dato l'accumulo di gas e liquidi nel lume intestinale conseguente all'ileo paralitico.

La *percussione* è parte importante dell'esame obiettivo addominale. Quando la percussione evoca dolore indica infiammazione e ha lo stesso significato del segno di Blumberg positivo. Il timpanismo alla percussione è indice di distensione gassosa di intestino o stomaco. Un timpanismo in regione epatica con *scomparsa dell'aia di ottusità epatica* alla percussione è indicativo di aria libera intraddominale, indice che è avvenuta la perforazione di un viscere cavo.

L'*auscultazione* dell'addome dà informazioni sulla presenza o assenza di peristalsi intestinale: un *addome silente* indica ileo paretico. La valutazione della peristalsi richiede un'attenta auscultazione per alcuni minuti. Durante l'auscultazione l'esaminatore può valutare la dolorabilità e la contrattura dell'addome con lo stetoscopio, valutando in questo modo anche l'assenza o la presenza di ulteriori rumori addominali.

È sempre opportuno eseguire l'*esplorazione rettale*; nel caso di versamento settico o di emoperitoneo cospicuo (> 300-400 mL) che si raccoglie nel cavo di Douglas, il dito esploratore evoca dolore alla palpazione della parete anteriore dell'ampolla rettale, e talora percepisce una massa teso-elastica, fluttuante.

*Altri test e manovre* possono essere d'aiuto nella valutazione del paziente con peritonite; un'appendicite retrociecale o un ascesso dello psoas provocano dolore alla contrazione di questo muscolo; si avrà il *segno dell'ileopsoas* positivo se l'estensione passiva della coscia o la sua flessione attiva sull'addome provocano dolore. Se la rotazione verso l'interno o l'esterno della coscia flessa provoca dolore si avrà la *positività del segno dell'otturatore*. Un'appendicite acuta pelvica o un ascesso pelvico possono causare dolorabilità evocata dall'esplorazione rettale.

## Diagnosi

### Esami ematochimici

Le informazioni fornite dagli esami di laboratorio sono molto utili per stimare la gravità della peritonite e monitorarla dopo il trattamento.

È utile eseguire i seguenti esami:

- emocromo;
- prove di coagulazione;
- emogasanalisi ed equilibrio acido-base;

- prove di funzionalità renale (azotemia, clearance creatinina);
- elettroliti plasmatici;
- glicemia;
- prove di funzionalità epatica (SGOT, SGPT, fosfatasi alcalina,  $\gamma$ -GT, bilirubinemia);
- esami microbiologici culturali (sangue, urine, escreato, essudato peritoneale).

L'esame emocromocitometrico presenta pressoché costantemente una *leucocitosi neutrofila* che può raggiungere valori anche molto elevati ( $> 30.000$  leucociti/mm<sup>3</sup>) e che è generalmente proporzionale alla gravità del processo settico. Peraltro, il reperto di un conteggio normale dei globuli bianchi o addirittura di leucopenia non esclude la diagnosi di peritonite; infatti tali dati si osservano nei pazienti peritonitici anergici e nelle fasi terminali delle peritoniti settiche.

L'*ematocrito* è elevato ( $> 45\%$ ) ed è indice di uno stato di emocoagulazione legato all'ipovolemia. Si possono avere *alterazioni dello stato emocoagulativo* in presenza di emorragie importanti. La *concentrazione degli elettroliti plasmatici* è spesso alterata in relazione agli squilibri volemici, al vomito e al sequestro di liquidi nel terzo spazio e si registra quasi sempre un'*iperglicemia* come conseguenza dell'insulino-resistenza e della liberazione di ormoni catabolici.

Inizialmente il paziente presenta un'alcalosi respiratoria da iperventilazione; successivamente comparirà acidosi metabolica per ipoperfusione da shock settico freddo.

Se lo stato generale del paziente è già gravemente compromesso, si osserveranno *alterazioni della funzionalità epatica e renale* (Tab. 36.6).

**Tab. 36.6.** Esami di laboratorio, radiologici e strumentali per l'approfondimento diagnostico e il monitoraggio delle peritoniti.

#### Esami di laboratorio

- Emocromo
- Emogasanalisi ed equilibrio acido-base
- Prove di coagulazione
- Prove di funzionalità renale (azotemia, clearance della creatinina)
- Prove di funzionalità epatica (SGOT, SGPT, fosfatasi alcalina,  $\gamma$ -GT, bilirubinemia)
- Elettroliti plasmatici
- Glicemia
- Esami microbiologici culturali (sangue, urine, escreato, essudato peritoneale)

#### Esami radiologici

- Radiografia dell'addome in bianco
- Ecografia
- TC

#### Altri esami



- Paracentesi e lavaggio peritoneale diagnostico
- Monitoraggio emodinamico (PA, PVC, diuresi oraria)
- Monitoraggio gettito sonde e drenaggi

Gli *esami microbiologici colturali* (emocoltura, urinocoltura, coltura dell'escreto e dell'eventuale essudato peritoneale raccolto) sono utili per identificare i focolai di infezione.

In alcuni centri vengono eseguiti la *paracentesi con ago* e il *lavaggio peritoneale diagnostico* con soluzione fisiologica per valutare le caratteristiche del versamento peritoneale: viene inserito un tubicino per il lavaggio della cavità peritoneale, si infondono lentamente 10-20 mL/kg di soluzione fisiologica e al termine si lascia refluire il liquido di lavaggio. Questo viene esaminato ispettivamente ed eventualmente inviato al laboratorio per analisi biochimiche urgenti (per es. amilasi), per la lettura di uno striscio citologico sul materiale centrifugato e per la valutazione microbiologica.

## **Esami strumentali**

Anamnesi ed esame obiettivo sono molto importanti nella valutazione dei pazienti con dolore addominale e quadro clinico complessivo suggestivo per un processo peritonitico in atto, tuttavia l'avanzamento delle tecniche di diagnostica per immagini e la loro disponibilità hanno migliorato la gestione complessiva dei pazienti. Attualmente, anche in presenza di un quadro peritonitico conclamato, con sicura indicazione chirurgica, il paziente viene sottoposto a esami radiografici standard, ultrasonografici e, se le condizioni generali lo consentono, a una TC, al fine di giungere a una diagnosi anatomicamente corretta nella maggior parte dei casi e a guidare il gesto chirurgico (Figg. 36.2-36.4).

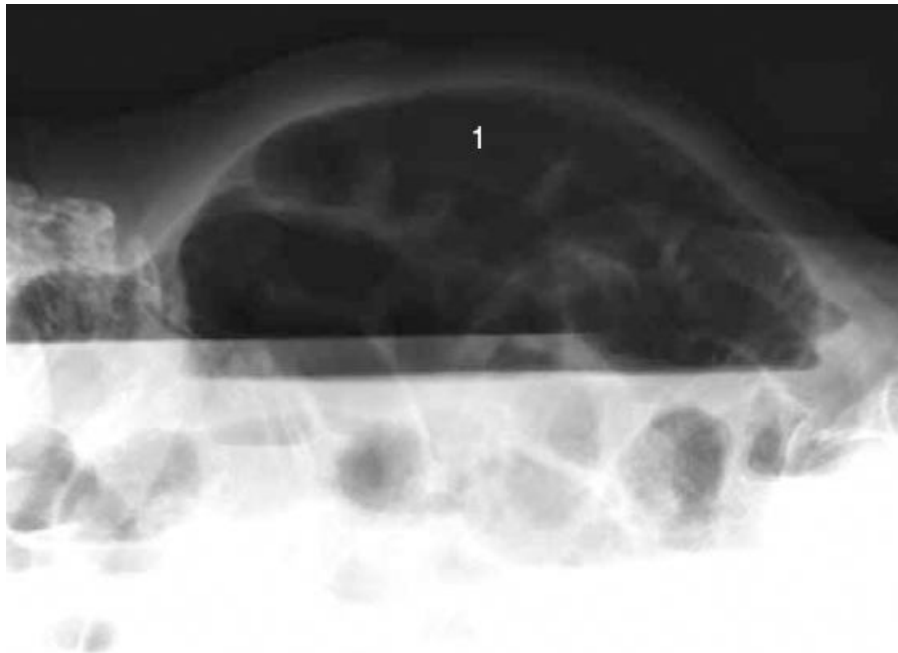


**Fig. 36.2.** Radiografia dell'addome in bianco in proiezione laterale sinistra. Si evidenzia la presenza di gas libero (1) nel cavo peritoneale, in posizione antideclive.



può comunque evidenziare uno pneumoperitoneo; in decubito laterale sinistro può mostrare fino a 5-10 mL di aria al di sotto della parete laterale dell'addome.

Le ulcere duodenali perforate normalmente permettono il passaggio di una modesta quantità di aria in addome, la perforazione del colon e dello stomaco può invece portare a un imponente pneumoperitoneo. La quantità di aria libera in addome dipende anche da quando e quanto prima dell'esame radiologico sia avvenuta la perforazione. Un esteso idropneumoperitoneo appare come un lungo livello idroaereo su una lastra dell'addome eseguita con paziente in ortostasi, mentre una lastra eseguita a paziente supino può mostrare una grande raccolta di aria al di sotto della parete addominale che non può corrispondere a un'ansa intestinale. I segni radiologici dell'ileo paretico includono evidente distensione con liquido e gas distribuito dallo stomaco al retto.

■ **Ultrasonografia:** è molto impiegata nei pazienti con dolore addominale acuto perché porta a una valutazione rapida, sicura e poco costosa di fegato, colecisti, vie biliari, milza, pancreas, appendice, reni, ovaie, annessi e utero. L'ultrasonografia è importante anche per valutare e descrivere la presenza di liquido intraddominale. L'eco-color-Doppler permette la valutazione dei vasi sanguigni intra- e retroperitoneali. Con questo esame è inoltre possibile valutare la presenza di aneurismi dell'aorta e delle arterie viscerali, trombosi venose, fistole arterovenose e anomalie vascolari. Sfortunatamente i pazienti con peritonite sono meteorici e il gas interposto interferisce con una valutazione ultrasonografica attenta e dettagliata degli organi intraddominali.

■ **TC:** il gas nelle anse intestinali, l'osso e il grasso non interferiscono, invece, con la TC. Quindi tale esame, quando possibile, diventa fondamentale (Tab. 36.6).

## Diagnosi differenziale

Si devono porre in diagnosi differenziale con le peritoniti alcune malattie extraperitoneali che possono presentare sintomi in comune, in particolare per quanto concerne il dolore: l'infarto miocardico, la polmonite delle basi, l'uremia. Soprattutto negli anziani queste malattie possono determinare la comparsa di ileo adinamico e simulare una peritonite.

La peritonite deve essere differenziata dall'ascesso peritoneale, che talora può dar luogo a una sintomatologia simile (vedi oltre); a tal fine è molto utile l'esecuzione dell'ecografia e della TC addominale.

La pelvipertonite utero-annessiale deve essere distinta da altre forme

di peritonite a localizzazione pelvica; a tale scopo sono particolarmente utili un'accurata anamnesi ginecologica e l'esame obiettivo dei genitali esterni e interni, nonché l'ecografia pelvica.

## Evoluzione e prognosi

### Complicanze

Le possibili complicanze delle peritoniti sono numerose, classificabili in precoci e tardive.

#### ■ Complicanze precoci:

- evoluzione fulminante, con shock settico letale entro poche ore;
- comparsa di insufficienze multiple d'organo, dopo alcuni giorni dall'inizio;
- shock ipovolemico.

#### ■ Complicanze tardive:

- ascessi addominali;
- fistole;
- deiscenze anastomotiche;
- occlusione intestinale da aderenze viscerali;
- sterilità nella donna, derivante da occlusione tubarica.

### Prognosi

La peritonite deve essere sempre considerata una malattia grave, poiché comporta l'insorgenza di importanti alterazioni dell'omeostasi dell'organismo in conseguenza dello stato infiammatorio e/o settico.

La prognosi delle *peritoniti localizzate* trattate chirurgicamente in modo adeguato (vedi oltre) è solitamente favorevole; la mortalità è inferiore al 10%.

Le *peritoniti generalizzate* sono gravate da una mortalità più elevata, variabile dal 10 all'80%, a seconda dell'eziologia, dell'età e delle condizioni generali del paziente. Nei casi a evoluzione fatale la morte solitamente si verifica come conseguenza dello shock settico o di insufficienze multiple d'organo.

In genere le peritoniti da perforazione delle porzioni prossimali dell'intestino hanno un decorso più favorevole, per la minore contaminazione batterica. Al contrario, la prognosi è meno favorevole nelle peritoniti diffuse stercoracee, gravate da contaminazione massiva.

Un importante fattore prognostico è rappresentato dalle capacità di difesa dell'organismo; nei pazienti immunodepressi la peritonite è gravata da una più elevata mortalità. Le peritoniti postoperatorie da

deiscenza anastomotica hanno una prognosi più grave, per il sovrapporsi di una riduzione della capacità di resistenza alle infezioni e di una compromissione dello stato generale derivanti dal trauma chirurgico e dall'anestesia.

Il ritardo nella diagnosi e nell'inizio del trattamento rianimatorio, medico e chirurgico rappresenta una delle principali cause di mortalità.

## Terapia

La terapia delle peritoniti è di regola chirurgica; a questa si associano la terapia medica antibiotica e il riequilibrio metabolico. Nei casi più gravi possono essere necessarie la terapia intensiva e la rianimazione.

La terapia chirurgica deve essere effettuata con urgenza, non appena completato l'iter diagnostico minimo indispensabile per giungere alla diagnosi di peritonite in atto, e dopo aver eseguito la preparazione preoperatoria (vedi oltre).

Solo in pochi casi non è indicata la terapia chirurgica: in alcune rare forme di peritonite primitiva (tubercolare, da piogeni) e nelle pelviperitoniti a focolaio primitivo utero-annessiale, che rispondono all'antibioticoterapia e alla terapia medica.

### ***Preparazione preoperatoria***

Prima di procedere al trattamento chirurgico, è necessario eseguire sollecitamente la preparazione preoperatoria del paziente, che consiste nell'ottenere il riequilibrio metabolico e nella somministrazione di antibiotici e di altri farmaci di supporto eventualmente necessari.

La condizione di disidratazione derivante dal sequestro di liquidi nel cavo addominale rende necessario infondere liquidi per via endovenosa in quantità abbondante: per correggere l'ipovolemia e l'ipotensione arteriosa e per ottenere una buona diuresi (almeno 50 mL/ora) possono essere necessari 2-3 L di soluzione elettrolitica e di Ringer, talora associati all'infusione di soluzioni di plasma expander, somministrati in 1-2 ore.

Si devono correggere le alterazioni elettrolitiche e dell'equilibrio acido-base, nonché un'eventuale anemizzazione grave, mediante infusione preoperatoria di soluzioni elettrolitiche idonee e di sangue. È sempre opportuno posizionare un catetere vescicale per il monitoraggio della diuresi oraria e, nei casi più gravi, va introdotto un catetere venoso centrale per l'infusione di liquidi e per il monitoraggio della PVC.

Nei pazienti in condizioni di shock e di insufficienza respiratoria è necessaria una breve terapia rianimatoria preoperatoria con somministrazione di farmaci inotropi vasoattivi, associando eventualmente la ventilazione meccanica.

Per contrastare la crescita batterica si somministrano antibiotici a dosaggio pieno, scegliendo empiricamente tra quelli attivi contro i ceppi batterici potenzialmente responsabili dell'infezione.

Per le peritoniti da perforazione del primo tratto del tubo digerente si può utilizzare una cefalosporina di seconda o terza generazione, mentre per le infezioni da flora fecale è opportuno somministrare un'associazione di antibiotici attivi contro i batteri aerobi e anaerobi (per es. ampicillina/sulbactam-metronidazolo; amoxicillina/acido clavulanico-metronidazolo; aminoglicoside-clindamicina;

aminoglicoside-metronidazolo).

I prelievi colturali per l'isolamento dei microrganismi patogeni vanno eseguiti, se possibile, prima di iniziare la terapia antibiotica.

Nei casi di peritonite particolarmente grave, è stata dimostrata l'efficacia della somministrazione endovenosa di alte dosi (0,4 g/kg) di  $\gamma$ -globuline con Fc integro, che migliorano l'opson-fagocitosi batterica.

### **Terapia chirurgica**

I principi fondamentali della terapia chirurgica delle peritoniti comprendono (Tab. 36.7):

- rimozione del focolaio d'infezione;
- toilette peritoneale;
- drenaggio del peritoneo;
- trattamento della parete addominale.

**Tab. 36.7.** Principi fondamentali della terapia chirurgica delle peritoniti.

#### **Rimozione del focolaio d'infezione**

- Sutura di perforazione viscerale
- Resezione di viscere perforato
- Drenaggio esterno di viscere perforato
- Drenaggio esterno di focolaio peritonitico

#### **Toilette peritoneale**

- Aspirazione di versamenti peritoneali (essudato, bile, succo enterico, urine, sangue)
- Sbrigliamento di sepiamenti ascessuali
- Lavaggio prolungato del peritoneo
- Reinterventi programmati di toilette peritoneale (ogni 1-3 giorni)

#### **Drenaggio del peritoneo**

- Tubi
- Zaffi di garza
- Zaffo di garza con tubo di drenaggio (secondo Mikulicz)
- Lavaggio continuo del cavo peritoneale

#### **Trattamento della parete addominale**

- Sutura cutanea immediata oppure differita
- Sutura rinforzata con placche
- Cerniera laparotomica
- Trattamento aperto dell'addome

Quando esiste un focolaio d'infezione, è *indispensabile procedere alla sua rimozione*. A tal fine può essere necessario eseguire, a seconda delle circostanze: la sutura di una perforazione viscerale (per es. raffia di ulcera peptica), la resezione di un viscere perforato (per es. resezione del sigma per neoplasia perforata), il drenaggio esterno di un viscere perforato (per es. colecistostomia, ciecostomia), il drenaggio esterno di un focolaio peritonitico (per es. ascesso, pancreatite necrotico-emorragica infetta) (Fig. 36.5).



**Fig. 36.5.** Terapia dopo intervento chirurgico per peritonite secondaria a pancreatite acuta necrotico-emorragica con “addome aperto”; si noti il posizionamento di plurimi drenaggi addominali.

La mancata o incompleta rimozione di un focolaio settico primitivo addominale rappresenta una delle cause principali di insuccesso nel trattamento delle peritoniti. La toilette peritoneale è un altro tempo chirurgico fondamentale, che deve essere eseguito con meticolosità al fine di ottenere la detersione del cavo peritoneale dall'essudato e dalle particelle di materiale infetto provenienti dalle perforazioni viscerali o dalla contaminazione esterna e dal sangue.

La rimozione del versamento peritoneale ha le seguenti finalità:

- riduzione significativa della contaminazione e della carica batterica, così da consentire ai meccanismi di difesa locali, immunitari e di fagocitosi di poter agire efficacemente;
- asportazione dei coaguli e del materiale fibrinoso per diminuire il rischio di formazione di aderenze viscerali e di ascessi.

A tal fine si eseguono l'aspirazione del versamento peritoneale e l'asportazione con garze dei frammenti di coaguli e di altro materiale corpuscolato, lo sbrigliamento e l'asportazione di sepiamenti di fibrina e il drenaggio di eventuali ascessi, nonché il lavaggio prolungato del peritoneo con abbondante soluzione fisiologica (sono necessari 5-10 L di soluzione in caso di peritonite generalizzata) (Fig. 36.6).



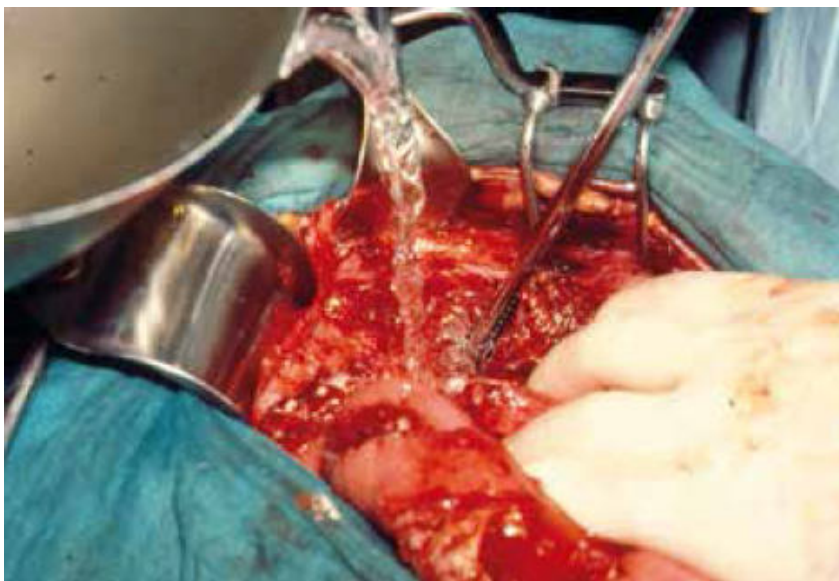


**Fig. 36.6.** Abbondante lavaggio del cavo peritoneale dopo intervento chirurgico per peritonite diffusa.

A ciò si aggiunge la necessità di programmare reinterventi di toilette peritoneale, ogni 1-3 giorni, nei casi in cui sia impossibile ottenere una soddisfacente detersione peritoneale al primo intervento, oppure quando si rilevi una continua formazione di materiale infetto (per es. in caso di pancreatite necrotico-emorragica infetta) (cfr. [Fig. 36.9](#)).

Nella peritonite settica localizzata (per es. da colecistite o da appendicite) ([Fig. 36.7](#)) dopo l'asportazione del viscere settico è opportuno eseguire il solo lavaggio peritoneale locale per evitare di propagare l'infezione.

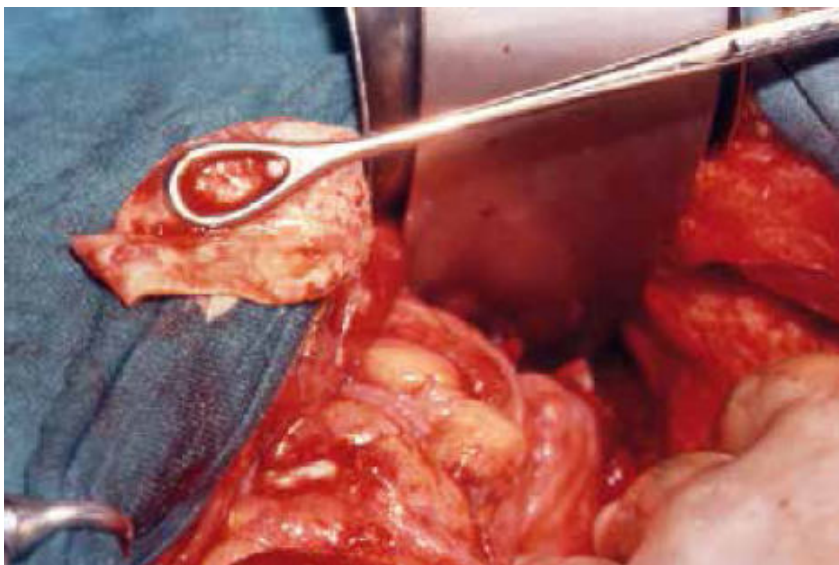


**Fig. 36.7.** Peritonite localizzata da appendicite acuta.

Al termine della toilette peritoneale è necessario posizionare uno o più tubi di drenaggio nella cavità peritoneale, in corrispondenza delle aree in cui si ritiene più facile la raccolta successiva di essudato. A questo scopo si drena solitamente la sede del focolaio settico primitivo asportato e, nel caso di peritonite generalizzata, si posizionano drenaggi anche nello scavo pelvico e nelle logge sottodiaframmatiche (Fig. 36.8).

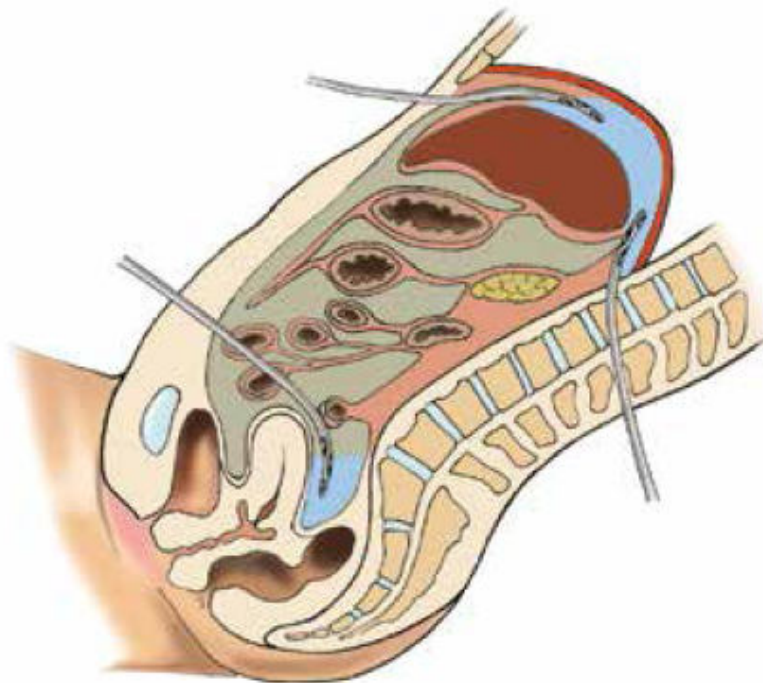


**Fig. 36.8.** Drenaggio del cavo di Douglas e degli spazi sottodiaframmatici.

Talora si associano zaffi di garza ai tubi di drenaggio, per favorire il drenaggio dell'essudato per capillarità (Fig. 36.9). Per il trattamento di alcuni focolai settici a lenta risoluzione (per es. in esiti di pancreatite acuta) può essere indicato il lavaggio peritoneale continuo, utilizzando un tubo per l'infusione di soluzione fisiologica (3-6 L/die) e gli altri drenaggi per la raccolta del liquido di lavaggio.



**Fig. 36.9.** (a) Cerniera laparotomica in un caso di peritonite diffusa. (b-c) Impiego di "Bogotá bag" nel trattamento con addome aperto delle peritoniti generalizzate e nei politraumi.

Per il trattamento della ferita chirurgica e della parete addominale, nel caso di peritoniti settiche è opportuno adottare alcuni accorgimenti per evitare l'infezione della ferita e l'eventuale deiscenza della stessa. Nella peritonite suppurativa si preferisce pertanto eseguire la sutura cutanea differita; non si suturano, cioè, il piano sottocutaneo e la cute, e si posiziona nel sottocute una medicazione di garza antisettica.

Nel caso in cui la sutura della ferita laparotomica risulti molto in tensione per la sovradistensione intestinale, o se la parete addominale è molto debole, è opportuno rinforzare con placche cutanee la sutura della laparotomia.

Se si programmano interventi di riapertura dell'addome per successive toilette peritoneali, è talora utile applicare alla ferita una cerniera laparotomica, anziché suturarla ([Fig. 36.9](#)). Nei casi di infezione peritoneale estesa e di difficile sutura della ferita laparotomica, è utile procedere al trattamento aperto dell'addome (laparostomia).

### **Lettere suggerite**

Crossley IR, Williams R. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 1985;26:325-31.

Nicoletti G, Nicolosi D, Rossolini GM, Stefani S. Etiologia, epidemiologia e diagnostica microbiologica delle infezioni intraddominali. *Le Infezioni in Medicina* 2008;16(1):8-18.

Paletto AE. Nuovo trattato di tecnica chirurgica. Torino: UTET; 2002.

Sabiston DC Jr. Trattato di chirurgia. Le basi biologiche della moderna pratica chirurgica. Roma: Antonio Delfino Editore; 2003.

Stinghen AE, Barretti P, Pecoits-Filho R. Factors contributing to the differences in peritonitis rates between centers and regions. *Perit Dial Int* 2007 Jun;27(2):S281-5.

# Emorragie del tratto gastroenterico

E. Contessini Avesani, A. Carrara, F. Botti, G.L. Scacchi

### Emorragie digestive del tratto superiore

L'emorragia digestiva è un sanguinamento proveniente da una fonte prossimale al legamento di Treitz. Le cause più comuni, in circa il 50% dei casi, sono l'ulcera peptica, duodenale e/o gastrica, sempre più spesso legata all'uso di FANS. Le varici esofagee sono la seconda causa con circa il 10-15% dei casi. Altre cause possono essere: la sindrome di Mallory-Weiss (5-7%), l'esofagite e le ulcere esofagee (5-6%), la gastrite e la duodenite (5-7%). Cause più rare sono rappresentate da: angiodisplasie, tumori, ulcera di Dieulafoy, fistola aortoduodenale, ingestione di corpi estranei o di sostanze caustiche.

Il sanguinamento del tratto digestivo è un'emergenza clinica che può essere potenzialmente fatale, costituisce un'importante causa di ospedalizzazione e richiede un considerevole impiego di risorse. L'incidenza del sanguinamento gastrointestinale superiore è di circa 100 casi per 100.000 abitanti per anno. Si contano oltre 300.000 ricoveri l'anno negli Stati Uniti. I ricoveri per emorragia dal tratto superiore sono circa 4 volte più frequenti di quelli per sanguinamento del tratto inferiore. Il tasso di mortalità generale è intorno al 10%, ma questo dato può variare dal 3 al 15%, a seconda delle casistiche. In Italia si stimano circa 50.000 ricoveri con 3.000 decessi. I tassi di mortalità sembrano rimasti pressoché invariati negli ultimi 30 anni, nonostante i rilevanti progressi clinici e tecnologici; le cause potrebbero essere legate all'invecchiamento della popolazione con aumento della prevalenza di morbidità associate, all'aumento del consumo di farmaci gastrolesivi, ma anche a una diffusione e a un'applicazione non corrette delle linee guida per la gestione ottimale

dei pazienti con emorragia digestiva.

Le tecniche endoscopiche diagnostiche e terapeutiche, le terapie mediche farmacologiche e di supporto vitale, le tecniche radiologiche di angiografia viscerale hanno progressivamente ridotto, almeno nei Paesi evoluti, il ruolo della chirurgia nella gestione delle urgenze emorragiche. La chirurgia tuttavia può rappresentare ancora l'intervento definitivo in alcuni casi selezionati e rimane come l'ultima opzione terapeutica per le lesioni sanguinanti che non rispondono agli altri tipi di terapia. Le tecniche di chirurgia mininvasiva possono essere utilmente impiegate anche in questo campo, se non in emergenza nei casi di urgenza differibile. La percentuale di pazienti con emorragia digestiva superiore che richiede un intervento chirurgico varia dal 3 al 15% con una mortalità ancora molto elevata, che può arrivare al 30-40% nei casi più gravi e complessi.

## Quadro clinico

La storia clinica e l'esame obiettivo forniscono informazioni utili per la valutazione iniziale del paziente con un'emorragia digestiva. Una storia di abuso di bevande alcoliche seguita da vomito ripetuto è tipica della sindrome di Mallory-Weiss; una storia anamnestica di epatopatia cronica suggerisce una gastropatia congestizia portale o le varici esofagee come fonti probabili di sanguinamento, mentre una recente assunzione di farmaci gastrolesivi, come gli antinfiammatori non steroidei (FANS) o anche gli antidepressivi (inibitori della ricaptazione della serotonina), può indirizzare verso una gastrite emorragica o un'ulcera gastrica o duodenale.

Il paziente si può presentare con:

- **ematemesi:** emissione dalla bocca di sangue rosso vivo o scuro (vomito "caffeano");
- **melena:** emissione di feci nerastre, maleodoranti, semiliquide;
- **ematochezia:** feci miste a sangue rosso vivo o rosso bruno;
- **proctorragia:** sangue rosso vivo o rosso bruno con o senza coaguli.

Ematemesi e melena costituiscono i segni di presentazione più comuni di un'emorragia digestiva superiore. I pazienti possono mostrare una o entrambe le manifestazioni e anche le emorragie del tratto superiore si possono presentare con un'ematochezia o una proctorragia, quando la fonte del sanguinamento è importante e la perdita è così massiva da determinare un accelerato transito attraverso l'intestino.

Altri sintomi possono essere associati a un'emorragia digestiva a volte non immediatamente evidente:

- sincope o presincope;
- dispepsia, dolore epigastrico, pirosi retrosternale;
- dolore addominale;



- disfagia, perdita di peso;
- ittero.

Questi segni clinici possono essere utili indicatori delle possibili eziologia e sede della fonte di sanguinamento.

Il decorso dell'emorragia digestiva può essere relativamente benigno con risoluzione spontanea in circa l'80% dei casi, ma nel 20% circa dei pazienti l'emorragia può essere grave e persistente o recidivare con un marcato peggioramento della prognosi e aumento della mortalità.

Un'attenta valutazione deve essere eseguita per individuare precocemente i pazienti a rischio e mettere in atto prontamente gli interventi terapeutici adeguati.

I fattori di rischio possono essere calcolati grazie a una serie di parametri raccolti in una scala di rischio (Rockall Score), indicata nella [Tabella 37.1](#).

**Tab. 37.1. Rockall Score.**

#### **Punteggio**

##### **A. Et  (anni)**

≥ 80

60-79

≤ 60

##### **B. Shock**

Ipotensione: PA sist < 100 mmHg

Tachicardia: PA sist > 100 mmHg e pols

No shock: Pa sist > 100 mmHg e polso <

##### **C. Comorbidit **

Insufficienza renale, insufficienza epatica

Discompenso cardiaco, cardiopatia ischemica

No comorbidit  maggiori

##### **D. Diagnosi endoscopica**

Neoplasia del tratto digerente alto

Tutte le altre diagnosi

No lesioni, No SRE, MW

##### **E. SRE maggiori**

Sangue nel tratto digestivo superiore, coagulato

Nessuna stigmata o solo area pigmentata

Score pre-endoscopico: A + B + C

Score totale: A + B + C + D + E

##### **Punteggio minimo: 0**

##### **Punteggio massimo: 11**

Categoria di rischio:

■ alta (> 5)

■ intermedia (3-4)

■ bassa (0-2)

MW: Mallory-Weiss; PA sist: pressione arteriosa sistolica; SRE: segni di recente

emorragia.

(Da: Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. Gut 1996;38:316-321; modificata.)

I pazienti che si presentano in stato di shock emorragico hanno un tasso di mortalità aumentato fino al 30%. Nelle fasi iniziali dello shock, il paziente può ancora manifestare normali parametri e segni vitali. È importante valutare in maniera critica i parametri clinici e osservare attentamente i segni precoci di shock, per stabilizzare lo stato emodinamico del paziente con un'adeguata infusione di liquidi ed eventuali emotrasfusioni, quando indicato.

## Terapia in emergenza-urgenza

I pazienti con morbidità associate significative (per es. malattie cardiovascolari) devono ricevere precocemente trasfusioni di sangue per mantenere un'adeguata perfusione ed evitare l'ischemia miocardica.

I pazienti che presentano una grave perdita di sangue e shock emorragico possono subire cambiamenti dello stato mentale e neurologico. Specie nei casi di ematemesi massiva, i pazienti sono a rischio di aspirazione e di *ab ingestis*, una complicanza potenzialmente fatale ed evitabile. È quindi necessario valutare con l'anestesista rianimatore se vi sia l'indicazione a intubare il paziente prima di procedere ad altre manovre.

L'accesso per via endovenosa deve essere garantito con aghicannula di calibro adeguato (16 Gauge) per una rapida infusione di soluzioni di cristalloidi: è in genere indicata la soluzione di Ringer lattato isoelettrolitica rispetto al plasma e debolmente alcalinizzante per contrastare la tendenza all'acidosi metabolica conseguente all'ipoperfusione dei tessuti.

Le procedure da seguire per una valutazione e una stabilizzazione dei pazienti sono riportate nella [Tabella 37.2](#).

**Tab. 37.2.** Procedura e manovre di stabilizzazione e monitoraggio da eseguire di routine in tutti i pazienti con diagnosi di sospetta emorragia digestiva.

- Parametri vitali: PAO<sub>2</sub> e FC in posizione clino-ortostatica
- Ossipulsimetria: SaO<sub>2</sub>
- Valutazione dello stato mentale
- Accesso venoso periferico e prelievo per esami ematochimici:
  - Emocromo
  - Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, urea, creatinina, AST, ALT
  - Bilirubina totale, amilasi
  - INR, aPTT, fibrinogeno
  - Prove crociate per eventuale trasfusione di sangue



- ECG
- SNG ed ER
- Rx torace e Rx addome
- Contattare endoscopista reperibile

### **Nei pazienti instabili**

- Monitoraggio (SaO<sub>2</sub>, monitor ECG, PAO<sub>2</sub>, diuresi)
- Catetere vescicale e urinometro
- Accesso venoso bilaterale con ago di grosse dimensioni; eventuale CVC
- Infusione rapida di soluzione fisiologica o soluzione di Ringer lattato
- Eventualmente se indicata: trasfusione di sangue
- Allertare anestesista rianimatore e chirurgo

Particolare rilevanza hanno le coagulopatie, che possono essere da consumo o associate a una trombocitopenia. Una conta piastrinica inferiore a 50.000 con emorragia acuta in atto richiede in genere una trasfusione di piastrine e di plasma fresco congelato. Una coagulopatia può anche essere un marker di una malattia epatica nota o misconosciuta in quel paziente e deve essere, se possibile, corretta, ma l'esame endoscopico deve comunque essere eseguito ed è di beneficio trattare la lesione anche con parametri di coagulazione alterati in presenza di un'emorragia attiva.

Un sondino nasogastrico da 18 French o, secondo i casi, una sonda orogastrica di grosso calibro da 32 French vengono posizionati per procedere al lavaggio dello stomaco e consentire di esaminare il liquido aspirato e quindi i caratteri dell'emorragia.

La terapia farmacologica prevede, nel sospetto di un'ulcera peptica, la somministrazione precoce di inibitori di pompa protonica (PPI) (per es. omeprazolo o pantoprazolo 40-80 mg ev da ripetere ogni 6 ore) mentre, in caso si sospetti un'emorragia da varici esofagee, è utile la somministrazione di terlipressina ev (2 mg ev in bolo ogni 4-6 ore) e di antibiotici (ceftriaxone 1 g ev).

Una volta stabilizzato, il paziente può essere sottoposto a un esame endoscopico diagnostico e operativo che rappresenta oggi il cardine della terapia nelle emorragie digestive superiori. L'esame può eventualmente essere differito fino a 12-24 ore nei pazienti non a rischio e con parametri clinici ed ematochimici stabili, senza segni di emorragia attiva.

In caso di paziente instabile con segni di emorragia attiva, l'endoscopia può essere eseguita anche in emergenza con il supporto di un anestesista rianimatore, eventualmente procedendo all'intubazione endotracheale. L'adeguato monitoraggio e la possibilità di procedere a manovre rianimatorie richiedono ovviamente un ambiente idoneo ad alta intensità di cura, una sala endoscopica appositamente attrezzata o una sala operatoria.

## Terapia endoscopica

I primi studi effettuati negli anni Settanta e nella prima parte degli anni Ottanta mettevano in discussione l'utilità di eseguire un esame endoscopico in urgenza e non avevano dimostrato un miglioramento significativo nell'outcome dei pazienti. Questi studi, però, si riferivano solo all'endoscopia come esame diagnostico e non alle tecniche operative di terapia. A partire dalla seconda parte degli anni Ottanta, le tecniche endoscopiche per l'emostasi si sono efficacemente evolute e affermate. L'endoscopia è oggi il metodo di scelta per il controllo di un'emorragia attiva. Studi clinici randomizzati e metanalisi hanno dimostrato che una precoce terapia emostatica endoscopica è efficace e riduce in modo significativo i tassi di emorragia ricorrente, la necessità di emotrasfusioni e il ricorso a un intervento chirurgico in emergenza con benefici per la morbilità e la mortalità. Le linee guida delle principali società scientifiche supportano oggi questi dati.

La terapia endoscopica si può avvalere di diversi sistemi e tecniche di emostasi; i principali sono riportati nella [Tabella 37.3](#).

**Tab. 37.3.** Tecniche endoscopiche di emostasi.

### Terapia iniettiva

- Adrenalina diluita in soluzione fisiologica
- Sostanze sclerosanti
- Colla di fibrina
- Collante cianoacrilico

### Terapia termica

- Elettrocoagulazione
- Argon plasma coagulatore (APC)
- Fotocoagulazione laser Neodymium YAG
- Termocoagulazione (Heater Probe)

### Terapia meccanica

- Legatura con elastici
- Clip metalliche
- Terapia con polvere emostatica spray (*Hemospry*®)

■ **Terapia iniettiva con adrenalina:** associata a un secondo mezzo come l'elettrocoagulazione e/o l'applicazione di clip metalliche ([Fig. 37.1](#)), è il metodo di emostasi più diffuso. L'adrenalina usata per l'iniezione viene diluita in soluzione fisiologica (1:10.000 o 1:20.000) e iniettata in quantità variabili a seconda della sede e del tipo di lesione. Agisce per via farmacologica inducendo vasocostrizione e per via meccanica producendo compressione dei tessuti sul vaso sanguinante; in questo modo favorisce la funzione piastrinica e successivamente la formazione del coagulo e l'emostasi. L'adrenalina iniettata può essere assorbita nella circolazione, ma raramente

provoca complicanze sistemiche significative.

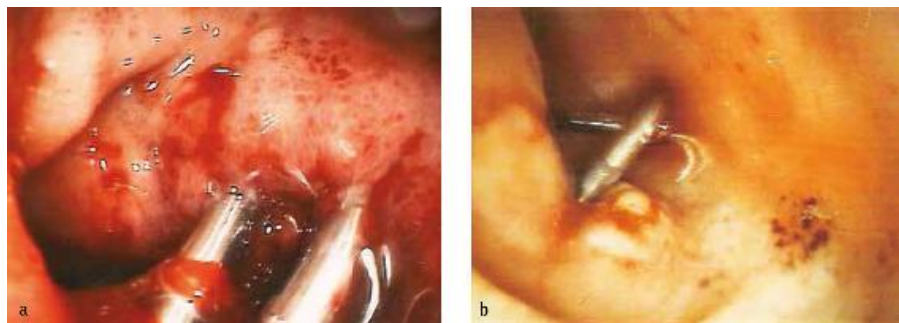


**Fig. 37.1.** (a-b) Emostasi con clip metalliche.

■ **Soluzioni sclerosanti:** comprendono etanolo, polidocanolo e tetradecil solfato di sodio (STD). Queste sostanze ottengono l'emostasi inducendo una tromboflebite chimica, la trombosi del vaso e la necrosi dei tessuti circostanti con successiva cicatrizzazione e fibrosi. Se l'iniezione avviene troppo in profondità o se si utilizzano quantità eccessive di agente sclerosante, la necrosi si può estendere a tutto lo spessore della parete con il rischio di complicanze.

■ **Uso della colla di fibrina:** si è dimostrato efficace e potenzialmente favorevole in quanto utilizza una sostanza fisiologica non lesiva per i tessuti; tuttavia la tecnica iniettiva è più complessa, richiede un apposito ago a doppio canale e le preparazioni a base di trombina umana sono piuttosto costose.

■ **Iniezione di collante chirurgico (cianoacrilato):** è una tecnica efficace utilizzata per le varici esofagee e gastriche o per le recidive di sanguinamento da ulcere. La colla ha proprietà adesive ed emostatiche, una consistenza fluida poco più viscosa dell'acqua che, a contatto con il sangue, polimerizza rapidamente solidificando in pochi secondi. L'applicazione richiede un'attenta preparazione dello strumentario e una precisa esecuzione della manovra, per essere efficace e per evitare che si verifichino danni allo strumento endoscopico.

■ **Tecniche di elettrocoagulazione:** possono avvalersi di generatori e sonde monopolari o bipolari. Con le sonde monopolari il circuito elettrico viene chiuso da un secondo elettrodo esterno (la piastra di messa a terra). La corrente, quindi, attraversa il corpo del paziente dal punto di applicazione alla piastra. L'effetto è determinato dalla densità di corrente, che dipende a sua volta dall'impedenza dei tessuti e dalla superficie di contatto. Si richiede una buona esperienza da parte

dell'endoscopista, che deve dosare l'applicazione della corrente e quindi la profondità di penetrazione per coagulare efficacemente il vaso sanguinante, senza causare lesioni estese della parete ed evitando l'adesione della sonda alla lesione, che può poi provocare il distacco dell'escara e la ripresa e il peggioramento dell'emorragia. È utile applicare la coagulazione in combinazione alla terapia iniettiva con soluzione di adrenalina. L'elettrocoagulazione con sonda bipolare è quella considerata più efficace e sicura nel trattamento emostatico: non richiede il posizionamento della placca esterna e l'applicazione della corrente, essendo richieste potenze inferiori, è di più facile controllo. La tecnica si può avvalere di sonde dedicate, che consentono anche il contemporaneo utilizzo di un ago per l'iniezione di soluzioni di adrenalina e l'irrigazione del campo operatorio con più efficace visualizzazione del vaso sanguinante. Le sonde di diametro maggiore risultano più efficaci, ma richiedono un gastroscopio con canale grosso o anche con doppio canale operativo.

■ **Fototerapia laser:** con neodymium-YAG, sebbene promettente *in vitro* e in chirurgia sperimentale, non si è dimostrata *in vivo* più efficace delle altre metodiche; richiede apparecchiature complesse, costose e poco maneggevoli, ed è poco utilizzata, soprattutto in emergenza.

■ **Coagulazione con argon plasma (APC):** è utile in combinazione alla terapia iniettiva e l'attrezzatura richiesta, che prevede anche un generatore da elettrobisturi, è relativamente poco costosa e facilmente manovrabile.

■ **Applicazione endoscopica di clip metalliche emostatiche (Fig. 37.2):** negli ultimi anni si è molto diffusa diventando di esecuzione sempre più semplice; si è dimostrata efficace, poco lesiva dei tessuti e relativamente economica. In particolare nei pazienti con coagulopatie appare essere la terapia di prima scelta.



**Fig. 37.2.** Emostasi con clip metalliche di ulcera con vaso visibile.

■ **Terapia con polvere emostatica spray:** un nuovo dispositivo per l'applicazione locale attraverso l'endoscopio di una polvere emostatica (*Hemospray*®) è stato recentemente introdotto nella pratica clinica per il controllo di un sanguinamento della parte superiore e inferiore del tratto gastroenterico. Tale approccio sembra essere semplice da attuare, soprattutto nei sanguinamenti in posizione difficile da trattare o in quelli diffusi su ampie superfici. Si è rivelata una terapia sicura e con elevato tasso di successo clinico, unito a una bassa percentuale di ripresa del sanguinamento.

Necessita di un set composto da un serbatoio di polvere che viene spinto da aria compressa in una cannula, la quale può attraversare il canale operatore dello strumento e quindi arrivare a nebulizzare la polvere nel lume del viscere a contatto con la lesione sanguinante, portando a una rapida formazione del coagulo. Dopo studi sul modello animale è oggi disponibile per l'utilizzo clinico in urgenza.

■ **Iniezione di soluzione di adrenalina:** è relativamente semplice ed economica, arresta inizialmente l'emorragia, fornisce quindi una visione più chiara della lesione sanguinante e permette all'endoscopista di applicare con maggiore efficacia una seconda tecnica di tipo termico o meccanico per chiudere definitivamente il vaso sanguinante.

La combinazione della terapia iniettiva con una terapia termica o meccanica è più efficace della terapia singola e riduce il tasso di recidiva emorragica in pazienti con lesioni ad alto rischio.

L'aspetto endoscopico della lesione sanguinante permette di identificare i pazienti ad alto rischio di sanguinamento ricorrente. Nel caso delle ulcere peptiche, i segni predittivi del rischio di risanguinamento sono stati classificati da Forrest e collaboratori (Tab. 37.4): le ulcere maggiormente a rischio di risanguinamento sono quelle che presentano un'emorragia arteriosa attiva e pulsante (Fig. 37.3) o quelle con un vaso visibile che protrude nella base dell'ulcera (Fig. 37.4). Queste lesioni devono essere trattate endoscopicamente perché, se anche il sanguinamento si dovesse arrestare spontaneamente, presentano un rischio di recidiva emorragica di oltre il 50%. Il sanguinamento ricorrente si verifica in genere entro le prime 72 ore.

**Tab. 37.4.** Caratteristiche endoscopiche dell'ulcera e correlato rischio di risanguinamento (classificazione di Forrest).

**Sanguinamento attivo**

70% Sanguinamento a getto

30% Sanguinamento a nappo

**Segni di recente sanguinamento**

80-90% Vaso visibile (non sanguinante)

20-30% Cugulo adeso

10-15% Area pigmentata piana

**Nessun segno di sanguinamento**

5% Base dell'ulcera detersa

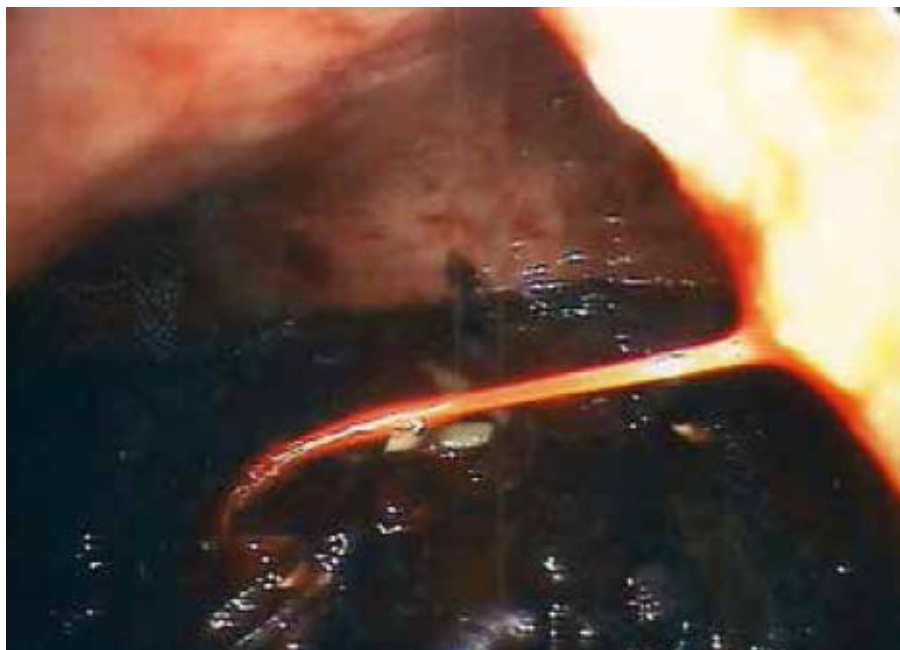


**Fig. 37.3.** Sanguinamento arterioso.



**Fig. 37.4.** Ulcera con vaso visibile.

Il coagulo adeso a una lesione presenta un rischio di risanguinamento



che varia dal 14 al 36% e perciò un trattamento aggressivo, con la rimozione forzata del coagulo, anche se può causare una temporanea ripresa dell'emorragia, può essere indicato per evitare poi il risanguinamento non controllabile, specie in pazienti a rischio con patologie associate. Un secondo controllo endoscopico precoce ("second look") può essere utile in pazienti selezionati, ma non è indicato di routine.

Lesioni a basso rischio di risanguinamento sono quelle che appaiono come ulcere dal fondo piano con macchie pigmentate, senza nessun evidente vaso visibile, o le ulcere piane deterse con fondo biancastro fibrinoso. Il rischio di risanguinamento in queste lesioni è inferiore al 10%. Il trattamento endoscopico delle lesioni a basso rischio di risanguinamento non è di solito necessario.

La terapia medica utilizzata in combinazione con l'endoscopia comprende la somministrazione ev degli inibitori di pompa protonica che, riducendo l'acidità, favoriscono la stabilizzazione del coagulo.

L'ulcera peptica rimane la causa più frequente di emorragia digestiva: sono a rischio i pazienti con una storia di abuso di alcol, insufficienza renale cronica e/o uso di FANS. Le ulcere duodenali sono più comuni delle ulcere gastriche, ma l'incidenza di sanguinamento è simile per entrambe. Nella maggior parte dei casi, il sanguinamento è causato dall'erosione di un'arteria nella base dell'ulcera. I sanguinamenti da vasi più grandi di 1,5-2 mm di diametro sono associati a un aumentato tasso di mortalità.

L'aspetto endoscopico dell'ulcera, analizzato da un endoscopista esperto, fornisce importanti informazioni sul rischio di risanguinamento, che è associato a una prognosi peggiore con un tasso di mortalità più elevato.

La maggior parte dei decessi, quasi l'80%, oggi è tuttavia causato non dall'emorragia ma dalle patologie associate: insufficienza multiorgano, malattie polmonari, tumori maligni e terminali.

La gestione dei pazienti con emorragia digestiva non dovrebbe concentrarsi solo sulla pur indispensabile emostasi, ma anche sulla riduzione del rischio di insufficienza multiorgano e morte per cause cardiopolmonari.

L'endoscopia è uno strumento efficace, tuttavia alcune lesioni non sono dominabili stabilmente con le tecniche endoscopiche e richiedono la terapia chirurgica. È comunque giustificato il tentativo di un nuovo trattamento per controllare la recidiva emorragica.

Indipendentemente dalla terapia endoscopica, circa il 5-10% dei pazienti con emorragia acuta ulcerosa può richiedere un intervento chirurgico come procedura definitiva per controllare il sanguinamento dell'ulcera, ma l'intervento chirurgico eseguito in urgenza ha un tasso



di mortalità elevato.

L'emorragia da un'ulcera della parete posteriore del bulbo duodenale, che coinvolge i rami principali dell'arteria pancreatico-duodenale, non è suscettibile di un'emostasi endoscopica affidabile e deve essere indirizzata con urgenza alla chirurgia.

## **Radiologia interventistica**

Nei pazienti a elevato rischio chirurgico può essere indicato il trattamento angiografico con embolizzazione dei vasi sanguinanti; la presenza dei circoli collaterali nel tratto gastrointestinale superiore protegge dalle complicanze ischemiche, che sono rare. Viene eseguita una valutazione angiografica con cateterizzazione superselettiva dei vasi afferenti la zona emorragica e successivamente si procede all'embolizzazione utilizzando microspiral, particelle di PVA (alcol polivinilico), gelfoam o collante cianoacrilico. L'emostasi con dimostrazione angiografica dell'arresto dell'emorragia si può ottenere in circa il 90% dei casi. La mortalità a 30 giorni rimane tuttavia elevata, a causa delle gravi condizioni cliniche dei pazienti.

## **Terapia chirurgica**

Dopo almeno due tentativi correttamente eseguiti di emostasi endoscopica, l'emorragia recidiva deve essere valutata e posta anche l'indicazione chirurgica per evitare di operare un paziente in condizioni irrimediabilmente compromesse.

Nei pazienti con sanguinamento da ulcera peptica sono da considerare indicazioni per la chirurgia:

- l'emorragia grave e persistente con pericolo di vita, che non risponde adeguatamente alle manovre di stabilizzazione emodinamica;
- il fallimento della terapia medica e dell'emostasi endoscopica con sanguinamento persistente o ricorrente;
- la perforazione, l'ostruzione o le neoplasie operabili complicate dall'evento emorragico;
- le ospedalizzazioni ricorrenti per emorragia da ulcera peptica in pazienti con scarsa compliance o resistenza alla terapia medica.

Storicamente, le opzioni della terapia chirurgica per un'ulcera duodenale sanguinante comprendono tre principali tipi di intervento:

- la vagotomia tronculare e piloroplastica con legatura e sutura dell'ulcera sanguinante;
- la vagotomia tronculare e antrectomia con sutura o resezione o legatura dell'ulcera sanguinante;
- la vagotomia prossimale (superselettiva) con duodenostomia o sutura e legatura dell'ulcera sanguinante.

La vagotomia tronculare con legatura e sutura dell'ulcera sanguinante è un'operazione utilizzabile per il trattamento nei pazienti anziani con emorragia pericolosa per la vita. La procedura può essere eseguita velocemente, riducendo al minimo il tempo trascorso in sala operatoria e in anestesia generale.

I principi della legatura e sutura di un'ulcera duodenale sanguinante che coinvolga

l'arteria gastroduodenale richiedono l'uso della tecnica di legatura dei tre punti: l'arteria gastroduodenale deve essere legata sia prossimalmente sia distalmente al sito dell'emorragia arteriosa con una terza sutura a "materasso" orizzontale, in grado di controllare l'emorragia dal ramo trasversale pancreatico dell'arteria gastroduodenale. La mancata esecuzione di questa terza sutura potrebbe causare un sanguinamento ricorrente che richiederebbe un ulteriore intervento. La vagotomia con antrectomia è in genere riservata a pazienti con stenosi pilorica coesistente. La gestione chirurgica del sanguinamento dell'ulcera gastrica è leggermente diversa da quella delle ulcere duodenali. Le complicanze di un'ulcera gastrica che possono richiedere l'intervento chirurgico sono l'emorragia, la perforazione e la stenosi. Gli obiettivi della chirurgia sono la correzione del problema urgente, la prevenzione di emorragie ricorrenti o ulcere recidive e l'esclusione dell'eventuale malignità della lesione.

L'ulcera gastrica sanguinante è in genere trattata con una gastresezione distale che include l'ulcera e quindi con una ricostruzione secondo Bilroth I o II o secondo Roux. Le altre opzioni includono la vagotomia tronculare con piloroplastica ed escissione dell'ulcera ed eventuali altre varianti dipendenti dalla sede dell'ulcera e dalle condizioni generali del paziente.

Le conoscenze sul ruolo di *Helicobacter pylori*, il calo di incidenza della malattia ulcerosa nella popolazione giovane dei Paesi occidentali e la disponibilità di farmaci molto efficaci per la soppressione dell'acidità gastrica e la cura dell'ulcera hanno oggi reso obsoleti, e di fatto piuttosto rari, gli interventi chirurgici in elezione. Di conseguenza, si presentano dei problemi per la formazione e l'esperienza dei chirurghi più giovani che possono poi trovarsi in difficoltà nell'esecuzione di un intervento chirurgico sull'ulcera in urgenza.

## Emorragie digestive del tratto inferiore

Sono considerate emorragie del tratto gastroenterico inferiore quelle che hanno origine da patologie o lesioni site a valle del legamento di Treitz e costituiscono circa il 20-24% dei sanguinamenti gastroenterici maggiori richiedendo annualmente negli Stati Uniti un ricovero ospedaliero per circa 21 pazienti ogni 100.000 adulti (ASGE, 2005) e rappresentando circa l'1% di tutti i ricoveri. Sono maggiormente interessati i pazienti di sesso maschile e i pazienti anziani, con un incremento di frequenza di circa 200 volte tra la seconda e l'ottava decade di vita e un range di età media compreso tra 63-77 anni. La mortalità globale riportata varia tra il 2 e il 4%, raggiungendo il 10-20% in pazienti anziani affetti da concomitanti patologie a elevato rischio (2009). Vengono definite *acute* quando sono di recente insorgenza (meno di 3 giorni) e quando possono comportare anemia, instabilità dei parametri vitali e/o necessità di trasfusioni ematiche. Vengono inoltre da alcuni classificate sulla base dell'entità del sanguinamento: massivo, moderato o occulto. Per quest'ultimo caso, inquadrabile come sanguinamento di tipo cronico, si rimanda ai capitoli sulle anemie, considerando anche che la valutazione iniziale del paziente viene fatta prevalentemente in

## Quadro clinico

La lunghezza del tratto intestinale considerato, la possibilità del colon di fungere da “serbatoio” e la molteplicità delle cause implicate (Fig. 37.5) comportano una difficile valutazione del quadro clinico: una corretta anamnesi potrà aiutare a stabilire se si tratti del primo episodio o se in passato se ne siano verificati altri, di entità magari diversa e sarà utile a mettere in evidenza pregresse diagnosi di malattie gastroenteriche come le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), le diverticolosi, la parassitosi o le enteriti, oppure la presenza di concomitanti patologie sistemiche, come per esempio epatopatie, coagulopatie, patologie cardiovascolari, patologie su base immunologica, HIV. Dall’anamnesi potrà emergere inoltre una storia di radioterapia o chemioterapia o l’assunzione di farmaci ad azione anticoagulante, antiaggregante o potenzialmente lesivi della mucosa gastroenterica (FANS).

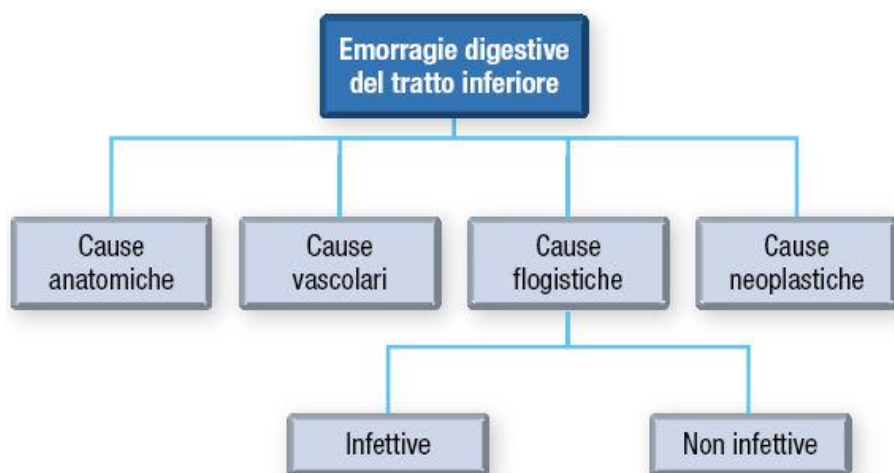


**Fig. 37.5.** Cause di emorragie digestive del tratto inferiore.

Il quadro di presentazione varia con la sede del punto di sanguinamento e della causa, ma generalmente è caratterizzato dall’emissione, con l’evacuazione dell’alvo, di un’importante quantità di sangue, più o meno trasformato, con presenza o meno di coaguli, spesso frammisto a materiale fecale; possono essere riscontrati dolore, febbre (soprattutto in pazienti giovani), disidratazione, segni di anemizzazione più o meno marcata. Non bisogna dimenticare che, spesso, le emorragie importanti del tratto gastroenterico superiore si manifestano con un’enterorragia che potrebbe far pensare a un sanguinamento da sede più distale.

Una volta ripristinato l'equilibrio circolatorio e stabilizzati i parametri vitali secondo quanto espresso all'inizio del capitolo, e una volta indagata la storia clinica del paziente, si impone in ogni caso l'esclusione di una causa "alta" di sanguinamento: quindi, oltre alle valutazioni clinica e obiettiva, potrà essere utile posizionare un sondino nasogastrico ed escludere la presenza di sangue o residui ematici nel ristagno gastrico e, in caso contrario, eseguire una EGDS.

Nei sanguinamenti dal tratto gastroenterico inferiore, l'esame obiettivo può dare indicazioni utili: la coesistenza di dolore addominale può orientare la diagnosi verso una causa infiammatoria (diverticoli, IBD); la palpazione di una tumefazione può indirizzare verso una causa neoplastica. La parte fondamentale dell'esame obiettivo è l'esplorazione rettale, che consente di valutare la presenza e le caratteristiche del sangue che arriva al retto e di diagnosticare eventuali patologie anorettali benigne e maligne. Va sempre comunque ricordato che la presenza di emorroidi congeste o di ragadi può coesistere con patologie più gravi, realmente responsabili del quadro clinico, che devono essere escluse con un esame endoscopico.

Se la perdita di sangue non è così massiva da mettere a rischio in tempi brevi la sopravvivenza del paziente, come più spesso avviene nelle emorragie digestive alte, vi è la possibilità di utilizzare multiple possibilità diagnostiche, così da ottenere la precisa definizione della sede e della causa del sanguinamento e attuare una terapia mirata (endoscopica, radiologica, chirurgica o medica) in condizioni di urgenza differita o di elezione.

## Eziologia

Escludendo la patologia anale benigna (emorroidi e ragadi anali), che viene trattata in un altro capitolo, le cause più frequenti sono rappresentate dalla malattia diverticolare del colon, dalla presenza di angiodisplasie, da malattie infiammatorie (IBD e non), da cause vascolari (colite ischemica), dalle coliti infettive o dalle coliti indotte da radiazioni, dalle neoplasie e da altre cause meno frequenti (per es. diverticolo di Meckel, tumori stromali gastrointestinali o GIST, linfomi, carcinoidi e altri) (Tab. 37.5, Fig. 37.5).

**Tab. 37.5.** Cause di emorragie gastrointestinali basse.

### Intestino tenue

- Angiodisplasie
- Flogosi: Crohn, enteriti infettive, attiniche, ischemiche
- Neoplasie: linfoma, GIST, adenocarcinoma, carcinoide
- Diverticolo di Meckel
- HIV, Dieulafoy

### Colon-retto

- Diverticolosi/diverticoliti
  - Angiodisplasie
  - Flogosi: RCU, Crohn, coliti infettive, attiniche, ischemiche
  - Neoplasie: adenocarcinoma, GIST, linfoma, carcinoide
  - Emorroidi, ragadi anali, proctiti, esiti post-RT, HIV, Dieulafoy
  - Complicanze postendoscopia
- 

■ **Diverticolosi:** rappresenta la causa più frequente, soprattutto nei pazienti anziani. La concomitante flogosi (diverticolite) non aumenta il rischio di sanguinamento. Fattori di rischio per un sanguinamento diverticolare sono, oltre all'età avanzata, l'assunzione di antiaggreganti, anticoagulanti o FANS, la stipsi, lo scarso apporto di fibre nella dieta.

■ **Angiodisplasia:** sono lesioni costituite da malformazioni artero-venose dei capillari della mucosa, che possono interessare tutto il tratto gastrointestinale, ma più frequentemente sono localizzate nel colon prossimale. Danno origine a un sanguinamento meno vigoroso rispetto a quello diverticolare, ma con una minore tendenza all'autolimitazione con alta percentuale di risanguinamento. Sono spesso associate a un'ampia gamma di condizioni patologiche mediche (per es. malattia di von Willebrand, stenosi aortica, insufficienza renale cronica).

■ **Colite ischemica:** comunemente coinvolge il colon sinistro con risparmio del retto. Il quadro endoscopico può ricordare quello di una IBD. È più frequente in pazienti anziani con patologie del ritmo cardiaco.

■ **Altre cause vascolari:** alterazioni vasculitiche possono essere presenti nella poliartrite nodosa e nella granulomatosi di Wegener, con possibile comparsa di lesioni necrotiche della mucosa viscerale.

■ **Colite da radiazioni:** la terapia radiante (RT) può causare fenomeni infiammatori a carico della mucosa dei visceri coinvolti dall'irradiazione con neoformazione di capillari teleangectasici superficiali molto fragili, che possono provocare sanguinamento o determinare lesioni più gravi di tipo erosivo-ulcerativo, come tipicamente avviene nel retto dopo RT per carcinoma prostatico (Fig. 37.6).

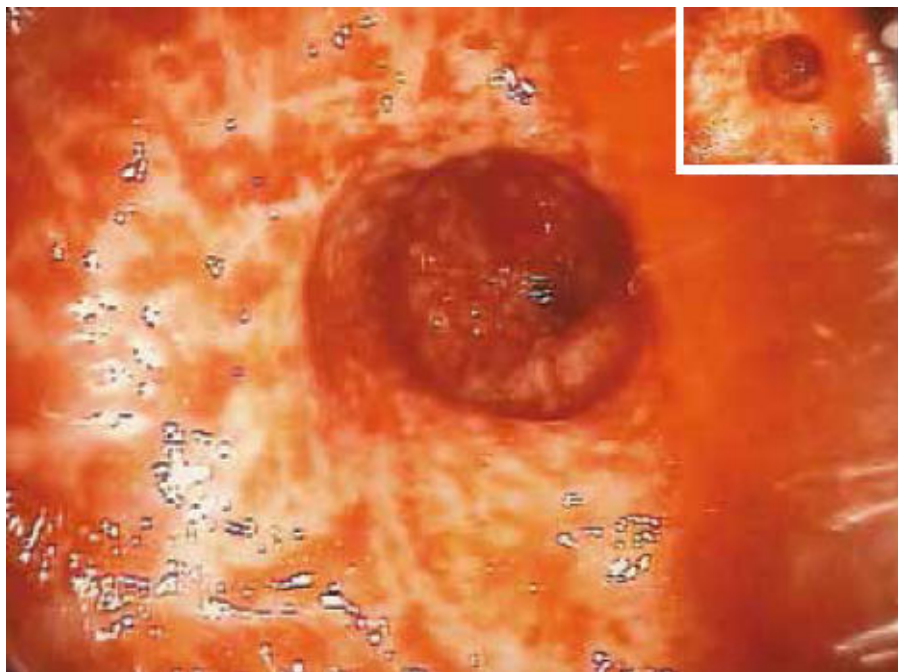


**Fig. 37.6.** Colite postattinnica.

■ **Neoplasie:** polipi e carcinomi del colon sono responsabili di circa il 10% dei casi di sanguinamento in pazienti di età superiore ai 50 anni. Si tratta, in genere, di un tipo di sanguinamento ricorrente di modesta entità che porta a una progressiva anemizzazione, a volte non identificabile nemmeno dalle metodiche utilizzate per la ricerca del sangue occulto fecale (SOF, FOBT); solo raramente le perdite ematiche sono massive.

■ **Sanguinamento postendoscopia:** di solito successivo a manovre endoscopiche, in particolare a polipectomie (Fig. 37.7), è frequentemente di natura arteriosa e può portare a perdite ematiche significative (0,1-3%). Bisogna ricordare che si può manifestare anche dopo diversi giorni (5-8 giorni) dalla procedura endoscopica, al momento della caduta dell'escara, specialmente in caso di mancata sospensione o precoce ripresa di una terapia antiaggregante o anticoagulante.

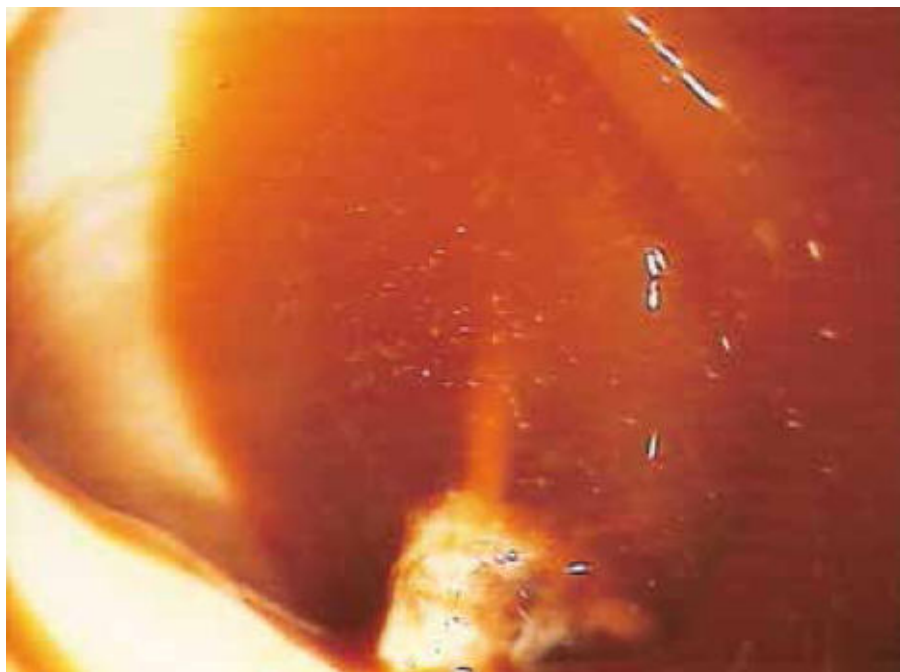


**Fig. 37.7.** Sanguinamento arterioso dopo polipectomia.

■ **Coliti infettive:** più frequentemente sono causate da agenti batterici come *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli*, in particolar modo i ceppi entero-emorragici (EHEC) il cui capostipite è il ceppo 0157:H7, o parassiti come *Entamoeba histolytica*.

■ **Coliti idiopatiche non infettive:** rettocolite ulcerosa (RCU) (sanguinamento massivo nel 4% dei casi), malattia di Crohn (sanguinamento importante nel 2% dei pazienti), coliti indeterminate.

■ **Cause anorettali:** emorroidi, fistole, ragadi del canale anale possono causare proctorragia, ma raramente di entità tale da compromettere lo stato generale del paziente. Possono portare altresì ad anemizzazione cronica per piccole e costanti perdite.

■ **Cause particolari e poco comuni:** sanguinamenti dal tratto gastroenterico inferiore spesso si possono verificare in pazienti affetti da HIV, con infezioni opportunistiche (CMV) o altre cause correlate (linfoma, sarcoma di Kaposi, ulcere coliche idiopatiche, coagulopatie). Altre cause poco comuni di sanguinamento sono le ulcerazioni della mucosa di un diverticolo di Meckel, le ulcere solitarie del retto, le ulcere di Dieulafoy dell'intestino tenue e del colon.

## **Diagnosi**

Alle metodiche tradizionalmente in uso (colonscopia, ecografia, angio-TC, si sono aggiunte, anche nella gestione delle urgenze, la videocapsula endoscopica (VCE), specialmente con l'impiego della tecnica con visone real time, e l'endoscopia con doppio pallone (DBE). La scelta del tipo di indagine dipende da svariati fattori: in primo luogo dall'entità e dalle caratteristiche di presentazione del sanguinamento; dallo stato emodinamico del paziente; dalla sede presuntiva del sanguinamento stesso; dall'incapacità di localizzarne l'origine con l'indagine che solitamente (a meno che non vi siano dati anamnestici o obiettivabili che indirizzino a eseguire inizialmente altre metodiche) viene eseguita per prima, cioè la colonscopia. La scintigrafia con emazie marcate con  $^{99m}\text{Tc}$  conserva qualche utilità solo nei casi meno gravi, in pazienti giovani, come alternativa agli esami radiologici (angio-TC).

### ***Endoscopia, VCE e DBE***

La sensibilità della colonscopia nel determinare la causa di un sanguinamento gastroenterico basso è tanto maggiore quanto minore è l'entità del sanguinamento stesso: nel caso di un sanguinamento massivo l'entità del sangue presente nel lume, oltre al suo rimescolamento per movimenti peristaltici e antiperistaltici, rende spesso impossibile la diagnosi della sede, oltre a quella della causa del sanguinamento. Quando peraltro il sanguinamento è attivo ma non massivo, è possibile una preparazione dell'intestino (con polietilenglicole o simili): in questo caso un esame condotto in condizioni paragonabili a quelle in elezione porterà a una possibilità diagnostica migliore. L'esame può identificare con precisione cause neoplastiche (maligne o benigne) o IBD, mentre nei sanguinamenti da malattia diverticolare è molto difficile identificare la sede precisa (il diverticolo) effettivamente sanguinante. Quando non risulta individuabile nessuna causa coloretale di sanguinamento, sarebbe opportuna l'esplorazione dell'ileo terminale attraverso la valvola ileocecale: la presenza di residui ematici a tale livello (specie se con valvola non beante) potrebbe essere indicativa di un'origine digiunoileale dell'emorragia. I risultati ottenuti nella diagnosi dei sanguinamenti occulti digiunoileali dall'impiego di VCE e DBE (e quindi la loro diffusione sul territorio) hanno suggerito l'impiego di queste metodiche anche in urgenza, con risultati promettenti, anche se per ora su casistiche selezionate.

La valutazione endoscopica può essere necessaria anche intraoperatoriamente durante un intervento laparotomico in urgenza, quando il sanguinamento risulta incontrollabile e non è stato possibile identificarne la sede. In questi casi è importante che l'esame (che di



solito consiste nella valutazione dell'intestino tenue attraverso enterotomie praticate dal chirurgo) sia eseguito da un endoscopista esperto, visto il rischio di causare lesioni mucose o a tutto spessore, che possono fuorviare la diagnosi o provocare complicanze postoperatorie.

### **Arteriografia e TC**

L'arteriografia viscerale selettiva viene impiegata soprattutto nei pazienti con sanguinamenti arteriosi importanti (0,5-1 mL/min) e in cui gli esami endoscopici (EGDS, colonscopia) non siano stati dirimenti. Vista la sempre migliore accuratezza della TC spirale e dell'entero-TC (l'esame è preceduto dalla distensione delle anse intestinali con acqua o polietilenglicole somministrati preferibilmente attraverso il sondino nasogastrico) con mezzo di contrasto nel riconoscimento della sede (arteriosa) del sanguinamento, si ricorre all'arteriografia con sempre maggiore frequenza, più per le sue potenzialità terapeutiche che per quelle diagnostiche.

## **Terapia**

La terapia del sanguinamento acuto digestivo "basso" solo raramente deve essere eseguita in condizioni di reale emergenza; spesso le caratteristiche stesse del sanguinamento consentono un adeguato studio dal quale può derivare una maggiore possibilità di scelte conservative, sia in termini di invasività della terapia sia in termini di risparmio di segmenti intestinali sani il cui sacrificio sia potenzialmente dannoso per la futura qualità della vita del paziente.

### **Endoscopia tradizionale e DBE**

Rispetto alle emorragie digestive alte, le possibilità terapeutiche dell'endoscopia sono decisamente minori nel caso di sanguinamenti bassi. Anche se le tecniche emostatiche sono le stesse (emostasi meccanica, iniettiva o con coagulazione termica), le caratteristiche della maggior parte delle patologie causa di sanguinamento (in particolare i diverticoli e le forme flogistiche) ne rendono impossibile l'applicazione. Solo nel caso di sanguinamento da formazioni polipoidi asportabili endoscopicamente (o in esiti di recenti polipectomie) e in alcuni casi di angiodisplasie, per i quali sono applicabili fotocoagulazioni ottenute con bisturi ad argon plasma o con Nd YAG laser, si può ottenere in una buona percentuale un'emostasi stabile (Fig. 37.8). Come per i risultati diagnostici, anche per i tentativi terapeutici la percentuale di successi aumenta quando si arriva all'esame con l'intestino preparato e in condizioni di urgenza differita/elezione. Gli stessi risultati della colonscopia tradizionale possono essere ottenuti (per le emorragie a partenza dal tenue) dalla DBE, con l'impiego delle stesse tecniche emostatiche utilizzate con la colonscopia. La scelta del tipo di approccio (anterogrado dalla bocca o retrogrado dall'ano) può essere guidata da una VCE con visione real time, la quale consente una localizzazione orientativa (tra tenue prossimale e distale) della fonte di sanguinamento.

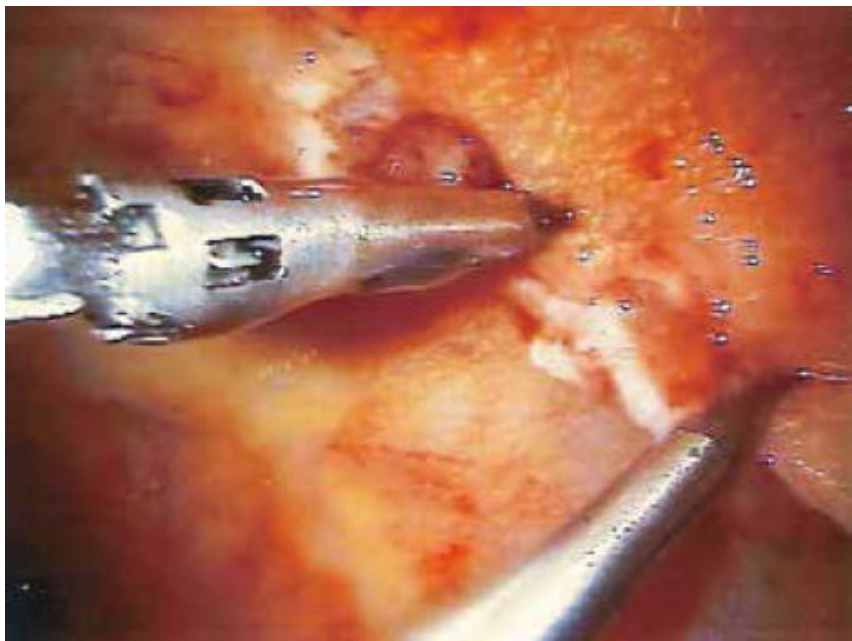


**Fig. 37.8.** Emostasi con clipper postpolipectomia.

### ***Embolizzazione farmacologica o meccanica***

L'infusione di vasocostrittori (quali la vasopressina) nel vaso sanguinante consente di ridurre il flusso ematico e favorire la formazione di un coagulo, ma tale scopo viene ottenuto solo con il mantenimento in sede del cateterino per un periodo di qualche ora. Inoltre, l'elevata percentuale di risanguinamento rende questa metodica utilizzabile soprattutto per il controllo provvisorio preoperatorio dell'emorragia. Un discorso diverso merita l'embolizzazione superselettiva, attuata con microspirali che occludono il vaso sanguinante, che sembra avere buoni risultati. Evidentemente va considerato il rischio di una lesione ischemica del tratto (di solito del tenue) vascolarizzato dal vaso chiuso con la spirale, soprattutto se la chiusura del vaso avviene a livello delle arcate vascolari e non sul punto immediatamente prossimo alla sede di sanguinamento. Per tale motivo, anche nei casi in cui si è ottenuto l'arresto dell'emorragia, è sempre preferibile un continuo monitoraggio del paziente per qualche giorno, in modo da cogliere precocemente i segni di un'eventuale ischemia intestinale da trattare chirurgicamente con un intervento resettivo in urgenza.

### ***Chirurgia***

La terapia chirurgica si rende necessaria dopo l'insuccesso delle altre possibilità terapeutiche (endoscopiche o radiologiche) o in presenza di una mancata diagnosi. La scelta chirurgica deve essere comunque attentamente ponderata e attuata in emergenza-urgenza solo nell'impossibilità dimostrata di riuscire ad avere una stabilità emodinamica del paziente.

In ogni caso, se si è ottenuta la diagnosi della sede e della causa del sanguinamento, il tipo di terapia deve adeguarsi alle indicazioni in urgenza per quel tipo di patologia (per es. colectomia totale con risparmio del retto e ileostomia terminale nel caso di emorragie da RCU o resezione colica con anastomosi

eventualmente protetta o colostomia nel caso di sanguinamento da diverticoli). Quanto più imprecisa è stata la localizzazione preoperatoria della sede di sanguinamento, tanto più dovrà essere accurata la ricerca intraoperatoria, avvalendosi come detto anche della possibile esplorazione endoscopica intraoperatoria di tutto il tratto potenzialmente sede del sanguinamento. È così possibile cercare di arrivare a una diagnosi quanto più precisa, che consenta di eseguire l'intervento resettivo meno demolitivo possibile, pur ricordando che spesso cause rare di emorragie digestive basse derivano da multiple localizzazioni di lesioni (malformative o neoplastiche) lungo tutto l'intestino tenue e/o crasso.

## **Lettere suggerite**

- Adler DG, Leighton J, Davila RE et al. ASGE Guideline: the role of endoscopy in acute non-variceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2004;60:497-504.
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion, Adjuvant, Therapies: Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006;105:198-208.
- ASGE Guideline: the role of endoscopy in the patient with lower-GI bleeding *Gastrointest Endos* 2005;62(5):656-60.
- Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Nonvariceal Upper GI Bleeding Consensus Conference Group. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003;139:843-57.
- Barnert J, Messmann H. Medscape. Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6(11):637-46.
- Binmoeller KF, Thonke F, Soehendra N. Endoscopic hemo-clip treatment for gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 1993;25:167-70.
- Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal hemorrhage. *Lancet* 2000;356:1318-21.
- Brackman MR, Gushchin VV, Smith L, Demory M et al.: Acute lower gastroenteric bleeding retrospective analysis (the ALGEBRA study): an analysis of the triage, management and outcomes of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. *Am Surg* 2003;69(2):145-9.
- Brandt LJ. Bloody diarrhea in an elderly patient. *Gastroenterology* 2005;128:157-63.
- British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee: Non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage: guidelines. *Gut* 2002;51(4):1-6.
- Browder W, Cerise EJ, Litwin MS. Impact of emergency angiography in massive lower gastrointestinal bleeding. *Ann Surg* 1986;204:530-6.
- Bueschel B, Moenkenmullere K, von Falkenhausen U et al. Emergency double balloon enteroscopy: a feasible and promising diagnostic as well as possible therapeutic option in recurrent midgut bleeding. *BMJ* 2011;Case Report 6.
- Buttenschoen K, Buttenschoen DC, Odermath R et al. Diverticular disease-associated hemorrhage in the elderly. *Langenbecks Arch Surg* 2001;386:8-16.
- Changela K, Papafragkakis H, Ofori E et al. Hemostatic powder spray: a new method for managing gastrointestinal bleeding. *Therap Adv Gastroenterol* 2015 May;8(3):124-35.
- Dalle I, Geboes K. Vascular lesions of the gastrointestinal tract. *Acta Gastroenterol Belg* 2002;65:213-9.
- DeBarros J, Rosas L, Cohen J et al. The changing paradigm for the treatment of colonic hemorrhage. Superselective angiographic embolization. *Dis Colon Rectum* 2002;45:802-8.
- Despott EJ. Is there a role for emergency small bowel capsule endoscopy in the

- investigation and management of severe obscure overt gastrointestinal bleeding? *Ann Gastroenterol* 2013;26:178-9.
- Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO et al. ASGE Standards of Practice Committee: An annotated algorithmic approach to acute lower gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2001;53:859-63.
- Elta GH. Urgent colonoscopy for acute lower-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2004;59:402-8.
- Faigel DO, Dominitz JA, Eisen GM et al. Complications of colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003;57:441-5.
- Farrell JJ, Friedman LS. Gastrointestinal bleeding in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:377-407.
- Feuerstadt P, Brandt LJ. Colon ischemia: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12(5):383-90.
- Foutch PG. Colonic angiodysplasia. *Gastroenterology* 1997;5:148-56.
- Funaki B. Superselective embolization of lower gastrointestinal hemorrhage: a new paradigm. *Abdom Imaging* 2004;29:434-8.
- Gillespie CJ, Sutherland AD, Mossop PJ et al. Mesenteric embolization for lower gastrointestinal bleeding. *Dis Colon Rectum* 2010;53(9):1258-64.
- Holster IL, van Beusekom HM, Kuipers EJ et al. Effects of hemostatic powder Hemospray on coagulation and clot formation. *Endoscopy* 2015 Jul;47(7):638-45.
- Imdahl A. Genesis and pathophysiology of lower gastrointestinal bleeding. *Langenbecks Arch Surg* 2001;386:1-7.
- Isenberg GA, Ginsberg GG, Barkum AN et al. ASGE Technology Assessment Committee. Technology status evaluation report. Virtual colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003;57:451-4.
- Jensen DM, Machiacao GA. Colonoscopy for diagnosis and treatment of severe lower gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997;7:477-98.
- Jensen DM, Machiacao GA, Jutabha R et al. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med* 2000;342:78-82.
- Kamaoui I, Milot L, Pilleul F. Acute lower gastrointestinal bleeding: role of imaging. *J Radiol* 2010;91(3Pt1):261-9.
- Krevsky B. Detection and treatment of angiodysplasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997;7:509-24.
- Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C et al. Hospitalization and mortality rates from peptic ulcer disease and GI bleeding in the 1990s: relationship to sales of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acid suppression medications. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2540-9.
- Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:419-24.
- Masci E, Arena M, Morandi E et al. Upper gastrointestinal active bleeding ulcers: review of literature on the results of endoscopic techniques and our experience with Hemospray. *Scand J Gastroenterol* 2014 Nov;49(11):1290-5.
- Newman JR, Cooper MA. Lower gastrointestinal bleeding and ischemic colitis. *Can J Gastroenterol* 2002;16:597-600.
- Perez-Cuadrado Robles E, Bebia Consesa P, Esteban Delgado P et al. Emergency double-balloon enteroscopy combined with real-time viewing of capsule endoscopy: A feasible combined approach in acute overt-obscure gastrointestinal bleeding? *Digestive Endoscopy* 2015;27:338-44.
- Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Gut* 1996;38:316-21.
- Rockey DC. Gastrointestinal bleeding. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (Eds.) *Gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology/diagnosis/*

- management. Philadelphia: Saunders; 2002; pp. 211-32.
- Schuetz A, Jauch KW. Lower gastrointestinal bleeding: therapeutic strategies, surgical techniques and results. *Langenbecks Arch Surg* 2001;386:17-25.
- State LL, Syngal S. Timing of colonoscopy: impact on length of hospital stay in patients with acute lower intestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2003;98:317-22.
- van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1494-9.
- Villanueva C, Balanzó J, Espinós JC et al. Prediction of therapeutic failure in patients with bleeding peptic ulcer treated with endoscopic injection. *Dig Dis Sci* 1993;38:2062-70.
- Waye JD. Diagnostic endoscopy in lower intestinal bleeding. In: Sugawa C, Schuman BM, Lucas CE (Eds.). *Gastrointestinal bleeding*. New York: Igaku Shoin Medical Publishers; 1992; pp. 230-41.
- Zuckerman GR, Prakash C. Acute lower intestinal bleeding. Part I: clinical presentation and diagnosis. *Gastrointest Endosc* 1998;48:606-16.

# Occlusione intestinale

G. Casula, A. Restivo

Il transito del contenuto intestinale può subire un arresto nella progressione *ab oralis*: questa condizione viene definita di *occlusione intestinale* o *ileo*. La causa di tale arresto può essere puramente funzionale e ciò avviene quando una paralisi della muscolatura intestinale rende inefficace l'attività propulsiva: in questo caso l'ileo è chiamato *paralitico* o *adinamico*.

Quando invece il mancato progredire del materiale intestinale è causato da un ostacolo fisico, l'ileo è detto *meccanico*.

La causa dell'ostruzione meccanica può risiedere all'interno del lume stesso (*occlusione intraluminal*), ovvero essere legata a una patologia della parete intestinale (*occlusione intramurale*), oppure ancora a patologia estrinseca che comprime un intestino di per sé normale (*occlusione extraintestinale*).

L'occlusione meccanica può essere sia *completa* sia *parziale*: in quest'ultimo caso il decorso clinico sarà caratterizzato da episodi subacuti o ricorrenti (*subocclusione intestinale*).

Nell'occlusione meccanica, inoltre, può verificarsi la compromissione vascolare dell'ansa occlusa (*occlusione semplice* e *occlusione con strangolamento*).

Nell'occlusione meccanica, infine, sia il quadro clinico sia l'evoluzione sono sostanzialmente condizionati dal livello dell'ostruzione: i sintomi e anche i provvedimenti terapeutici variano a seconda che l'occlusione sia a carico dello stomaco e del duodeno, o dell'intestino tenue prossimale, o dell'intestino tenue distale o, infine, dell'intestino crasso.

Il 70% delle occlusioni meccaniche interessa l'intestino tenue.

Le cause che possono produrre un'occlusione intestinale sono riassunte nella [Tabella 38.1](#). Le aderenze e le briglie postoperatorie sono le cause più frequenti di occlusione intestinale nell'adulto; l'appendicectomia, gli interventi ginecologici e pelvici sono quelli più frequentemente presenti nell'anamnesi di questi pazienti.

### **Causa ostruente presente all'interno del lume stesso (blocco intraluminale)**

- Calcoli biliari
- Bezoari
- Corpi estranei
- Enteroliti
- Parassiti
- "Impattamento" fecale

### **Causa ostruente situata nella parete intestinale (blocco intramurale)**

- Congenita: atresia, stenosi
- Infiammatoria: malattia di Crohn, diverticolite, colite ulcerosa
- Neoplastica
- Traumatica
- Postattinica (stenosi da raggi)
- Postoperatoria: stenosi anastomotica (sec. a fistola, causa tecnica)
- Invaginazione
- Pneumatosi intestinale
- Endometriosi

### **Causa estranea al segmento intestinale occluso comprimente il lume dall'esterno (blocco extramurale o extraintestinale)**

- Postoperatoria: aderenze, briglie, ascessi, ematomi, edema, ostruzione di stoma, di réservoir o pouch pelvica, ernia interna in breccia mesenterica, ernia paracolostomica, volvolo, laparocele, malposizionamento di anse
- Postinfiammatoria: aderenze
- Ernie: interne, esterne
- Carcinomatosi
- Ascessi, ematomi
- Gravidanza
- Corpi estranei
- Sindrome del compasso aortomesenterico
- Pancreas anulare
- Globo vescicale
- Volvolo

L'aumento del numero degli interventi addominali lascia prevedere un progressivo aumento dei casi di occlusione nel futuro. Seguono per frequenza le ernie inguinali e crurali come causa di occlusione del tenue e le neoplasie maligne come causa di occlusione del colon. Le ernie strozzate e le neoplasie sono le cause più frequenti nella popolazione anziana e sono quelle gravate dalla maggiore percentuale di mortalità (Tab. 38.2). Negli ultimi decenni la mortalità ospedaliera per occlusione è stata favorevolmente influenzata dai progressi nella terapia intensiva pre- e perioperatoria, ma rimane tuttavia elevata in particolari circostanze, principalmente per il fatto che nessun sostanziale miglioramento si è registrato nella diagnostica differenziale precoce fra l'occlusione semplice e l'occlusione con strangolamento, così come fra alcune forme di occlusione meccanica e di occlusione paralitica, specie nel paziente recentemente operato. Un'adequata terapia presuppone infatti una corretta valutazione chirurgica, ancora oggi basata in gran parte sulle capacità cliniche

individuali, supportate da una buona conoscenza dei meccanismi fisiopatologici che regolano queste situazioni.

**Tab. 38.2.** Frequenza dell'occlusione meccanica e delle sue cause.

**Occlusioni del tenue ( $\frac{2}{3}$  delle occlusioni meccaniche)**

Adesive  
Enteriche  
Enteriche  
Neoplasie  
Vascolari  
Vascolari  
Vascolari  
Altre

**Occlusioni del crasso ( $\frac{1}{3}$  delle occlusioni meccaniche)**

Neoplasie  
Vascolari  
Diverticolite  
Altre cause

Le due varietà di occlusione, meccanica e paralitica, differiscono sotto molti aspetti patogenetici, clinici e terapeutici; per questo motivo l'ileo paralitico è trattato in un apposito paragrafo (vedi oltre).

## Ileo meccanico

### Fisiopatologia

L'occlusione intestinale produce una serie di eventi che alterano significativamente l'omeostasi del contenuto intraluminale del tratto gastrointestinale. Tali modificazioni riguardano:

- il gas intestinale;
- i liquidi e gli elettroliti;
- la flora microbica.

### In condizioni normali

■ **Gas:** il lume intestinale dell'uomo adulto, in condizioni normali, contiene circa 100 mL di gas, in gran parte ingerito attraverso la bocca, ma anche diffuso dal compartimento vascolare al lume intestinale, oppure prodotto nel lume intestinale stesso (Tab. 38.3). Il gas, normalmente, segue il percorso aborale e, spinto dai movimenti peristaltici, viene espulso per via rettale. Nel tratto prossimale del tubo digerente, specie nel duodeno, si raggiungono, dopo un pasto, concentrazioni importanti di anidride carbonica, a seguito della neutralizzazione dell'acido cloridrico a opera del secreto biliopancreatico. La maggior parte di questa anidride carbonica viene peraltro rapidamente riassorbita, per evitare una massiva distensione



del tubo digerente.

Tab. 38.3. Gas intestinale.

Escrezione di 100-200 mL

Composizione

$N_2$  (49%)

$O_2$  (0,2%)

$H_2$  (6-50%) batterica (prevalentemente colon)

$CO_2$  (5-28%) HCl gastrico, fermentazione batterica, diffusione dal sangue

$CH_4$  (0-28%) batterico (colon)

■ **Liquidi ed elettroliti:** normalmente nel tratto prossimale del tubo digerente transitano 7-10 L di liquidi al giorno. Questi provengono dagli alimenti ingeriti e dalle secrezioni salivare, gastrica e biliopancreatica. La gran parte di questi liquidi viene riassorbita nel duodeno e nel digiuno e il rimanente nell'ileo e nel colon ascendente, prevalentemente per trasferimento passivo di acqua ed elettroliti. A seguito di questo processo, la quantità di liquidi nelle feci non supera i 200 mL nelle 24 ore. Il contenuto di liquidi ed elettroliti nel tratto gastroenterico è riportato nelle [Tabelle 38.4 e 38.5](#).

Tab. 38.4. Contenuto giornaliero di liquidi nel tratto gastrointestinale.

Nel tratto gastrointestinale prossimale

Provenienti da:

2.000 mL alimenti

1.000 mL secrezione salivare

1.500 mL secrezione gastrica

1.000 mL secrezione biliare

1.500 mL secrezione pancreatica

Nel cieco

Nelle feci

Tab. 38.5. Contenuto in elettroliti dei liquidi nel tratto gastrointestinale (mmol).

|                   | $Na^+$ | $K^+$ | $Cl^-$ | $HCO^-$ |
|-------------------|--------|-------|--------|---------|
| Succo gastrico    | 60     | 10    | 100    | —       |
| Bile              | 145    | 5     | 100    | 35      |
| Succo pancreatico | 140    | 5     | 75     | 115     |
| Succo enterico    | 110    | 5     | 100    | 30      |

■ **Flora microbica:** sterile alla nascita, il tratto gastrointestinale diventa poi sede di una ricca flora batterica, rappresentata da circa

500 differenti specie. Questa presenza, verosimilmente dovuta alla contaminazione esterna e non necessaria per una regolare crescita e una normale funzione intestinale, varia qualitativamente e quantitativamente nelle diverse parti del tubo digerente (Tab. 38.6). Nella bocca predominano gli anaerobi localizzati nella placca dentale e nel colletto gengivale. L'acidità gastrica distrugge un gran numero di batteri, perciò nello stomaco e nell'intestino tenue, fino all'ileo distale, la carica batterica è relativamente modesta, rappresentata principalmente da Gram+ facoltativi. In condizioni di acloridria gastrica il numero di germi aumenta significativamente.

**Tab. 38.6.** Normale flora batterica del tubo digerente.

|                             | Bocca              | Stomaco, tenue<br>prossimale | Tenue<br>distale                    | Colon                                |
|-----------------------------|--------------------|------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Concentrazione<br>batterica | 10 <sup>8</sup> /g | < 10 <sup>4</sup> /g         | 10 <sup>5</sup> -10 <sup>9</sup> /g | 10 <sup>9</sup> -10 <sup>12</sup> /g |
| <b>Anaerobi Gram+</b>       |                    |                              |                                     |                                      |
| <i>Bifidobacterium</i>      | +                  |                              | +                                   | +                                    |
| <i>Lactobacillus</i>        | +                  | +                            | +                                   | +                                    |
| <i>Clostridium</i>          |                    |                              | +                                   | +                                    |
| <b>Anaerobi Gram–</b>       |                    |                              |                                     |                                      |
| <i>Bacteroides</i>          | +                  |                              | +                                   | +                                    |
| <i>Fusobacterium</i>        | +                  |                              | +                                   | +                                    |
| <i>Veillonella</i>          | +                  |                              |                                     | +                                    |
| <b>Aerobi Gram+</b>         |                    |                              |                                     |                                      |
| <i>Streptococcus</i>        | +                  | +                            | +                                   | +                                    |
| <i>Pneumococcus</i>         | +                  |                              |                                     |                                      |
| <i>Enterococcus</i>         |                    |                              | +                                   | +                                    |
| <i>Staphylococcus</i>       | +                  | +                            | +                                   | +                                    |
| <b>Aerobi Gram–</b>         |                    |                              |                                     |                                      |
| <i>Neisseria</i>            | +                  |                              |                                     |                                      |
| <i>Enterobacter</i>         | +                  |                              | +                                   | +                                    |
| <i>H. influenzae</i>        | +                  |                              |                                     |                                      |
| <i>E. coli</i>              |                    |                              | +                                   | +                                    |
| <i>K. pneumoniae</i>        |                    |                              | +                                   | +                                    |
| <i>Proteus</i>              |                    |                              | +                                   | +                                    |
| <i>Pseudomonas</i>          |                    |                              | +                                   | +                                    |
| <b>Miceti</b>               |                    |                              |                                     |                                      |
| <i>Candida albicans</i>     | +                  | +                            | +                                   | +                                    |

Nell'ileo terminale la concentrazione batterica aumenta e, in aggiunta ai tipi batterici presenti nel tenue prossimale, si trovano alcuni degli anaerobi e dei Gram– che popolano il colon. Nel colon, infatti, la presenza batterica aumenta grandemente, al punto da rappresentare oltre un terzo del peso delle feci essiccate. Quasi il 99% dei batteri presenti sono anaerobi non sporigeni, segnatamente *Bacteroides*, *Eubacteria* e *Bifidobacteria* (anaerobi:aerobi > 100:1).

In condizioni fisiologiche la mucosa intestinale dispone di mezzi molto efficienti per contrastare un eventuale assorbimento di batteri e dei

loro prodotti: la secrezione di immunoglobulina A e la presenza di linfociti e macrofagi è sufficiente, in condizioni normali, a impedire la *traslocazione* di flora batterica vitale dal lume ai linfonodi regionali del mesentere, di norma sterili, e di qui ad altri organi interni.

### **Modificazioni nell'occlusione**

In presenza di un'occlusione intestinale si ha una modificazione sostanziale nelle tre componenti sopra esaminate.

■ **Gas:** una notevole quantità di gas distende il tratto intestinale a monte dell'ostruzione, già nelle fasi precoci, per l'accumulo dell'aria ingerita. È stato dimostrato nell'occlusione intestinale sperimentale nel cane che la dilatazione dell'intestino prossimale risulta significativamente inferiore in quegli animali nei quali veniva praticata una esofagostomia, che impediva quindi all'aria ingerita di raggiungere l'intestino tenue. In fasi successive, e specie in alcune forme di occlusione intestinale, la drammatica crescita batterica contribuisce considerevolmente all'aumento di volume di gas all'interno del lume intestinale.

■ **Liquidi ed elettroliti:** oltre che per il gas, l'intestino a monte dell'occlusione si dilata per il progressivo aumentare del volume dei liquidi. Questa evenienza si produce sia per una riduzione della quantità dei liquidi che solitamente passano dal lume intestinale al compartimento vascolare, sia per un aumentato trasferimento degli stessi dal compartimento vascolare al lume intestinale. In tal modo, il ridotto riassorbimento e l'aumentata secrezione determinano un enorme accumulo di liquidi all'interno del lume che, nell'occlusione del tenue distale, può raggiungere la metà del volume totale dei liquidi del compartimento interstiziale. La distensione della parete nel segmento intestinale ostruito provoca un'aumentata secrezione nel lume, contribuendo così a perpetuare un circolo vizioso. Persistendo la situazione occlusiva, i liquidi occupano, oltre al lume, anche gli spazi interstiziali della parete intestinale, che diventa così ispessita per l'edema. Una certa quantità di liquido trasuda dalla parete e si raccoglie libera nella cavità peritoneale.

■ **Flora microbica:** anche la componente batterica subisce considerevoli variazioni, non solo quantitative ma anche qualitative. Nell'intestino tenue, anche a monte dell'ostruzione, la flora diventa di tipo fecale, con presenza significativa di anaerobi, di *Bacteroides* in particolare. Nelle occlusioni coliche il numero degli anaerobi aumenta ancora più marcatamente, e a questa circostanza può essere correlata la maggiore morbilità e mortalità dell'occlusione a sede colica.

Peraltro, la maggior parte dei ricercatori ritiene che la carica batterica, sia pure aumentata e modificata, non rivesta, finché la parete intestinale è integra, un ruolo sicuramente patologico nell'occlusione meccanica semplice.

Assai più grave diventa la situazione in presenza di strangolamento, quando cioè all'occlusione si aggiunge un impedimento della circolazione venosa o arteriosa, o di entrambe. In questa circostanza si verifica, rispettivamente, un infarcimento emorragico o un infarto ischemico, che si traduce in una perdita di sangue, la cui entità dipende dalla lunghezza del segmento strangolato e dal tipo di strangolamento (maggiore nell'occlusione venosa pura), per il trasferimento di sangue dal compartimento vascolare all'interstizio della parete intestinale, al lume intestinale o, anche, alla cavità peritoneale. Insieme con questo evento, si verifica la formazione di un essudato tossico, che dalla parete intestinale passa in cavità peritoneale. Per quanto non sia definito se la causa della tossicità debba attribuirsi alle endotossine e alle esotossine batteriche o ai batteri stessi, è dimostrato che la presenza batterica è responsabile dell'evoluzione letale dello strangolamento.

L'emorragia e la progressiva ischemia determinano, infine, una necrosi della parete, che interessa dapprima la mucosa, poi tutto lo spessore della parete stessa, portando a una franca perforazione intestinale. Nella cavità peritoneale, in aggiunta ai liquidi trasudati già citati, si riverserà un liquame altamente tossico, spesso tinto di sangue scuro, di odore fetido.

Come avviene in altre condizioni patologiche, anche in presenza di un'occlusione intestinale è possibile che microrganismi presenti nel lume, e anche le loro tossine, attraversino la mucosa, anche apparentemente integra, e vadano a localizzarsi nei linfonodi del mesentere, dove la loro presenza è stata dimostrata sia nell'animale sia nell'uomo. Si ipotizza che nell'ostruzione meccanica questa traslocazione possa essere indotta da un aumento della permeabilità della mucosa, da una diminuzione delle difese generali e dal sopravvento di una concentrazione sempre più alta di batteri sulle difese dell'ospite.

Di fatto, la traslocazione si è dimostrata più elevata nelle occlusioni distali al cieco e riguarda sia aerobi sia anaerobi; la concentrazione di questi ultimi cresce quanto più l'occlusione ha sede distale. Il microrganismo più comunemente isolato nei linfonodi mesenterici dei pazienti occlusi è l'*E. coli*. La gran parte dei pazienti in cui è dimostrabile una traslocazione batterica non sviluppa poi processi infettivi, tuttavia l'incidenza di complicanze settiche in corso di occlusione è significativamente più alta nei pazienti in cui la traslocazione è avvenuta.

■ **Alterazioni della perfusione intestinale:** le modificazioni emodinamiche in corso di occlusione intestinale sono state estesamente studiate sia nell'uomo sia nell'animale. Nonostante le difficoltà a trovare un idoneo modello di studio, si è potuto stabilire che nell'ostruzione cronica il flusso ematico a livello della mucosa si riduce per effetto della dilatazione del viscere a monte dell'occlusione, mentre aumenta a livello della componente muscolare, verosimilmente come conseguenza dell'ipertrofia secondaria alle ripetute contrazioni. Sembra pertanto che durante l'occlusione intestinale esista una perfusione preferenziale della muscolare rispetto alla mucosa.

È stato inoltre osservato che dopo 48 ore di occlusione del tenue il flusso ematico nel tratto di tenue ostruito aumenta del doppio, mentre nel tenue distale all'occlusione risulta ridotto della metà. Bisogna rilevare, peraltro, che la maggior parte di questi dati deriva da studi nell'animale ed è pertanto fortemente influenzata dal modello sperimentale. Per esempio, la misurazione con microsferi del flusso mesenterico nel cane con ostruzione progressiva del colon ha dimostrato un aumento del doppio del flusso nel territorio immediatamente a monte dell'occlusione, rimanendo invariato quello degli altri distretti. Questa modificazione locale del flusso è stata in via ipotetica attribuita alla presenza esaltata di batteri e delle loro tossine.

■ **Alterazioni della motilità:** anche lo studio, in particolare la misurazione, dell'attività peristaltica ha notevoli limitazioni nell'uomo. La maggior parte delle osservazioni sperimentali nell'animale sembra indicare che la dilatazione della parete intestinale accentui la motilità che diventa, se l'ostruzione non viene rapidamente rimossa, tumultuosa e disordinata. Qualora l'occlusione persista oltre un certo tempo, la motilità si riduce notevolmente fino a cessare. Questa ipomotilità persiste anche dopo la risoluzione dell'occlusione, per un tempo che è in funzione della durata dell'occlusione stessa.

■ **Alterazioni dell'emocoagulazione:** nell'occlusione del tenue a monte dell'ileo terminale si interrompe il circolo enteroepatico dei sali biliari, cui consegue un ridotto assorbimento di vitamina K. Nelle occlusioni distali prolungate, invece, è la grande crescita batterica a determinare un insufficiente assorbimento di vitamina K. Entrambe le circostanze portano ad alterazioni della coagulazione del sangue.

■ **Alterazioni del sistema cardiorespiratorio:** la morbilità e la mortalità per occlusione intestinale sono tuttora elevate, specie nell'occlusione colica: la mortalità globale postoperatoria è del 20% ed è indipendente dalla causa che produce l'occlusione.

Le principali cause di morte sono l'insufficienza cardiaca e respiratoria e le complicanze settiche. Le complicanze cardiache e respiratorie compaiono nelle fasi precoci dell'occlusione. La sepsi interviene, invece, in fase relativamente avanzata ed è favorita dall'eventuale preesistenza di patologia cardiorespiratoria che, determinando una condizione di ipossia dei tessuti intestinali, li rende più soggetti all'aggressione batterica.

## **Quadro clinico**

I sintomi più caratteristici dell'occlusione intestinale semplice sono: l'alvo chiuso a gas e feci, il vomito, il dolore addominale e la distensione addominale (tardivamente). Questi sintomi sono variamente presenti e predominanti a seconda del tipo e della sede dell'ostruzione, perciò nelle diverse situazioni occlusive si possono riscontrare notevoli differenze nel quadro clinico. Conviene pertanto esaminare i singoli sintomi, precisando le circostanze in cui si manifestano più comunemente.

■ **Alvo chiuso:** nell'occlusione completa si osserva una totale chiusura dell'alvo a gas e feci. L'eliminazione di gas e feci come risultato dello svuotamento della parte di intestino distale all'ostruzione può talvolta verificarsi e non deve ovviamente ingannare. Quando l'occlusione non è completa, o non è ancora completa, l'alvo può essere diarroico, perché solo feci semiliquide riescono a oltrepassare il segmento ostruito. In queste circostanze è tipico osservare, con ricorrenza ciclica, giorni di stipsi seguiti da un episodio di feci non formate, o addirittura di incontinenza. La diarrea nella patologia infiammatoria è, invece, solitamente continua.

■ **Vomito:** è tanto più precoce, costante, continuato e abbondante quanto più l'occlusione è alta (piloro, duodeno, digiuno). In questi casi il materiale vomitato è prevalentemente biliare e può rappresentare un'efficace, anche se transitoria, decompressione. Quanto più l'occlusione è bassa, tanto più il vomito diventa meno frequente e più tardivo, di colorito più scuro, maleodorante, fecaloide.

Nelle occlusioni del colon distale il vomito è solitamente assente, anche se può presentarsi tardivamente, qualora la distensione, agendo in senso retrogrado sulla valvola ileocecale, la renda incontinente.

■ **Dolore:** nelle occlusioni pilorica e duodenale il dolore è intermittente, localizzato nella regione epigastrica, e viene più frequentemente riferito come sensazione dolorosa più che crampiforme.

Nell'occlusione della porzione media del tenue e, meno

costantemente, del tenue distale, il dolore è tipicamente crampiforme con un caratteristico crescendo fino all'acme, per poi recedere fino all'intervallo libero (circa 5 minuti) prima della colica successiva. Nelle occlusioni del colon il dolore è solitamente meno intenso, più sordo e profondo, talora diffuso o, a seconda della sede dell'ostruzione, localizzato all'ipogastrio o alla fossa iliaca sinistra. Quando, malgrado la decompressione gastrica praticata con il sondino nasogastrico, il dolore si mantiene molto intenso e persistente, ancor più se associato a reazione di difesa muscolare della parete addominale, si deve fortemente sospettare la presenza di un'occlusione ad ansa chiusa o il sopraggiungere di strangolamento o di perforazione. In tale evenienza, poiché questa evoluzione richiede un intervento d'urgenza, è indispensabile la massima allerta, compresa la rivalutazione dell'obiettività clinica, ponendo grande attenzione agli orifizi erniari esterni: inguinali, crurali e ombelicale.

■ **Distensione:** la distensione addominale è assente o poco significativa nelle occlusioni alte. Diventa via via più importante nelle occlusioni dell'ileo distale e del colon, raggiungendo i massimi livelli in alcune forme ostruttive del colon distale (neoplasie del sigma e del retto, volvolo del sigma). In questi ultimi casi, qualora la valvola ileocecale mantenga la propria continenza, si verifica un progressivo e rapido aumento della pressione endoluminale nel tratto che va dalla sede dell'ostruzione al cieco; in quest'ansa chiusa, la pressione aumenta enormemente, anche per il riversarsi del contenuto idroaereo dall'ileo ([Fig. 38.1](#)).



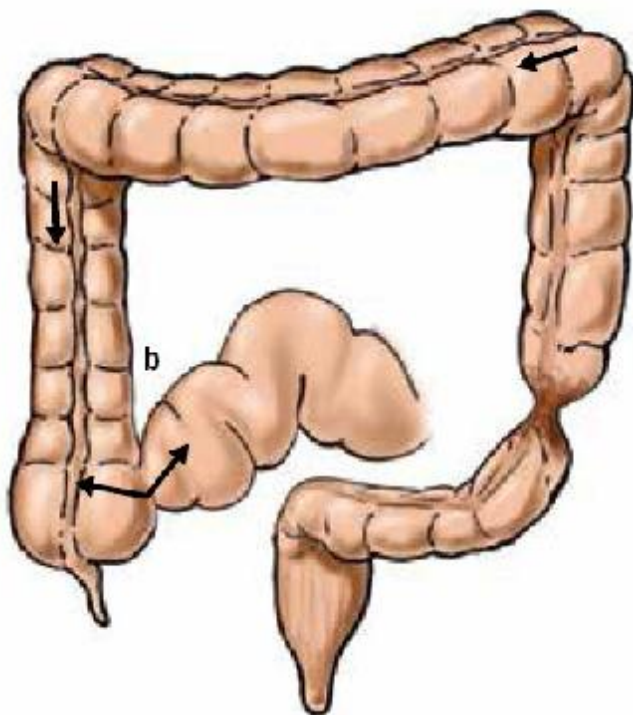
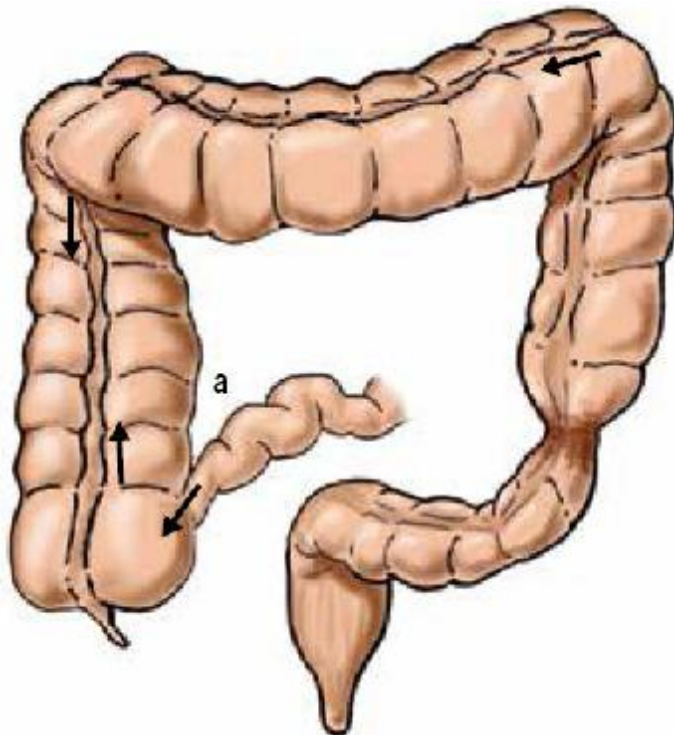


**Fig. 38.1.** Ostruzione del colon distale: (a) se la valvola ileocecale è continente si

crea un'ansa colica "chiusa"; (b) se incontenente si distende anche il tenue.

Per effetto dell'innalzamento pressorio, che produce anche una compromissione della circolazione sanguigna, la parete va incontro facilmente a necrosi e si perfora, con caratteristiche simili a quelle di una perforazione prodotta da un proiettile, solitamente a livello della porzione antimesenterica del bassofondo cecale, dove, essendo maggiore il raggio, si esercita la pressione maggiore. La pressione di rottura è compresa tra 70 e 100 mmHg e corrisponde a una dilatazione cecale tra 9 e 12 cm: tale deve essere considerato quindi il limite per attuare urgentemente un intervento di decompressione. Altra sede di possibile rottura colica per distensione è rappresentata, nelle ostruzioni causate da un carcinoma, dal tratto di colon immediatamente a monte del tumore.

■ **Modificazioni dell'equilibrio idroelettrolitico e acido-base:** nell'ostruzione pilorica, a causa del vomito abbondante e ripetuto, si perdono grandi quantità di ioni  $K^+$  e  $H^+$ . Inizialmente il rene trattiene ioni<sup>+</sup> ma, aumentando l'ipopotassiemia, questo compenso diventa insufficiente e si instaura progressivamente un'alcalosi metabolica. Nell'ostruzione duodenale, invece, la perdita prevalente di succo alcalino porta a una acidosi metabolica, compensata parzialmente da un'aumentata escrezione di ioni  $H^+$  e di  $CO_2$  da parte di reni e polmoni; si instaura, inoltre, una deplezione di ioni  $Na^+$  e  $K^+$ . Le gravi iponatriemia e ipopotassiemia che ne derivano possono raggiungere livelli tali da produrre, rispettivamente, confusione mentale fino al coma o aritmia cardiaca fino all'arresto. In linea generale si può dire che quanto più l'ostruzione è prossimale tanto più è grave lo squilibrio acido-base che ne deriva, mentre quanto più l'ostruzione è distale tanto più è grave lo squilibrio idroelettrolitico. Nelle occlusioni del colon, essendo il vomito assai più incostante, e comunque tardivo, le perdite idroelettrolitiche sono molto meno significative e pertanto raramente incidono sull'equilibrio idroelettrolitico.

■ **Ipovolemia:** nell'intestino in condizioni normali si riversano 8-10 L giornalieri di secrezioni. Nell'occlusione intestinale da 5 a 9 L di liquidi possono essere persi nel lume intestinale, nella parete intestinale e nella cavità peritoneale. Queste perdite, cui si aggiungono quelle attraverso il vomito o l'aspirazione mediante sondino nasogastrico, producono uno stato di ipovolemia e di emoconcentrazione e, qualora non adeguatamente trattate, conducono a insufficienza renale e a morte.

■ **Febbre:** ipertermia può essere presente anche nell'occlusione semplice, se questa è secondaria a patologia infiammatoria (diverticolite, cancro-ascenso, malattie infiammatorie granulomatose); a parte queste circostanze, però, è solitamente sospetta per l'insorgenza di fenomeni di strangolamento o di perforazione. Il passaggio a una fase di ipotermia può significare l'esistenza di una grave iponatriemia o l'insorgenza di uno shock settico e deve essere considerata come sfavorevole evoluzione prognostica.

■ **Altri sintomi:** segni clinici e sintomi che possono essere presenti in alcune circostanze e che, comunque, vanno attentamente ricercati sono: la tachicardia e l'ipotensione, indici di grave disidratazione e/o di peritonite, l'ascite, la peristalsi visibile (che peraltro nei soggetti con parete addominale sottile può non avere necessariamente significato patologico), l'esistenza di ernie o di tumefazioni palpabili, la dolorabilità alla palpazione (che se diventa difesa muscolare può essere indice di sopravvenuto strangolamento), i rumori peristaltici in crescendo, il timbro metallico, la torpidità o l'assenza di peristalsi, la presenza eventuale di feci nell'ampolla all'esplorazione rettale e di sangue visibile o occulto nelle feci.

## Complicanze

Lo strangolamento è la più grave complicanza dell'occlusione intestinale: la mortalità per questo evento è ancora molto elevata, intorno al 30%. Le situazioni che più frequentemente producono strangolamento sono:

- le briglie aderenziali, generalmente postoperatorie, che sottese tra due parti fisse o poco mobili incarcerano un'ansa;
- l'ernia strozzata;
- il volvolo;
- l'invaginazione.

Lo strangolamento si produce quando in un'ansa, occlusa in entrambe le direzioni per l'esistenza di un'ostruzione a monte e a valle, si crea un ostacolo al deflusso venoso e conseguentemente una congestione venosa del segmento interessato. Quest'ultimo fenomeno è seguito poi da spasmo arterioso e, quindi, da ipoafflusso: l'ischemia che ne consegue conduce a infarto, necrosi e, quindi, a perforazione della parete con peritonite e shock. Oltre a tutte le modificazioni patologiche proprie dell'occlusione semplice, nello strangolamento si ha perdita di sangue e plasma, specie quando l'ostacolo vascolare è prevalentemente venoso. Questa perdita nel "terzo spazio" dell'ansa chiusa sottrae liquidi al compartimento vascolare, riducendo la volemia e contribuendo quindi ad aggravare lo shock.

Sopraggiungendo la gangrena e la perforazione della parete, passa in peritoneo un liquame altamente ricco di batteri e di loro prodotti tossici. Quest'ultimo evento può avvenire anche senza una franca perforazione, per trasudazione della parete, quando coesistano la presenza di batteri, un deficit vascolare e l'iperdistensione della parete. La sola somministrazione di questo trasudato all'animale da esperimento risulta letale, provocando depressione miocardica, collasso cardiocircolatorio e shock e, infine, la morte. Quanto prima si interrompe questa catena di eventi, tanto maggiori sono le possibilità di salvezza del paziente occluso con strangolamento: l'esistenza, o il sopravvenire, di strangolamento deve essere pertanto riconosciuta con la massima precocità e, naturalmente, trattata con urgenza. Purtroppo, la distinzione tra occlusione semplice e occlusione con strangolamento di solito non è clinicamente possibile, in fase precoce. Il quadro clinico, gli esami ematochimici e radiologici non offrono elementi differenziali utili alla diagnosi. La reazione di difesa e poi la rigidità della parete addominale, lo shock, l'ipotermia, il sangue occulto nelle feci sono tutti segni caratteristici dello strangolamento, ma solo in fasi molto avanzate. Le uniche significative differenze fra gruppi di pazienti con occlusione semplice e occlusione con strangolamento, studiati retrospettivamente, riguardano piuttosto le cause dell'occlusione: lo strangolamento si instaura meno frequentemente quando l'occlusione è secondaria a carcinomatosi endoperitoneale o a enterite da raggi e nell'occlusione ricorrente aderenziale.

## Diagnosi

■ **Esami ematochimici:** la leucocitosi (da 10.000 a 18.000/mm<sup>3</sup>) è presente in circa un terzo dei pazienti con occlusione; quando supera i 18.000/mm<sup>3</sup> può indicare l'insorgere di fenomeni di compromissione vascolare nell'ansa ostruita.

L'*ematocrito* è solitamente aumentato, in grado variabile in rapporto al tipo, alla sede e alla durata dell'occlusione. Analogamente, sono presenti i *deficit elettrolitici* conseguenti alle perdite all'esterno e/o nel lume stesso e dipendenti, come già detto, dal livello dell'ostruzione. Così pure l'equilibrio acido-base potrà mostrare un'*alcalosi metabolica*, a seguito di grosse perdite di succo gastrico nell'ostruzione pilorica, o un'*acidosi metabolica*, per la perdita e la sequestrazione di succo alcalino nell'occlusione duodenale o digiunale alta.

Aumento dei livelli dell'amilasemia e della latticodeidrogenasi nel sangue sono di frequente riscontro per assorbimento ematico retrogrado, ma ancor più nello strangolamento quando gli stessi, attraverso la parete intestinale lesa, si riversano nella cavità peritoneale e quindi vengono riassorbiti.

Per effetto di enormi distensioni gassose, specie del colon trasverso nelle occlusioni del sigma e del retto, si può osservare una *sopraelevazione degli emidiaframmi*, con conseguente difficoltà respiratoria e anche acidosi respiratoria e aumento della  $PCO_2$ .

■ **Esami per immagini:** sono un indispensabile supporto alla diagnosi di occlusione intestinale e spesso consentono di definire la sede e anche la natura dell'occlusione.

L'*esame radiografico diretto (in bianco) dell'addome* rappresenta ancora oggi il primo esame da praticare per una diagnosi iniziale di occlusione. Deve essere eseguito in posizione sia eretta sia prona e completato con uno studio della base toracica per la ricerca di eventuale aria libera sottodiaframmatica. Oltre a fornire indicazioni su dimensioni e sede degli organi parenchimali, tale esame consente di identificare eventuali calcificazioni o masse patologiche e di rivelare raccolte intestinali di liquidi e gas che, in posizione eretta, si dispongono secondo un *livello idroaereo*. La presenza di multipli livelli idroarei, concentrati nei quadranti centrali dell'addome, è indicativa di occlusione dell'intestino tenue. Il radiogramma in decubito prono consente al gas intestinale di riempire la porzione distale del colon e quindi di offrire indicazioni sulla sede dell'ostruzione.

Le anse del tenue distese dal gas mostrano una sequenza di sottili e regolari linee di separazione circolari o ellittiche che le attraversano completamente, espressione della presenza delle pliche semilunari; nei segmenti colici, invece, le separazioni del diametro trasverso del viscere a opera delle austrature sono incomplete e più ampiamente spaziate. L'assenza di gas nel colon è indicativa di un'ostruzione dell'intestino tenue. Nelle occlusioni del colon la porzione a monte appare assai distesa dal gas, che si arresta subito a monte dell'ostruzione. Nell'occlusione secondaria a ostruzione endoluminale da calcolo biliare (*ileo biliare*), l'esame dell'addome può rivelare la presenza di aerobilia, conseguenza della fistola biliodigestiva, e anche il calcolo radiopaco responsabile dell'occlusione.

Purtroppo non esistono segni patognomonicamente desumibili dalla sola radiografia diretta dell'addome che consentano di differenziare con certezza un'occlusione meccanica da un ileo paralitico.

Nel caso di un'occlusione ricorrente del tenue può essere impiegato un esame radiografico con mezzo di contrasto idrosolubile

(*Gastrografin*®), somministrato per os o iniettato attraverso il sondino nasogastrico (*clisma del tenue*), che può rivelarsi utile dal punto di vista sia diagnostico sia predittivo della necessità di terapia chirurgica. Nei casi di occlusione senza strangolamento, qualora l'orientamento terapeutico si indirizzi verso un trattamento conservativo non chirurgico, tale metodica svolge talvolta anche un

ruolo terapeutico. Il *Gastrografin*® può favorire, infatti, la risoluzione del quadro occlusivo grazie alle sue proprietà osmotiche, promuovendo una riduzione dell'edema parietale e stimolando la motilità intestinale.

La *tomografia computerizzata* (TC) può confermare la diagnosi di ostruzione, indicarne il livello e favorire il riconoscimento della causa (Fig. 38.2). Nel sospetto di occlusione con strangolamento, inoltre, la TC rappresenta un esame indispensabile nella gestione del paziente perché permette una migliore valutazione dello stato della parete e possiede un'alta sensibilità nell'identificazione di eventuali tratti ischemici.

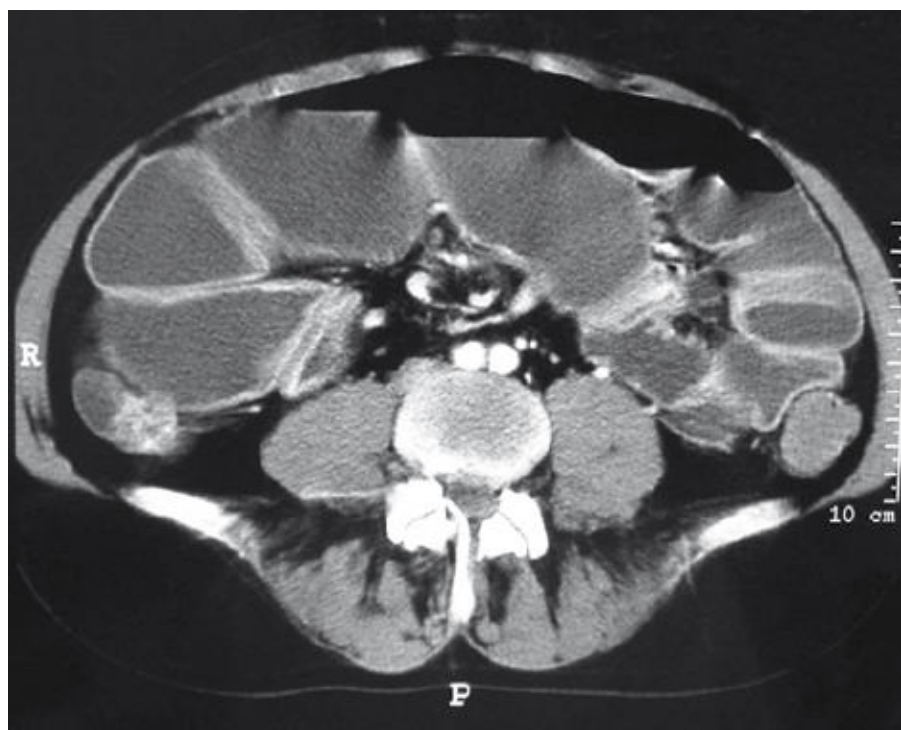


**Fig. 38.2.** Quadro TC di occlusione distale che mostra multiple anse dilatate e con livelli idroaerei.

Talvolta, per una più completa valutazione del quadro patologico, è opportuno eseguire la tomografia dopo avere disteso le anse intestinali tramite somministrazione orale (*enterografia-TC*) o tramite sondino nasodigiuale (*enteroclisi-TC*) di vari mezzi di contrasto, quali l'acqua, la metilcellulosa e il polietilene glicole (PEG).

La TC può rivelarsi utile, in casi selezionati, anche nello studio delle occlusioni coliche. Le tecniche moderne di ricostruzione digitale delle

immagini permettono infatti lo studio tridimensionale del colon (*colonografia-TC* o *colonscopia virtuale*) per valutare il tratto a monte dell'occlusione, quando non raggiungibile con l'esame endoscopico.

La *risonanza magnetica* (RM) può essere utilizzata validamente, in particolare nello studio degli stati subocclusivi secondari a malattia infiammatoria cronica intestinale. L'esame può essere eseguito previa somministrazione orale (*entero-RM*) o attraverso sondino (*enteroclisi-RM*) del mezzo di contrasto e offre il vantaggio, rispetto alla TC e alla radiologia tradizionale, dell'assenza di radiazioni ionizzanti e di una migliore risoluzione di contrasto. Di contro, i tempi di esecuzione sono solitamente più lunghi.

Il clisma del colon con doppio mezzo di contrasto, che trovava in passato largo impiego nelle occlusioni del colon, è oggi di occasionale utilizzo, trovando principale indicazione nel caso in cui la diagnostica più moderna (colonografia-TC ed endoscopia) non sia disponibile.

L'*ecografia* (US) dell'addome riveste un ruolo diagnostico di supporto, ma in talune circostanze può rivelarsi un esame utile, anche per le ben note caratteristiche di non invasività, ripetitività nel tempo e basso costo. Con questa metodica è possibile individuare l'eventuale presenza di un volvolo del neonato, di intussuscezione, di espansi endoluminali, di masse linfonodali o di patologia diverticolare e appendicolare. In aggiunta, l'ecografia offre, con un unico esame e con rapidità, informazioni incidentali sullo stato di altre strutture, come fegato, colecisti, pancreas, aorta e apparato urogenitale.

■ **Esami endoscopici:** la *gastroduodenoscopia* è l'esame di scelta nelle occlusioni gastriche, piloriche e duodenali. Questo esame può offrire importanti elementi diagnostici di sede e natura, specie qualora la radiologia non abbia offerto elementi sufficienti.

La *rettosigmoidoscopia* o la *colonscopia* a fibre ottiche possono essere utilmente impiegate nei casi di occlusione colica, in particolare nei casi nei quali si associ sanguinamento per via rettale, quando vi sia il sospetto di una malattia infiammatoria del colon o di una neoplasia o, infine, quando gli altri esami non abbiano risolto i dubbi diagnostici.

In alcune situazioni l'endoscopia è indicata per il suo ruolo terapeutico: permette l'asportazione di corpi estranei che siano causa di ostruzione, consente di derotare un volvolo, grazie all'azione meccanica di introduzione dello strumento e di insufflazione di aria, di posizionare una protesi temporanea o definitiva e, infine, nelle forme paralitiche o pseudostruttive, di decomprimere l'intestino, favorendo la fuoriuscita di gas (Tab. 38.7).

**Tab. 38.7.** Possibili scelte chirurgiche a seconda della causa, della sede, del quadro anatomico-patologico dell'occlusione e dello stato



|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Laparotomia/scopia senza apertura dell'intestino | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sezione e liti di aderenze e briglie</li> <li>Riduzione di ernia, di invaginazione</li> <li>Derivazione di vesicola</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Laparotomia con apertura dell'intestino          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semplice enterotomia per assorbimento di corpi estranei, calcoli, tumori benigni</li> <li>Enterostomia decompressiva                             <ul style="list-style-type: none"> <li>con resezione</li> <li>senza resezione</li> </ul> </li> <li>Resezione                             <ul style="list-style-type: none"> <li>con anastomosi</li> <li>senza anastomosi</li> </ul> </li> </ul> |

## Terapia

La terapia del paziente occluso, insieme con provvedimenti ben standardizzati e comuni a tutte le forme di occlusione, impone una condotta terapeutica che varia a seconda delle caratteristiche eziologiche, topografiche e cliniche dell'occlusione, delle possibilità e delle capacità diagnostiche e, anche, delle scelte personali del chirurgo. Nei pazienti con occlusione del tenue senza strangolamento e/o peritonite, le percentuali di risoluzione del quadro senza necessità di chirurgia possono raggiungere il 90%. Tale risultato sembra favorito dall'impiego del test di

somministrazione di *Gastrografin*®.

Il trattamento comune a tutti i pazienti con occlusione intestinale, da instaurare già nel corso degli accertamenti diagnostici, comprende il monitoraggio delle funzioni vitali, la correzione dello squilibrio idroelettrolitico e volêmico, la decompressione intestinale.

■ **Monitoraggio:** deve essere instaurato immediatamente, in particolare nei soggetti anziani e in quelli che si presentano in più gravi condizioni generali. I parametri indispensabili sono il polso e la pressione arteriosa, la temperatura cutanea e rettale e la diuresi oraria. Si deve inoltre provvedere a inserire un catetere venoso che raggiunga l'atrio destro per la misurazione della pressione venosa centrale. Un campione di sangue dovrà essere prelevato per la determinazione dei valori ematochimici e dell'emogrammo.

■ **Terapia di supporto:** la *perfusione endovenosa di liquidi ed elettroliti* deve essere iniziata al più presto. Spesso in questi pazienti esiste un'emoconcentrazione ( $Ht > 50\%$ ), per la quale è opportuno somministrare del Ringer lattato fino alla normalizzazione di questo parametro. Se esiste un deficit di Na, è necessario somministrare una soluzione salina normale allo 0,9%; in presenza di deficit di K, se la diuresi è soddisfacente, si somministra KCl nella quantità necessaria per correggere il deficit. La quantità e la rapidità della perfusione dei liquidi deve essere regolata preferibilmente secondo le modificazioni della pressione venosa centrale, che deve essere mantenuta al di sotto di 10 cm H<sub>2</sub>O. La somministrazione di *antibiotici*, anche se da alcuni viene messa in discussione nei casi di occlusione semplice, sembra opportuna, anche per la prospettiva di un intervento chirurgico a breve termine e per la frequenza con cui può essere presente una patologia associata. Si preferiscono gli antibiotici a largo spettro associati ad antibiotici attivi sugli anaerobi (per es. una cefalosporina di seconda generazione associata a clindamicina o a un aminoglicoside). Questo trattamento di solito riequilibra il paziente occluso in un tempo variabile fra le 4 e le 48 ore, a seconda della durata dell'ostruzione, e quindi della gravità delle alterazioni metaboliche. La correzione dell'emoconcentrazione, degli squilibri idroelettrolitici e dell'oliguria migliora notevolmente la prognosi ed è pertanto opportuno che sia completa, a meno che non esista il sospetto di uno



strangolamento in atto.

In questa eventualità, che richiede categoricamente un intervento di emergenza, la preparazione preoperatoria deve essere concentrata nel tempo e limitata alla ripresa minima indispensabile dei parametri vitali.

■ **Decompressione:** *un sondino nasogastrico*, tipo Levine, di grosso calibro (18 French) è utile per decomprimere lo stomaco, riducendo il vomito e quindi la possibile patologia respiratoria *ab ingestis*, e per rimuovere l'aria deglutita che distenderebbe lo stomaco e il tenue. In quest'ottica, la decompressione prepara anch'essa alla terapia chirurgica. Più discussa è l'utilità di *intubazione naso-intestinale* con lunghi sondini, di cui esistono diversi tipi (con doppio lume, con palloncino distale gonfiabile con aria o mercurio ecc.). Questi sondini vengono posizionati nello stomaco e poi, con il paziente in decubito laterale destro, fatti progredire per effetto della peristalsi, nel duodeno e poi quanto più avanti è possibile.

Se peraltro la peristalsi nel tenue è inefficiente, come frequentemente accade a monte dell'ostruzione, la progressione del sondino è molto improbabile e questo metodo può non presentare sostanziali vantaggi rispetto all'intubazione nasogastrica.

Il sondino lungo può comunque rappresentare, in assenza di elementi che facciano sospettare una compromissione vascolare dell'ansa, un accettabile atto terapeutico nelle seguenti circostanze: nelle occlusioni recidivanti da causa aderenziale già trattate con ripetute laparotomie; nelle subocclusioni del tenue; nelle occlusioni dell'immediato postoperatorio in cui si ritenga probabile una componente paralitica dell'ileo; in presenza di una carcinomatosi peritoneale; nelle fasi acute della malattia di Crohn o in analoghe situazioni in cui l'edema flogistico parietale contribuisca a trasformare una stenosi in occlusione completa.

L'intubazione lunga può risolvere, in questi casi, l'episodio occlusivo o comunque consente di riequilibrare lo stato del paziente, prima di procedere, nel caso non si sia verificato alcun miglioramento nel quadro clinico, all'intervento chirurgico. Talvolta peraltro il posizionamento del sondino non è efficiente e si possono verificare complicanze legate alla metodica stessa, come l'intussuscezione, i nodi nell'estremità del sondino, l'ostruzione da parte dello stesso palloncino. Nei pazienti con occlusione da volvolo del sigma, la decompressione può essere attuata *per via transanale* con un tubo di calibro adeguato introdotto attraverso il rettosigmoidoscopia, o anche semplicemente con lo strumento endoscopico. In un buon numero di casi questa procedura può risolvere, anche se temporaneamente, l'episodio di volvolo.

### **Terapia chirurgica**

Posta la decisione di intervenire chirurgicamente e stabiliti i tempi, l'accesso chirurgico avviene per via laparotomica, solitamente mediana, a meno che precedenti interventi non suggeriscano altre opportunità particolari. Un'accurata esplorazione della cavità peritoneale per verificare l'esatta situazione e per stabilire le cause dell'occlusione guiderà la successiva condotta operatoria.

In talune circostanze può essere preso in considerazione l'approccio laparoscopico. Nel caso che la situazione endoaddominale consenta l'esplorazione della cavità e che la causa dell'ostruzione sia eliminabile completamente attraverso quell'accesso (per es. nel caso di occlusione da briglia), la laparoscopia può evitare l'apertura dell'addome.

L'unica eccezione alla via laparotomica è rappresentata dalle occlusioni causate dalle ernie inguinali e crurali che, in assenza di complicanze, vanno trattate mediante l'accesso abituale a questa patologia.

■ **Occlusioni del tenue:** le briglie eventualmente presenti dovranno essere sezionate, le anse verranno liberate da aderenze occludenti, i segmenti intestinali gangrenosi, o non vitali, o interessati da neoplasie o stenosi per patologia infiammatoria saranno resecati. I calcoli ostruenti possono essere fatti progredire manualmente nel colon o, se non superano così la valvola ileocecale, rimossi mediante enterotomia. Raramente, lesioni non resecabili possono essere aggirate mediante anastomosi latero-laterale fra il segmento a monte e quello a valle dell'ostacolo. Complesse queste procedure, può verificarsi frequentemente la necessità di decomprimere l'intestino disteso e dilatato, per potere riporre le anse e suturare la parete addominale. A questo scopo è raccomandabile la gentile spremitura del contenuto dalla sede dell'ostruzione verso il digiuno e da qui nel duodeno, dove il sondino nasogastrico consente all'anestesista di effettuare un'aspirazione completa. In alternativa, un ago, collegato a blanda aspirazione, può essere introdotto attraverso la parete di un'ansa del tenue distale e così, partendo dal digiuno, può essere praticata una manovra di gentile spremitura e detensione delle anse dilatate. Quest'ultima manovra, peraltro, aumenta significativamente, fino al 20%, le complicanze infettive locali e pertanto va attuata solo quando indispensabile. Nei reinterventi per occlusione ricorrente del tenue può essere inutile, o anche dannosa, la liberazione di tutte le anse e ci si dovrà pertanto limitare a sbrigliare solo le aderenze ritenute responsabili del quadro occlusivo. Alcune metodiche, come la plicatura chirurgica delle anse secondo Noble o come l'irrigazione della cavità peritoneale con sostanze varie a presunta azione antiadesiva (prometazina, destrano-70, steroidi), impiegate nel tentativo di ridurre l'incidenza di aderenze ricorrenti, non hanno dimostrato sicura efficacia e sono attualmente scarsamente utilizzate.

■ **Occlusioni del colon destro:** fra le cause di ostruzione del colon destro prevalgono di gran lunga le neoplasie e questo dato influenza le scelte terapeutiche. La resezione del segmento colico occluso (*emicolectomia destra*) e l'*ileo-trasversostomia* in un unico tempo, insieme con evidenti vantaggi, si sono dimostrate procedimenti sufficientemente sicuri, per cui devono essere considerate l'intervento di scelta nei pazienti in condizioni generali ragionevolmente buone. Solo nei pazienti in condizioni gravi, o in presenza di perforazione e peritonite, può essere più conveniente resecare il segmento interessato dalle lesioni e praticare una diversione completa del contenuto intestinale mediante *ileostomia* terminale ed *esteriorizzazione* del colon prossimale. Nel corso di un successivo intervento si provvederà a ristabilire la continuità ileocolica. Un intervento di sola decompressione, come la *cecostomia*, non ha né valide né frequenti indicazioni (Fig. 38.3).

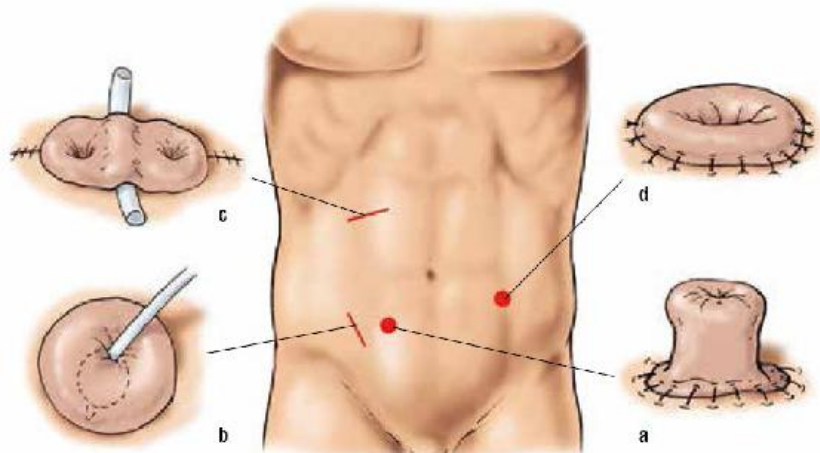


**Fig. 38.3.** Tecniche di decompressione intestinale. (a) Ileostomia; (b) cecostomia su tubo; (c) colostomia su bacchetta sul trasverso; (d) colostomia terminale sul discendente.

Qualora la lesione risulti non resecabile, sarà necessario eseguire un bypass dell'ostruzione, praticando un'anastomosi latero-laterale tra l'ileo e un segmento colico distale all'occlusione stessa.

■ **Occlusioni del colon sinistro:** il fine primario è quello di decomprimere il colon, di evitare una possibile perforazione a monte e, se possibile, di trattare in maniera corretta e definitiva la patologia che ha prodotto l'ostruzione. L'occlusione anche nel colon sinistro, nella grande maggioranza dei casi, è causata dalle neoplasie, pertanto qui faremo principalmente riferimento a questa situazione. Questo tipo di ostruzione può essere affrontato con un approccio tradizionale, incentrato sulla creazione immediata di un'enterostomia, oppure con un atteggiamento più aggressivo, che invece vuole evitarla, mirando a resecare e a ricostituire la continuità colica nello stesso primo intervento.

L'approccio tradizionale, ancora oggi impiegato e anche raccomandabile in determinate circostanze (Tab. 38.8), consiste in un trattamento in due tempi: in un primo tempo la stomia decompressiva per risolvere l'ostruzione acuta e, in un secondo tempo, la resezione colica con anastomosi e chiusura della stomia per ristabilire una normale continuità intestinale. In alternativa, in un primo tempo possono essere praticate la resezione colica e una colostomia terminale prossimale con sutura del retto a valle (intervento di *Hartmann*), per procedere in un secondo tempo all'anastomosi colorettale.

**Tab. 38.8.** Opzioni terapeutiche nelle occlusioni acute del colon secondarie a neoplasia.

#### I) Occlusioni del colon destro

- a) enterostomia ciecale destra + anastomosi ileo-colica
- b) cecostomia per decompressione (a gestione ricanalizzante)
- c) bypass ileo-colico (palliazione)

#### II) Occlusioni del colon sinistro

- d) **resezione prelievato e rappresentati** i requisiti ed équipe esperta
- e) **cecostomiaoplastica in ordine od** perforazione del cieco
- f) **semplice attore spidibile ed esperta**
- g) **elezione, se reseabile)**
- h) **stoma di posizione generale** o se l'équipe non è esperta nelle procedure d), e), f)
- i) **case di perforazione del colon** peritumorale ricanalizzazione)
- j) **anastomosi ileostomia di palliazione)**
- k) **trastoma di reseabile e del** galattia metastatica (palliazione) endoscopica con laser

Per quanto riguarda la scelta della stomia, se con lo studio preoperatorio è stato possibile escludere complicanze (perforazione, strangolamento) e definire la sede dell'ostruzione, questa potrà essere eseguita attraverso una breve incisione della parete addominale, evitando così un'ampia laparotomia esplorativa. La scelta della sede della stomia, naturalmente a monte dell'occlusione, deve tenere conto della sede e della natura dell'ostruzione, ma anche non interferire sul programma operatorio successivo.

In linea di massima, quanto più la colostomia è distale, tanto più sarà completa la diversione delle feci ed efficace la pulizia del colon in preparazione di un eventuale secondo intervento. Nella pratica, sia la colostomia sul traverso all'ipocondrio destro, sia la colostomia sulla parte distale del discendente nella fossa iliaca sinistra, eseguite aprendo l'ansa trasversalmente sulla parete antimesenterica e anastomizzandola alla cute addominale, rispondono alle esigenze. Lo stoma, che assume un aspetto a canna di fucile, sostenuto da una bacchetta che attraversa il mesocolon, viene subito collegato a una sacca fra le tante disponibili in commercio. Con la stessa tecnica può essere estrinsecata una delle ultime anse ileali e confezionata un'ileostomia. Questo tipo di stoma, molto utilizzato a scopo defunzionalizzante e protettivo, in presenza di un'ostruzione completa di tutto il colon sinistro non è raccomandabile, perché non consente di rimuovere facilmente le feci solide contenute nel colon a valle. La cecostomia su tubo, derivazione di semplice attuazione e chiusura, offre una diversione delle feci solo parziale, richiede continui lavaggi del tubo cecostomico per evitarne l'ostruzione e rende disagiata la rimozione delle feci solide che occupano il colon a valle: per queste importanti limitazioni è indicata solo in rarissime circostanze.

La chirurgia sequenziale in più tempi è stata considerata, fino a tempi relativamente recenti, una scelta obbligata, per evitare il rischio di un'anastomosi colica con un colon prossimale disteso, ripieno di feci e senza adeguata preparazione. Questo approccio, però, solitamente comporta un ritardo nell'asportazione della lesione primitiva, perché questi pazienti, spesso anziani e defedati, si riprendono con molta difficoltà e lentezza dall'episodio occlusivo. Ugualmente non deve trascurarsi il peso per il paziente di più interventi in successione e il prolungamento notevole della degenza, con ricaduta negativa sotto gli aspetti psicologico, sociale ed economico.

Queste considerazioni, insieme a migliori conoscenze fisiopatologiche dell'occlusione e al migliorato supporto anestesilogico e rianimatorio, hanno spinto a ricercare tecniche che consentissero in maniera affidabile il trattamento in un solo tempo sia della situazione occlusiva sia della sua patologia causale.

La prima di tali alternative chirurgiche si basa sull'esecuzione intraoperatoria di un *lavaggio del colon*, attuato perfondendo il viscere con soluzione fisiologica introdotta nel cieco e raccolta, insieme con il materiale fecale, da un grosso tubo inserito al livello della sezione distale (Fig. 38.4). Ottenuto così il completo

svuotamento del colon prossimale, possono essere eseguite nello stesso intervento sia la resezione sia l'anastomosi colica. I risultati di questa tecnica, i cui vantaggi sono evidenti, riferiscono mortalità e morbidità sostanzialmente sovrapponibili a quelle della metodica in due tempi. La seconda alternativa è rappresentata dall'esecuzione, in unico tempo al momento dell'occlusione, di una *colectomia subtotale* con *anastomosi ileorettale*. Questa metodica ha guadagnato negli ultimi anni molti sostenitori, perché consente un trattamento unico e immediato, con bassa morbidità e mortalità, evitando le manovre di lavaggio intraoperatorio, lasciando al paziente, dal punto di vista funzionale, una qualità di vita accettabile. È particolarmente indicata in presenza di perforazione o di lesioni diastatiche del cieco e nel sospetto di patologia tumorale sincrona del colon a monte dell'ostruzione.

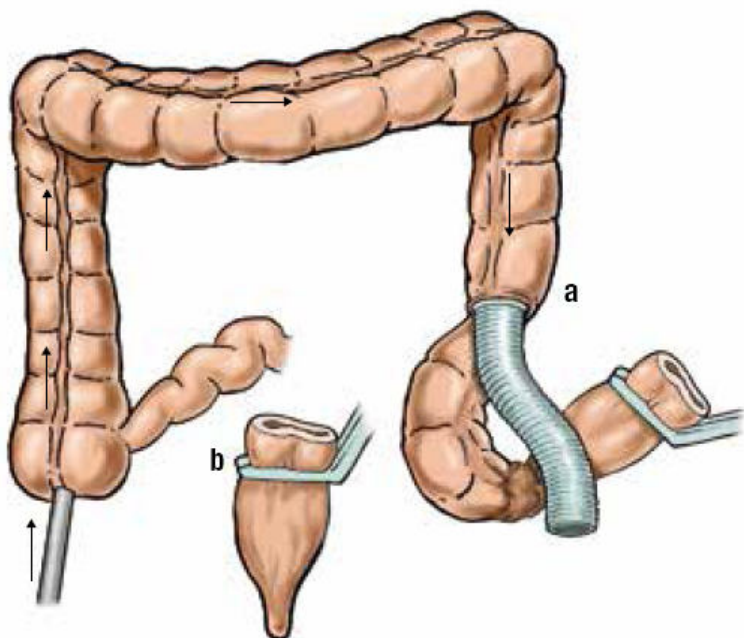


**Fig. 38.4.** Tecnica del lavaggio intraoperatorio per consentire una resezione colica con anastomosi immediata (a-b) nell'occlusione completa da carcinoma del colon distale.

L'approccio aggressivo alle occlusioni distali del colon, sia con la metodica del lavaggio intraoperatorio sia con la colectomia subtotale, pur richiedendo maggiori disponibilità, pazienza, esperienza e capacità chirurgiche, ha offerto nelle esperienze più recenti risultati tali da potere essere considerato oggi il trattamento di scelta in queste situazioni. Il trattamento sequenziale tradizionale, colostomia decompressiva e resezione successiva, deve essere ancora raccomandato nei casi in cui il paziente si trovi in situazione generale critica o in quelli in cui in urgenza non sia disponibile un'équipe con sufficiente esperienza specifica, anche per non compromettere con una resezione inadeguata il risultato oncologico complessivo.

L'evidenza che la mortalità e la morbidità operatorie sono significativamente più alte nei pazienti trattati in urgenza per occlusione che nei pazienti operati in

elezione per la stessa patologia senza occlusione ha spinto a studiare le possibilità di ricanalizzare non chirurgicamente il tratto ostruito per poter poi operare il paziente in condizioni elettive. Le metodiche impiegate a questo scopo, che utilizzano un accesso endoscopico, sono la ricanalizzazione con laser, la dilatazione con pallone e il posizionamento di protesi. Tra queste, attualmente la più utilizzata è la *protesi metallica autoespandibile*, il cui uso, originariamente disegnato per il trattamento palliativo definitivo in situazioni di cancro stenosante non resecabile, è stato successivamente esteso a risolvere l'episodio occlusivo per trasformare in elettivo un intervento altrimenti urgente (Fig. 38.5).



**Fig. 38.5.** Protesi metallica autoespandibile per il trattamento di un'occlusione neoplastica del retto.

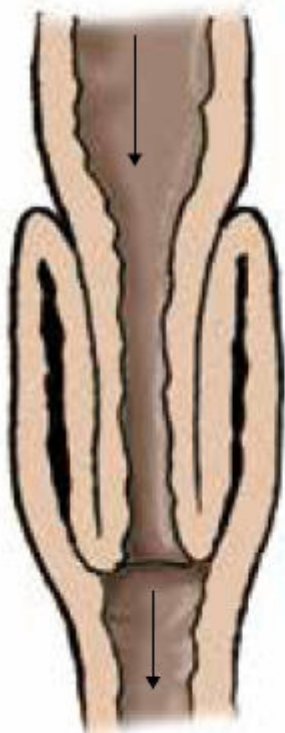
Il posizionamento di una protesi evita al paziente un intervento in urgenza e, spesso, la necessità di una stomia. Nel caso in cui la successiva stadiazione dimostri una malattia disseminata e/o una neoplasia non resecabile, la ricanalizzazione protesica può rappresentare la palliazione definitiva in grado di offrire la migliore qualità di vita possibile.

Dopo una fase di crescente diffusione della metodica, le risultanze di studi più recenti suggeriscono una certa cautela nel suo impiego come *bridge to surgery*, a

causa delle complicanze correlate, specie quella perforativa, che per effetto della disseminazione endoperitoneale di cellule neoplastiche potrebbe comportare il rischio di rendere incurabile una neoplasia in origine potenzialmente curabile.

## Invaginazione intestinale

L'*invaginazione*, o *intussuscezione*, è una condizione che si crea quando un segmento intestinale penetra all'interno del segmento intestinale contiguo, come avviene nel ripiegamento di un telescopio ([Fig. 38.6](#)).



Ileocolica



Ileocecale



Doppia



Enterica



Colica

**Fig. 38.6.** Varietà di invaginazione intestinale.

Quasi sempre è il segmento prossimale che si invagina in quello distale, per quanto in via teorica sia possibile anche l'invaginazione in



sensu ascendente. Il tratto invaginato può essere il tenue nel tenue stesso (*invaginazione enterica*), oppure l'ileo nel cieco o nel colon (*invaginazione ileocecale* o *ileocolica*), o ancora il colon nel colon (*invaginazione colica*). Il segmento invaginato, cioè quello più interno, può procedere in quello invaginate per quanto la lunghezza del meso lo consenta, facilitato dalla propulsione peristaltica o trainato, in particolari circostanze nell'adulto, da neoplasie, più frequentemente benigne e peduncolate. L'invaginazione rappresenta circa il 5% delle cause di occlusione intestinale, ma solo il 5% delle invaginazioni riguarda l'adulto.

■ **In età pediatrica:** specificamente nel primo anno di vita, questa evenienza è relativamente frequente e rappresenta più di un terzo delle occlusioni in questa età. Le cause di invaginazione infantile e i motivi di questa alta frequenza non sono noti: a sottolineare ciò, si invoca per queste situazioni una condizione *idiopatica*. Fra le ipotesi eziopatogenetiche, sono stati suggeriti il passaggio all'alimentazione semisolida, l'abnorme motilità dell'intestino o lunghezza dei mesi, la sottigliezza delle pareti, le enterocoliti e, infine, possibili adenomesenteriti virali. La sede più frequente è quella ileocolica, oltre i due terzi dei casi.

■ **Nell'adulto:** è assai più rara. Anche in questi casi è molto frequente la varietà ileocecale, ma altrettanto frequente è quella enterica ileoileale, circa un terzo dei casi ciascuna. Nella maggior parte dei casi (75-90%) è identificabile una patologia causale, una neoplasia nel 40-70% dei casi, più spesso benigna (polipi, leiomiomi, fibromi, lipomi) e peduncolata, ma anche maligna (i carcinomi rappresentano circa il 25% delle invaginazioni da causa neoplastica). Quest'ultima percentuale peraltro aumenta se si considera il gruppo delle invaginazioni a sede colica e dei pazienti con età superiore ai 60 anni.

## Quadro clinico

Sintomi correlati con un'invaginazione possono presentarsi acutamente, con un quadro clinico simile a quello dell'occlusione parziale o completa, ovvero presentarsi periodicamente come episodi ricorrenti subocclusivi. Nell'invaginazione in età pediatrica i sintomi più frequenti sono il dolore addominale di tipo colico e parossistico, il vomito, il muco e/o il sangue nelle feci o nel retto e la tumefazione addominale palpabile. Questa tumefazione, rilevabile nel quadrante corrispondente alla sede dell'invaginazione, aumenta di consistenza con l'arrivo dell'onda peristaltica, per poi diventare più morbida e anche scomparire dopo qualche ora, quando l'episodio recede. Nell'adulto i sintomi sono quelli generici dell'occlusione, per cui la

presenza di una tumefazione palpabile con i caratteri sopra ricordati acquista un particolare valore nella diagnosi differenziale con le altre forme di occlusione.

Nell'invaginazione enterica un aiuto diagnostico può venire dalla radiografia diretta dell'addome quando dimostri anse del tenue dilatate con immagini di livello idroaereo, disposte più ordinatamente rispetto alle altre forme di occlusione meccanica, senza segni di dilatazione del colon. Nell'invaginazione colica il *clisma opaco* può offrire un'immagine tipica, perché il bario, arrestandosi al livello del segmento invaginato e verniciando il contorno della parete, delinea la morfologia della parete di intestino che protrude, che appare come un difetto di riempimento di varia foggia: una cupola, una pinza o un tridente. In alcune proiezioni si può ottenere un'immagine che, presentando un alone centrale più chiaro, ricorda quella di una coccarda. Purtroppo, il clisma non offre informazioni nelle occlusioni di tipo esclusivamente enterico. Anche l'*ecografia* può essere di notevole utilità diagnostica, dimostrando nelle sezioni a livello dell'apice del segmento invaginato un'immagine a bersaglio e, più prossimalmente, due anelli concentrici e un'area circolare ancora più all'interno. Le scansioni laterali longitudinali rivelano tre o quattro bande ipoecogene intervallate da due o tre bande iperecogene. Nella maggioranza dei casi questi esami, insieme con il quadro clinico, consentono di formulare una corretta diagnosi.

Altre metodiche, come l'angiografia, la tomografia computerizzata o la scintigrafia con pertecnetato sodico di  $^{99m}\text{Tc}$ , per quanto talvolta dimostrative, sono pertanto di più raro impiego clinico.

## Terapia

La terapia dell'invaginazione nell'adulto è chirurgica, anche se non esiste un'unica condotta rigidamente definita. In taluni casi, specie nell'invaginazione digiunoileale e ileocecale, si può effettuare il tentativo di riduzione manuale del segmento invaginato, limitando o evitando così una resezione. È peraltro possibile che la riduzione di un segmento apparentemente vitale nasconda una mucosa internamente necrotica o anche, quando la causa dell'invaginazione sia neoplastica, consenta la disseminazione o l'embolizzazione di cellule tumorali.

Pertanto, nei pazienti di età superiore ai 60 anni e nelle invaginazioni ileocoliche, ileocecoliche e colocoliche è raccomandabile, salvo rare eccezioni, una *resezione intestinale*. Nei casi di intussuscezione sigmoidrettale secondaria a carcinoma, una delicata riduzione manuale, seguita da un intervento di resezione anteriore rettocolica, è una procedura valida.

Il *volvolo* è una torsione assiale di un segmento del tenue o del colon su se stesso o sul proprio mesentere che produce un'ostruzione sia prossimale sia distale del lume (Fig. 38.7).

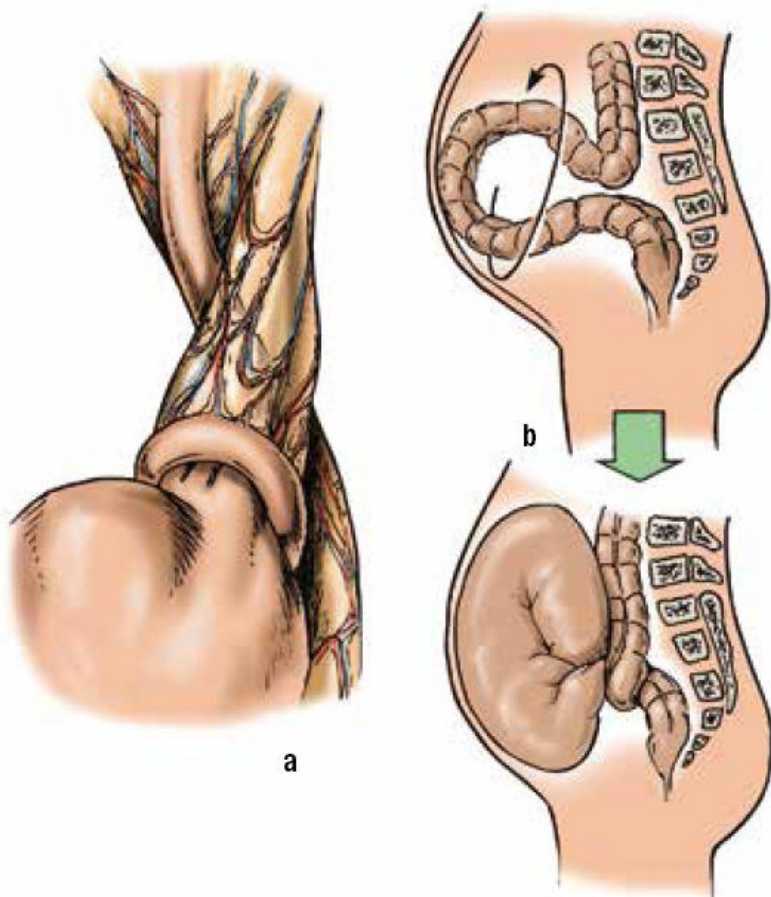


**Fig. 38.7.** Volvolo con strangolamento del tenue (a) e del sigma (b).

Il volvolo può prodursi con caratteri *subacuti*, oppure, quando la torsione strangola i vasi mesenterici, con un quadro *acuto* o *fulminante*. In quest'ultimo caso l'ansa ritorta si distende enormemente, le sue pareti diventano pallide ed edematose e presto sopravvengono le conseguenze dell'ischemia acuta, cioè la gangrena e la perforazione, secondo la sequenza di eventi tipica dell'occlusione con strangolamento. Un volvolo può risolversi per *derotazione*, spontanea o provocata, dell'ansa: in entrambi i casi, persistendo i presupposti anatomici favorenti, la possibilità di successivi episodi di torsione è estremamente elevata. Un volvolo è la causa del 5% di tutte le occlusioni intestinali, ma di più del 10% di quelle riguardanti il colon.

Una frequenza molto superiore, intorno al 50%, viene segnalata in alcune aree geografiche, come la Russia asiatica, l'Africa centro-orientale e l'India.

La torsione di un segmento intestinale può avvenire sia in senso orario sia in senso antiorario e variare da 180° a più di 360°. Nel colon il volvolo interessa più frequentemente il sigma (55% dei casi) e il segmento ileocecale (40%), ma può prodursi anche a livello del trasverso o della flessura splenica. Alcune situazioni anatomiche sono quasi invariabilmente presenti nei soggetti che sviluppano un volvolo, così che la loro esistenza può essere considerata un presupposto indispensabile:

- un'ansa molto allungata con punti di fissazione ravvicinati, così che l'origine prossimale e distale dell'ansa stessa risultano molto ravvicinate e spesso unite da tessuto fibroso sotteso al piede dell'ansa;
- accollamento incompleto al peritoneo parietale;
- meso troppo lungo o, al contrario, assente.

Situazioni anatomiche di questo tipo, peraltro, sono circa 400 volte più frequenti di quanto non lo sia il formarsi di un volvolo: viene così supportata l'importanza di alcuni possibili fattori favorenti.

Le diete a grande prevalenza di fibre, che sembrerebbero anche favorire l'allungamento colico, la stipsi cronica, la distensione di un'ansa da parte di gas e/o di feci, le aderenze a seguito di precedenti interventi, la patologia psichiatrica e i deficit mentali sono tutte circostanze che si trovano associate con grande frequenza nei portatori di volvolo.

## **Quadro clinico**

Il quadro clinico del volvolo varia a seconda della sede del volvolo stesso. Nel *volvolo del tenue* è quello dell'occlusione con strangolamento di un'ansa del tenue e identici sono anche i mezzi diagnostici. La diagnosi differenziale può non essere agevole nei confronti dell'ischemia intestinale acuta e di alcuni quadri peritonitici. Il *volvolo ileocecale* produce dolore di tipo colico, localizzato specie alla fossa iliaca destra, e un'asimmetria dell'addome, risultato della presenza del segmento grossolanamente disteso. Quest'ultimo può essere palpabile e offrire un'area di marcato timpanismo. Se l'occlusione è completa, l'alvo è chiuso a gas e feci e, con il progredire degli eventi, compaiono i sintomi e i segni dell'occlusione con strangolamento. L'esame radiologico diretto dell'addome mostra solitamente:

- un cieco grandemente disteso da gas, spesso dislocato a sinistra, nei quadranti superiori, così da poter essere interpretato come uno

stomaco disteso;

- un grosso livello idroaereo in sede cecale;
- distensione e livelli idroarei delle anse del tenue prossimali al volvolo.

Il clisma opaco dimostra un'interruzione della progressione del bario a livello del colon trasverso e della flessura colica destra.

Il volvolo del sigma può presentarsi con un quadro di graduale e progressiva subocclusione oppure come un'improvvisa e completa occlusione intestinale con rapida evoluzione verso la gangrena.

Nel primo caso, più frequente nell'anziano e nel paziente che riferisce episodi similari pregressi, il decorso è sostanzialmente più favorevole: il sigma volvolato si occlude, quindi si distende, gradualmente, fino a raggiungere enormi dimensioni; la sintomatologia dolorosa è episodica e non grave; i segni di irritazione peritoneale, la gangrena e lo shock sopraggiungono relativamente tardi. Nel volvolo acuto o fulminante si tratta spesso del primo episodio in un paziente giovane; l'insorgenza è brusca e l'evoluzione rapida verso lo strangolamento: il dolore addominale e il vomito, la rigidità della parete e lo stato di shock sono pertanto precoci. Per lo stesso motivo, il sigma non raggiunge mai la distensione tipica delle forme subacute.

Nelle forme tipiche l'esame radiologico diretto dell'addome, eseguito in ortostatismo, mostra la drammatica distensione del sigma, la frequente presenza di due livelli idroarei corrispondenti alla parte prossimale e distale del sigma, spesso una sopraelevazione del diaframma spinto dal gas intestinale. Nelle forme subacute il clisma opaco può occasionalmente essere di utilità, rivelando la sede della torsione, a monte della quale non procede il bario ed è presente il contrasto del gas che distende il sigma.

## Terapia

La terapia si pone tre obiettivi:

- la *derotazione* dell'ansa volvolata;
- la *prevenzione* della recidiva;
- il *trattamento* di eventuali complicanze.

In presenza o nel sospetto di un volvolo con strangolamento (circa 10% dei casi), il paziente deve essere al più presto operato. Qualora sia presente effettivamente una sofferenza vascolare dell'ansa, il primo provvedimento è la *derotazione* del volvolo.

Se, dopo una ragionevole attesa, persistono i segni di sofferenza parietale, o se era già presente una gangrena conclamata, l'intervento dovrà proseguire con la resezione dell'ansa interessata ed entero-enteroanastomosi, nel caso di volvolo del tenue; con la *resezione* e l'*anastomosi* immediata ileocolica, nel volvolo ileocecale; con la *resezione* dell'ansa volvolata, *chiusura del moncone* rettale e *colostomia prossimale* (intervento di Hartmann), nel volvolo del sigma.

La continuità intestinale verrà ripristinata in un secondo tempo. La resezione con anastomosi immediata è gravata da mortalità molto elevata e va riservata a pochi casi selezionati.

Nel caso in cui non esistano segni clinici di sospetto strangolamento, il primo trattamento di un volvolo del sigma è rappresentato dalla decompressione per via rettale con endoscopio rigido o con il colonscopio. Questa metodica produce una *derotazione* del sigma e consente quindi la risoluzione dell'episodio acuto nel 90% dei casi.

L'intervento chirurgico immediato dopo tale manovra è indicato, oltre naturalmente che nel caso di insuccesso, anche qualora la mucosa colica appaia ischemica o necrotica e nell'eventualità, rara, di complicità perforativa della procedura endoscopica stessa. La percentuale di recidiva dopo semplice derotazione è molto alta, superiore al 50%, perciò è raccomandabile, una volta superato l'evento acuto, procedere, in condizioni di elezione, alla terapia definitiva, che consiste nella resezione del sigma e nell'anastomosi coloretale.

## Ileo paralitico

L'*ileo paralitico* (o *adinamico*) è una condizione di occlusione in assenza di ostacolo meccanico, secondaria a svariate possibili cause, caratterizzata da una distensione di tutto il tratto gastrointestinale, ma più particolarmente dello stomaco e del colon, solitamente transitoria o potenzialmente reversibile.

L'ileo paralitico è quindi uno stato di pseudostruzione e come tale potrebbe rientrare genericamente nel capitolo delle sindromi pseudostruttive. Da queste tuttavia è opportuno differenziarlo, sia per la diversa patogenesi sia per alcuni aspetti clinici e terapeutici. Il termine di ileo paralitico viene quindi impiegato per indicare quelle situazioni in cui un riflesso inibitorio intestinale, in condizioni normali presente ma non prevalente, per effetto di cause primitive di varia natura, si attiva producendo una paralisi delle anse intestinali. Il termine "pseudostruttivo" deve invece essere riservato per definire quelle sindromi in cui una situazione morbosa primitiva agisce sull'attività nervosa o muscolare della parete intestinale, interferendo sulla sua normale capacità motoria.

L'ileo paralitico è un'evenienza molto più comune della pseudostruzione intestinale. Nonostante ciò, la reale patogenesi dell'ileo paralitico non è completamente chiarita. La stimolazione sensoriale del peritoneo produce un arresto dell'attività motoria intestinale che persiste mediamente per 4 ore nello stomaco, per 6 ore nel tenue, per 35 ore nel colon destro e per 55 ore nel colon sinistro. Eppure, sebbene la motilità gastrica ricompaia dopo poche ore, la stasi gastrica postoperatoria persiste per circa 24 ore: l'incapacità contrattile della muscolatura non spiega pertanto del tutto le ragioni della stasi gastrica stessa.

Notevole importanza viene attribuita al ruolo dell'innervazione simpatica dell'intestino: l'inibizione della motilità sarebbe mediata dal sistema adrenergico come conseguenza di un meccanismo riflesso in risposta alle stimolazioni dolorose dei recettori peritoneali, stimolati a loro volta da stati dolorosi di varia natura, ma anche dall'irritazione o dalla flogosi peritoneale. Le situazioni che possono stimolare la paralisi riflessa dell'intestino sono elencate nella [Tabella 38.9](#). La più tipica situazione è quella che insorge, invariabilmente, nel decorso postoperatorio di un intervento che abbia comportato l'apertura della cavità peritoneale (ileo postoperatorio). Tra le cause di ileo paralitico, le più importanti sono quelle di origine intraddominale. Mentre le cause extraddominali agiscono soprattutto sull'attività motoria gastrica e colica, quelle locali intraddominali coinvolgono soprattutto la muscolatura dell'intestino tenue. Molta attenzione va riservata a un ileo postoperatorio persistente, perché questo stato può indicare una sopravvenuta complicanza, per esempio una sepsi peritoneale, che naturalmente richiede un immediato trattamento specifico.

**Tab. 38.9.** Cause di ileo paralitico.

#### **Cause intraddominali**

- Intraperitoneali
  - Laparotomia (ileo postoperatorio)
  - Peritonite
  - Irritazione peritoneale da corpi estranei o agenti chimici (sangue, bile ecc.)
  - Insufficienza vascolare mesenterica (arteriosa, venosa, non-occlusiva)
- Extraperitoneali
  - Emorragia o flogosi retroperitoneale (aneurismi aortici, fratture pelviche ecc.)
  - Pancreatite acuta
  - Sindromi dolorose gravi (colica renale ecc.)

#### **Cause extraddominali**

- D'organo
  - Broncopolmonite, traumi del torace
  - Infarto miocardico
  - Emorragia o trombosi cerebrale, interventi neurochirurgici
- Sistemiche
  - Alterazioni idroelettrolitiche (ipopotassiemia, iponatriemia, ipomagnesemia)
  - Alterazioni metaboliche (chetoacidosi diabetica, alcalosi, uremia)
  - Da farmaci (ganglioplegici, narcotici, anticolinergici)

### **Quadro clinico**

Il paziente con ileo paralitico presenta solitamente nausea, a causa della stasi gastrica, e vomito, qualora si alimenti ancora. L'arresto dell'attività motoria colica produce distensione e chiusura dell'alvo. Il

dolore è solitamente meno intenso e meno localizzato che nell'ostruzione meccanica. L'esame clinico dell'addome può mostrare la distensione ed eventualmente i segni clinici della patologia causale. L'esame diretto dell'addome dimostra anse distese sia del tenue sia del colon; l'assenza di gas nel colon è più indicativa per un'ostruzione meccanica. La diagnosi differenziale con l'occlusione meccanica è l'obiettivo principale dell'esame clinico poiché, contrariamente a questa seconda evenienza, l'ileo paralitico non richiede di per sé una terapia chirurgica.

## Terapia

L'identificazione della causa dell'ileo paralitico è altrettanto importante, poiché il trattamento della patologia causale è allo stesso tempo il trattamento dell'ileo. La stasi gastrica, che comporta la possibilità di vomito e di aspirazione nell'albero respiratorio, richiede l'impiego di un drenaggio nasogastrico o, qualora si ritenga la situazione di ileo destinata a protrarsi, di una intubazione naso-intestinale. Eventuali squilibri idroelettrolitici vanno corretti con i criteri già esposti. L'impiego sia di farmaci antiadrenergici sia di farmaci colinergici non ha dimostrato sicuro beneficio in queste circostanze.

## Sindromi pseudostruttive

Nel precedente paragrafo abbiamo visto come un impedimento al normale procedere del contenuto intestinale possa verificarsi anche in assenza di una reale causa meccanica ostruente. Tali circostanze vengono definite “sindromi pseudostruttive” quando preesistenti condizioni patologiche di diversa natura interferiscono sulla normale attività nervosa e motoria dell'intestino, producendo di fatto uno stato ostruttivo. Una pseudostruzione può interessare qualunque tratto del canale alimentare, più raramente alcune parti contemporaneamente; può presentarsi acutamente o, al contrario, avere un decorso cronico o intermittente. È verosimile che entrambe queste varietà abbiano in comune un'*alterazione dei meccanismi nervosi* (riflessi nervosi intramurali) e *muscolari* (risposta contrattile della parete) che regolano la progressione del contenuto intestinale. Tuttavia, le circostanze eziologiche, le manifestazioni cliniche e i provvedimenti terapeutici differiscono sostanzialmente nei due casi.

## Pseudostruzione acuta

La pseudostruzione *acuta* è stata descritta per la prima volta a carico del colon da Ogilvie. Questa sindrome (*sindrome di Ogilvie*) è



caratterizzata da una massiva e acuta dilatazione del cieco e del colon destro, che si arresta solitamente a livello della flessura splenica, in assenza di un'ostruzione organica. Tale distensione può regredire spontaneamente oppure, se non trattata opportunamente, evolvere verso la perforazione, la peritonite e la morte. La perforazione avviene più frequentemente a carico del cieco, secondo la legge di Laplace per cui la pressione richiesta per la rottura delle pareti di un viscere cavo è tanto più bassa quanto maggiore è il suo diametro. Sperimentalmente è stato dimostrato che il rischio di rottura del cieco diventa sempre più grande quando il diametro superi 9 cm, che sono quindi considerati il punto critico da tenere sotto controllo.

La sindrome può presentarsi a tutte le età, con massima frequenza nella sesta decade, e si associa nel 95% dei casi ad altra patologia. Infatti nella metà dei casi è presente una recente o concomitante situazione chirurgica, specie interventi ginecologici, urologici e pelvici, traumi scheletrici, mentre nel 45% dei casi la patologia associata è di natura internistica, in particolare stati infiammatori o settici di varia natura, patologia cardiaca, respiratoria, renale o del sistema nervoso centrale e periferico. A dimostrazione della correlazione con tale patologia, solitamente la pseudostruzione recede con l'attenuazione o la scomparsa della patologia associata.

La patogenesi, originariamente identificata in un'interruzione dell'innervazione simpatica con conseguente prevalenza assoluta dell'attività contrattile parasimpatica, viene oggi attribuita piuttosto all'interessamento patologico dell'innervazione sacrale che, producendo un'atonia del colon distale, determinerebbe di fatto uno stato ostruttivo e quindi una dilatazione dell'intestino a monte, e in particolare del colon trasverso, del colon destro e del cieco. Studi recenti, e anche i risultati soddisfacenti ottenuti con la somministrazione di farmaci procinetici, sembrano supportare l'ipotesi che la sindrome si manifesti a seguito di un'eccessiva soppressione dell'attività parasimpatica, piuttosto che a causa di un ipertono simpatico.

## **Quadro clinico**

Il quadro clinico è molto simile a quello dell'ostruzione meccanica nella stessa sede e la diagnosi differenziale fra queste due forme è spesso difficile. La distensione addominale, sempre presente, può assumere in alcuni casi di pseudostruzione aspetti drammatici. Gli esami di laboratorio non offrono elementi specifici. La radiologia può offrire dei segni utili di differenziazione fra occlusione meccanica e pseudostruzione, ma tali segni non sempre vengono raccolti. L'esame diretto dell'addome dimostra la dilatazione a monte dell'ostruzione colica e deve essere ripetuto ogni 12-24 ore per il monitoraggio del

diametro del cieco, la cui dilatazione rappresenta la maggiore minaccia di perforazione. L'intestino tenue non è frequentemente dilatato e in più della metà dei casi non sono rilevabili immagini di livello idroaereo. Nella maggior parte dei casi è di grande utilità il clisma opaco, che viene fatto precedere da una rettosigmoidoscopia rigida per escludere un cancro del retto. Il clisma, eseguito o con solfato di bario diluito o con mezzo di contrasto idrosolubile, è spesso risolutivo, perché consente di verificare l'assenza di patologia ostruttiva organica. Qualora mostri dati incerti, può essere necessario ricorrere alla colonscopia; questo esame può aggravare la dilatazione e quindi si associa a un più elevato rischio di perforazione, perciò richiede molta prudenza e abilità endoscopica. Entrambi gli esami, oltre alle informazioni diagnostiche, possono offrire la detensione del colon, evitando in tali casi la necessità di una laparotomia.

## Terapia

Nella pseudostruzione acuta il primo provvedimento è quello di decomprimere l'intestino. Deve pertanto essere posizionato un sondino nasogastrico, sospesa l'alimentazione orale e accertata l'assenza di segni clinici e radiologici di perforazione.

Farmaci che agiscono stimolando la motilità intestinale, come la neostigmina, la vasopressina e altri, sono stati utilizzati talora con successo: il loro impiego, in assenza certa di un ostacolo meccanico, è accettabile, purché non ritardi l'attuazione delle procedure decompressive. Recenti studi documentano l'efficacia della somministrazione precoce di *neostigmina* (2,5 mg in 100 mL di soluzione fisiologica) infusa nell'arco di un'ora, sotto monitoraggio di polso, pressione arteriosa ed ECG. Qualora dopo tale trattamento non si ottenga una decompressione spontanea, lo stesso può essere ripetuto nelle due ore successive. Un'ulteriore mancata risposta deve essere considerata come il fallimento della terapia farmacologica e rappresenta un'indicazione a procedere con una colonscopia, che risolve il quadro acuto in circa il 90% dei casi e può essere eventualmente ripetuta in quel 20% ulteriore in cui si verifica una recidiva dell'episodio ostruttivo.

Nel caso di insuccesso delle misure conservative e, naturalmente, in quello di perforazione imminente o addirittura accertata, è necessario sottoporre il paziente a intervento chirurgico. Se non vi sono segni di ischemia o di perforazione può essere eseguita anche la sola cecostomia, poiché la sindrome pseudostruttiva è temporanea e non richiede trattamenti definitivi.

Se il reperto è quello di un segmento intestinale perforato o ischemico, solitamente il cieco, l'intervento di scelta è l'emicolectomia destra, associata eventualmente a ileostomia temporanea di protezione.

Naturalmente, devono collateralmente essere praticate le terapie di supporto e devono essere indagate, definite e trattate le situazioni patologiche concomitanti eventualmente presenti.

## Pseudostruzione cronica

---

La pseudostruzione cronica è una sindrome da alterata motilità intestinale caratterizzata da episodi subcontinui o intermittenti che simulano il quadro clinico della subocclusione intestinale. Infatti, le manifestazioni cliniche principali sono rappresentate da nausea e vomito, dolore e distensione addominale, episodi, spesso alternati, di stipsi e diarrea.

Si tratta più frequentemente di una condizione *idiopatica* o primitiva. Talvolta però può essere considerata *secondaria* a una patologia concomitante, generalmente collagenopatie e miopatie sistemiche, malattie del sistema nervoso centrale o periferico, malattie endocrine, stati da abuso di psicofarmaci. Nei pazienti affetti da pseudostruzione cronica sono stati identificati aspetti istologici e ultrastrutturali di *degenerazione* della componente *muscolare* o della componente *neuronica* e dei plessi mioenterici del tratto gastrointestinale.

Queste alterazioni possono localizzarsi a livello dell'esofago, dello stomaco, del tenue o del colon, con quadri clinici che ricordano, rispettivamente, l'acalasia, l'atonia gastrica, la subocclusione intestinale, la malattia di Hirschprung.

## **Quadro clinico**

La sintomatologia è pertanto variabile a seconda della prevalente localizzazione. La diagnosi corretta è solitamente non agevole, proprio perché i sintomi e i segni sono spesso comuni a quelli presenti in corso di altre sindromi da subocclusione intestinale, da patologia neuromotoria intestinale, da malassorbimento. Anche all'esame radiologico diretto dell'addome le alterazioni evidenziabili sono quelle aspecifiche dei quadri subocclusivi. Possono essere messe in evidenza condizioni di megaesofago, di gastrectasia, di megaduodeno, di megacolon. In alcuni casi, praticando un clisma del tenue, si possono osservare contrazioni vigorose e incoordinate con peristalsi invertita.

Caratteristiche sono alcune anomalie dei tracciati pressori rilevabili nel lume esofageo e intestinale, per quanto di per sé non diagnostiche. Tuttavia segni di dismotilità intestinale sono presenti in tutti i pazienti, per cui si può affermare che la positività della manometria intestinale, in assenza di segni radiologici di occlusione meccanica, sia fortemente indicativa per una diagnosi di pseudostruzione cronica.

## **Terapia**

Il trattamento si propone la palliazione dei sintomi pseudostruttivi e motori, oltre ovviamente alla terapia della patologia eventualmente associata. Sono stati impiegati, con alterno successo, la metoclopramide e il domperidone e, più recentemente, la cisapride. Risultati clinici soddisfacenti sono stati riportati con la somministrazione di un agente parasimpaticomimetico, la neostigmina (2,5 mg ev). In presenza di diarrea e steatorrea sono stati utilizzati sia preparati enzimatici sia

antibiotici ad ampio spettro. In casi particolarmente gravi si è dovuto ricorrere a severe restrizioni alimentari nell'assunzione di lipidi e fibre e, infine, alla nutrizione parenterale totale. Anche il ruolo della chirurgia è, ovviamente, palliativo e riservato a casi molto selezionati. Nelle situazioni similacalasiche può essere necessaria la dilatazione esofagea o la miotomia; nel megaduodeno, la duodenoplastica riduttiva con duodenodigiunostomia latero-laterale; nel quadro a prevalente distensione colica con stipsi, la colectomia subtotale con ileo-rettoanastomosi.

Si tratta peraltro di scelte estreme, con risultati non sempre ottimali.

## **Lettere suggerite**

Fielding LP, Welch J. Intestinal obstruction. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1987.

Hardy JR. Medical management of bowel obstruction. Br J Surg 2000;87:1281.

Johnson MD, Walsh RM. Current therapies to shorten postoperative ileus. Cleve Clin J Med 2009;76(11):641-8.

Malagelada J-R. Chronic intestinal pseudo-obstruction. In: Wolfe MM et al. Therapy of digestive disorders. New York: Elsevier; 2006; pp. 835-44.

Manfredi S, Sabbagh C, Vanbiervliet G et al. Place of colorectal stents in therapeutic management of malignant large bowel obstructions. Endoscopy 2014;46(6):546-52.

Parangi S, Hodin R. Intestinal obstruction. In: Wolfe MM et al. Therapy of digestive disorders. New York: Elsevier; 2006; pp. 819-34.

Sarraf-Yazdi S, Shapiro ML. Small bowel obstruction: the eternal dilemma of when to intervene. Scand J Surg 2010;99(2):78-80.

Schein M, Rogers PN (Eds.). Chirurgia addominale d'urgenza: il buon senso di Schein. Milano: Springer-Verlag Italia; 2007; pp. 179-90 e 217-28.

# Infarto intestinale

G. Carcano, G. Ietto, V. De Berardinis, G. Soldini

L'infarto intestinale è una sindrome anatomico-clinica caratterizzata da necrosi ischemica della parete intestinale.

Lo spettro delle conseguenze dell'insufficiente apporto di sangue a livello del tratto gastroenterico dipende dalla durata dell'ischemia acuta: quando è breve provoca alterazioni reversibili della funzionalità intestinale, se invece perdura si giunge alla necrosi della parete del viscere che caratterizza per definizione l'*infarto intestinale*. Si tratta di una condizione rara (1-2% delle patologie addominali acute), gravata tuttavia da morbidità e mortalità elevate, che interessa tipicamente la popolazione anziana: l'età media di insorgenza è intorno ai 70 anni e raramente si manifesta prima dei 50 anni, con rapporto maschi:femmine di 2-3:1.

### Anatomia del distretto mesenterico

Le numerose anastomosi presenti tra i principali tronchi arteriosi viscerali consentono di limitare l'estensione e la gravità del quadro e giustificano la variabilità delle manifestazioni cliniche; pertanto l'adeguata conoscenza delle strutture vascolari mesenteriche e dei principi anatomico-fisiologici che sottendono alla vascolarizzazione intestinale è indispensabile per il corretto inquadramento di questa entità nosologica.

Le due principali strutture arteriose deputate alla vascolarizzazione del distretto intestinale sono l'*arteria mesenterica superiore* e l'*arteria mesenterica inferiore*, ampiamente anastomizzate prossimalmente con il

tronco celiaco, le arterie diaframmatiche, intercostali e surrenaliche, e distalmente con le ipogastriche attraverso il circolo emorroidario; sono state inoltre descritte connessioni tra il circolo colico e il plesso di Turner a sviluppo retroperitoneale.

L'arteria mesenterica superiore (AMS) nasce dall'aorta addominale dietro al corpo del pancreas, a livello della prima vertebra lombare e caudalmente all'origine del tripode celiaco. Portandosi in basso emerge dal margine inferiore del pancreas, scavalca il processo uncinato e la terza porzione duodenale, accompagnata dall'omonima vena che decorre alla sua destra; si immette nell'estremità superiore della radice del mesentere e, al suo interno, discende verso la fossa iliaca destra descrivendo una curva con convessità a sinistra. Raggiunto il cieco, l'AMS termina inosculandosi a pieno canale in un suo ramo collaterale, l'arteria ileo-colica, formando l'ansa mesenterica superiore. Prima di immettersi nel mesentere l'AMS stacca il suo primo ramo collaterale, l'arteria pancreatico-duodenale inferiore, che si anastomizza con l'arteria pancreatico-duodenale superiore mettendo così l'AMS in comunicazione con il tripode celiaco. Una volta entrata nella radice del mesentere l'AMS dà i seguenti rami: dalla convessità della curva hanno origine, in numero variabile (circa 20), le arterie intestinali per l'intestino tenue mesenteriale; i rami collaterali di destra, originati dalla concavità della curva, sono l'arteria colica media, l'arteria colica destra e l'arteria ileo-colica, destinate a irrorare rispettivamente il colon trasverso, la flessura epatica, il colon ascendente, il cieco e l'ultima ansa ileale. Le arterie intestinali, portandosi nel mesentere, si anastomizzano tra loro formando tre o più arcate arteriose parallele; dalla più esterna di queste arcate originano piccoli rami retti e brevi che si immettono nella parete intestinale. Anche le arterie che irrorano il colon destro si anastomizzano attraverso i loro rami di divisione creando, però, un'unica arcata detta arteria marginale o di Drummond. L'arcata di Riolo rappresenta invece l'anastomosi tra il distretto dell'AMS e quello dell'arteria mesenterica inferiore; infatti, essa è formata dal ramo di divisione sinistro dell'arteria colica media che si inoscula a pieno calibro nel ramo di divisione ascendente della colica sinistra (Fig. 39.1).



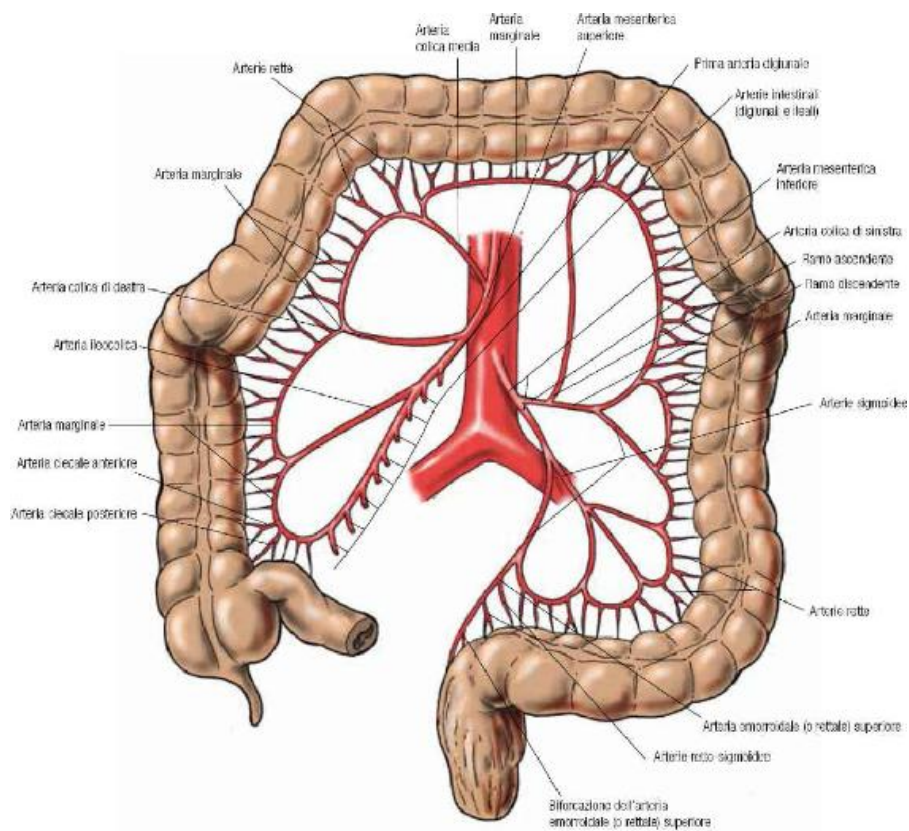


**Fig. 39.2.** Arterie dell'intestino crasso.

L'architettura del distretto vascolare celiaco-mesenterico presenta quindi numerose anastomosi tra le due arterie mesenteriche e tra queste e il circolo epatico da una parte e quello ipogastrico dall'altra. Ne risulta un vantaggio evidente: in caso di esclusione di un tratto, si possono creare dei circoli collaterali di compenso capaci di "bypassare" l'ostacolo. Gli studi angiografici condotti da Reiner su pazienti deceduti per infarto intestinale hanno evidenziato l'esistenza di un "segmento critico" a livello dell'AMS: il tratto di arteria compreso tra un punto situato a monte dell'origine della seconda arteria intestinale e dell'arteria colica media e un punto a valle dell'arteria ileo-colica. L'occlusione improvvisa di questa porzione di AMS, detta "segmento critico di Reiner", determina le lesioni ischemiche più gravi, mentre un'occlusione a monte o a valle non necessariamente si associa a fenomeni infartuali. Anche nel distretto dell'AMI si possono riscontrare delle zone a rischio, dove la presenza di varianti anatomiche può impedire la formazione di circoli di compenso in caso di stenosi emodinamicamente significative. A livello della flessura splenica del colon si colloca il cosiddetto punto critico di



Griffiths, in cui può mancare l'anastomosi tra l'arteria colica media (dall'AMS) e la colica sinistra (dall'AMI), mentre alla giunzione retto-sigmoidea si trova il punto critico di Sudeck in cui può essere insufficiente l'anastomosi tra l'ultima arteria sigmoidea e l'emorroidaria superiore.

## Eziopatogenesi e classificazioni

Le numerose anastomosi tra i due principali rami arteriosi garantiscono quindi il compenso di un evento occlusivo: questa capacità dipende in primo luogo dalla velocità con cui si completa l'occlusione e quindi dalla possibilità di attivare le vie collaterali. Per questo motivo appare evidente come l'ischemia intestinale sintomatica sia da un punto di vista epidemiologico un evento raro a fronte dell'alta incidenza di patologie steno-occlusive croniche asintomatiche o paucisintomatiche rilevate come reperti autoptici o come reperto collaterale in corso di accertamenti clinici per altra patologia.

Una prima classificazione dell'ischemia intestinale riconosce forme *acute* e *croniche*. Quelle acute, indipendentemente dall'eziologia, rappresentano forme a rapida insorgenza, con esordio clinico drammatico e gravate da un alto tasso di mortalità. Le forme croniche, nel 95% dei casi su base aterosclerotica, presentano sintomatologia e durata variabili, e spesso evolvono in forme acute.

Dal punto di vista eziopatogenetico si distinguono in forme *occlusive*, *non occlusive* e *miste*; in base al distretto vascolare colpito in *arteriose* o *venose*.

Circa il 60% delle ischemie intestinali acute è di tipo ostruttivo e nell'ambito di questa condizione l'85-90% interessa il distretto arterioso.

Le cause di ischemia acuta su base occlusiva sono:

- embolia;
- trombosi arteriosa e venosa;
- arteriti (sindrome di Behçet, tromboangioite obliterante, malattia di Takayasu, malattia di Crohn, malattia di Fabry, sindrome degli anticorpi antifosfolipidi);
- traumi;
- malformazioni arteriose congenite (atresia dei tronchi arteriosi, coartazioni congenite dell'aorta addominale).

L'**embolia** è il tipo più frequente di ostruzione arteriosa. La maggior parte degli emboli mesenterici origina da trombi murali che si formano nelle camere cardiache: l'ischemia miocardica, la fibrillazione atriale, le endocarditi, le cardiomiopatie, gli aneurismi ventricolari e le valvulopatie sono le condizioni patologiche più frequentemente

responsabili della formazione di emboli cardiogeni. Un'altra fonte di emboli è l'aorta toracica, quando aneurismatica e sede di marcata aterosmasia.

La **trombosi arteriosa acuta** generalmente si verifica su una placca aterosclerotica. L'origine dell'AMS è la sede tipica per la trombosi su placca, ma non è eccezionale il riscontro di ostruzione in rami distali. Il substrato aterosclerotico determina una condizione di precario equilibrio emodinamico, in cui il flusso residuo viene mantenuto attraverso la creazione di circoli collaterali. In questo contesto la trombosi su placca spesso complica una condizione già compromessa. La trombocitosi essenziale o secondaria, come per esempio post-splenectomia, i deficit di proteina C e di proteina S risultano essere le condizioni ematologiche responsabili di infarto intestinale su base trombotica arteriosa.

Si sono verificati pochi casi di infarto intestinale da trombosi arteriosa dopo interventi condotti in laparoscopia. L'ipotesi fisiopatologica più accreditata descrive che lo pneumoperitoneo, indotto con anidride carbonica, predispone il paziente alla trombosi, diminuendo il flusso ematico viscerale (mediante compressione diretta dei vasi), riducendo il flusso portale, aumentando i livelli di vasopressina, diminuendo il flusso cavale inferiore e producendo un'ipercapnia che porterebbe alla vasocostrizione.

Le **arteriti** sono responsabili di una minoranza di casi e, tra queste, la poliarterite nodosa è quella che più frequentemente dà luogo a un interessamento mesenterico.

Le altre cause di compromissione vascolare arteriosa del distretto splancnico sono gli aneurismi e le dissecazioni aortiche, gli aneurismi e le dissecazioni dei vasi mesenterici, l'iperplasia idiopatica delle arterie intestinali di piccolo calibro, la mediolisi arteriosa segmentaria, i traumi e le malformazioni congenite.

La **trombosi venosa** è meno comune ed è responsabile del 10-15% dei casi di ischemia mesenterica acuta. Può essere primitiva o secondaria. In passato la maggior parte degli infarti intestinali da ostruzione venosa veniva classificata come idiopatica. Attualmente solo in circa il 10% dei casi non è individuabile una causa sottostante.

I fattori di rischio per la trombosi venosa mesenterica sono numerosi: ipertensione portale, sindrome nefrosica, neoplasie e sindrome mieloproliferativa, infiammazioni peritoneali e traumi, emoglobinuria parossistica notturna, lupus eritematoso sistemico, obesità, stati di ipercoagulabilità attribuibili all'uso di contraccettivi orali o a deficit costituzionali o acquisiti di fattori della coagulazione (resistenza alla proteina C attivata o fattore V di Leiden; deficit di antitrombina III, iperomocisteinemia ecc.) (Fig. 39.3). Un aumento del rischio di eventi tromboembolici mesenterici è stato evidenziato nell'ambito delle

malattie infiammatorie croniche intestinali (Inflammatory Bowel Diseases, IBD). Non è ancora chiaro se questo sia dovuto a un'alterazione genetica associata alle IBD o sia una conseguenza dello stato infiammatorio. Altre condizioni in cui è necessario sospettare una trombosi venosa mesenterica sono la teleangectasia emorragica, il mieloma multiplo, la celiachia e l'infezione da CMV. Solitamente la trombosi venosa inizia da vasi secondari e si estende poi in senso centripeto verso la vena mesenterica superiore; più raramente la trombosi interessa primitivamente la vena porta o la vena mesenterica per poi dirigersi verso la periferia: in questi casi il decorso della malattia è iperacuto e la prognosi peggiore. Il 20% dei casi di ischemia mesenterica è riconducibile a **forme non occlusive**. L'ipoperfusione splanchnica è legata a una diminuzione della gittata cardiaca (infarto miocardico acuto, insufficienza cardiaca, shock ipovolemico o settico) e ai riflessi vasocostrittori di compenso, ed è aggravata da deficit arteriosi cronici quali l'arteriosclerosi diffusa tipica dei soggetti anziani, nonché dalla terapia vasocostrittrice volta a sostenere il circolo nei casi di shock (per es. vasopressina,  $\alpha$ -agonisti e digossina). L'infarto intestinale può essere determinato anche da un'**ostruzione mista** (Tab. 39.1), arteriosa e venosa, di tipo meccanico, come per esempio in caso di volvolo, occlusione da briglia aderenziale, periviscerite, fibrosi retroperitoneale, neoplasie, ernie, invaginazioni o compressione estrinseca determinata da strutture anatomiche normalmente presenti a livello dell'organismo, come il legamento arcuato del diaframma o i gangli semilunari.



**Fig. 39.3.** Infarto intestinale segmentario, a eziologia venosa, con infarcimento emorragico in un paziente affetto da deficit di antitrombina III.

**Tab. 39.1.** Classificazione eziologica dell'infarto intestinale da forme miste.

- Briglie aderenziali
- Periviscerite
- Adenopatia mesenterica
- Ernie
- Laparocele
- Volvolo
- Invaginazione
- Tumori e cisti di mesentere, pancreas, stomaco, colon trasverso, fegato

L'ischemia su base **iatrogena** è una delle possibili complicanze degli interventi di ricostruzione aortica e compare con una frequenza del 6-11% dopo chirurgia laparotomica. Il trattamento endovascolare (EVAR), al contrario, si associa a un rischio inferiore e i casi descritti

sono attribuibili a embolizzazione di colesterolo e a trombosi dell'arteria iliaca interna. Dopo gli interventi cardiocirurgici, l'ischemia mesenterica rappresenta il 67% delle complicanze gastrointestinali che richiedono un intervento chirurgico, e nel 68% dei casi risulta mortale.

Anche alcune intossicazioni possono determinare infarto intestinale: saturnismo, tabagismo, morfinismo ed etilismo.

## Fisiopatologia

La normale perfusione intestinale è il risultato di un equilibrio dinamico tra le richieste fisiologiche, che variano entro limiti piuttosto ampi in rapporto alle necessità digestive, e le condizioni anatomico-funzionali sia dell'albero arterioso mesenterico sia dell'apparato cardiovascolare.

Durante la digestione, l'attività contrattile della muscolatura intestinale, assieme ai processi di assorbimento ATP-dipendenti, determinano un incremento del fabbisogno di ossigeno. A riposo l'intestino riceve circa il 20% della gittata cardiaca; in fase postprandiale l'intestino riceve fino al 35% della gittata, con la cosiddetta "iperemia postprandiale". Alla base di questo fenomeno vi sono meccanismi di autoregolazione splanchnica di tipo:

- umorale (gastrina, secretina, colecistochinina, glucagone, peptide intestinale vasoattivo o VIP, sostanza P, somatostatina, vasopressina, angiotensina);
- miogeno (capacità contrattile intrinseca delle miofibre arteriolari, ossigeno, ossido d'azoto o NO);
- neurogeno (tono simpatico/parasimpatico): le catecolamine sono in grado di modificare il tono delle miocellule arteriolari e precapillari.

Questi meccanismi, oltre che dall'alimentazione, tendono a essere attivati da tutti gli eventi che determinano una riduzione del flusso ematico verso il distretto viscerale, garantendo vitalità al tessuto anche per valori di pressione sistemica inferiori a 70 mmHg. Al di sotto dei 40 mmHg, tuttavia, il sistema non è più in grado di garantire l'autoregolazione.

La gravità delle lesioni causate dall'ischemia è determinata dal grado di completezza dell'ostruzione, dalla sua sede e dalla durata dell'ischemia, ma soprattutto dalla rapidità con cui si sviluppa: nel caso di un'ostruzione aterosclerotica che peggiori lentamente, la stenosi tende a essere asintomatica anche se il vaso principale viene completamente oblitterato, grazie ai circoli collaterali di compenso che riescono a svilupparsi efficacemente per la lenta progressione dell'ostruzione. Se l'ostruzione è improvvisa, per esempio embolica,

essa causa quasi invariabilmente infarto (Fig. 39.4), poiché i circoli collaterali si vengono a creare in tempi lunghi, anche in presenza di un sistema vascolare indenne.



**Fig. 39.4.** Infarto massivo dell'intestino tenue.

I meccanismi deputati a incrementare l'apporto ematico all'intestino determinano prevalentemente un aumento di flusso a livello della mucosa (70% nell'iperemia postprandiale), che tra le tre tonache che compongono la parete intestinale è quella che presenta il maggior consumo di ossigeno. La conseguenza evidente è che una riduzione del flusso di sangue all'intestino produrrà in prima istanza un danno alla mucosa.

Gli stadi evolutivi dell'ischemia intestinale si possono classificare, secondo Weisner, in:

- **stadio I:** necrosi della mucosa, che presenta erosioni, ulcerazioni e/o emorragie. Tale quadro è definito "enterite ischemica reversibile" in quanto parzialmente o totalmente reversibile;
- **stadio II:** necrosi murale. La necrosi coinvolge anche la sottomucosa; è possibile lo sviluppo di stenosi successive alla produzione di tessuto fibrotico;
- **stadio III:** necrosi transmurale, nel caso in cui l'intera parete sia coinvolta: la mortalità è elevata e si rende necessario un intervento chirurgico immediato.

Le conseguenze dell'ischemia si manifestano dopo pochi minuti con alterazioni microscopiche a livello della mucosa e nei primi 50 minuti si verificano danni cellulari tali da causare la morte dell'enterocita. La

compromissione funzionale della mucosa comporta la riduzione della produzione di muco, che amplifica il danno ischemico: privati del loro film protettivo di mucina, gli enterociti, già danneggiati dall'ischemia, vengono esposti anche all'azione lesiva del contenuto intestinale, in particolare agli enzimi digestivi. Il danno ischemico viene così amplificato dal danno chimico-enzimatico.

L'attivazione della risposta infiammatoria determina il rilascio di mediatori anch'essi implicati nella genesi delle lesioni (radicali liberi dell'ossigeno, metaboliti dell'acido arachidonico, PAF ecc.). La mucosa così danneggiata viene facilmente invasa dai batteri contenuti nel lume intestinale, che contribuiscono ad aggravare le lesioni parietali.

A livello della muscolatura, l'alterazione riscontrabile in fase iniziale è un'intensa contrazione della muscolatura liscia intestinale, cui segue una fase di iperperistaltismo durante la quale le anse risultano pallide. Dopo la quarta ora dall'inizio dell'ischemia la muscolatura si rilascia e si verifica paralisi motoria, le anse intestinali interessate assumono un colorito bluastro e la sierosa diventa opaca; a livello del mesentere compaiono aree emorragiche. Intorno alla terza-quarta ora la trombosi venosa, già iniziata, diventa manifesta. In questa fase la parete intestinale è edematosa e infarcita di sangue, la mucosa va incontro a necrosi e diventa permeabile, si verifica il fenomeno della traslocazione batterica.

Le ripercussioni sistemiche dell'infarto intestinale sono precoci e potenzialmente letali. La patogenesi delle complicanze sistemiche è riconducibile a diversi fattori, come la progressiva perdita di plasma nel lume intestinale e nel cavo peritoneale con conseguente riduzione del volume circolante, ipotensione e ridotta perfusione sistemica, e il riassorbimento da parte dell'intestino ischemico di sostanze vasoattive quali istamina, 5-idrossi-triptamina (5-HT) e, forse, *myocardial depressant factor*, che comporta un'ulteriore riduzione della perfusione tissutale per azione sia centrale sia periferica. La quantità di sostanze vasoattive immesse in circolo aumenta progressivamente nel tempo, accelerando questa cascata di eventi e rendendola irreversibile. A questo stadio la situazione può peggiorare per la comparsa di uno stato settico con liberazione di endotossine da parte dei batteri penetrati nella parete intestinale e quindi in circolo. Potranno quindi comparire insufficienza cardiaca, insufficienza renale, emoconcentrazione, acidosi, depressione midollare, coagulazione intravascolare disseminata (CID) e insufficienza multiorgano (Multiple Organ Failure, MOF). Tali eventi possono determinare la morte del paziente prima che si verifichi una necrosi transmurale intestinale.



L'infarto intestinale presenta un'estensione variabile in relazione al calibro del vaso e al territorio di vascolarizzazione che a esso compete. Le zone infartuate spesso sono ben distinguibili dalle zone sane. All'esame macroscopico le aree infartuate si caratterizzano per un colorito rosso-vinoso, frequentemente con chiazze emorragiche confluenti, un aumento di volume e consistenza e una superficie ruvida per la reazione infiammatoria fibrinosa che si sviluppa su di essa. Le anse a monte del tratto ischemico sono dilatate per il ristagno di liquido e l'accumulo di gas conseguenti alla paralisi intestinale (ileo paralitico) (Fig. 39.5); a valle l'intestino è vuoto e collabito. La parete è ispessita dall'edema e la necrosi, che dapprima interessa solo la mucosa, in cui si producono ulcere localizzate distribuite a chiazze, progressivamente si estende a tutti gli strati della parete, che viene rapidamente colonizzata dai batteri saprofiti che normalmente occupano il lume dell'intestino e può pertanto presentare l'aspetto putrefattivo che contraddistingue la gangrena.

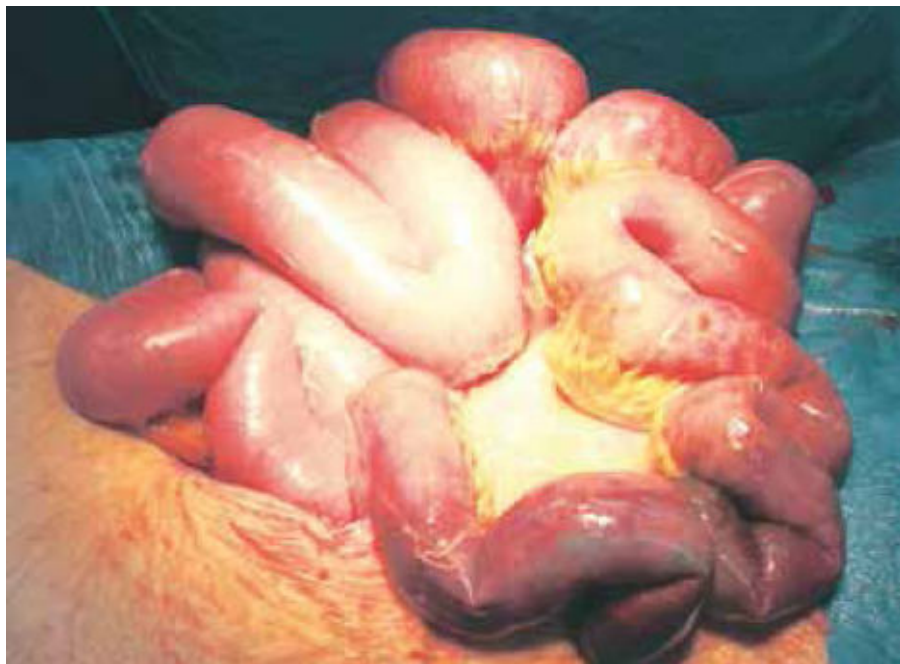


**Fig. 39.5.** Le aree infartuate si caratterizzano per un colorito rosso-vinoso, con chiazze emorragiche confluenti; le anse a monte sono dilatate dal ristagno di liquido e dall'accumulo di gas.

Istologicamente, nelle fasi più precoci è l'apice dei villi a essere interessato dal danno ischemico; compare poi necrosi delle cripte, che vengono ricoperte da uno strato di muco misto a fibrina, emazie e residui tissutali necrotici. Successivamente la mucosa diviene



edematosa e infiltrata di emazie e l'epitelio sovrastante si sfalda. La necrosi con abbondante infiltrato di emazie e granulociti avanza nello spessore della parete, e le cellule muscolari vanno incontro a lisi e cariolessi. I vasi, a partire da quelli della mucosa e della sottomucosa, vanno incontro a occlusione dovuta a trombi di fibrina e, con il sopraggiungere dei fenomeni infettivi, il quadro vasculitico può estendersi anche ai vasi mesenterici.

## Diagnosi

### *Quadro clinico*

Nelle fasi iniziali, la sintomatologia dell'insufficienza celiaco-mesenterica cronica risulta di non facile interpretazione poiché varia da condizioni paucisintomatiche al malassorbimento, fino alla comparsa di dolore addominale dopo l'assunzione di cibo (*angina abdominis*). Pertanto, l'ischemia intestinale acuta e l'infarto intestinale rappresentano le manifestazioni cliniche più frequenti delle arteriopatie digestive.

Il quadro sintomatologico dell'infarto intestinale presenta caratteristiche simili a quello dell'addome acuto, il che giustifica l'elevata frequenza di errori diagnostici. Tuttavia alcuni elementi, opportunamente valutati, indirizzano verso la corretta diagnosi: si tratta di soggetti anziani con evidenti alterazioni vascolari di varia gravità, ovvero cardiopatici con segni di insufficienza aortica o mitralica, di endocardite, di miocardite ecc. Rilevante è la discrepanza fra il dolore riferito e l'obiettività clinica. A seconda del tipo di ischemia mesenterica, i pazienti possono presentare una varietà di segni e sintomi; tuttavia, il decorso clinico può essere suddiviso in tre fasi, come descritto di seguito.

■ **Fase iniziale:** il quadro clinico dell'ischemia mesenterica acuta esordisce con un dolore improvviso, vivace e insistente in un punto qualsiasi dell'addome; solo in pochi casi presenta un andamento lento e progressivo. Non vi è alcuna correlazione tra intensità della sintomatologia dolorosa e reperti obiettivi poiché, in questa fase, il dolore è ascrivibile all'ischemia e non alla peritonite. Frequentemente sono presenti nausea e vomito (prima alimentare, poi biliare, a volte acquoso e raramente ematico). Le alterazioni dell'alvo compaiono con frequenza e sono caratterizzate da scariche diarroiche con emissione di feci acquose; seppur raramente, può verificarsi un'enterorragia che, peraltro, costituisce un segno importante ai fini della diagnosi. La temperatura corporea talvolta si eleva, senza tuttavia superare i 38 °C. L'aspecificità dei sintomi e la scarsità dei reperti obiettivi rendono

ardua la diagnosi precoce e possono indurre a un atteggiamento terapeutico di attesa, drammatico dal punto di vista prognostico.

■ **Fase intermedia:** all'iniziale iperperistaltismo, condizionato dall'ischemia, segue la chiusura dell'alvo a feci e gas, segno della necrosi a tutto spessore della parete intestinale. Il dolore tende a diminuire di intensità, mentre il vomito incoercibile provoca squilibri elettrolitici. Il polso piccolo e frequente, la caduta della pressione arteriosa e il progressivo aggravarsi delle condizioni generali sono segni caratteristici di shock. Il meteorismo addominale e una modesta resistenza alla palpazione possono essere diffusi o circoscritti a un quadrante. Palpatoriamente è talvolta apprezzabile una tumefazione molliccia e pastosa, a contorni sfumati, corrispondente al punto di maggiore dolorabilità. Il versamento ascitico è molto frequente in caso di trombosi delle vene mesenteriche. Progressivamente si attenuano i rumori peristaltici.

■ **Fase terminale:** il coinvolgimento della sierosa determina i segni e i sintomi tipici della peritonite e il paziente si presenta gravemente compromesso. La distensione addominale è imponente, la peristalsi totalmente assente; marcata è la difesa addominale. L'esplorazione rettale può evidenziare un cavo di Douglas pastoso e dolente e la presenza nell'ampolla di sangue rosso scuro misto a muco. La cute diventa anelastica e la lingua secca e patinata. Sono presenti tachicardia, respiro superficiale e irregolare e, successivamente, ipotensione arteriosa. La facies è spesso profondamente alterata, il paziente diviene ansioso, irrequieto e assetato, e può comparire cianosi. La diuresi è contratta. Negli stadi più avanzati, l'agitazione cede il posto a uno stato stuporoso e al coma conclamato.

### ***Diagnostica di laboratorio***

Sebbene i test di laboratorio siano spesso alterati nei pazienti con ischemia acuta mesenterica, essi non presentano sensibilità e specificità tali da permettere di formulare una diagnosi precoce e consentire un miglioramento della prognosi. Questa affermazione rimane vera per i livelli sierici di fosfato inorganico e di enzimi standard, quali la creatinichinasi (CK), la lattato deidrogenasi (LDH), l'aspartato aminotransferasi (AST o GOT) e la fosfatasi alcalina (compreso l'isoenzima intestinale). In studi recenti la subunità  $\alpha$  della glutatione S-transferasi, una famiglia di enzimi citosolici ampiamente distribuita nell'intestino, è risultata un promettente *marker* dell'ischemia intestinale. Essa ha dimostrato di possedere una sensibilità del 100% e una specificità dell' 86%, con un'accuratezza del 92%. In maniera analoga, gli acidi grassi intestinali che legano le proteine (I-FABP) sono localizzati esclusivamente all'apice dei villi

della mucosa; possono essere quindi un marker utile poiché risultano possedere una sensibilità del 100% nell'evidenziare un danno ischemico all'intestino tenue (la mucosa, come già detto, è la prima tonaca a essere compromessa), nonché un'elevata specificità. Il D(-)-lattato, esclusivamente prodotto dalla fermentazione batterica, è lo stereoisomero del L(+)-lattato che viene prodotto dai tessuti dei mammiferi. Durante l'ischemia la mucosa, estremamente sensibile, perde il suo effetto di barriera con conseguente aumento della permeabilità; a ciò si associa un incremento della popolazione batterica intestinale con conseguente aumento dei prodotti del loro metabolismo, tra i quali il D(-)-lattato, e del loro passaggio nel circolo ematico. Dal momento che il fegato non metabolizza il D(-)-lattato, o lo fa molto lentamente, la concentrazione venosa periferica riflette strettamente la sua concentrazione nel circolo portale. Per livelli sierici di D(-)-lattato maggiori di 20 µg/mL, la sensibilità e la specificità sono rispettivamente pari al 90 e all'87%. Il rilievo di livelli sierici inferiori a 20 µg/mL consentirebbe di escludere l'infarto intestinale. Studi su modelli animali e sull'uomo suggeriscono un ruolo del D-dimero quale ulteriore biomarker in grado di contribuire alla definizione del sospetto di ischemia intestinale nel paziente con dolore addominale. Il D-dimero ha un'elevata sensibilità, ma una ridotta specificità. Esso può pertanto contribuire a escludere l'ischemia intestinale tra le ipotesi diagnostiche alternative, ma non ad accertarla. I livelli di albumina legante il cobalto e i livelli urinari degli acidi grassi intestinali che legano le proteine (U-FABP) necessitano di ulteriori studi al fine di definire il loro impatto per la diagnosi di ischemia intestinale.

Il riscontro di una leucocitosi piuttosto spiccata è comune, con un numero di globuli bianchi di oltre 15.000/mL (fino a 40-50.000/mL) e prevalenza assoluta dei neutrofili in più del 75% dei pazienti con ischemia mesenterica.

### ***Diagnostica strumentale***

La diagnosi clinica di ischemia acuta mesenterica presenta, come illustrato in precedenza, notevoli difficoltà: risulta pertanto di fondamentale importanza l'ausilio della diagnostica strumentale.

■ **Radiografia diretta dell'addome:** la radiografia diretta dell'addome non presenta una sensibilità sufficiente (circa 28%) per essere utile nell'escludere un infarto intestinale. Nelle fasi iniziali questo esame può risultare negativo: pertanto, può fornire indicazioni nella diagnosi differenziale di altre cause di dolore addominale acuto, quali l'occlusione o la perforazione. La radiografia diretta dell'addome può evidenziare livelli idroaerei, diffusa distensione e ispessimento

della parete delle anse intestinali (Fig. 39.6).



**Fig. 39.6.** Radiografia diretta dell'addome. Distensione intestinale con plurimi livelli idroaerei. (a) Proiezione antero-posteriore; (b) proiezione tangenziale supino.

■ **Ecografia ed eco-Doppler:** mentre nella malattia cronica l'indagine ultrasonografica B-mode e soprattutto la velocimetria Doppler rivestono un ruolo importante, nelle forme acute e più drammatiche queste indagini forniscono solo indizi indiretti sulle modificazioni del flusso mesenterico-portale. La scarsa collaborazione da parte del paziente, le difficoltà legate alla distensione delle anse intestinali e al meteorismo, e l'impossibilità di evidenziare la compromissione dei vasi di minor calibro limitano il contributo diagnostico di questa metodica.

■ **Tomografia computerizzata:** l'indagine angio-TC condotta con i moderni apparecchi a spirale multistrato (MDCT), dotati di maggiore rapidità di scansione e di maggiore risoluzione spaziale, è rapida, non invasiva e fornisce preziose informazioni sia sulle condizioni dell'intestino sia sulla sua vascolarizzazione. Nelle fasi precoci dell'infarto intestinale la TC fornisce reperti aspecifici e circa il 30% dei pazienti presenta un quadro assolutamente normale. Nelle forme occlusive, emboliche o trombotiche viene evidenziata la sede dell'ostruzione, se questa è prossimale, con un'accuratezza del 58% (Fig. 39.7). La prima alterazione patologica riconoscibile in caso di ischemia è la vasodilatazione. Alla fase iperemica, in assenza di trattamento, segue una fase di intensa vasocostrizione aggravata dalla compressione dei capillari, dovuta alla sovradistensione della parete intestinale: alla TC si evidenzia in questa fase una presa di contrasto (*contrast enhancement*) ridotta o assente. La persistenza del vasospasmo determina un incremento della permeabilità capillare, con conseguente edema e ispessimento di parete associato ad arresto

dell'attività motoria e successiva dilatazione (Fig. 39.8). Con il sopraggiungere della necrosi mucosa e la conseguente perdita dell'efficacia della tonaca mucosa in termini di barriera, i gas intestinali, gli enzimi e i batteri anaerobi possono migrare nello spessore della parete, mentre essa cede liquido al lume intestinale; pertanto, il riscontro di pneumatosi alla TC indica una fase avanzata della malattia. Infine, il gas può raggiungere il sistema venoso portale extra- e intraepatico. L'unico segno patognomonico di necrosi trasmurale è la perforazione, che radiologicamente si evidenzia come pneumoperitoneo o retropneumoperitoneo e ascite. Secondo le linee guida dell'American College of Radiology (ACR), l'angio-TC rappresenta la prima indagine diagnostica da effettuarsi nel sospetto di ischemia intestinale. La sensibilità è prossima al 96% con una specificità del 94%.



**Fig. 39.7.** TC che mostra l'occlusione dell'arteria mesenterica superiore dalla origine del terzo ramo digiunale condizionante infarto trasmurale del digiuno a 60 cm dal

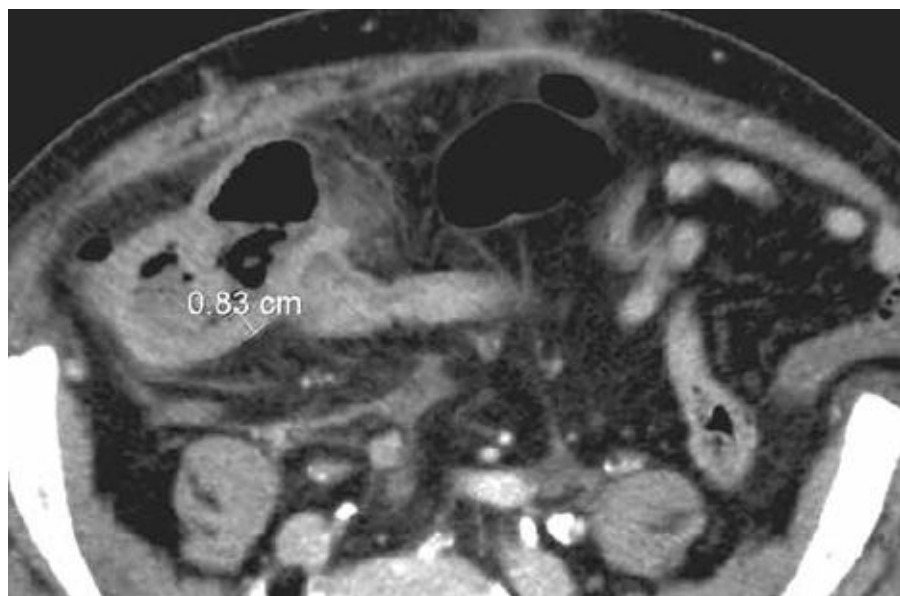


**Fig. 39.8.** TC: la parete intestinale risulta marcatamente ispessita e questo segno radiologico è tipico delle fasi iniziali dopo l'insulto ischemico. Quando sopraggiunge la gangrena, la parete si assottiglia a causa della necrosi della tonaca muscolare e delle terminazioni nervose.

■ **Risonanza magnetica:** nonostante il suo impiego limitato, sia per la lunga durata dell'esame sia per la necessità di collaborazione del paziente, la RM risulta promettente per la diagnosi di ischemia intestinale. L'esame condotto con scansioni dedicate e mezzo di contrasto paramagnetico ha sensibilità e specificità elevate nel riconoscimento di stenosi gravi o occlusioni dell'origine del tronco celiaco e dell'arteria mesenterica superiore. Risulta invece meno attendibile nell'identificazione di lesioni più periferiche, quantunque diversi studi dimostrino come l'angio-RM sia in grado di discriminare il tessuto intestinale ischemico da quello sano dopo legatura dell'arteria mesenterica superiore negli animali da esperimento.

■ **Angiografia:** l'angiografia con cateterismo selettivo è stata per lungo tempo il gold standard per la diagnosi di ischemia intestinale. La letteratura riporta una sensibilità del 90-100% e una specificità vicina al 100%. Il suo ruolo attualmente è in prevalenza terapeutico oltre che diagnostico, poiché permette di eseguire l'angioplastica (PTA), di infondere vasodilatatori e di realizzare un accurato studio dell'albero vascolare, utile per pianificare il trattamento successivo di rivascularizzazione. Questa possibilità diagnostica e terapeutica ha un

impatto notevole sull'*outcome* dei pazienti, riducendo i tassi di mortalità in un range compreso tra il 18 e il 53%; tuttavia, non dovrebbe mai ritardare la decisione di procedere al trattamento chirurgico. L'esame angiografico è fondamentale per la diagnosi di ischemia non ostruttiva, caso in cui, quando possibile, l'intervento chirurgico dovrebbe essere evitato. Questa indagine è inoltre fondamentale nello studio delle trombosi venose a carico della vena mesenterica superiore, della vena splenica o del tronco portale dopo iniezione di mezzo di contrasto nell'arteria mesenterica superiore o nel tronco celiaco. La scarsa diffusione, l'invasività e i costi sono gli elementi che ne limitano l'impiego.

■ **Endoscopia:** non permettendo l'esplorazione dell'intestino tenue, la sua utilità è limitata alla diagnosi di colite ischemica, in cui peraltro non consente un'accurata valutazione per quanto concerne l'estensione nello spessore della parete, poiché i frammenti biotipici sono limitati alla mucosa e a porzioni di sottomucosa. È inoltre controindicata in caso di colite grave. Nelle condizioni di infarto intestinale da volvolo con torsione dell'asse vascolare mesenterico, l'endoscopia ha un significato terapeutico oltre che diagnostico: l'introduzione del fibroscopio e la distensione pneumatica possono essere in grado di derotare il volvolo e risolvere la causa dell'occlusione vasale.

■ **Laparoscopia diagnostica:** l'infarto intestinale dovuto a trombosi venosa, come illustrato più avanti, se riconosciuto precocemente è suscettibile di terapia medica. La mortalità resta però elevata a causa del ritardo diagnostico, anche se, cercando di ovviare a tale problema, si rischierebbe di aumentare il numero di laparotomie inutili. L'introduzione della videolaparoscopia (VLS) nell'iter diagnostico può, quindi, aiutare a superare tali difficoltà. Dal momento in cui la TC mostra segni indicativi di trombosi venosa mesenterica, è necessario iniziare la terapia eparinica ed eseguire subito una laparoscopia che, come descritto di seguito, guiderà il trattamento successivo:

- se la laparoscopia accerta la presenza di infarto, dovrà essere subito convertita in una laparotomia esplorativa con relativa resezione delle anse interessate;
- se la vitalità delle anse è dubbia, è corretto assumere un atteggiamento di attenta osservazione dell'evoluzione del quadro clinico, al fine di riconoscere subito un peggioramento che porrà indicazione a una nuova laparoscopia esplorativa;
- se viene esclusa la presenza di infarto, è sufficiente proseguire la terapia anticoagulante eparinica, che potrà poi essere convertita in terapia anticoagulante orale.



In tutti i casi di infarto intestinale è necessaria una *terapia di supporto* e, se possibile, una *terapia causale*. La terapia di supporto comprende la somministrazione di antibiotici a largo spettro, attivi in particolare contro Gram- e anaerobi, la stabilizzazione dei parametri emodinamici e la correzione delle alterazioni idroelettrolitiche e dell'equilibrio acido-base spesso associate all'infarto intestinale.

Vi è indicazione all'inizio precoce della terapia eparinica al fine di evitare la progressione dei trombi, eventualmente seguita da terapia anticoagulante orale a lungo termine.

È di fondamentale importanza il monitoraggio del quadro clinico, che si avvale di presidi invasivi quali il catetere vescicale per il monitoraggio della diuresi, il sondino nasogastrico per la decompressione gastrica, il cateterismo arterioso periferico per il monitoraggio dello stato emodinamico.

La terapia causale persegue il ripristino della perfusione splancnica e la rimozione dei tratti intestinali compromessi.

Una volta posta la diagnosi di ischemia mesenterica acuta, le scelte terapeutiche successive saranno guidate dall'assenza o dalla presenza di segni peritoneali o di altri segni che indichino la perforazione viscerale: se essi non sono presenti trova indicazione l'esecuzione di un'angiografia (Figg. 39.9, 39.10) che accerti la diagnosi, metta in luce la compromissione vascolare e permetta di attuare, ove possibile, procedure interventistiche che singolarmente o in associazione possono rappresentare il trattamento definitivo in fase acuta.

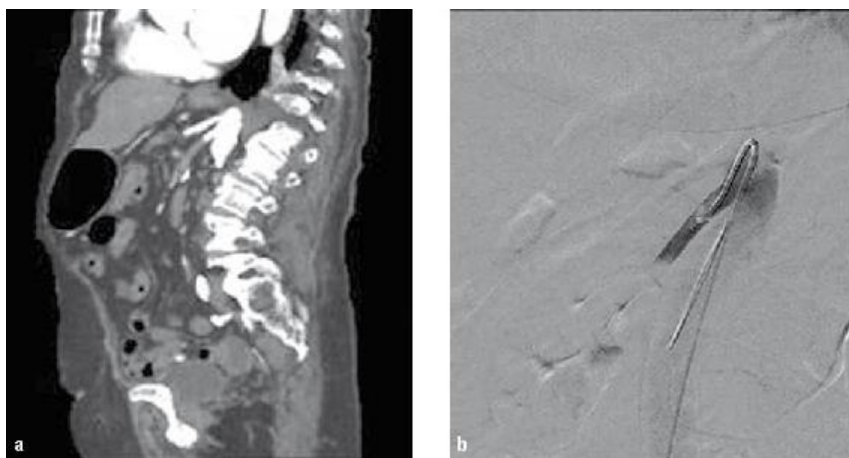


**Fig. 39.9.** (a) Angio-TC che evidenzia una trombosi dell'arteria mesenterica superiore; (b) corrispondente immagine angiografica.



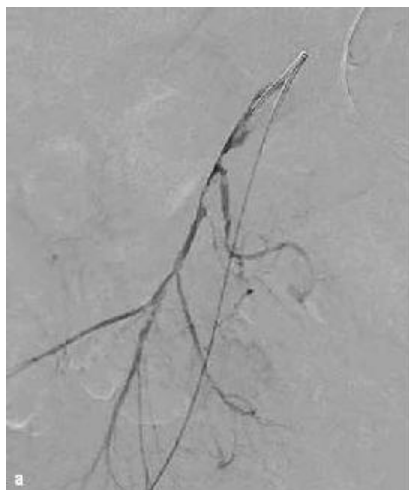


**Fig. 39.10.** Angiografia digitale con sottrazione d'immagine eseguita dopo disostruzione meccanica e terapia fibrinolitica. L'arteria mesenterica superiore appare ricanalizzata; permane un duplice difetto di riempimento.

Le metodiche di cui ci si avvale sono essenzialmente tre: infusione locale di farmaci; angioplastica percutanea; posizionamento locale di stent.

In presenza, invece, di segni di irritazione peritoneale o di perforazione vi è indicazione all'intervento chirurgico di laparotomia esplorativa, che ha come obiettivi:

- definire precocemente il quesito diagnostico con conseguente e significativo miglioramento della prognosi, specie nelle ostruzioni emboliche;
- precisare il substrato eziologico;
- valutare la reale gravità del danno;
- ristabilire l'adeguata perfusione ematica intestinale ricorrendo alle tecniche angiochirurgiche necessarie a seconda del caso: embolectomia, tromboendoarteriectomia o bypass (Fig. 39.11).



**Fig. 39.11.** Isolamento dell'arteria mesenterica superiore.

All'apertura del peritoneo, il reperto di liquido libero, di colore scuro e maleodorante rappresenta un segno tipico di necrosi anche in assenza di perforazione. Le anse intestinali ischemiche si presentano flaccide, grigiastre e prive di peristalsi; le aree infartuate francamente necrotiche appaiono nerastre e facilmente lesionabili. L'assenza di pulsilità dei tronchi o dei principali rami arteriosi, in associazione con la distribuzione della necrosi viscerale, rappresenta un indicatore della presenza, della sede e dell'estensione dell'ischemia. Nella maggior parte dei casi, quadri di necrosi estesa e avanzata rendono impossibili le manovre di rivascolarizzazione. Prima di resecare le anse necrotiche o perforate ([Fig. 39.12](#)) può tuttavia essere opportuno attuare le procedure di rivascolarizzazione, in modo da ridurre l'estensione della necrosi e resecare solo il tratto di intestino irrimediabilmente compromesso.



**Fig. 39.12.** Pezzo operatorio (anse intestinali necrotiche asportate).

Qualora si sia deciso di risparmiare un tratto di intestino la cui vitalità sia però dubbia, è opportuno confezionare una laparostomia: al termine dell'intervento la cavità peritoneale viene lasciata aperta, in modo da permettere una rivalutazione della vitalità dell'intestino residuo a distanza di 12-36 ore. Nel frattempo si procede con la terapia reidratante e antibiotica, con la prevenzione di nuovi eventi tromboembolici e con il trattamento di eventuali comorbidità che potrebbero impedire la ripresa della vitalità delle anse, ponendo particolare attenzione al monitoraggio della funzionalità epatorenale e degli indicatori ematochimici e clinici di sindrome da rivascolarizzazione. In caso di perforazione è indicato il lavaggio peritoneale con abbondante soluzione fisiologica per ridurre la carica batterica.

### **Letture suggerite**

- Acosta S, Nilsson T. Current status on plasma biomarkers for acute mesenteric ischemia. *J Thromb Thrombolysis* 2012 May;33(4):355-61.
- Beckurts KT, Stippel D, Schleimer K et al. First case of isolated small bowel transplantation at the University of Cologne: rejection-free course under quadruple immunosuppression and endoluminal monitoring with video-capsule. *Transplant Proc* 2004;36(2):340-2.
- Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. *American Gastrointestinal Association. Gastroenterology* 2000;118(5):954-68.
- Cho YP, Jung SM, Han MS et al. Role of diagnostic laparoscopy in managing acute mesenteric venous thrombosis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2003;

- Cleveland TJ, Nawaz S, Gaines PA. Mesenteric arterial ischaemia: diagnosis and therapeutic options. *Vasc Med* 2002;7(4):311-21.
- Kozuch PL, Brandt LJ. Review article: diagnosis and management of mesenteric ischaemia with an emphasis on pharmacotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(3):201-15.
- Lee SS, Ha HK, Park SH et al. Usefulness of computed tomography in differentiating transmural infarction from nontransmural ischemia of the small intestine in patients with acute mesenteric venous thrombosis. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32(5):730-7.
- Mitsuyoshi A, Obama K, Shinkura N et al. Survival in nonocclusive mesenteric ischemia: early diagnosis by multidetector row computed tomography and early treatment with continuous intravenous high-dose prostaglandin E(1). *Ann Surg* 2007;246(2):229-35.
- Oliva IB, Davarpanah AH, Rybicki FJ et al. ACR Appropriateness<sup>®</sup> imaging of mesenteric ischemia. *Abdom Imaging* 2013 Aug;38(4):714-9.
- Romano S, Lassandro F, Scaglione M et al. Ischemia and infarction of the small bowel and colon: spectrum of imaging findings. *Abdom Imaging* 2006;31(3):277-92.
- Saba L, Mallarini G. Computed tomographic imaging findings of bowel ischemia. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32(3):329-40.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ et al. Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Rev Gastroenterol Disord* 2004;4(4):213-5.
- Stamatakis M, Stefanaki C, Mastrokalos D et al. Mesenteric ischemia: still a deadly puzzle for the medical. *Tohoku J Exp Med* 2008;216(3):197-204.

# Traumi del torace

N. Rotolo, A. Imperatori, E. Nardecchia

I traumi del torace rappresentano un'entità nosografica in aumento negli ultimi decenni, parallelamente a un costante aumento della *traumatologia stradale*: nel 30% dei pazienti politraumatizzati della strada esiste un interessamento toracico di entità variabile (da lieve a estremamente grave); inoltre il 25% dei decessi per patologia traumatica sono riconducibili direttamente a lesioni del torace e nel 50% ne rappresentano concausa di morte.

Altre cause di traumi toracici sono gli *infortuni sul lavoro* (principalmente traumi da schiacciamento e precipitazione), gli *incidenti domestici* e le *azioni delittuose* (lesioni da percosse, arma da fuoco o da taglio). L'incidenza è stimata in 12 casi/milione di individui/giorno e circa il 10% necessita di terapia chirurgica urgente. I traumi del torace sono secondari a sollecitazioni meccaniche a carico della gabbia toracica e, in relazione all'entità, degli organi intratoracici. Sono convenzionalmente distinti in *traumi aperti* e *traumi chiusi*. I traumi aperti sono condizionati dalla presenza di una ferita penetrante che mette in comunicazione il cavo pleurico con l'esterno. Entrambi possono essere causati da fenomeni contusivi, compressivi o penetranti o dalla combinazione di entrambi. Nella maggior parte dei casi si tratta di traumi toracici chiusi; più rari sono quelli aperti, determinati da lesione da scoppio, da arma da fuoco o da arma da taglio.

Le strutture toraciche interessate dal trauma possono essere molteplici e si localizzano, oltre che nel punto d'impatto, dove cioè agisce l'agente traumatogeno, anche a distanza da esso, per contraccolpo. Tali strutture sono rappresentate dalla parete toracica (tegumento toracico, muscoli e aponeurosi, scheletro toracico, rachide dorsale, pleura parietale) e dagli organi endotoracici (polmone, trachea e

bronchi, vasi sanguigni di piccolo e medio calibro come i vasi intercostali e mammari, cuore e grossi vasi, come i vasi polmonari, la vena cava, l'aorta e i vasi epiaortici, esofago, dotto toracico, diaframma e rachide cervico-dorsale).

I gravi traumi del torace sono spesso associati a traumi di altri distretti (cranio, addome, arti) e per questo sono caratterizzati da alta mortalità, con decesso che talora avviene sul luogo del trauma stesso o durante il trasporto del ferito in ospedale. Nei politraumatizzati che giungono in ospedale, una diagnosi tempestiva delle lesioni e il loro conseguente trattamento riduce drasticamente il numero dei decessi. L'approccio al paziente vittima di trauma del torace, così come il suo trattamento, richiede una valutazione multidisciplinare (trauma team), soprattutto in caso di traumi toracici di grave entità.

Le figure che compongono il *trauma team* devono essere coordinate da un *trauma leader*, il quale attribuisce la priorità degli interventi diagnostici e terapeutici di ciascuna figura specialistica; la presenza di un team dedicato non solo ottimizza le prestazioni, agevola la diagnosi e imposta il trattamento o più trattamenti secondo la priorità, ma è dimostrato che riduce la mortalità specifica legata al politrauma.

È necessario attuare tempestivamente tutte le manovre rianimatorie atte a mantenere le funzioni vitali (cardiocircolatoria e respiratoria) per ottenere la stabilizzazione del circolo (ventilazione ed emodinamica), per poi procedere, ove possibile, alle indagini strumentali (ecografia fast, TC toraco-addominale) che consentano di formulare una diagnosi la più accurata possibile.

È necessario trattare le lesioni secondo le priorità definite dai protocolli di cura dei gravi politraumatizzati. Rari sono gli interventi chirurgici a torace aperto (toracotomia resuscitativa) eseguiti in regime di emergenza (a scopo diagnostico), ovvero senza l'ausilio di esami strumentali laddove le condizioni cliniche del paziente tendono a una repentina instabilità, nel sospetto di gravi lesioni endotoraciche, formulate sulla base della dinamica dell'incidente riferita del medico soccorritore. Il chirurgo, nella gestione del traumatizzato toracico, deve conoscere il meccanismo di azione del trauma e dei suoi potenziali effetti lesivi a carico del torace, al fine di ottimizzare la gestione dei pazienti e allo scopo di ridurre la mortalità e la morbidità correlate al trauma stesso.

Sono quasi sempre presenti, soprattutto nei traumi moderati-gravi, insufficienza respiratoria e cardiocircolatoria. L'*insufficienza respiratoria* è prevalentemente causata dall'alterazione della meccanica respiratoria (per modificazioni anatomico-funzionali del torace) e, spesso, dalla concomitante presenza di *pneumotorace*. Contribuisce inoltre all'insufficienza respiratoria la presenza di una *contusione polmonare* che interessa solitamente uno o più lobi polmonari e che può essere anche bilaterale. Tutto ciò determina una diminuzione più o meno significativa del rapporto ventilazione/perfusione.

La meccanica respiratoria è alterata da lesioni dell'apparato scheletrico (coste, sterno, clavicola, scapola) e di quello muscolare (in

particolare lesioni del diaframma, principale muscolo della respirazione); inoltre il quadro respiratorio è peggiorato dal dolore, che determina respiro superficiale e meno efficace. Se concomitano lesioni polmonari parenchimali o vascolari (determinanti emotorace), il *collasso polmonare* a esse associato può aggravare il già alterato rapporto ventilazione/perfusione con comparsa di ipossimemia, che può diventare grave e richiedere la ventilazione meccanica (attraverso posizionamento di tubo orotracheale). Nei traumi toracici di entità maggiore può coesistere emorragia intratoracica per lesioni di vasi (*emotorace*) che, insieme al conseguente collasso di un lobo o del polmone in toto, peggiora l'insufficienza respiratoria e la stabilità cardiocircolatoria (anemizzazione acuta). L'emotorace può essere cospicuo: a volte nel cavo pleurico si raccoglie una quantità di sangue superiore a 1.000-1.500 mL. Se l'emorragia è acuta o persistente può portare a shock ipovolemico. Il trauma toracico può causare anche shock cardiogeno per lesione diretta del cuore, per *pneumotorace iperteso* o per *tamponamento cardiaco*.

## Classificazione

I traumi del torace si distinguono in *traumi chiusi*, che sono quelli più frequenti, e in *traumi aperti*.

I traumi toracici chiusi e di medio-grave entità hanno un decorso più favorevole rispetto ai traumi aperti; la loro gravità dipende dall'agente traumatizzante e dall'energia applicata. Nel determinismo delle lesioni traumatiche del torace entrano in gioco: la superficie di impatto, la sua velocità al momento dell'impatto e la durata d'azione.

Il trauma toracico chiuso può essere determinato da meccanismo *diretto*, quando il danno occorre nello stesso punto su cui agisce la forza, o da meccanismo *indiretto*, quando il danno si verifica a distanza dal punto d'impatto, come lesione da contraccolpo.

Le lesioni causate dal trauma possono essere di modesta entità (se coinvolgono solo la parete toracica) o più gravi quando il trauma determina lesioni intratoraciche, a uno o a più organi.

## Traumi chiusi

Nell'ambito dei traumi chiusi si distinguono tre tipi di lesioni classificate in base alle strutture del torace coinvolte. Tali lesioni possono essere presenti singolarmente o in associazione tra loro; la presenza contemporanea di più lesioni determina un quadro più sfavorevole da un punto di vista prognostico.

■ **Lesioni parietali superficiali (piano cutaneo e/o sottocutaneo muscolare):** sono di estensione variabile e caratterizzate da ecchimosi o ematomi per interessamento di piccoli vasi capillari localmente. Le lesioni parietali si presentano con segni clinici spesso di lieve entità, come il dolore associato a modesta dispnea. La prognosi in tali casi è favorevole.

■ **Lesioni parietali profonde (piano scheletrico):** trattasi di fratture a carico delle ossa che compongono la gabbia toracica, singolarmente o associate tra loro (coste, sterno, clavicola, scapola, vertebra). Concomitano lesioni parietali dei piani superficiali, solitamente nel punto sovrastante la frattura.

■ **Lesioni endotoraciche:** sono caratterizzate dal coinvolgimento degli organi intratoracici e possono presentarsi anche in assenza di lesioni parietali. Esse sono la contusione toracica, la contusione polmonare con o senza ematoma intraparenchimale, la rottura pleuro-parenchimale, l'emo-pneumotorace (acuto o ritenuto), la rottura dell'albero tracheo-bronchiale, la rottura diaframmatica, la rottura esofagea, la rottura del dotto toracico e le lesioni cardiache con o senza tamponamento cardiaco.

## **Lesioni parietali superficiali e profonde**

---

Le lesioni parietali, cioè quelle che interessano le strutture che costituiscono la parete toracica (cute, tessuti molli e apparato muscolare), sono prevalentemente determinate da traumi contusivi (urti o caduta) e di solito non coinvolgono le strutture intratoraciche. Tipica lesione parietale è la **contusione toracica** che presenta un'area di *ecchimosi* o di *ematoma di parete*, con evoluzione solitamente spontanea con *restitutio ad integrum*; tuttavia, nei casi in cui non avvenga tale risoluzione spontanea, può rendersi necessaria un'evacuazione dell'ematoma mediante aspirazione con siringa (nelle prime fasi), oppure si ricorre all'asportazione chirurgica, quando esso è organizzato. Nei soggetti che al momento del trauma fanno uso di farmaci antiaggreganti o anticoagulanti è comunemente presente un'ecchimosi o un ematoma parietale, che può incrementare nei giorni successivi all'evento traumatico stesso, coinvolgendo gran parte dell'emitorace colpito con estensione anche alla cute e al sottocute del fianco omolaterale, talora fino alla radice della coscia. L'evoluzione, anche per ematomi così estesi, è generalmente favorevole.

Molto frequenti nei traumi toracici chiusi sono le **fratture scheletriche**, che possono interessare tutti gli elementi della gabbia toracica: coste, sterno (più raramente), clavicole, scapole e vertebre.



## Fratture costali

Le fratture costali costituiscono il tipo di lesione più comune e sono presenti, a volte, anche nei traumi di modesta entità. Possono essere *singole* o *multiple* se sono interessate rispettivamente una o più coste. Nei traumi gravi si possono verificare fratture multiple sullo stesso segmento costale (di solito due punti di frattura) con dislocazione dei monconi.

Il meccanismo patogenetico che le determina può essere diretto o indiretto. Quando la frattura avviene nello stesso punto in cui agisce il trauma (*meccanismo diretto*) di solito si lede prima il tavolato interno e successivamente quello esterno della costa, con estrinsecazione dei monconi verso il cavo pleurico. In tal caso, i monconi costali fluttuanti possono ledere tessuti o organi sottostanti (fascio vascolo-nervoso costale, pleura, parenchima polmonare o cuore) ([Fig. 40.1](#)).

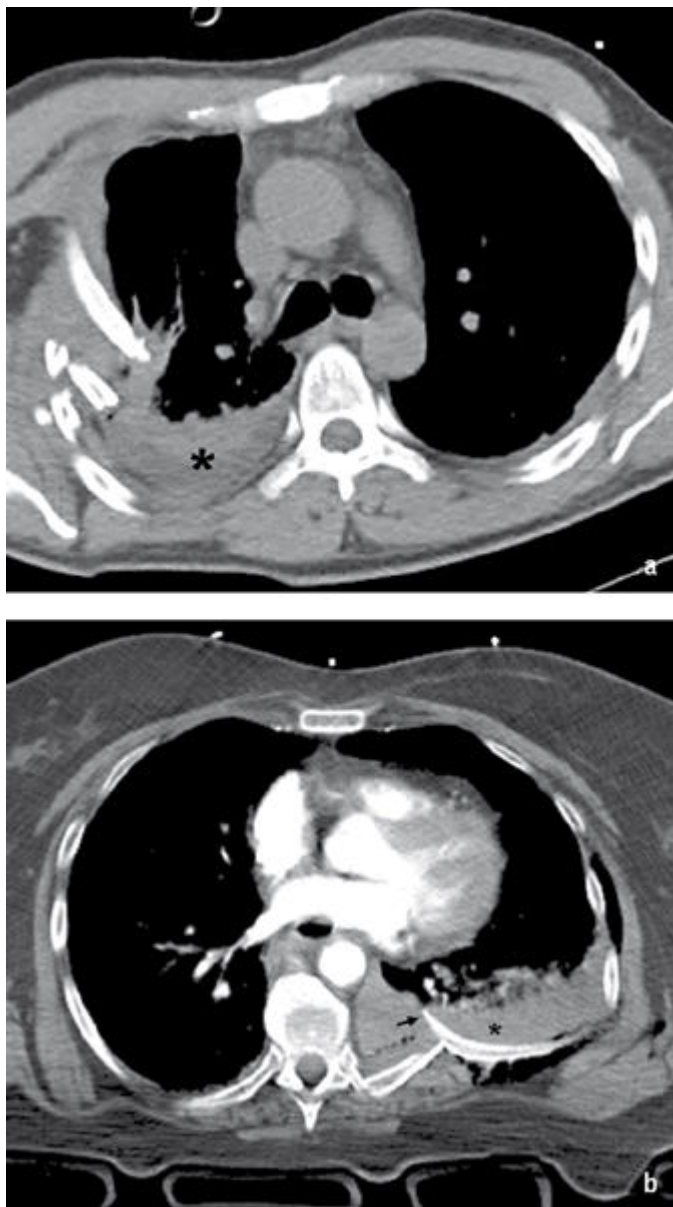


**Fig. 40.1.** Trauma toracico chiuso. (a) TC torace che mostra fratture costali multiple scomposte e pluriframmentate a destra condizionante contusione polmonare omolaterale ed emotorace (asterisco); (b) frattura costale singola sinistra con disallineamento dei monconi in direzione intratoracica (freccia) con conseguente lacerocontusione polmonare ed emotorace consensuale (asterisco).

La frattura costale si può verificare anche lontano dal punto in cui agisce il trauma (fratture dell'arco costale laterale nei traumi compressivi sull'asse antero-posteriore); in tal caso, si lede dapprima il tavolato esterno e poi quello interno delle coste, con esposizione dei

monconi verso l'esterno della parete toracica (*meccanismo indiretto*). Se la forza del trauma agisce lateralmente alla parete toracica (direzione latero-laterale), le fratture costali possono verificarsi in due punti della stessa costa, distanti dal punto di impatto. La frattura costale può essere inoltre a tutto spessore, *completa*, oppure interessare un solo tavolato (esterno o interno) e si definisce in tal caso *incompleta*; può inoltre essere composta se i monconi sono allineati lungo la rima di frattura, oppure scomposta se i monconi non sono allineati.

Quando l'energia del trauma è stata molto importante e ha colpito una vasta superficie del torace si possono verificare fratture in due punti di più coste contigue e ciò determina la formazione del **lembo parietale** o **volet costale** (Fig. 40.2). In tal caso il lembo parietale non è più solidale con il resto della parete toracica (Fig. 40.3) e contribuisce in modo significativo a determinare insufficienza respiratoria per alterazione della meccanica. Il lembo parietale può essere *fisso*, se i monconi costali sono allineati tra loro, o *mobile*, se durante gli atti del respiro assume un movimento paradossale. In tal caso, durante l'inspirazione il lembo viene attratto verso il cavo pleurico dalla pressione intrapleurica negativa, mentre durante l'espirazione è spinto verso l'esterno, inversamente al resto della parete toracica; ciò provoca il cosiddetto **respiro paradossale** (Fig. 40.3). Il lembo parietale mobile è prevalentemente laterale e, meno frequentemente, posteriore per l'azione protettiva esercitata dalla scapola. Il lembo parietale anteriore, caratterizzato da fratture costali bilateralmente allo sterno, rappresenta la condizione più grave. Il lembo toracico mobile è presente nel 10% circa dei traumi del torace e il volet costale rappresenta una situazione generalmente grave, associata a mortalità non trascurabile di circa il 15%. La diagnosi è clinica e durante l'esame obiettivo, all'ispezione del torace, si rileva la presenza del respiro paradossale.

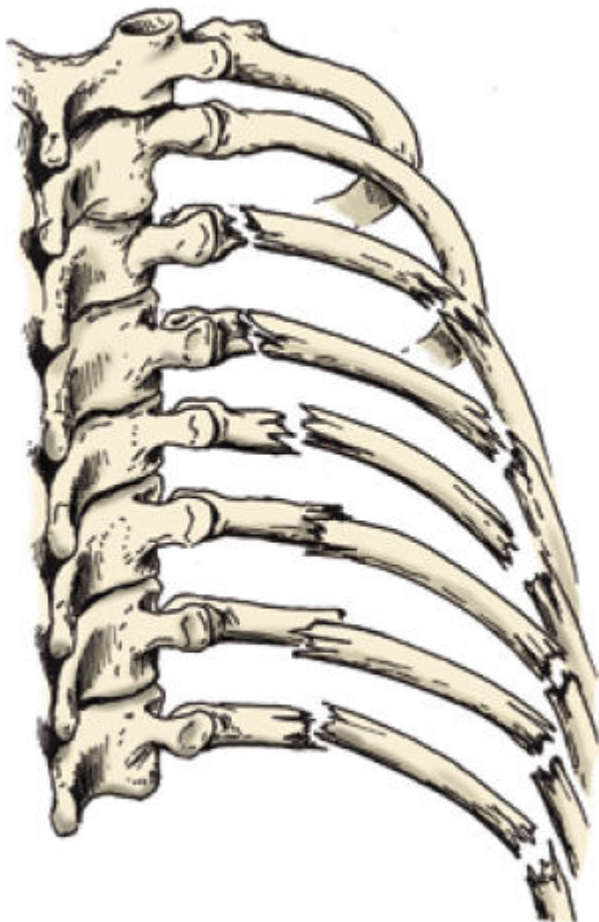


**Fig. 40.2.** Fratture costali segmentarie multiple (in più punti) condizionanti un lembo mobile (volet toracico).

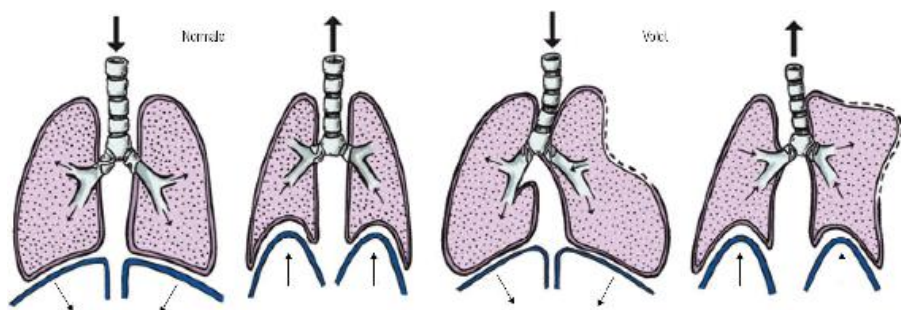


**Fig. 40.3.** Alterazioni dinamico-funzionali che caratterizzano il respiro paradossale nel volet toracico.

Alle fratture costali, in particolare quelle con dislocazione dei monconi, si associano spesso complicanze. Quelle più ricorrenti sono

concomitanti lesioni della pleura che determinano **pneumotorace secondario** (Fig. 40.4) e concomitanti lesioni dei vasi intercostali con conseguente **emotorace** (Fig. 40.5). Tali complicanze aggravano l'insufficienza respiratoria.



**Fig. 40.4** Rx torace, proiezione antero-posteriore. Trauma toracico chiuso condizionante fratture costali multiple a destra (asterischi), ampia falda di pneumotorace (freccie bianche) e livello idroaereo da verosimile emotorace omolaterale (freccie nere).

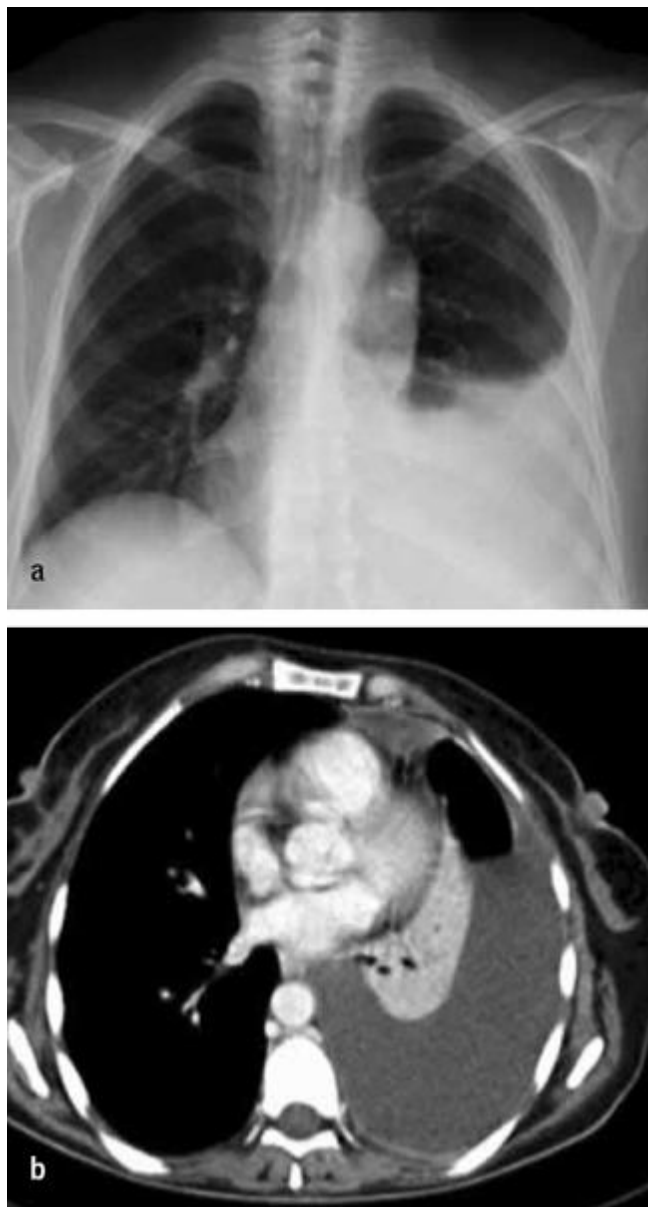


**Fig. 40.5** Trauma toracico chiuso. (a) La radiografia del torace documenta importante versamento pleurico sinistro sospetto per emotorace; (b) TC del torace: emotorace sinistro post-traumatico.

Altra frequente complicanza è rappresentata dall'*enfisema sottocutaneo*, dovuto al passaggio di aria, fuoriuscita dal polmone lesionato, nei tessuti molli della parete toracica. Questo è caratterizzato, all'ispezione, dalla presenza di gonfiore a livello della parete toracica, del collo e del volto e alla palpazione dal tipico crepitio come di

schiacciamento della neve fresca (Fig. 40.6). Tardivamente possono insorgere complicanze infettive sia a livello delle lesioni della parete sia a carico del parenchima polmonare, come la *polmonite*.

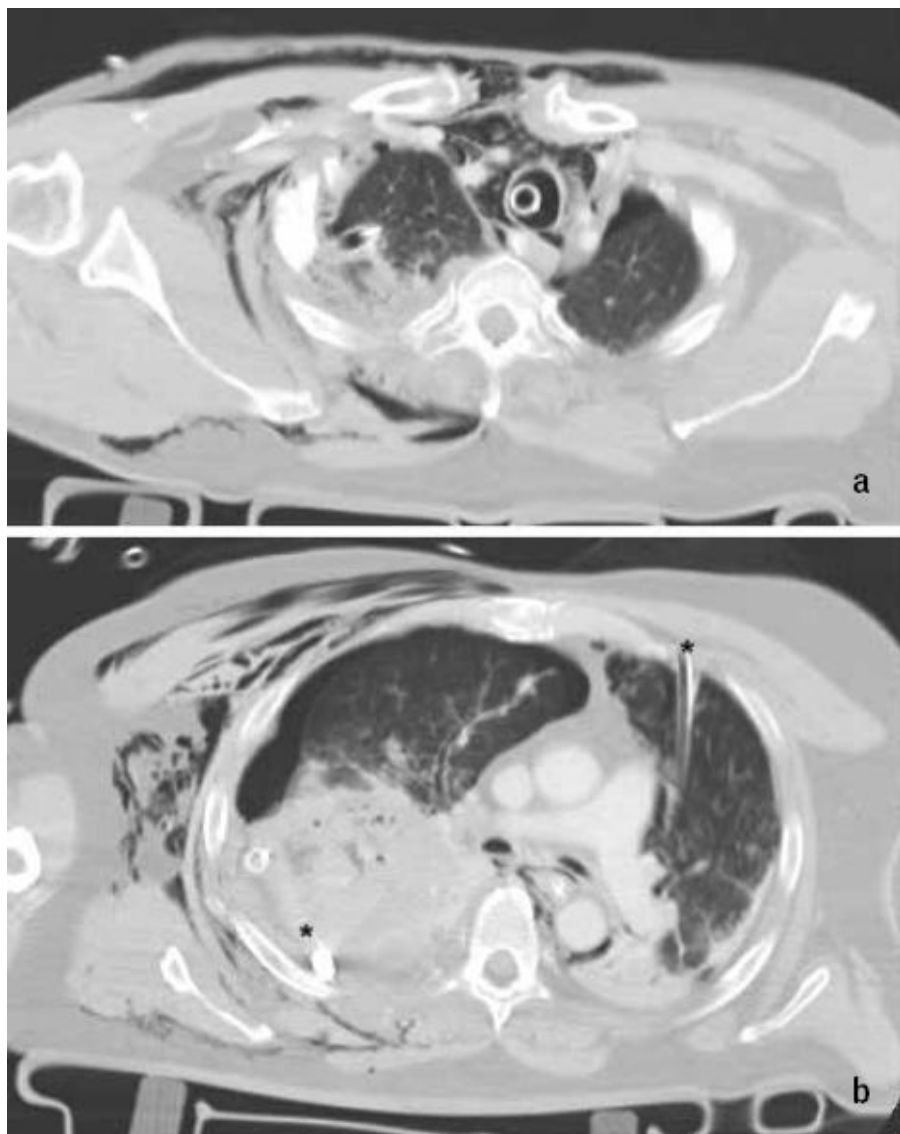


**Fig. 40.6** Grave trauma toracico chiuso del torace. La TC del torace mostra enfisema mediastinico esteso al collo e alla parete toracica destra (a) ed estesa contusione polmonare destra (b). Pneumotorace bilaterale. Drenaggi pleurici bilaterali (asterischi).

#### **Quadro clinico**

Il **dolore** rappresenta il sintomo principale delle fratture costali; è generalmente ben localizzato nella sede delle lesioni e può irradiarsi

lungo il decorso del nervo intercostale sia anteriormente sia posteriormente, aumentando di intensità con gli atti del respiro e con la tosse. All'ispezione possono essere evidenti deformazione della parete toracica, ecchimosi e, in caso di lembo mobile, anche il respiro paradossale.

In caso di lembo parietale mobile la sintomatologia è più importante; oltre al dolore determinato dalle numerose fratture costali, il paziente può presentare deficit della funzione respiratoria, fino all'ipossia; nella fase evolutiva inoltre può sopraggiungere dapprima atelettasia polmonare, quindi la polmonite a complicare gravemente il decorso; tali complicanze sono favorite dal ristagno delle secrezioni bronchiali dovute in parte al respiro antalgico superficiale e in parte alla mancanza della tosse, inibita dalla sintomatologia dolorosa toracica.

### **Diagnosi**

La *radiografia standard del torace* rappresenta l'esame radiologico di prima istanza per la valutazione delle fratture costali (Fig. 40.4). In taluni casi trova utilità anche la *radiografia dell'emitorace*, ovvero "mirata" alle coste interessate dal trauma; quest'ultimo esame può diagnosticare fratture costali non evidenziabili alla radiografia standard del torace. L'esame di secondo livello è costituito dalla *TC del torace* che, oltre a diagnosticare sede e gravità delle fratture, può evidenziare anche eventuali lesioni associate, quali quelle che possono coinvolgere il parenchima polmonare, il cavo pleurico, l'albero tracheo-bronchiale, il mediastino e il diaframma (Fig. 40.1). Nei traumi toracici complessi, di significativa entità clinica e che interessano altri distretti anatomici (cranio, addome, arti), la TC del torace viene effettuata di solito in prima istanza.

Un'altra indagine che viene eseguita a seguito di trauma del torace può essere l'*ecografia toracica*, la quale permette di evidenziare l'eventuale presenza di pneumotorace o di versamento pleurico, che nel caso del paziente traumatizzato toracico è verosimilmente di natura ematica. L'esame ecografico in questi casi consente la diagnosi precoce, e quindi di effettuare un trattamento tempestivo come il posizionamento di un drenaggio pleurico ancor prima di sottoporre il paziente alla TC del torace. L'ecografia della parete toracica va sempre estesa all'addome superiore in presenza di fratture costali delle arcate più basse (dalla VI alla XII), per verificare l'eventuale presenza di lesioni a carico degli organi parenchimatosi addominali quali fegato, milza e reni, che sono prossimi a queste coste.

### **Terapia**

La frattura costale singola e composta non prevede un intervento chirurgico, così come quelle multiple, se composte e se non associate a lesioni intratoraciche più



gravi. La terapia chirurgica è riservata ai pazienti con fratture costali scomposte, con monconi aggettanti nel cavo pleurico o esposti verso l'esterno del torace o che determinano un'instabilità respiratoria o che potrebbero causare lesioni immediate o tardive ad altri organi (polmone, milza, fegato, aorta discendente, reni).

Conservativo è anche il trattamento del lembo mobile in assenza di compromissione grave della funzione respiratoria; il trattamento conservativo si può effettuare applicando una fasciatura al torace che limiti i movimenti paradossi a esso correlati.

L'intervento chirurgico di stabilizzazione costale prevede il riallineamento dei monconi ossei fratturati e l'eventuale rimozione di frammenti ossei migrati. Il riallineamento dei monconi può essere ottenuto anche mediante l'ausilio di sistemi protesici metallici posizionati allo scopo di ricostruire l'arco costale e ristabilire la solidità della gabbia toracica. In taluni casi, quando vi sia significativa perdita di sostanza, come nei traumi toracici più complessi, per la ricostruzione della parete toracica possono essere utilizzati materiali protesici (sia metallici sia costituiti da reti biocompatibili).

## **Fratture sternali**

Le fratture sternali sono meno frequenti di quelle costali e occorrono per meccanismo diretto, più frequentemente a causa di incidenti automobilistici (urto del torace contro il volante o per tensione della cintura di sicurezza). La frattura sternale può essere *composta* quando interessa un solo tavolato (interno o esterno), oppure *scomposta* quando interessa entrambi i tavolati a tutto spessore, con sovrapposizione dei monconi (Fig. 40.7). Talora si associa anche la frattura della clavicola, soprattutto nei traumi da cintura di sicurezza.



**Fig. 40.7.** Radiografia dello sterno, proiezione laterale: frattura sternale scomposta.

Poco frequenti sono le complicanze delle fratture sternali sugli organi mediastinici, assai gravi se, conseguenti a gravi traumi toracici da schiacciamento, interessano il pericardio o il cuore.

#### ***Quadro clinico***

La sintomatologia delle fratture sternali è caratterizzata da dolore localizzato nel punto di frattura, esacerbato dalla digitopressione in tale sede, dove è possibile anche apprezzare una tumefazione o uno “scalino”. Possono concomitare ecchimosi ed escoriazioni a livello della cute sovrastante.

#### ***Diagnosi***

La diagnosi si ottiene con *radiografia del torace in duplice proiezione* (in particolare ben si evidenzia nella proiezione latero-laterale) ([Fig. 40.7](#)). L'indagine radiografica consente di evidenziare anche eventuali

ematomi mediastinici, posteriormente allo sterno. Inoltre la radiografia standard del torace permette una prima valutazione del profilo dei due emidiaframmi nel sospetto di lesioni diaframmatiche post-traumatiche, cui può associarsi erniazione intratoracica dei visceri addominali (prevalentemente nei traumi addominali alti con meccanismo da compressione/schiacciamento).

L'esame di secondo livello, nel sospetto di lesioni associate a organi mediastinici, è la *TC del torace*. In presenza di anomalie elettrocardiografiche nel paziente con frattura sternale è indicata l'esecuzione di ecocardiogramma per escludere ripercussioni sulla dinamica cardiaca. L'esito delle fratture sternali è favorevole; talora possono esitare pseudoartrosi per incompleta sintesi del callo osseo. Tale complicanza è caratterizzata da dolore cronico e dalla persistenza dei movimenti dei due monconi.

### ***Terapia***

La terapia delle fratture sternali è solitamente conservativa; la chirurgia è riservata ai casi più complessi nei quali sono richiesti la stabilizzazione della parete toracica e il riallineamento dei monconi per evitare successive lesioni mediastiniche. La stabilizzazione chirurgica è richiesta anche nei casi di lembo toracico anteriore.

## **Lesioni endotoraciche**

---

Nel trauma toracico di grado moderato-severo possono essere presenti lesioni a carico degli organi intratoracici quali polmoni, trachea, bronchi e organi mediastinici. Tali lesioni possono verificarsi anche in assenza di fratture costali, soprattutto nei traumi che riconoscono un meccanismo da compressione/schiacciamento.

### **Commozione toracica**

#### ***Quadro clinico***

Generalmente è causata da traumi da precipitazione o da schiacciamento con improvvisa decelerazione. Questo meccanismo patogenetico comporta la **commozione toracica**, grave quadro di shock (polso debole e frequente, pallore, respiro superficiale, fame d'aria, ipotensione e midriasi). Se il meccanismo patogenetico del trauma toracico è rappresentato da una **compressione toracica** si verifica un aumento della pressione all'interno del torace, che determina reflusso di sangue verso la vena cava superiore con l'instaurarsi di un flusso "retrogrado" con rilievo di ecchimosi al volto (facies ecchimotica di Perthers), colorazione bluastra (cianosi), emorragie congiuntivali e protrusione dei bulbi oculari.

### **Diagnosi**

La diagnosi di commozione toracica è clinica e supportata dall'assenza di lesioni a carico degli organi intratoracici.

### **Terapia**

La terapia è farmacologica, antishock. La prognosi è fondamentalmente buona.

### **Contusione polmonare**

La contusione polmonare è un'evenienza molto comune nei traumi del torace e può interessare un solo lobo, senza limiti distrettuali evidenti, o più lobi, ma può anche essere bilaterale (da contraccolpo). Si caratterizza per la rottura dei capillari polmonari e degli alveoli con conseguente infarcimento emorragico intraparenchimale, destinato a formare un **ematoma polmonare** associato a edema perilesionale (Fig. 40.8).

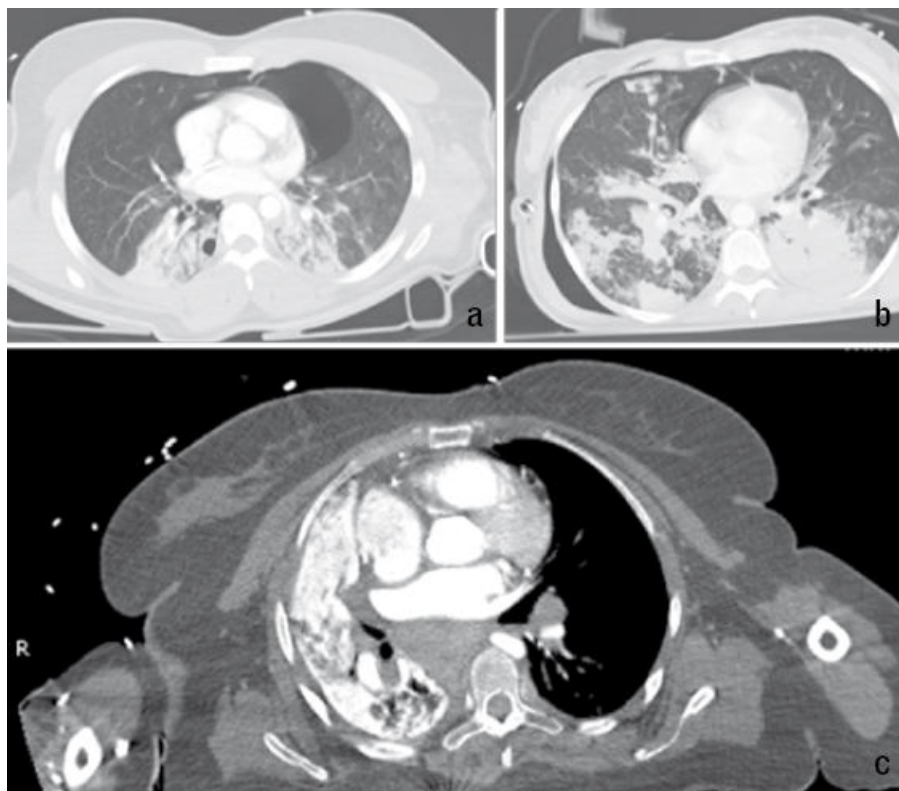


**Fig. 40.8.** TC del torace in trauma contusivo toracico. (a) Contusione polmonare bilaterale da trauma da schiacciamento, pneumotorace sinistro consensuale e pneumatocele destro; (b) contusione polmonare bilaterale maggiore a sinistra condizionante enfisema della parete toracica destra; (c) grave trauma chiuso del torace condizionante contusione polmonare a carico di tutto il polmone destro con

attrazione del mediastino omolateralmente; ematoma del mediastino posteriore; aorta discendente poco distesa come da shock ipovolemico.

Meno frequentemente, a seguito di un grave trauma contusivo, può instaurarsi uno pneumatocele. Quest'ultimo è costituito dall'intrappolamento di aria derivante dalla lacerazione di una piccola via aerea con conseguente formazione di una cavità cistica intraparenchimale.

### ***Quadro clinico***

L'ematoma polmonare nei traumi toracici di lieve entità, soprattutto in assenza di lesioni parietali, può decorrere in modo asintomatico. Il riscontro in tali casi è radiografico o mediante TC del torace. Clinicamente, alla contusione polmonare si associa espettorazione di muco striato di sangue (emoftoe). Possono essere presenti inoltre dispnea e ipossia, il cui grado è variabile in relazione all'estensione della contusione polmonare.

La contusione polmonare evolve con progressivo peggioramento clinico-radiologico nelle 48-72 ore successive al trauma, portando talora il paziente a grave insufficienza respiratoria, tale da necessitare di assistenza ventilatoria meccanica.

### ***Diagnosi***

La diagnosi è di regola radiologica; la *radiografia del torace* documenta una o più opacità parenchimali, di forma ovalare-rotondeggiante, confermate dalla *TC del torace*. Tali esami strumentali sono utili anche nel monitorare l'evoluzione della contusione stessa nel tempo. La diagnosi differenziale va posta con le polmoniti. È necessario valutare l'ossigenazione del paziente mediante saturimetria periferica ed emogasanalisi arteriosa.

### ***Terapia***

La terapia della contusione polmonare è di tipo conservativo poiché tendenzialmente evolve con risoluzione spontanea. Utili sono l'ossigenoterapia associata a fisioterapia respiratoria ed eventualmente ad antibioticoterapia. Se l'insufficienza respiratoria è grave oppure rende il paziente instabile, a causa delle vaste aree di parenchima polmonare coinvolto, può essere necessaria la ventilazione meccanica.

## **Lesioni pleuriche e lacerazioni polmonari**

### ***Quadro clinico***

Sono determinate solitamente da monconi costali fluttuanti all'interno del cavo pleurico e determinano pneumotorace, cui può associarsi emotorace. La sintomatologia è caratterizzata da dolore localizzato

alla parete toracica, dispnea di grado variabile e talvolta da tosse stizzosa. Raramente lo pneumotorace diventa iperteso, con conseguente necessità di una decompressione urgente mediante drenaggio del cavo pleurico.

### **Diagnosi**

La diagnosi è radiologica (radiografia e TC del torace).

### **Terapia**

La terapia consiste nel posizionamento di drenaggio pleurico, che consente l'evacuazione dell'aria e dell'emotorace raccolti all'interno del cavo pleurico. Nei casi di lacerazioni estese del parenchima polmonare o di emotorace rifornito è indicato un intervento chirurgico urgente per ottenere il controllo dell'aerostasi e dell'emostasi.

## **Emo-pneumotorace**

Frequente nei traumi toracici è l'*emo-pneumotorace* (Fig. 40.5), caratterizzato da raccolta di aria e sangue nel cavo pleurico. Può determinare un quadro clinico grave se la raccolta ematica è massiva e se essa continua a essere rifornita dalla lesione vascolare che lo determina (lesioni di vasi intraparenchimali polmonari, lesioni vascolari dei vasi mammari, intercostali, più raramente dell'ilo polmonare e dei grossi vasi mediastinici).

L'anemizzazione, rilevabile all'esame emocromocitometrico, può essere più o meno grave; valori di emoglobina  $< 7$  g/dL possono portare il paziente a shock emorragico.

### **Quadro clinico**

Il sintomo principale è rappresentato dalla *dispnea*, il cui grado varia a seconda dell'entità dell'emo-pneumotorace stesso. Possono essere associati *enfisema sottocutaneo*, se le perdite aeree sono importanti, e meno frequentemente tosse, per stiramento bronchiale.

### **Diagnosi**

La diagnosi è strumentale e laboratoristica. La radiografia del torace documenta la presenza di opacità più o meno estesa in relazione all'entità del versamento ematico, la presenza di eventuali fratture costali, nonché l'eventuale pneumotorace associato. La TC del torace conferma tutte le situazioni precedenti definendole con maggiore accuratezza o ne evidenzia altre non documentate alla radiografia standard. Utile, nelle fasi di urgenza, anche un'ecografia toracica. L'esame emocromocitometrico documenterà un calo del valore dell'emoglobina in relazione all'entità dell'emotorace.

Il primo atto terapeutico in caso di emo-pneumotorace è il *drenaggio del cavo pleurico* che consente l'evacuazione di aria e sangue in esso accumulato. Il drenaggio del cavo pleurico, ottenuto posizionando un tubo toracostomico in esso, fornisce importanti indicazioni sulla situazione intratoracica ovvero se il sanguinamento o la perdita aerea è rifornita. L'intervento chirurgico è riservato ai pazienti in cui non si ha risoluzione spontanea o nei casi di sanguinamento massivo con evoluzione verso lo shock emorragico per i quali è richiesto un intervento chirurgico di emostasi immediata con approccio di solito toracotomico.

Quando si presenta la condizione detta di *emotorace ritenuto*, cioè quando a distanza di alcuni giorni dal trauma persistono nel cavo pleurico coaguli e versamento ematico, è necessario sottoporre il paziente a intervento chirurgico di toilette del cavo pleurico, mediante approccio toracoscopico o toracotomico, al fine di prevenire ulteriori complicanze, quali il fibrotorace o l'empiema.

### Rottura tracheo-bronchiale

Le lesioni tracheo-bronchiali nei traumi toracici sono poco frequenti e conseguono prevalentemente a traumi toracici chiusi, generalmente gravi traumi compressivi (meccanismo indiretto). Le lesioni da trauma toracico aperto (lesione da accoltellamento o da proiettile) sono meno frequenti (meccanismo diretto), rarissime sono le lesioni tracheali iatrogene in corso di intubazione oro-tracheale, soprattutto in condizioni di emergenza.

Il meccanismo patogenetico che ne è alla base è la brusca decelerazione che il torace subisce nel momento dell'impatto, la quale porta a una lacerazione dell'albero tracheo-bronchiale a livello dei punti di fissità dello stesso (i punti di fissità sono due: origine dei bronchi principali e il primo tratto tracheale a livello del passaggio laringo-tracheale). In tal caso la lesione sarà causata da stiramento o da contraccolpo (il meccanismo è indiretto). La lacerazione può essere esacerbata da un concomitante significativo aumento della pressione all'interno della via aerea se al momento del trauma la glottide è chiusa. I traumi penetranti determineranno una lesione tracheo-bronchiale per il meccanismo diretto.

Macroscopicamente tali lesioni sono di grado e dimensioni variabili (semplice contusione, lacerazione della pars membranacea superficiale o a tutto spessore, fino alla rottura circonferenziale). Possono determinare un *enfisema mediastinico* (raccolta di aria in mediastino) dovuto al passaggio di aria nello spazio mediastinico con gli atti respiratori. A seconda del livello in cui si verifica la lesione può coesistere *pneumotorace* per passaggio di aria nel cavo pleurico. Lo pneumomediastino può essere modesto, ma in taluni casi può estendersi al collo. Vanno menzionate anche le lesioni iatrogene della trachea e dei bronchi che conseguono a interventi chirurgici di chirurgia polmonare, esofagea o cardiaca e le lesioni tracheali dovute

a manovre di intubazione orotracheali che sono rare.

### **Quadro clinico**

La clinica delle lesioni tracheali è variabile; vi può essere una prima fase asintomatica per cui la diagnosi è occasionale nel corso di esami radiografici che documentano la presenza di enfisema mediastinico. Il sintomo principale è rappresentato dall'*emottisi*, in relazione all'estensione della lesione. Possono associarsi rinolalia, dispnea e i sintomi della mediastinite, complicanza infettiva talora grave. Segni tardivi possono essere quelli conseguenti a polmoniti ostruttive che potrebbero complicare il decorso a causa del ristagno di coaguli ematici. Altri sintomi e segni sono legati alla concomitante presenza dello pneumomediastino che determinerà faringodinia, enfisema sottocutaneo rilevabile obiettivamente alla regione alta del torace, al collo, al volto e al tronco. Se coesiste pneumotorace si potranno rilevare anche i sintomi a esso correlati.

Il quadro clinico può evolvere anche rapidamente sia verso l'insufficienza respiratoria acuta sia verso lo shock settico.

### **Diagnosi**

La diagnosi di lesione tracheo-bronchiale si ottiene con lo studio radiologico del torace (*radiografia e TC del torace*) che evidenzia l'enfisema mediastinico e talora anche la lesione come soluzione di continuo della parete; l'esame principale, è rappresentato dalla *fibro-tracheo-broncoscopia*, la quale consente di individuare con precisione il sito della lesione e di valutarne dimensioni, estensione, margini e profondità della stessa nei piani sottostanti.

### **Terapia**

La terapia delle lacerazioni tracheo-bronchiali è in prima istanza conservativa. La chirurgia è riservata ai casi in cui le lesioni siano di cospicua entità, a tutto spessore, con coinvolgimento delle strutture circostanti (per es. esofago) e se concomita instabilità respiratoria del paziente. L'intervento chirurgico consiste nella sutura della breccia causata dal trauma o in interventi di resezione-anastomosi, soprattutto per lesioni più gravi localizzate a livello di trachea o dei bronchi principali.

Nei casi di lesioni di piccole entità, per lo più limitate alla mucosa e alla sottomucosa, l'intubazione orotracheale del paziente, con estremità del tubo tracheale collocato distalmente alla lesione, contribuisce alla guarigione della lacerazione attraverso processi cicatriziali in 7-15 giorni. Per il trattamento dell'enfisema sottocutaneo, che va incontro a lento riassorbimento qualora si interrompa il rifornimento aereo, può essere utile l'infissione di numerosi piccoli aghi (23-26 G) nel tessuto sottocutaneo della regione interessata da enfisema, al fine di favorire la fuoriuscita dell'aria localizzata nel sottocute.



## Lesioni diaframmatiche

---

Le rotture diaframmatiche post-traumatiche sono un evento raro; tuttavia, negli ultimi decenni, l'aumento dei traumi stradali e degli infortuni sul lavoro ha portato a un loro incremento. Ricorrono in una percentuale variabile (1-7%) nei traumi toraco-addominali maggiori e in misura maggiore (10-15%) nei traumi toracici aperti (penetranti); tuttavia tali valori sono sottostimati poiché parte delle lesioni diaframmatiche possono non essere diagnosticate al momento del trauma, ma a distanza dall'evento traumatico (15% diagnosi tardiva). Alla lesione diaframmatica si può associare un'erniazione dei visceri addominali in torace nel 10% dei casi.

Tra i meccanismi patogenetici, oltre ai traumi della strada e ai traumi del lavoro, vanno menzionate le ferite penetranti (da arma da taglio o da arma da fuoco) e meno frequentemente le lesioni iatrogene (inserzione di drenaggio pleurico, chirurgia addominale alta, chirurgia esofagea).

Colpisce prevalentemente il sesso maschile (80%) e, nei casi in cui concomita erniazione dei visceri addominali in torace, tale evenienza si verifica prevalentemente a sinistra per la presenza "protettiva" a destra del fegato.

La lesione del diaframma deve essere sempre sospettata nei traumi toraco-addominali gravi, in particolare in quelli con meccanismo da compressione e schiacciamento. La mortalità è elevata quando a essa si associano lesioni ad altri organi, come fegato, milza, vene sovraepatiche, vena cava inferiore. Al contrario la mortalità è bassa nei casi di lesioni isolate e di piccole entità.

Da un punto di vista eziopatogenetico, è riconosciuto un **meccanismo diretto** e uno **indiretto**:

- nel primo caso il diaframma viene lesionato direttamente dall'agente penetrante e per questo concomita sempre una ferita aperta (prevalentemente ai quadranti alti dell'addome o all'emitorace colpito). In tali casi si associano lesioni ad altri organi e la diagnosi è precoce; tra i meccanismi di lesione diretta vengono annoverate le lesioni diaframmatiche in seguito a fratture penetranti delle ultime coste, soprattutto nei soggetti anziani;
- nel caso del meccanismo indiretto, la lesione del diaframma è causata da un repentino aumento della pressione endoaddominale, la cui entità dipende dalla fase dell'atto respiratorio al momento del trauma che ne costituisce un fattore favorente.

Da un punto di vista anatomico, le lesioni a carico del diaframma possono interessare la zona centrale o periferica. Le lesioni vanno dalla contusione (a evoluzione favorevole), alla fissurazione, alla

rottura fino alle disinserzioni freno-costali.

Le lacerazioni diaframmatiche possono causare emorragia sia nel cavo pleurico sia in quello addominale (**emotorace** o **emoperitoneo**), nonché l'**ernia diaframmatica post-traumatica**, ossia il passaggio di visceri dalla cavità addominale in cavo pleurico. I visceri che più frequentemente erniano in torace sono colon, stomaco, milza, più raramente intestino tenue, pancreas e duodeno (a sinistra) e porzioni di fegato (a destra) (**Fig. 40.9**). In una percentuale di casi non trascurabile, l'ernia diaframmatica post-traumatica è diagnosticata tardivamente, talora anche a distanza di anni dall'evento traumatico. In questi casi la diagnosi è occasionale o guidata dall'insorgenza di sintomi non specifici oppure legati alla sofferenza degli organi erniati. L'erniazione in cavo pleurico dei visceri addominali attraverso una breccia diaframmatica è favorita dal gradiente pressorio tra le due cavità, positiva quella addominale, negativa quella intrapleurica.



**Fig. 40.9.** Ernìa diaframmatica post-traumatica. Immagini TC toraco-addominale (scansioni coronali). (a) Erniazione parziale di fegato (IV segmento) attraverso lesione post-traumatica del diaframma (inveterata); (b) erniazione intratoracica sinistra di stomaco e omento condizionante collasso completo del parenchima polmonare omolaterale attraverso ampia breccia diaframmatica post-traumatica.

### **Quadro clinico**

La rottura o lacerazione del diaframma può clinicamente decorrere in modo asintomatico, se è di lieve entità. Nei pazienti politraumatizzati gravi, nei quali concomitano lesioni ad altri organi o apparati, i sintomi possono essere *aspecifici* (di tipo viscerale o scheletrico); in tali casi può intervenire lo shock. I sintomi più specifici sono: dolore frenico, singhiozzo, eruttazioni, tosse, vomito (se è presente erniazione di visceri addominali). Possono comparire dispnea, cianosi, ipertensione cavale, alterazione dell'alvo sino all'occlusione

intestinale, in seguito al progressivo aumento dell'ernia diaframmatica. Possono essere presenti, inoltre, i sintomi legati a complicanze a carico dei visceri erniati, quali strozzamento, volvolo, infarto intestinale ed emorragie.

### ***Diagnosi***

La diagnosi si ottiene mediante esami radiologici (radiografia del torace, TC e RM del torace, esami contrastografici del tubo gastroenterico) che documentano l'alterazione del profilo diaframmatico e l'eventuale migrazione di visceri addominali in torace associati alla lesione. In caso di erniazione intratoracica dello stomaco può essere di aiuto per la diagnosi il posizionamento di sondino nasogastrico che, essendo radiopaco, evidenzia il dislocamento dello stomaco in torace anche con esame radiografico standard.

La diagnosi differenziale va posta, tramite radiografia del torace, con l'emotorace post-traumatico o con i versamenti pleurici.

### ***Terapia***

La terapia delle lesioni del diaframma, siano esse precoci o tardive, è chirurgica, così come nei casi di erniazione transdiaframmatica. L'intervento, urgente o differito, consiste nella riparazione della breccia a carico del diaframma, con associato riposizionamento in addome dei visceri eventualmente erniati.

La via di accesso deve essere scelta in base agli esami radiologici; può essere laparotomica o eventualmente laparoscopica (questa tecnica viene utilizzata meno frequentemente nei casi di lesione dell'emidiaframma destro per minore esposizione della cupola diaframmatica in tale lato).

L'intervento può essere effettuato anche per via toracotomica o toracoscopica se si prevedono aderenze tra i visceri addominali erniati e le strutture endotoraciche quali pleura, polmone o pericardio.

Nei casi in cui concomitano lesioni traumatiche gravi a organi o strutture quali fegato, milza, vene sovraepatiche o vena cava inferiore, la riparazione diaframmatica può essere anche procrastinata a un secondo tempo, dopo aver ottenuto la stabilizzazione emodinamica del paziente. Nella riparazione della lesione del diaframma può essere di aiuto il posizionamento di reti protesiche di rinforzo, suture sulla cupola diaframmatica (ne esistono di vari tipi: la più utilizzata è in goretex o politetrafluoroetilene e, recentemente, sono entrate in uso quelle biologiche).

## **Traumi aperti**

Si definiscono traumi aperti del torace quelli in cui si verifica una soluzione di continuo della parete toracica che mette in comunicazione l'ambiente esterno con il cavo pleurico. Sono causati solitamente da armi da taglio, da fuoco o da oggetti penetranti di vario tipo (armi improprie); la gravità del trauma è correlata alla

profondità della lesione e al coinvolgimento degli organi intratoracici (Fig. 40.10). Si reperirà sempre una ferita lacero-contusa, di dimensioni variabili (*ferita penetrante del torace*). Concomita, nella maggior parte dei casi di ferite penetranti, uno *pneumotorace* aperto per lesione della parete coinvolgente la pleura parietale che può evolvere in *emo-pneumotorace* per lesione del parenchima polmonare e di vasi sanguigni (parietali: vasi intercostali e vasi mammari; endotoracici: vasi dell'ilo polmonare e aorta), con quadro clinico più grave.

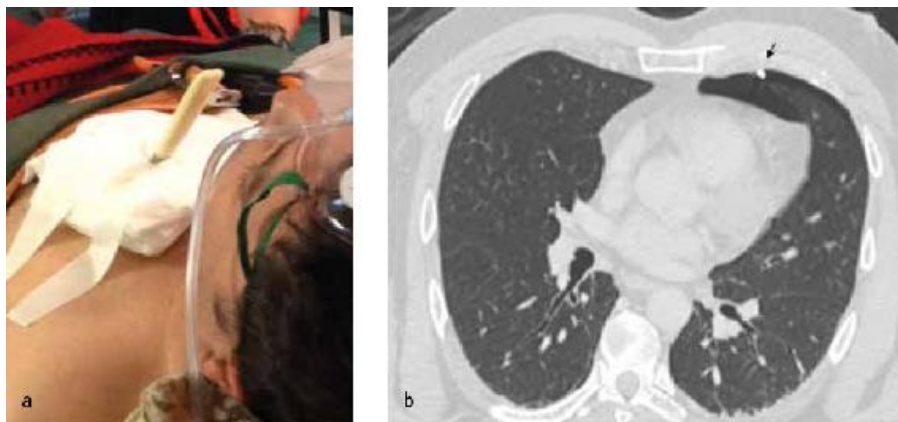


**Fig. 40.10.** (a) Trauma toracico da ferita da arma da taglio (accoltellamento) in cui è ben evidente l'arma (coltello da cucina) conficcato nel torace della vittima; (b) immagine TC del torace in cui si evidenzia la punta del coltello (freccia) nel cavo pleurico sinistro condizionante un minimo pneumotorace consensuale.

### **Sintomi**

La sintomatologia dei traumi aperti del torace è caratterizzata da dolore localizzato al sito della ferita penetrante; la breccia tra cavo pleurico e ambiente esterno determinerà una *ferita soffiante* caratterizzata dal vortice dell'aria che attraversa la ferita stessa, in espirazione e in inspirazione. Saranno evidenti i sintomi legati allo pneumotorace: dispnea, dolore localizzato all'emitorace, tosse che esacerba il dolore. Se concomita emotorace, il paziente può incorrere in anemizzazione anche importante, fino allo shock ipovolemico.

### **Diagnosi**

La diagnosi è sovente agevolata dalla presenza di una o più ferite sulla parete toracica, che guidano il chirurgo anche nella diagnostica delle lesioni associate. Tra gli esami strumentali trovano utilità la *radiografia del torace standard* e la *TC del torace*. L'imaging radiologico, con TC del torace e dell'addome con mezzo di contrasto (se le condizioni cliniche di stabilità emodinamica lo permettono), consente

di quantificare l'entità della lesione e di identificare gli organi e le strutture coinvolte. Inoltre, l'utilizzo del mezzo di contrasto permette di localizzare le eventuali lesioni vascolari (fuoriuscita di mezzo di contrasto dal lume vasale) e guidare il chirurgo nell'intervento di emostasi. Infine le indagini strumentali possono documentare l'eventuale presenza di corpi estranei all'interno del torace e/o dell'addome, quali proiettili, lame ecc.

## ***Terapia***

Nel primo intervento sarà utile ispezionare la ferita, procedere alla toilette della stessa e specillarla per identificarne il tragitto; tale manovra guida nella ricerca di eventuali lesioni associate. È importante, ai fini medico-legali, descrivere accuratamente l'entità della ferita, i margini, la profondità e il decorso del tragitto; se possibile è utile documentare con fotografie la lesione, per facilitare l'espletamento di indagini giudiziarie nel sospetto di una natura delittuosa della lesione. La prognosi è sempre riservata e rimane tale nel percorso diagnostico, terapeutico e fino al recupero/guarigione del paziente.

## **Lettere suggerite**

- Charbit J, Millet I, Maury C et al. Prevalence of large and occult pneumothoraces in patients with severe blunt trauma upon hospital admission: experience of 526 cases in a French level 1 trauma center. *Am J Emerg Med* 2015 Apr 6 [Epub ahead of print]
- Corbacioglu SK, Er E, Aslan S et al. The significance of routine thoracic computed tomography in patients with blunt chest trauma. *Injury* 2015;46:849-53.
- Fair KA, Gordon NT, Barbosa RR et al. Traumatic diaphragmatic injury in the American College of Surgeons National Trauma Data Bank: a new examination of a rare diagnosis. *Am J Surg* 2015;209:864-9.
- Garcia A, Martinez J, Rodriguez J et al. Damage-control techniques in the management of severe lung trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78:45-50.
- Lin HL, Huang WY, Yang C et al. How early should VATS be performed for retained haemothorax in blunt chest trauma? *Injury* 2014;45:1359-64.

# Traumi vascolari

M. Tozzi, M. Bossi, A. Angrisano, A. Gattuso

La patologia traumatica vascolare rappresenta un ambito della chirurgia vascolare strettamente correlato con il momento storico e le condizioni socioeconomiche della popolazione.

Gran parte delle tecniche tutt'oggi utilizzate nella gestione dei traumi trae le sue origini dalla chirurgia bellica, sviluppatasi principalmente durante i conflitti mondiali del secolo scorso e le successive guerre in Vietnam e in Corea.

Il primo a rivoluzionare l'idea del medico durante i conflitti, proponendo una stretta vicinanza fra le truppe al fronte e i medici, fu Michael DeBakey: la sua istituzione dei campi MASH durante la seconda guerra mondiale portò a un'importante riduzione dei tassi di mortalità durante tale conflitto.

Il secondo grande spunto fornito dalle guerre alla chirurgia vascolare è rintracciabile durante la guerra in Vietnam: fino ad allora le lesioni agli arti inferiori erano trattate con la semplice legatura dei vasi, comportando quindi un tasso di amputazione elevatissimo (circa il 70%). L'introduzione, proprio durante questo conflitto, della chirurgia arteriosa ricostruttiva, ha permesso di far calare il tasso di amputazione fino all'8%. Risale sempre alla guerra nel Sud-est asiatico l'istituzione del Vietnam Vascular Registry, ove venivano fedelmente registrati tutti i dati delle procedure mediche attuate durante il conflitto.

Appare quindi ovvio come, mentre in tempo di guerra o in località ancora sede di conflitti bellici le principali cause di trauma vascolare siano da ascrivere a lesioni da arma da fuoco o da arma bianca, nella società occidentale la principale causa di trauma dei vasi sia rappresentata dagli incidenti stradali.

Attualmente, altre possibili cause di trauma vascolare sono

rappresentate da infortuni sul lavoro o da lesioni da arma bianca. Negli Stati Uniti si stima che, ogni anno, circa 35-40 milioni di abitanti accedano ai Dipartimenti di Emergenza in seguito a traumi; di questi, solo lo 0,2-4% presenta un concomitante interessamento vascolare. La popolazione maggiormente colpita è rappresentata da uomini fra i 19 e i 50 anni.

Comunque, nonostante il miglioramento delle tecniche chirurgiche, il trauma vascolare è ancora oggi un'importante causa di mortalità o di disabilità permanente nella popolazione colpita.

## Fisiopatologia e classificazione

Le conseguenze di un trauma dipendono strettamente dal tipo di mezzo che ha provocato il danno e dal meccanismo d'azione intervenuto. La conoscenza di questi due elementi è fondamentale per il chirurgo per poter avere una primaria valutazione su quali potranno essere le conseguenze del trauma e quindi per poter pianificare l'intervento.

Il trauma vascolare viene definito come l'alterazione dello stato anatomico e funzionale di un vaso, con o senza soluzione di continuo, causata dall'azione violenta di un agente fisico.

L'evento che più frequentemente consegue a un trauma vascolare è uno stato emorragico, associato o meno a una condizione di ischemia del territorio vascolarizzato dal vaso coinvolto; ciò detto, le conseguenze di un trauma su un vaso arterioso o venoso dipendono strettamente dal distretto colpito e dal tipo di trauma occorso.

Esistono, specialmente a livello degli arti, sedi maggiormente interessate da lesioni arteriose o venose per la presenza di particolari situazioni anatomiche: le sedi ove l'arteria decorre nelle strette vicinanze di un capo osseo o di un'articolazione sono sicuramente a maggior rischio di sviluppare eventi emorragici o ischemici. È questo il caso dell'arteria femorale superficiale (per il suo stretto rapporto con le metafisi femorali), dell'arteria poplitea (a volte danneggiata nelle lussazioni posteriori del ginocchio) e dell'arteria succlavia (lesionata in conseguenza di lesioni del cingolo scapolare o dell'egresso toracico).

Molto più frequentemente il trauma interessa il versante arterioso dei vasi; il danno venoso tende prevalentemente ad autolimitarsi per la compressione dell'ematoma stesso.

Classicamente i traumi vengono distinti in diretti o indiretti (penetranti o contusivi) (Fig. 41.1): nel primo caso la lesione del vaso avviene direttamente per azione dell'agente traumatico, nel secondo la lesione è conseguente a compressione, brusca decelerazione, lesioni ossee o articolari (cfr. Cap. 40).

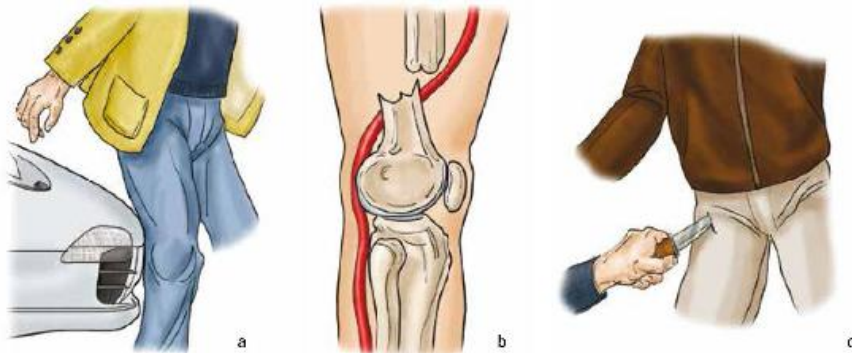


**Fig. 41.1.** Tipi di trauma.

In entrambi i casi, la gravità del danno è conseguente all'energia cinetica trasmessa al tessuto (KE), funzione diretta della massa (M) e della velocità (V).

$$KE = \frac{M \times V^2}{2}$$

I diversi tipi di lesioni arteriose sono convenientemente divisi in cinque gruppi: lacerazione, transezione, contusione, spasmo, fistola artero-venosa.

Lacerazione e transezione rappresentano le lesioni più frequenti, con un'incidenza compresa tra l'85 e il 90% dei casi.

Le lacerazioni sono soluzioni di continuo del tronco venoso o arterioso con perdita più o meno estesa di sostanza; costituiscono senz'altro le lesioni traumatiche più gravi, ponendo difficili problemi di diagnostica e complessi procedimenti per la riparazione chirurgica.

A volte può capitare che la forza dell'agente lesivo provochi lo strappamento vero e proprio di un tronco arterioso o di un ramo collaterale.

La lacerazione si presenta abitualmente con un ematoma pulsante; nel distacco completo invece, oltre all'eventuale ematoma pulsante, sono presenti anche segni di ischemia nel distretto colpito.

Le transezioni sono soluzioni di continuo con perdita della continuità del vaso. Solitamente l'agente lesivo o è animato da un'alta energia cinetica (arma da fuoco) o è caratterizzato da notevole irregolarità della sua struttura (scheggia, frammento osseo).

Nelle transezioni complete il paziente presenta un'emorragia iniziale che solitamente tende a ridursi grazie alla vasocostrizione della tunica



media. Al contrario, nelle transezioni parziali l'effetto emostatico della vasocostrizione è meno efficace e la breccia arteriosa tende a rimanere beante con conseguente persistenza dell'emorragia; nel caso di un trauma penetrante, l'emorragia si sviluppa verso l'esterno; in un trauma chiuso, invece, si crea un ematoma rifornito che tende a comprimere i tessuti circostanti.

Le contusioni rappresentano le classiche lesioni arteriose da trauma chiuso e sono causate dall'applicazione di una forza che solitamente agisce per compressione e genera un danno dei tessuti generalmente distinto in tre gradi di progressiva gravità:

- il primo grado è caratterizzato dalla lacerazione intimale;
- il secondo grado è caratterizzato da lacerazione intimale con interessamento degli strati più interni della media;
- il terzo grado è caratterizzato da lacerazione dell'intima e di tutta la media.

Quando la lacerazione è più profonda (secondo e terzo grado), il flap intimale genera l'occlusione del vaso stesso con conseguente ischemia del territorio irrorato. In conseguenza del trauma si possono verificare torsione, stiramento o compressione del vaso, o una combinazione di queste forze con conseguente rottura dell'intima: questa situazione può dare origine a una porta d'ingresso per una dissezione o occludere completamente il lume del vaso.

Per spasmo arterioso s'intende invece la contrazione delle cellule muscolari lisce della tonaca media del vaso, in assenza di una vera e propria lesione organica: questo tipo di lesione può provocare, soprattutto a livello degli arti, stati ischemici anche gravi.

L'ultimo quadro fisiopatologico conseguente a un trauma è la fistola artero-venosa, creata dalla comunicazione di un vaso arterioso e uno venoso contigui. Il paziente non presenterà quindi un quadro emorragico o un ematoma in espansione: si assisterà invece alla comparsa di un tipico "thrill" all'auscultazione con un fonendoscopio o tramite palpazione del vaso venoso interessato.

I traumi del distretto venoso, come detto in precedenza, tendono ad autolimitarsi; troviamo comunque due tipi di presentazione: la transezione e la lacerazione (Fig. 41.2).

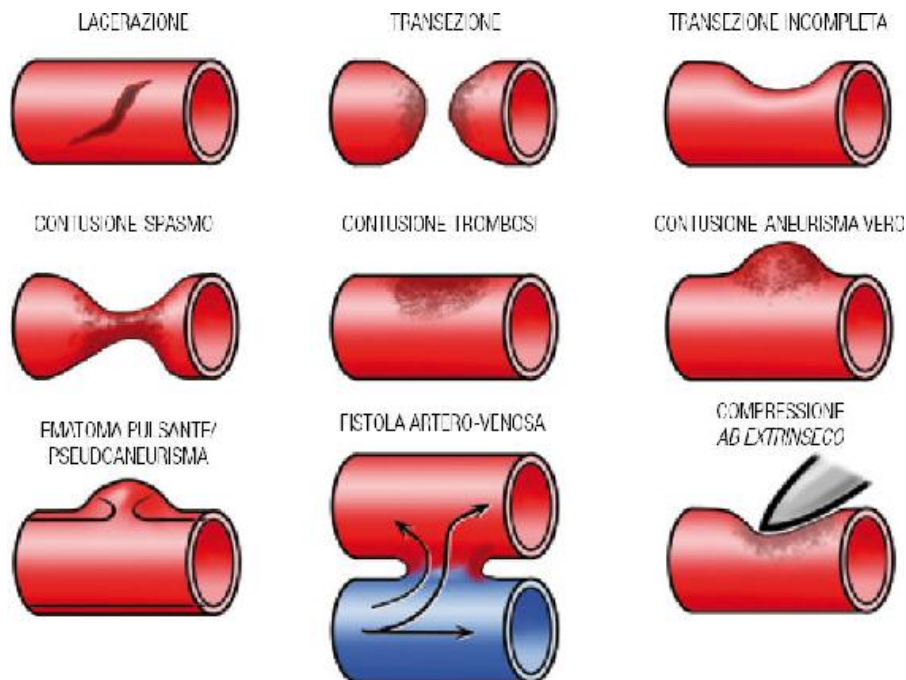


**Fig. 41.2.** Illustrazione dei diversi tipi di trauma vascolare. (Da: Rich NM, Spencer FC: Vascular Trauma. Philadelphia: WB Saunders; 2004, modificata.)

## Diagnosi

“Il tempo”! È attorno a questo cardine che ruota tutta la gestione pre- e intraoperatoria di un paziente politraumatizzato.

Se ai tempi di DeBakey, durante i conflitti bellici, la rapida evacuazione del ferito e il suo trattamento nei MASH hanno permesso una drastica diminuzione della mortalità e delle amputazioni, oggi la possibilità di disporre di strutture attrezzate per la gestione di un trauma complesso (Trauma Center) permette di eseguire una rapida diagnosi e quindi di predisporre un immediato intervento chirurgico, consentendo quindi un'ulteriore riduzione dei tassi di mortalità e disabilità conseguenti a un evento traumatico.

Partendo dal basilare concetto che spesso i traumi vascolari si presentano pauci-asintomatici (in particolar modo le lesioni della vena cava inferiore o le lacerazioni dell'istmo aortico conseguenti a incidenti stradali), l'analisi e la ricostruzione dello scenario del trauma possono indirizzare a un eventuale coinvolgimento dei vasi.

L'esame obiettivo di un paziente traumatizzato rappresenta, come del resto in tutti gli altri ambiti della medicina, un gesto primario e basilare per poter giungere a una corretta diagnosi.

La presenza di ematomi, ferite, lussazioni articolari o fratture ossee può indirizzare verso il sospetto di un coinvolgimento del distretto



La prima fase del trattamento di una lesione arteriosa viene solitamente attuata sul luogo dell'evento traumatico mediante il controllo dell'emorragia (compressione più prossimale al segmento arterioso lesionato o posizionamento di catetere di Foley nelle cavità con sanguinamenti attivi) e la stabilizzazione dei parametri vitali.

Il controllo di un'emorragia risulta di fondamentale importanza per salvaguardare la vita del paziente.

Al di fuori dell'ambito ospedaliero, la metodica che permette di ottenere i migliori risultati in termini di emostasi è la compressione manuale a monte del sito dell'emorragia: evitando quindi di posizionare clamp alla cieca, è possibile evitare di aggravare la situazione provocando ulteriori danni iatrogeni.

In situazioni di estrema necessità, l'utilizzo di tourniquet alla radice dell'arto può agevolare l'arresto del sanguinamento, inficiando però il ritorno venoso e quindi la perfusione complessiva dell'arto.

La terapia delle lesioni vascolari deve mirare alla ricostruzione del segmento arterioso lesionato, provvedendo quindi all'arresto dell'emorragia e alla rivascolarizzazione del territorio ischemico.

Nei pazienti emodinamicamente instabili e con ulteriori lesioni associate (per es. a livello di organi toraco-addominali o con fratture ossee esposte), la riparazione vascolare deve essere la più rapida possibile, per consentire un corretto trattamento anche da parte degli altri specialisti coinvolti.

Le lesioni arteriose inferiori al 50% del vaso vengono solitamente trattate con una sutura diretta; le lesioni superiori al 50%, o con perdita parziale del segmento arterioso, vengono invece riparate con l'interposizione di materiali protesici (siano essi patch o condotti per bypass).

Qualora la ricostruzione arteriosa dovesse diventare particolarmente lunga e impegnativa, il posizionamento di shunt temporanei fra i capi vascolari permette di ripristinare un buon flusso ematico a valle della lesione, consentendo quindi di eseguire quegli interventi in quel momento più utili per la sopravvivenza del paziente, senza però compromettere la vitalità dell'arto lesionato. Solitamente, per la ricostruzione della continuità di un segmento arterioso, si preferisce utilizzare protesi omologhe, quali le vene safene o le vene delle braccia: questi materiali garantiscono una buona pervietà a lungo termine e riducono la possibilità di infezione in campi operatori contaminati per definizione. Qualora fosse necessario utilizzare protesi sintetiche per portare a termine la rivascolarizzazione, il paziente dovrebbe essere sottoposto a un ciclo massimale di terapia antibiotica ad ampio spettro, da sostituire appena possibile con un'antibioticoterapia mirata sulla base dell'antibiogramma dei tamponi colturali.

La terapia chirurgica deve essere ponderata caso per caso ma, in linea generale, una riparazione "open" viene considerata come prima istanza nei traumi aperti, quando risulti necessario eseguire un'esplorazione della ferita o quando vi siano concomitanti lesioni ossee o nervose associate. Nei traumi chiusi, quando non sia interrotta completamente la continuità dell'asse vascolare, le procedure endovascolari hanno, nell'ultimo decennio, rivoluzionato la terapia; la rapidità di trattamento e la minor invasività rendono questa opzione particolarmente utile e risolutiva nel trauma. Le metodiche utilizzate in maniera più frequente sono l'*embolizzazione* e lo *stenting*, che permettono il primo di controllare le emorragie di rami terminali muscolari (per es. emorragie pelviche o retroperitoneali), il secondo di ristabilire il lume nei grossi tronchi arteriosi (per es. pseudoaneurisma dell'istmo dell'aorta) (Figg. 41.3, 41.4, Tab. 41.2).

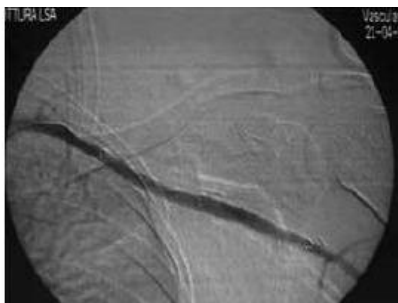
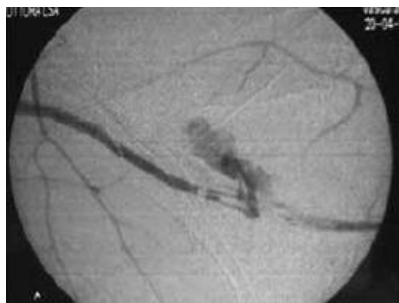


**Fig. 41.3.** Esame endovascolare in succlavia.

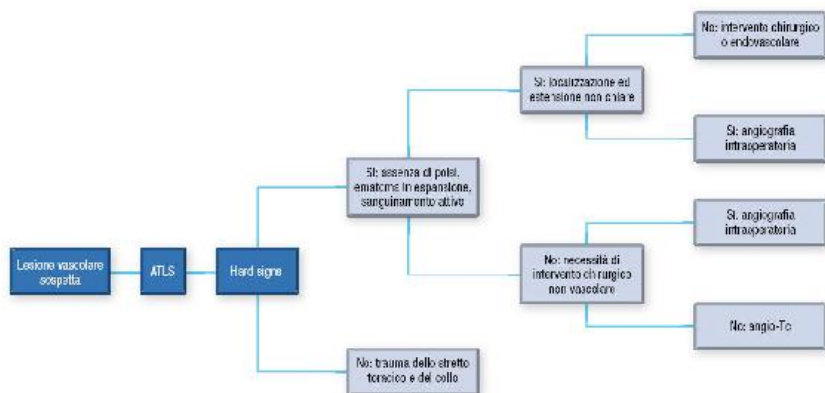


**Fig. 41.4.** Algoritmo per la valutazione in un sospetto trauma vascolare periferico.

**Tab. 41.2.** Sedi di emorragia difficilmente controllabili.

- Lesione carotidea e vertebrale alta
- Lesione arteriosa e venosa ascellare
- Vena cava inferiore intratoracica
- Aorta addominale prossimale
- Vena cava inferiore sovrenale
- Vene pelviche

Per **damage control** s'intende quella strategia chirurgica su cui si basa la gestione del trauma multiviscerale: il primo approccio mira al controllo delle lesioni potenzialmente vitali per il paziente, dilazionando in un secondo tempo, una volta stabilizzati i parametri vitali, gli interventi ricostruttivi definitivi.

L'applicazione del concetto di damage control al trauma vascolare permette di dividere l'approccio terapeutico in due categorie: semplice e complesso. La legatura, la sutura laterale e lo shunt temporaneo rappresentano gesti semplici e veloci che possono essere eseguiti anche in presenza di instabilità dei parametri vitali del paziente, mentre la ricostruzione mediante patch, bypass o innesti deve essere eseguita una volta stabilizzato il paziente.

La lesione vascolare arteriosa del collo non solo può causare la morte del paziente per emorragia, ma la possibile trombosi o embolia da flap di dissecazione può provocare stroke fatali o disabilità motoria permanente del paziente.

I vasi sanguigni rappresentano le strutture più frequentemente coinvolte nel caso di traumi penetranti a livello cervicale. Il tasso di mortalità, qualora sia coinvolta la carotide comune, raggiunge il 20% con un 28% di complicanze di tipo neurologico.

Nei traumi contusivi, invece, il coinvolgimento dei vasi è sicuramente più ridotto, ma con conseguenze spesso più gravi: si stima infatti una mortalità del 20-40% in seguito a traumi contusivi carotidei, con un rischio di danni neurologici transitori o permanenti del 25-80%; cause principali di questa tipologia di traumi sono gli incidenti automobilistici (82%), motociclistici (7%) e le aggressioni (6%).

Le lesioni a livello dell'arteria succlavia, per quanto poco frequenti (0,9-3% del totale) sono purtroppo gravate da elevati tassi di mortalità o amputazione dell'arto per la difficoltà di raggiungere il vaso sanguinante e l'elevata frequenza di concomitanti lesioni del parenchima polmonare.

Per cercare di standardizzare l'approccio diagnostico e terapeutico alle lesioni cervicali, nel 1969 Monson et al. hanno proposto una suddivisione del collo in tre aree: la prima al di sopra del manubrio dello sterno, la seconda a livello della cartilagine cricoidea, la terza al di sotto dell'angolo della mandibola.

Nell'area 2 la valutazione diagnostica dell'asse vascolare può essere tranquillamente eseguita mediante metodica ultrasonografica, mentre l'esposizione chirurgica e il damage control risultano attuabili nella quasi totalità dei casi per via latero-cervicale.

Le aree 1 e 3, invece, presentano importanti problematiche soprattutto per quanto riguarda il controllo prossimale e distale dei capi venosi: nei traumi in area 1, la sternotomia risulta essere l'accesso preferenziale per un controllo ottimale del sanguinamento, al pari della craniotomia che deve essere praticata nei casi di trauma in area 3; dal punto di vista diagnostico, è evidente come l'ecografia in queste zone risulti insufficiente per giungere a una corretta diagnosi e che debbano essere eseguite quindi un'angio-TC o un'angiografia, soprattutto nel caso si voglia tentare di risolvere la lesione per via endovascolare.

L'accesso da preferire nelle lesioni della carotide extratoracica e dei vasi giugulari è quello latero-cervicale, incidendo la cute anteriormente al muscolo sternocleidomastoideo. Nelle lesioni venose la legatura, anche dei grossi tronchi, è ben tollerata.

Nella lesione dell'asse carotideo il clampaggio può essere tollerato con un basso rischio di stroke come damage control; a questo solitamente deve seguire una ricostruzione carotidea mediante l'interposizione di un patch o un graft venoso.

Quando l'anatomia lo permette, le lesioni della porzione intratoracica dei tronchi

sovracortici possono essere trattate per via endovascolare, evitando così l'accesso sternotomico. Qualora fosse necessario un trattamento open per controllare il sanguinamento, l'accesso all'arteria anonima e alla carotide intratoracica sinistra è sternotomico, mentre per il controllo dell'arteria succlavia sinistra si deve praticare una toracotomia in secondo spazio intercostale.

L'accesso chirurgico sovraclavare va considerato nei casi di lesione aperta della porzione distale dell'arteria succlavia o della prima parte dell'arteria ascellare; al contrario, nei casi di trauma chiuso, questi distretti possono essere rapidamente controllati tramite posizionamento di stent graft. Anche nel caso delle lesioni dell'arteria vertebrale, il trattamento di prima scelta deve essere quello endovascolare, ciò a causa del difficoltoso accesso chirurgico e dell'elevata probabilità di generare lesioni iatrogene.

## Traumi vascolari del torace

I traumi penetranti del torace interessano i grandi vasi (aorta, tronchi sovraortici, vena cava, tronco brachiocefalico, vena polmonare e vena azigos) nel 5% circa dei casi e sono caratterizzati da un'elevata mortalità extraospedaliera dovuta al difficoltoso controllo dell'emorragia sia sul luogo dell'evento sia durante il trasporto.

Se la mortalità di questi pazienti è del 5-30% quando riescono a raggiungere un ospedale attrezzato, la mortalità out-hospital è di oltre il 50%.

Gold standard per la diagnostica dei traumi toracici è l'angio-TC multistrato che permette di valutare, oltre all'assetto vascolare, anche eventuali lesioni a organi e strutture ossee toraciche.

La scelta del trattamento nel caso di lesione vascolare toracica dipende da diversi fattori: la sede della lesione, la stabilità emodinamica del paziente e la disponibilità di tecnologia chirurgica (Tab. 41.3).

**Tab. 41.3.** Indicazioni al trattamento chirurgico open.

- Emopericardio
- Emorragia massiva dal tubo endotracheale
- Evidenza radiografica di espansione rapida di ematoma toracico o mediastinico

L'instabilità emodinamica, associata a un'emorragia massiva da una ferita penetrante del torace, indirizza verso un trasferimento immediato del paziente in sala operatoria per poter eseguire una toracotomia esplorativa.

Nei casi in cui le condizioni generali del paziente lo consentano (stato di shock moderato con PA 50-90 mmHg e condizioni emodinamiche stabili), una diagnostica preoperatoria mediante angio-TC risolve la

decisione dell'accesso chirurgico (Tab. 41.4). Il coinvolgimento dell'aorta ascendente, del cuore, del tronco polmonare e dell'origine dei tronchi sovraortici impone sempre un immediato controllo con ricostruzione chirurgica.

**Tab. 41.4.** Accessi chirurgici nei traumi vascolari del torace.

|                                             |                            |
|---------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Lesione traumatica non diagnosticata</b> |                            |
| Toracotomia bilaterale ( <i>clamshell</i> ) |                            |
| <b>Aorta ascendente e arco</b>              |                            |
| ± accesso latero-cervicale                  |                            |
| <b>Arteria aortica comune destra, su</b>    |                            |
| ± accesso latero-cervicale                  |                            |
| o sovraclaveare destro                      |                            |
| <b>Arteria aortica comune sinistra</b>      | ± tensione laterocervicale |
| <b>Succlavia sinistra arteria o vena</b>    | ± spazio intercostale      |
| <b>Arteria polmonare</b>                    |                            |

La causa più comune di lesione dei vasi intratoracici è rappresentata dagli incidenti stradali; il vaso maggiormente colpito è l'aorta toracica discendente a livello dell'istmo, circa 1 cm a valle dell'emergenza dell'arteria succlavia sinistra (Fig. 41.5). Questa situazione è dovuta alla compartecipazione di tre fattori:

- decelerazione improvvisa;
- pinza ossea;
- water-hammer effect.



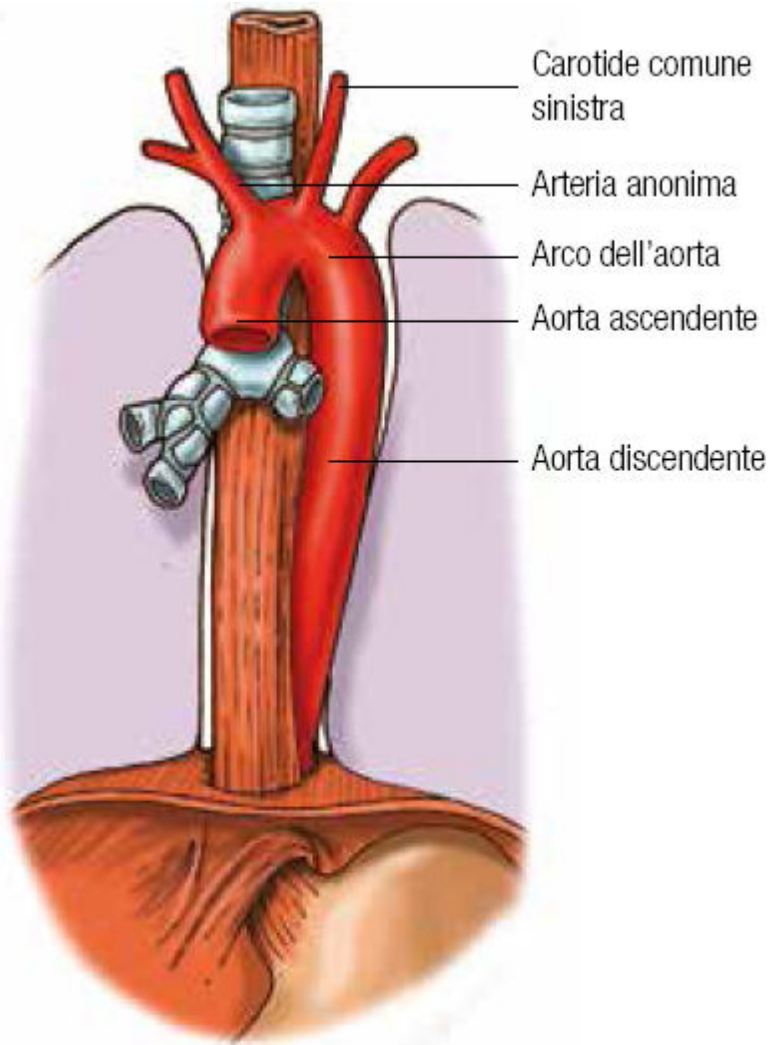


**Fig. 41.5.** Aorta toracica.

Mentre la transezione aortica completa è una situazione incompatibile con la vita, una lesione parziale della parete aortica determina la creazione di uno pseudoaneurisma. Tale lacerazione, anche se consente al paziente di sopravvivere nell'immediato al trauma, ha un rischio di rottura e quindi di mortalità che cresce in maniera direttamente proporzionale al tempo trascorso dall'incidente. Una volta diagnosticata una lesione aortica di questo tipo, s'impone un trattamento chirurgico tempestivo al fine di ottenere una buona possibilità di sopravvivenza di questi malati.

Spesso avviene che tali pazienti giungano alla valutazione in Pronto Soccorso con un quadro emodinamico stabile. Segni indicativi di una

possibile lesione aortica sono: un allargamento del mediastino alla radiografia antero-posteriore > 8 cm, la scomparsa del contorno del bottone aortico, la deviazione tracheale o del bronco sinistro. Tali situazioni possono evolvere nel giro di pochi secondi verso un'evidente rottura aortica, imponendo quindi un intervento chirurgico immediato. Possono però verificarsi casi in cui lo pseudoaneurisma passi inosservato in quanto asintomatico: in tali situazioni, la lesione aortica tende a cronicizzare, evolvendo successivamente in una degenerazione aneurismatica dell'aorta discendente o in un incremento dimensionale dello pseudoaneurisma, rendendosi quindi evidente con esami diagnostici eseguiti per altri motivi.

Negli ultimi 10-15 anni, il trattamento endovascolare dei traumi dell'aorta toracica è diventato il primo tipo di intervento nei pazienti traumatizzati. Il posizionamento di endoprotesi o l'embolizzazione di arterie lacerate rendono possibile il trattamento di gravi lesioni con metodiche minimamente invasive e in tempi solitamente più ristretti, riducendo inoltre il quantitativo di eparina da somministrare durante la procedura. Tutto ciò consente di arrestare quanto prima il sanguinamento dalla lesione aortica e permette il rapido intervento del team multidisciplinare dedicato al trattamento delle eventuali ulteriori lesioni.

Il principale limite della metodica endovascolare è rappresentato dalla giovane età della maggior parte dei pazienti trattati: questo, unito al breve follow-up di cui si dispone dei casi trattati, pone un importante punto interrogativo sul destino e sull'efficacia a lungo termine degli endograft impiantati. Ciononostante, attualmente la maggior parte degli autori è concorde nel sostenere la fattibilità della metodica endovascolare in urgenza/emergenza anche nei pazienti giovani (Figg. 41.6-41.8).

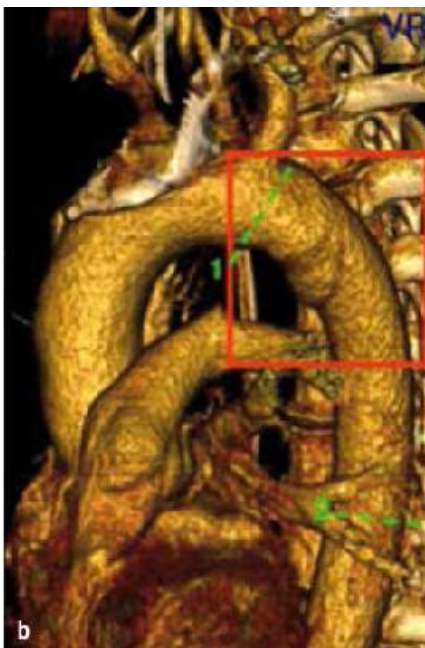


**Fig. 41.6.** Rottura dell'istmo 1.



**Fig. 41.7.** Rottura dell'istmo 2.



**Fig. 41.8.** Rottura dell'istmo 3.

### Traumi vascolari dell'addome

I grossi vasi addominali vengono lesionati con maggiore frequenza a seguito di un traumatismo penetrante a livello della cavità addominale; la genesi contusiva riguarda circa 1 caso su 10 ed è principalmente dovuta a tre meccanismi:

- brusca decelerazione con avulsione o strappamento del vaso;
- schiacciamento antero-posteriore;
- lacerazione del vaso da parte di un frammento osseo.

Il vaso più frequentemente danneggiato è la vena cava inferiore (25%), seguito dall'aorta addominale (21%) e dalle arterie iliache (20%); più raro è il coinvolgimento delle vene iliache o dei vasi viscerali; spesso la lesione è multivasale.

La maggior parte dei pazienti muore sul luogo dell'incidente e un ulteriore 15% durante il trasporto in ospedale.

Nei pazienti che giungono vivi ma emodinamicamente instabili, è necessario effettuare quanto prima una laparotomia esplorativa. Una lastra a vuoto dell'addome può essere utile, nei traumi da arma da fuoco, per identificare numero e sede delle pallottole nel cavo addominale. La TC in questi pazienti non fornisce un supporto fondamentale dal punto di vista diagnostico o terapeutico. Al contrario, nei traumi da contusione, l'angio-TC permette di ottenere

una buona panoramica dei vasi evidenziando eventuali rotture, ematomi o trombosi, oltre a fornire un dettagliato quadro su eventuali lesioni ad altri organi o segmenti ossei.

L'aorta addominale sottorenale rappresenta il tratto aortico più frequentemente lesionato (circa il 50% delle lesioni aortiche) e presenta abitualmente un quadro di dissecazione focale o pseudoaneurisma. La presentazione clinica del malato dipende dalla dinamica del trauma, dalle lesioni associate e dalla presenza o meno di un ematoma tamponato. Più della metà dei pazienti con lesione aortica non raggiunge in vita l'ospedale, il 21% richiede manovre rianimatorie invasive, mentre solo il 18% dei casi si presenta con un quadro di stabilità emodinamica pur in presenza di un ematoma retroperitoneale rifornito.

La via d'accesso all'addome è rappresentata dalla laparotomia mediana xifopubica: da qui si può ottenere un buon controllo dei vasi e di tutti i visceri addominali eventualmente lesionati dal trauma. A seconda del tipo di lesione aortica, il trattamento può prevedere una semplice sutura diretta, una riparazione con patch o la sostituzione protesica del tratto di vaso lesionato.

Il trattamento endovascolare con stent-graft è valido per il trattamento di focali flap di dissecazione, pseudoaneurismi o fistole aorto-cavali.

Le lesioni del tripode celiaco e della mesenterica superiore, fortunatamente molto rare, sono però accompagnate da tassi di mortalità estremamente alti, anche in virtù del coinvolgimento multiviscerale che spesso si associa a queste lesioni. Obiettivo del trattamento è il controllo del sanguinamento, ottenibile spesso con la legatura o l'embolizzazione del vaso alla sua origine: mentre un'occlusione del tripode celiaco può essere tranquillamente sopportata dal paziente senza gravi ripercussioni ischemiche, l'occlusione della mesenterica superiore è spesso associata alla comparsa di infarto intestinale.

Le lacerazioni o gli strappamenti delle arterie renali rappresentano solo l'1% dei traumi vascolari addominali, ma pongono grossi interrogativi sul trattamento da riservare al vaso lesionato: la funzionalità renale è severamente compromessa dopo 3 ore di ischemia totale e dopo 6 ore di ischemia parziale. La rivascularizzazione è perciò sconsigliata dopo un periodo superiore alle 6 ore dal trauma, salvo in pazienti con lesioni renali bilaterali o nei monoreni.

Le lesioni dei vasi iliaci, per quanto poco frequenti, spesso si presentano con una doppia lesione sia dell'arteria sia della vena. Nei traumi penetranti vengono più frequentemente danneggiate le iliache comuni, mentre le ipogastriche e i loro rami di divisione sono spesso coinvolte nei traumi contusivi del bacino.

La presentazione clinica tipica è rappresentata da un quadro di shock o ipotensione con assenza di uno dei polsi femorali.

L'esplorazione chirurgica è mandatoria in tutti i traumi da arma da fuoco: in queste situazioni spesso si rende necessario un ripristino della continuità vasale che può essere ottenuto con il confezionamento di bypass o tramite ricostruzioni con patch dell'arteria lesionata.

Nei traumi contusivi che comportano una frattura del bacino, invece, l'esplorazione chirurgica può essere preceduta da una valutazione angiografica finalizzata all'embolizzazione dei vasi pelvici lesionati.

Le lesioni venose degli assi iliaci vengono più frequentemente trattate con il sacrificio e la legatura del vaso lacerato: questo trattamento, così come l'embolizzazione, è da preferire alla ricostruzione venosa, intervento spesso indaginoso, complicato e gravato da risultati emodinamici insoddisfacenti.

Il coinvolgimento della vena cava inferiore rappresenta la lesione vascolare più frequente nei traumi penetranti dell'addome (circa il 25%) ed è spesso associata a un concomitante interessamento aortico. Lesioni cavali per traumi contusivi interessano prevalentemente il tratto retro- o sovraepatico della vena cava inferiore a causa dello strappamento o della lacerazione venosa in un punto in cui il vaso è posteriore e mobile rispetto a un organo fisso.

La mortalità legata a lesioni cavali è elevatissima: il 50% dei pazienti muore durante il trasporto, il rischio di decesso intraoperatorio raggiunge il 60%, mentre è del 35% in quei pazienti che riescono a superare l'intervento chirurgico.

Un quadro clinico di marcata ipotensione e di instabilità emodinamica impone solitamente una laparotomia esplorativa emergente: la diagnosi è quindi spesso intraoperatoria. Nel caso di pazienti giunti con ematomi retroperitoneali tamponati e stabili, l'esecuzione dell'angio-TC può evidenziare la presenza della lacerazione e quindi indirizzare verso il tipo di accesso chirurgico più idoneo: una laparotomia mediana è indicata per lesioni della vena cava inferiore infra- o sottorenale; l'accesso sottocostale destro è invece indicato nei traumi della cava retro- e sovraepatica e l'eventuale estensione verso una sternotomia è necessaria qualora si debba posizionare uno shunt atrio-cavale per ottenere la stabilizzazione del paziente.

Nella maggior parte dei pazienti, il decesso intraoperatorio avviene in conseguenza di un'emorragia massiva non controllabile che si sviluppa all'apertura dell'addome: le lesioni del tratto retro- e sovraepatico, per la particolare anatomia del distretto interessato, rappresentano le lesioni più gravi, sia da un punto di vista di accessibilità chirurgica sia per l'eventuale possibilità di riparazione.

La legatura della vena cava inferiore può essere praticata e tollerata dal paziente solo nel suo tratto sottorenale; lacerazioni cavali al di sopra delle vene renali impongono un trattamento chirurgico ricostruttivo, che si tratti della sola raffia o della riparazione con patch o dell'interposizione di un innesto cavale. Qualora sia fattibile dal punto di vista anatomico, il posizionamento di endoprotesi rette o

biforcate, per quanto non strettamente dedicate al distretto venoso, può permettere di bloccare anche solo temporaneamente il sanguinamento cavale e consentire quindi un precoce trattamento delle concomitanti lesioni addominali (Fig. 41.9).



**Fig. 41.9.** Vena cava inferiore con endoprotesi. (a) Spandimento ematico dalla vena cava inferiore lacerata; (b) endoprotesi posizionata in vena cava inferiore.

## Traumi vascolari degli arti

Le casistiche militari e civili concordano nell'indicare gli arti come le sedi più frequentemente colpite da lesioni vascolari.

Le arterie maggiormente coinvolte nei traumi sono l'arteria omerale, la femorale superficiale e la poplitea, sia che si tratti di lesioni in corso di conflitti che in tempo di pace: questo forse a causa del decorso superficiale del vaso, della loro lunghezza e della loro vicinanza con segmenti ossei (Fig. 41.10).

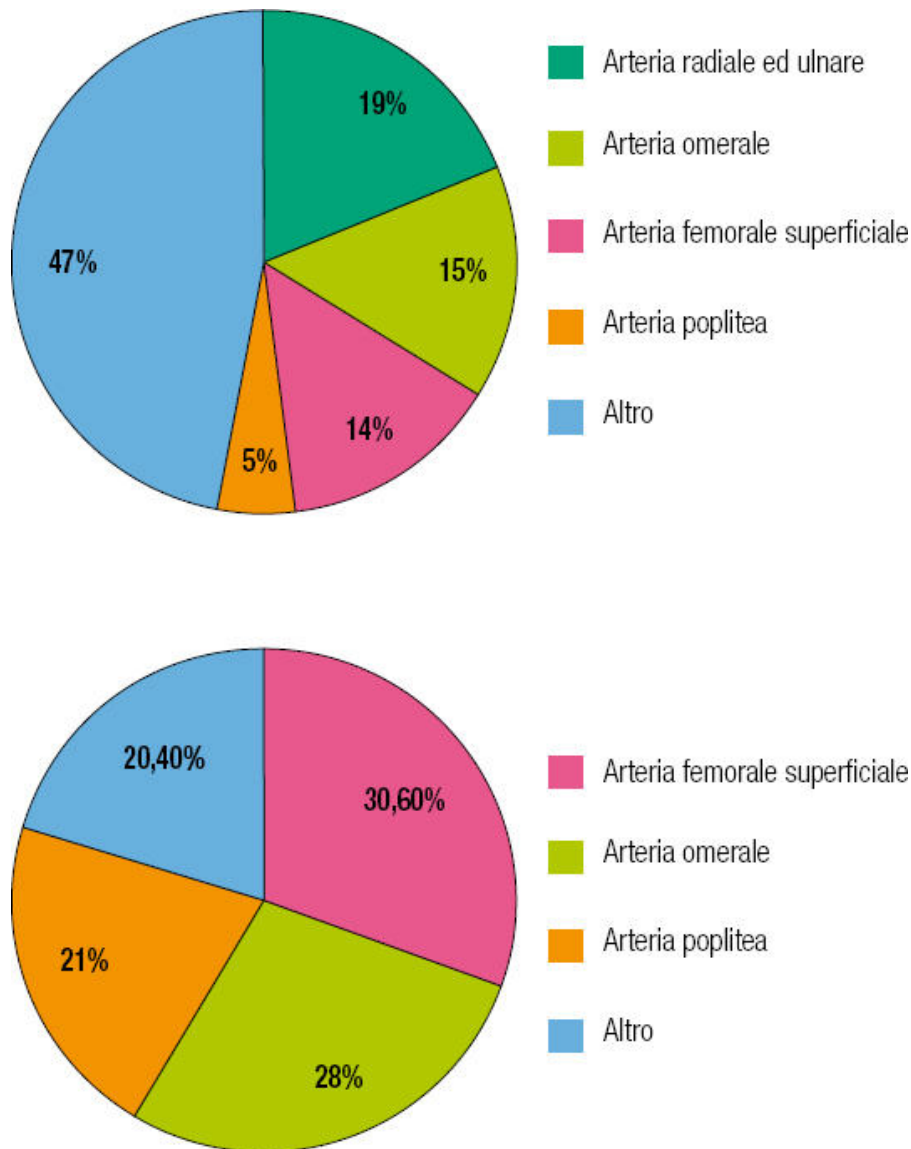


**Fig. 41.10.** Frequenza di interessamento dei diversi distretti arteriosi. (a) Lesioni vascolari riportate durante conflitti bellici; (b) lesioni vascolari nel traumatismo civile.

Molto frequentemente, un traumatismo arterioso agli arti presenta un concomitante interessamento dell'asse venoso e nervoso, data l'estrema vicinanza delle tre strutture (asse arterioso, venoso e nervoso) a livello degli arti. La lesione nervosa associata a un traumatismo vascolare rappresenta la principale causa di inabilità permanente o di scarso recupero funzionale dell'arto traumatizzato. Nel distretto degli arti, sia superiori sia inferiori, la contiguità fra strutture vascolari e ossee crea un'importante associazione nella



genesì di una lesione arteriosa:

- frattura sovracondiloidea dell'omero → lesione arteria omerale;
- frattura della clavicola o della I costa → lesione della succlavia;
- lussazione della spalla → lacerazione dell'arteria ascellare;
- lussazione del gomito → lacerazione dell'arteria omerale;
- frattura del femore distale → lesione dell'arteria femorale superficiale distale o della poplitea prossimale;
- lussazione posteriore del ginocchio → lesione della poplitea;
- frattura tibiale → lesione della poplitea sottogenicolare o dei vasi tibiali.

In genere, comunque, la causa principale di una lesione vascolare degli arti è rappresentata da un trauma penetrante.

## Arti superiori

Le lesioni a livello dei vasi degli arti superiori rappresentano circa il 30-40% delle lesioni vascolari periferiche. Il decorso superficiale dei vasi dell'arto superiore se, da un lato, li espone a un più frequente coinvolgimento nei traumi, dall'altro ne agevola la preparazione chirurgica e quindi la riparazione.

Solitamente l'emorragia dall'arto superiore può essere facilmente controllata per compressione diretta o tramite tourniquet già sul luogo dell'incidente; la presentazione clinica abituale di una lesione arteriosa è rappresentata da un'emorragia attiva, da un ematoma stabile o in espansione o da un quadro di ischemia dell'arto.

La valutazione clinica al momento dell'accesso in ospedale, oltre a valutare lo stato vascolare dell'arto, deve necessariamente comprendere anche una valutazione neurologica dell'arto interessato: la concomitante presenza di un deficit nervoso al momento dell'accesso in Pronto Soccorso rappresenta un indice prognostico sfavorevole per quanto riguarda la ripresa funzionale dell'arto e impone comunque una riparazione neurochirurgica, sia essa immediata o differita nel tempo.

Qualora siano presenti segni "hard", la diagnostica elettiva è sicuramente un'angio-TC, a patto che il paziente sia clinicamente stabile e non necessiti dell'immediato invio in sala operatoria. La possibilità di ottenere immagini in alta risoluzione di tutto l'arto e il tempo limitato che richiede l'esame (circa 1-2 minuti) hanno permesso alla TC di soppiantare l'angiografia come diagnostica iniziale nei traumi degli arti. Grazie alle informazioni ottenute dalla TC, sarà poi possibile pianificare l'intervento chirurgico più adeguato per il paziente.

Nel caso di una necessità di trattamento open per la riduzione di una lesione

ossea o per l'esplorazione nervosa, la riparazione vascolare open sarà l'intervento di prima scelta. Al contrario, in caso di lesioni che coinvolgano le arterie succlavia e ascellare, data la loro anatomia e la difficoltà nel controllo chirurgico, un primo step endovascolare è da preferire al trattamento chirurgico open. In caso di trauma penetrante, comunque, l'esplorazione chirurgica del sito deve essere sempre eseguita, anche se differita.

La riparazione di un'arteria lesionata avviene il più delle volte tramite sutura diretta dei capi arteriosi opportunamente preparati; nel caso di perdita di sostanza o di impossibilità a eseguire una sutura termino-terminale, si rende necessario il confezionamento di bypass o innesti per ripristinare la continuità arteriosa; questi interventi devono essere eseguiti con l'utilizzo di materiale autologo (la vena grande safena rappresenta senza dubbio il condotto migliore) al fine di ridurre la possibilità di infezioni in un campo operatorio già comunque contaminato per definizione (Figg. 41.11, 41.12).

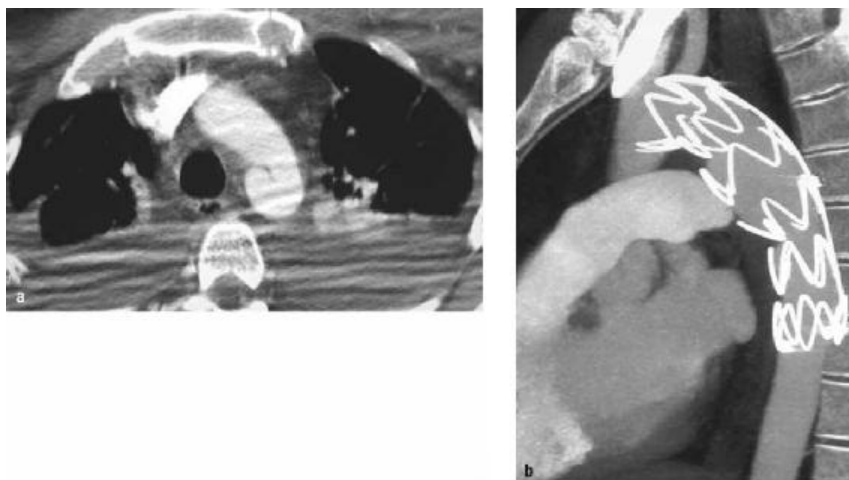


**Fig. 41.11.** Angio-TC di lesione traumatica dell'istmo dell'aorta (a) e il controllo dopo esclusione endovascolare (b).

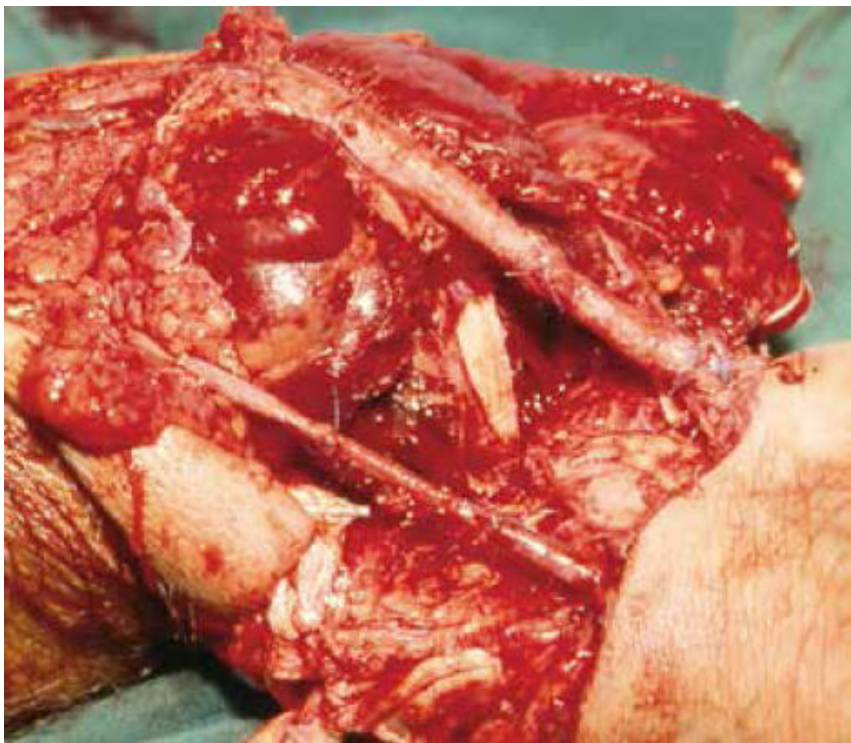


**Fig. 41.12.** Innesto in vena grande safena dell'arteria ulnare e sutura diretta dell'arteria radiale.

Come detto, l'arteria più facilmente lesionata è quella omerale. L'accesso a tale vaso si ottiene con un'incisione longitudinale sulla faccia mediale del braccio, lungo il solco bicipitale: tale accesso, facile tecnicamente, permette anche di avere una completa visualizzazione degli assi venoso e nervoso.

L'esito della rivascolarizzazione dell'arteria omerale ha ottimi risultati in oltre il 70% dei pazienti. Una prognosi peggiore riguarda circa la metà dei pazienti che presentano anche un interessamento nervoso: da questo tipo di lesioni, in più del 50% dei pazienti permane un deficit sensitivo-motorio dell'arto superiore.

Le lesioni a carico delle arterie dell'avambraccio sono più rare e conseguenti principalmente a traumi penetranti.

Dato l'elevato numero di circoli collaterali dell'avambraccio, può essere ragionevole anche eseguire una semplice legatura di uno dei due tronchi arteriosi principali, senza per questo creare un quadro d'ischemia. Tale decisione va presa comunque sempre dopo un'attenta valutazione della circolazione residua a livello della mano e qualora non sorgano dubbi sull'effettiva vascolarizzazione della mano stessa. L'accesso chirurgico alla biforcazione omerale si ottiene con un'incisione a "S" a livello della piega antecubitale, mentre la preparazione dell'arteria radiale e ulnare prevede un'incisione longitudinale sulla proiezione cutanea del decorso dei

due vasi, a livello della faccia volare dell'avambraccio.

## Arti inferiori

I traumi a livello dei vasi femorali presentano un'incidenza del 7-35% fra tutti i traumi degli arti e le lesioni penetranti sono la causa traumatica più frequente cui consegue un interessamento vascolare. Le lesioni penetranti a livello dell'arteria femorale comune sono situazioni estremamente gravi a cui spesso segue un rapido decesso per una severa emorragia non controllata.

A carico dell'arteria poplitea, invece, la lussazione o la dislocazione posteriore del ginocchio rappresentano la causa più frequentemente coinvolta nella genesi delle lesioni arteriose e venose.

Da un punto di vista diagnostico, l'angiografia ha perso gran parte del suo ruolo diagnostico in favore dell'angio-TC ed è riservata a quei pazienti che necessitano di un trattamento esclusivamente endovascolare (embolizzazione di sanguinamenti, esclusione di pseudoaneurismi, accollamento di flap da dissecazione) o che richiedano un controllo di qualità intraoperatorio dopo ricostruzioni di tipo open dei vasi lesionati.

La valutazione clinica degli arti inferiori serve a evidenziare lo stato di perfusione distale dell'arto stesso (valutazione dei polsi distali e della temperatura dell'arto), la presenza di fonti attive di sanguinamento e di ematomi pulsanti. La misurazione dell'indice ABI permette di avere una stima abbastanza affidabile della perfusione distale dell'arto, ma non tiene conto di eventuali pazienti affetti da arteriopatia periferica in cui tale indice è già in partenza diminuito: ecco perché l'anamnesi, oltre alla ricostruzione della dinamica del trauma, rappresenta un passo sempre importante nella valutazione di un paziente traumatizzato.

L'ecografia ha ottima accuratezza diagnostica e sensibilità, gravata però dal fatto di essere operatore-dipendente e di non essere di facile esecuzione al letto di un malato sofferente e che presenti tessuti tumefatti in esiti di un trauma.

L'angio-TC multistrato rappresenta quindi la metodica gold standard cui sottoporre tutti i pazienti che presentino un trauma maggiore dell'arto inferiore, in quanto permette di ottenere in breve tempo sia immagini relative alla vascolarizzazione dell'arto stesso sia un'ottima panoramica di eventuali ulteriori lesioni.

Abitualmente un trauma con interessamento della femorale si presenta con una copiosa emorragia inguinale o un ematoma in rapida crescita. Alla compressione manuale praticata sul luogo dell'evento deve fare seguito una rapida esplorazione chirurgica, ottenuta tramite

un'incisione lungo la bisettrice del triangolo di Scarpa, eventualmente estesa prossimalmente e lateralmente per ottenere un accesso retroperitoneale ai vasi iliaci esterni.

Le lesioni della femorale superficiale sono spesso correlate con la frattura del femore e l'arteria viene lesa o direttamente dall'agente penetrante (proiettile o lama di coltello) o da un frammento osseo femorale.

I traumi a carico dell'arteria poplitea sono invece più spesso dovuti a traumi chiusi, in particolare a dislocazioni posteriori del ginocchio con conseguente stiramento dei vasi. Se la genesi del trauma è un'attività sportiva, spesso l'arteria poplitea presenta una contusione o un flap disseccativo che ne determinano l'occlusione.

In queste situazioni il trattamento più indicato è di tipo endovascolare con un'angioplastica o il posizionamento di uno stent. Al contrario, nei traumi penetranti o quando il ginocchio rimane coinvolto in un trauma da incidente stradale (per es. macchina contro moto con urto del paraurti a livello del ginocchio) si può verificare una vera e propria transezione o lacerazione del vaso che necessita una ricostruzione di tipo chirurgico.

Abitualmente l'approccio chirurgico alla poplitea avviene tramite un'incisione al terzo distale della faccia mediale della coscia e la ricostruzione arteriosa viene effettuata con l'interposizione di un graft autologo (vena grande safena il più utilizzato) per ridurre il rischio di sovrinfezione.

Nel caso la ricostruzione arteriosa dovesse richiedere troppo tempo e in situazioni in cui concomitano anche lesioni addominali o fratture ossee che necessitino di precoce stabilizzazione, è raccomandato il posizionamento temporaneo di uno shunt arterioso fra i capi del vaso lesionato per permettere una continua vascolarizzazione distale dell'arto, in attesa di procedere in un secondo tempo alla rivascularizzazione diretta.

Da ultimo, le lesioni ai vasi tibiali sono spesso conseguenza di fratture di tibia e perone i cui monconi ossei vanno a ledere la parete arteriosa.

Quando il malato non presenti un quadro di arteriopatia grave o quando è presente un buon circolo collaterale distale, l'intervento di scelta può essere la sola legatura del vaso per arrestare l'emorragia.

In questa situazione può rendersi utile l'esecuzione di un controllo angiografico intraoperatorio al fine di valutare la corretta pervietà dei rimanenti vasi tibiali e il grado di perfusione distale. Al contrario, qualora fosse necessaria la rivascularizzazione del vaso lesionato, l'utilizzo di materiale autologo è imperativo per cercare di ottenere un buon risultato a medio-lungo termine e per ridurre il rischio di infezioni.

L'accesso chirurgico ai vasi tibiali viene ottenuto tramite un'incisione longitudinale alla loggia anteriore di gamba per la tibiale anteriore, alla loggia mediale per la tibiale posteriore e postero-lateralmente per l'arteria interossea (Figg. 41.13, 41.14).

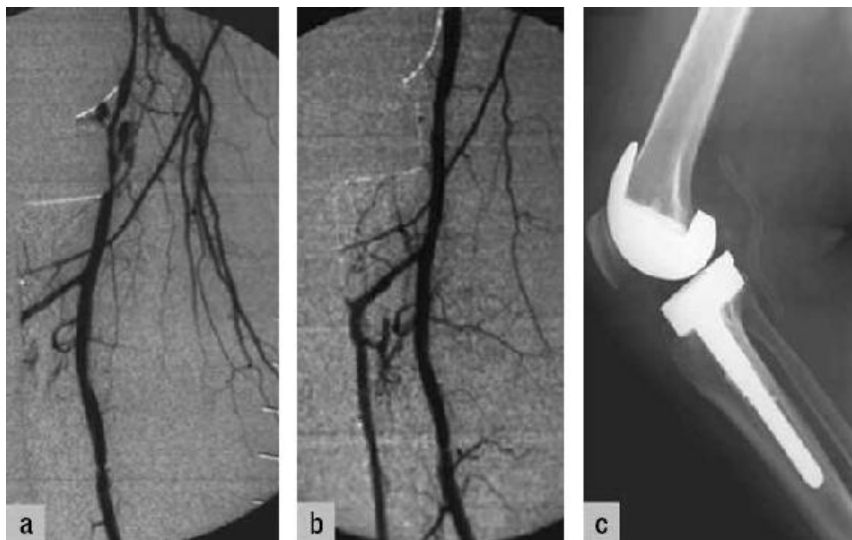


**Fig. 41.13.** Arteria poplitea: endoprotesi.

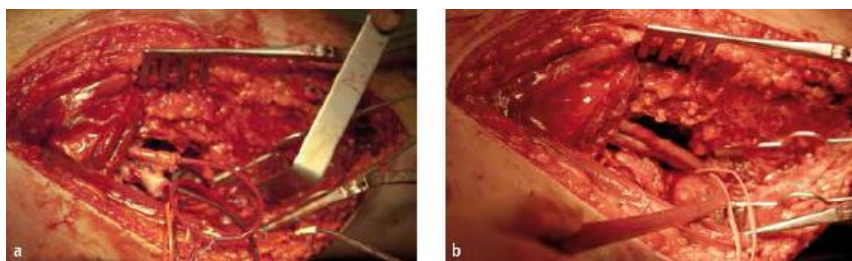


**Fig. 41.14.** (a) Intervento di rivascularizzazione del vaso lesionato; (b) immagine postintervento.

Nei traumi agli arti inferiori con un quadro di ischemia acuta, frequente è lo sviluppo nell'immediato postoperatorio della cosiddetta **sindrome compartimentale**: questa è caratterizzata dall'aumento della pressione all'interno di un compartimento poco estensibile, come le logge muscolari della gamba. Ciò determina la riduzione della pressione di perfusione capillare e la compressione delle strutture muscolari, nervose e vascolari. Tale condizione, se non trattata precocemente tramite una decompressione diretta della loggia (detta fasciotomia), porta alla necrosi dei tessuti compressi (Fig. 41.15).





**Fig. 41.15.** Intervento di decompressione diretta della loggia (fasciotomia).

### **Lecture suggerite**

Drapanas T. Civilian vascular injuries: a critical appraisal of three decades of management. *Ann Surg* 1970;172:351-60.

Fingerhut A, Leppaniemi AK, Androulakis GA et al. The European experience with vascular injuries. *Surg Clin North Am* 2002;82:175-88.

Monson DO, Saletta JD et al. Carotid vertebral trauma. *J Trauma* 1969;9: 987-99.

Rich N, Mattox KL, Hirshberg A. *Vascular Trauma*. Philadelphia: Elsevier; 2004.

Rich N. Vascular Trauma in Vietnam. *J Cardiovasc Surg* 1970;11:368-77.

# Traumi e urgenze in urologia

P. Rigatti, M. Ferrari, T.C. Camerota, A. Cestari

### Traumi

I traumi addominali sono condizioni cliniche gravi che richiedono una valutazione multispecialistica da parte del chirurgo generale, dell'urologo, dell'ortopedico e del rianimatore/anestesista. I traumi dell'apparato urogenitale (circa il 10% dei casi che afferiscono al Pronto Soccorso) vengono suddivisi in:

- renali;
- ureterali;
- vescicali;
- uretrali;
- genitali;
- misti.

La valutazione iniziale di tutte queste forme prevede il monitoraggio dei parametri vitali del paziente, l'esecuzione di esami di laboratorio e radiologici (Rx, ecografia, TC), eventualmente associati a ulteriori accertamenti contrastografici mirati (per esempio, Rx urografia ev, cistografia retrograda e minzionale, angiografia ecc.).

### Traumi renali

Dal punto di vista anatomico, ciascun rene è vascolarizzato da una o più arterie renali che originano direttamente dall'aorta addominale. L'arteria renale destra è generalmente più lunga e decorre posteriormente alla vena cava inferiore, mentre l'arteria renale sinistra origina un poco al di sotto della destra. A livello dell'ilo renale,



ciascuna arteria si divide in un ramo posteriore e in un ramo anteriore. Le vene renali decorrono anteriormente alle rispettive arterie e confluiscono nella vena cava inferiore formando con essa un angolo retto.

Tralasciando i danni vascolari iatrogeni – legati per esempio a cateterizzazioni vascolari, a procedure angiografiche, a trapianti renali o a posizionamento di nefrostomie percutanee – la maggior parte delle lesioni e dei sanguinamenti renali si verifica come conseguenza di un episodio traumatico. Un trauma renale si verifica in una percentuale variabile dall'1 al 5% dei casi considerando tutti i tipi di traumi; il rene è l'organo genitourinario più comunemente lesionato, con un rapporto M:F = 3:1. Nella maggior parte dei casi si tratta di lesioni di grado lieve, che possono essere gestite in maniera conservativa. I reni sono però strutture che filtrano ogni minuto circa il 20% della massa ematica circolante nel nostro organismo; una frattura renale che determini un'importante emorragia può pertanto mettere seriamente a rischio la vita del paziente.

Le lesioni renali possono essere conseguenza di traumi contusivi o penetranti; i primi si dividono a loro volta in *chiusi* e *aperti*.

Gli incidenti stradali sono responsabili di circa la metà delle lesioni traumatiche e solo nel 10-15% dei casi si verificano una lacerazione renale o una lesione vascolare; la disinserzione completa dell'arteria renale è un evento raro, che si riscontra in meno dello 0,1% di tutti i traumatismi. I traumi che comportano una rapida decelerazione determinano un'importante trazione sul rene e sul suo asse vascolare, con conseguenti lacerazioni, fenomeni emorragici o trombotici vascolari.

Per quanto riguarda i traumi penetranti, essi conseguono all'utilizzo di armi, che possono essere da fuoco o bianche (lama); nel primo caso, visto l'enorme potere distruttivo che i proiettili hanno sul parenchima renale, il tasso di nefrectomie è estremamente elevato (25-35%).

In accordo con la classificazione dell'*American Association for the Surgery of Trauma* (AAST) (Fig. 42.1), i traumi renali vengono inoltre suddivisi in:

- Grado I: contusione renale o ematoma sottocapsulare di volume stabile, in assenza di frattura del rene;
- Grado II: ematoma perirenale stabile, in presenza di frattura della corticale renale per una profondità < 1 cm;
- Grado III: frattura della corticale renale per una profondità > 1 cm, in assenza di stravasi urinari;
- Grado IV: frattura renale sino ai sistemi collettori oppure lesione di una vena o di un'arteria segmentale;
- Grado V: frattura renale multipla, lesione o avulsione del peduncolo renale.

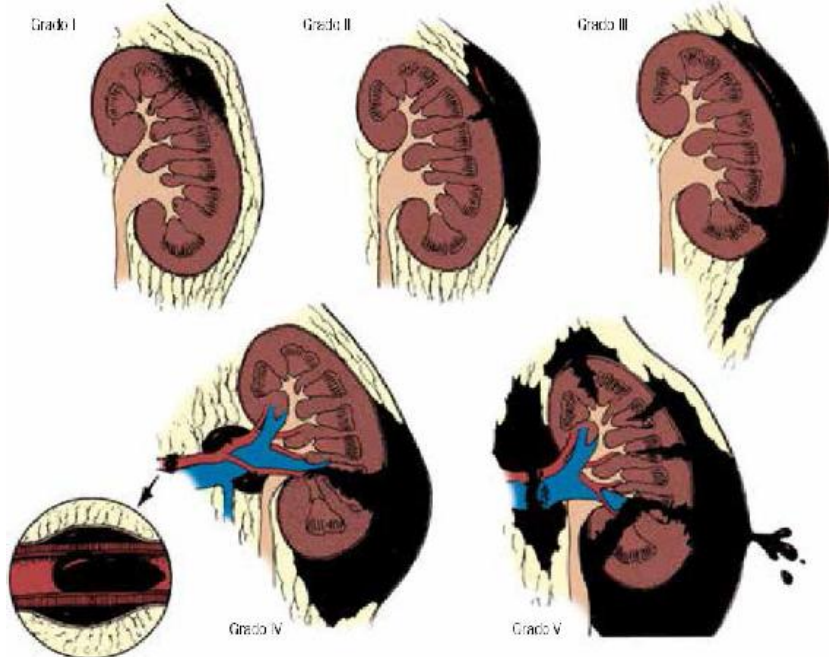


**Fig. 42.1.** Suddivisione dei traumi renali secondo la classificazione AAST. (Da: Wein A.W. et al. Campbell-Walsh Urology. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Elsevier; 2012; per gentile concessione.)

Questa stadiazione svolge un duplice ruolo: da una parte standardizza la tipizzazione della lesione, dall'altra consente di definire il trattamento più corretto per ciascun paziente.

Il *quadro clinico* dei pazienti con trauma renale è estremamente variabile: è infatti possibile riscontrare la sola presenza di ematuria associata a dolore al fianco, come un drammatico stato di shock con grave anemizzazione. Spesso la sintomatologia non è correlata alla gravità della lesione.

Qualora giunga all'osservazione un paziente traumatizzato, per prima cosa vengono valutate le condizioni emodinamiche e stabilizzati i parametri vitali. In secondo luogo è importante eseguire un'adeguata raccolta anamnestica (se il paziente è cosciente) e un attento esame obiettivo durante il quale dovrà essere rilevata la presenza di eventuali ferite o escoriazioni, fratture costali, ematuria, dolore al fianco alla palpazione, distensione addominale o presenza di una massa addominale.

Dal punto di vista laboratoristico, devono essere effettuati un'analisi delle urine (la presenza di ematuria indica un danno renale, anche se non correla con la sua gravità), un esame emocromocitometrico e un dosaggio della creatinina sierica. Nel sospetto di una lesione renale

potranno poi essere eseguite un'ecografia dell'addome completo, una Rx urografia ev, una tomografia computerizzata (TC) dell'addome con mezzo di contrasto (m.d.c.) (gold standard), una risonanza magnetica (RM) dell'addome (in caso di allergia ai mezzi di contrasto organoiodati utilizzati in corso di TC) o un'angiografia; quest'ultima consente di stabilire la esatta localizzazione ed estensione della lesione vascolare, oltre che di effettuare eventualmente un suo trattamento con embolizzazione selettiva.

Il trattamento dei traumi del rene è estremamente variabile. L'indicazione alla esecuzione di un'esplorativa chirurgica in regime di emergenza viene posta in presenza di un'instabilità emodinamica, di una lesione renale di grado V secondo l'AAST o in presenza di un ematoma perirenale le cui dimensioni siano in continuo aumento. L'obiettivo della chirurgia è la preservazione della maggior quantità possibile di parenchima renale (chirurgia conservativa), anche se a volte l'esecuzione di una nefrectomia è indispensabile. La scelta del tipo di approccio chirurgico è condizionata dalla presenza di concomitanti lesioni a carico di altri organi.

Negli altri casi previsti dalla classificazione AAST, si adotta un approccio conservativo basato sull'ospedalizzazione del paziente, sulla somministrazione di liquidi, sul monitoraggio pressorio e della frequenza cardiaca, sulla somministrazione di antibioticoprofilassi. Il follow-up di questi pazienti viene effettuato mediante TC di controllo, monitoraggio della funzionalità renale e dell'emocromo.

Le complicanze più frequenti in esito di un trauma del rene possono essere *acute* (infezioni, sviluppo di un ascesso perirenale, sepsi, fistola urinosa, ipertensione arteriosa e insufficienza renale) o *croniche* (idronefrosi, litiasi, pielonefrite cronica, fistola artero-venosa).

## Traumi ureterali

---

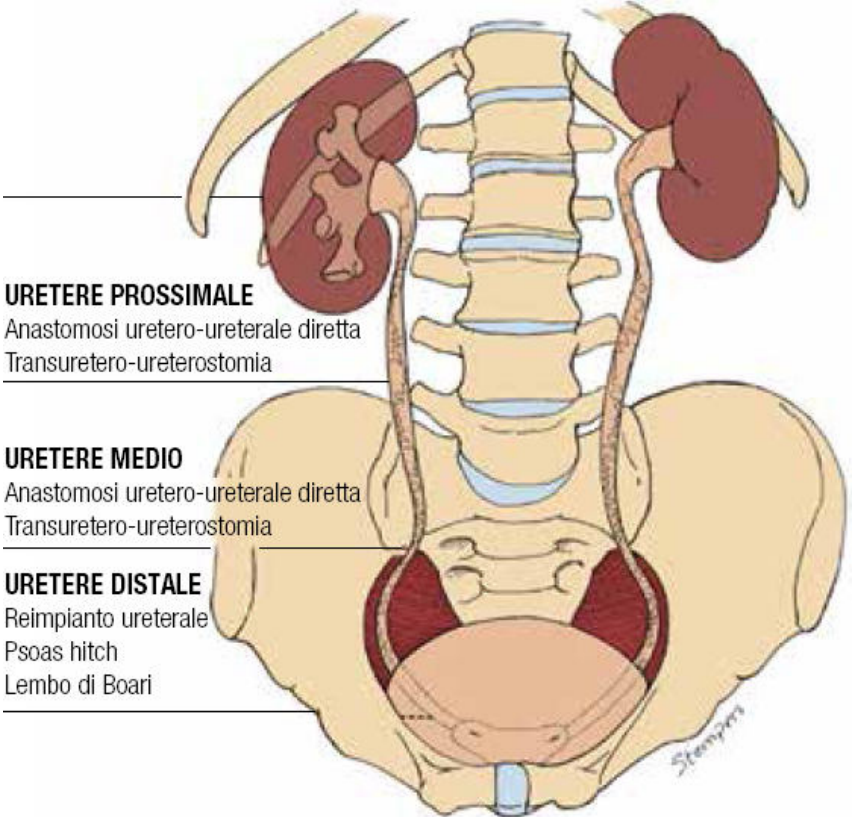
Le lesioni dell'uretere sono evenienze molto meno comuni rispetto ai traumi del rene, verosimilmente a causa della localizzazione anatomica di questi organi, delle loro piccole dimensioni e della loro mobilità. In circa il 75% dei casi, i traumi ureterali sono iatrogeni e si verificano in corso di operazioni addomino-pelviche eseguite per altri motivi (ginecologici, chirurgici ecc.); la rimanente percentuale è da attribuirsi a traumi contusivi o a ferite penetranti. Lesioni di minore entità si possono verificare durante le manovre endourologiche (cateterismo ureterale, ureterosopia, resezione transuretrale della vescica); questi rari casi possono essere agevolmente trattati mediante il posizionamento di uno stent ureterale per alcuni giorni. I segni e sintomi più frequentemente associati a questa condizione clinica sono la presenza di idronefrosi o di una fistola urinosa, un episodio settico o una colica renale in esiti di recente intervento addomino-pelvico. La

diagnosi è radiologica e si basa sull'esecuzione di una TC con m.d.c., che mostrerà uno stravaso urinario. Nel caso di sospetto clinico e qualora questo esame radiologico non sia dirimente, è possibile eseguire una pielografia anterograda o retrograda.

Secondo la classificazione proposta dall'AAST, i traumi ureterali vengono suddivisi in:

- Grado I: ematoma della parete ureterale;
- Grado II: lacerazione < 50% della circonferenza ureterale;
- Grado III: lacerazione > 50% della circonferenza ureterale;
- Grado IV: rottura completa con devascolarizzazione < 2 cm;
- Grado V: rottura completa con devascolarizzazione > 2 cm.

Per le lesioni di stadio I e II è generalmente sufficiente il posizionamento di un tutore ureterale tipo DJ o di una nefrostomia percutanea. Negli altri casi è frequentemente indicata l'esecuzione di un trattamento chirurgico che, a seconda della localizzazione e dell'estensione della lesione, potrà comportare una resezione del segmento ureterale danneggiato e il confezionamento di un'anastomosi ureterale termino-terminale, di una uretero-calicostomia, di una transureterostomia (il moncone ureterale prossimale danneggiato viene anastomizzato con l'uretere controlaterale), di un reimpianto uretero-vescicale (con eventuale psiozzazione della vescica), di un'interposizione di ansa ileale tra il moncone prossimale e il moncone distale, o di un autotrapianto ([Fig. 42.2](#)).



The diagram shows a posterior view of the human torso and pelvis, focusing on the urinary system. The kidneys are at the top, connected by ureters to the bladder. Three horizontal lines divide the diagram into three sections, each representing a different level of ureteral injury and its corresponding surgical approach. The top section is labeled 'URETERE PROSSIMALE' and shows a direct anastomosis or transuretero-ureterostomy. The middle section is labeled 'URETERE MEDIO' and shows a direct anastomosis or transuretero-ureterostomy. The bottom section is labeled 'URETERE DISTALE' and shows a ureteral reimplantation using a Psoas hitch or Boari flap. The signature 'Stempi' is visible in the bottom right corner of the diagram.

### URETERE PROSSIMALE

Anastomosi uretero-ureterale diretta  
Transuretero-ureterostomia

### URETERE MEDIO

Anastomosi uretero-ureterale diretta  
Transuretero-ureterostomia

### URETERE DISTALE

Reimpianto ureterale  
Psoas hitch  
Lembo di Boari

**Fig. 42.2.** Differenti approcci chirurgici a seconda del livello della lesione ureterale post-traumatica. (Da: Wein A.W. et al. Campbell-Walsh Urology. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Elsevier; 2012; per gentile concessione.)

## Traumi vescicali

La rottura della vescica si verifica principalmente come conseguenza di incidenti automobilistici e motociclistici (trauma diretto al di sopra della sinfisi pubica, a vescica piena) e, in una percentuale variabile tra il 70 e il 97% dei casi, è associata a una frattura del bacino; nei rimanenti casi può essere conseguenza di un intervento chirurgico pelvico. A seconda dell'integrità del peritoneo, si distinguono le rotture intraperitoneali (le urine drenano direttamente nel peritoneo). L'effetto dell'evento traumatico sulla vescica è variabile in funzione del grado di riempimento della stessa: un trauma di modesta entità può causare la rottura di una vescica piena, mentre una vescica vuota viene raramente danneggiata anche in corso di un forte trauma. A volte vi può essere solo la formazione di un ematoma.

I segni clinici più comuni sono la presenza di ematuria e di dolore

addominale. A volte il paziente può lamentare un'impossibilità a mingere (ritenzione urinaria), eventualmente associata a una significativa distensione addominale.

Dal *punto di vista clinico*, il dolore ai quadranti inferiori dell'addome, la macroematuria e il tenesmo vescicale sono rilievi pressoché costanti. Tra i segni più importanti da ricercare vi è l'addome acuto, che testimonia la presenza di uno spandimento urinoso nella cavità peritoneale; tale quadro deve essere immediatamente trattato, per evitarne la rapida evoluzione in peritonite acuta.

Gli esami di laboratorio di solito mostrano una riduzione dei valori dell'emoglobina associata a iniziali segni di sepsi (leucocitosi, PCR in aumento); nel caso si tratti di una lacerazione intraperitoneale si avranno anche iponatremia, iperpotassiemia e alcalosi.

L'esame radiologico gold standard è rappresentato dalla Rx cistografia retrograda che mostra la sede e l'entità dello spandimento urinoso. Altri esami diagnostici sono l'uretrocistoscopia e la TC addome-pelvi con m.d.c..

Secondo l'AAST, i traumi vescicali vengono suddivisi in:

- Grado I: solo ematoma;
- Grado II: lacerazione extraperitoneale della parete vescicale < 2 cm;
- Grado III: lacerazione extraperitoneale della parete vescicale > 2 cm o intraperitoneale < 2 cm;
- Grado IV: lacerazione intraperitoneale della parete vescicale > 2 cm;
- Grado V: lacerazione intra- o extraperitoneale della parete vescicale, con interessamento del collo vescicale o degli osti ureterali.

La terapia consiste inizialmente nella gestione e nel trattamento degli stati emorragico e settico. Le fratture vescicali extraperitoneali di modesta entità possono essere trattate con il posizionamento di un catetere vescicale, che dovrà essere mantenuto a dimora per almeno 3 settimane. L'esecuzione di un intervento chirurgico esplorativo è indicata in presenza di:

- rottura extraperitoneale di grado considerevole;
- frammenti ossei nella parete vescicale;
- frattura vescicale intraperitoneale.

Qualora vi siano concomitanti lesioni del bacino o del retto, l'intervento può richiedere il coinvolgimento di altri specialisti (ortopedico, chirurgo generale ecc.).

## Traumi uretrali

Si tratta di patologie prevalentemente maschili, per cui si tralascia la trattazione delle fratture uretrali femminili, che sono eventi infrequenti anche se possibili.

L'uretra maschile è suddivisa in due porzioni, separate dal diaframma urogenitale: *anteriore* (composta da uretra peniena e bulbare) e

*posteriore* (costituita da uretra membranosa e prostatica). In condizioni di normalità, l'anatomia ossea della pelvi rappresenta un formidabile sistema di protezione per l'uretra: anteriormente vi sono la sinfisi pubica e l'arco pubico, lateralmente le ossa iliache, posteriormente il sacro e le articolazioni sacroiliache. Una lesione dell'uretra posteriore si può pertanto verificare solo in caso di frattura traumatica del bacino.

Le lesioni dell'uretra sono eventi infrequenti che si realizzano negli individui di sesso maschile in associazione a fratture più o meno complesse della pelvi, conseguenti a traumi della strada. Le fratture che comportano un'instabilità pelvica verticale o rotazionale (per esempio, le fratture pelviche instabili e le fratture bilaterali dei rami ischio-pubici) sono associate a un rischio più elevato di lesioni urologiche. In particolare, in seguito a traumi che determinano una diastasi dell'articolazione sacroiliaca, l'uretra può essere lacerata, tagliata o contusa in una delle sue porzioni, principalmente in quella *posteriore*; generalmente si verifica infatti una lesione dell'uretra membranosa, che viene tranciata a livello dell'apice prostatico.

Tradizionalmente si ritiene che le lesioni uretrali siano causate da forze trasversali esercitate sui punti di fissazione uretrale a livello della giunzione prostato-membranosa, cioè laddove la prostata è ancorata al diaframma urogenitale. Si verifica di conseguenza una dislocazione prostatica e l'uretra membranosa viene rapidamente e severamente distesa, mentre il complesso venoso dorsale di Santorini subisce una lacerazione, che determina un massivo ematoma pelvico in grado di spostare ulteriormente la prostata in una posizione più craniale e posteriore. In aggiunta, una dislocazione dell'unità uretroprostatica in corso di frattura del bacino può essere facilitata anche dalla rottura di uno o entrambi i legamenti puboprostatici.

I *segni clinici* più frequenti sono l'uretrorragia, l'ematuria, la presenza di dolore alla minzione o di un'incapacità a mingere, l'evidenza di un edema o di un ematoma perineale. Il dolore, l'uretrorragia, l'ematoma e la ritenzione urinaria costituiscono un quadro clinico quasi costante. I traumi dell'uretra anteriore sono caratterizzati da dolore intenso, spontaneo, localizzato al pene, mentre nei traumi dell'uretra posteriore il dolore risulta diffuso, sovrapubico o perineale, ed evocato dall'esplorazione rettale. L'uretrorragia può essere modesta qualora il trauma coinvolga la porzione intrapelvica dell'uretra, e cospicua qualora venga interessata l'uretra spongiosa. In seguito a traumi dell'uretra sottodiaframmatica, si può generare un ematoma penoscrotale (talvolta esteso alla superficie interna delle cosce), mentre nei traumi dell'uretra sovradiaframmatica è possibile avere una dislocazione della prostata e della vescica per la formazione di un voluminoso ematoma pelvico, esteso al piccolo bacino, qualora il

diaframma urogenitale risulti lacerato. In questi casi si verifica quasi sempre una ritenzione urinaria acuta (legata allo spasmo della muscolatura liscia del collo vescicale), talvolta mascherata dalla concomitante rottura della parete vescicale.

La *diagnosi* si basa sull'esecuzione di una Rx uretrocistografia retrograda (gold standard) eventualmente associata a un'uretroscopia; nel caso si sospettino concomitanti lesioni di altri organi, è opportuno eseguire un'ecografia, una TC o una RM addominale.

La classificazione più comunemente utilizzata per la valutazione dei traumi uretrali è quella proposta dall'AAST (*Committee on Organ Injury Scaling of the American Association for the Surgery of Trauma*) (Tab. 42.1), basata sulla valutazione dell'Rx uretrocistografia retrograda.

**Tab. 42.1.** Classificazione AAST per la valutazione delle lesioni uretrali post-traumatiche.

#### **Dipendenza di presentazione**

**Costografia** normale. Fuoriuscita di sangue dal meato uretrale

**Stramatocele dell'uretra**, senza stravaso di mdc all'uretrografia

**Rottura parziale**, con visualizzazione della vescica

**Rottura completa** senza visualizzazione della vescica (< 2cm di separazione)

**Sezione completa** dell'uretra, con > 2cm di separazione

A seconda dello stadio e del grado della lesione, si possono adottare tre differenti approcci per la gestione immediata delle fratture dell'uretra posteriore:

- nessun trattamento, per le lesioni di tipo I;
- il posizionamento di una cistostomia sovrapubica (catetere introdotto in vescica attraverso la parete addominale e non *per uretram*) con una riparazione dell'uretra in un secondo tempo, oppure un riallineamento endoscopico dei segmenti uretrali, per le lesioni di tipo II e III;
- una riparazione chirurgica, per le lesioni di tipo IV e V.

Il primo obiettivo del trattamento, nei casi in cui sia presente un sanguinamento massivo, è il contenimento dell'emorragia (mediante compressione dall'esterno ed eventuale esplorazione chirurgica), al fine di prevenire lo shock.

Una riparazione chirurgica immediata (uretroplastica) è consigliata nei casi in cui vi siano una lacerazione del collo della vescica, una grave dislocazione dell'uretra prostatico-membranosa, una lesione vascolare pelvica o una lesione rettale.

Altri fattori che hanno un ruolo predominante nella decisione di quale trattamento adottare in funzione del tipo di lesione uretrale sono il tipo di trauma, la localizzazione della lesione, le condizioni generali e lo stato di salute del paziente, oltre alla presenza di lesioni di altri distretti che mettano a rischio la vita dell'individuo politraumatizzato. Spesso, infatti, la riparazione chirurgica immediata dell'uretra viene eseguita contestualmente a una stabilizzazione precoce della frattura ossea pelvica; l'intervento ortopedico consente di effettuare un controllo



del sanguinamento, oltre che prevenire ulteriori danni a carico dell'uretra.

Le complicanze più frequenti in esito di fratture uretrali post-traumatiche sono la disfunzione erettile (30-60% dei pazienti), le stenosi dell'uretra (12-20%) e l'incontinenza (2-4%).

## Traumi genitali

---

L'incidenza delle lesioni genitali è più elevata negli uomini rispetto alle donne, a causa delle differenze anatomiche, di una maggiore predisposizione alla violenza e all'utilizzo spericolato di automobili e motocicli. Inoltre, si possono verificare anche come conseguenza di traumi penetranti da armi da fuoco o da taglio. Si tratta di eventi relativamente rari, il cui picco di incidenza si osserva tra i 15 e i 40 anni di età.

Dal punto di vista patogenetico, si distinguono i traumi *penetranti* (generalmente associati a lesioni complesse di altri organi) e i traumi *non penetranti*, fra i quali si ricordano quelli di seguito elencati.

■ **Frattura del pene:** è un trauma che si verifica durante un rapporto sessuale. I pazienti generalmente riferiscono un forte dolore associato alla perdita improvvisa dell'erezione. All'esame obiettivo si osserva edema locale associato alla presenza di un ematoma penieno. La diagnosi si basa sull'esecuzione di un accurato esame obiettivo ed eventualmente di un'ecografia o di una RM. In esito di traumi non penetranti, si possono riscontrare la comparsa di un ematoma sottocutaneo con erezione conservata (generalmente gestito con farmaci antinfiammatori, antibiotici, apposizione locale di ghiaccio e medicazioni compressive) o una vera e propria rottura dei corpi cavernosi penieni, sempre associata a un'immediata detumescenza del pene. In questo secondo caso si raccomanda l'esecuzione di un intervento chirurgico immediato con sutura della lacerazione, che generalmente ha una buona prognosi e consente la preservazione della potenza.

In linea di massima, il trattamento conservativo delle vere fratture del pene non è raccomandato a causa delle numerose complicanze che possono sopraggiungere (fra cui la formazione di un ascesso o di placche cicatriziali nella sede dell'ematoma, che alla lunga portano a incurvamento penieno).

In esito di traumi penetranti è invece sempre raccomandato un intervento chirurgico di asportazione del tessuto necrotico e di riparazione microchirurgica dei corpi cavernosi e del corpo spongioso uretrale, generalmente associato al posizionamento di un catetere vescicale epicistostomico al fine di ridurre il rischio di infezioni locali; in caso di mancanza del tessuto cutaneo, si possono confezionare innesti miocutanei.

■ **Traumi scrotali:** grazie alla loro mobilità, elasticità e posizione, i testicoli sono raramente interessati da lesioni traumatiche; queste possono determinare un semplice ematoma scrotale sottocutaneo, un ematocele o una lesione testicolare. Tipicamente i pazienti descrivono la presenza di un forte dolore scrotale associato a nausea, vomito e, a volte, a perdita di conoscenza per un breve periodo di tempo. La palpazione è impossibile per l'intenso dolore provato dal paziente. Al completamento dell'esame obiettivo, può essere utile eseguire un'ecografia scrotale e, in caso di dubbi, una TC o una RM. Obiettivamente i traumi chiusi possono determinare comparsa di ematocele, di dislocazione testicolare (che può essere *sottocutanea* se il testicolo ha sfondato la fascia superficiale, oppure *interna* qualora il testicolo sia risalito verso l'anello inguinale esterno o il canale inguinale), fino a un quadro di rottura testicolare; quest'ultimo si verifica in circa il 50% dei traumi chiusi a carico dello scroto e sembra essere legato a un'intensa forza di compressione del testicolo (almeno 50 kg) contro il ramo inferiore della sinfisi pubica.

Il trattamento conservativo (antinfiammatori, antibiotici e ghiaccio) è riservato solo ai casi in cui vi sia un ematoma scrotale semplice. Nel caso in cui si rilevi ematocele o si sospetti una rottura del testicolo, o nel caso in cui gli esami radiologici non siano dirimenti, è indicata l'esplorazione chirurgica con drenaggio dell'ematoma e riparazione della lesione.

■ **Contusioni vulvari:** questi eventi sono rari e, qualora sospettati dal punto di vista clinico, andrebbero approfonditi mediante l'esecuzione di una TC pelvica, che consente di valutare l'eventuale presenza di traumi pelvici associati.

## Urgenze

### Macroematuria

Si definisce ematuria la presenza di sangue nelle urine. Si parla di *macroematuria* se la quantità di sangue è tale da essere visibile a occhio nudo, ovvero da modificarne il colore. Si ha *microematuria*, invece, quando la quantità di sangue eliminato è modesta, non è visibile a occhio nudo ma vengono ritrovati nelle urine almeno 5 globuli rossi per campo microscopico all'ingrandimento di 40x. L'ematuria rappresenta un segno aspecifico, essendo la manifestazione clinica di un'emorragia avvenuta potenzialmente in ogni punto dell'apparato urinario (rene, pelvi renale, uretere, vescica, prostata, uretra) e può sottostare a numerosi processi patologici.

Le cause di ematuria vengono divise in:

- *urologiche:* patologie tumorali (vescicali, renali, ureterali) e

prostatiche in stadio avanzato), voluminosa iperplasia prostatica, litiasi reno-uretero-vescicale, traumi dell'apparato genitourinario, infezioni, fistole artero-venose, shock e necrosi tubulare acuta;

- *sistemiche*: leucemia, emofilia, glomerulonefrite, sindrome uremico-emolitica, coagulazione intravascolare disseminata, assunzione di farmaci anticoagulanti;

- *di altri organi*: neoplasie uterine o rettali, TBC intestinale, aneurismi o fistole vascolari.

Un'analisi morfologica dei globuli rossi presenti nelle urine può essere di utilità per comprendere la loro origine: globuli rossi di aspetto conservato sono generalmente espressione di un sanguinamento basso, mentre globuli rossi deformati depongono a favore di un sanguinamento proveniente dall'alto apparato escretore.

La presenza di una macroematuria rappresenta una vera urgenza urologica, in quanto nell'arco di poco tempo il paziente può anemizzarsi, ipotendersi e arrivare a un quadro di shock. Pertanto, per prima cosa è fondamentale raccogliere la storia clinica del paziente (primo episodio, modalità di insorgenza, eventuali sintomi associati, altre sedi di sanguinamento ecc.), valutare il tipo di ematuria (iniziale, terminale o totale), rilevare la presenza di coaguli che possono rappresentare un ostacolo allo svuotamento vescicale e per l'evacuazione dei quali possa rendersi indispensabile il posizionamento di un catetere vescicale. Gli esami diagnostici da effettuare in prima istanza sono un'ecografia dell'apparato urinario e una cistoscopia; studi di secondo livello sono una uro-TC, una RM dell'addome o una arteriografia. Identificata la causa del sanguinamento, bisognerà impostare il trattamento più opportuno; in aggiunta, in caso di anemizzazione sarà indispensabile effettuare una trasfusione di emazie concentrate e una reidratazione endovenosa del paziente.

Nella diagnosi differenziale bisogna considerare:

- l'emoglobinuria, che si verifica in corso di sindrome emolitica, lesioni vascolari, coagulazione intravascolare disseminata;
- la mioglobinuria, che si riscontra in esito a sindromi da schiacciamento o ustioni;
- un'uretrorragia, che consiste nella presenza di un sanguinamento uretrale. Questa condizione si differenzia dalla macroematuria in quanto la perdita ematica è continua, non associata alla minzione.

## **Ritenzione acuta di urina**

---

La ritenzione acuta di urina (RAU) viene definita come l'improvvisa incapacità di svuotare la vescica; tipicamente è caratterizzata dalla

presenza di un dolore ai quadranti addominali inferiori e da un'iperdistensione vescicale (apprezzabile alla palpazione e alla percussione). Il picco di incidenza si ha nei soggetti di sesso maschile oltre i 60 anni di età e spesso si presenta in associazione a una storia preesistente di disturbi dello svuotamento vescicale; raramente questa condizione può essere osservata anche negli individui di sesso femminile. Nella [Tabella 42.2](#) sono elencate le cause più frequentemente responsabili di una RAU.

**Tab. 42.2.** Cause di ritenzione urinaria acuta.

### **Nel maschio**

- Aumento delle resistenze allo svuotamento vescicale, patologie ostruttive
  - Ipertrofia prostatica benigna
  - Neoplasia prostatica in stadio localmente avanzato
  - Stenosi uretrale
  - Neoplasia vescicale in prossimità del collo vescicale (raro)
  - Tamponamento da coaguli in corso di macroematuria
- Disordini neurologici
  - Lesioni del midollo spinale
  - Diabete mellito scompensato
  - Sclerosi multipla
  - Malattia di Parkinson
- Sovradistensione vescicale
  - Postumi di anestesia generale
  - Dolore postoperatorio
- Farmacologiche
  - Anestesia peridurale
  - Farmaci anticolinergici
  - Farmaci oppiacei

### **Nella femmina**

- Anatomiche
  - Prolasso pelvico
  - Neoformazioni pelviche di pertinenza ginecologica
- Disordini neurologici
  - Lesioni del midollo spinale
  - Sclerosi multipla
  - Malattia di Parkinson
- Postoperatorie
  - Postumi di anestesia generale
  - Dolore postoperatorio
  - Postumi di chirurgia per incontinenza
- Farmacologiche
  - Anestesia peridurale
  - Farmaci anticolinergici
  - Farmaci oppiacei

La *diagnosi* è generalmente clinica e si basa sulla valutazione dell'addome e, nel maschio, eventualmente nell'esecuzione di

un'esplorazione rettale al fine di comprendere le dimensioni della ghiandola prostatica. Gli esami di laboratorio da richiedere sono la creatininemia, l'azotemia, l'esame chimico-fisico delle urine con urinocoltura e antibiogramma. Il trattamento di emergenza consiste nella decompressione vescicale mediante posizionamento di un catetere vescicale transuretrale o – in presenza di una stenosi uretrale non valicabile – nel posizionamento di un catetere vescicale epicistostomico. Raccolta l'anamnesi, formulato il sospetto e fatta la diagnosi, si dovrà scegliere il trattamento più adeguato a seconda della causa sottostante la ritenzione acuta di urina.

## Idronefrosi

Si tratta di una dilatazione dell'alto apparato escretore e si può verificare durante la vita intrauterina, in età pediatrica o in età adulta; il sito di ostruzione può essere estremamente alto (a livello del giunto pieloureterale) oppure a livello dello sbocco ureterale in vescica. In aggiunta, le cause di un'idronefrosi vengono suddivise in benigne o maligne e in congenite o acquisite ([Tab. 42.3](#)).

**Tab. 42.3.** Cause di idronefrosi.

### Renali

- Congenite
  - Cisti renali
  - Stenosi del giunto pieloureterale
  - Vasi polari anomali
- Neoplastiche
  - Tumore di Wilms
  - Tumore parenchimale del rene
  - Tumore transizionale del bacinetto
- Infiammatorie
  - TBC
- Metaboliche
  - Litiasi
- Varie
  - Traumi
  - Aneurisma dell'arteria renale

### Ureterali

- Congenite
  - Stenosi ureterali
  - Ureterocele
  - Uretere retrocavale
  - Reflusso vescicoureterale
  - Rene ectopico
- Neoplastiche
  - Tumore ureterale transizionale
  - Metastasi retroperitoneale
  - Tumore colico o ginecologico

- Metaboliche
  - Calcolo impattato
- Infiammatorie
  - TBC
  - Endometriosi
- Varie
  - Fibrosi retroperitoneale
  - Aneurisma aortico
  - Esito attinico
  - Trauma
  - Gravidanza

In assenza di una sintomatologia clinica, la *diagnosi* è generalmente occasionale in corso di esami eseguiti per altro motivo. Qualora presente, il dolore colico è tipicamente importante, si irradia verso l'inguine, si può associare a nausea e vomito ed eventualmente a macroematuria; se a questi sintomi si uniscono anche febbre, ipotensione e tachicardia bisogna immediatamente pensare alla presenza di uno shock settico in corso.

Gli accertamenti di primo livello per una corretta valutazione dell'idronefrosi sono:

- esami ematochimici (emocromo con formula leucocitaria, indici di funzionalità renale, PCR);
- esame chimico-fisico delle urine con urinocoltura e antibiogramma;
- ricerca delle cellule tumorali maligne (CTM) nelle urine su tre campioni;
- ecografia dell'addome completo.

A questi potranno eventualmente essere associate una pielografia retrograda o anterograda (previo posizionamento di una nefrostomia percutanea), una uro-TC o una uro-RM; una corretta valutazione con imaging della funzionalità renale dovrebbe prevedere l'esecuzione di una scintigrafia renale sequenziale, anche se in corso di un'ostruzione acuta (per esempio, da litiasi) il risultato può essere falsato.

In presenza di dolore colico, bisognerà impostare un adeguato trattamento antidolorifico (per es. con indometacina), un'idratazione (senza eccedere, altrimenti si corre il rischio di aumentare ulteriormente la pressione intrapielica) e un antibiotico.

Nei pazienti affetti da idroureteronefrosi secondaria a calcolosi ureterale distale (5-10 mm) con dolore ben controllato, adeguata riserva funzionale renale e nessuna prova clinica di sepsi, può essere indicato l'uso di una terapia medica espulsiva con agenti  $\alpha$ -litici (tamsulosina). I pazienti devono essere quindi rivalutati entro 14 giorni per monitorare la posizione del calcolo e lo stato dell'idronefrosi.

Identificata la causa sottostante all'idronefrosi, si dovrà identificare il trattamento più indicato, fra cui:

- il posizionamento di una nefrostomia percutanea o di un tutore ureterale tipo DJ;

- la litotrissia extracorporea (ESWL);
- un'ureterorenoscopia con eventuale litotrissia intracorporea;
- l'intervento chirurgico.

## Urosepsi

L'urosepsi si verifica quando microrganismi presenti a qualsiasi livello del tratto urogenitale invadono il sistema vascolare; l'organismo umano reagisce a questa aggressione producendo una serie di mediatori endogeni, che sono responsabili dei fenomeni clinici. La sepsi può evolvere fino allo shock settico, evento clinico di estrema gravità che può anche determinare il decesso del paziente. Un esito fatale è descritto nel 20-40% di tutti i casi di urosepsi.

I batteri principalmente responsabili di questo processo sono i Gram – (*Escherichia coli*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*), i Gram + (*Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*) o, più raramente, batteri cosiddetti MDR (Multidrug Resistant) come lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente, *P. aeruginosa* e *Serratia* sp. In molti Paesi, ceppi di batteri sono resistenti a chinolonici o cefalosporine di terza generazione.

Tralasciando i complessi meccanismi fisiopatologici – che non sono pertinenza di questo volume – la sepsi risulta in:

- una ridotta perfusione tissutale e d'organo (anossia);
- un'attivazione delle cascate della coagulazione e del complemento;
- un'attivazione di linfociti B e T, e di neutrofili;
- un aumento della permeabilità capillare, emoconcentrazione, riduzione del volume ematico circolante;
- un accumulo di neutrofili a livello polmonare. Queste cellule rilasciano proteasi e radicali liberi dell'ossigeno, che determinano un incremento del passaggio di liquidi nello spazio interstiziale conducendo a sindrome da distress respiratorio (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome) e shock polmonare;
- un'ipotensione arteriosa;
- una DIC (coagulazione intravascolare disseminata);
- un indebolimento/sofferenza delle funzioni epatica, renale e polmonare, fino a un quadro di insufficienza d'organo.

I fattori di rischio per lo sviluppo di un'urosepsi sono l'età avanzata, una sottostante patologia tumorale, il diabete mellito, un'immunodeficienza, un pregresso trattamento radioterapico o citostatico, la presenza di un catetere vescicale, un'uropatia ostruttiva (stenosi uretrale, iperplasia prostatica benigna, litiasi renoureterale), la presenza di processi infettivi a carico delle vie urinarie (pielonefrite, prostatite, ascesso renale ecc.) o un recente trattamento chirurgico

endoscopico o a cielo aperto.

I classici sintomi dell'urosepsi sono la tachipnea, la tachicardia ( $> 90$  battiti/min) e l'ipertermia ( $T > 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) o l'ipotermia ( $T < 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), associati ad attacchi febbrili con brivido scuotente, dovuti alla disseminazione dei batteri. Per fare diagnosi sono fondamentali le manifestazioni cliniche e l'anamnesi del paziente. A queste bisogna aggiungere alcuni esami di laboratorio, tra cui:

- livelli di procalcitonina ( $> 100\text{ ng/mL}$ ) il cui monitoraggio può essere utile in termini predittivi circa lo sviluppo di una SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) di origine infettiva;
- VES e PCR, tipicamente aumentate in maniera significativa;
- conta leucocitaria, che può essere aumentata o depressa;
- esame chimico-fisico delle urine, con comparsa di proteinuria;
- valutazione della creatininemia, che risulterà aumentata rispetto al valore basale;
- emogasanalisi, inizialmente con comparsa di alcalosi respiratoria, successivamente di acidosi metabolica;
- tre set di emocolture, da eseguirsi preferibilmente durante la puntata febbrile (per aumentare la capacità diagnostica);
- urinocoltura.

Il drenaggio di qualsiasi eventuale ostruzione del tratto urinario è essenziale come trattamento di prima linea. La terapia medica si basa sulla scelta di antibiotici a largo spettro di azione associati a farmaci antipiretici; in presenza di un esame colturale positivo (emocoltura o urinocoltura) è opportuno modificare la terapia antibiotica in relazione allo spettro di sensibilità mostrato dall'antibiogramma. Parallelamente, è importante stabilizzare il paziente dal punto di vista emodinamico (idratazione eventualmente associata all'utilizzo di albumina, dopamina e noradrenalina) e respiratorio (ossigenoterapia ed eventualmente respirazione assistita); la presenza di un eventuale ascesso sottostante dovrà essere trattata mediante drenaggio chirurgico.

La maggior parte delle urosepsi nosocomiali può essere evitata utilizzando misure per prevenire l'infezione nosocomiale, come per esempio la riduzione della degenza ospedaliera, la rimozione di cateteri uretrali non necessari, il corretto uso di sistemi collettori chiusi, l'attenzione quotidiana a semplici tecniche di asepsi.

## Priapismo

Il priapismo è una condizione patologica caratterizzata da un disturbo di erezione del pene che persiste per più di 4 ore in assenza di interesse o stimolazione sessuale.

Il priapismo può verificarsi a tutte le età; il tasso di incidenza nella popolazione generale è basso (0,5-0,9 casi per 100.000 individui/anno) Il nome deriva da Priapo, il dio della fertilità nell'antica Grecia.



Classicamente si distinguono una *forma ischemica* (vera e propria emergenza urologica) e una *forma non ischemica*.

■ **Forma ischemica:** altrimenti chiamata venosa o a basso flusso, è la forma più comune, rappresentando oltre il 95% di tutti i casi. Si associa a un'importante rigidità peniena e a un forte dolore locale. Dal punto di vista fisiopatologico, è considerata una sindrome compartimentale in cui si verifica un'occlusione del sistema di drenaggio venoso, con importante congestione dei corpi cavernosi e sviluppo di acidosi metabolica e ipossia. Se non trattata prontamente, questa condizione può condurre a ischemia peniena con necrosi e conseguente fibrosi dei corpi cavernosi associata a disfunzione erettile. Per quanto riguarda l'eziologia, nella maggior parte dei casi non può essere identificata una causa specifica. Tuttavia, il priapismo ischemico può associarsi ad anemia falciforme, discrasie ematologiche, sindromi neoplastiche e all'uso di vari farmaci; inoltre può verificarsi dopo iniezione endovenosa di agenti erectogenici (0,4-35%).

■ **Forma non ischemica:** altrimenti chiamata arteriosa o ad alto flusso, è la forma più rara ed è causata, nella maggior parte dei casi, da un trauma perineale o penieno determinante una lacerazione nell'arteria cavernosa che esita in una fistola ad alto flusso tra l'arteria e gli spazi lacunari del tessuto sinusoidale cavernoso. Spesso vi è una latenza temporale tra l'evento traumatico e lo sviluppo del priapismo che può durare fino a 2-3 settimane. In questa forma la tumescenza peniena è di grado variabile, non si hanno acidosi metabolica e ipossia peniene (i corpi cavernosi vengono infatti riforniti di sangue ossigenato) e, non essendoci un'occlusione del sistema di drenaggio venoso, manca il dolore sostenuto dalla congestione e dall'ipossia.

La *diagnosi* di priapismo si basa sull'esecuzione di un accurato esame obiettivo e anamnestico, sull'aspirazione e sull'analisi del sangue dai corpi cavernosi (in presenza di un quadro di acidosi metabolica e ipossia –  $\text{pH} < 7,25$ ,  $\text{pO}_2 < 30 \text{ mmHg}$  e  $\text{pCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$  – si può confermare la diagnosi della forma ischemica).

L'eco-color-Doppler del pene e del perineo è raccomandato ed è in grado di differenziare la forma ischemica o arteriosa del priapismo, in alternativa o in aggiunta all'emogasanalisi; la scansione del pene deve essere eseguita prima della manovra di aspirazione nel priapismo ischemico. La RM può essere utile nei casi di priapismo ischemico per valutare la vitalità dei corpi cavernosi e la presenza di fibrosi del pene.

Il priapismo ischemico è una condizione di emergenza che richiede una terapia rapida secondo un approccio sequenziale:

- anestesia locale del pene e aspirazione di sangue dai corpi cavernosi mediante

il posizionamento di un ago di grosso calibro (16-18 G) sino all'ottenimento di sangue arterioso;

- irrigazione dei corpi cavernosi con soluzione salina;
- iniezione intracavernosa di farmaci simpaticomimetici o agonisti  $\alpha$ -adrenergici (fenilefrina, etilefrina, efedrina, adrenalina, noradrenalina e metaraminolo) sino all'acquisizione della detumescenza peniena.

L'aspirazione (con o senza irrigazione) e l'iniezione di farmaci intracavernosi rappresenta lo standard del trattamento del priapismo ischemico con un tasso di risoluzione dell'80%.

I potenziali effetti collaterali della somministrazione intracavernosa di agenti simpaticomimetici includono mal di testa, vertigini, ipertensione, bradicardia riflessa, tachicardia, palpitazioni, aritmie ed emorragia subaracnoidea; pertanto durante la loro somministrazione è raccomandato il monitoraggio della pressione sanguigna e del tracciato ECG. La loro somministrazione è controindicata nei pazienti che stanno assumendo agenti inibitori delle monoamino ossidasi.

In caso di fallimento di questa terapia conservativa è necessario considerare l'intervento chirurgico con lo scopo di consentire, attraverso il confezionamento di uno shunt, l'uscita del sangue ischemico dai corpi cavernosi e il ripristino della normale circolazione all'interno di queste strutture. Quattro categorie tecniche di shunt penieno sono state descritte: distale corporo-glandulare, percutaneo e chirurgico, prossimale corporo-spongioso e corporo-venoso attraverso l'anastomosi con la vena safena. Queste tecniche sono gravate da una significativa incidenza postoperatoria di disfunzione erettile. Nei casi di priapismo ischemico resistente alla terapia o negli episodi di durata superiore a 48-72 ore, associati a elevato tasso di disfunzione erettile, necrosi tissutale, fibrosi e deformità peniena, è stato suggerito l'impianto immediato di protesi peniene. Il priapismo ad alto flusso non è una situazione di emergenza. La terapia conservativa prevede l'uso di ghiaccio e l'applicazione di una compressione al perineo. L'uso di una terapia antiandrogenica (bicalutamide, ketoconazolo, leuprolide) può favorire la chiusura della fistola riducendo le erezioni spontanee durante il sonno. L'embolizzazione arteriosa selettiva con sostanze temporanee o permanenti è il trattamento di scelta e ha un elevato tasso di successo; tale procedura può essere ripetuta in caso di ricorrenza del priapismo.

La legatura chirurgica selettiva della fistola arteriosa viene riservata come ultima opzione in caso di fallimento della terapia di embolizzazione. Nel priapismo ad alto flusso il tasso di conservazione della funzione sessuale è di circa 80%.

## Gangrena di Fournier

La gangrena di Fournier è una malattia rara ma pericolosa per la vita, con un'incidenza di 1:7.500-750.000 individui. Negli ultimi anni la sua incidenza è in lieve incremento a causa dell'elevato numero di pazienti immunocompromessi (per es. HIV+) o in trattamento immunosoppressivo.

Si tratta di una fascite necrotizzante polimicrobica del perineo e dei genitali esterni. Tale malattia rappresenta una vera e propria emergenza chirurgica urologica: vista la sua rapida capacità di diffusione lungo i tessuti molli (con conseguenti episodi settici maggiori), se non diagnosticata e trattata

precocemente può essere responsabile di una significativa morbilità e mortalità, quest'ultima descritta in letteratura sino al 67% dei casi.

La gangrena di Fournier può essere scatenata da una molteplicità di cause (Tab. 42.4) ed è tipica degli individui anziani di sesso maschile (anche se è possibile diagnosticarla in individui giovani e di sesso femminile), immunodepressi, diabetici, vasculopatici, denutriti, alcolizzati o con scarsa igiene personale e locale.

**Tab. 42.4.** Cause di gangrena di Fournier.

- **Urogenitali:** stenosi uretrale, presenza di catetere vescicale a dimora, TBC urinaria, ascesso prostatico ecc.
- **Traumatiche iatrogene:** circoncisione, morsi (umani o animali), ascesso scrotale, ernioplastica ecc.
- **Ano-rettali:** ascesso rettale, perianale o intersfinterico, cancro rettale o sigmoideo, perforazione rettale da corpo estraneo ecc.
- **Cutanee:** follicolite, idroadenite suppurativa, infezioni cutanee postchirurgia scrotale ecc.
- **Retroperitoneali:** ascesso del muscolo psoas o perirenale, appendicite ascessualizzata ecc.

Dal punto di vista microbiologico, è possibile isolare batteri aerobi e anaerobi, Gram+ e Gram-, funghi e micobatteri, anche se i batteri più frequentemente isolati dagli esami colturali sono *Escherichia coli*, *Bacteroides*, gli streptococchi  $\beta$ -emolitici, *Staphylococcus* spp. e *Proteus*. La *diagnosi* è tipicamente clinica e si basa sulla presenza di sintomi e segni locali (dolore o forte sensazione di bruciore in sede perineale, eventualmente riscontro di tessuto necrotico e di odore intenso di tipo fecale) e sistemici di infezione (ipertermia, tachipnea e tachicardia). Gli esami radiologici da eseguire sono una Rx addome in bianco, un'ecografia perineale, una TC o una RM, che possono mostrare la presenza di bolle gassose nel tessuto sottocutaneo (dovute alla presenza di batteri anaerobi).

La terapia di questa severa condizione clinica si basa sulla massiva asportazione chirurgica del tessuto necrotico e infetto, sulla somministrazione parenterale di antibiotici ad ampio spettro e di terapie di supporto (idratazione, antipiretici ecc.) e sul trattamento della causa scatenante la malattia. La terapia chirurgica, che a volte può essere estremamente demolitiva, prevede generalmente l'applicazione di complesse tecniche ricostruttive (per es. l'utilizzo di graft miocutanei).

## Scroto acuto

Si definisce scroto acuto la comparsa di un importante dolore nella regione

scrotale; questa condizione dovrebbe sempre essere considerata come un'emergenza chirurgica, in quanto alcune delle patologie sottostanti sono in grado di portare rapidamente alla perdita di un testicolo. Nella [Tabella 42.5](#) sono elencate alcune delle cause più frequenti di scroto acuto, che devono essere valutate nella diagnosi differenziale.

**Tab. 42.5.** Cause di scroto acuto.

- Torsione del funicolo spermatico
- Torsione della idatide di Morgagni
- Epididimite
- Epididimo-orchite
- Ernia inguinale
- Idrocele
- Neoplasia testicolare
- Trauma

Fra tutte le cause, la torsione testicolare o del funicolo spermatico rappresenta una vera e propria emergenza e si verifica per effetto di una rotazione del testicolo lungo il suo asse a causa di una lassità del meccanismo di fissazione rappresentato dal *gubernaculum testis*; questa condizione si può presentare a qualsiasi età, anche se il picco di incidenza si ha in età puberale. Qualora questa rotazione non sia immediatamente seguita da una controrotazione che riporta il testicolo in posizione fisiologica, si determina uno strozzamento dell'asse vascolare testicolare, con conseguente ischemia testicolare ([Fig. 42.3](#)), stasi di sangue venoso, comparsa di dolore importante e, infine, necrosi della polpa testicolare. La torsione può essere intravaginale (se si verifica all'interno della tunica vaginale) o extravaginale (se si verifica lungo il funicolo spermatico, oltre la tunica vaginale).



**Fig. 42.3.** Aspetto intraoperatorio di testicolo torto diffusamente interessato da infarto emorragico; torsione da più di 4 ore.

Dal punto di vista clinico, il paziente tipicamente riferisce la comparsa improvvisa di un dolore scrotale importante, eventualmente associato a nausea e vomito, in assenza di disturbi irritativi di svuotamento (che potrebbero far pensare a un'infezione delle vie urinarie). Nell'anamnesi il paziente generalmente riferisce precedenti episodi di dolore testicolare autorisoltosi. Durante l'esame obiettivo, il paziente non riesce a trovare una posizione antalgica; il testicolo torto si presenta edematoso e retratto verso il canale inguinale esterno.

La gestione del paziente prevede la somministrazione di farmaci analgesici, l'esecuzione di un'ecografia scrotale per valutare la perfusione testicolare e – qualora vi sia anche solo il dubbio di torsione testicolare – un'esplorativa chirurgica in regime di urgenza durante la quale si deve derotare il testicolo e valutarne la vitalità.

In presenza di un testicolo infartuato, si dovrà eseguire una orchifuniclectomia; nel caso il testicolo riprenda una buona perfusione e non risulti macroscopicamente danneggiato, si dovrà effettuare una fissazione nel sacco scrotale (orchipessi). Generalmente è consigliabile l'esecuzione di una fissazione testicolare controlaterale. L'intervento chirurgico garantisce i migliori risultati qualora sia eseguito entro 6 ore dalla comparsa del dolore; successivamente è improbabile che il testicolo, una volta derotato, si rivascolarizzi in maniera corretta.

La *diagnosi differenziale* viene fatta con una torsione della idatide di Morgagni, piccola appendice situata a livello del polo testicolare superiore. L'epididimite di solito viene esclusa per la conservazione del riflesso cremasterico che, nella torsione testicolare, non è

osservabile vista la retrazione del didimo verso il canale inguinale; in corso di epididimite di solito si ha una urinocoltura positiva.

## **Lettere suggerite**

- Aning JJ, Horsnell J, Gilbert HW, Kinder RB. Management of acute urinary retention. *Br J Hosp Med* 2007;68(8):408-11.
- Baskin LS, Carroll PR, Catolica EV, McAninch JW. Necrotising soft tissue infections of the perineum and genitalia. *BJU* 1990;65:524.
- Burnett AL, Sharlip ID. Standard operating procedures for priapism. *J Sex Med* 2013;10:180-94.
- Cass AS. Diagnostic studies in bladder rupture. Indications and techniques. *Urol Clin N Am* 1989;16(2):267-73.
- Coppola PT, Coppola M. Emergency department evaluation and treatment of pelvic fractures. *Emerg Med Clin N Am* 2000;18(1):1-27.
- Danuser H, Wille S, Zöschner G, Studer U et al. How to treat blunt kidney ruptures: primary open surgery or conservative treatment with deferred surgery when necessary? *Eur Urol* 2001;39(1):9-14.
- Goldman SM, Sandler CM, Corriere JN Jr, McGuire EJ. Blunt urethral trauma: a unified, anatomical mechanical classification. *J Urol* 1997;157(1):85-9.
- Halls JE, Patel DV, Walkden M, Patel U. Priapism: pathophysiology and the role of the radiologist. *Br J Radiol* 2012;85-1:S79-85.
- Hohenfellner M, Santucci RA. *Emergencies in Urology*. Berlin: Springer-Verlag; 2007.
- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *NEJM* 2008;348:138.
- Kapoor S. Testicular torsion: a race against time. *Int J Clin Pract* 2008;62:821-7.
- Martínez-Piñeiro JA, Carcamo P, Garcia Matnes MJ. Excision and anastomotic repair for urethral stricture disease: experience with 150 cases. *Eur Urol* 1997;32(4):433-41.
- Moore EE, Cogbill TH, McAnich JW et al. Organ injury scaling III: chest wall abdominal vascular, ureter, bladder and urethra. *J Trauma* 1992;33(3):337-9.
- Moore EE, Shackford SR, McAninch JW et al. Organ injury scaling: spleen, liver and kidney. *J Trauma* 1989;29(12):1664-6.
- Paparel P, N'Diaye A, Laumon B et al. The epidemiology of trauma of the genitourinary system after traffic accidents: analysis of a register of over 43.000 victims. *BJU Int* 2006;97(2):338-41.
- Quantan N, Kirby RS. Improving outcomes in Fournier's gangrene. *BJU Int* 2004;93:691.
- Resnick MI et al. Indications and techniques for urologic evaluation of the trauma patient with suspected urologic injury. *Semin Urol* 1995;13(1):9-24.
- Rosenstein D, McAninch JW. Urologic emergencies. *Med Clin N Am* 2004;88:495-518.
- Salonia A, Eardley I, Giuliano F et al. European Association of Urology guidelines on priapism, 2015.
- Sandler CM, Goldman SM, Kawashima A. Lower urinary tract trauma. *World J Urol* 1998;16(1):69-75.
- Santucci RA, McAninch JW et al. Diagnosis and management of renal trauma: past, present, and future. *J Am Coll Surg* 2000;191(4):443-51.
- Shyam DC, Rapsang AG. Fournier's gangrene. *Surgeon* 2013;11:222-32.
- Summerton DJ, Djakovic N, Kitrey N et al. Guidelines on Urological Trauma. Arnheim: European Association of Urology; 2014.
- Wein AW et al. *Campbell-Walsh Urology*. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders



# Traumi cranio-encefalici e vertebro-midollari

S. Peron, P. Roccucci, A. Frigerio, D. Locatelli

### Traumi cranio-encefalici

S. Peron, A. Frigerio, D. Locatelli

### Definizione ed epidemiologia

I traumi cranio-encefalici sono danni funzionali o strutturali del sistema nervoso centrale causati da forze fisiche meccaniche (dal greco *trauma*, lesione, ferita) e si determinano ogni qualvolta vi sia stato un impatto al capo, sia presente una lesione cutanea o un episodio di perdita di coscienza di durata variabile.

Il trauma cranico rappresenta, per frequenza e per impiego di risorse, uno dei maggiori problemi sanitari nei Paesi industrializzati.

I dati dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) attualmente disponibili e verificati sono del 2003 e sono basati sull'analisi delle schede di dimissioni ospedaliere (SDO), su schede Istat e su schede compilate dagli organi di Polizia per i deceduti fuori dai luoghi di cura (con le approssimazioni legate alla modalità di compilazione).

In Italia il trauma cranico è la prima causa di morte nella fascia di età compresa tra i 15 e i 35 anni, con una prevalenza del sesso maschile. Un ulteriore picco di mortalità per trauma cranico si ha anche nelle fasce d'età sotto i 5 anni e sopra i 70 anni. Appare già elevata l'incidenza in età infantile, nelle fasce tra 0 e 1 anno e tra 2 e 5 anni. Viene segnalato ovunque in Europa un aumento dell'incidenza in età avanzata. I pazienti anziani, spesso afflitti da malattie concomitanti preesistenti o complicati da patologie insorte durante la degenza,



richiedono ospedalizzazioni almeno quattro volte più prolungate di quelli in età pediatrica.

Le cause più frequenti in Italia sono rappresentate da incidenti stradali (29,9%), cadute accidentali/incidenti domestici/attività sportive (9,8%), incidenti sul lavoro (4%), aggressioni (4%) e violenza autoinflitta (1%). Nella fascia di età inferiore ai 5 anni la maggior parte degli episodi di trauma cranico è causata da terzi, mentre nell'anziano quasi l'80% dei traumi cranici è dovuto a cadute accidentali.

Il trauma cranico presenta un'incidenza generale nella popolazione di 500-700 casi ogni 100.000 abitanti/anno, un'incidenza di ricoveri ospedalieri di 250-300 casi ogni 100.000 abitanti/anno, mentre la mortalità varia, secondo le casistiche dei Paesi industrializzati, da 15 a 30 morti per 100.000 abitanti/anno con un'ampia variabilità non solo tra Stati Uniti ed Europa, ma anche tra Paesi del nord e del sud dell'Europa. Per esempio, negli Stati Uniti i decessi per trauma cranico da arma da fuoco hanno ampiamente superato quelli da trauma cranico per incidente stradale.

Dai dati pubblicati si conferma una prevalenza di incidenti stradali in Italia, Francia, Germania, una maggior incidenza di traumi da precipitazione nei Paesi nordici e un incremento dei traumi da atti di violenza in alcune realtà urbane degradate.

In Italia, purtroppo, siamo lontani da situazioni quali quelle riscontrate nel Regno Unito, nei Paesi nordici o in Giappone, dove sono state fatte precise scelte di studio e prevenzione in termini di "sistema" per limitare gli incidenti stradali, tali da ridurre in modo significativo l'incidenza.

Un altro aspetto drammatico di questo fenomeno è costituito dagli esiti derivanti dalla morbosità. Pur se le stime disponibili, anche in questo caso, non sono particolarmente affidabili a causa della cronica mancanza di un valido sistema di sorveglianza epidemiologica, gli esiti invalidanti del trauma cranio-encefalico possono essere stimati per più del 50% secondari al traffico, con un'incidenza annua pari a 25 nuovi casi ogni 100.000 abitanti di sequele gravi o coma vegetativo e 12 nuovi casi per 100.000 abitanti di epilessia post-traumatica. La paraplegia traumatica (due terzi di tutte le forme di paraplegia) è anch'essa per più del 50% derivante dal traffico e comporta 12-15 nuovi casi all'anno ogni 100.000 abitanti.

Il dato positivo, però, è che l'andamento nel tempo dei tassi di mortalità per incidenti stradali in Italia ha mostrato negli ultimi 15 anni una consistente flessione: i dati Istat e dell'ISS mostrano una riduzione del 55,5% dal 1970 al 1998, con un tasso di diminuzione annuale del -10,7% nell'anno 2003 rispetto al 2002.

Questa tendenza è stata osservata in numerosi Paesi ed è

verosimilmente da attribuirsi a una maggiore protezione offerta dai moderni autoveicoli, a un uso generalizzato dei dispositivi di sicurezza, a velocità medie più contenute (per obbligo di legge e per maggiore attenzione verso i consumi di carburante), al miglioramento dei sistemi di primo soccorso e Pronto Soccorso, ai progressi dell'arte medica (in particolare nei settori dell'anestesiologia e della rianimazione, nonché all'introduzione della TC nella corretta definizione del trauma cranico), a programmi di educazione stradale, a un maggior controllo dell'alcolemia dei conducenti, a un migliorato design dell'ambiente stradale e a numerose altre modificazioni che nell'ultimo ventennio hanno interessato direttamente o indirettamente la circolazione stradale.

Spesso, purtroppo, l'abuso di alcol e l'uso di droghe e di psicofarmaci sono concause. È stata riportata un'associazione del trauma cranico con l'intossicazione da *alcol* con percentuali variabili dal 24% della Norvegia sino al 51% della Spagna. Tra i diversi fattori umani, l'uso inappropriato di alcol è certamente quello più rilevante sia in termini di rischio relativo sia in termini di rischio attribuibile, data la grande diffusione dell'uso delle bevande alcoliche tra la popolazione. L'alcol, infatti, provoca effetti indesiderabili per la guida anche a basse concentrazioni ematiche. D'altra parte, attualmente, i giovani tendono sempre più ad assumere alcol per socializzare e da recenti studi si rilevano consumi e livelli di alcolemia allarmanti anche tra i giovanissimi.

In base ai dati della letteratura, con particolare riferimento alle più recenti indagini epidemiologiche e anche alle prove sperimentali di interazione uomo-macchina, si evidenzia che i *cannabinoidi* costituiscono la più frequente sostanza psicotropa riscontrata in caso di incidente stradale: l'uso anche occasionale di cannabis diminuisce in maniera significativa la performance di guida e aumenta in modo notevole il fattore di rischio per gli incidenti stradali.

Per quanto riguarda infine l'incidenza degli allucinogeni nel determinismo degli infortuni stradali, il ruolo di queste sostanze non appare ancora ben definibile. Infatti le ricerche specificamente orientate su queste droghe non sono ancora frequenti. È tuttavia opinione comune che l'uso di allucinogeni determini un'influenza negativa sulla guida di autovetture.

Tra i vari fattori che possono contribuire a determinare un incidente stradale figurano i *farmaci*, che spesso interagiscono con l'alcol. Sedativi ipnotici, tranquillanti, antidepressivi, anestetici, stimolanti, farmaci cardiovascolari, ormoni, antistaminici e altri ancora, possono alterare in maniera importante le capacità di guida. Purtroppo, mancano nel nostro Paese studi adeguatamente rappresentativi al riguardo.

Un breve accenno all'anatomia del distretto cranio-encefalico è necessario per comprendere al meglio le lesioni traumatiche e le loro conseguenze.

Per neurocranio si intendono le strutture ossee della volta e della base, le quali sono costituite da ossa piatte articolate tra loro da sinartrosi a delimitare una scatola chiusa, all'incirca quadrangolare, aperta nell'estremità inferiore da un forame circolare (il foro occipitale) in continuità con la colonna vertebrale e il midollo.

All'interno della scatola cranica si distinguono tre compartimenti o fosse craniche:

- *anteriore*, delimitata anteriormente dalla linea convenzionale che divide base e volta cranica e posteriormente dal tubercolo della sella e dai margini posteriori delle piccole ali dello sfenoide;
- *media*, delimitata anteriormente dai limiti posteriori della fossa anteriore e posteriormente dal margine superiore della piramide dell'osso temporale;
- *posteriore*, delimitata anteriormente dal margine superiore del dorso della sella e dai margini superiori delle piramidi dell'osso temporale e posteriormente dalla linea convenzionale che divide base e volta cranica.

Il contenuto della scatola cranica è costituito da parenchima, meningi, compartimento liquorale e sistema artero-venoso.

Il parenchima viene comunemente distinto in emisferi cerebrali, che occupano la fossa cranica anteriore e media, e tronco e cervelletto, che occupano invece la fossa posteriore.

Il parenchima è costituito da sostanza grigia e sostanza bianca:

- la *sostanza grigia* è costituita da neuroni, dai loro prolungamenti (assoni) e da cellule gliali (cosiddette cellule di sostegno);
- la *sostanza bianca* è costituita dalle fibre nervose mieliniche originate dai prolungamenti delle cellule neuronali.

Le meningi sono membrane che rivestono l'encefalo e sono costituite, dall'esterno verso l'interno, dalla dura madre e dalle leptomeningi (aracnoide e pia madre):

- la *dura madre* ha forma di sacco, riveste completamente l'encefalo ed è costituita da due foglietti fusi tra loro: la dura madre propriamente detta e l'endocranio. Dalla superficie della dura madre si dipartono i sepimenti che dividono la cavità endocranica in diversi compartimenti: la falce cerebrale, il tentorio, la falce del cervelletto, il diaframma della sella. La falce cerebrale è disposta sulla linea mediana, discende verticalmente e sagittalmente a

separare i due emisferi, presentando un margine libero inferiore concavo rivolto verso il corpo calloso. Posteriormente la falce cerebrale presenta base d'impianto sul tentorio, una tenda durale disposta perpendicolarmente alla falce che chiude in alto la fossa cranica posteriore. Dalla faccia interna del tentorio origina perpendicolarmente la piccola falce del cervelletto che separa tra loro gli emisferi cerebellari. Il diaframma della sella è una piccola tenda di dura madre disposta a chiudere la cavità della sella turcica e presenta un foro nel mezzo per il passaggio del peduncolo ipofisario;

- le *leptomeningi* sono costituite dall'aracnoide, che è una membrana traslucida e trasparente, separata dalla dura da uno spazio virtuale detto spazio subdurale, con una superficie interna dalla quale partono trabecole che la connettono alla pia madre. Lo spazio tra aracnoide e pia madre è lo spazio subaracnoideo, nel quale circola il liquido cefalo-rachidiano o liquor.

L'*aracnoide* riveste l'encefalo senza addentrarsi a seguire la superficie delle circonvoluzioni cerebrali, le quali sono invece rivestite dalla *pia madre*, la più interna e sottile delle meningi (Fig. 43.1).

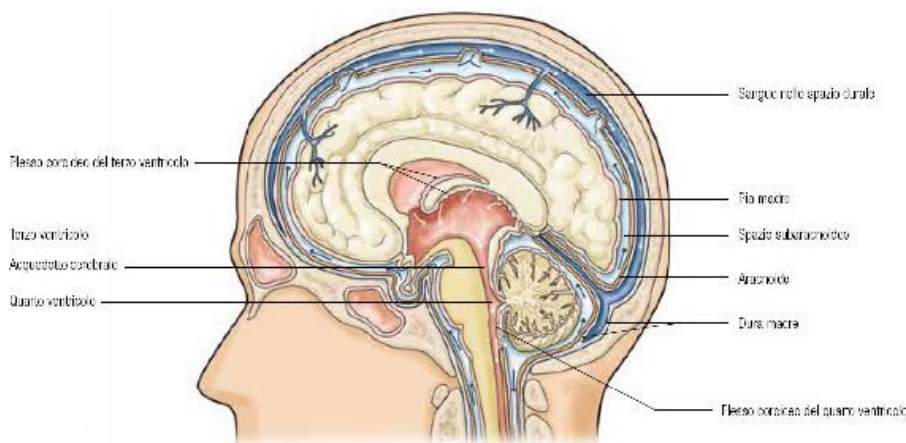


**Fig. 43.1.** Anatomia delle meningi e vie liquorali.

I *ventricoli cerebrali* sono strutture cave, delimitate da cellule endoteliali, nei quali viene prodotto, circola e viene riassorbito il liquor. Sono costituiti dai due ventricoli laterali, ciascuno in ogni emisfero, che comunicano sulla linea mediana attraverso i due forami di Monro e che si continuano verso il basso con il terzo e il quarto ventricolo, che a loro volta sono in continuazione con lo spazio subaracnoideo del midollo spinale.

## **Circolo cerebrale**

Il circolo cerebrale è alimentato, a livello degli emisferi, per la maggior parte dalle *due arterie carotidi interne*, mentre cervelletto, tronco cerebrale e la parte più posteriore degli emisferi sono irrorati dalle *due arterie vertebrali*. Vi sono numerosi circoli collaterali tra i due circoli carotidei e vertebrali, alcuni pervi e altri virtuali, sia all'interno dei due sistemi sia tra l'emisfero destro e sinistro. Il più importante è costituito dal *poligono di Willis* (o circolo di Willis), un vasto sistema di anastomosi arteriose a pieno canale presente alla base della scatola cranica. Rappresenta la confluenza delle tre arterie principali: l'*arteria basilare*, che è formata dalla confluenza delle arterie vertebrali destra e sinistra (prime collaterali della succlavia), e le *due arterie carotidi interne* (destra e sinistra). L'arteria cerebrale media o silviana è il ramo dell'*arteria carotide* interna che decorre nella scissura di Silvio (da cui "silviana"). Con le sue numerose diramazioni contribuisce a irrorare gran parte della corteccia dell'emisfero laterale e partecipa alla formazione del poligono di Willis con l'*arteria comunicante posteriore* e l'*arteria cerebrale anteriore*.

Il circolo cerebrale è dotato di un'autoregolazione, come vedremo in seguito, che lo rende indipendente dal circolo sistemico.

Il sistema venoso è organizzato in importanti vie di drenaggio chiamate seni, rappresentati da laghi venosi accolti in sdoppiamenti della dura, che convergono verso le vene giugulari interne. Sono costituiti da un sottile strato endoteliale e da uno sottomesoteliale di connettivo elastico, oltre che dal tessuto fibroso della dura. Inoltre, vene emissarie li connettono alla circolazione venosa extracranica. I seni possono essere impari e mediani, oppure pari e simmetrici.

## **Fisiopatologia**

### **Volumi in equilibrio**

Il cranio è un compartimento chiuso e inestensibile da cui il nome "scatola cranica". La somma dei volumi dei suoi tre principali componenti (parenchima, sangue, liquor) deve rimanere costante affinché non vi sia un aumento della pressione intracranica (PIC). Da ciò deriva che all'aumento di volume di uno di questi componenti deve corrispondere la diminuzione di volume di un altro componente, come meccanismo di compenso (legge di Monro-Kellie). Il volume di una neoformazione può essere compensato, inizialmente, da uno spostamento del sangue o del liquor in modo che la PIC aumenti solo di poco, ma superati questi meccanismi di compenso si determina un aumento esponenziale della PIC. La PIC equivale alla pressione del liquor in posizione supina e varia tra 10 e 15 mmHg nell'adulto sano;

la sua misurazione è importante in quanto condiziona la perfusione cerebrale. La pressione di perfusione cerebrale (PPC) è data dalla differenza tra la pressione arteriosa media (PAM) e la PIC; il suo valore normale è 70-80 mmHg.

Ogni aumento della PIC determina una riduzione della PPC a parità di PAM. Il mantenimento di un'adeguata PPC consente un continuo apporto di O<sub>2</sub> e glucosio, fondamentali per il metabolismo neuronale, mentre al contrario una ridotta PPC espone al rischio di danno ischemico severo. Il flusso ematico cerebrale è regolato dalla PPC, dalla pressione parziale di CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) e da fattori metabolici.

L'autoregolazione del circolo cerebrale è la variazione delle resistenze vascolari che permette di mantenere un flusso ematico cerebrale adeguato alle necessità metaboliche malgrado le variazioni di PPC. Quando la PPC diminuisce, per aumento della PIC o diminuzione della PAM, la vasodilatazione mantiene il flusso di sangue costante fino a un valore di PPC di 60 mmHg. Se la PPC diminuisce ulteriormente la funzione cerebrale viene garantita attraverso l'aumento di estrazione di O<sub>2</sub> fino a un massimo del 60%.

Quando questi due meccanismi di difesa si esauriscono, l'apporto di O<sub>2</sub> diviene insufficiente per garantire la funzione di membrana del tessuto neuronale e compare il danno ischemico.

Un altro meccanismo di regolazione importantissimo per il flusso ematico cerebrale è la PaCO<sub>2</sub>: essa agisce sul flusso attraverso una variazione delle resistenze vascolari. L'aumento di PaCO<sub>2</sub> porta a vasodilatazione con aumento del flusso, del volume ematico cerebrale e della PIC.

La sua diminuzione determina vasocostrizione con diminuzione del flusso, del volume ematico e della PIC. Quindi, al fine di mantenere una condizione di omeostasi, è necessario mantenere la normocapnia (PaCO<sub>2</sub> 38-42 mmHg) del paziente affetto da lesione cerebrale, evitando il più possibile sia l'ipercapnia (il paziente ipercapnico dovrà essere intubato e sottoposto a ventilazione meccanica) sia l'ipocapnia (il paziente non dovrà iperventilare e la ventilazione meccanica dovrà essere adeguata).

Il trauma cranico grave può compromettere la perfusione cerebrale a causa dell'alterazione del meccanismo di autoregolazione del flusso ematico. Quando ciò avviene, il flusso ematico cerebrale diventa totalmente dipendente dai valori di pressione sistemica.

## **Barriera emato-encefalica**

Un altro elemento fondamentale per l'omeostasi cerebrale è rappresentato dall'integrità della barriera emato-encefalica (BEE). Come è noto, essa è una struttura funzionale interposta fra sangue e parenchima nervoso, che regola selettivamente il passaggio sanguigno di sostanze chimiche da e verso il cervello, proteggendo il sistema nervoso da avvelenamenti e intossicazioni. È costituita dall'endotelio

dei capillari sanguigni del cervello, dalla tonaca elastica e avventizia e da cellule gliali (astrociti). Le giunzioni strette delle cellule endoteliali dei capillari impediscono il passaggio delle sostanze e gli astrociti, i cui filamenti avvolgono i capillari cerebrali, esercitano un'attiva azione di filtro per molecole varie.

Le forze traumatiche, oltre a provocare lesioni dirette del tessuto nervoso, possono determinare un danno anche delle strutture vascolari. Esse possono produrre modificazioni morfofunzionali a carico della BEE con il passaggio di acqua e macromolecole dal compartimento vascolare a quello interstiziale e conseguente comparsa di edema vasogenico. L'edema vasogenico interessa gli spazi intercellulari della sostanza bianca risparmiando la sostanza grigia e può essere perilesionale o diffuso. All'edema vasogenico, caratterizzato da un'interruzione della BEE, nel trauma cranio-encefalico si associa l'edema citotossico, secondario a disturbi ipossico-ischemici. Esso è caratterizzato da un accumulo di acqua intracellulare ed è più grave poiché il rigonfiamento delle cellule astrocitarie presenti in sede pericapillare e perineuronale determina compressione vascolare con ulteriore danno per gli scambi metabolici.

## **Edema/Ematoma**

Per rigonfiamento cerebrale si intende pertanto una condizione caratterizzata da un'abnorme risposta vascolare con vasodilatazione e aumento del volume extracellulare (VEC). Può essere focale (sottostante a una lesione di tipo emorragico-contusivo) oppure diffuso a uno o a entrambi gli emisferi. A questa fase di iperemia segue l'edema.

Insieme con i fenomeni di edema (vasogenico e citotossico), il coinvolgimento vascolare cerebrale può dare luogo a vasoparalisi (transitoria o permanente) cui consegue iperemia e incremento del volume intracerebrale. Questo si traduce in un aumento della PIC e quindi in una riduzione della PPC che determina un decremento del flusso ematico cerebrale con ulteriore aggravamento dell'ischemia e dell'edema fino alla morte cerebrale.

L'aumento della PIC (o ipertensione endocranica) su base traumatica è in genere secondario alla presenza di una lesione occupante spazio (ematoma) o a un aumento di uno dei fattori endocranici, come l'aumento del volume del parenchima cerebrale (rigonfiamento/edema), l'aumento delle dimensioni ventricolari a causa di un ostacolo al deflusso liquorale (presenza di sangue lungo le vie liquorali che risultano ostruite), l'aumento del contenuto vascolare (ridotto deflusso giugulare o aumentato flusso ematico cerebrale).

L'ipertensione endocranica, una volta superate le fasi di compenso, predispone al rischio di incuneamento. La sindrome da incuneamento

cerebrale è legata alla dislocazione di strutture sopracorticali dalla loro sede naturale (ernie cerebrali) ed è responsabile di una compressione sulle strutture sottocorticali.

## Ernie cerebrali

Le principali ernie cerebrali sono l'ernia transfalciale, transtentoriale e transforame magno (Fig. 43.2).

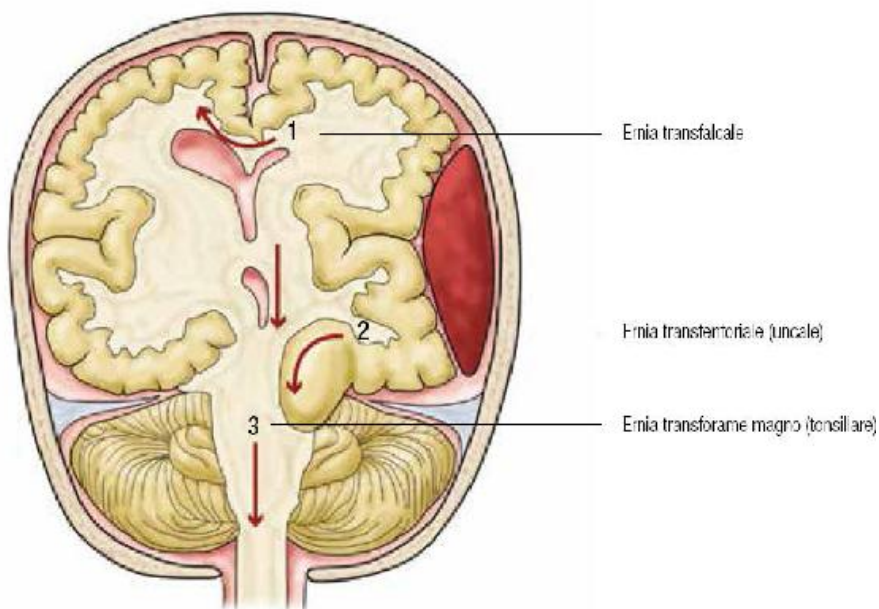


**Fig. 43.2.** Ernie cerebrali.

■ **Ernia transfalciale:** l'aumento della PIC nella fossa cranica anteriore e media spinge verso il basso e lateralmente gli emisferi cerebrali, determinando uno spostamento della circonvoluzione del cingolo al di sotto della falce; questo tipo di erniazione ha in genere scarsa rilevanza clinica e non comporta generalmente alterazioni dello stato di coscienza.

■ **Ernia transtentoriale (uncale):** l'erniazione dell'uncus temporale attraverso il margine libero del tentorio (forame di Pacchioni) provoca la compressione del nervo oculomotore (III nervo cranico) omolaterale, con dilatazione pupillare dal lato dell'erniazione. Ne consegue un'anisocoria pupillare con la pupilla più dilatata dal lato dell'ernia. Con il peggioramento dell'erniazione si ha compressione della porzione più craniale del tronco cerebrale (mesencefalo) con



conseguente emiparesi controlaterale da sofferenza dei fasci piramidali. Successivamente si può verificare compressione dell'arteria cerebrale posteriore, che decorre sotto il margine libero del tentorio, con conseguente danno ischemico del rispettivo territorio di vascolarizzazione.

■ **Ernia transforame magno (tonsillare):** nel caso di ulteriore incremento della PIC da aumento del volume nel compartimento sopratentoriale (emisferi cerebrali) o, soprattutto, nel compartimento sottotentoriale (emisferi cerebellari), si avrà nel primo caso una compressione verso il basso del diencefalo e del mesencefalo, e nell'altro un'erniazione diretta delle tonsille cerebrali nel forame magno con compressione sul tronco.

Nei casi di erniazione cerebrale uncale e tonsillare, la compressione del tronco, oltre a dare segni focali quali anisocoria ed emiparesi, comporta una compressione della sostanza reticolare del diencefalo e del tronco stesso con conseguente stato di coma.

L'ipertensione endocranica provoca inoltre effetti clinici sistemici quali ipertensione, bradicardia, alterazioni del ritmo, fino all'arresto cardiaco.

## **Tipi di forze traumatiche**

Le forze traumatiche che agiscono nel determinare le lesioni primarie e secondarie sono distinte in *statiche* e *dinamiche*, a seconda del tempo di applicazione della forza stessa: una forza statica determina lesioni limitate al suo punto di applicazione e di gravità direttamente proporzionale alla sua entità e al tempo di applicazione. Per forza dinamica si intende invece una forza con tempo di applicazione inferiore a 200 m/s. Essa può essere applicata direttamente o indirettamente, producendo due tipi di fenomeni:

- *impatto*, che deriva dal contatto diretto della forza con il capo; produce danni diretti nella zona di contatto e danni indiretti dovuti alla brusca deformazione del cranio;
- *impulso*, il quale deriva dall'acquisizione di energia cinetica da parte del cranio per opera della forza, anche senza azione diretta della forza stessa.

L'encefalo non è completamente aderente alle ossa del cranio, ma è separato dagli involucri meningei, nei cui interspazi decorrono numerosi vasi sanguigni e il liquor. Ciò determina la mobilità relativa dell'encefalo rispetto alla scatola cranica. Un movimento di accelerazione del capo dovuto all'applicazione di una forza al corpo *in toto* determinerà un movimento di rapida accelerazione e decelerazione lineare dell'encefalo dentro la teca cranica, con

conseguente possibile urto del parenchima contro le asperità ossee della base del cranio. Vi sono poi dei vasi sanguigni posti “a ponte” tra la superficie della dura (solidale con ossa craniche) e la superficie cerebrale, che risultano ancorati a due punti con diverso movimento e che quindi possono essere sottoposti a forze di trazione e torsione che ne possono determinare la rottura con conseguente stravasamento emorragico. Inoltre la struttura stessa del parenchima cerebrale prevede zone a diversa densità (sostanza bianca e grigia) che si muovono a velocità non uniforme e che possono dar luogo a fenomeni di microdistrazioni con strappamento di assoni e vasi.

## Tipi di lesione

Indipendentemente dal tipo di forza e dal meccanismo di applicazione, una forza esterna applicata al capo può generare due tipi principali di lesione:

- *primaria*, che si stabilisce al momento del trauma, è caratterizzata da distruzione neuronale ed è generalmente irreversibile;
- *secondaria*, che è potenziale, favorita da fattori intra- ed extracranici, e di tipo ischemico.

Le lesioni primarie possono essere focali o diffuse:

- quelle *focali* aumentano progressivamente di volume, si espandono all'interno della scatola cranica e determinano un aumento della PIC con sviluppo di ipertensione endocranica;
- quelle *diffuse* sono caratterizzate da iperemia, vasodilatazione ed edema generalizzato.

Le lesioni secondarie sono generalmente lesioni di tipo ischemico, la cui insorgenza è favorita dalla gravità della lesione primaria, da fattori extracranici e dall'aumento della pressione endocranica. I fattori extracranici che più frequentemente causano lesione secondarie sono:

- *ipotensione*, in quanto la riduzione della pressione arteriosa sistolica al di sotto di 80 mmHg o della pressione arteriosa media al di sotto di 60-70 mmHg provoca ischemia;
- *ipossiemia*, che può derivare da un'alterata ventilazione (per es. trauma toracico) o da uno stato di coscienza alterato ed è un fattore peggiorativo in quanto il sangue povero di O<sub>2</sub> può non supportare le esigenze del metabolismo cerebrale;
- *ipercapnia*, la quale provoca vasodilatazione cerebrale e aumento della pressione endocranica;
- *anemia*, poiché riduce l'apporto di O<sub>2</sub> in seguito alla riduzione della proteina carrier, l'emoglobina.

In generale si può dire che la lesione secondaria sopraggiunge ogni

volta che l'apporto di O<sub>2</sub> diventa inferiore alla richiesta da parte del parenchima cerebrale e delle cellule neuronali in esso rappresentate. Tuttavia una lesione secondaria può essere prevenuta e trattata, al contrario della lesione primaria che resta al di fuori delle risorse terapeutiche.

## Classificazione clinica

La classificazione clinica internazionale del trauma cranico attualmente in uso si basa sulla gravità della depressione del livello di coscienza che viene misurata mediante la Glasgow Coma Scale (GCS). Gli aspetti positivi di tale classificazione sono rappresentati dall'immediatezza e dalla facilità di applicazione, che la rendono accessibile anche al personale infermieristico, dall'universalità di linguaggio tra i primi soccorritori e i successivi, e rappresenta un sistema veloce e facile di monitoraggio delle condizioni cliniche nel periodo successivo.

La coscienza è il processo mentale che dà consapevolezza di sé e dell'ambiente esterno ed è costituita da due componenti: la risvegliabilità (vigilanza) e la consapevolezza. Il mantenimento di quest'ultima dipende dalle funzioni corticali superiori, mentre la vigilanza dipende dalla funzione della sostanza reticolare del tronco dell'encefalo.

Si possono descrivere vari livelli dello stato di coscienza:

- paziente sveglio, vigile, consapevole;
- paziente sonnolento, facilmente risvegliabile e consapevole;
- paziente sonnolento, difficilmente risvegliabile, scarsamente consapevole;
- paziente non risvegliabile, non consapevole;
- stato vegetativo, non vigile, non consapevole.

L'interruzione delle connessioni tra strutture corticali e tronco dell'encefalo, che ha funzione attivante sulla corteccia, determina lo stato di coma. La consapevolezza non è possibile senza vigilanza, quindi l'essere più o meno risvegliabili è il fattore più importante nel determinare il livello o grado di coscienza.

Lo stato di coma è caratterizzato da:

- alterazioni della motilità degli arti (per es. decerebrazione, decorticazione);
- alterazioni delle pupille (anisocoria, midriasi) e della motilità oculare (nistagmo, hippus o atetosi pupillare, ocular bobbing ecc.);
- presenza di riflessi patologici (per es. Babinsky);
- alterazioni neurovegetative (aritmie, tachi-bradiaritmie, ipertensione arteriosa, sudorazione, piloerezione, febbre).

Nella scala GCS si valutano le migliori risposte a tre tipi di stimoli: risposta verbale, apertura occhi, risposta motoria. A ognuna di queste risposte è assegnato un punteggio e la somma dei tre punteggi determina il quadro di gravità del traumatizzato (Tab. 43.1).

In base al punteggio ottenuto applicando questa immediata valutazione si ottengono tre categorie di gravità del trauma cranico:

GCS 14-15: cranico lieve

GCS 9-13: cranico moderato

GCS 3-8: cranico severo

**Tab. 43.1.** Glasgow Coma Scale.

| Apertura occhi        |   | Risposta motoria              |   | Risposta verbale        |   |
|-----------------------|---|-------------------------------|---|-------------------------|---|
| Spontanea             | 4 | Obedisce agli ordini          | 6 | Appropriata e orientata | 5 |
| Allo stimolo          | 3 | Localizza lo stimolo doloroso | 5 | Confusa                 | 4 |
| Allo stimolo doloroso | 2 | Flexo allo stimolo doloroso   | 4 | Parole inappropriate    | 3 |
| Nessuna               | 1 | Estensione alitica            | 3 | Suoni incomprensibili   | 2 |
|                       |   | Estende allo stimolo doloroso | 2 | Nessuna                 | 1 |
|                       |   | Nessuna                       | 1 |                         |   |

## Trauma cranico lieve

Indipendentemente dalla GCS, la presenza di deficit neurologici focali, di rinoliquorrea o otoliquorrea e il sospetto di frattura cranica affondata permette di escludere il trauma da quelli lievi. La presenza di otorragia, invece, può non dipendere dal trauma cranico e va valutata nel suo contesto.

La gestione clinica del paziente con trauma lieve dovrebbe essere basata sulla probabilità di sviluppare complicanze neurochirurgiche (rischio evolutivo) tenendo conto della presenza di uno o più fattori di rischio preesistenti o conseguenti al trauma (Tab. 43.2).

**Tab. 43.2.** Fattori di rischio evolutivo.

### Fattori preesistenti al trauma

- Otorragia da trauma da moderato/severo
- Contusioni cerebrali
- Storie di epilessia nota
- Età > 65 anni
- Crisi convulsiva post-traumatica
- Dinamica del trauma (alto rischio se dinamica ad alto impatto, per es. pedone/ciclista investito, passeggero sbalzato fuori dall'abitacolo, caduta da oltre 1 metro)
- Frattura cranica

A seconda della presenza o meno di questi fattori possiamo distinguere il trauma cranico lieve in tre gradi sulla base del rischio

**Tab. 43.3.** Gradi del trauma cranico lieve e raccomandazioni cliniche.

### **Raccomandazioni**

**Osservazione** in ambiente protetto

**Dopo** infusione di ossigeno: modalità di comportamento a domicilio

**Nessun** fattore di rischio, preesistente o conseguente

**Esecuzione** di TC del cranio: nessuna lesione ossea nelle prime 6 ore e

**Stabilità** di coscienza per tale periodo

**Nessuna** esigenza di ricovero: osservazione per 24 ore anche in ambiente non

**Specialista** in grave lesione GCS: lesione al punto di impatto

**Se** esiste, coagulopatie, assunzione di sostanze stupefacenti o precedenti

**Interventi** neurochirurgici: osservazione per 24 ore con ripetizione di

**TC**: storia di epilessia

**Se** lesione di grado moderato o grave: TC: necessaria consulenza

neurochirurgica

**Se** lesione di grado moderato o grave: TC: necessaria consulenza

**Se** lesione di grado moderato o grave: TC: necessaria consulenza

**Se** lesione di grado moderato o grave: TC: necessaria consulenza

**Se** lesione di grado moderato o grave: TC: necessaria consulenza

**Se** lesione di grado moderato o grave: TC: necessaria consulenza

Come mostrato, in base alla presenza dei fattori di rischio evolutivo e quindi al grado del trauma cranico lieve, vi sono raccomandazioni specifiche per quanto riguarda le dimissioni del paziente, il suo ricovero con osservazione in ambiente protetto e l'eventuale esecuzione di indagini radiologiche complesse.

Nel caso vi sia un trauma cranico lieve con grado evolutivo 0, il paziente verrà dimesso. Nel foglio d'istruzione consegnato al paziente inviato a domicilio potrà essere consigliato di non stare da soli durante le 48 ore successive all'accesso in Pronto Soccorso, di evitare situazioni di stress, di non fare uso di sostanze alcoliche e/o droghe, di non assumere sedativi/tranquillanti/antidolorifici, di non svolgere attività sportive, di non guidare.

## **Trauma cranico moderato**

### **Timing per la valutazione del GCS**

Dal punto di vista clinico, il paziente con trauma cranico moderato si trova con punteggio GCS compreso tra 9 e 13.

Per effettuare la classificazione della gravità del trauma cranico va considerata la prima GCS attendibile dopo stabilizzazione, cioè dopo il ripristino dell'omeostasi respiratoria e circolatoria. Occorre specificare l'orario della valutazione e chi l'ha effettuata (per es. medico o infermiere 118, soccorritore). Successivamente, il GCS va sempre

rivalutato:

- al ricovero;
- in caso di variazioni neurologiche;
- ogni 2 ore;
- nei pazienti sottoposti a sedazione farmacologica con una “finestra farmacologica” ogni 8 ore durante le prime 72 ore.

### ***Accertamenti diagnostici***

Tutti i traumatizzati di grado moderato devono essere sottoposti a TC del cranio all'ingresso, allo studio completo del rachide cervicale, con particolare attenzione al tratto C0-C2 (dente dell'epistrofeo) e al passaggio cervico-dorsale, e allo studio multidistrettuale nei casi di politrauma:

- se la TC è negativa all'ingresso, l'esame va ripetuto entro **24 ore**. L'esecuzione di una TC precoce è indispensabile per la diagnosi di masse di interesse chirurgico, ma a volte tale precocità non permette di rilevare lesioni in formazione. Una prima TC negativa necessita pertanto di controlli successivi e di osservazione clinica;
- se il paziente ha presentato ipotensione, alterazione della coagulazione, frattura cranica, la TC va ripetuta entro **12 ore**;
- in caso di TC positiva all'ingresso:
  - se la prima TC è stata effettuata **entro 3-6 ore** dal trauma, l'esame va ripetuto entro le **12 ore**;
  - se la prima TC è stata effettuata **dopo 6 ore** dal trauma, l'esame va ripetuto entro le **24 ore**.

I controlli successivi programmati vanno eseguiti a **72 ore** e a **5-7 giorni** dal trauma.

I controlli successivi mirati vanno eseguiti:

- in tutti i casi di deterioramento clinico (peggioramento di 2 punti sulla GCS globale, o di 1 punto motorio, o comparsa di anomalie pupillari);
- in caso di variazione della pressione intracranica (PIC) al di sopra dei valori soglia ( $> 20$  mmHg), se pazienti con monitoraggio della PIC in corso.

### ***Criteri di ricovero***

In caso di pazienti con GCS 9-13 e TC negativa non vi è indicazione assoluta al ricovero in ospedale con Neurochirurgia. Il ricovero deve comunque avvenire in un ospedale con disponibilità di esame TC h24 e Terapia Intensiva.

I pazienti con GCS 9-13 e TC positiva necessitano invece di ricovero in ospedale con Neurochirurgia.

Nei pazienti con lesioni intracraniche evolutive e/o evolutività clinica, il processo di valutazione clinico-radiologica deve essere compiuto

dopo trasferimento in ambiente neurochirurgico.

## Trauma cranico severo

---

### Primo intervento territoriale

Nel trauma cranico severo ( $GCS \leq 8$ ), la terapia del paziente deve essere adeguata e tempestiva già nel setting extraospedaliero: occorre effettuare accuratamente l'ABC (Airways, Breathing, Circulation) dando priorità all'*ossigenazione* che deve essere mantenuta o ripristinata, alla *protezione delle vie aeree*, all'eventuale *intubazione*.

Occorre ricordare sempre che il paziente in coma non è in grado di mantenere un'adeguata pervietà e protezione delle vie aeree, ma d'altro canto un'instabilità del rachide cervicale deve essere sempre sospettata nel traumatizzato in coma. Manovre incongrue di flessione, rotazione, o estensione del capo possono determinare danni irreversibili al rachide e al midollo. Qualora si rendesse necessaria un'intubazione urgente o emergente si dovrà prestare particolare attenzione all'immobilizzazione del capo. In tutti i casi di trauma cranico sospetto o accertato, occorre procedere a immobilizzazione del rachide cervicale, per possibile lesione cervicale concomitante, mediante collare rigido e immobilizzazione del rachide *in toto* mediante tavola spinale.

Il secondo requisito per una buona ossigenazione è un'adeguata ventilazione atta a garantire una buona saturazione ( $SpO_2 > 95\%$ ) e un valore di  $CO_2$  prossimo alla norma.

La seconda priorità nella terapia è la **perfusione**: per garantire un'adeguata perfusione cerebrale è indispensabile mantenere una buona pressione arteriosa. In genere si ritiene che il paziente adulto debba mantenere una pressione arteriosa sistolica di almeno 90-100 mmHg; per ottenere tale risultato occorre procedere a una diagnosi/terapia precoce delle possibili fonti di emorragia (per es. compressione o mezzi fisici che impediscano sanguinamenti esterni come al cuoio capelluto e agli arti). Occorre inoltre incannulare una vena periferica con un catetere venoso di grosso calibro e corto, attraverso il quale somministrare soluzioni saline isotoniche per correggere l'ipovolemia associata al trauma e ripristinare un circolo adeguato.

L'obiettività neurologica deve essere valutata associando alla Glasgow Coma Scale l'esame delle pupille. Come già menzionato per il trauma cranico moderato, ciò deve essere fatto dopo un'iniziale stabilizzazione del paziente poiché questo rimane requisito fondamentale del primo soccorso extraospedaliero.

Il punteggio totale di GCS può risultare da diverse combinazioni delle

single componenti della scala; quindi occorre annotare separatamente la GCS nelle sue tre componenti (apertura occhi, risposta verbale, risposta motoria). A ciò si deve sempre associare diametro e reattività di ciascuna pupilla (per es. anisocoria, anisociglia, riflesso fotomotore presente o assente).

Durante la fase del soccorso e del trasporto, che a volte può durare ore, la valutazione neurologica deve essere ripetuta, annotando orario ed eventuale somministrazione di farmaci sedativi o analgesici che possono alterare profondamente l'obiettività neurologica.

Tutti i pazienti con segni di deterioramento neurologico in atto devono essere trasferiti in centri ospedalieri con Neurochirurgia.

### **Terapia ospedaliera**

L'obiettivo primario da raggiungere, prima di ogni accertamento diagnostico, è la stabilità cardiorespiratoria mediante ABCD.

I pazienti con GCS < 9 devono eseguire una TC dell'encefalo il prima possibile. Sulla base dell'esito dell'esame è quindi possibile distinguere cinque classi o gradi di lesioni (Tab. 43.4).

**Tab. 43.4.** Gradi del trauma cranico severo e raccomandazioni cliniche.

#### **Raccomandazioni**

- Grado 1** Negativa nell'ospedale di prima accettazione, ripetizione TC entro 24 ore
- Grado 2** Ripetizione TC urgente se deterioramento neurologico/ipotensione/coagulopatie
- Grado 3** Ripetizione TC entro 6/12 ore da lesione iperdense < 1 cm
- Grado 4** Trasferimento assolutamente indispensabile ricovero in centro con Neurochirurgia purché vi sia terapia intensiva con possibilità di trasmissione di immagini al centro specialistico per valutazione neurochirurgica
- Grado 5** Obbligatorio ricovero in centro con Neurochirurgia
- Grado 6** Valutazione neurochirurgica diretta
- Grado 7** Obbligatorio ricovero in centro con Neurochirurgia
- Grado 8** Valutazione neurochirurgica diretta per eventuale intervento e monitoraggio PIC
- Grado 9** Obbligatorio ricovero in centro con Neurochirurgia
- Grado 10** Valutazione neurochirurgica diretta per probabile intervento e monitoraggio PIC

Nella valutazione radiologica mediante TC delle lesioni endocraniche occorre sempre valutare: la visibilità delle cisterne della base (attorno al tronco encefalico), la presenza di *shift* delle strutture soprastanti rispetto alla linea mediana (falce cerebrale che separa i due emisferi), la presenza di eventuali lesioni iperdense (osso, sangue, corpi estranei) o a densità mista (ipo- e iperdense, quali raccolte di sangue con edema perilesionale) e di lesioni occupanti spazio (ematomi, raccolte organizzate, ascessi).

Il ricovero in ospedali provvisti di Neurochirurgia non è tuttavia sempre indispensabile nel caso di traumi severi, come non è sempre assolutamente necessaria la terapia chirurgica o il monitoraggio



invasivo della pressione endocranica. Occorre però che il centro che accoglie il paziente abbia a disposizione una Terapia Intensiva, una Radiologia con TC h24, una trasmissione telematica delle immagini radiologiche presso la Neurochirurgia di riferimento e naturalmente un monitoraggio neurologico e un'assistenza clinica e di supporto dei parametri vitali adeguati alla condizione critica in cui versa il paziente stesso.

Come già visto per il trauma cranico moderato, anche in caso di trauma severo è opportuno rispettare una tempistica ben precisa nell'esecuzione degli esami radiologici.

Nel dettaglio, se la TC dell'encefalo all'ingresso risulta:

- **negativa:**
  - ripetere esame dopo **24 ore** dal trauma;
  - ripetere esame dopo **12 ore** dal trauma se il paziente ha presentato ipertensione arteriosa oppure in presenza di fattori di rischio;
- **positiva, ma non chirurgica:**
  - ripetere esame entro **24 ore** dal trauma se è stata eseguita dopo 6 ore dal trauma o in assenza di fattori di rischio;
  - ripetere esame entro **12 ore** dal trauma se è stata eseguita entro 3-6 ore dal trauma.

I controlli successivi programmati vanno eseguiti a **72 ore** e a **5-7 giorni** dal trauma.

I controlli successivi mirati vanno eseguiti in tutti casi di deterioramento clinico.

Per la gestione del paziente traumatizzato grave, negli ospedali provvisti di neurochirurgia, può essere d'aiuto seguire un algoritmo (Fig. 43.3) per condividere le scelte decisionali e abbreviare i tempi d'intervento.

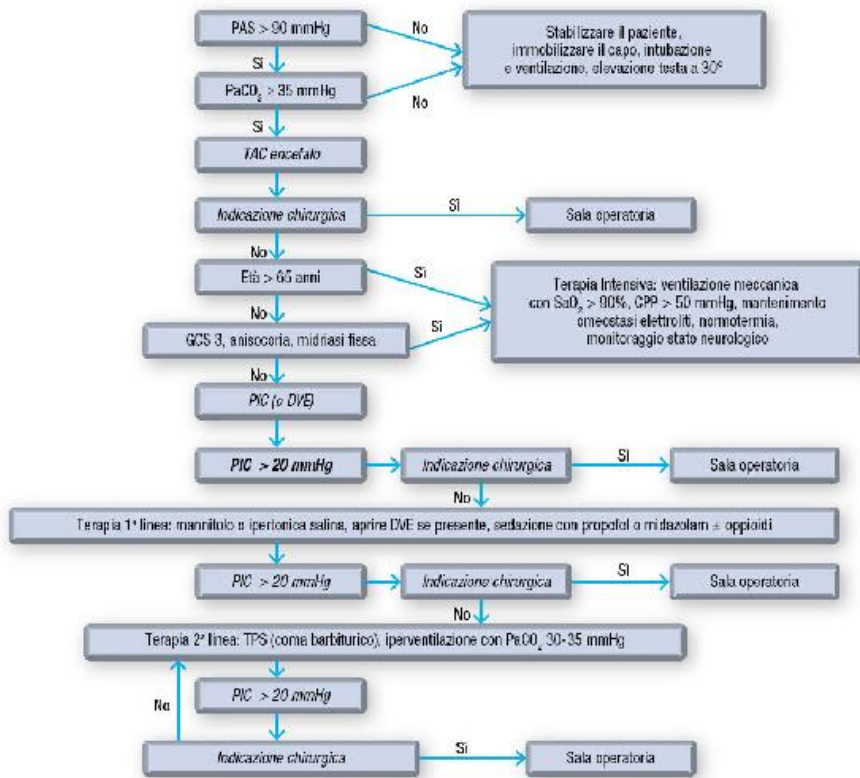


**Fig. 43.3.** Algoritmo decisionale per pazienti con trauma cranico severo.

Occorre ricordare, infatti, che uno degli obiettivi primari nella terapia del paziente con trauma cranico severo è la rapidità di diagnosi e di terapia. Esiste una “golden hour” anche in questo tipo di trauma: il gold standard per il paziente sarebbe quello di *stabilizzare e fare diagnosi nell’arco di un’ora!*

Come già sottolineato in precedenza, la priorità va data alla stabilizzazione del paziente: immobilizzazione ed elevazione del capo a 30° (per favorire il deflusso venoso dall’endocranio e ridurre la congestione da ingorgo giugulare), PAS > 90-100 mmHg, intubazione e ventilazione con  $\text{PaCO}_2 \geq 35$  mmHg.

Una volta ottenuto tale obiettivo, il paziente potrà essere condotto a eseguire le indagini radiologiche, che prevedono:

- TC del cranio all’ingresso;
- studio completo del rachide cervicale con particolare attenzione al tratto C0-C2 (dente dell’epistrofeo) e al passaggio cervico-dorsale;
- studio multidistrettuale nel politrauma.

In base al riscontro di lesioni più o meno gravi alla TC, il neurochirurgo porrà indicazione o all’intervento chirurgico immediato

o al ricovero in Terapia Intensiva per il monitoraggio e le cure mediche.

In Terapia Intensiva si porrà particolare attenzione al monitoraggio dello stato neurologico con esecuzione, nei pazienti sottoposti a sedazione farmacologica, di una “finestra farmacologica” ogni 8 ore durante le prime 72 ore, durante le quali verranno costantemente monitorate saturazione arteriosa, pressione sistemica, normotermia, omeostasi degli elettroliti.

Il paziente potrà essere sottoposto, su indicazione del neurochirurgo, a monitoraggio invasivo della pressione endocranica (PIC) (Fig. 43.4) o a posizionamento di derivazione ventricolare esterna (DVE), per il controllo e la terapia dell'ipertensione endocranica o dell'evoluzione delle lesioni.

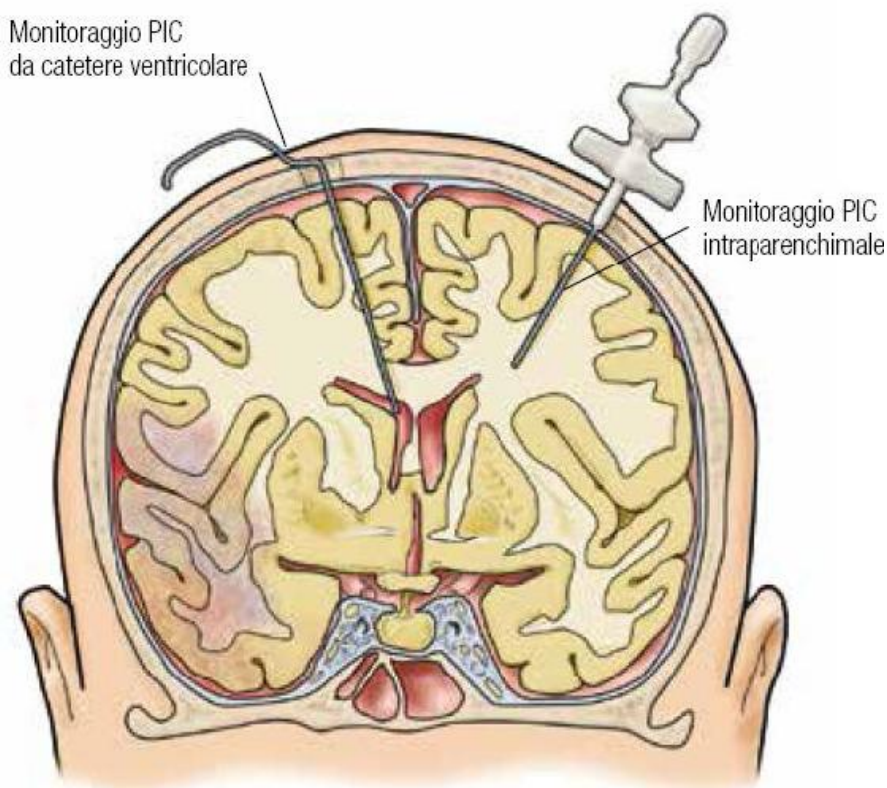


**Fig. 43.4.** Monitoraggio invasivo della pressione intracranica (PIC).

Come già detto, la PIC normale ha un valore di 10-15 mmHg e ogni suo innalzamento rappresenta un serio rischio di danno secondario, in quanto influenza profondamente la pressione di perfusione cerebrale (PPC). In caso di innalzamento della PIC oltre 20 mmHg e in assenza

di indicazione chirurgica immediata, le linee guida internazionali per il trauma cranico severo prevedono interventi farmacologici di prima e di seconda linea.

### ■ Interventi farmacologici di prima linea:

- terapia iperosmolare con mannitolo o soluzione ipertonica salina, in modo da ridurre l'edema cerebrale mediante il richiamo di fluidi extravascolari all'interno del torrente circolatorio;
- sedazione con farmaci sedativo-ipnotici e/o oppioidi per ridurre il metabolismo cerebrale;
- apertura della DVE al fine di far defluire in modo controllato il contenuto di liquor, riducendo la componente liquida all'interno della scatola cranica e la pressione endocranica (legge Monro-Kellie).

Se, nonostante tali interventi, la PIC si mantiene elevata, si passa a interventi farmacologici di seconda linea.

### ■ Interventi farmacologici di seconda linea:

- somministrazione di barbiturico fino a ottenere un coma farmacologico profondo con GCS di 3 e "burst suppression" all'EEG, per ridurre ulteriormente il metabolismo cerebrale e mantenerlo tale per un periodo variabile;
- iperventilazione con valori di  $\text{PaCO}_2$  di 30-35 mmHg per ridurre, se possibile, la vasodilatazione nel flusso cerebrale.

In caso di ulteriore fallimento terapeutico, il paziente potrà essere condotto in sala operatoria per un intervento chirurgico di decompressione cranica.

## Trauma cranico nel paziente pediatrico

### Epidemiologia

I traumi cranici rappresentano una delle più importanti cause di morbilità e mortalità nell'età pediatrica (< 15 anni). Tra 1 e 5 anni gli incidenti stradali rappresentano il 9% della mortalità, tra i 5 e i 14 anni rappresentano il 22%. Negli Stati Uniti, 10 bambini ogni 100.000 muoiono ogni anno di trauma cranico. Questa patologia rappresenta dunque uno dei più frequenti aspetti dell'attività di un Pronto Soccorso. Nell'80% dei casi si tratta di traumi cranici lievi, mentre i traumi gravi, che necessitano di ricovero in Terapia Intensiva, sono il 3% del totale.

### Classificazione clinica

La GCS e, per pazienti di età inferiore ai 2 anni, la Pediatric Glasgow Coma Scale (pGCS) (Tab. 43.5) sono utilizzate, come nell'adulto, per la valutazione dello stato di coscienza nei pazienti affetti da trauma cranio-encefalico e rappresenta uno strumento universalmente diffuso per classificarlo in base alla gravità. Occorre grande attenzione nell'interpretare la GCS nei bambini sotto i 5 anni e, per tale motivo, dovrebbe essere condotta da personale esperto.

**Tab. 43.5.** Glasgow Coma Scale nel paziente pediatrico.

|                         |   |                               | 0-6 mesi | 6-12 mesi | 1-2 anni  | 2-4 anni  | > 4 anni  |
|-------------------------|---|-------------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Apertura occhi</b>   | 4 | Spontanea                     | *        | *         | *         | *         | *         |
|                         | 3 | A stimoli verbali             |          |           |           |           |           |
|                         | 2 | Al dolore                     |          |           |           |           |           |
|                         | 1 | Nessuna risposta              |          |           |           |           |           |
| <b>Risposta motoria</b> | 5 | Obedisce a comandi verbali    |          |           |           |           | *         |
|                         | 4 | Localizza il dolore           |          |           | *         | *         |           |
|                         | 3 | Mette in risposta al dolore   |          | *         |           |           |           |
|                         | 2 | Estende in risposta al dolore | *        |           |           |           |           |
|                         | 1 | Nessuna risposta              |          |           |           |           |           |
| <b>Risposta verbale</b> | 5 | Orientato e converso          |          |           |           | *         | *         |
|                         | 4 | Parla ma è confuso            |          | *         | *         |           |           |
|                         | 3 | Parole incomprensibili        | *        |           |           |           |           |
|                         | 2 | Suoni non specifici           |          |           |           |           |           |
|                         | 1 | Nessuna risposta              |          |           |           |           |           |
| <b>Totale</b>           |   |                               | <b>9</b> | <b>11</b> | <b>12</b> | <b>13</b> | <b>14</b> |

In base al punteggio ottenuto alla prima valutazione i piccoli pazienti, come gli adulti, possono essere suddivisi nelle seguenti categorie:

- trauma cranio-encefalico minore: GCS 14-15 o pGCS 14;
- trauma cranio-encefalico moderato: GCS o pGCS 9-13;
- trauma cranio-encefalico severo: GCS o pGCS 3-8.

## Trauma cranico minore

I bambini con un trauma cranico minore hanno, alla prima valutazione, un normale stato di coscienza (GCS 14-15 o pGCS 14), nessun segno neurologico focale, nessun segno clinico di frattura della base o della volta complicata.

Nell'ambito di questo gruppo sono identificabili due categorie a rischio diverso sulla base di altri dati clinici: il trauma cranico minore a basso e a medio rischio evolutivo.

I bambini di età inferiore ai 2 anni devono essere valutati con criteri diversi per il maggior rischio di danno cerebrale asintomatico, la maggiore difficoltà nella valutazione clinica e il maggior rischio di traumi da abuso. Per questi motivi, anche senza alcuna sintomatologia, devono essere considerati a rischio medio. Per questi

pazienti è consigliato il ricovero in ospedale per osservazione. Nel decidere se effettuare una TC cerebrale, bisogna valutare caso per caso l'utilità dell'esame diagnostico, rapportandola al rischio radiologico e di una sedazione.

■ **Trauma cranico minore a basso rischio evolutivo:** è caratterizzato da dinamica d'impatto a bassa energia (per es. la caduta senza dislivello o da un'altezza  $< 1$  m, oppure l'urto contro una superficie elastica o ammortizzante). Il piccolo paziente si presenta all'osservazione asintomatico oppure con una perdita di coscienza di pochi secondi, può aver avuto 3-4 episodi di vomito subito dopo il trauma, può lamentare cefalea lieve o localizzata alla sede del trauma, ma non ha alcun segno neurologico, né segni di frattura della base, né ferite cutanee e/o tumefazioni dello scalpo.

■ **Trauma cranico minore a medio rischio evolutivo:** per parlare di trauma a medio rischio occorre invece che il piccolo paziente abbia un'età compresa tra 0 e 2 anni, un GCS o pGCS 13-14, oppure abbia avuto una perdita di coscienza superiore a pochi secondi ( $> 15-30$  s). Potrebbe inoltre avere un'amnesia post-traumatica, una sonnolenza e/o irritabilità insoliti, una cefalea ingravescente. Per vomito ripetuto si intendono cinque o più episodi dal momento del trauma, mentre per vomito persistente si intende quello che continua dopo 6 ore dall'evento. Ognuna di queste condizioni, da sola, può determinare un rischio evolutivo medio. Anche la dinamica del trauma può determinare un rischio evolutivo medio: la caduta da  $> 1$  m e/o contro superficie dura o spigolosa, come l'eiezione da un veicolo in movimento, rappresentano traumi d'impatto ad alta energia. Occorre inoltre prestare particolare attenzione, in questo caso, a ematomi dello scalpo in sede critica, come la regione parietale, occipitale, temporale e mastoidea, orbitaria e periorbitaria. In tutti questi casi descritti vi può essere un'evoluzione sfavorevole del trauma fino a giungere alla necessità di intervento/osservazione da parte del neurochirurgo.

## **Gestione del trauma cranico minore**

L'approccio iniziale al piccolo paziente, come per l'adulto, deve prevedere la valutazione delle funzioni vitali secondo la regola dell'ABCD e l'eventuale protezione del tratto cervicale della colonna. Occorre però una valutazione generale molto approfondita poiché spesso il bambino non è in grado di descrivere l'accaduto o i suoi sintomi. Spesso è molto spaventato dall'ambiente circostante e manifesta il suo disagio con il pianto. Occorre inoltre tenere presente che l'accaduto potrebbe essersi verificato non sotto la diretta osservazione dei genitori e talora neppure di un adulto. Occorre

raccogliere un'anamnesi patologica prossima quanto più approfondita possibile o dal bimbo o da chi era presente/nelle vicinanze: ora esatta e dinamica del trauma, se il piccolo ha avuto perdita di coscienza ed eventuale durata, se mostra segni di amnesia antero-retrograda, se presenta sonnolenza/irritabilità insoliti, se lamenta cefalea diffusa o ingravescente, se e quanti episodi di vomito ha avuto. Particolare attenzione dovrà essere posta nel caso abbia avuto convulsioni post-traumatiche e se dall'anamnesi patologica remota risultassero possibili fattori di rischio aggiuntivi (coagulopatie, malattie neurologiche, pregressi maltrattamenti).

Per quanto riguarda l'esame obiettivo, oltre al tradizionale esame generale rapido (torace, addome, cuore, arti) occorre ricercare accuratamente le ferite del cuoio capelluto (una vasta ferita lacero-contusa è elemento sufficiente per inserire il piccolo paziente nel rischio medio), i segni di frattura della volta (cefaloematoma, zone depresse, lesioni penetranti) e quelli di frattura della base (ecchimosi in regione mastoidea e periorbitaria, presenza di emotimpano e rinoliquorrea). Per quanto riguarda l'esame neurologico (GCS e pGCS) e la ricerca di lesioni neurologiche focali, occorre ricordare che un esame neurologico negativo non esclude la presenza di lesioni cerebrali, soprattutto nei bambini con meno di 2 anni.

## Diagnosi radiologica

Con l'avvento della TC, la radiografia del cranio ha perso di significato, non essendo né sensibile né specifica per lesioni endocraniche. Non vi è indicazione alla radiografia nel trauma a basso rischio. Nel trauma a medio rischio si consideri innanzitutto l'esecuzione di una TC. Qualora eccezionalmente si proceda solo all'esame radiologico (impossibilità a eseguire una TC), il piccolo paziente deve essere sottoposto a osservazione clinica per almeno 24 ore. Se la radiografia dovesse evidenziare una linea di frattura, è fortemente indicata l'esecuzione di una TC. Infatti, in presenza di frattura la probabilità che vi sia una lesione endocranica è del 3,2-10%.

La TC del cranio, da effettuarsi senza mezzo di contrasto, è sensibile e specifica sia per fratture sia per lesioni endocraniche di tipo contusivo e/o emorragico.

Il dubbio lecito è: *quando sottoporre un piccolo paziente a diagnostica TC?* Nel trauma cranico a rischio basso non vi è alcuna indicazione all'esecuzione di esami radiologici. Nel rischio medio la TC è indicata, o almeno da considerare attentamente, soprattutto nei bambini di età inferiore ai 2 anni, eventualmente dopo un periodo di osservazione.

■ **Raccomandazioni nel trauma cranico minore a basso rischio:** i



piccoli pazienti che rientrano in questa categoria possono essere dimessi con un foglio informativo sulle modalità di comportamento a domicilio. Per essi non è indicato alcun esame radiologico del cranio (il rapporto rischio/beneficio nel paziente pediatrico è molto importante), né alcuna visita specialistica. Prima della dimissione occorre però accertarsi che i sintomi minori, come cefalea e vomito, siano risolti e che i genitori siano affidabili e comprendano le indicazioni per l'osservazione domiciliare.

È necessario spiegare accuratamente ai genitori/adulti accompagnatori che, al manifestarsi di fatti nuovi, occorre un rapido ritorno in ospedale. Si consiglia caldamente che rimanga traccia sul verbale di Pronto Soccorso delle istruzioni rilasciate ai genitori. Esse generalmente comportano che il bambino debba essere riportato celermente in Pronto Soccorso se compaiono sonnolenza non motivata, confusione mentale, difficoltà nel risveglio, oppure vomito ripetuto, cefalea ingravescente, convulsioni o qualunque comportamento anomalo (come assenze o movimenti ripetuti).

■ **Raccomandazioni nel trauma cranico minore a medio rischio:** i piccoli pazienti che rientrano in questo gruppo richiedono il ricovero in Pediatria con un'osservazione clinica di almeno 6 ore. Per essi è opportuna l'esecuzione di una TC del cranio (con finestra ossea) se vi è stato un peggioramento o una persistenza dei sintomi, mentre non è indicata la radiografia del cranio. Solo nei casi in cui sia richiesta la TC e questa non sia disponibile, è indicata l'esecuzione della radiografia del cranio, ma in caso di riscontro di frattura è indicata l'esecuzione di TC del cranio in altro ospedale. Nel caso di TC negativa, è comunque consigliata l'osservazione per 24 ore.

I bambini di età inferiore ai 2 anni, anche senza alcuna sintomatologia, devono essere considerati a rischio medio. Per questi pazienti, nel decidere se effettuare una TC cerebrale, bisogna valutare caso per caso l'utilità dell'esame diagnostico, rapportandolo al rischio di una sedazione. Questa decisione può essere delegata allo specialista chirurgo pediatrico o al neurochirurgo.

### **Trauma cranico minore e colonna cervicale**

Come per l'adulto, nel caso di trauma cranico occorre considerare sempre la possibilità di lesione consensuale del tratto cervicale della colonna vertebrale.

Se i piccoli pazienti sono vigili, coscienti, sobri, neurologicamente normali, non accusano dolore al collo e non presentano altre lesioni dolorose fuorvianti, è estremamente improbabile che presentino una frattura/lussazione traumatica di una vertebra cervicale. Se è presente il collare cervicale, si può rimuovere cautamente e palpare la colonna.



Se non vi è una particolare contrattatura muscolare, è bene chiedere al piccolo paziente di muovere volontariamente il collo da parte a parte. Se non compare dolore, si può chiedere al paziente di flettere ed estendere volontariamente il collo. Se anche in tal caso non compare dolore, le radiografie della colonna cervicale non sono indispensabili. Se invece i piccoli pazienti sono vigili, coscienti, neurologicamente normali, ma riferiscono dolore al collo, devono eseguire una radiografia della colonna cervicale in proiezione laterale, antero-posteriore e transorale. Se queste radiografie sono normali, il collare cervicale può essere rimosso e il piccolo paziente valutato clinicamente come sopra. Se sussistono dubbi o ambiguità, è indicato il riposizionamento del collare e l'esecuzione di una TC del segmento in questione.

Qualsiasi asimmetria posturale o posizione fissa del capo va segnalata al neurochirurgo.

## Trauma cranico severo

Per definizione si parla di trauma cranico severo quando il bambino presenta almeno uno dei seguenti segni o sintomi: GCS o pGCS < 13 o calo rapido di 2 punti, perdita di coscienza > 5 minuti, segni neurologici focali, segni di frattura della volta complicata (depressa o diastasata) oppure segni di frattura della base cranica.

Questo trauma richiede la stabilizzazione delle funzioni vitali e l'intervento immediato del rianimatore, del neurochirurgo e del chirurgo pediatra. Come per l'adulto, nel piccolo paziente con trauma cranico severo occorre stabilizzare i parametri vitali secondo ABCD (tale stabilizzazione dovrebbe avere già avuto inizio nell'ambiente extraospedaliero dal personale del 118).

Occorre valutare i fattori di rischio maggiori e minori ([Tab. 43.6](#)) per poi procedere secondo un algoritmo decisionale e operativo ([Fig. 43.5](#)).

**Tab. 43.6.** Fattori di rischio che influenzano l'algoritmo decisionale nel paziente pediatrico.

### Fattori di rischio maggiori

GCS 4-5 se età < 1 anno, GCS < 15 se età ≥ 1 anno  
 Sospetto di lesione penetrata da terzi  
 Frattura (traumatica o spontanea) o affondata  
 Cefalea in progressione o persistente  
 Pense di deiezione o emin  
 Sospetta frattura della base cranica (otolprozione)

Deficit neurologico focale

Alterazione dello stato mentale (sonnole  
usuale, domande ripetitive)

Assenza post-traumatica (senza storia di epilessia)

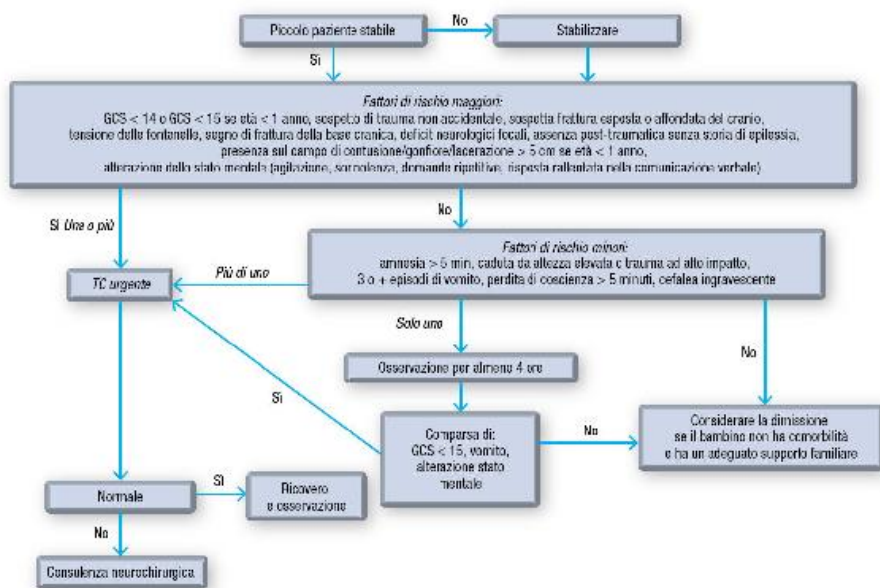


**Fig. 43.5.** Algoritmo decisionale per paziente pediatrico con trauma cranico severo.

Nel bambino, se vi è anche un solo fattore di rischio maggiore, occorre eseguire urgentemente la TC dell'encefalo, mentre occorrono almeno due fattori di rischio minori per tale esecuzione. Se la TC è normale occorre procedere al ricovero e all'osservazione del piccolo paziente con rivalutazione frequente della pGCS, circa ogni 2 ore.

In caso di TC patologica va consultato immediatamente il neurochirurgo, o con visita o mediante teleconsulto qualora lo specialista non fosse disponibile in ospedale.

Se non vi sono fattori di rischio maggiori, ma solo un fattore di rischio minore, occorre tenere il bambino in osservazione per almeno 4 ore senza sottoporlo a indagini radiologiche. In caso di modificazione dello stato neurologico o vomito occorrerà eseguire una TC urgente.

Per la dimissione a domicilio di un paziente senza alcun fattore di rischio occorrerà sempre valutare le eventuali comorbidità del piccolo paziente e l'adeguatezza del supporto familiare.

Per quanto riguarda la famiglia di appartenenza, occorre ricordare, purtroppo, che secondo l'ISS nella fascia di età inferiore ai 5 anni la maggior causa di trauma cranico è rappresentata da terzi.

Tipica del neonato e del lattante è la "shaken baby syndrome" (SBS). Si tratta di una forma di maltrattamento dell'infanzia caratterizzata

dallo scuotimento violento di un bambino, di solito sotto i 4 anni di età, che determina segni clinici, radiologici e strumentali di gravità variabile. Costituisce il 24% dei traumi cranici nei bambini di età inferiore ai 2 anni. Negli Stati Uniti rappresenta la prima causa di morte tra i bambini al di sotto dei 5 mesi di vita. Essa può essere causata in modo volontario da chi accudisce il bambino, ma spesso è il risultato negativo e involontario di fatica, stanchezza e solitudine di genitori inconsapevoli degli effetti dannosi delle loro manipolazioni incaute sui più piccoli. La causa di tale sindrome da scuotimento è rappresentata dalle dimensioni proporzionalmente più grandi della testa del bambino, cui si associa una muscolatura cervicale ancora debole. L'incompleta saldatura delle suture craniche e il maggior volume di liquor, consentono all'encefalo, non completamente mielinizzato, un maggior movimento all'interno della scatola cranica. Tipicamente, la clinica della SBS prevede la triade:

- emorragia retinica;
- emorragia subdurale, spesso bilaterale;
- emorragia subaracnoidea.

L'entità del danno e la clinica possono essere variabili, ma si tratta comunque di un trauma cranico o cranio-cervicale.

### **Classificazione e management delle principali lesioni traumatiche cranio-encefaliche**

Le lesioni traumatiche possono essere distinte in:

- lievi (GCS 14-15), moderate (GCS 9-13) e severe (GCS 3-8), in base alla severità del quadro clinico;
- primarie o secondarie (precoci o tardive), in base al tempo di insorgenza;
- focali o diffuse, in base all'estensione;
- chiuse o penetranti, in base al meccanismo traumatico;
- fratture craniche (della volta o della base cranica) o lesioni intracraniche, in base alla morfologia.

Tra le lesioni primarie distinguiamo lesioni focali e diffuse.

#### **■ Lesioni primarie focali:**

- fratture craniche;
- ematomi extradurali;
- ematomi sottodurali;
- contusioni (lacerazioni) ed ematomi intraparenchimali.

#### **■ Lesioni primarie diffuse:**

- danno assonale diffuso;
- emorragia subaracnoidea.

■ Tra le **lesioni secondarie**:

- edema cerebrale, focale o diffuso;
- rigonfiamento cerebrale;
- ischemia cerebrale, focale o diffusa.

## Fratture craniche

---

La presenza di una frattura cranica è stata frequentemente associata a un'incidenza più elevata di lesioni intracraniche, deficit neurologici e outcome peggiore. Numerosi studi indicano dunque le fratture craniche come importante indicatore di trauma clinicamente significativo e pertanto sottolineano l'importanza di un esame TC nella valutazione di tutti i pazienti con fratture note o fortemente sospette.

Distinguiamo le fratture craniche in:

- aperte o chiuse;
- lineari o depresse.

Le fratture depresse (Fig. 43.6) possono complicare fino al 6% dei traumi cranici e sono gravate da importante morbidità e mortalità. Fino al 90% di queste sono aperte e per tale motivo hanno un tasso di infezione variabile dall'1,9 al 10,6%, con una morbidità neurologica dell'11% e un'incidenza di epilessia tardiva fino al 15%.

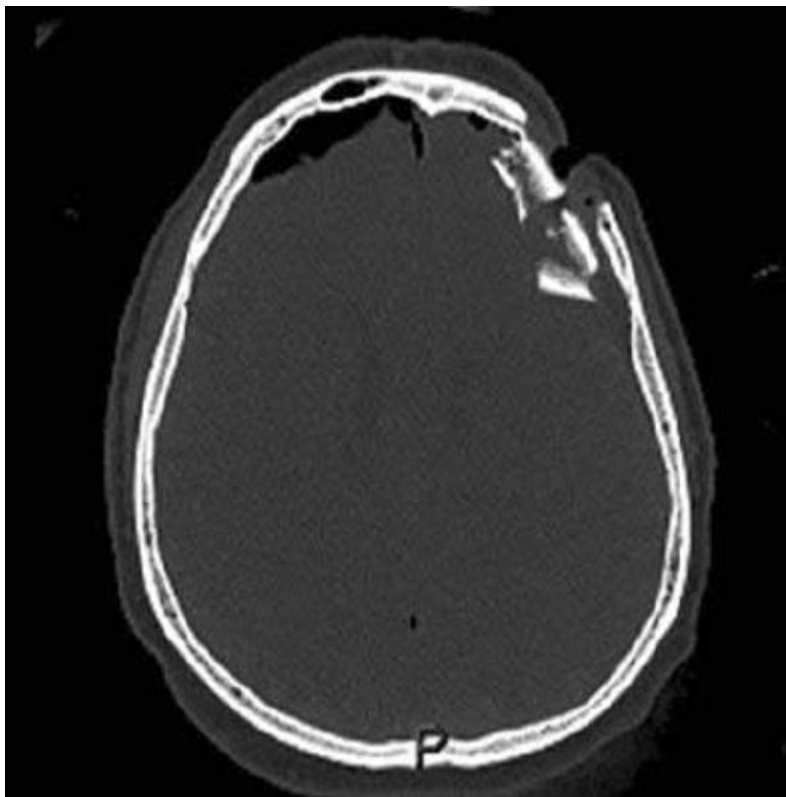


**Fig. 43.6.** Frattura aperta depressa frontale sinistra con pneumoencefalo.

Nella pratica clinica corrente, la TC, eseguita con finestre per osso, è l'esame di scelta per evidenziare una frattura cranica, mentre lo studio Rx è ora di uso piuttosto infrequente.

Le fratture possono interessare la volta o la base cranica, possono essere lineari o “a stella”, affondate (deprese) o non affondate.

I segni clinici più frequenti di una frattura della base cranica sono la fuoriuscita di liquor (fistola liquorale) dal naso (rinoliquorrea) o dall'orecchio (otoliquorrea), l'emotimpano, l'ecchimosi retroauricolare (segno di Battle) e l'ecchimosi periorbitaria (segno del procione). La presenza di tali segni dovrebbe porre il forte sospetto, oltre che aiutare nell'identificazione, di una frattura della base cranica. La maggior parte delle fratture della base cranica non necessitano di terapia chirurgica, a eccezione delle fistole liquorali persistenti che possono richiedere il posizionamento di un drenaggio spinale esterno o una riparazione chirurgica, craniotomica o endoscopica.

## **Terapia chirurgica**

Le fratture craniche aperte depresse sono generalmente trattate chirurgicamente

nel tentativo di ridurre il rischio di infezione. In particolare, l'intervento chirurgico si pone come indicazione assoluta nel caso di fratture aperte depresse con evidenza clinica o radiologica di lacerazione durale, ematoma intracranico, depressione > 1 cm o comunque maggiore dello spessore del cranio, coinvolgimento del seno frontale, importanti deformità estetiche, pneumoencefalo ed evidente contaminazione della ferita. Le fratture chiuse depresse possono anche essere trattate in maniera conservativa, tranne in caso di fratture con depressione maggiore dell'intero spessore dell'osso adiacente.

In tal caso gli obiettivi principali dell'intervento sono una migliore condizione estetica, la prevenzione di epilessie tardive e una riduzione dell'incidenza di deficit neurologici persistenti.

L'intervento chirurgico consiste, in tutti casi, nella pulizia della ferita e nel risollevarlo della frattura, con eventuale rimozione dei frammenti ossei più piccoli. In caso di impossibilità a ricomporre la frattura, può essere eseguita una cranioplastica, ovvero una chiusura della lacuna ossea con materiale sintetico, generalmente acrilico. Secondo studi recenti, quando la ferita non presenta grossi segni di infezione, il sollevamento della frattura o la cranioplastica possono essere eseguiti immediatamente, ovvero nel corso dello stesso intervento, senza significativo aumento del rischio infettivo. Questo al fine di evitare al paziente un secondo intervento chirurgico a distanza (settimane o mesi) per chiudere il difetto osseo, oltre a possibili rischi e complicanze legati alla presenza di una lacuna cranica.

## **Ematoma extradurale**

---

Gli ematomi extradurali sono localizzati all'interno della scatola cranica, ma all'esterno della dura madre. Si verificano più frequentemente nella regione temporale e temporo-parietale. La causa più frequente di questi ematomi è la rottura di rami dell'arteria meningea media, che nasce dall'arteria mascellare interna e diventa intracranica passando attraverso il forame spinoso dello sfenoide. Talvolta può dipendere anche da cause venose, come la rottura di vene meningehe, vene diploiche e seni durali, quest'ultimo caso più tipico degli ematomi in sede parieto-occipitale e in fossa posteriore. Gli ematomi extradurali sono piuttosto rari, con un'incidenza variabile dallo 0,5 al 4% in differenti studi, ma fino al 9% nei pazienti traumatizzati in stato di coma. L'incidenza più alta è nei pazienti fra i 20 e i 30 anni.

Il quadro clinico si caratterizza, in circa la metà dei casi, per la presenza del cosiddetto "intervallo lucido", ovvero per quella condizione in cui i pazienti sono incoscienti immediatamente dopo il trauma, quindi recuperano uno stato di coscienza e nuovamente deteriorano, anche fino al coma. Uno stato di coma prima dell'intervento è stato riscontrato fino a oltre il 50% dei casi, con un'anomalia pupillare fino al 44%. Altri possibili sintomi sono deficit focali (emiparesi), decerebrazione e crisi comiziali.

Alla TC dell'encefalo l'aspetto più tipico di questi ematomi è quello di

una lente biconvessa (Fig. 43.7).



**Fig. 43.7.** Ematoma extradurale temporo-parietale sinistro.

Se trattati precocemente, questi ematomi hanno una prognosi eccellente in quanto il danno cerebrale è spesso limitato. L'outcome di questi pazienti è fortemente dipendente dalle condizioni neurologiche all'ingresso in ospedale e prima dell'intervento, con una mortalità pari allo 0% nei pazienti vigili e fino al 20% in quelli in coma. Nella popolazione pediatrica la mortalità è di circa il 5%.

Gli ematomi extradurali possono associarsi ad altre lesioni traumatiche, in particolare contusioni o emorragie cerebrali e, meno frequentemente, a ematomi subdurali o a rigonfiamento cerebrale diffuso, condizionando ognuno di questi una prognosi peggiore. Nel caso di ematomi non trattati acutamente, deve essere eseguita una TC dell'encefalo a distanza di 6-8 ore, con un attento monitoraggio neurologico.

Talvolta gli ematomi extradurali possono localizzarsi in fossa

posteriore, dove rappresentano fino al 12,9% di tutti gli ematomi extradurali e sono pertanto le lesioni traumatiche più frequenti in questa zona, seguite dagli ematomi intraparenchimali e subdurali. In questi pazienti la prognosi è influenzata, indipendentemente dal tipo di terapia, dalla presenza di altre lesioni intracraniche, dall'estensione dell'ematoma anche nel comparto sovratentoriale, dalla presenza di idrocefalo ostruttivo e dall'acutezza della presentazione clinica.

## Terapia chirurgica

La decisione verso un intervento chirurgico di svuotamento dell'ematoma deve avvalersi di una valutazione della GCS del paziente e di un esame pupillare, oltre a tener conto della presenza di comorbidità, dell'esame TC, dell'età del paziente, così come, nelle decisioni non immediate, dell'eventuale valore della PIC e della comparsa di deterioramento neurologico.

L'intervento è indicato nel caso di ematomi con:

- volume superiore a 30 cm<sup>3</sup> (valutato con la formula  $A \times B \times C / 2$ );
- spessore massimo > 15 mm;
- *shift* della linea mediana > 5 mm.

In questi casi l'ematoma deve essere evacuato indipendentemente dalla GCS. In caso questi parametri non siano rispettati, l'intervento è comunque indicato nel caso di pazienti con GCS < 9, anisocoria o deficit focali. In tutte queste situazioni l'intervento deve essere eseguito nel minor tempo possibile.

In presenza di ematomi in fossa posteriore, l'indicazione all'intervento si pone di fronte all'evidenza di effetto massa alla TC e di progressivo deterioramento neurologico. In particolare, ematomi con volume superiore a 10 cm<sup>3</sup> e spessore di 15 mm o più dovrebbero essere evacuati chirurgicamente, per garantire un più alto tasso di sopravvivenza.

La procedura chirurgica consiste nell'esecuzione di un lembo cutaneo e di una craniotomia centrata sull'ematoma, nella rimozione dell'ematoma stesso, nella coagulazione di eventuali vasi arteriosi o venosi sanguinanti e, prima del riposizionamento dell'opercolo osseo, nella sospensione della dura madre ai bordi della craniotomia al fine di evitare una recidiva dell'ematoma.

## Ematoma subdurale

---

Gli ematomi subdurali, ovvero che si localizzano internamente alla dura madre, ma esternamente al parenchima cerebrale, sono più frequenti degli ematomi extradurali, verificandosi in circa il 30% dei pazienti con trauma cranico severo. L'età media di questi pazienti varia dai 30 ai 50 anni, con una netta prevalenza per il sesso maschile. Più spesso sono conseguenza di incidenti stradali, cadute e aggressioni.

La causa più frequente è uno strappamento delle vene che fanno da ponte fra la corteccia cerebrale e i seni venosi durali. Meno frequenti sono gli ematomi subdurali causati da lacerazioni corticali.



Il quadro clinico all'arrivo in ospedale è spesso grave, con GCS  $\leq 8$  fino all'80% dei casi, anomalie pupillari (anisocoria, midriasi) e deficit focali. Un intervallo lucido è stato descritto anche in questi pazienti, ma non sembra correlarsi direttamente all'outcome come per gli altri fattori.

Il danno cerebrale, spesso molto severo, è il risultato della pressione diretta causata dall'ematoma sul parenchima, di un rigonfiamento cerebrale, con aumento della PIC, o di un danno assonale causato dalla distorsione meccanica del parenchima.

In oltre la metà dei casi, gli ematomi subdurali si associano ad altre lesioni, in particolare contusioni o ematomi intraparenchimali, fratture, emorragia subaracnoidea, ematomi extradurali e lesioni extracraniche (fratture scheletriche, traumi toracici o addominali).

La mortalità è elevata e varia dal 40 al 60%, riducendosi in caso di rapido intervento chirurgico e terapia medica aggressiva.

## Terapia chirurgica

La decisione in senso chirurgico si avvale anche in questo caso di parametri clinico-anamnestici e radiologici: GCS score, esame pupillare, età e comorbidità del paziente, risultato della TC, oltre al valore della PIC e all'eventuale deterioramento neurologico.

La presenza alla TC dell'encefalo di un ematoma subdurale con spessore di 10 mm o più e/o determinante uno *shift* della linea mediana  $> 5$  mm, indica la necessità di uno svuotamento chirurgico, indipendentemente dalla GCS ([Fig. 43.8](#)).

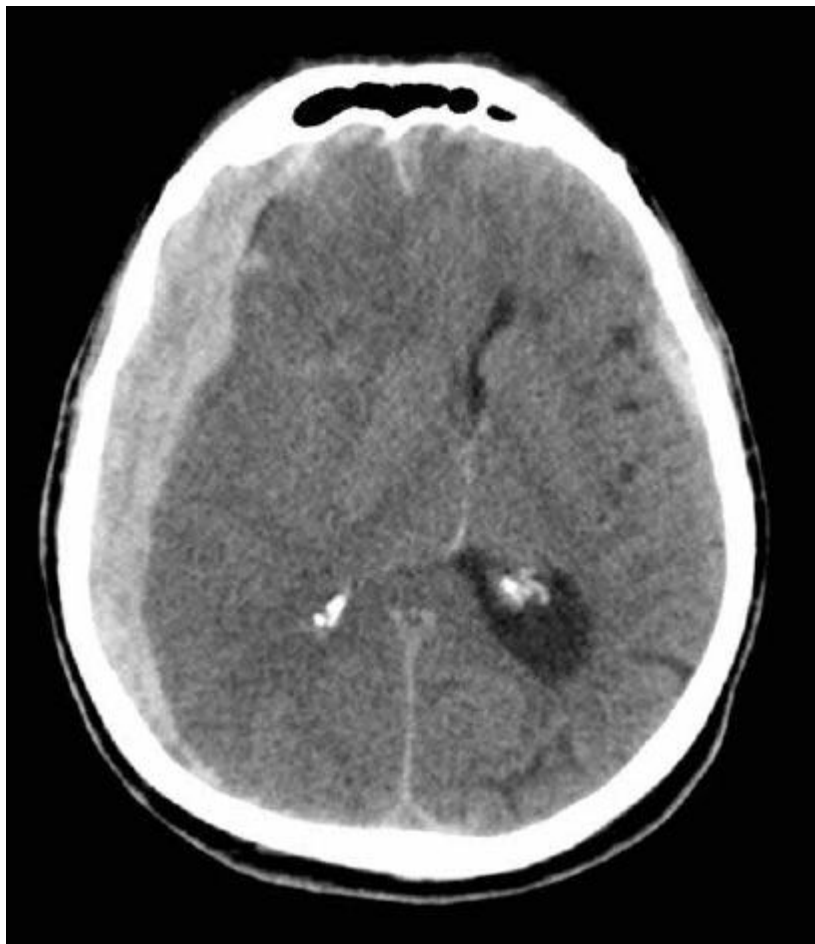


**Fig. 43.8.** Ematoma subdurale acuto destro con deviazione del sistema ventricolare.

Nel caso tali parametri non vengano rispettati, l'intervento è indicato in caso di peggioramento del quadro clinico, di comparsa di asimmetria pupillare o di aumento della PIC  $> 20$  mmHg. Tutti i pazienti con ematoma subdurale e GCS  $< 9$  dovrebbero essere ricoverati in Terapia Intensiva con monitoraggio della PIC.

L'outcome di questi pazienti è fortemente influenzato dal tempo intercorso fra il deterioramento clinico e l'intervento, che in tale situazione deve essere dunque eseguito prima possibile.

La procedura chirurgica mira a ottenere lo svuotamento dell'ematoma e una decompressione cerebrale, in particolare del tronco encefalico. Tale obiettivo viene raggiunto attraverso un'ampia craniotomia con, in molti casi, una decompressione subtemporale e una plastica durale lassa. In alcuni casi, a seconda della decisione dell'operatore, l'opercolo craniotomico non viene riposizionato. L'opercolo, in caso di outcome favorevole, viene riposizionato con un secondo intervento eseguito a distanza di settimane o mesi sulla base del recupero neurologico e del rigonfiamento cerebrale.

## Contusioni ed ematomi intracerebrali

---

Le lesioni traumatiche emorragiche intraparenchimali sono di frequente riscontro nei traumi cranici severi, fino al 35% in diverse casistiche.

Le contusioni pure sono abbastanza infrequenti, associandosi spesso ad altre lesioni traumatiche, ematomi subdurali in particolare. La maggior parte di esse si localizza nei lobi frontali e temporali, ma possono comparire un po' ovunque, compresi cervelletto e tronco cerebrale.

Quando sono piccole, le contusioni non richiedono una terapia chirurgica. Il problema maggiore è rappresentato dalla loro possibile evoluzione in lesioni più grandi, che possono determinare danni cerebrali secondari, quali edema ed erniazione cerebrale, con conseguente deterioramento neurologico e morte cerebrale.

La distinzione fra contusioni ed ematomi intraparenchimali non è del tutto chiarita. Le contusioni sono più spesso multiple e hanno un aspetto “a macchia”, mentre gli ematomi sono lesioni più ampie e organizzate (Fig. 43.9). Inoltre, le contusioni possono evolvere in un ematoma intracerebrale. Esiste poi un'ulteriore identità, ovvero gli **ematomi intracerebrali tardivi** (DTICH, Delayed Traumatic Intracerebral Hematoma), descritti per la prima volta da Bollinger nel 1891. Si tratta di ematomi che compaiono in aree cerebrali radiograficamente normali ai controlli TC precedenti, in pazienti con altre lesioni traumatiche già note, oppure, secondo alcuni autori, che rappresentano l'evoluzione di piccole contusioni appena visibili a una TC ad alta risoluzione. L'incidenza di questi ematomi varia da 3,3 a 7,4% in pazienti con trauma cranico severo e sono caratterizzati da una mortalità elevata, fino al 72%. Gli ematomi tardivi, infatti, si associano a un'aumentata incidenza di danni secondari, oltre a comparire più frequentemente dopo chirurgia decompressiva per altre lesioni e nei pazienti con alterati parametri di coagulazione.



**Fig. 43.9.** Ematoma post-traumatico temporale destro.

## Terapia chirurgica

Dal momento che, come detto, le contusioni e gli ematomi intracerebrali tendono a evolvere e che la tempistica dell'intervento, rispetto alla comparsa del peggioramento clinico, influenza notevolmente la prognosi, molti sforzi sono stati fatti al fine di identificare le categorie di pazienti ad alto rischio e quindi meritevoli di una terapia aggressiva.

La decisione in senso chirurgico si avvale, come negli altri casi, di noti fattori anamnestici, clinici e radiologici, tra cui l'età del paziente, il punteggio alla GCS, i parametri TC (localizzazione e volume dell'ematoma, estensione dell'edema perilesionale, *shift* della linea mediana, compressione delle cisterne basali e del terzo ventricolo), il valore della PIC (per i pazienti monitorati in Terapia Intensiva) e l'eventuale deterioramento clinico.

In particolare, i pazienti con deterioramento neurologico riferibile alla lesione, ipertensione endocranica refrattaria alla terapia medica (stabilizzazione emodinamica, elevazione del capo, sedazione, iperventilazione controllata, mannitolo, coma barbiturico) o segni di effetto massa alla TC, dovrebbero essere trattati chirurgicamente. Allo stesso modo, secondo le linee guida della Brain Trauma Foundation, i pazienti con GCS da 6 a 8 con contusioni frontali o temporali maggiori di 20 cm<sup>3</sup> e *shift* della linea mediana di almeno 5 mm e/o compressione

delle cisterne della base alla TC dell'encefalo, così come i pazienti con lesioni maggiori di 50 cm<sup>3</sup>, necessitano di intervento chirurgico.

Vi sono diverse tipologie di terapia chirurgica per questi pazienti. Nel caso di pazienti con lesioni focali e in presenza di una o più condizioni viste in precedenza, la scelta più opportuna è un intervento di craniotomia con evacuazione diretta dell'ematoma.

Una craniectomia decompressiva bifrontale rappresenta invece un'ulteriore opzione per i pazienti con edema cerebrale diffuso e conseguente ipertensione endocranica non responsiva alla terapia medica. In particolare, tale procedura si è rivelata utile se eseguita entro 48 ore dal trauma e con valori di PIC non superiori a 40 mmHg.

Le altre procedure di decompressione cranica, quali la decompressione subtemporale, la lobectomia temporale o la craniectomia emisferica, possono anch'esse essere prese in considerazione nei pazienti con ipertensione endocranica, danno parenchimale diffuso e segni clinici o radiologici di erniazione transtentoriale.

## **Danno assonale diffuso**

---

Danno assonale diffuso (DAI, Diffuse Axonal Injury) è il termine utilizzato per descrivere un'entità clinica caratterizzata da uno stato prolungato post-traumatico nel quale vi è una perdita di coscienza dal momento del trauma fino a più di 6 ore.

È causato da forze di accelerazione/decelerazione e/o rotazionali impresse al cranio, e quindi all'encefalo, dal trauma al momento dell'impatto. Il DAI è quindi da considerarsi una risposta primaria all'evento traumatico e non la conseguenza di altri insulti, quali edema, ischemia o ipotensione.

Le forze di accelerazione o rotazione producono una trazione e uno strappamento delle fibre nervose e delle piccole arterie causando minime lesioni focali, talvolta emorragiche, note come "gliding contusions", di pochi millimetri (1-15 mm) di diametro.

Due terzi delle lesioni da DAI si localizzano al passaggio tra sostanza grigia e sostanza bianca. Le aree più vulnerabili sono i lobi frontali e temporali, con il corpo calloso, i peduncoli cerebrali, i gangli della base, il talamo e il tronco cerebrale come altre possibili localizzazioni.

Gli incidenti stradali sono la principale causa di DAI, seguiti da traumi sportivi, aggressioni e, nei bambini, da forme di abuso.

Si stima che il DAI sia presente in circa il 50% dei traumi cranici severi, rappresentando una delle principali cause di stato di incoscienza e stato vegetativo dopo trauma cranico. Anche se raramente è causa di morte, l'outcome dei pazienti con DAI è spesso grave, con circa il 90% dei casi di DAI severo che non recuperano uno stato di vigilanza o che, quando questo avviene, restano fortemente compromessi dal punto di vista neurologico.

Dal punto di vista funzionale, il danno può variare dalla semplice

anormalità fino a una distruzione assonale (assotomia) irreversibile. Le sedi più frequenti di DAI sono la sostanza bianca emisferica, soprattutto dei lobi frontali e temporali, il talamo e i nuclei basali, il corpo calloso, i peduncoli cerebrali superiori, i quadranti dorso-laterali del tronco rostrale (Fig. 43.10).

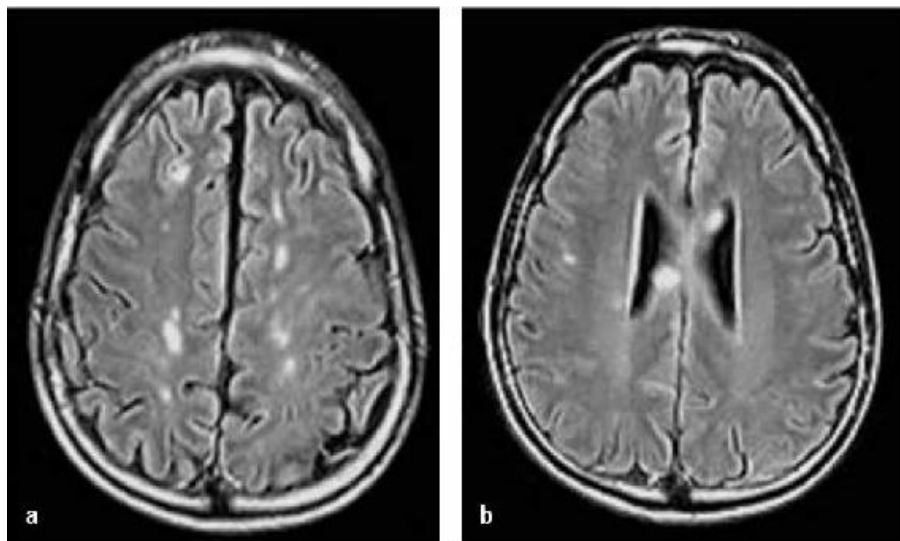


**Fig. 43.10.** Lesioni assonali a livello emisferico (a) e del corpo calloso (b) (DAI grado II).

Sulla base della localizzazione, si distinguono differenti gradi di DAI, correlati a un livello crescente di gravità:

- *grado I*: danno assonale nella sostanza bianca degli emisferi cerebrali;
- *grado II*: danno assonale nella sostanza bianca degli emisferi cerebrali e nel corpo calloso;
- *grado III*: danno assonale nella sostanza bianca degli emisferi cerebrali, nel corpo calloso e nel quadrante dorso-laterale del tronco encefalico rostrale adiacente ai peduncoli cerebellari superiori.

I pazienti con DAI severo sono profondamente comatosi, mostrano spesso posture motorie in decorticazione o decerebrazione e, quando sopravvivono, hanno spesso gravi disabilità. Ai disturbi neurologici si associano frequentemente disfunzioni autonome, quali ipertensione, iperidrosi e iperpiressia.

La diagnostica di questi pazienti si avvale della TC, ma soprattutto della RM dell'encefalo, dal momento che le lesioni non emorragiche possono non essere visibili alla TC. Uno studio RM, con sequenze T2 e FLAIR, è dunque indicato nei pazienti con TC dell'encefalo negativa,

ma quadro neurologico e dinamica del trauma sospetti per DAI.

## Terapia

Il DAI non è di per sé una lesione di pertinenza chirurgica, tranne i casi in cui si associ ad altre lesioni traumatiche occupanti spazio o a quadri di edema e rigonfiamento cerebrale, dove una chirurgia decompressiva può essere presa in considerazione.

## Emorragia subaracnoidea

---

L'emorragia subaracnoidea (ESA) è un sanguinamento intracranico che si localizza all'interno della dura madre, ma esternamente alla corteccia, ovvero fra aracnoide e pia madre.

È di riscontro piuttosto frequente anche nei traumi lievi e moderati, e in associazione ad altre lesioni traumatiche.

L'ESA post-traumatica, più spesso localizzata a livello corticale emisferico, deve essere adeguatamente distinta dall'emorragia subaracnoidea spontanea, generalmente dovuta a rottura di malformazioni vascolari intracraniche, aneurismi in particolare, e che si localizza prevalentemente a livello delle cisterne basali e silviane. In ogni caso, i pazienti con ESA e dinamica traumatica non chiara dovrebbero essere opportunamente indagati con studio diagnostico vascolare (angio-TC, angiografia) al fine di escludere una lesione vascolare sanguinante.

## Edema e rigonfiamento cerebrale

---

Diversi fattori possono contribuire all'aumento di volume del contenuto intracranico e, quindi, all'incremento della pressione intracranica, secondo la legge di Monro-Kellie. Il primo fattore è rappresentato dalle *lesioni occupanti spazio*, come gli ematomi intracranici, che oltre a esercitare un effetto massa diretto possono causare modificazioni a carico della barriera emato-encefalica determinando un edema vasogenico perilesionale o diffuso. Il secondo fattore è il *rigonfiamento cerebrale*, solitamente attribuito sia a edema vasogenico sia a edema citotossico, quest'ultimo in risposta a un insulto ischemico o ipossico.

La conseguenza di un edema o di un rigonfiamento cerebrale è la comparsa di erniazioni cerebrali, in particolare transfalciale, transtentoriale e transforaminale, con conseguente danno neurologico.

## Terapia medica e chirurgica del rigonfiamento cerebrale

La terapia dell'edema e del rigonfiamento cerebrale, siano essi focali o diffusi, è primariamente medica. Come già indicato in precedenza, esistono differenti strategie di intervento: un'ottima ossigenazione e il mantenimento di una lieve ipocapnia contribuiscono al controllo della PIC mediante razionalizzazione del volume sanguigno intravascolare. Allo stesso modo, anche favorire il ritorno venoso mediante sollevamento della testiera del letto ed evitando una pressione di fine espirazione (PEEP, Positive End Expiratory Pressure) elevata durante la ventilazione può essere di aiuto.

In aggiunta, l'utilizzo di agenti osmotici, quali mannitolo e soluzione ipertonica salina, permette di richiamare liquidi dallo spazio extravascolare attraverso la barriera emato-encefalica, migliorando anche il flusso ematico cerebrale e quindi i livelli di pressione di perfusione (PPC), ed esercitando effetti antiossidanti.

Le strategie di neuroprotezione includono inoltre una leggera ipotermia e l'utilizzo di barbiturici fino al coma farmacologico (*burst suppression*).

In alternativa, il drenaggio liquorale attraverso un catetere ventricolare può essere utilizzato come valida soluzione nei casi di PIC elevata e non controllata.

## Terapia chirurgica delle principali lesioni traumatiche cranio-encefaliche

Nonostante tutte le misure rianimatorie adottate, il controllo della PIC non è sempre ottimale o adeguato. In tali situazioni, le procedure chirurgiche di decompressione cranica sono spesso risultate efficaci. Lo scopo della chirurgia decompressiva è dunque quello di ridurre la pressione intracranica, migliorando la perfusione cerebrale, prevenendo i danni ischemici ed evitando la compressione meccanica del cervello (erniazioni cerebrali).

La decompressione cranica può essere eseguita in due situazioni differenti. Una decompressione primaria, o profilattica, è quella effettuata dopo rimozione di una lesione intradurale, dove non viene riposizionato l'opercolo osseo per prevenire un eventuale incremento postoperatorio della PIC. La decisione è presa dal chirurgo durante l'intervento, basandosi su fattori radiologici preoperatori (TC) e chirurgici intraoperatori (rigonfiamento cerebrale). Esiste poi una decompressione secondaria, o terapeutica, effettuata come trattamento di un'ipertensione endocranica refrattaria alla terapia medica.

Dal punto di vista tecnico, distinguiamo due tipologie di decompressione cranica: la **craniectomia bifrontale** e quella **emisferica** (fronto-temporo-parietale), mono- o bilaterale.

La scelta della craniectomia dipende essenzialmente dalla localizzazione del rigonfiamento cerebrale.

■ **Craniectomia fronto-temporo-parietale:** è la più utilizzata e viene normalmente effettuata in caso di erniazione uncale o transfalcale. La procedura chirurgica prevede l'esecuzione di un'ampia craniectomia, estesa in basso a decomprimere il lobo temporale (Fig. 43.11); a questa segue, preferibilmente, anche un'ampia apertura durale, al fine di permettere un'adeguata espansione cerebrale, con successivo confezionamento di plastica durale lassa.





**Fig. 43.11.** Craniectomia decompressiva sinistra per rigonfiamento cerebrale post-traumatico.

■ **Craniectomia bifrontale:** è invece utilizzata nel caso di rigonfiamento cerebrale diffuso e ampie contusioni bifrontali. L'intervento prevede una craniectomia estesa a entrambi i lobi frontali, con la possibilità di mantenere la porzione ossea sopra il seno longitudinale superiore, e incisione durale bilaterale.

Le procedure chirurgiche di craniectomia decompressiva sono comunque gravate da un notevole numero di complicanze, anche severe, acute e tardive.

Tra le *complicanze acute* citiamo:

- le contusioni cerebrali sottostanti la craniectomia, dovute alla rottura di capillari corticali in risposta alla decompressione;
- il "fungo cerebrale", spesso causato da craniectomie non abbastanza ampie che determinano strozzamento delle vene corticali sui bordi della craniotomia e conseguente comparsa di infarti venosi o contusioni;
- gli ematomi, extradurali e subdurali, controlaterali, dovuti alla rottura di vene "a ponte" in seguito alla sbandamento controlaterale del parenchima cerebrale;
- le deiscenze della ferita chirurgica, in seguito all'elevata pressione esercitata dal parenchima cerebrale, con possibili concomitanti eventi ischemici o necrotici.

Le *complicanze tardive*, più frequenti, sono invece rappresentate da:

- idrocefalo post-traumatico per ostruzione al riassorbimento del liquor;

- igromi;
- fistole liquorali;
- infezioni, quali ascessi cerebrali o empiemi subdurali;
- deficit neurologici focali a distanza di 3-6 mesi dalla decompressione e con esami radiologici negativi (la cosiddetta “trephined patient syndrome”).

Non vi è ancora un consenso assoluto sulla tempistica di esecuzione della decompressione chirurgica, con alcuni studi che hanno dimostrato come una procedura eseguita precocemente (entro 24 ore dal trauma) possa essere efficace nel prevenire un deterioramento secondario che frequentemente porta alla morte del paziente o a danni neurologici severi.

## Traumi vertebro-midollari

P. Roccucci, S. Peron, D. Locatelli

### Definizioni e concetto di “stabilità”

Le lesioni traumatiche della colonna vertebrale possono interessare differenti strutture anatomiche, quali le parti ossee, i dischi intervertebrali, i legamenti, i processi articolari vertebrali e le capsule. L'applicazione di importanti forze esterne non fisiologiche può infatti provocare fratture vertebrali con instabilità di tipo osseo, oppure di tipo osteo-legamentoso.

Gli studi di biomeccanica, iniziati sin dagli anni Settanta, hanno permesso di capire i meccanismi alla base dei differenti tipi di frattura vertebrale e, grazie a essi, è possibile oggi identificare i casi in cui appare indicata una terapia conservativa con contenzione rispetto ad altri in cui l'intervento chirurgico appare l'unica scelta possibile.

Uno studio di Hu pubblicato su *Spine* riporta, per i traumi vertebrali, un'incidenza di 64 casi/milione di persone, con percentuale variabile nelle varie casistiche dal 20 al 33% per la colonna cervicale e dal 67 all'80% per la colonna toraco-lombare.

Già nel 1970 Holdsworth aveva diviso anatomicamente e funzionalmente la colonna vertebrale in una colonna anteriore e una colonna posteriore.

■ **Colonna anteriore:** i corpi vertebrali e i dischi intervertebrali adiacenti, insieme ai legamenti longitudinali anteriori e posteriori, costituiscono la cosiddetta colonna anteriore, che assorbe circa l'80% delle forze vettoriali verticali che si scaricano sul rachide. È per tale motivo che forze vettoriali non fisiologiche tipiche dei traumi, che determinano sulla colonna anteriore una compressione sul piano assiale, producono principalmente fratture dei corpi vertebrali.

■ **Colonna posteriore:** la colonna posteriore è costituita dall'arco posteriore con i suoi processi spinosi, trasversi e articolari e da tutto il sistema legamentoso posteriore. Questa colonna agisce mantenendo una tensione posteriore del rachide, detta *tension band*. Per tale motivo un trauma in distrazione causa molto spesso una lesione di tali componenti posteriori.

Il concetto biomeccanico della colonna anteriore e posteriore è fondamentale per poter comprendere quando un trauma o qualunque altra patologia possa determinare una situazione di instabilità del segmento vertebrale interessato, ed è alla base della classificazione AO (AO Foundation) utilizzata in tutto il mondo per classificare, e in base a questo trattare, in modo adeguato le lesioni traumatiche del rachide. White e Panjabi hanno definito l'instabilità da un punto di vista clinico, identificandola come la «perdita della capacità della colonna a mantenere sotto carichi fisiologici le proprie peculiari modalità di movimento in modo tale da non provocare deficit neurologici, deformità o dolore».

Whitesides aveva precedentemente definito come *stabile* una colonna vertebrale in grado di resistere a carichi fisiologici verticali, a carichi posteriori in distrazione e alle forze di torsione sul piano orizzontale. L'incapacità di resistere a queste tre forze vettoriali produrrà lesioni in compressione a livello della colonna anteriore, lesioni da forze in distrazione sulla colonna posteriore e lesioni da forze in rotazione su entrambe le componenti.

### **Classificazione e management delle principali lesioni traumatiche vertebro-midollari**

I traumi spinali attualmente rappresentano una delle principali cause di invalidità permanente con un'incidenza per età ad andamento bifasico, con picco intorno ai 20 anni e altro picco di maggiore rilievo intorno ai 60 anni.

I segmenti rachidei più frequentemente coinvolti sono generalmente quelli più mobili, ovvero il tratto cervicale e la cerniera dorso-lombare.

Il corretto inquadramento clinico, insieme con un corretto utilizzo dei presidi di stabilizzazione del rachide e una tempestiva diagnosi radiologica, è fondamentale dal punto di vista prognostico perché in grado di prevenire eventuali sequele post-traumatiche invalidanti.

Il management di questi pazienti, fin dal loro arrivo al Pronto Soccorso, si basa infatti su protocolli decisionali ben precisi, opportunamente differenziati in caso di traumi cervicali o dorso-lombari (Figg. 43.12, 43.13).

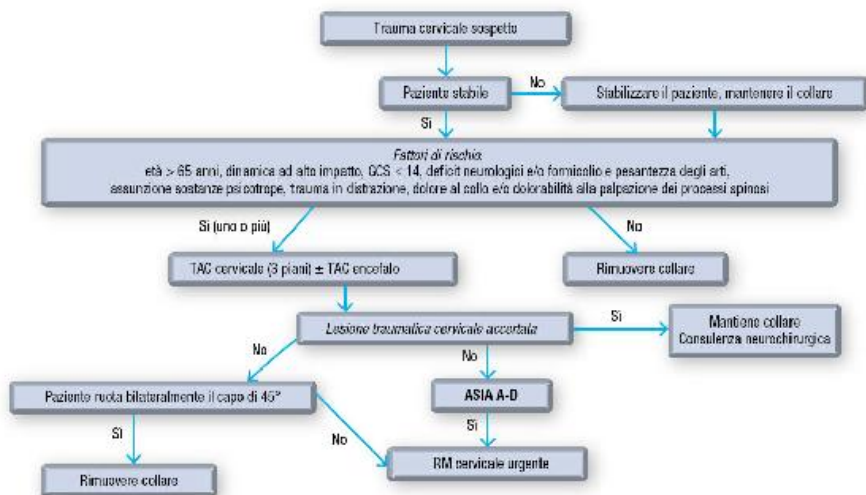


**Fig. 43.12.** Algoritmo decisionale per pazienti con trauma cervicale.

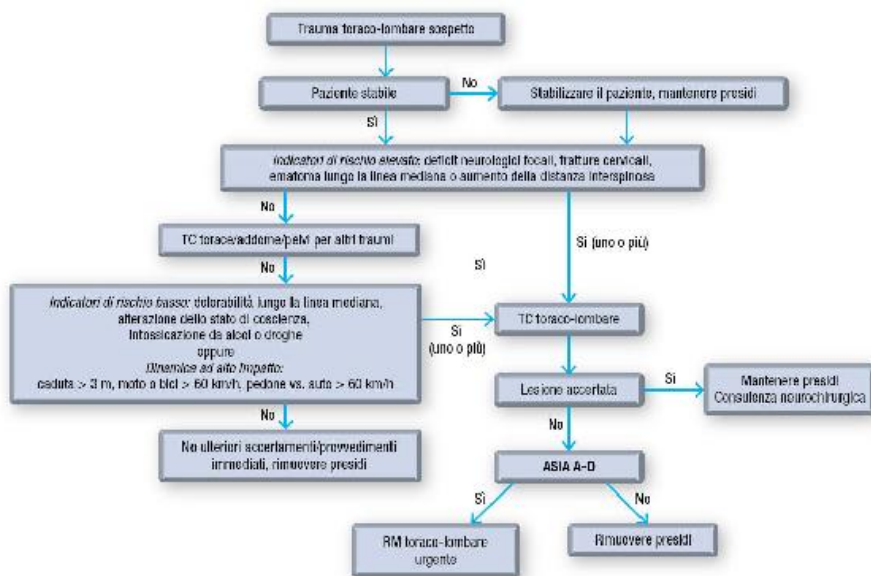


**Fig. 43.13.** Algoritmo decisionale per pazienti con trauma toraco-lombare.

Dal punto di vista clinico, i traumi vertebro-midollari possono essere caratterizzati dalla comparsa di deficit focali (mono-, emi-, para- o tetraparesi) o, nei casi più severi, da veri e propri quadri sindromici sulla base del livello e dell'estensione del danno traumatico midollare. La valutazione clinica si avvale, sulla base dell'esame obiettivo, di punteggi finali basati su classificazioni neurologiche, come nel caso della nota ASIA Impairment Scale (Tab. 43.7).

**Dipendenza****Deficit** sensitivo e motorio completo a livello S4-S5**Deficit** motorio completo, ma conservazione della sensibilità al di sotto del livello neurologico e che include S4-S5**Deficit** motorio conservato al di sotto del livello neurologico, ma più della metà dei muscoli chiave ha validità < 3**Deficit** motorio conservato al di sotto del livello neurologico e almeno la metà dei muscoli chiave ha validità ≥ 3**Deficit** neurologico (no ipovalidità muscolare, sensibilità integra, no disturbi sfinterici, possibile alterazione dei riflessi)

Sempre nell'ambito di una precisa valutazione neurologica, anche a fini prognostici, distinguiamo le lesioni midollari in complete e incomplete.

■ **Complete:** si caratterizzano per una perdita completa, e spesso permanente, della funzionalità motoria, sensitiva e sfinterica al di sotto del livello della lesione. In particolare si possono verificare quadri clinici di para- o tetraplegia, con perdita della sensibilità fino alle ultime radici sacrali (S4-S5) e ritenzione urinaria e fecale.

■ **Incomplete:**

- *sindrome anteriore*, frequentemente causata da traumi in flessione, si caratterizza per una paralisi motoria e perdita della sensibilità dolorifica e termica al di sotto del livello della lesione. La sensibilità tattile epicritica, propriocettiva e pallestesica sono solitamente conservate;
- *sindrome posteriore*, prodotta da traumi cervicali in estensione, causa una perdita della propriocettione e della sensibilità tattile fine, mentre la funzione motoria è molto spesso preservata;
- *sindrome centromidollare*, causata generalmente da traumi in iperestensione. Il deficit motorio, di entità variabile, coinvolge tutti e quattro gli arti, ma prevalentemente gli arti superiori e la muscolatura distale più di quella prossimale; il danno sensitivo è nullo o comunque lieve;
- *sindrome di Brown-Sequard* (o emisezione midollare), può derivare da traumi in flessione, rotazione o da penetrazione. Si caratterizza per una paralisi motoria omolaterale alla lesione, perdita della sensibilità termica e dolorifica controlaterale e di quella propriocettiva omolaterale.

**Terapia**

In caso di lesione vertebrale instabile il chirurgo ha a sua disposizione due opzioni

terapeutiche: quella *conservativa*, con contenzione esterna tramite apparecchi gessati, collari o corsetti, e quella *chirurgica*.

I principali obiettivi della terapia delle lesioni traumatiche del rachide, a qualunque livello, sono:

- mantenere il paziente libero dal dolore, con una normale funzione neurologica e con una colonna stabile dal punto di vista biomeccanico;
- mantenere o recuperare le funzioni neurologiche attraverso manovre di riduzione di lussazioni o di decompressione delle strutture nervose;
- ripristinare un normale allineamento;
- ottenere una buona guarigione della struttura ossea, con cosiddetta “fusione” del segmento vertebrale trattato, in modo da garantirne una stabilità prolungata nel tempo.

Per ripristinare la stabilità di un segmento vertebrale patologico è necessario pianificare un intervento di cosiddetta **stabilizzazione** o **osteosintesi vertebrale** mediante posizionamento, generalmente per via posteriore, di viti e di barre di connessione.

Nel tempo sono state sviluppate differenti tecniche per praticare un'osteosintesi vertebrale. La prima tecnica universalmente accettata era stata proposta nel 1960 da Paul Harrington, il quale aveva introdotto per la chirurgia delle deformità e dei traumi spinali un sistema di barre fissate alle estremità a uncini sottolaminari o intrarticolari. Tale tecnica determinava però molti problemi legati alla stabilità degli uncini e al mancato rispetto delle curvature della colonna, specie sul piano sagittale. Nel 1963 Roy Camille cominciò a utilizzare placche posteriori fissate con viti peduncolari. Con tale sistema però le forze agenti sul rachide determinavano un discreto numero di rotture o dislocazioni delle viti impiantate. Negli anni Ottanta Walter Dick introdusse per la prima volta il concetto dell'attuale fissatore interno, costituito da viti inserite nei peduncoli vertebrali, cui vengono successivamente collegate delle barre che rimangono staccate leggermente dalle strutture ossee, in modo da assorbire al meglio le forze di carico sul rachide.

Nella moderna chirurgia vertebrale, in caso di stabilizzazione del rachide toracico e lombare per via posteriore, si pratica perciò preferenzialmente un avvitamento cosiddetto **transpeduncolare**: la vite viene infatti inserita nel corpo vertebrale passando attraverso il peduncolo, che garantisce un'ottima tenuta meccanica grazie alla sua struttura tubulare costituita da osso corticale esterno e spongioso al centro (Fig. 43.14).

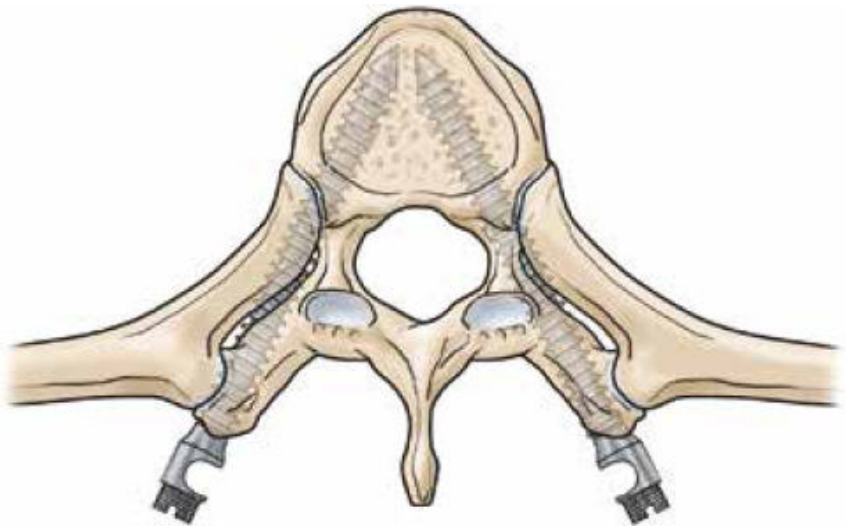


**Fig. 43.14.** Avvitamento peduncolare a livello toracico.

Il posizionamento viene effettuato tenendo conto di reperi anatomici vertebrali che stabiliscono il corretto punto di entrata della vite. A livello lombare l'ingresso corrisponde alla giunzione tra il processo trasverso e il processo articolare. Sotto controllo radioscopico o in navigazione, se disponibile, la vite verrà poi inserita attraverso il peduncolo sino al corpo vertebrale. Per quanto riguarda il rachide toracico, il punto di ingresso è a livello del terzo superiore del processo trasverso, ma a questo livello i margini di errore sono molto limitati a causa delle ridotte dimensioni dei peduncoli.

Il chirurgo deve impiantare un numero di viti sufficiente a ripristinare una condizione biomeccanica che consenta al segmento operato di assorbire le forze che normalmente si scaricano su di esso. Le viti verranno poi collegate tra loro mediante barre, in modo da garantire una stabilizzazione primaria, cioè immediata, del segmento operato ([Fig. 43.15](#)).



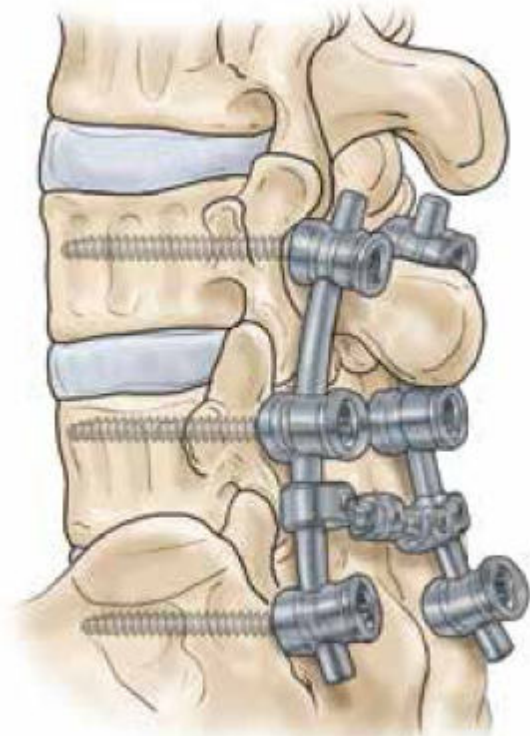


**Fig. 43.15.** Osteosintesi lombare con fissatore interno mediante viti peduncolari collegate da barre.

L'obiettivo finale sarà comunque quello di ottenere una cosiddetta "fusione" a distanza del segmento operato, che consentirà di ottenere una stabilizzazione duratura e indipendente dai mezzi di sintesi impiantati.

A livello cervicale alto (tratto C1-C2), l'avvitamento, molto complesso e gravato da importante rischio operatorio, avviene nelle masse laterali di C1 e nei peduncoli di C2, mentre altri autori, applicando la tecnica di Magerl, preferiscono in alcuni casi praticare un avvitamento diretto con viti transarticolare C1-C2.

A livello cervicale inferiore si preferisce generalmente l'avvitamento nei massicci articolari, considerate le ridottissime dimensioni dei peduncoli che difficilmente consentono di alloggiarvi una vite. Anche in tal caso esistono precisi punti di repere e l'avvitamento viene eseguito sotto controllo radioscopico.

In alcuni casi di trauma vertebrale è necessario però procedere a interventi per via anteriore, con accesso antero-laterale a livello cervicale, toracotomico a livello toracico e retroperitoneale a livello lombare. Questo consente di effettuare la decompressione delle strutture nervose o la sostituzione di una colonna anteriore molto compromessa dal trauma, attraverso la rimozione del corpo vertebrale e dei dischi intervertebrali adiacenti (corpectomia o somatectomia), colmando poi la lacuna ossea residua con innesto osseo o con gabbia, in titanio o in PEEK, riempita di matrice ossea.

Questa procedura viene detta **artrodesi intersomatica** e a essa segue, in alcuni casi, un'osteosintesi anteriore con posizionamento di placca fissata con viti nei corpi vertebrali sani adiacenti (Fig. 43.16).



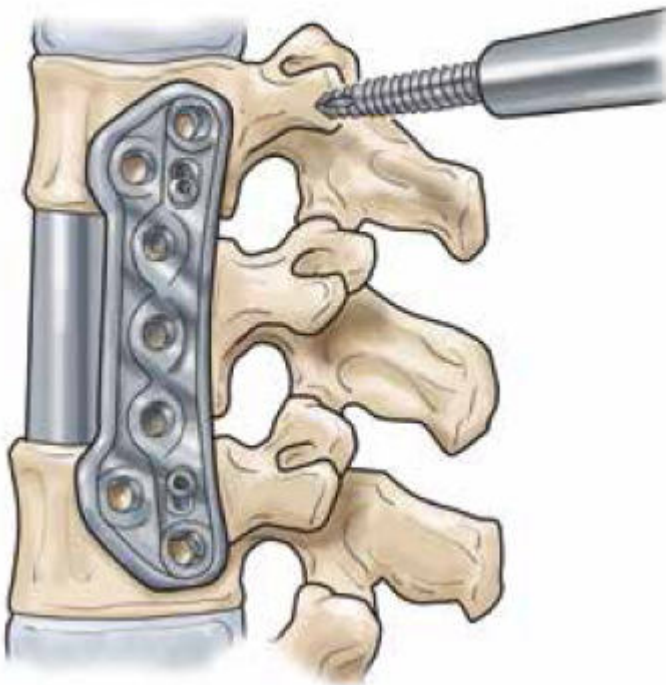


**Fig. 43.16.** Somatectomia, artrodesi intersomatica e osteosintesi lombare.

Un'altra forma di artrodesi intersomatica, in realtà praticata più negli interventi per patologia degenerativa che traumatica, è quella successiva alla rimozione del disco intersomatico con successivo inserimento di gabbie riempite di matrice ossea. Questa tecnica viene indicata come PLIF (Postero Lateral Interbody Fusion) se vengono inserite due gabbie, una da un lato e una dall'altro, o TLIF (Transforaminal Lumbar Interbody Fusion) quando viene inserita da un lato una sola gabbia con apposita curvatura ([Fig. 43.17](#)). Questa tecnica può essere effettuata in casi selezionati di lussazioni vertebrali post-traumatiche su base legamentosa.

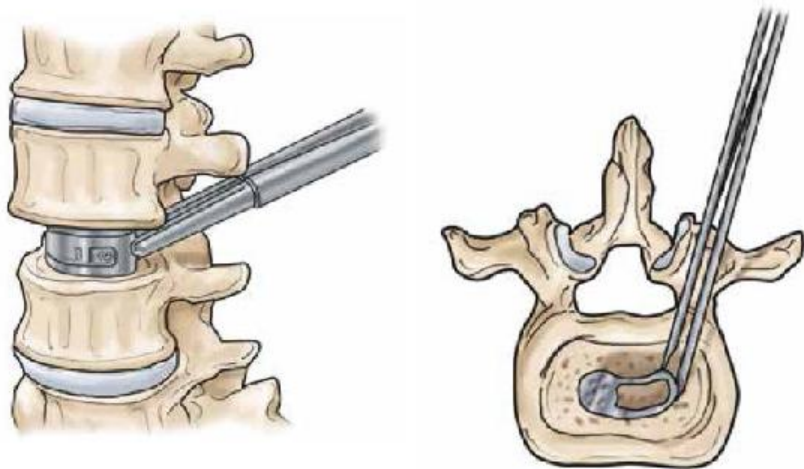


**Fig. 43.17.** Artrodesi intersomatica con approccio unilaterale transforaminale (TLIF).

Esistono poi tecniche chirurgiche specifiche per singole patologie, quali l'avvitamento diretto anteriore con vite cannulata per fratture del dente dell'epistrofeo o l'inserimento di cemento acrilico per via percutanea (vertebro- e cifoplastica) in pazienti con fratture osteoporotiche da meccanismo in compressione.

## Traumi del rachide cervicale

### Traumi del tratto cervicale superiore (C0-C2)

Le fratture del tratto cervicale superiore sono più frequentemente causate da incidenti stradali, cadute e traumi sportivi.

Il quadro clinico di questi pazienti può variare dal semplice dolore cervicale fino a deficit neurologici molto severi (tetraplegia) e alla morte improvvisa per arresto cardiorespiratorio.

Lo studio di queste fratture si avvale principalmente dell'esame TC, in grado di evidenziare anche un 24% di fratture di C1 e un 8% di fratture di C2 che possono sfuggire al semplice esame radiografico. La RM è invece utilizzata per studiare la componente legamentosa ed escludere compressioni, contusioni o altre lesioni a carico del midollo spinale.

Nonostante la maggior parte di queste fratture guarisca con la sola immobilizzazione esterna, una stabilizzazione chirurgica, come vedremo, deve essere presa in considerazione in alcuni casi selezionati. In particolare, a differenza dei traumi con il solo interessamento della componente ossea, le lesioni traumatiche osteo-

legamentose richiedono necessariamente un intervento chirurgico al fine di garantire la stabilità del segmento vertebrale coinvolto.

## **Classificazione delle fratture e terapia**

### ***Dislocazione atlanto-occipitale***

Causata da eccessiva flessione laterale, estrema iperestensione o iperflessione, ma più sovente dall'insieme di molteplici forze dinamiche, è più frequente nei bambini che negli adulti a causa della minore stabilità della giunzione cranio-spinale nella popolazione pediatrica.

Si caratterizza per la rottura del comparto legamentoso occipito-cervicale (legamento atlanto-occipitale anteriore, membrana tectoria, legamenti alari, elementi posteriori del complesso occipito-atlanto-assiale) con conseguente dislocazione anteriore, più frequente, posteriore o laterale del cranio rispetto all'atlante.

Secondo la classificazione proposta da Traynelis, le dislocazioni atlanto-occipitali vengono classificate in:

- dislocazione anteriore del cranio sull'atlante (tipo I);
- distrazione longitudinale con separazione dell'occipite dall'atlante (tipo II);
- dislocazione posteriore (tipo III).

Le dislocazioni atlanto-occipitali sono molto instabili e con rischio elevato di danno neurologico tardivo o di morte improvvisa. Una contenzione esterna non è sufficiente, ma è comunque d'obbligo in attesa dell'intervento chirurgico. Devono essere evitate le trazioni, per il rischio di peggioramento del quadro neurologico.

La procedura chirurgica più indicata in questi pazienti è una fusione occipito-cervicale, con viti nella squama dell'occipite e nei peduncoli o masse laterali delle vertebre cervicali, collegate tra loro da barre.

### ***Dislocazione o instabilità atlanto-assiale***

Queste lesioni sono causate dalla rottura del legamento trasverso con dislocazione anteriore di una o entrambe le masse laterali dell'atlante e conseguente riduzione del diametro del canale spinale. Distinguiamo lussazioni atlanto-assiali:

- anteriori;
- posteriori;
- rotatorie.

Le lussazioni anteriori e posteriori, queste ultime rare, sono frequentemente associate a fratture acute e croniche non saldate del dente dell'epistrofeo e si associano, in circa un terzo dei pazienti, a danni neurologici anche gravi. Le lussazioni rotatorie, raramente associate a deficit neurologici, sono invece più comuni nella popolazione pediatrica.

Le sublussazioni atlanto-assiali anteriori e rotatorie necessitano di una fissazione chirurgica C1-C2, ovvero con viti nelle masse laterali di C1 e nei peduncoli di C2 (Fig. 43.18), quando associate a rottura del legamento trasverso o nel caso di sublussazioni irriducibili o ricorrenti. Nei restanti casi, la maggior parte, queste lesioni vengono adeguatamente trattate con la sola immobilizzazione esterna (collare Philadelphia).

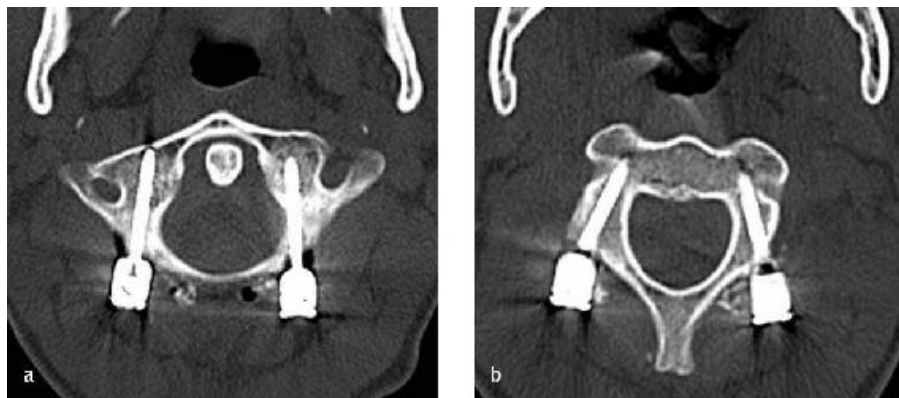


**Fig. 43.18.** Fissazione C1-C2, con viti nelle masse laterali di C1 (a) e nei peduncoli di C2 (b), per lussazione rotatoria atlanto-assiale.

### **Fratture del condilo dell'occipite**

Secondo la classificazione di Anderson, si distinguono:

- *fratture di tipo I*, causate da un carico assiale del cranio sull'atlante e caratterizzate da comminuzione del condilo con minima o nessuna dislocazione di frammenti nel canale spinale; la stabilità è generalmente preservata dalla membrana tectoria e dal legamento alare controlaterale;
- *fratture di tipo II*, le quali rappresentano l'estensione di una frattura della base cranica, dove la stabilità è preservata dall'integrità dei legamenti alari e della membrana tectoria;
- *fratture di tipo III*, potenzialmente instabili, con avulsione del condilo dal legamento alare e, talvolta, dislocazione di frammenti di condilo nel canale spinale.

Un intervento chirurgico di decompressione e fusione occipito-cervicale può essere richiesto nel caso di fratture di tipo III.

### **Fratture dell'atlante (C1)**

Possono interessare l'arco anteriore, l'arco posteriore o entrambi (*Jefferson fracture*). Le fratture di Jefferson si caratterizzano per una frattura generalmente in quattro parti dell'atlante (due linee di frattura anteriori e due posteriori) e sono causate da traumi in

compressione verticale. La stabilità della frattura dipende dall'integrità del legamento trasverso. In particolare, quando la massa laterale di C1 è spostata lateralmente di più di 7 mm totali (destra + sinistra) rispetto a C2 è molto probabile la rottura del legamento trasverso.

Le fratture dell'atlante con minima dislocazione dei monconi di frattura, e quindi senza rottura del legamento trasverso, guariscono correttamente con la sola immobilizzazione esterna (collare Philadelphia). Una stabilizzazione chirurgica è utilizzata solo nei casi di interessamento della componente legamentosa o quando l'immobilizzazione esterna fallisce. Si preferisce una fissazione C1-C2 nel caso di frattura unilaterale o del solo arco anteriore, mentre nel caso di frattura multipla o dell'arco posteriore una fusione occipito-cervicale è più indicata.

### **Fratture dell'epistrofeo (C2)**

Le fratture della seconda vertebra cervicale sono suddivise in:

- fratture del dente;
- spondilolistesi traumatiche (*Hangman's fractures*);
- altre fratture, che comprendono le fratture dei processi spinosi, delle lamine, delle faccette e del corpo vertebrale.

■ **Fratture del dente:** secondo la classificazione di Anderson e D'Alonzo (1974), queste lesioni si dividono in (Fig. 43.19):

- *tipo I*, fratture oblique dell'apice del dente;
- *tipo II*, fratture alla giunzione tra istmo e corpo vertebrale;
- *tipo III*, fratture del corpo di C2 alla base del dente.

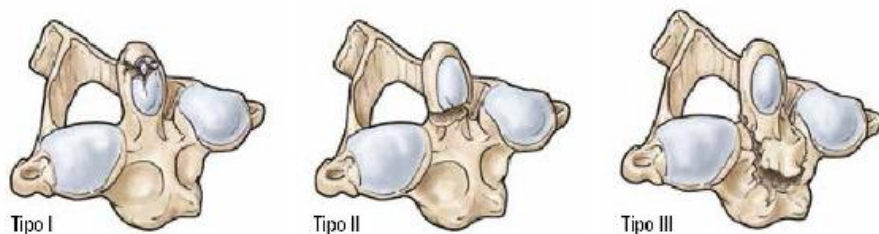


**Fig. 43.19.** Classificazione delle fratture del dente dell'epistrofeo.

Il meccanismo di frattura è solitamente una combinazione di forze orizzontali e di compressione verticale. La stabilità della frattura dipende dal grado di traslazione del dente, che determina una lussazione C1-C2. Una lussazione maggiore di 4 mm è considerata instabile.

Le fratture del dente dell'epistrofeo sono generalmente trattate con riduzione e immobilizzazione esterna (Philadelphia, SOMI, Halo brace), soprattutto nel caso di pazienti giovani per i quali il tasso di fusione è più elevato. La terapia chirurgica è

invece indicata nel caso di fratture di tipo II con dislocazione superiore a 6 mm, o di fratture comminute o con rottura del legamento trasverso. In questi pazienti infatti il rischio di non-fusione con la sola immobilizzazione esterna è elevato (> 75%).

L'avvitamento del dente per via anteriore (Fig. 43.20) è preferito nel caso di fratture instabili ma riducibili, ovvero con legamento trasverso intatto. Le fratture ampiamente dislocate con lussazione C1-C2 richiedono invece una fissazione posteriore C1-C2, con viti nelle masse laterali di C1 e nei peduncoli di C2 (secondo Harms), oppure con vite transarticolare (secondo Magerl).

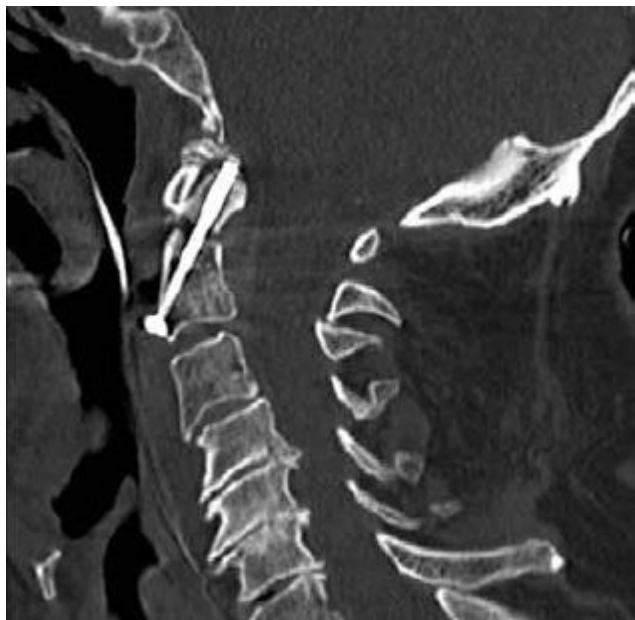


**Fig. 43.20.** Avvitamento anteriore del dente dell'epistrofeo per frattura tipo II.

■ **Spondilolistesi traumatica dell'epistrofeo (Hangman's fracture):** è causata dalla frattura bilaterale della *pars interarticularis* di C2, generalmente in seguito a traumi in ipertensione e secondaria flessione con lesione della componente disco-legamentosa.

In base alla classificazione proposta da Levine ed Edwards (1985), ovvero in considerazione del grado di dislocazione e angolazione del corpo di C2 rispetto a C3, si distinguono i seguenti tipi di fratture (Fig. 43.21):

- *tipo I*, con nessuna o minima dislocazione, senza angolazione;
- *tipo II*, con angolazione > 10° o sublussazione > 3 mm;
- *tipo IIa*, con angolazione maggiore rispetto al tipo II e nessuna o minima dislocazione;
- *tipo III*, con lussazione uni/bilaterale delle faccette C2-C3 (*locked facets*).



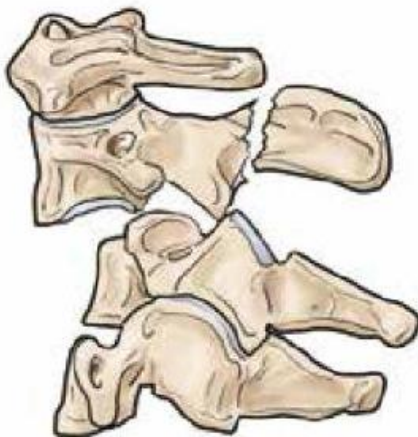
**Tipo I****Tipo II****Tipo IIa****Tipo III**

**Fig. 43.21.** Classificazione delle spondilolistesi traumatiche dell'epistrofeo.

Secondo studi biomeccanici, uno spostamento  $> 3,5$  mm o un'angolazione  $> 11^\circ$  sono indici di instabilità della frattura.

Le fratture di tipo I sono trattate con beneficio con la sola immobilizzazione esterna (collare) per 6-12 settimane. Le fratture di tipo II e IIa possono essere trattate in maniera conservativa, se riducibili, oppure con riduzione e fissazione chirurgica in caso di fratture irriducibili o di instabilità persistente con sublussazioni ricorrenti. La terapia chirurgica è invece fortemente indicata nelle fratture di tipo III, instabili, dove è necessaria una riduzione aperta della lussazione prima della fusione. Una fusione C2-C3, anteriore o posteriore, così come una fissazione occipito-cervicale ([Fig. 43.22](#)) sono le tecniche chirurgiche più frequentemente utilizzate per trattare queste fratture.

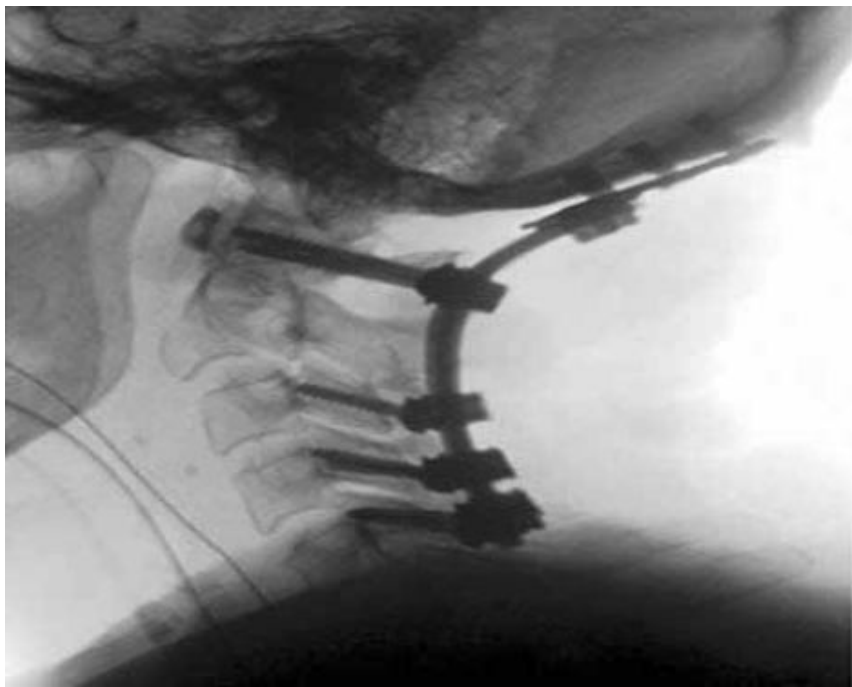


**Fig. 43.22.** Fissazione occipito-cervicale per frattura instabile del corpo di C2.

## Traumi del tratto cervicale inferiore (C3-C7)

Il segmento medio-inferiore della colonna cervicale rappresenta la sede più comune di trauma vertebrale. Quest'area rappresenta infatti il tratto più mobile della colonna e per questo il più vulnerabile a deformazioni meccaniche e a conseguenti danni strutturali.

Sono state proposte diverse classificazioni per queste fratture. Tra le più note citiamo quelle di Argenson e di Allen-Ferguson, le quali, similmente alla classificazione di Magerl per i traumi toraco-lombari (vedi oltre), suddividono le fratture sulla base del meccanismo di lesione e, ciascuna di queste, in ulteriori sottogruppi in base alla loro gravità e, quindi, al loro grado di instabilità.

Anche la classificazione AO, più utilizzata, prevede una suddivisione di queste fratture in tre tipi, con relativi sottotipi, sulla base della biomeccanica dell'evento traumatico:

- *fratture tipo A*, che si caratterizzano per un meccanismo traumatico in compressione, che coinvolge prevalentemente la colonna anteriore (A1...A4);
- *fratture tipo B*, causate da forze in distrazione, estensorie o flessorie, con interessamento prevalente della colonna posteriore, nei sottotipi B1 (osseo) e B2 (legamentoso o capsulo-legamentoso), o anteriore



nel sottotipo B3;

- *fratture tipo C*, determinate da vettori rotazionali e contemporanea sollecitazione laterale (traslazione), che agiscono sulla colonna anteriore e/o su quella posteriore (Fig. 43.23).

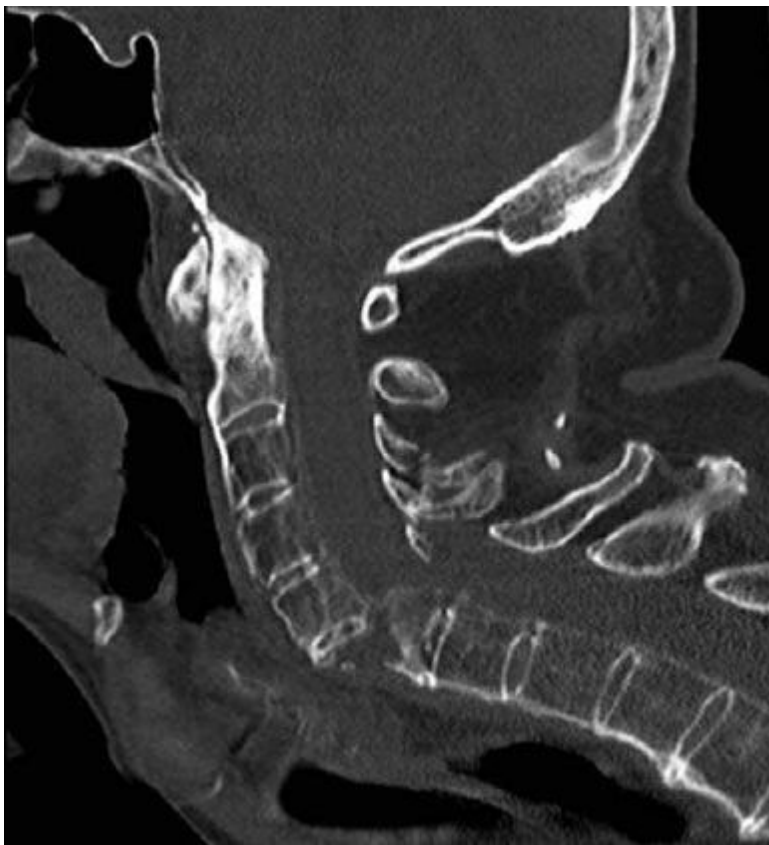


**Fig. 43.23.** Frattura di C6 con lussazione C5-C6, tipo B2+C.

Le fratture in compressione (tipo A), più frequenti, hanno un rischio minimo di danno neurologico e la maggior parte di esse è adeguatamente trattata mediante immobilizzazione cervicale esterna per 6-12 settimane. Le fratture più complesse, come le fratture da scoppio (*burst fracture*) o le fratture “a goccia” (*tear-drop fracture*), soprattutto quando associate a rottura dei legamenti longitudinali anteriore o posteriore, risultano spesso instabili, oltre che associate a un danno midollare completo o parziale. Tali fratture necessitano dunque di un intervento chirurgico, che generalmente si avvale di tecniche di decompressione e stabilizzazione, anteriore o posteriore.

Nel caso di fratture associate a lussazione delle faccette articolari (tipo B o C), l'intervento chirurgico prevede, come primo approccio, una riduzione della lussazione. Questa può essere ottenuta con la sola trazione, specie in caso di lussazione monolaterale, oppure, nel caso di lussazioni bilaterali o non riducibili, con una riduzione chirurgica posteriore seguita da una procedura di stabilizzazione, anteriore (*cage intersomatica* e placca) o posteriore (viti e barre).

### Classificazione e diagnosi

I traumi toraco-lombari sono frequenti nei pazienti politraumatizzati, associandosi spesso a fratture artuali e a lesioni toraciche, addominali o craniche.

Anche nel caso delle fratture toraco-lombari, per poter scegliere la terapia più adeguata, risulta fondamentale conoscere i meccanismi che hanno prodotto il trauma e il tipo di frattura.

A tale scopo è stata introdotta nel 1994 da Magerl, Aebi et al. una classificazione pato-morfologica dei traumi vertebrali che consente il riconoscimento di tre tipi di trauma (A, B o C), sulla base di elementi radiologici facilmente riconoscibili, e contemporaneamente indica le forze determinanti le lesioni ([Fig. 43.24](#)). Distinguiamo dunque:

- *fratture di tipo A*, da compressione;
- *fratture di tipo B*, da distrazione;
- *fratture di tipo C*, da torsione.

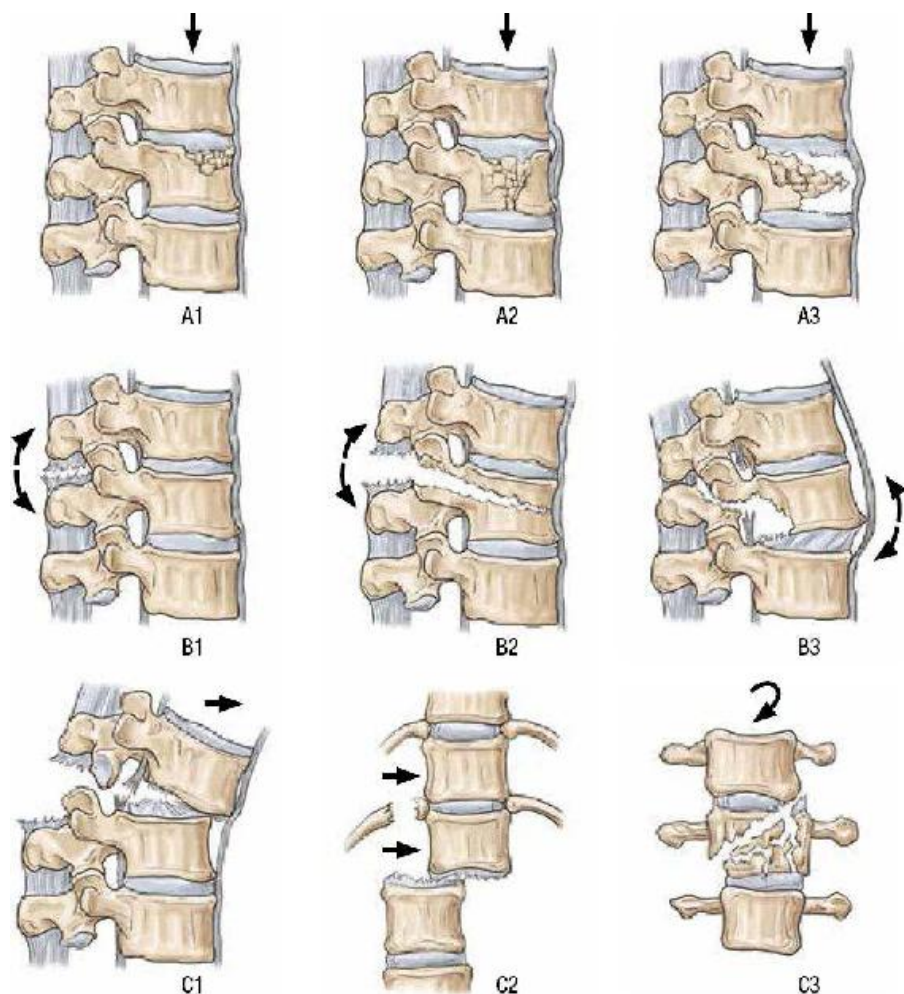


**Fig. 43.24.** Classificazione delle fratture toraco-lombari.

Le fratture di tipo A rappresentano il 66%, le B il 15% e le C il 19% di tutte le fratture toraco-lombari, mentre un danno neurologico si riscontra nel 14% delle fratture di tipo A, nel 32% di quelle di tipo B e nel 55% di quelle di tipo C.

La severità del quadro neurologico aumenta progressivamente dal tipo A al C, con una gravità maggiore nelle fratture toraciche o del passaggio toraco-lombare, in alcuni casi di fratture A3, B1 e B3, e nelle fratture di tipo C.

Le fratture di tipo A, determinate da meccanismo in compressione, vengono suddivise in sottotipo A1 per frattura di un piatto vertebrale, A2 per frattura con separazione dei monconi sul piano coronale (*split fracture*), A3 per frattura e retroposizione del muro posteriore (*burst fracture*).

I caratteri radiologici più tipici delle fratture di tipo A, rilevabili alle radiografie, alla TC con ricostruzioni sagittali e coronali, e alla RM, sono rappresentati soprattutto dalla riduzione in altezza del corpo vertebrale, più spesso anteriore, che porta alla cifosi del segmento fratturato (tipo A1 o A3), o dalla frammentazione del corpo con dislocazione posteriore di frammento osseo nel canale spinale (tipo A3).

Le fratture di tipo B, da meccanismo in distrazione, vengono classificate in sottotipo B1 per lussazione anteriore su base discollegamentosa, B2 per frattura ossea trasversale vertebrale (*Chance fracture*), B3 per lussazione posteriore.

Gli aspetti radiologici principali di queste fratture sono rappresentati dalla dislocazione del corpo vertebrale sul piano sagittale (B1 e B3), dalla sublussazione, dislocazione o frattura bilaterale delle faccette articolari, dalla possibile associazione di frattura del corpo vertebrale con frammento nel canale spinale, oltre a importanti alterazioni discollegamentose alla RM (B3).

Le fratture di tipo C, caratterizzate da una notevole instabilità del segmento coinvolto, sono suddivise in sottotipo C1 nel caso di frattura in cui sia associato un meccanismo di flessione e rotazione, C2 per associazione di forze in distrazione e rotazione, C3 per meccanismo di lesione da “taglio” e rotazione. Riassumendo, le fratture C1 sono lesioni in cui al meccanismo in rotazione si è associato quello in compressione, tipico delle lesioni di tipo A; le C2 uniscono invece al meccanismo in rotazione quello in distrazione tipico delle lesioni di tipo B; le C3 sono le più complesse e instabili biomeccanicamente perché causate da molteplici forze agenti su più piani.

Dal punto di vista radiologico, nei traumi di tipo C si ritrovano alcune delle lesioni caratteristiche del tipo A o B, cui si associano altre lesioni causate solo da un meccanismo in rotazione. Gli aspetti radiologici più significativi di questo tipo di fratture sono la frattura dei processi trasversi, le fratture costali in prossimità della colonna e la dislocazione rotatoria in tutte le direzioni.

Conoscere e riconoscere questi aspetti biomeccanici e radiologici è dunque fondamentale per classificare nel giusto modo la frattura e scegliere, se indicato, l'intervento chirurgico adeguato, evitando terapie insufficienti che potrebbero condurre nel tempo a un cedimento del sistema di osteosintesi impiantato.

## Terapia

La conoscenza del tipo di frattura e del meccanismo di lesione è determinante nella scelta della terapia più adeguata, che può essere conservativa (corsetto) in alcuni casi, o chirurgica in molti altri.

La chirurgia è indicata nei traumi che hanno provocato danno neurologico e in

quelli che, pur senza danno neurologico iniziale, risultano instabili con rischio di dislocazione lenta e progressiva (come le fratture B1 senza dislocazione e le B2 tipo Chance) o improvvisa e incontrollabile (come le B1 con sublussazione o le C). In ogni caso, la terapia chirurgica deve soddisfare le seguenti esigenze:

- ridurre la frattura;
- decomprimere le strutture nervose;
- stabilizzare la colonna;
- preservare i segmenti mobili;
- consentire una rapida mobilitazione.

La riduzione della frattura può essere *incruenta*, con manovre esterne di tipo ortopedico, come per esempio la trazione o il posizionamento in iperlordosi prima di procedere a corsetto gessato, oppure *chirurgica*.

La decompressione delle strutture nervose può essere ottenuta sia con una riduzione incruenta della frattura sia, in caso di importanti compressioni, con la terapia chirurgica. A tale scopo la chirurgia si avvale di approcci anteriori o, più frequentemente, posteriori. Con un approccio anteriore toracotomico o laparotomico si procede direttamente alla rimozione dei frammenti ossei che determinano la compressione delle strutture nervose; con un approccio posteriore la decompressione può essere ottenuta sia rimuovendo i frammenti ossei attraverso un accesso postero-laterale, lavorando lateralmente al sacco durale, sia praticando manovre di distrazione sui mezzi di sintesi impiantati.

Questa manovra, chiamata **ligamentotassi**, presuppone l'integrità del legamento longitudinale posteriore, la cui distrazione favorisce, in alcuni casi di fratture recenti, la riduzione automatica dei frammenti ossei retroposti nel canale spinale.

Nel caso di fratture vertebrali minori, come le fratture di tipo A1, la terapia può essere di tipo conservativo, con contenzione esterna tramite corsetti semirigidi.

Le fratture vertebrali maggiori, caratterizzate da instabilità del segmento lesionato, richiedono invece una fissazione interna per via anteriore o posteriore, che rispetto alla terapia conservativa accelera notevolmente i tempi di guarigione e di ritorno del paziente alle attività lavorative. I mezzi di osteosintesi garantiscono infatti una stabilità immediata del segmento operato, consentendo al paziente una buona autonomia già dai primi giorni dopo l'intervento.

L'obiettivo finale dell'intervento resta comunque il raggiungimento di una stabilità duratura e non più dipendente dai mezzi di sintesi impiantati; questo viene garantito solo dalla "fusione" dei segmenti operati, che può essere ottenuta in modo spontaneo, grazie ai processi riparativi dell'osso, oppure con tecniche di artrodesi, ovvero mediante il posizionamento di innesti ossei o di gabbie intersomatiche (in titanio o in PEEK) riempite di matrice ossea.

Le fratture non caratterizzate da alta instabilità possono essere adeguatamente trattate con il solo intervento posteriore (Fig. 43.25), mentre nel caso di fratture con grande perdita di sostanza ossea a livello del corpo vertebrale sarà opportuno associare alla decompressione e osteosintesi posteriore anche un'artrodesi anteriore (Fig. 43.26).



**Fig. 43.25.** Osteosintesi dorsale posteriore per fratture di D6, D7, D8 tipo A1. (a) RM preoperatoria; ricostruzione TC postoperatoria, visione sagittale (b) e coronale (c).

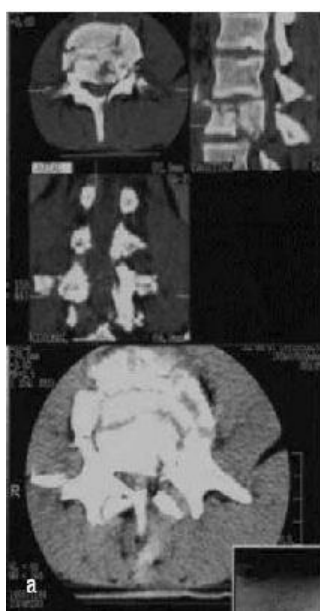


**Fig. 43.26.** Osteosintesi posteriore e artrodesi intersomatica anteriore per frattura di L3 tipo A3+C. (a) TC preoperatoria; Rx postoperatoria, visione sagittale (b) e coronale (c).

Analizziamo dunque nel dettaglio il tipo di intervento più adeguato per i diversi tipi

di frattura vertebrale.

### **Fratture di tipo A**

■ **Fratture A1:** sono fratture stabili e pertanto la terapia è generalmente conservativa. Per accelerare i tempi di guarigione del paziente o prevenire una cifotizzazione tardiva del segmento fratturato può essere presa in considerazione, in alcuni casi, una procedura di osteosintesi mininvasiva percutanea. Con questa tecnica, le viti e le barre vengono inserite attraverso piccole incisioni cutanee sulla base dei dati radioscopici intraoperatori. Risulta evidente che una simile tecnica può essere utilizzata solo in casi in cui non sia necessario procedere a decompressione delle strutture nervose. Per tale motivo le fratture che possono essere trattate in questo modo sono soprattutto le fratture A1 e alcune fratture A3, amieliche, con modesta retropulsione del muro somatico posteriore.

■ **Fratture A2:** sono considerate chirurgiche per la loro possibile evoluzione in pseudoartrosi (cioè mancanza di fusione ossea) a causa dell'interposizione di materiale discale tra i frammenti ossei. Spesso si ricorre alla sola via posteriore, più semplice e gravata da minore morbidità; la comparsa di pseudoartrosi a distanza potrebbe però richiedere un successivo tempo chirurgico anteriore.

■ **Fratture A3:** sono spesso caratterizzate da importante retroposizione del muro posteriore con conseguente compressione delle strutture nervose. In caso di fratture A3 con lieve cifosi, modesta retroposizione di frammenti ossei e assenza di deficit neurologici, si può optare per una terapia conservativa con corsetto per 6-12 settimane o, in alternativa, per un'osteosintesi mininvasiva percutanea. In caso di deficit neurologico, importante cifosi, presenza di grosso frammento nel canale spinale o importante perdita di sostanza ossea, appare indicato l'intervento chirurgico, che potrà avvalersi di un approccio posteriore (laminectomia, decompressione, osteosintesi e artrodesi) o combinato anteriore e posteriore (corpectomia e artrodesi intersomatica anteriore e osteosintesi posteriore).

### **Fratture di tipo B**

Le fratture di tipo B sono caratterizzate dalla perdita della capacità di resistenza alle forze di tensione e richiedono pertanto una fissazione posteriore con montaggio in compressione.

■ **Fratture B1 e B3:** nelle fratture tipo B1 e B3, caratterizzate da alta instabilità in seguito al coinvolgimento della componente disco-legamentosa, appare indicato un intervento di riduzione della lesione, osteosintesi posteriore e artrodesi posterolaterale, che può essere intertrasversaria (decorticazione dei due processi trasversi contigui e posizionamento tra loro di innesti ossei) o, meglio, intersomatica (rimozione del disco intervertebrale e posizionamento al suo interno di gabbie in titanio o in PEEK riempite di matrice ossea). La fusione ossea è indispensabile per evitare una dislocazione a distanza dei mezzi di sintesi come conseguenza della pseudoartrosi.

■ **Fratture B2:** le fratture B2, prevalentemente ossee, possono essere adeguatamente trattate con un solo tempo chirurgico posteriore, ovvero praticando un'osteosintesi con montaggio in compressione.

### **Fratture di tipo C**

Le fratture di tipo C sono caratterizzate da alta instabilità a causa dei complessi meccanismi biomeccanici che le hanno prodotte, dove la rotazione gioca un ruolo preponderante.

L'approccio posteriore in queste fratture comprende spesso una laminectomia, per la rimozione dei frammenti ossei che determinano compressione delle strutture nervose, un'osteosintesi lunga (almeno due livelli sopra e due sotto la lesione), a causa della notevole instabilità del segmento lesionato, e, soprattutto, un'adeguata artrodesi postero-laterale. Nei casi di grave compromissione della colonna anteriore (costituita, come sappiamo, dai due corpi vertebrali e dai dischi intervertebrali adiacenti) appare necessario associare a quanto già visto un secondo tempo chirurgico per via anteriore, praticando una somatectomia e un'artrodesi intersomatica. L'approccio sarà differentemente toracotomico per fratture a livello dorsale, laparotomico per quelle a livello lombare o toraco-freno-lombotomico nel caso di fratture della cerniera dorso-lombare.

## **Lettere suggerite**

Abbate B, Donati P, Cagnoni G. Il trauma cranico in età pediatrica. *Min Ped* 2000;52:623-8.

Committee on Trauma - American College of Surgeons. ATLS: Advanced Trauma Life Support Program for Doctors, 9th ed. Chicago: American College of Surgeons; 2012.

Berger S, Schurere L, Harti R et al. Reduction of post-traumatic intracranial hypertension by hypertonic/hyperoncotic saline/dextrane and hypertonic mannitol. *Neurosurgery* 1995;7:98-105.

Bevilacqua L, Caltagirone P, Minella C, Gruppo Consensus Conference. Trauma cranico minore. Linee Guida per l'adulto e suggerimenti per l'età pediatrica. *QA* 1996;7(2):97-108.

Böhler J. Operative treatment of injuries to cervical spine. *Orthop Rev* 1986 Jan;15(1):58-9.

Brain Trauma Foundation, AANS Joint section on Neurotrauma and Critical care. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007;7 (SI).

Brain Trauma Foundation. Early indicators of prognosis in severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2000;17:535-627.

Bullock Ross M, Chesnut R, Ghajar J et al. *Neurosurgery* 2006;58:3, capp. 4, 5, 7.

Chestnut RM, Ghajar J, Maas A et al. Early indicators prognosis in severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2000;17:557-90.

Chiara O, Scott J, Cinabassi S et al. Trauma death in an Italian urban area: an audit of pre-hospital and in-hospital trauma care. *Injury* 2002;33:553.

Dick W, Kluger P, Magerl F et al. A new device for internal fixation of thoracolumbar and lumbar spine fractures: the "fixateur interne". *Paraplegia* 1985;23(4):225-32.

Fishman RA. Brain edema. *N Engl J Med* 1975;293:706-11.

Gennarelli TA. Cerebral concussion and diffuse brain injuries. In: Cooper PR (Ed). *Head injury*, 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1987; pp. 108-24.

Harms J, Melcher RP. Posterior C1-C2 fusion with polyaxial screw and rod fixation. *Spine* 2001;26(22):2467-71.

Holdsworth FW. Fractures, dislocations and fracture-dislocations of the spine. *J Bone Joint Surg Am* 1970;45(8):1534-45.

Hu R, Mustard CA, Burns C. Epidemiology of incident spinal fractures in a complete population. *Spine* 1996;21(4):492-9.

Jensen ME, Evans AJ, Mathis JM et al. Percutaneous polymethylmethacrylate



- vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: technical aspects. *AJNR* 1997;18(10):1897-904.
- Katayama Y, Tsubokawa T, Miyazaki S et al. Oedema fluid formation within contused brain tissue as a cause of medically uncontrollable elevation of intracranial pressure: the role of surgical therapy. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1990;51:308-10.
- Katayama Y, Tsubokawa T, Miyazaki S. Two types of delayed traumatic intracerebral hematoma: differential forms of treatment. *Neurosurg Rev* 1989;12:231-6.
- Langfitt TW, Weinstein JD, Kasell NF et al. Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension. *Neurology* 1965;15:622-41.
- Maas A, Dearden M, Teasdale GM et al. EBIC Guidelines for the management of severe head injury in adults. *Acta Neurochir* 1997;139:286-94.
- Magerl F, Aebi M, Gertzbein SD et al. A comprehensive classification of thoracic and lumbar injuries. *Eur Spine J* 1994;3(4):184-201.
- Master SJ, McClean PM, Arcarese JS et al. Skull X-ray examination after head trauma: recommendation by a multidisciplinary panel and validation study. *N Engl J Med* 1987;316:84-91.
- Munch E, Horn P, Schurer L et al. Management of severe traumatic brain injury by decompressive craniectomy. *Neurosurgery* 2000;47:315-27.
- Nagurney JT, Borczuk P, Thomas SH. Elder patients with closed head trauma: a comparison with nonelder patients. *Acad Emerg Med* 1998;5:678-84.
- Paden M, Mc Gee K, Krug E (Eds). *Injury: a leading cause of the global burden of disease*. Geneva: WHO; 2002.
- Pietrini D, Saviolo A, Grossetti R et al. SIAARTI-SARNePI Linee guida per il trattamento del trauma cranico pediatrico grave. *Minerva Anest* 2004;70(7-8):549-604.
- Polin RS, Shaffey ME, Bugaev CA et al. Decompressive bifrontal craniectomy in the treatment of severe refractory posttraumatic edema. *Neurosurgery* 1997;41:84-100.
- Pollay M, Roberts PA. Blood-brain barrier: a definition of normal and altered function. *Neurosurgery* 1980;6:675-85.
- Ponsford J, Willmott C, Rothwell A et al. Impact of early intervention on outcome after mild traumatic brain injury in children. *Pediatrics* 2001; 108(6):1297-303.
- Procaccio F, Stocchetti N, Citerio G et al. Guidelines for the treatment of adults with severe head trauma. Initial assessment; evaluation and pre-hospital treatment; current criteria for hospital admission; systemic and cerebral monitoring. *J Neurosurg Sci* 2000;44(1):1-10.
- Roy-Camille R, Saillant G, Berteaux D et al. Osteosynthesis of thoracolumbar spine fractures with metal plates screwed through the vertebral pedicles. *Reconstr Surg Traumatol* 1976;15:2-16.
- Shackford SR, Wald SL, Ross SE et al. The clinical utility of computed tomographic scanning and neurologic examination in the management of patient with minor head injuries. *J Trauma* 1992;33:385-94.
- Stocchetti N, Croci M, Spagnoli D et al. Mass volume measurement in severe head injury: accuracy and feasibility of two pragmatic methods. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:14-7.
- Tisdale GM, Murray G, Anderson E et al. Risk of acute intracranial hematoma in children and adults: implication for managing head injuries. *Br Med J* 1990;300:363-7.
- White AA, Panjabi MM. The problem of clinical instability in the human spine: a systematic approach. In: White AA, Panjabi MM (Eds.). *Clinical biomechanics of the spine*. Philadelphia: Lippincott; 1990; pp. 277-378.

White J, Faruki Z, Bull C et al. Predictors of outcome in severely head-injured children. Crit Care Med 2001;29(3):534-40.

Whitesides TE Jr. Traumatic kyphosis of the thoracolumbar spine. Clin Orthop Relat Res 1977;128:78-92.

# Urgenze pediatriche

G.B. Parigi

### Traumi

I traumi rappresentano la principale causa di morte nel bambino e nell'adolescente. Nel bambino di età inferiore ai 5 anni la prima causa di trauma è rappresentata dall'annegamento, seguito dalle cadute, da incidenti della strada e dalle ustioni; fra i 5 e i 14 anni i traumi provocati da incidenti stradali prendono il sopravvento, rappresentando circa il 40% del totale, seguiti da cadute e da traumi di altra origine. Nella grande maggioranza dei casi il trauma pediatrico è chiuso (80-85%), penetrante nel 10-15%, da schiacciamento o altro nei rimanenti. In circa la metà dei casi il trauma è al capo, in quasi il 40% agli arti e il rimanente 10% è equamente distribuito fra torace e addome; molto spesso, però (> 40% dei casi), il trauma pediatrico è un politrauma, dato che per le piccole dimensioni del bambino l'energia del trauma è dissipata su un'area più piccola che nell'adulto.

Recentemente è stata messa in evidenza una correlazione prima trascurata fra trauma pediatrico e insorgenza di sintomi psicotici, conseguenti a disordini da stress post-traumatico: da qui la necessità di un tempestivo intervento, teso anche a limitare le conseguenze fisiche e psichiche che un grave evento traumatico può determinare.

Il primo trattamento del bambino traumatizzato deve conformarsi al metodo ATLS (Advanced Trauma Life Support), che mira a identificare e a trattare immediatamente i problemi che potrebbero porlo in imminente pericolo di vita. La prima fase (*valutazione primaria*) è specifica per le lesioni potenzialmente letali, mentre la seconda fase (*valutazione secondaria*) ha lo scopo di tracciare il bilancio complessivo delle lesioni causate dal trauma.

I cinque momenti della valutazione primaria possono essere ricordati mediante l'acronimo ABCDE.

- **A (Airway)** = *vie aeree con il controllo della colonna cervicale*. Sangue, vomito, secrezioni e avulsioni dentarie possono occludere le vie aeree, la cui pervietà deve essere immediatamente ristabilita (aspirazione della bocca e del faringe, somministrazione di O<sub>2</sub>, posizione di sicurezza). Se è necessario intubare, la misura del tubo endotracheale è suggerita dal diametro del quinto dito della mano o della narice del bambino.
- **B (Breathing)** = *respirazione e ventilazione*. Controllo della frequenza cardiaca e di quella respiratoria, SaO<sub>2</sub>, pressione arteriosa, temperatura.
- **C (Circulation)** = *circolazione con il controllo dell'emorragia*. Perdite ematiche superiori a un quarto della massa circolante (pari a 80-90 mL/kg nel neonato e nel lattante, a 70-80 mL/kg nel bambino, a 65 mL/kg nel bambino obeso) possono determinare shock, che va trattato con infusione urgente di Ringer lattato (20 mL/kg). Se l'infusione di colloidali non è sufficiente si deve procedere alla trasfusione di 10 mL/kg di emazie concentrate. Fonti esterne di emorragia vanno controllate con pressione diretta; devono essere sospettate emorragie interne in presenza di shock ipovolemico senza sanguinamenti evidenti.
- **D (Disability)** = *invalidità e stato neurologico*. I traumi cranici sono la prima causa di morte nel trauma pediatrico; lesioni del SNC vanno ricercate valutando la responsività del bambino agli stimoli e la reattività delle pupille.
- **E (Exposure/Environment)** = *idratazione e controllo dell'ambiente*. Il bambino traumatizzato va valutato privo di indumenti ma solo in ambiente caldo per evitare il rischio di ipotermia.

La valutazione secondaria può essere effettuata mediante il *Pediatric Trauma Score* (Tab. 44.1), il cui risultato può andare da -6 (massima gravità) a +12 (bambino normale). Valori inferiori a +8 consigliano il ricovero in un centro traumatologico pediatrico.

**Tab. 44.1. Pediatric Trauma Score.**

|                     | +2                                                     | +1                                                                                 | -1                                                                                          |
|---------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Taglia              | Bambino > 20 kg                                        | Infante 11-20 kg                                                                   | Lattante < 10 kg                                                                            |
| Vie aeree           | Normali                                                | Assistenza con O <sub>2</sub> , maschera                                           | Intubato: tubo endotracheale, tracheostomia                                                 |
| Coscienza           | Sveglio, vigile                                        | Confuso, perdita di coscienza                                                      | Coma non reattivo                                                                           |
| Pressione sistolica | > 90 mmHg; polsi periferici presenti; perfusione buona | 85-90 mmHg; polsi periferici assenti; polsi centrali presenti                      | < 60 mmHg; polsi assenti                                                                    |
| Fratture            | Nessuna                                                | Single frattura chiusa                                                             | Fratture aperte o multiple                                                                  |
| Cute                | Non c'è danno visibile                                 | Contusione, ecchimiosione, lacerazione<br>< 7 cm senza interessamento della fascia | Perfora di sostanza: qualsiasi ferita da arma da fuoco/pugnale; interessamento della fascia |

Una modalità diagnostica nella valutazione secondaria, che sta sempre

più prendendo piede anche in ambito pediatrico, è la valutazione ecografica FAST o E-FAST (*Extended-Focused Assessment with Sonography for Trauma*). L'ecografia in situazioni di emergenza è infatti un mezzo rapido, sensibile e non invasivo per la valutazione dei traumi toracici e addominali anche in età pediatrica, particolarmente se in presenza di ipotensione: è infatti in grado di evidenziare accuratamente la presenza di fluidi o di aria libera nelle cavità pleuriche e peritoneali, ed è molto più affidabile a questo fine della semplice obiettività clinica. Consente inoltre di porre in brevissimo tempo l'indicazione a ulteriori terapie (inserzione di drenaggio toracico, laparotomia esplorativa urgente ecc.) senza esporre il bambino alla dose di radiazioni necessaria per l'esecuzione di una TC.

## Traumi toracici

---

I traumi del torace rappresentano circa il 5% di tutti i traumi pediatrici, ma sono responsabili di quasi il 25% delle morti per trauma, soprattutto quando si verificano nel contesto di un politrauma (80% dei casi) conseguente a un impatto ad alta energia come un incidente automobilistico. Nel 90% dei casi il trauma è chiuso, nei restanti penetrante; il bambino può soffrire di gravi lesioni interne anche in assenza di evidenti segni esterni di trauma. Sono coinvolti più frequentemente i maschi delle femmine (2:1) con età media di 7 anni; in quasi la metà dei casi i traumi toracici conseguono a un incidente stradale (pedone nel 70% dei casi, passeggero nel 30%).

Le diversità anatomiche e fisiologiche fra adulto e bambino spiegano le differenze nell'espressione clinica delle lesioni traumatiche. La maggiore elasticità della parete toracica giustifica l'elevata incidenza di contusioni polmonari anche in assenza di fratture costali; contusioni e lacerazioni polmonari sono a loro volta causa di pneumotorace ed emotorace. Lesioni tracheo-bronchiali, rotture dell'aorta o dell'esofago, lesioni cardiache (*commotio cordis*) sono osservate molto raramente, ma quando presenti determinano quasi sempre un esito letale. Particolarmente insidiosi sono i traumi chiusi cardiaci apparentemente banali subiti nel corso di attività sportive che possono determinare aritmie talvolta fatali.

## Diagnosi

L'iter diagnostico deve essere adattato alla situazione del singolo bambino ed è guidato dalla natura dell'evento traumatico e dai parametri clinici. La radiografia diretta del torace rimane la prima e più importante indagine nel trauma toracico: quando necessario può essere integrata dall'ecografia e/o dalla TC, la cui accurata specificità

deve essere soppesata contro l'elevata dose di radiazioni richiesta che non ne giustifica l'uso di routine.

## Terapia

La maggior parte dei traumi del torace può essere trattata con riposo, supporto respiratorio e drenaggio toracico, se necessario. Quando il drenaggio dia esito a un volume di sangue pari al 20% del totale o quando il sanguinamento persista a  $\geq 2$  mL/kg/ora, si rende necessaria la toracotomia, che deve essere eseguita con urgenza anche in presenza di tamponamento cardiaco; in alternativa, si può ricorrere a una pericardiocentesi ecoguidata. Uno pneumotorace persistente, segno di lacerazione tracheo-bronchiale, può essere trattato mediante intubazione sotto guida di un broncoscopio a fibre ottiche, seguita da una chirurgia riparativa o demolitiva.

La chirurgia toracoscopica mininvasiva sta assumendo un ruolo sempre più significativo nella diagnosi e nel trattamento delle gravi lesioni toraciche post-traumatiche.

## Traumi addominali

---

I traumi addominali rappresentano il 5% dei traumi pediatrici; vi possono essere coinvolti organi parenchimatosi (fegato, milza, pancreas, rene) o visceri cavi (stomaco, intestino, vescica). La maggiore larghezza del tronco del bambino e la brevità della gabbia toracica determinano una ridotta protezione del fegato e della milza, con un più frequente coinvolgimento di questi organi; anche la pelvi del bambino è meno ampia, per cui la vescica, che ha sede entro l'addome, è più vulnerabile ai traumi. Nella grande maggioranza dei casi si tratta di traumi chiusi; in circa il 5% il trauma è invece penetrante e comporta una più elevata mortalità. Va però segnalato come un trauma addominale chiuso costituisca la terza causa di morte da trauma, ma la più comune lesione fatale non diagnosticata tempestivamente.

Nei **traumi chiusi** la strategia terapeutica è preferibilmente conservativa, a condizione però che il paziente – sottoposto a monitoraggio continuo dei parametri vitali – sia emodinamicamente stabile dopo un'eventuale trasfusione non superiore a 20 mL/kg di emazie concentrate. La laparotomia esplorativa d'urgenza deve invece essere praticata in presenza di segni di shock emorragico di origine endoperitoneale persistente dopo una trasfusione pari a oltre la metà del volume ematico del bambino, oppure di pneumoperitoneo, di trauma duodeno-pancreatico, di estese lacerazioni della vescica o del retto.

Nei **traumi penetranti** da arma da fuoco l'esplorazione chirurgica è necessaria, data l'imprevedibilità delle lesioni interne; le ferite da

taglio, invece, possono essere talvolta trattate conservativamente, quando la lesione sia limitata e non sia penetrata oltre la fascia. Il tasso di mortalità è complessivamente stimato intorno al 15% o anche più, quando oltre all'addome siano coinvolti il capo e/o il torace e/o la colonna vertebrale.

## Diagnosi

L'**esame obiettivo** addominale può essere difficile e fuorviante nei bambini con frattura costale inferiore, contusione della parete addominale, fratture pelviche o dilatazione gastrica; per questo motivo, è essenziale l'immediata inserzione di un sondino nasogastrico per decomprimere lo stomaco e prevenire l'insufficienza respiratoria e l'eventualità di un'aspirazione di ingesti. La presenza all'ispezione del "segno della cintura di sicurezza" (*seat belt sign*) può indirizzare la diagnosi verso un trauma chiuso addominale (perforazione diastatica dell'intestino). La palpazione può evocare un dolore diffuso in presenza di risentimento peritonitico generalizzato da spandimento di sangue o di contenuto enterico, oppure un dolore localizzato in presenza di lesioni parenchimatose specifiche. La distensione dell'addome può essere conseguente a emorragia o a pneumoperitoneo da perforazione di un viscere cavo: la percussione addominale può consentire di distinguere l'ottusità tipica della raccolta fluida dal timpanismo legato alla presenza di aria libera. All'auscultazione la peristalsi può essere torpida o assente in seguito a ileo contusivo.

L'**ecografia** è l'indagine di imaging di prima scelta e deve verificare la presenza o meno di emoperitoneo, di raccolte liquide endoperitoneali e di lesioni agli organi parenchimatosi. Quando necessario l'ecografia va integrata con una **TC**, estesa in caso di politrauma anche al cranio e al torace. In circa un terzo dei traumi addominali questa indagine evidenzia lesioni agli organi parenchimatosi, in particolare al fegato e alla milza, consentendo anche di definire e di stadare l'entità della lesione secondo i parametri indicati in [Tabella 44.2](#). La presenza di pneumoperitoneo è patognomonica per perforazione intestinale (<25% dei casi di trauma addominale chiuso).

**Tab. 44.2.** Classificazione dei traumi.

|     | Milza                                                                                                                 | Fegato                                                                                                                                                                      | Rene                                                                                                        |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I   | Ematoma<br>Subcapsulare, non in estensione,<br>< 10% della superficie                                                 | Subcapsulare, non in estensione,<br>< 10% della superficie                                                                                                                  | Ematoma renale minimo subcapsulare, non<br>in estensione (esami prelievi della norma)                       |
|     | Lacerazione<br>Lacerazione capsulare, non sanguinante,<br>< 1 cm di profondità parenchimale                           | Lacerazione capsulare, non sanguinante,<br>< 1 cm di profondità parenchimale                                                                                                | Assenza di lacerazioni                                                                                      |
| II  | Ematoma<br>Subcapsulare, non in estensione,<br>10-50% della superficie,<br>intraparenchimale, < 2 cm di diametro      | Subcapsulare, non in estensione,<br>10-50% della superficie, intraparenchimale,<br>< 2 cm di diametro                                                                       | Ematoma perirenale non in estensione,<br>limitato al retrocavo renale                                       |
|     | Lacerazione<br>Lacerazione capsulare, 1-3 cm<br>di profondità nel parenchima                                          | Lacerazione capsulare, sanguinante<br>in alto, 1-3 cm di profondità parenchimale,<br>< 10 cm di lunghezza                                                                   | < 1 cm della profondità della cortice<br>renale senza rottura del sistema collettore<br>o stravaso urinario |
| III | Ematoma<br>Subcapsulare, > 50% della superficie,<br>in estensione, intraparenchimale,<br>> 3 cm di diametro           | Subcapsulare, > 50% della superficie<br>in estensione, rottura subcapsulare<br>dell'ematoma con sanguinamento in alto,<br>ematoma intraparenchimale<br>> 2 cm in estensione | —                                                                                                           |
|     | Lacerazione<br>> 3 cm di profondità nel parenchima o<br>con interessamento dei vasi linfatici                         | > 3 cm di profondità parenchimale                                                                                                                                           | > 1 cm della profondità della cortice<br>renale senza rottura del sistema collettore<br>o stravaso urinario |
| IV  | Ematoma<br>Ematoma intraparenchimale<br>con sanguinamento in alto                                                     | Rottura intraparenchimale dell'ematoma<br>con sanguinamento in alto                                                                                                         | —                                                                                                           |
|     | Lacerazione<br>Interessamento dei vasi segmentari<br>o il loro datermano (ischemia<br>importante) (> 25% della milza) | Distruzione parenchimale con<br>interessamento di più del 50-60%<br>del lobo epatico                                                                                        | Lacerazione parenchimale estesa<br>alla cortice e al dotto renale<br>e al sistema collettore                |
|     | Vascolarizzazione<br>—                                                                                                | —                                                                                                                                                                           | Lesione dell'arteria e vena renale principale<br>con emorragia contenuta                                    |
| V   | Lacerazione<br>Milza completamente spaccolata                                                                         | Distruzione parenchimale<br>con interessamento di più del 50%<br>del lobo epatico                                                                                           | Rene completamente frantumato                                                                               |
|     | Vascolarizzazione<br>Interessamento dei vasi lici<br>con ischemia spastica                                            | Interessamento delle vene e sottocapsula,<br>della vena cava renale e della vena<br>epatiche maggiori                                                                       | Auisione dell'ilo rende con ischemia<br>compatta del rene                                                   |
| VI  | Vascolarizzazione<br>—                                                                                                | Auisione epatica                                                                                                                                                            | —                                                                                                           |

Il lavaggio peritoneale diagnostico è stato proposto da alcuni autori come mezzo per individuare i casi da sottoporre a laparotomia esplorativa, anche se tale tecnica è considerata da altri come inaffidabile e aspecifica.

Maggiore consenso ha raccolto la proposta di ricorrere all'esplorazione laparoscopica a scopo diagnostico, anche nei casi di ferite penetranti in cui l'indagine può servire fra l'altro a identificare lesioni del diaframma.

## Lesioni agli organi parenchimatosi

### Milza

La milza è l'organo più comunemente lesionato in seguito a un trauma chiuso dell'addome, seguito nell'ordine da fegato, reni e pancreas. Lesioni cutanee o ecchimosi a livello del quadrante superiore sinistro devono fare sospettare la possibilità di una lesione all'organo; è possibile coesista un dolore riferito alla spalla sinistra (segno di Kehr, dovuto all'irritazione reattiva del diaframma).

L'esperienza maturata nelle ultime decadi ha confermato l'efficacia del trattamento conservativo anche in presenza di lesioni gravi (> 90% nei gradi I-IV, circa il 40% in quelle di grado V). Questo prevede uno stretto monitoraggio strumentale dei parametri vitali, il reintegro delle perdite ematiche, il riposo assoluto a letto, l'astensione dalle attività fisiche per almeno 2 mesi dal trauma.

Per le lesioni non responsive a un trattamento conservativo si rende



necessaria l'esplorazione chirurgica, anche se è possibile un approccio meno invasivo mediante embolizzazione radioguidata dei vasi sanguinanti. Per scongiurare le complicanze a lungo termine derivanti da una splenectomia in età pediatrica sono state descritte diverse tecniche di splenorrafia (eventualmente associata ad apposizione di omento o all'uso di reti perispleniche), di splenectomia parziale o – quando queste non si dimostrino praticabili – di “autotrapianto” di sottili “fettine” di tessuto splenico entro tasche omentali. I bambini splenectomizzati di necessità devono essere vaccinati contro *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* di tipo *b* e *Neisseria meningitidis*, associate a profilassi antibiotica.

Data la rarità di complicanze a distanza, un follow-up di imaging è consigliato solo nelle lesioni superiori al grado III. La mortalità complessiva per un trauma splenico isolato è trascurabile.

### **Fegato**

Contrariamente a quanto detto a proposito della milza, i traumi chiusi del fegato rimangono la più frequente causa di morte nei bambini che subiscono un trauma addominale, per la ricca vascolarizzazione dell'organo che può determinare emorragie inarrestabili. Il lobo epatico destro è più spesso coinvolto rispetto al lobo sinistro a causa delle sue maggiori dimensioni; contusioni, abrasioni o ecchimosi a livello della parete addominale superiore destra suggeriscono la possibilità di una lesione all'organo, come pure segni di peritonismo e stato di shock. La TC dell'addome con contrasto rappresenta l'indagine fondamentale per lo studio e la classificazione delle lesioni epatiche (Tab. 44.2) e di eventuali lesioni associate di altri organi, che frequentemente si associano al trauma epatico.

La grande maggioranza dei traumi epatici (> 90%) può essere trattata in modo conservativo, in maniera del tutto analoga a quanto affermato a proposito dei traumi splenici; questo approccio può raramente comportare complicanze, quali emorragie tardive, fistole biliari e infezioni. In bambini emodinamicamente stabili affetti da queste complicanze sono stati descritti come efficaci l'approccio laparoscopico mininvasivo, l'embolizzazione angiografica, il drenaggio percutaneo ecoguidato o il posizionamento perendoscopico di stent per il trattamento di lesioni dell'albero biliare.

Le indicazioni alla laparotomia sono rappresentate dall'instabilità emodinamica, da associate lesioni maggiori di altri organi, come la milza, e da un fabbisogno trasfusionale che superi la metà del volume ematico totale. Un sanguinamento di media entità può essere fermato mediante cauta compressione dell'ilo epatico, mentre un sanguinamento profuso può richiedere la compressione dell'aorta allo iato diaframmatico. Altre manovre che possono favorire il controllo di

un'emorragia profusa includono l'occlusione della porta epatica con un clamp vascolare (manovra di Primule) e la compressione della triade portale (manovra di Pringle). Quando non sia possibile ottenere altrimenti l'emostasi e in presenza di coagulopatia, ipotermia e acidosi si può ricorrere anche in età pediatrica alla manovra di *packing*, che consiste nello stipare con garze le logge periepatiche e nel richiudere l'addome sotto relativa tensione, per poi procedere a nuova laparotomia e rimozione delle garze solitamente entro 72 ore.

In rari casi particolarmente gravi di trauma epatico si è fatto ricorso con successo al trapianto di fegato.

### ***Rene***

Il rene è l'organo genitourinario più frequentemente coinvolto in un trauma addominale chiuso. La presenza di ematuria conferma la presenza di un trauma renale, ma non si correla con la sua gravità, che deve quindi essere valutata e stadiata mediante ecografia e TC (Tab. 44.2). Come nel caso degli altri organi parenchimatosi prima descritti, anche di fronte a un trauma renale è consigliabile un atteggiamento conservativo – pure in presenza di lesioni di alto grado con dissezione del bacinetto, stravasamento urinario e lesione nefrovascolare – coronato da successo in quasi il 90% dei casi, contrariamente all'adulto in cui l'intervento chirurgico è quasi sempre necessario. Anche le eventuali complicanze immediate, come gli urinomi più o meno voluminosi, possono recedere con trattamento conservativo; complicanze tardive, come l'ipertensione da lesione nefrovascolare, sono rare (< 5% dei casi) e possono presentarsi anche a 10-15 anni dall'evento. L'intervento di nefrectomia è quindi da riservare ai casi con persistente instabilità emodinamica o con gravi complicanze tardive, come l'ipertensione refrattaria alle cure; nei casi di urinomi persistenti o di lesioni ureterali si possono adottare tecniche chirurgiche non invasive, come il posizionamento endourologico di stent o di drenaggi.

### ***Pancreas***

La posizione retroperitoneale protegge in qualche misura il pancreas dai traumi, tanto che una lesione pancreatica è presente solo dal 3 al 12% di tutti i traumi, pur rimanendo la più comune causa di pancreatite nel bambino. Un meccanismo eziopatogenetico abbastanza frequente è il trauma isolato da manubrio di bicicletta, anche se sono più comuni lesioni associate a diversi organi addominali. La gravità della lesione è correlata alla presenza o meno di lesioni del dotto di Wirsung, ma nell'insieme comporta una prognosi meno severa che in un analogo trauma nell'adulto. La tempestività della diagnosi è fondamentale per il successo terapeutico, ma si scontra con gravi

difficoltà non solo cliniche, ma anche nell'interpretazione dei dati di immagine: una TC eseguita troppo precocemente può sottostimare l'entità della lesione e ha un'accuratezza non superiore al 70%. Altre modalità di indagine, come l'ecografia, non hanno dato risultati migliori. I valori di amilasemia e lipasemia sono utili alla diagnosi, ma possono risultare ancora nei limiti di norma quando determinati subito dopo il trauma, anche in presenza di lesioni severe o addirittura di transezione del dotto biliare principale. Dati più affidabili possono essere forniti dalla colangio-pancreatografia endoscopica retrograda eseguita precocemente: la tecnica è però di difficile se non impossibile attuazione nel bambino piccolo, richiede un'anestesia generale e presenta il rischio di indurre o peggiorare una pancreatite.

Anche nel caso del pancreas, l'atteggiamento terapeutico oggi più seguito è quello conservativo, anche in presenza di gravi lesioni, con percentuali di successo dell'80% nelle lesioni minori e del 50% in quelle maggiori; la documentata ricanalizzazione spontanea del Wirsung dopo transezione traumatica conferma la bontà di tale approccio. Il trattamento conservativo si attua mantenendo il paziente a digiuno assoluto e in nutrizione parenterale, dopo avere posizionato un sondino nasogastrico; il ricorso a terapia farmacologica con somatostatina o octreotide non trova unanimi consensi. È del tutto giustificato persistere con tale trattamento, salvo non si presentino altre indicazioni chirurgiche o le condizioni generali non tendano a peggiorare. Il processo di guarigione deve essere monitorato mediante ecografie seriate, dato che nei pazienti trattati conservativamente non è raro (10% circa dei casi) lo sviluppo di pseudocisti o di fistole pancreatiche. In presenza di cisti di piccole dimensioni è possibile mantenere un atteggiamento conservativo prolungando il digiuno assoluto e la nutrizione parenterale; nelle cisti di maggiori dimensioni o complicate (infezioni, occlusione intestinale) è possibile procedere a drenaggio percutaneo, oppure a interventi più radicali, quali la pancreatectomia distale con conservazione della milza o un drenaggio enterico interno.

## **Lesione agli organi cavi**

Lesioni agli organi cavi si verificano dall'1 al 15% dei casi di trauma addominale e sono di solito diagnosticate tardivamente dal momento che i dati clinici possono essere fuorvianti e quelli di immagine non sempre dirimenti.

Il riscontro di un ristagno gastrico ematico dopo posizionamento di sondino nasogastrico può suggerire la presenza di una **perforazione gastrica**, ulteriormente confermata dal riscontro di timpanismo sopra l'aia epatica, peritonismo e shock settico; la diagnosi è confermata dalla radiografia diretta dell'addome in ortostatismo, che mostra aria

libera sottodiaframmatica o una posizione anomala del sondino nasogastrico.

Le **perforazioni duodenali** possono essere rivelate da una TC con contrasto, che evidenzia uno stravasamento nel retroperitoneo; sono di solito di modesta entità e vengono trattate mediante sbrigliamento e chiusura primaria.

La perforazione dell'intestino tenue può derivare da un trauma addominale chiuso, anche modesto; la compressione forzata di un intestino disteso determina spesso una perforazione lungo il bordo antimesenterico. È tipica la perforazione intestinale “da cintura di sicurezza”: una brusca decelerazione determina una violenta compressione sull'addome da parte della cintura, cui spesso consegue la classica triade costituita da contusione parietale (Fig. 44.1), perforazione intestinale (Fig. 44.2) e fratture o dislocazione vertebrale (*Chance fractures*, nel 50% dei casi). I sintomi della perforazione possono esordire anche tardivamente, a distanza di ore se non di giorni dall'incidente, sotto forma di dolore e tensione addominale, ileo paralitico, rialzo febbrile e peggioramento delle condizioni generali.



**Fig. 44.1.** Trauma addominale da cintura di sicurezza in un bambino di 7 anni. La decelerazione frontale ad alta velocità determina un danno per flessionestiramento della colonna lombare, ecchimosi all'arto inferiore, alla regione scrotale, alla parete addominale con tipico disegno “a cintura”.



**Fig. 44.2.** Stesso paziente della Fig. 44.1: perforazione diastatica dell'intestino tenue, circondata da ecchimosi contusive.

## Inalazione e ingestione di corpi estranei

### Inalazione

Per inalazione di corpo estraneo (CE) si intende il passaggio accidentale nelle vie aeree di un corpuscolo alimentare o di altra natura, capace di determinare una sintomatologia grave se non talvolta letale (7% delle morti in bambini < 4 anni), a causa di un mancato meccanismo di difesa a livello laringeo.

I CE voluminosi tendono ad arrestarsi a livello della glottide e danno immediatamente segno di sé, quelli più piccoli migrano distalmente a livello bronchiale e vengono di solito diagnosticati tardivamente.

L'età più colpita è intorno ai 2 anni, quando il bambino comincia a "esplorare" il mondo circostante portando spesso alla bocca gli oggetti più disparati; l'inalazione accidentale viene favorita dalla conformazione anatomica del laringe, posto più in alto che nell'adulto.

### Quadro clinico

La sintomatologia è molto variabile e va dai casi in cui esordisce immediatamente in forma acuta – accessi di tosse soffocante ed esplosiva, stridore laringeo, cui può conseguire cianosi e dispnea – a quelli in cui è tardiva e aspecifica. In questi casi la migrazione del CE nell'albero bronchiale periferico determina l'insorgenza di bronchiti croniche recidivanti, broncospasmo persistente e intrattabile,

bronchiectasie irreversibili. In presenza di questi sintomi è essenziale considerare la possibilità eziopatogenetica di una pregressa misconosciuta inalazione. Quando il CE occlude completamente un bronco, si osserva atelettasia più o meno estesa del lobo ventilato dal bronco occluso; quando l'occlusione è incompleta si ausculta un *wheezing*. In presenza di questi sintomi è essenziale considerare la possibilità eziopatogenetica di una pregressa misconosciuta inalazione e non limitare il processo diagnostico differenziale a problemi di tipo medico, quali asma intrattabile o polmoniti ricorrenti.

## Diagnosi

Dato che i CE inalati sono di solito radiotrasparenti, la **radiografia del torace** nelle due proiezioni (in inspirazione e in espirazione) può evidenziare solo segni radiologici indiretti, quali aree di enfisema e/o di atelettasia oppure il sollevamento di un emidiaframma o lo sbandieramento mediastinico. Nel caso la radiografia non sia dirimente circa l'avvenuta inalazione, trovano indicazione indagini più approfondite quali la TC, la scintigrafia polmonare e le prove di funzionalità respiratoria.

Nei casi dubbi l'esame dirimente è costituito dalla broncoscopia, date le gravi complicanze che la permanenza di un CE misconosciuto entro le vie aeree potrebbe determinare.

## Terapia

In presenza di sintomatologia respiratoria grave si rende necessario procedere con la massima urgenza all'esecuzione di un'endoscopia delle vie aeree per confermare la diagnosi e rimuovere il CE; in presenza di sintomi meno drammatici l'endoscopia deve essere eseguita dopo adeguata preparazione. Ancora più importante è la prevenzione mediante l'educazione dei genitori alla consapevolezza che tali eventi possono accadere. Inoltre, la progettazione di giochi e di prodotti alimentari deve essere concepita in modo tale da ridurre le possibilità di soffocamento.

## Ingestione

---

L'ingestione accidentale di CE rappresenta l'urgenza endoscopica più frequente in età pediatrica (nei tre quarti dei casi interessa bambini < 5 anni di età). Nella maggior parte dei casi l'evento non comporta particolari problemi, dato che il corpo ingerito non è lesivo ed è destinato a essere evacuato spontaneamente nel giro di pochi giorni; quando invece il CE rimane indovato in esofago o quando è potenzialmente lesivo, tossico o corrosivo è necessaria la sua rimozione per via endoscopica.

## **Quadro clinico**

L'ingestione può rimanere del tutto asintomatica quando il CE procede sino allo stomaco, oppure determinare un insieme di sintomi quando si arresta entro l'esofago (disfagia, odinofagia, ingombro retrosternale, scialorrea, rigurgito, conati di vomito talora frammisto a sangue). Di fronte a un'ingestione di CE certa o sospetta è necessario indagare la natura dell'oggetto ingerito, se radiopaco (moneta) o radiotrasparente (frammento plastico di giocattolo), se potenzialmente lesiva (oggetto a margini taglienti) oppure corrosiva (batteria), se infine particolarmente voluminosa in relazione alle dimensioni del bambino.

## **Diagnosi**

Una radiografia del torace e dell'addome nelle due proiezioni, diretta (CE radiopaco) o con mezzo di contrasto (CE radiotrasparente), consente di determinare la sede e le caratteristiche dell'oggetto e di indirizzare la terapia. Nei casi in cui l'indagine radiografica non dia risultati, ma vi sia un fondato sospetto di ingestione, è giustificato il ricorso alla TC; l'ecografia invece non è consigliata, data la presenza di gas intestinale che può mascherare la presenza del CE.

Prima di ogni provvedimento terapeutico è importante escludere un'eventuale localizzazione tracheo-bronchiale del CE (inalazione e non ingestione), uno pneumomediastino o uno pneumoperitoneo per perforazioni causate da CE molto taglienti.

## **Terapia**

La rimozione immediata per via endoscopica è necessaria quando l'oggetto è ritenuto in esofago, oppure quando è potenzialmente lesivo (tipicamente, le piccole batterie o i magneti giocattolo, oppure oggetti acuminati lunghi > 5 cm) ed è ancora a livello di stomaco o duodeno; negli altri casi è sufficiente l'osservazione clinica sino a evacuazione spontanea, eventualmente associata – nel caso di oggetti potenzialmente pericolosi – a controlli radiologici seriati. È stato stimato che tra il 50 e il 90% dei CE viene espulso spontaneamente nel giro di 4-6 giorni, nel 10-20% dei casi si deve procedere a rimozione endoscopica e meno dell'1% richiede un intervento chirurgico.

## **Casi particolari**

### ***Monete***

L'ingestione accidentale di monete è un'evenienza molto comune e non richiede alcun provvedimento specifico; in particolare non è necessario procedere a EGDS o a ospedalizzazione. L'estrazione endoscopica trova indicazione solo in caso di arresto della moneta entro il faringe o l'esofago oppure di permanenza nello stomaco per oltre 20-30 giorni, confermata radiologicamente.

### **Batterie**

L'ingestione di pile miniaturizzate, utilizzate negli orologi e nei giochi elettronici, è potenzialmente molto pericolosa per la possibilità di lesioni dirette sulla mucosa per liberazione di alcali o surriscaldamento, necrosi da compressione, lesioni da carica elettrica residua e avvelenamento a causa dell'assorbimento di sostanze tossiche, come il mercurio o il nichel-cadmio. Se ritenute anche a livello gastrico, è prudente la rimozione immediata.

### **Giochi magnetici**

Un problema emerso da qualche tempo è quello dell'ingestione di elementi di costruzioni magnetiche caricati con opposta polarità (Fig. 44.3).



**Fig. 44.3.** Ingestione di numerosi elementi magnetici da parte di un bambino con turbe neurologiche. Perforazione intestinale a livello dell'addensamento di magneti nello scavo pelvico.



Dato che l'evento è caratteristico di bambini con turbe psicologiche che ne ingeriscono volontariamente più pezzi, è possibile che elementi diversamente magnetizzati e contenuti in anse intestinali contigue si attirino intensamente sino a determinare occlusione, volvolo, necrosi da pressione sulla parete intestinale interposta con conseguenti fistole, perforazione e peritonite.

In una simile evenienza è necessario sottoporre il bambino a stretta osservazione clinica e indurre per via farmacologica (procinetici, lassativi) l'evacuazione quanto più veloce possibile degli elementi ingeriti, pronti a intervenire d'urgenza in caso di perforazione.

## Addome acuto

Per addome acuto si intende una condizione morbosa localizzata in **addome**, a prognosi **grave** se non addirittura letale se non trattata **d'urgenza** con intervento **chirurgico**.

Di fronte a un neonato o a un bambino con dolore addominale il problema diagnostico fondamentale è quindi stabilire se si tratta o meno di un "vero" addome acuto, cioè se si tratta di un'affezione che richiede un intervento chirurgico d'urgenza, anche a scapito di una più accurata diagnosi di natura.

Le profonde differenze esistenti fra i quadri di addome acuto peculiari del neonato e del lattante nei confronti di quelle caratteristiche del bambino più grande esigono una trattazione separata.

## Addome acuto nel bambino di età inferiore a 1 anno

La diagnosi di addome acuto è sempre difficile e talora impossibile di fronte a un neonato o a un lattante, incapace di esprimersi se non con il pianto, e i cui genitori solitamente forniscono informazioni vaghe, imprecise e tendenzialmente soggettive. Se poi da un lato le cause di addome acuto a questa età sono meno numerose che nel bambino più grande e nell'adulto (Tab. 44.3), con ciò semplificando in qualche modo il processo diagnostico differenziale, dall'altro esistono patologie caratteristiche del neonato e del lattante – quali il volvolo intestinale massivo – che possono presentare un quadro sintomatologico elusivo ma potenzialmente e rapidamente letale, e quindi richiedono un'esplorazione chirurgica praticata con la massima urgenza anche in assenza di una diagnosi preoperatoria certa.

**Tab. 44.3.** Diagnosi differenziale dell'addome acuto nel bambino di età inferiore a 1 anno.

## Diagnosi clinico

**Peritoniti primarie** (circa [Cap. 80](#)) compresse, distensione addominale, vomito biliare, mancata emissione di meconio

**Rx addome: livelli idroaerei**

**Peritoniti primarie** (circa [Cap. 80](#)) compresse, marcata distensione addominale, vomito fecale, distensione intestinale isolata

**Rx addome: calcificazioni e/o pneumoperitoneo**

**Peritoniti primarie** (circa [Cap. 80](#)) compresse, marcata distensione addominale, vomito fecale, distensione intestinale isolata

**Rx addome non dirimente**

**Peritoniti primarie** (circa [Cap. 80](#)) compresse, marcata distensione addominale, vomito fecale, distensione intestinale isolata

**Rx addome: pneumatosi intestinale o gas portale**

**Peritoniti primarie** (circa [Cap. 80](#)) compresse, marcata distensione addominale, vomito fecale, distensione intestinale isolata

Vomito prima alimentare e poi biliare

Feci a gelatina di lampone

**Clisma opaco: arresto della colonna baritata**

**Peritoniti primarie** (circa [Cap. 80](#)) compresse, marcata distensione addominale, vomito fecale, distensione intestinale isolata

**Rx addome: non dirimente**

**Peritoniti primarie** (circa [Cap. 80](#)) compresse, marcata distensione addominale, vomito fecale, distensione intestinale isolata

diarrea, risoluzione spontanea

## Peritoniti neonatali

Le peritoniti neonatali (PN) sono processi flogistici diffusi della cavità peritoneale, derivanti da diverse cause, talvolta non immediatamente evidenti (*peritoniti primitive*), che possono insorgere prima o dopo il parto e presentarsi associate o meno a *perforazione intestinale*; possono determinare aderenze flogistiche che circoscrivono il processo (*peritoniti localizzate*), ma di solito coinvolgono l'intera cavità peritoneale (*peritoniti diffuse*). La [Tabella 44.4](#) riassume le più comuni cause di PN.

**Tab. 44.4.** Peritoniti neonatali.

### Postnati

**Peritoniti** necrotizzante – stadio IIIa

Secondaria a ostruzione

Perforazione “idiopatica”

iatrogena (da sondino nasogastrico o rettale)

Diverticolo di Meckel

Duplicazione intestinale

Appendicite acuta

**Non perforative** (circa [Cap. 80](#)) compresse, marcata distensione addominale, vomito fecale, distensione intestinale isolata

### Peritoniti prenatali perforative

Sono tipicamente rappresentate dalla **peritonite meconiale**: si tratta di un quadro di flogosi peritoneale fetale asettica, legata all'insulto chimico del meconio fuoriuscito nel cavo peritoneale da una perforazione intestinale con conseguente formazione di estese aderenze incapsulanti. La perforazione si produce generalmente al di

sopra di un ostacolo dovuto a ileo da meconio, a un'atresia, a un volvolo, a seguito di turbe meccaniche o vascolari della parete intestinale.

La **diagnosi** può essere posta già in epoca prenatale (polidramnios con feto che presenta dilatazione intestinale associata ad ascite, calcificazioni peritoneali, strutture cistiche endoaddominali).

Il **quadro clinico** presenta un rapido e drammatico aggravamento delle condizioni locali e generali sin da poche ore dopo la nascita: la meccanica ventilatoria è gravemente ostacolata da una distensione addominale talora imponente, con quadro occlusivo associato (Fig. 44.4); le alterazioni metaboliche e dell'equilibrio acido-base compromettono ulteriormente le funzionalità cardiocircolatoria, respiratoria e renale; nel giro di alcune ore si può instaurare un vero e proprio shock settico.



**Fig. 44.4.** (a) Cospicua distensione addominale in neonato affetto da peritonite neonatale primitiva; (b) alla laparotomia le anse intestinali appaiono intensamente edematose e conglutinate da pus e fibrina.

La **terapia** prevede di necessità l'esplorazione chirurgica, che deve prevedere un intervento talvolta lungo e complesso, con gravi perdite ematiche, derivante dalla necessità di esplorare l'intera cavità peritoneale, occupata da voluminose pseudocisti, e di lisare una matassa intestinale conglutinata e friabile alla ricerca delle perforazioni – talora multiple – e dei segmenti necrotici, che vanno resecati; nel tentativo di risparmiare quanto più intestino possibile si devono confezionare stomie, talora anche più di due. La prognosi è severa.

#### ***Peritoniti prenatali non perforative***

Il quadro eziopatogenetico tipico è rappresentato dal prolungato contatto della sierosa con il liquido amniotico, come avviene nella gastroschisi (cfr. [Cap. 83](#), cui si rinvia per i dettagli).

#### ***Peritoniti postnatali perforative e non perforative***

Quelle **perforative** sono solitamente appannaggio di neonati

prematuri, nelle prime settimane di vita, e conseguono di solito a un'enterocolite necrotizzante (NEC) in fase avanzata (cfr. [Cap. 81](#)). In altri più rari casi la perforazione – di solito puntiforme – si presenta isolata al di fuori di un quadro di NEC e può essere conseguente a fenomeni ischemici localizzati, fragilità della parete addominale, infezione parietale, ostacolo alla canalizzazione secondaria a processi ostruttivi oppure iatrogena (perforazione gastrica da sondino nasogastrico, perforazione rettale da sonda o da termometro ecc.).

L'esempio più comune delle **peritoniti non perforative** è rappresentato dalla NEC nelle sue fasi iniziali (stadi I e II). Altri più rari casi derivano da infezioni di presumibile origine batterica, in cui i germi raggiungono la cavità peritoneale per via ematica, talvolta in seguito a infezioni extraperitoneali come, per esempio, una sepsi ombelicale (onfalite); di solito però non si riesce a individuare l'effettiva reale origine della sepsi.

Il **quadro clinico** è caratterizzato dallo scadimento più o meno rapido delle condizioni generali, associato a pianto, agitazione, rifiuto della poppata, tachipnea, distensione addominale. Il vomito, prima biliare poi fecaloide, può talvolta mancare; l'alvo solitamente tende a chiudersi. Il quadro clinico ricorda quello dell'occlusione intestinale.

La **diagnosi** si fonda sulla radiografia diretta dell'addome, che evidenzia presenza di calcificazioni intraperitoneali, distensione di anse e paresi intestinale e pneumoperitoneo una volta verificatasi la perforazione.

La **terapia** prevede l'esplorazione chirurgica seguita, in base alle condizioni delle anse intestinali perforate, da resezione e anastomosi primaria oppure, più prudentemente, da un'enterostomia temporanea.

La **prognosi** è ancora severa.

## **Addome acuto nel bambino di età superiore a 1 anno**

---

### **Cause addominali**

Le possibili **cause** di addome acuto propriamente detto, quindi chirurgico, sono quasi altrettanto numerose di quelle di “falso” addome acuto, altrimenti definito “pseudochirurgico” ([Tab. 44.5](#)). Come prima affermato, il problema diagnostico fondamentale è quello di stabilire se il bambino sia o non sia affetto da una patologia di interesse chirurgico; il problema di una precisa definizione diagnostica passa in secondo piano, una volta deciso di sottoporre il paziente a una laparotomia esplorativa, talvolta la sola in grado di confermare l'esatto movente eziopatogenetico del dolore. Meno della metà dei bambini ricoverati per “mal di pancia” richiede l'intervento d'urgenza,

quasi sempre per appendicite acuta; della seconda metà, la grande maggioranza migliora e guarisce spontaneamente, mentre nei restanti casi gli accertamenti diagnostici rivelano malattie di interesse medico, per lo più dell'apparato urinario.

**Tab. 44.5. Addome acuto pseudochirurgico.**

| DA CAUSE GENERALI                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Malattie infettive</b>                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Da virus                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Esantematiche</li> <li>De altri virus</li> </ul>                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Morbillo, rosolia, varicella</li> <li><b>Virus intestinali</b>: influenza, parotite, coxsackie, herpes simplex e zoster, poliovirillo, miorovirusi e altri</li> <li>Tetano, scarlattina, DTA</li> <li>Malaria, elmintiasi, <i>Giardia lamblia</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                        |
| Da microbi                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Da parassiti                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Malattie del ricambio</b>                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Vomito acetonemico, squilibri idrosalini, intossicazioni esogene</b> : acidosi diabetica, porfiria, ipercalcemia, avitaminosi, avvelenamenti da piombo                          |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Malattie allergiche</b>                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Reagite segmentarie, veleni di aracidi, eczema angioneurotico, LUS                                                                                                                 |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Emopatie</b>                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Porpora di Schönlein-Henoch</b> , leucemie, inflemi, emfilia A, porpora, malattia di Werlhof, ittero emolitico, crisi drapanotica, anemia urmica emolitica, febbre mediterranea |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| DA CAUSE LOCALI                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Cause addominali</b>                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Endoperitoneali                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Gastroenteriche</li> <li>Ginecologiche</li> </ul>                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Stipsi, coliche aspecifiche, adenomesenterite, gastroenteriti</b> da Shigella o Salmonella, apertite, intolleranza al lattosio, sindrome del colon irritabile</li> <li><b>Menarca</b>, torsione di ovari ovarici o di ovulo normale, salpingiti e pelviparotiti di origine emnessiale, occlusione (dolore oculalotici), gravidanza extrauterina, malattia infiammatoria pelvica</li> <li><b>Coxalgia benigna infantum</b>, traumi, distorsioni, processi infiammatori</li> </ul> |
| Extraperitoneali                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Malattia delle pariete addominali, delle costole e del bacino</li> <li>Malattia del retroperitoneo e dello scroto</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Malattia delle vie urinarie</b> (idronefrosi, urelitasi, cistite), ascessi, tumori ed emorragie retroperitoneali, orchiti</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Cause extraddominali</b>                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Malattia degli organi endoracici                                                                                                                                                   | Polemioiti, pleuriti, desine (addome acuto metapneumotico), malattie cardiache                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Malattia del sistema nervoso                                                                                                                                                       | Meningiti, epilessia addominale, lesioni encefaliche                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Endocrinopatie                                                                                                                                                                     | Malattia del surrene, dell'ipofisi, della tiroide e delle paratiroidi                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

In neretto sono indicate le patologie più frequentemente in causa.

(Da: Parigi GB.: Chirurgia pediatrica. Milano: Masson; 2005.)

## Diagnosi

### Dati anamnestici

- **Esordio del dolore**: da ore (fenomeno chirurgico acuto), da giorni o settimane (dolori addominali ricorrenti, disturbi su base funzionale).
- **Modalità di comparsa del dolore**: acuta (volvolo, ulcera), rapida (colica gassosa, idronefrosi), graduale e progressiva (appendicite acuta, diverticolite del Meckel).
- **Sede e carattere del dolore all'esordio**, fissità (gastroenterite) o migrazione (dal mesogastrio alla fossa iliaca destra: appendicite).
- Sede e carattere del dolore all'atto della visita e **andamento temporale**: intermittente (coliche) o remittente (invaginazione).
- Presenza di episodi simili nell'**anamnesi** (dolori addominali ricorrenti); anamnesi positiva per pregressi interventi chirurgici

addominali (occlusione da briglie aderenziali).

- Sedi di **irradiazione**: al dorso (patologia urinaria, delle vie biliari, del pancreas), alla coscia o allo psoas (*coxalgia benigna infantum*).
- **Fattori aggravanti o attenuanti il dolore**: tosse, inspirazione profonda (addome acuto metapneumonico), posizione, assunzione di cibo, evacuazione, vomito.
- **Sintomi associati**: febbre, vomito, diarrea, stipsi; modalità di insorgenza (vomito che precede il dolore: gastroenterite; dolore che precede il vomito: appendicite acuta).
- Eventuali **farmaci** assunti ed esito: antispastici, analgesici, antipiretici (possibile mascheramento della sintomatologia e conseguente sottovalutazione della gravità dei sintomi).

### ***Dati clinici***

Le condizioni generali variano in base alla durata dei sintomi. Se fino a poco tempo fa un precoce ricorso al pediatra rendeva inconsueto osservare bambini con sintomi avanzati di peritonite, con una *facies* ansiosa, congesta, affilata, è divenuto oggi meno raro osservare questo quadro in bambini immigrati di prima o anche di seconda generazione, in cui problematiche sociali o ataviche ritrosie culturali inducono talvolta i genitori a procrastinare la richiesta di cure mediche sino a che le condizioni del paziente non siano già gravemente compromesse.

L'**obiettività generale** può evidenziare:

- alitamento delle pinne nasali in caso di pneumopatia associata, con alterazioni nel murmure vescicolare all'auscultazione, in particolare alla base destra (addome acuto metapneumonico);
- decubito solitamente indifferente (si ha però atteggiamento antalgico in caso di patologia chirurgica in fase avanzata);
- cute con segni di disidratazione in caso di vomito ripetuto;
- faringe iperemico con faringotonsillite (possibile adenomesenterite concomitata).

L'**obiettività addominale** evidenzia:

- all'ispezione un addome piano, globoso o disteso, mobile o ipomobile con gli atti del respiro; la presenza di cicatrici chirurgiche pone in diagnosi differenziale l'ipotesi di subocclusione intestinale da briglie aderenziali; i movimenti peristaltici visibili sono sintomo di occlusione; una contrazione muscolare apprezzabile si accompagna a peritonite;
- alla palpazione (da praticare con particolare cautela e delicatezza, cercando di distrarre l'attenzione del bambino e osservandone continuamente il volto per scoprire eventuali modificazioni dell'espressione provocate da sensazioni dolorose: "il volto è lo

specchio delle condizioni del bambino”), la presenza, l’intensità e la localizzazione del dolore, associata talvolta a segni di irritazione peritoneale localizzati o generalizzati (resistenza secondaria a contrazione muscolare volontaria o difesa per contrattura involontaria);

- alla percussione l’eventuale presenza di timpanismo ileo-colico, solitamente associata a coliche gassose e non ad appendicite;
- all’auscultazione, di scarso valore nel bambino, la presenza e le caratteristiche dei rumori peristaltici;
- all’esplorazione rettale la presenza o meno di feci nell’ampolla rettale (coliche addominali da stipsi cronica); la dolorabilità alla palpazione del lato destro del Douglas (appendicite acuta); la presenza di un eventuale ascesso pelvico.

### ***Dati di laboratorio***

Il laboratorio non fornisce elementi di certezza nel processo diagnostico differenziale di un addome acuto. Un innalzamento dei parametri tipici dell’infiammazione, quali una leucocitosi neutrofila progressivamente crescente e l’innalzamento della VES e della PCR, aiuta a indirizzare il processo diagnostico verso una patologia infiammatoria di interesse chirurgico piuttosto che verso coliche addominali *sine materia*. Le diagnosi di alcune patologie potranno fondarsi su altri e più specifici dati di laboratorio, quali amilasemia e/o lipasemia in caso di pancreatite acuta.

### ***Dati di immagine***

- *Ecografia*: è l’indagine di prima scelta e, in alcuni casi di addome acuto, può consentire di porre una diagnosi eziologica certa (torsione di cisti ovarica, idronefrosi, calcolosi biliare o urinaria ecc.). È meno dirimente in caso di appendicopatia acuta (ispessimento della parete appendicolare, segni indiretti di flogosi, presenza di raccolte ascessuali).
- *Rx torace*: lesioni pleuroparenchimali responsabili di addome acuto metapneumonico.
- *Rx addome*: raramente utile ai fini diagnostici, fornisce al più segni indiretti di addome acuto come un versamento intraperitoneale, livelli idroaerei, scoliosi per spasmo muscolare, formazioni calcifiche sulla proiezione delle vie biliari o urinarie, visualizzazione di un coprolita endoluminale in caso di appendicopatia.
- *TC/RM addome*: raramente utilizzate, sia per la complessità organizzativa in situazione d’urgenza sia perché nel bambino piccolo richiedono l’anestesia generale. Trovano indicazione in casi complessi in cui l’ecografia non abbia fornito risultati dirimenti e/o in cui le condizioni generali del bambino controindichino



l'intervento chirurgico se non assolutamente indispensabile (per es. addome acuto insorto in bambino oncologico in chemioterapia, in cui la distinzione fra ileo paralitico farmacindotto e ileo di altra natura può presentare gravi difficoltà). Secondo alcuni studi un più frequente ricorso alla TC nella diagnosi differenziale dell'appendicite acuta diminuirebbe i tassi di appendicectomia negativa.

## **Elementi di diagnosi differenziale**

### ***Addome acuto “vero” o “chirurgico”***

■ **Appendicite acuta:** esordio con dolore in sede periombelicale, progressivamente ingravescente, migrante in fossa iliaca destra, seguito da vomito.

■ **Infiammazione del diverticolo di Meckel:** clinicamente identica all'appendicite e da questa indistinguibile prima dell'intervento; il reperto di un'appendice normale deve indurre alla ricerca del diverticolo.

■ **Torsione di cisti ovarica:** quando localizzata a destra può simulare l'appendicite acuta, ma il dolore esordisce da subito in ipogastrio (manca il dolore centrale mediano).

### ***Addome acuto “falso” o “pseudochirurgico”***

■ **Adenomesenterite:** dolore addominale di solito intermittente, meno intenso e mal localizzabile; vomito raro; anamnesi solitamente positiva per un recente episodio di infezione delle vie respiratorie o di tonsillite. In alcuni casi presenta sintomi in tutto simili a quelli di un'appendicite acuta: in caso persistano dubbi, può essere prudente una breve e vigile attesa, seguita però da intervento ove sussistano ancora dubbi diagnostici.

■ **Gastroenterite:** dolore addominale non particolarmente intenso, intermittente, solitamente preceduto da vomito; diarrea frequente e abbondante; rumori peristaltici accentuati.

■ **Stipsi:** dolore addominale intermittente di modesta entità; ampolla piena di feci all'esplorazione rettale; netto timpanismo alla percussione della “corona colica”; sintomatologia in netta remissione dopo l'introduzione di una sonda rettale o dopo clistere con glicerina.

■ **Dolori addominali ricorrenti:** dolore non continuativo da lunga data, di entità modesta, variabile per sede e carattere, talvolta in bambini con problemi familiari o con *habitus* psicosomatico.



■ **Infezione delle vie urinarie:** dolore esordito al fianco; manca il dolore periombelicale; febbre e leucocitosi sproporzionate alla modestia dei sintomi addominali; esame delle urine patologico. In caso di ematuria e di dolore intenso, bisogna considerare la rara evenienza di *calcolosi urinaria*.

■ **Coxalgia benigna infantum:** dolore talvolta significativo, tale da determinare zoppia, tipico dei bambini all'esordio dell'adolescenza, in particolare se in sovrappeso o decisamente obesi, esordito – spesso dopo attività fisica – in fossa iliaca destra senza essere preceduto dal dolore periombelicale. Si accentua alla mobilitazione attiva e passiva dell'arto; non richiede alcuna terapia se non il riposo.

■ **Polmonite e/o pleurite diaframmatica (addome acuto metapneumonico):** dolore localizzato nella parte alta dell'addome; febbre a volte sproporzionata all'entità del dolore; tosse o sintomi respiratori. La diagnosi è affidata all'obiettività e all'esame radiologico del torace; si ricordi però che polmonite e appendicite possono coesistere.

■ **Reflusso tubarico:** tipico delle adolescenti; sintomatologia esordita dopo il menarca, in concomitanza con la mestruazione, talora ricorrente; se localizzato a destra simula perfettamente l'appendicite acuta. Le caratteristiche dell'esordio e lo studio ecografico (versamento ematico nel Douglas) possono indirizzare la corretta diagnosi.

## Appendicite acuta

---

L'appendicite acuta colpisce intorno al 10% della popolazione, con un'incidenza prevalente fra i 6 e i 12 anni di età, tanto da rappresentare la causa più frequente di addome acuto chirurgico nel bambino. Mostra una prevalenza per il sesso maschile (M:F = 1,6:1); è rara al di sotto dei 4 anni ed è eccezionale nel lattante e nel neonato. L'appendice è un organo particolarmente sensibile agli stimoli infiammatori. La patogenesi dell'appendicopatia deriva solitamente da un'ostruzione acuta del lume appendicolare, derivante da un'iperplasia del tessuto linfatico adiacente la base del viscere o dall'ostruzione meccanica determinata dall'incunearsi di un coprolita o di un corpo estraneo; può conseguire inoltre a infezioni da piogeni o da anaerobi circolanti per via ematica o linfatica.

Se non diagnosticata precocemente, può evolvere rapidamente verso la peritonite e la perforazione (di solito entro le prime 36 ore dall'esordio dei sintomi) ed è potenzialmente letale, soprattutto nel

bambino al di sotto dei 2-3 anni in cui l'appendicite acuta – rara, ma sempre possibile – presenta una sintomatologia mal definita e spesso misconosciuta.

## **Quadro clinico**

Il dolore è il sintomo più precoce e più importante; è continuo con esacerbazioni, ma non intermittente come nell'adenomesenterite. Inizia di solito in sede periombelicale, con le caratteristiche del dolore viscerale (sordo, profondo, mal analizzabile e delimitabile); migra poi in sede epicritica, dove si trova l'appendice (solitamente in fossa iliaca destra). La contrattura addominale di difesa manca di solito nel bambino piccolo.

La nausea è sempre presente, il vomito quasi sempre; inizialmente alimentare, diviene in seguito biliare e nei casi avanzati fecaloide. Si presenta di solito (*non sempre*) dopo il dolore addominale.

La febbre è uno dei sintomi più frequenti; è solitamente modesta (37-37,5 °C), almeno in fase iniziale. Una febbre elevata non è caratteristica dell'appendicite acuta, a meno che non siano già presenti segni evidenti di peritonite e notevole disidratazione.

Il tenesmo rettale è spesso presente quando l'appendice è in posizione pelvica, ed è caratterizzato da scariche frequenti con emissione di feci molli in piccola quantità; è importante non confonderlo con la diarrea e formulare quindi l'errata diagnosi di gastroenterite.

La disuria può comparire quando l'appendice è in sede pelvica o in caso di ascesso pelvico.

## **Diagnosi**

La diagnosi di appendicite acuta è essenzialmente clinica: può essere corroborata ma non sostituita dai dati di laboratorio e di immagine.

I passi fondamentali dell'esame obiettivo dell'addome sono stati descritti in precedenza; verranno qui ribaditi alcuni accorgimenti propri dell'iter diagnostico nel sospetto di un'appendicopatia acuta nel bambino. Le mani vanno riscaldate e appoggiate dolcemente sull'addome del paziente mentre ancora si sta raccogliendo l'anamnesi dai genitori o dal bambino stesso, così da lasciarlo gradualmente abituare alla loro presenza. Cercando di distrarre la sua attenzione, in modo apparentemente del tutto casuale, si inizia a palpare l'addome in fossa iliaca sinistra, lontano dalla sede presunta dell'appendice, e avvicinandosi lentamente e progressivamente alla sede appendicolare epicritica, in fossa iliaca destra. La dolorabilità elettiva in questa sede (punto di McBurney, posto al passaggio fra il terzo esterno e il terzo medio della linea obliqua che congiunge la spina iliaca antero-superiore destra all'ombelico) è il segno più importante per la corretta diagnosi di appendicite acuta, associata al segno del rimbalzo

(*manovra di Blumberg*, eseguita comprimendo progressivamente con la mano a piatto la parete addominale in fossa iliaca destra e rilasciando velocemente la mano, così da determinare una rapida decompressione sul peritoneo parietale e, per tale motivo, un dolore acuto in presenza di irritazione peritoneale) e del dolore evocato dalla compressione rapida in fossa iliaca sinistra (*manovra di Rovsing*, eseguita comprimendo rapidamente l'addome in fossa iliaca sinistra ed evocando con ciò dolore in fossa iliaca destra per brusca distensione del cieco infiammato).

La percussione in fossa iliaca destra può evocare intenso dolore in caso di peritonite; quella eseguita sulla proiezione del colon può evidenziare timpanismo diffuso, segno di distensione addominale di natura funzionale (dismicrobismo intestinale) simulante l'appendicite acuta ma di nessun interesse chirurgico. In questi bambini la distensione talora rapida del colon, derivante da un'incontrollata produzione di gas da parte dell'alterata flora batterica endoluminale, si evidenzia maggiormente a carico del cieco, punto in cui a riposo l'intestino presenta il diametro maggiore (legge di Laplace). La dolenzia acuta in fossa iliaca destra che ne consegue può simulare perfettamente un'appendicopatia anche molto acuta; in questi casi la semplice introduzione di una sonda rettale, facilitando la detensione delle anse coliche, può determinare la netta attenuazione se non la completa scomparsa dei sintomi.

## Terapia

Nel caso permangano dubbi diagnostici l'atteggiamento più prudente è quello di ospedalizzare il piccolo paziente, a meno che non siano possibili ripetuti controlli clinici a domicilio in giornata; nel corso di questa *vigile attesa* è sconsigliabile l'uso di antispastici o di analgesici che potrebbero mascherare l'evoluzione della malattia. Una volta venuto meno il dubbio diagnostico si deve porre immediata indicazione all'intervento chirurgico d'urgenza, soprattutto in presenza di perforazione. La tecnica può essere tradizionale in chirurgia aperta, in videolaparoscopia oppure in chirurgia videoassistita per via transombelicale con singolo trocar (TULAA, TransUmbilical Laparoscopically-Assisted Appendectomy). La mortalità da appendicite acuta, anche nei casi complicati (10% del totale), è vicina allo zero.

## Emorragie digestive nell'infanzia

L'emissione di sangue dalla bocca viene definita *ematemesi* (vomito ematico), quella dall'ano *ematochezia* o *rettorragia*. Con il termine di *melena* (dal greco μέλας, nero) si indica una rettorragia di colore nero piceo, segno di trasformazione dell'emoglobina in ematina a opera dei succhi digestivi, in particolare gastrici.

Le possibili cause di un'emorragia gastrointestinale nel bambino sono numerose (Fig. 44.5), tendenzialmente benigne e talvolta del tutto caratteristiche dell'età (per es. vomito di sangue materno ingerito nel corso di un parto distocico). Si possono dividere in emorragie prossimali (superiori, alte) e distali (inferiori, basse) in base alla sede del sanguinamento, a monte o a valle del legamento di Treitz.

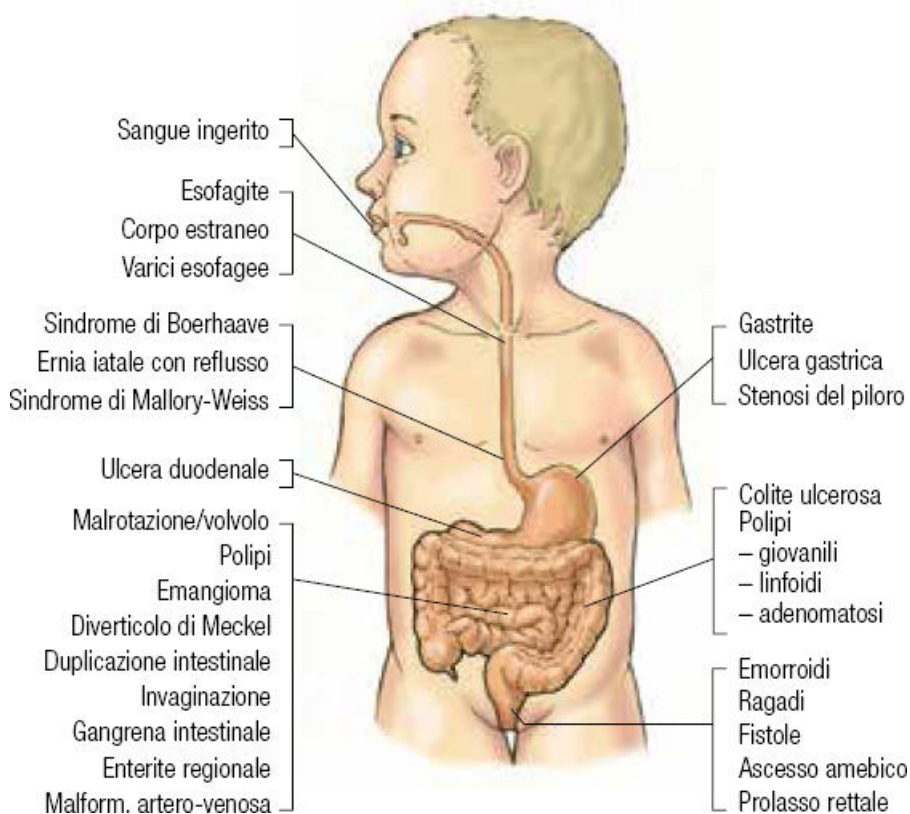


**Fig. 44.5.** Cause e sedi di emorragia digestiva nel bambino.

## Diagnosi

### *Dati anamnestici*

Nel prematuro l'anamnesi di stress neonatale può indirizzare verso una diagnosi di gastrite e/o ulcera da stress (ematemesi) e/o di enterocolite necrotizzante (rettorragia).

Nel lattante e nel bambino piccolo una storia compatibile con reflusso gastroesofageo depone per un'ematemesi da esofagite da reflusso.

L'anamnesi di una recente assunzione di farmaci potenzialmente gastrolesivi (FANS, cortisonici, acido valproico ecc.) orienta verso la diagnosi di gastrite emorragica.

Una storia di epatopatia cronica, eventualmente associata a un

cateterismo ombelicale, depongono per un'ematemesi da varici esofagee da ipertensione portale.

L'anamnesi familiare positiva per poliposi o per malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) induce a indagare in tal senso la causa di un'ematochezia.

### ***Dati clinici***

- **Età del paziente** (Tab. 44.6).
- **Tipo di emorragia:** l'ematochezia può essere espressione di un'emorragia digestiva a qualsiasi livello (dal sangue ingerito alle ragadi anali), mentre l'ematemesi si verifica solo nelle emorragie prossimali, cioè in quelle che originano a monte del Treitz. La commistione del sangue con feci e/o muco è caratteristica delle MICI, mentre l'emissione di sangue non commisto a feci indirizza verso il diverticolo di Meckel.
- **Modalità dell'emorragia:** un'emorragia digestiva può presentarsi in forma acuta (per es. malattia emorragica del neonato, varici esofagee, diverticolo di Meckel) o cronica (per es. esofagite da reflusso, polipo intestinale, MICI). In caso di emorragia acuta il bambino appare pallido per intensa vasocostrizione periferica, agitato e disidratato; i parametri vitali sono alterati ( $< PA$ ,  $> FC$ ). In caso di emorragia cronica prevalgono i sintomi dell'anemia ingravescente: pallore anche intenso della congiuntiva e del letto ungueale, mucose anemiche, astenia, arresto della crescita staturo-ponderale.
- **Quantità del sangue emesso:** è variabile in rapporto al tipo di patologia sottesa; può andare da poche gocce in caso di ragadi anali, a diversi centimetri cubi in caso di polipi, fino ad alcune centinaia di cc in caso di diverticolo di Meckel.
- **Colore del sangue emesso:** è variabile in rapporto alla sede del punto di sanguinamento ed è tanto più "scuro" (= digerito) quanto più questa è prossimale: *nero piceo* (ematemesi "a posa di caffè" oppure melena) per un'emorragia dello stomaco (per es. da ulcera da stress neonatale); *brunastro* per un'emorragia ileale (per es. diverticolo di Meckel); *rosso vivo* per un'emorragia colica, rettale o anale (da polipo o da ragadi anali). Talvolta può accadere che anche un'emorragia prossimale si evidenzia con l'emissione di sangue rosso vivo dall'ano, dato che la presenza del sangue può accelerare significativamente il transito intestinale.
- **Sintomi associati:** dolore retrosternale o epigastrico associato a ematemesi indirizza verso la diagnosi di esofagite o di ulcera peptica; dolore associato a ematochezia verso la diagnosi di ragadi anali o di prolasso rettale. Dolore addominale precedente l'ematochezia può associarsi a volvolo, a enterocolite necrotizzante o

a invaginazione intestinale; praticamente tutte le rimanenti cause di emorragia digestiva non determinano comparsa di dolore.

• **Obiettività**

- L’ispezione della cute può evidenziare la presenza di petecchie periorali, caratteristiche della poliposi familiare di Peutz-Jeghers; di emangiomi, possibilmente correlati ad altre malformazioni vascolari a localizzazione intestinale; di reticoli venosi in sede periombelicale (*caput medusae*), caratteristici dell’ipertensione portale.
- L’esplorazione delle cavità orale e nasofaringea può consentire la diagnosi di lesioni del palato o della lingua, di avulsioni dentarie, di epistassi o di polipi nasali.
- L’inserimento di un *sondino nasogastrico* consente di evidenziare la presenza di sangue nello stomaco e di valutare se il sanguinamento sia ancora attivo.
- La palpazione addominale può evidenziare la presenza di un budino di invaginazione intestinale ([Cap. 81](#)) oppure di un’epatosplenomegalia, possibile indice di epatopatia cronica e ipersplenismo con ipertensione portale.
- L’ispezione del perineo e della regione anale può evidenziare la presenza di ragadi anali, di un piccolo prolasso rettale, di polipi protrudenti dall’ano. L’esame va completato con l’esplorazione rettale, che può rivelare la presenza di polipi rettali o più comunemente di fecalomi di consistenza dura, prima causa dello sviluppo di ragadi anali determinanti ematochezia. È importante non trascurare la possibilità che lesioni anali – ancor più se associate a ecchimosi o a ematomi in altre parti del corpo – possano conseguire a un abuso sessuale. In questi casi l’atteggiamento elusivo o equivoco dei genitori dovrebbe indurre a più approfonditi accertamenti.

**Tab. 44.6.** Cause di emorragia gastrointestinale in base all’età.

**Emorragie peristimali**

- Neonati e neonati**
  - Malattia emorragica del neonato
  - Malattia emorragica da carenza di vitamina K
  - Malattia emorragica da coagulopatia
- Bambini**
  - Ragade anale
  - Invaginazione intestinale
  - Volvolo intestinale
  - Duplicazione intestinale
  - Gastroenterite
  - Intolleranza al latte vaccino
- Adulti e anziani**
  - Polipo di Meckel
  - Gastrite

## Bambino/a/giovani

Malattie infiammatorie intestinali

Dia Malattie inf. del colon

Lesioni vascolari (emangiomi, malformazioni artero-venose, vasculiti)

### Dati di laboratorio

- L'esame *emocromocitometrico* consente di valutare l'entità dell'emorragia in atto o pregressa; determinazioni seriate possono evidenziare un'anemia lentamente e progressivamente ingravescente da stitico (per es. in caso di polipi o di angiomi intestinali). Un'eventuale anemia va ulteriormente studiata determinando i valori di sideremia, TIBC e ferritina.
- Lo studio dei *fattori della coagulazione* è importante per rivelare la presenza di diatesi emorragica non ancora diagnosticata e che vede nell'emorragia intestinale la sua prima espressione clinica.
- Il test per la *rilevazione del sangue occulto nelle feci* trova indicazione nei casi in cui l'ematochezia sia sospetta ma non ancora confermata.
- Il test di Apt (resistenza alla denaturazione con alcali dell'emoglobina fetale, contrariamente a quella materna) consente nel neonato di porre diagnosi differenziale fra ematemesi da sangue materno ingerito nel corso del parto oppure da sanguinamento del capezzolo nel corso dell'allattamento vs. una vera emorragia digestiva prossimale (gastrite da stress, malattia emorragica del neonato).

### Dati di immagine

- *Radiografia dell'apparato digerente superiore con mdc*: indicata nel sospetto di ematemesi da esofagite da reflusso o da ernia iatale. Può anche evidenziare a livello gastrico immagini di plus (ulcere) o di minus (polipi, corpi estranei).
- *Clisma opaco*: indicato nello studio diagnostico di un'ematochezia per evidenziare irregolarità della mucosa tipiche delle MICI o difetti di riempimento suggestivi per polipi, angiomi, linfomi. Un arresto alla progressione del mezzo di contrasto indirizzerà verso la diagnosi di invaginazione intestinale, un'anomala posizione del cieco verso quella di malrotazione con possibile volvolo.
- *Eco-color-Doppler*: indicata per valutare la trombosi della vena porta e/o la presenza di varici esofagee.
- *TC*: utile nel sospetto di rettorragia da cisti da duplicazione o di neoplasie intestinali.
- *RM*: da riservare all'approfondimento diagnostico delle MICI.
- *Scintigrafia con  $^{99m}\text{Tc}$  pertecnato*: indicata nelle rettorragie da sospetto diverticolo di Meckel (cfr. [Cap. 80](#); sensibilità pari al 75% circa).
- *Scintigrafia con emazie marcate*: utile per identificare la sede del

sanguinamento in caso di emorragia acuta e attiva non altrimenti diagnosticabile. Lo stesso scopo può essere raggiunto mediante *angiografia digitalizzata*, soprattutto nel sospetto di malformazioni artero-venose dell'intestino tenue.

### **Dati strumentali**

- L'*esofago-gastro-duodenoscopia*, praticata entro le prime 24 ore dall'esordio dei sintomi, consente nel 90% dei casi di individuare la causa di un'emorragia digestiva prossimale e, talvolta, di intervenire per via endoscopica operativa (elettrocoagulazione o *clipping* di sanguinamenti puntiformi, scleroterapia o legatura elastica di varici esofagee da ipertensione portale, rimozione di corpi estranei ecc.).
- La *colonscopia*, eventualmente associata a biopsie multiple della mucosa colica nel sospetto di MICI, può identificare la causa di sanguinamento nell'80% dei bambini con emorragia digestiva distale. Anche questa procedura può talvolta essere insieme diagnostica e terapeutica (per es. ablazione di polipi intestinali).
- La *panenteroscopia con videocapsula* è stata utilizzata in bambini con un peso pari o superiore a 8 kg (posizionamento in duodeno per via endoscopica in A.G.) e ha dato buoni risultati nello studio di celiachia, poliposi, MICI, dolore addominale cronico, sanguinamenti digestivi non altrimenti diagnosticabili (diverticolo di Meckel, malformazioni artero-venose, teleangectasia emorragica ereditaria, linfangectasia intestinale idiopatica, porpora di Schönlein-Henoch).

### **Terapia**

Un'ematochezia cronica da sanguinamento occulto può essere gestita ambulatorialmente, programmando elettivamente le indagini ritenute opportune e impostando la terapia sulla base dei risultati ottenuti.

Un'emorragia di modica entità richiede il ricovero per l'esecuzione degli accertamenti diagnostici con procedura d'urgenza differibile; una volta identificata la sede del sanguinamento si procederà al suo controllo, seguito dalla terapia specifica per la patologia sottesa.

Un'emorragia digestiva acuta e di grave entità richiede il ricovero in terapia intensiva, il monitoraggio dei parametri vitali, il posizionamento di linee venose centrali con eventuali trasfusioni di sangue ed emoderivati sino a stabilizzazione delle condizioni generali; immediatamente dopo si eseguiranno con procedura d'urgenza gli accertamenti diagnostici ritenuti necessari a individuare la sede del sanguinamento, che andrà controllato anche in modo provvisorio in attesa di procedere alla terapia eziologica del caso.

### **Scroto acuto**

Il termine *scroto acuto* descrive una patologia acuta a carico dello



scroto caratterizzata da dolore, tumefazione, edema ed eritema, che può richiedere un intervento chirurgico immediato volto a evitare la perdita del testicolo. A questo scopo è essenziale ricordare l'aforisma che recita: *Ogni tumefazione scrotale dolente deve essere considerata una torsione di funicolo fino a prova contraria.*

Le più comuni cause di scroto acuto sono la **torsione del funicolo spermatico** (meno correttamente definita come torsione del testicolo), la **torsione delle appendici testicolari** (idatide di Morgagni, organi di Giraldu) e l'**orchiepididimite**; nel neonato e nel lattante entra nella diagnosi differenziale delle tumefazioni scrotali acute anche l'**ernia inguinale strozzata**. Di più raro riscontro sono l'edema idiopatico dello scroto, la cellulite scrotale, i traumi scrotali accidentali o da abuso sessuale con o senza versamento ematico (ematocoele), la vasculite, la trombosi della vena spermatica, la necrosi del grasso scrotale e la peritonite scrotale (peritonite associata a pervietà del dotto peritoneo-vaginale).

## Diagnosi

### *Dati anamnestici e clinici*

- La **torsione del funicolo** colpisce un maschio ogni 4.000; può essere prossimale all'inserzione della tunica vaginale al funicolo (torsione *extravaginale*, 6% dei casi, che si verifica prima della nascita o nel primo mese di vita) oppure distale a questa (torsione *intravaginale*, 94% dei casi, che si verifica di solito entro i 25 anni di vita con un picco alla pubertà). La torsione del funicolo può portare alla necrosi del testicolo nel giro di 6-8 ore, anche se sono segnalati casi di sopravvivenza della gonade da 12 a 24 ore dopo la torsione; si presenta clinicamente in modo subitaneo e determina in breve una compromissione anche grave delle condizioni generali del paziente, con nausea e vomito. Il sintomo cardine è il dolore locale particolarmente intenso e talora irradiato alla regione inguinale omolaterale; il testicolo è intensamente tumefatto e aumentato di volume mentre lo scroto è intensamente eritematoso ed edematoso e la sua palpazione è resa spesso impossibile per il dolore evocato. Il riflesso cremasterico è del tutto assente.
- Nella **torsione delle appendici testicolari** l'esordio è più graduale: il paziente è meno sofferente e accusa un dolore intenso ma localizzato, solitamente al polo superiore del testicolo. È talvolta possibile evidenziare con la transilluminazione dello scroto una piccola masserella scura posta a livello del polo superiore del testicolo (*blue dot sign*), determinata dall'idatide infarcita di sangue e necrotica. Non vi è sintomatologia associata. Obiettivamente l'edema e l'eritema scrotale sono poco apprezzabili; la palpazione evoca dolore solo al polo superiore del testicolo; il riflesso

cremasterico è conservato.

- Nell'**orchiepididimite** l'esordio è più lento e il paziente modicamente sofferente. Il dolore soggettivo non è molto intenso e contrasta con la spiccata tumefazione dello scroto che si presenta invece intensamente edematoso e arrossato. Talvolta è presente un idrocele reattivo. È frequente il riscontro di precedenti sintomi urinari o l'anamnesi di parotite.
- In caso di **trauma scrotale** il dato anamnesticco è sufficiente alla diagnosi. Spesso non vi è relazione diretta fra entità del trauma e conseguente tumefazione. L'eventuale presenza di un versamento ematico entro le tonache scrotali (*ematocele*) o anche nel contesto stesso della gonade richiede di impostare un programma di controlli ecografici seriati per valutarne l'evoluzione (scomparsa o infezione).
- L'**edema idiopatico dello scroto** si contraddistingue per la netta discrepanza fra l'entità della tumefazione e dell'eritema della parete scrotale, talora imponenti ed estesi anche al pene, e la sintomatologia soggettiva, modesta o nulla.

#### ***Dati di laboratorio***

Il laboratorio non fornisce dati dirimenti per la diagnosi; la presenza di leucocitosi neutrofila e di piuria all'esame delle urine può indirizzare verso la diagnosi di orchiepididimite.

#### ***Dati di immagine***

- L'*eco-color-Doppler* mostra un aumentato flusso ematico nell'orchiepididimite e una netta riduzione del flusso nella torsione; il dato non è sempre affidabile, anche se la metodica rimane la più indicata nella diagnostica per immagini dello scroto acuto.
- La *scintigrafia* testicolare consente di distinguere con relativa certezza le torsioni del funicolo dalle orchiepididimiti: è però difficilmente ottenibile in condizioni d'urgenza e può comportare il rischio di compromettere definitivamente la vitalità del testicolo nelle more dell'attesa.

### **Terapia**

La vigile attesa o la terapia medica sono ammissibili solo quando sia possibile escludere con certezza la torsione del funicolo; nel caso persista un dubbio anche minimo è consigliabile procedere comunque all'esplorazione chirurgica da eseguire con la massima urgenza, possibilmente entro 6-8 ore dall'esordio dei sintomi, prima che intervenga la necrosi del testicolo.

Nei casi di torsione di funicolo operati tempestivamente è possibile salvare la gonade, derotandola e avvolgendola in una garza imbevuta di soluzione fisiologica tiepida con novocaina. Nei casi favorevoli, dopo alcuni minuti è possibile assistere a un progressivo recupero della vascolarizzazione, documentato dalle modificazioni del colorito della gonade e dal sanguinamento all'incisione

dell'albuginea. In questo caso, si procede alla fissazione del testicolo alla vaginale comune con alcuni punti staccati non assorbibili; se il testicolo è francamente necrotico e non vi è alcun segno di recupero, è necessario procedere a orchietomia anche per evitare il rischio di sterilità da *orchipatia simpatica* del testicolo controlaterale (sofferenza della gonade residua per reazione autoimmune presumibilmente scatenata dai prodotti di degradazione del testicolo necrotico). In entrambi i casi è consigliabile la fissazione del testicolo controlaterale, onde prevenirne la torsione.

Nei casi in cui sia ragionevolmente certa la diagnosi di torsione delle appendici testicolari datante da meno di 24 ore, è comunque consigliabile procedere all'esplorazione dell'emiscroto e ad asportazione dell'idatide torta; se i sintomi datano da oltre 24 ore è sufficiente una terapia medica con antibiotici e analgesici, in attesa dell'*autoamputazione* dell'idatide necrotica.

## Ernia inguino-scrotale strozzata

---

Diversamente che nell'adulto, l'ernia inguinale nel bambino è nella stragrande maggioranza dei casi *congenita* e derivante dalla mancata chiusura del *dotto peritoneo-vaginale (d.p.v.)* o del suo equivalente femminile (*dotto di Nück*) in epoca perinatale. La stretta contiguità dei vasi del funicolo spermatico con il d.p.v. fa sì che, nel caso di un forzato incuneamento di anse intestinali entro il dotto a causa di un improvviso aumento della pressione endoaddominale del bambino (pianto intenso, stipsi con aumento del torchio addominale), si abbia una compressione dei vasi contro le strutture inestensibili dell'anello inguinale esterno. Le anse intestinali, non più riducibili spontaneamente in addome (**incarceramento erniario**), divengono in breve distese ed edematose e accentuano la compressione vasale sino al punto da compromettere l'apporto vascolare alle strutture coinvolte (**strozzamento erniario**) con le relative gravi conseguenze: atrofia e/o necrosi del testicolo o dell'ovaio, stenosi tubarica, stenosi/occlusione/necrosi/perforazione dell'intestino strozzato sino – in casi estremi – al decesso per peritonite stercoracea.

Oltre la metà dei casi di strozzamento avviene entro i primi sei mesi di vita, oltre i due terzi entro il primo anno. Il rischio di strozzamento nei prematuri è doppio che nei bambini nati a termine.

### Quadro clinico

La sintomatologia esordisce in modo improvviso: il bambino (più spesso neonato o lattante) inizia a piangere in modo inconsolabile, rifiuta il cibo, vomita. In sede inguino-scrotale si evidenzia una tumefazione tesa e dolente, che dalla proiezione del canale inguinale si porta entro lo scroto, non transilluminabile (**Fig. 44.6a**). La palpazione evoca intenso dolore. La riduzione, anche con le opportune manovre, è difficile se non impossibile.



**Fig. 44.6.** (a) Ernia inguinale congenita destra strozzata in lattante di 9 mesi; (b) manovra di riduzione dell'ernia *per taxis* mediante compressione dai lati della tumefazione erniaria.

## Terapia

La diagnosi clinica di ernia inguinale strozzata impone un trattamento di massima urgenza. Nel caso in cui lo strozzamento dati da poche ore e le condizioni generali del paziente siano ancora buone o discrete è consigliabile tentare la riduzione incruenta in addome dell'intestino erniato. La riduzione *per taxis* si pratica ponendo il bambino con le natiche sollevate su un cuscino, dopo aver praticato una blanda sedazione o, quanto meno, aver temporaneamente tranquillizzato il piccolo per ottenere il rilassamento della muscolatura addominale. Si deve poi manipolare con cautela e dolcezza la tumefazione erniaria, cercando di “spremerne” concentricamente dai lati il contenuto in addome (*non schiacciare da sopra*), al fine di ridurre il volume delle anse erniate e di favorirne la spontanea riduzione (Fig. 44.6b).

Se la manovra riesce, si deve ricoverare il bambino e programmare l'intervento di chiusura del d.p.v. nel giro di pochi giorni, così da consentire la riduzione dell'edema tissutale conseguente allo strozzamento e prevenire l'insorgenza sempre temibile di un nuovo strozzamento.

In caso contrario si deve portare il bambino in sala operatoria; prima di iniziare l'intervento si può tentare nuovamente la riduzione *per taxis*, sfruttando il rilassamento indotto dall'anestesia (che annulla l'effetto di torchio addominale da pianto). Se la manovra ha successo è più prudente sospendere l'intervento e posporlo di alcuni giorni, una volta ridotto l'edema locale; in caso contrario si procede alla riduzione chirurgica immediata, al fine di prevenire la necrosi sia del testicolo sia delle anse erniate, con conseguente perforazione e peritonite. Prima di chiudere con punto transfixio il d.p.v. è indispensabile esplorare accuratamente le anse intestinali strozzate, per non misconoscere eventuali alterazioni necrotiche già insorte e potenzialmente letali.

Un problema ancora molto discusso è relativo all'opportunità di esplorare contemporaneamente anche l'altro canale inguinale in caso di ernia strozzata nel prematuro, considerato il 10% di incidenza di un'ernia metacrona dall'altro lato (non sono state rilevate preferenze fra destra o sinistra); la procedura è oggi sconsigliata perché inutile nel 90% dei casi ed è gravata da un'elevata morbidità postoperatoria nei casi operati bilateralmente.

## Lettere suggerite

Baldisserotto M. Scrotal emergencies. *Pediatr Radiol* 2009;39:516-21.

Hom J. The risk of intra-abdominal injuries in pediatric patients with stable blunt

- abdominal trauma and negative abdominal computed tomography. Acad Emerg Med 2010;17:469-75.
- Maillet OP, Garnier S, Dadure C et al. Inguinal hernia in premature boys: should we systematically explore the contralateral side? J Pediatr Surg 2014 Sep;49(9):1419-23.
- Mellick LB. Torsion of the testicle - It is time to stop tossing the dice. Pediatr Emerg Care 2012;28(1):80-6.
- Parigi GB. Chirurgia pediatrica. Milano: Masson; 2005.
- Passàli D, Lauriello M, Bellussi L et al. Foreign body inhalation in children: an update. Acta Otorhinolaryngol Ital 2010;30:27-32.
- Ricciardoni G. Il bambino traumatizzato. In: Parigi GB (a cura di). Chirurgia pediatrica. Milano: Masson; 2005; pp. 511-41.
- Sivit CJ. Contemporary imaging in abdominal emergencies. Pediatr Radiol 2008;38(4):S675-8.
- van Heurn LW, Pakarinen MP, Wester T. Contemporary management of abdominal surgical emergencies in infants and children. Br J Surg 2014;101(1):e24-33.

# Chirurgia

Chirurgia specialistica

## SEZIONE IV

# Chirurgia cardio-toraco-vascolare

a cura di Patrizio Castelli e Andrea Stella

### GENERALITÀ

- Capitolo 45 Anatomia e fisiologia
- Capitolo 46 Diagnostica specialistica
- Capitolo 47 Elementi di procedure chirurgiche
- Capitolo 48 Materiali protesici
- Capitolo 49 Anestesia e rianimazione
- Capitolo 50 Terapia medica
- Capitolo 51 Tromboembolismo venoso

### CHIRURGIA CARDIACA

- Capitolo 52 Cardiopatie congenite
- Capitolo 53 Valvulopatie acquisite
- Capitolo 54 Cardiopatia ischemica
- Capitolo 55 Scompenso cardiaco
- Capitolo 56 Assistenza cardiocircolatoria
- Capitolo 57 Aritmie cardiache
- Capitolo 58 Patologia dell'aorta ascendente e dell'arco aortico
- Capitolo 59 Tumori cardiaci e malattie del pericardio

### CHIRURGIA TORACICA

- Capitolo 60 Parete toracica
- Capitolo 61 Patologia della trachea e dei bronchi
- Capitolo 62 Patologie della pleura

Capitolo 63Patologia del mediastino

Capitolo 64Patologia polmonare neoplastica

Capitolo 65Patologia polmonare non neoplastica di interesse chirurgico

## **CHIRURGIA VASCOLARE**

Capitolo 66Aorta

Capitolo 67Tronchi sovraortici

Capitolo 68Ischemia cronica degli arti inferiori

Capitolo 69Arteriopatie viscerali

Capitolo 70Ischemia acuta periferica

Capitolo 71Patologia venosa

Capitolo 72Malformazioni congenite

Capitolo 73Patologia linfatica

Capitolo 74Vasculopatie non aterosclerotiche

Capitolo 75Accessi vascolari



## Capitolo 45

# Anatomia e fisiologia

S. Ferraro, A. Angrisano, P. Castelli

### Anatomia

#### Anatomia dell'apparato cardiaco

---

##### Anatomia del cuore

Il cuore è un organo impari collocato nel mediastino anteriore; esso presenta quattro cavità cardiache, due superiori, gli atri, e due inferiori, i ventricoli rispettivamente di destra e di sinistra.

Il cuore si presenta come un cono appiattito antero-posteriormente con l'asse diretto in basso, indietro e a sinistra ([Figg. 45.1-45.3](#)).

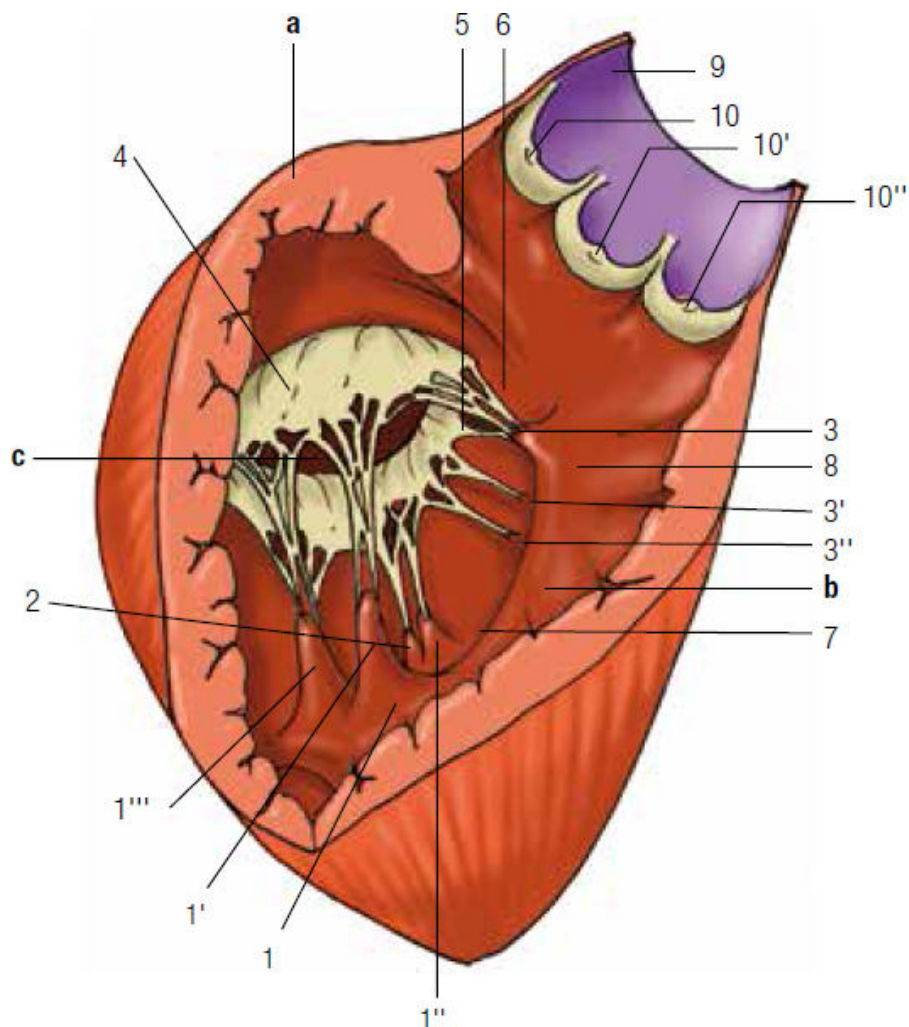


**Fig. 45.1.** Ventricolo destro: apparato valvolare e cono arterioso. (a) Parete anteriore (incisa); (b) parete del setto; (c) parete posteriore; (1) base del muscolo papillare anteriore; (1', 1'', 1''') triforcazione di detto muscolo; (2) m. papillare posteriore; (3) m. papillare mediale (m. papillare del cono arterioso di Luschka); (3', 3'') muscoli papillari mediali accessori; (4) cuspid e anteriore; (5) cuspid e mediale o settale; (6) cresta sopraventricolare; (7) fascio arcuato; (8) trabecole del cono arterioso; (9) tronco polmonare; (10) lembo semilunare laterale destro; (10') lembo anteriore; (10'') lembo semilunare laterale sinistro.

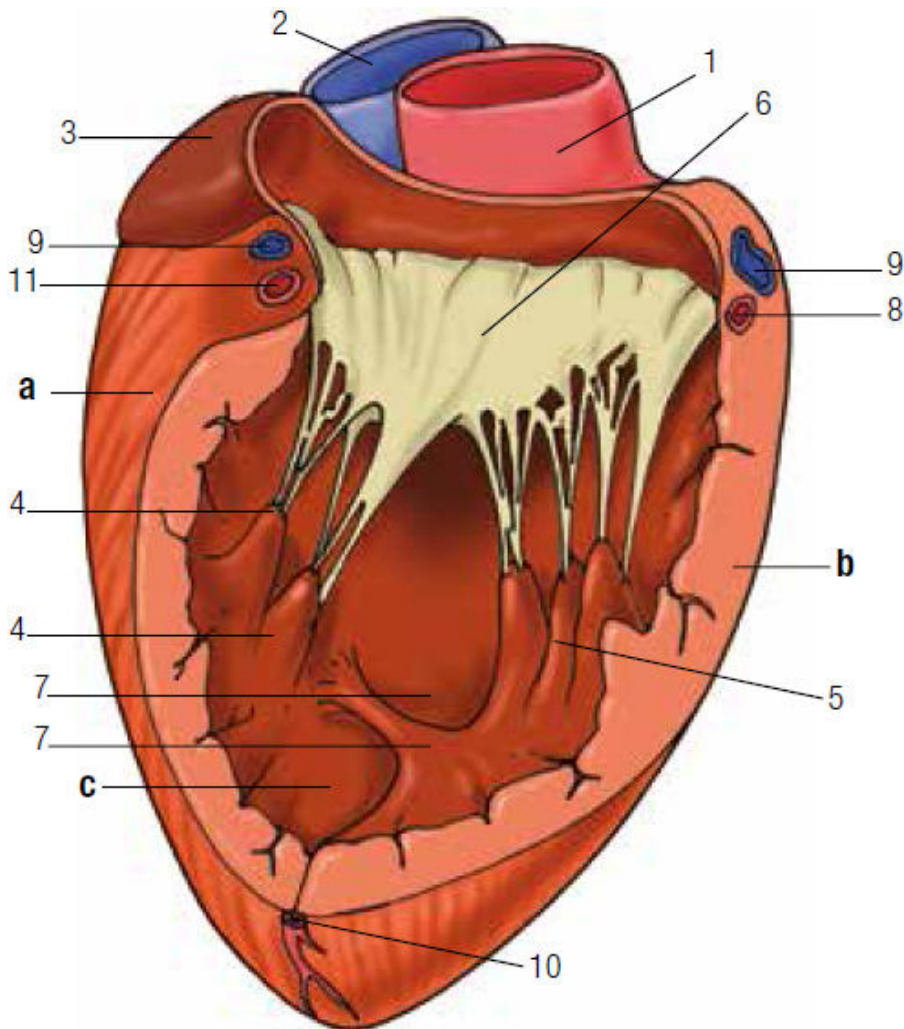


**Fig. 45.2.** Ventricolo sinistro visto dopo asportazione della faccia sinistra e della cuspid e posteriore della mitrale. (1) Aorta; (2) tronco polmonare; (3) auricola sinistra; (4) m. papillare anteriore; (5) m. papillare posteriore; (6) cuspid e anteriore o grande cuspid e della mitrale; (7) false corde tendinee contenenti fibre del fascio di His; (8) arteria coronaria destra; (9) vena cardiaca magna; (10) ramo interventricolare posteriore dell'arteria coronaria destra; (11) arteria coronaria circonflessa; (a) faccia anteriore; (b) faccia posteriore; (c) faccia del setto del ventricolo sinistro.

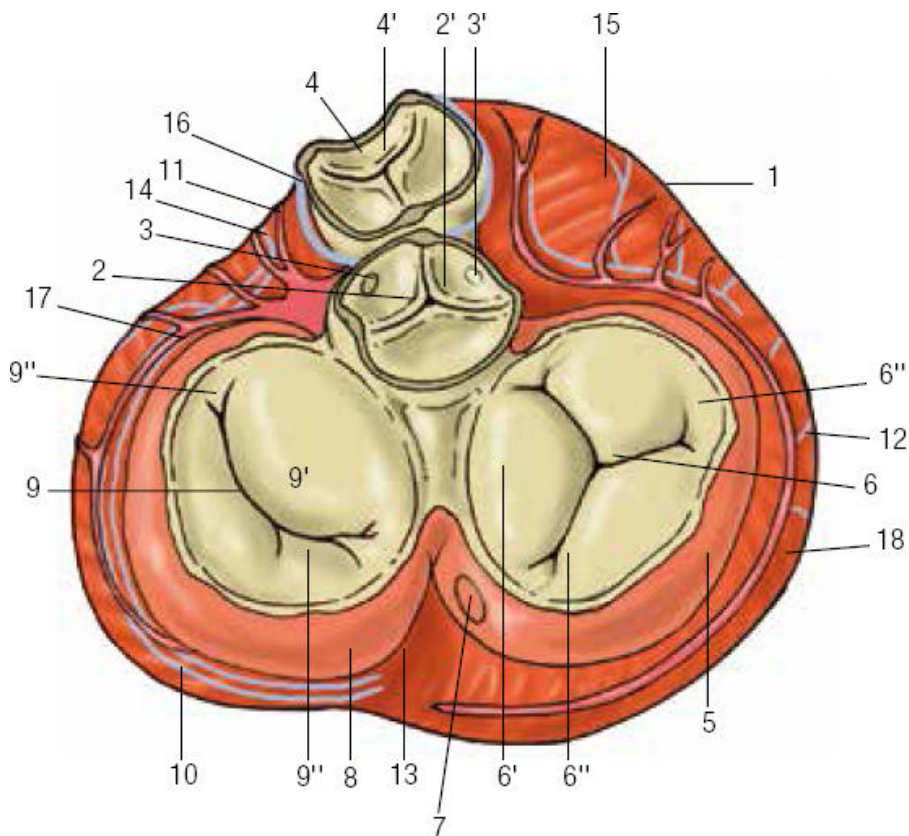


**Fig. 45.3.** Base dei ventricoli, vista dall'alto, per dimostrare gli orifici atrioventricolari e gli orifici arteriosi. (1) Pericardio, uncinato e spostato lateralmente; (2) orificio aortico con le sue valvole semilunari; (2') nodulo di Aranzio; (3) orificio dell'arteria coronaria sinistra; (3') orificio dell'arteria coronaria destra; (4) orificio del tronco polmonare con le sue valvole semilunari; (4') noduli di Morgagni; (5) atrio destro; (6) orificio atrioventricolare destro, con: (6') cuspidi della valvola tricuspide; (6'') linguette valvolari accessorie; (7) orificio del seno coronario, con la valvola di Tebesio; (8) atrio sinistro; (9) orificio atrioventricolare sinistro, con (9') le due cuspidi della mitrale; (9'') linguette valvolari accessorie; (10) vena cardiaca magna; (11) piccole vene cardiache; (12) vene di Galeno; (13) sezione del setto interatriale; (14) ventricolo sinistro; (15) ventricolo destro; (16) ramo interventricolare dell'arteria coronaria sinistra; (17) ramo circonflesso della stessa arteria; (18) arteria coronaria destra.

A livello del cuore, si distinguono:

- la *faccia anteriore*, che corrisponde alla parete libera del ventricolo destro, al cono di efflusso polmonare, a una piccola porzione di ventricolo sinistro, all'origine dell'aorta e dell'arteria polmonare;
- la *faccia infero-posteriore*, che è costituita dai due ventricoli e dai due atrii;
- il *marginе acuto*, che corrisponde a una porzione del ventricolo destro;
- il *marginе ottuso*, che costituisce la parete laterale del ventricolo

sinistro;

- la *base* del cuore, che è formata dalle pareti atriali, dallo sbocco della vena cava superiore e delle quattro vene polmonari;
- l'*apice* del cuore, che corrisponde al ventricolo sinistro.

### ***Cavità cardiache***

L'atrio destro e l'atrio sinistro sono separati fra loro dal setto interatriale.

#### **■ Atrio destro:** è delimitato da:

- *parete superiore*, che presenta l'orifizio della vena cava superiore;
- *parete mediale*, che è costituita dal setto interatriale e che, inferiormente, presenta una depressione, la fossa ovale (punto in cui è avvenuta la chiusura del forame ovale);
- *parete inferiore*, che presenta l'orifizio della vena cava inferiore e l'orifizio del seno coronarico;
- *parete anteriore*, che si prolunga verso il davanti nella cavità dell'auricola destra.

**■ Atrio sinistro:** possiede un'auricola lunga e digitiforme, spesso costituita da più lobi. A livello della parete anteriore e di quella posteriore, presenta i quattro orifizi delle vene polmonari.

**■ Ventricolo destro e sinistro:** sono separati dal setto interventricolare. I ventricoli hanno pareti muscolari robuste e presentano un aspetto di cono rovesciato. A livello della base superiore di questo cono sono presenti due ampi orifizi atrioventricolari costituiti a destra dalla valvola tricuspide e a sinistra dalla valvola mitrale. A destra è inoltre presente l'orifizio dell'arteria polmonare con la rispettiva valvola polmonare, a sinistra si osserva l'origine dell'aorta con la valvola aortica.

### ***Valvole cardiache***

**■ Valvola mitrale:** è una struttura anatomica complessa che si compone di quattro elementi: l'anello valvolare, i lembi valvolari anteriore e posteriore, le corde tendinee, i muscoli papillari antero-laterale e postero-mediale.

L'anello valvolare mitralico, di forma ellittica schiacciata in senso antero-posteriore, rappresenta una porzione dello scheletro fibroso cardiaco che permette l'inserzione dei lembi e separa i segmenti contigui della camera atriale sinistra da quella ventricolare. L'area della valvola mitrale normale varia tra 5 e 11 cm<sup>2</sup>.

Il lembo valvolare anteriore si inserisce in corrispondenza di un terzo dell'emianello anteriore. Il lembo posteriore, di forma semilunare, si

inserisce sui rimanenti due terzi dell'anello mitralico. Il suo margine libero si presenta festonato con tre segmenti (*scallop*): mediale, laterale e posteriore. Comprese fra i lembi si riconoscono le due commissure: antero-laterale e postero-mediale.

Il complesso dei due muscoli papillari e delle corde tendinee costituisce l'*apparato sottovalvolare mitralico*. Le corde tendinee originano prevalentemente dalle teste dei muscoli papillari e si inseriscono, con variazioni individuali, sia sul margine libero sia sulle superficie ventricolari di entrambi i lembi valvolari.

■ **Valvola aortica:** è la via di efflusso del sangue dal ventricolo sinistro all'aorta ed è costituita da:

- tre cuspidi a forma di nido di rondine: *coronarica sinistra*, *coronarica destra* e *non coronarica*, ciascuna è ancorata a un anello fibroso; le tre cuspidi sono separate dalle commissure;
- anello fibroso costituito da collagene e in continuità con il lembo anteriore della mitrale e la parte membranosa del setto interventricolare;
- seni di Valsalva definiti come lo spazio compreso tra il margine dei lembi valvolari e la parete aortica.

■ **Valvola tricuspidale:** presenta tre lembi: l'anteriore (più ampio), il posteriore (più piccolo) e il settale, ancorati all'anello tricuspideale.

La porzione di anello corrispondente al lembo settale è in contiguità con il *trigono fibroso* e il *nodo atrioventricolare*, il cui punto di repere corrisponde all'apice del *triangolo di Koch* (definito dal bordo del lembo settale, dal *tendine di Todaro* e dall'orifizio del seno coronarico).

■ **Valvola polmonare:** è morfologicamente simile a quella aortica e consta di tre cuspidi più sottili: *anteriore*, *destra-adiacente* e *sinistra-adiacente*.

### **Coronarie**

Le coronarie sono le arterie che vascolarizzano il cuore; esse ricevono il sangue prevalentemente durante la diastole cardiaca.

■ **Coronaria sinistra:** origina dal seno di Valsalva sinistro con il *tronco comune*, di lunghezza variabile, il quale si biforca in due grossi rami: l'*arteria interventricolare anteriore*, che decorre nello spessore dell'epicardio dell'omonimo solco verso l'apice cardiaco e dà origine alle *arterie diagonali*, e l'*arteria circonflessa*, che decorre lungo il solco atrioventricolare posteriore dando origine ai *rami marginali*.

■ **Coronaria destra:** origina dal seno di Valsalva destro, decorre lungo il solco atrioventricolare anteriore sino alla *crux cordis* (giunzione tra

atrio sinistro, atrio destro e solco interventricolare posteriore). Essa si biforca in un ramo che si continua nel solco atrioventricolare posteriore e nel più importante *ramo interventricolare posteriore*, che si dirige verso l'apice e contribuisce alla vascolarizzazione della parete postero-basale del setto interventricolare.

La dominanza, il calibro e la lunghezza dei vasi coronarici presentano numerose variabili anatomiche individuali.

## Anatomia dell'apparato vascolare

---

### Circolazione arteriosa

#### **Aorta**

L'aorta origina dal ventricolo sinistro del cuore, si porta in alto costituendo l'*aorta ascendente*, successivamente indietro e verso sinistra formando l'*arco dell'aorta* e poi discende alla sinistra della colonna vertebrale costituendo l'*aorta discendente*.

L'aorta discendente attraversa lo iato diaframmatico. A livello della IV vertebra lombare si biforca dando origine all'asse iliaco destro e sinistro. Il tratto sopradiaframmatico dell'aorta si definisce *toracico*, mentre il trattto sottodiaframmatico viene denominato *addominale* (Fig. 45.4).



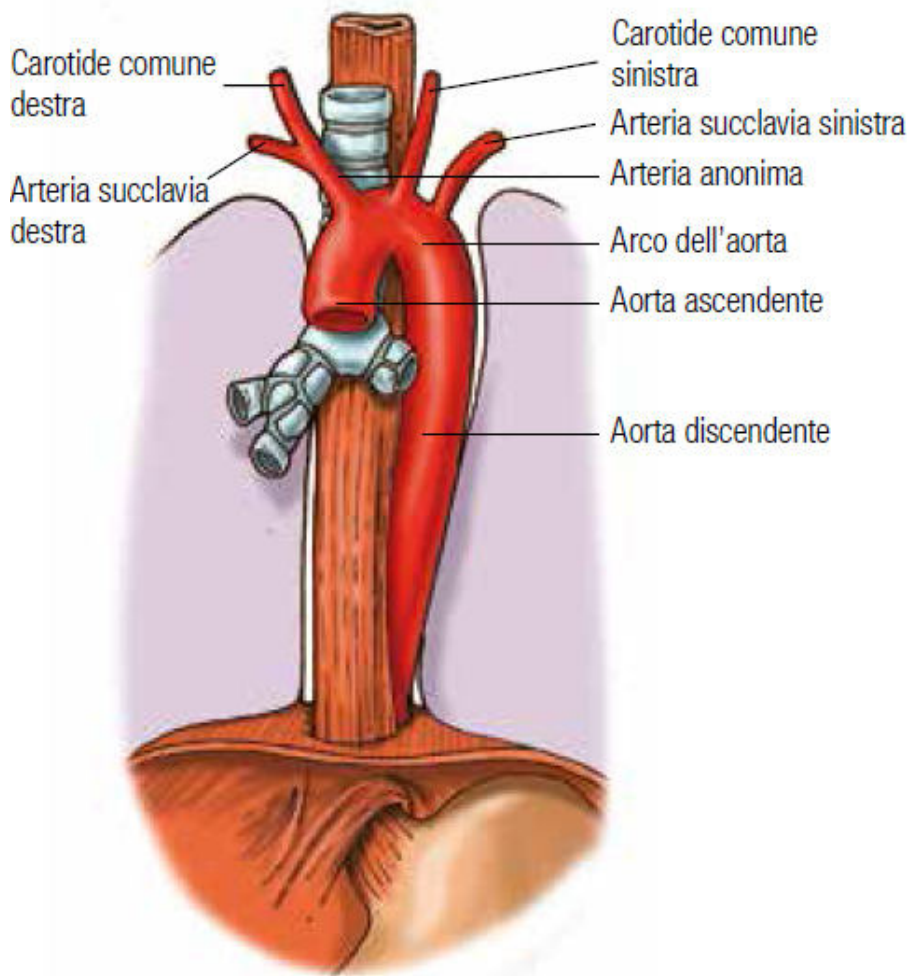


**Fig. 45.4.** Aorta toracica e tronchi sovraortici.

Dall'aorta ascendente originano le *arterie coronarie*, destra e sinistra, per la vascolarizzazione cardiaca.

Dall'arco dell'aorta originano i *tronchi sovraortici (TSA)*: l'arteria anonima, la quale dà origine all'arteria succlavia e all'arteria carotide comune destra, l'arteria carotide comune sinistra e l'arteria succlavia sinistra.

L'*aorta toracica* emette rami arteriosi parietali (intercostali e freniche) e viscerali (pericardici, bronchiali, esofagei).

L'*aorta addominale* emette rami arteriosi parietali (freniche e lombari) e viscerali (tripode celiaco, arteria mesenterica superiore, arterie renali e arteria mesenterica inferiore).

#### ***Tronchi sovraortici e arterie degli arti superiori***



I tronchi sovraortici vascolarizzano il capo, il collo e gli arti superiori.

### ■ Sistema carotido-vertebrale.

- Le *arterie carotidi comuni* decorrono lungo la regione laterale del collo e in corrispondenza del margine superiore della cartilagine tiroidea si dividono in carotide interna e carotide esterna.
- L'*arteria carotide interna* non emette rami lungo il suo decorso extracranico; a livello intracranico emette un ramo collaterale, l'arteria oftalmica, e dei rami terminali: l'arteria cerebrale anteriore, l'arteria cerebrale media e l'arteria comunicante posteriore che costituiscono una parte del poligono di Willis e l'arteria corioidea anteriore.
- L'*arteria carotide esterna* emette invece numerosi vasi collaterali durante il suo decorso extracranico: arteria tiroidea superiore, arteria linguale, arteria mascellare esterna, arteria faringea ascendente, arteria occipitale e arteria auricolare posteriore. Inoltre, presenta dei rami terminali: l'arteria temporale superficiale e l'arteria mascellare interna.
- L'*arteria vertebrale* origina dall'arteria succlavia, si dirige verso l'alto e impegna il foro trasverso della VI vertebra cervicale, risale attraverso i fori trasversi delle vertebre cervicali fino a penetrare nella cavità cranica attraverso il foro occipitale. Essa, a livello intracranico, si unisce all'arteria vertebrale controlaterale formando l'arteria basilare. Quest'ultima si divide nelle arterie cerebrali posteriori che costituiscono una parte del poligono di Willis (Fig. 45.5).
- Il *poligono di Willis* è un ettagono composto dall'arteria comunicante anteriore, dalle arterie cerebrali anteriori e dalle cerebrali medie (originate dall'arteria carotide interna) e dalla cerebrale posteriore.

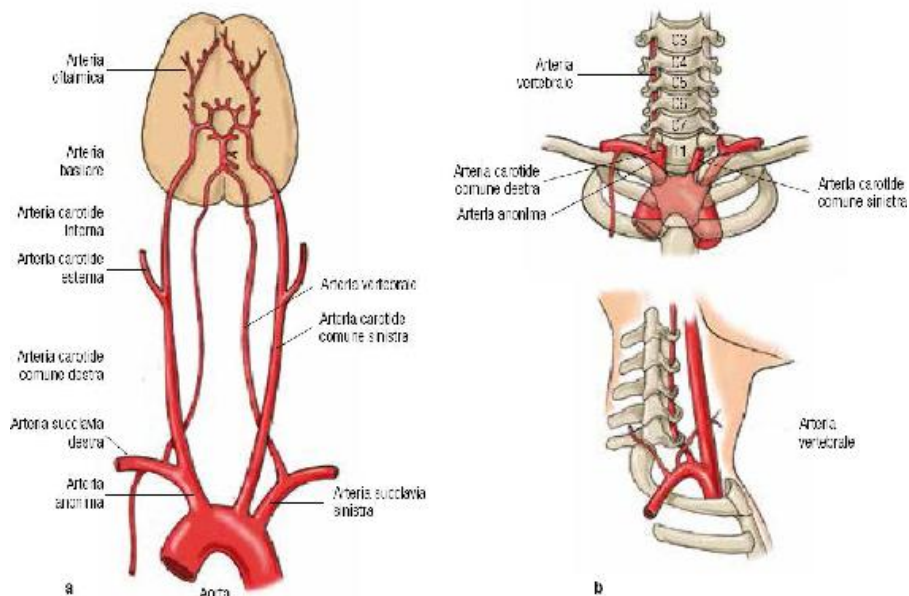


**Fig. 45.5.** (a) Tronchi sovraortici; (b) arteria vertebrale.

### ■ Sistema succlavio-brachiale.

- L'*arteria succlavia* può essere divisa in base al proprio decorso in prescalenica, interscalenica e postscalenica in relazione alla sua posizione mediale, nel triangolo degli scaleni o laterale ai muscoli scaleni. Il tratto interscalenico dell'arteria e il plesso brachiale sono collocati nel triangolo degli scaleni costituito in avanti dallo scaleno-anteriore, indietro dallo scaleno-medio e posteriore e inferiormente dalla prima costa. L'arteria succlavia emette diversi rami lungo il suo decorso: l'arteria vertebrale, l'arteria mammaria interna, il tronco tireo-cervicale, il tronco costo-cervicale e l'arteria trasversa del collo.
- L'*arteria ascellare* è la diretta prosecuzione dell'arteria succlavia, essa si continua con l'arteria omerale o brachiale.
- L'*arteria omerale* discende lungo il margine mediale del muscolo bicipite del braccio, nella sua porzione distale si porta medialmente al tendine del muscolo e si divide in arteria *ulnare* e arteria *radiale*. Lungo il suo decorso l'arteria omerale è accompagnata da due vene e dal nervo mediano. Inoltre, l'arteria omerale, emette lungo il suo decorso rami circonflessi e perforanti muscolari i quali formano la rete anastomotica della spalla e del gomito.
- L'*arteria radiale*, decorre lateralmente nell'avambraccio, medialmente al muscolo brachio-radiale, giunta a livello del polso circonda il processo stiloideo del radio e raggiunge la regione palmare, dove si anastomizza con un ramo profondo dell'arteria

ulnare formando l'*arcata palmare profonda*.

- L'*arteria ulnare* decorre medialmente nell'avambraccio, giunta a livello del polso decorre lateralmente all'osso pisiforme. A livello del palmo della mano essa si anastomizza con il ramo palmare superficiale dell'arteria radiale formando l'*arcata palmare superficiale*.

Dalle due arcate originano le arterie palmari e digitali comuni che si continuano con le arterie digitali proprie (Fig. 45.6).

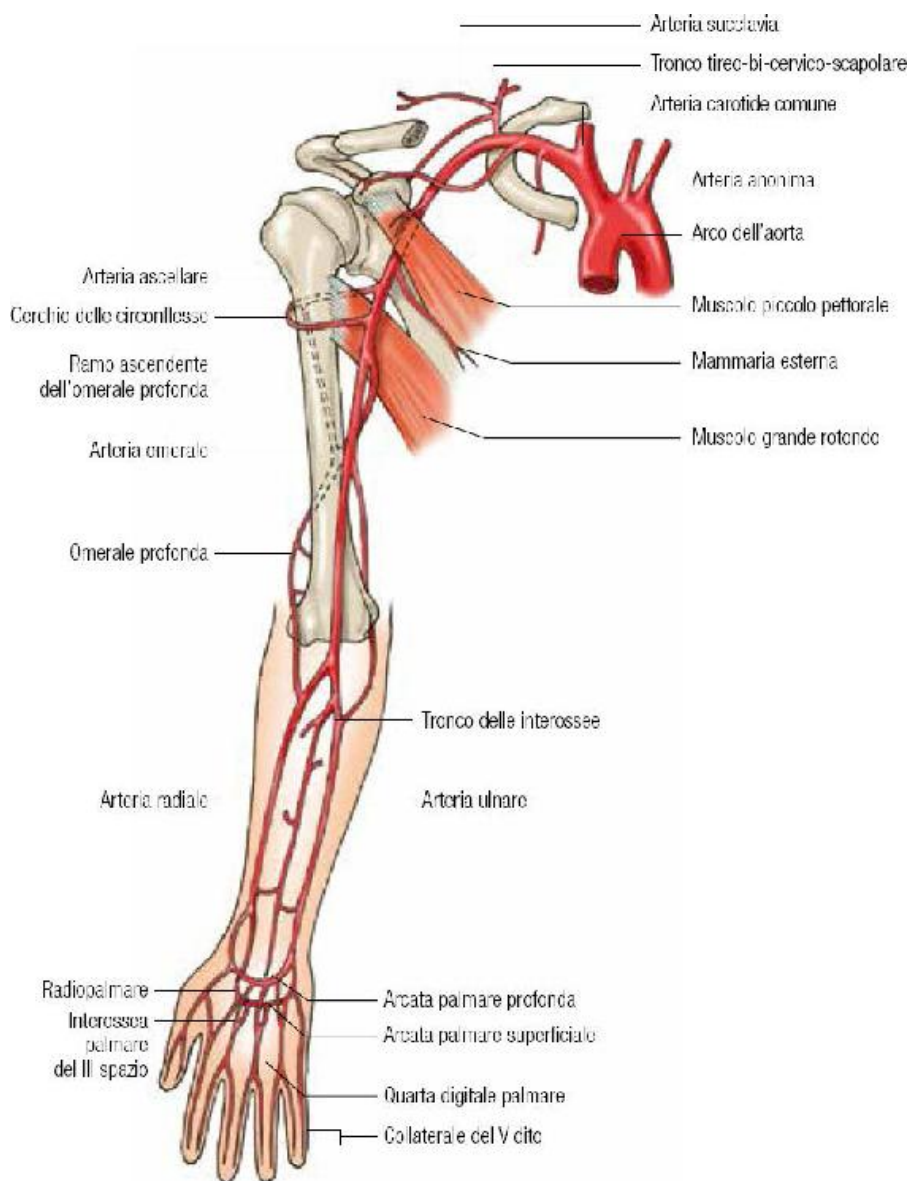


**Fig. 45.6.** Sistema arterioso succlavio-brachiale.

### ■ Rami parietali.

- Le *arterie intercostali* (10 paia) sono rami parietali emessi dall'aorta toracica. Nove paia di arterie intercostali sono collocate nello spazio intercostale (dal II all'XI), mentre la decima coppia si colloca a livello della superficie inferiore della XII costa. Le arterie intercostali, raggiunta l'estremità posteriore dello spazio intercostale, si dividono in due rami: l'arteria dorso spinale e l'arteria intercostale propriamente detta.
- Le *arterie freniche superiori* sono rami parietali dell'aorta toracica che vascolarizzano la parte lombare del diaframma.

■ **Rami viscerali:** i rami viscerali dell'aorta toracica discendente sono le *arterie bronchiali* per la vascolarizzazione del polmone, le *arterie esofagee* e i *rami pericardici*.

### Aorta addominale

L'aorta addominale origina a livello dello iato diaframmatico (XI-XII vertebra toracica), discende anteriormente alla colonna vertebrale nello spazio retroperitoneale dove a livello della IV vertebra lombare si biforca (carrefour aortico), dando origine alle due arterie iliache comuni e all'arteria terminale sacrale media (Fig. 45.7).

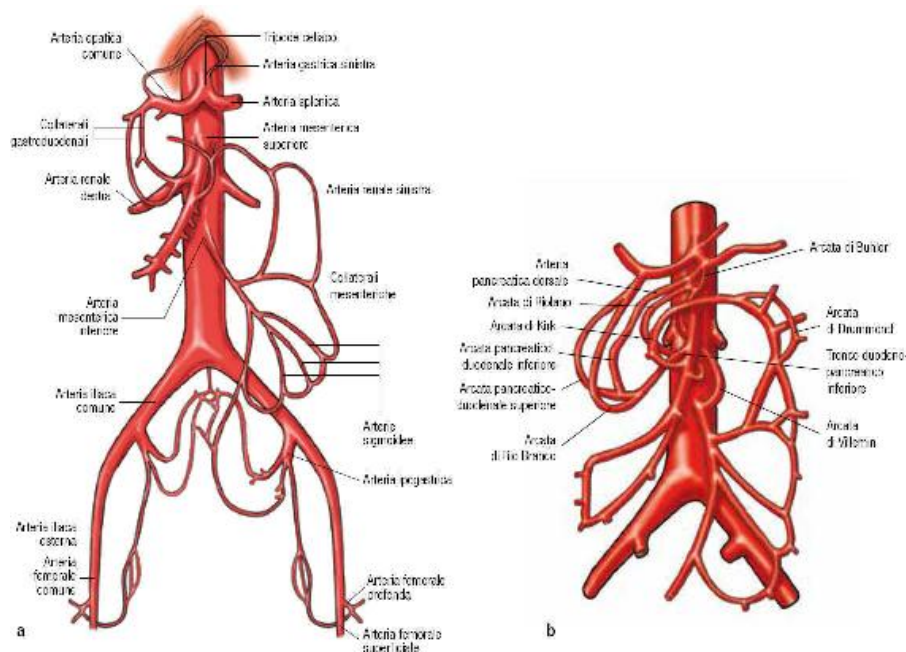


**Fig. 45.7.** (a) Aorta addominale, arterie viscerali, asse iliaco-femorale; (b) sistema anastomotico fra tripode celiaco, arteria mesenterica superiore e inferiore.

■ **Rami parietali.** I rami parietali dell'aorta addominale sono rappresentati dall'*arteria frenica inferiore* che vascolarizza la faccia inferiore del diaframma e dà origine all'*arteria surrenale superiore*, alle *arterie lombari* (4 paia) ognuna delle quali dà origine all'arteria dorsospinale e all'arteria lombare propriamente detta.

■ **Rami viscerali.**

- *Tripode celiaco*: nasce sulla faccia anteriore dell'aorta in prossimità della parte inferiore della XII vertebra toracica. Si dirige in basso e anteriormente, dove attraversa il legamento arcuato del diaframma. Il tripode celiaco presenta dei rami di divisione: l'arteria gastrica sinistra, l'arteria epatica comune e l'arteria splenica.

- L'*arteria gastrica sinistra* decorre lungo la piccola curvatura dello stomaco; essa si anastomizza con l'arteria gastrica di destra, ramo dell'epatica comune.

- L'*arteria epatica comune* decorre verso destra, incrocia il pilastro destro del diaframma e il bordo sinistro della vena cava inferiore da cui è separata dalla fascia di Toldt. Posteriormente alla prima porzione del duodeno, l'arteria epatica emette un ramo collaterale: l'*arteria gastrica destra*, che raggiunge il piloro vascolarizzando la piccola curvatura dello stomaco e si anastomizza con l'omonima sinistra. L'arteria epatica comune si divide in due rami terminali: l'*arteria epatica propria*, che portandosi verso l'ilo epatico emette l'*arteria cistica* per poi dividersi in epatica destra ed epatica sinistra; e l'*arteria gastro-duodenale*, che si divide nell'*arteria pancreatico-duodenale superiore* e nell'*arteria gastro-epiploica destra*.

- L'*arteria splenica o lienale* decorre da destra verso sinistra. Il primo tratto è sopra-pancreatico, mentre la porzione a livello di corpo e coda del pancreas è retro-pancreatica. Essa emette a livello dell'ilo della milza 5-10 rami lienali. Inoltre, fornisce numerosi *rami pancreatici*, le *arterie gastriche brevi* e la *gastro-epiploica sinistra*, la quale si anastomizza con l'omonima arteria destra (ramo dell'arteria epatica) per vascolarizzare la grande curvatura dello stomaco.

- L'*arteria mesenterica superiore* origina posteriormente alla testa pancreatica. Essa vascolarizza l'intestino tenue, il cieco, il colon ascendente e parte del colon trasverso. Emette lungo il suo decorso: l'*arteria pancreatico-duodenale inferiore* che si anastomizza con l'arteria omonima superiore; le *arterie intestinali*: digiunali, ileali, l'arteria colica media e destra e l'arteria ileo-colica.

- L'*arteria mesenterica inferiore* origina dall'aorta a livello della III vertebra lombare. Essa vascolarizza parte del colon trasverso, il colon discendente, il sigma e il retto. Essa emette l'arteria colica

sinistra, le arterie sigmoidee e le emorroidarie superiori. Numerose sono le anastomosi presenti fra i vasi viscerali (Fig. 45.7b).

- Le arterie renali, pari e simmetriche, originano dall'aorta a livello della I vertebra lombare.

### **Arterie iliache**

Le *arterie iliache comune* nascono in corrispondenza della IV vertebra lombare e decorrono lungo il margine mediale del muscolo psoas.

L'arteria iliaca comune si suddivide in *arteria iliaca esterna* e *arteria ipogastrica* (Fig. 45.7a).

L'arteria ipogastrica vascolarizza gli organi pelvici e i genitali esterni e forma una ricca rete anastomotica con il circolo arterioso lombare (per es. attraverso l'arteria ilio-lombare), mesenterico e ilio-femorale.

L'arteria iliaca esterna è la prosecuzione dell'arteria iliaca comune; essa, giunta a livello del legamento inguinale, continua con l'arteria femorale comune.

### **Asse femoro-popliteo-tibiale**

- L'*arteria femorale comune*, prosecuzione dell'arteria iliaca esterna, a livello del triangolo di Scarpa, si biforca in *arteria femorale profonda* e *arteria femorale superficiale*. Quest'ultima, coperta dal muscolo sartorio, discende verso il condilo femorale mediale fino al canale di Hunter, dove continua come arteria poplitea.

- L'*arteria poplitea* si estende dal canale di Hunter fino all'anello del soleo. Essa si può dividere in tre segmenti in base alla sua localizzazione: sopra-, intra- e sottoarticolare. A livello del soleo dà origine all'arteria tibiale anteriore e al tronco tibio-peroniero.

- L'*arteria tibiale anteriore*, oltrepassata la membrana interossea fra tibia e perone, discende lungo la faccia anteriore della gamba; arrivata a livello dell'articolazione talo-cruale, si continua con l'*arteria pedidia* che decorre sul dorso del piede fino al I spazio metatarsale, dove dà origine alle *arterie metatarsali* e *digitali* formando l'arcata dorsale del piede. Inoltre, l'arteria pedidia a livello del I spazio metatarsale dà origine al ramo plantare profondo.

- Il *tronco tibio-peroniero* si biforca in *arteria tibiale posteriore* e in *arteria interossea*. L'*arteria tibiale posteriore* decorre lungo la faccia mediale della gamba fino al margine dorsale del malleolo interno, dove hanno origine le arterie plantare laterale e mediale. A livello del I spazio metatarsale, l'arteria plantare laterale si anastomizza con il ramo profondo della pedidia, formando l'arteria plantare profonda (Fig. 45.8).



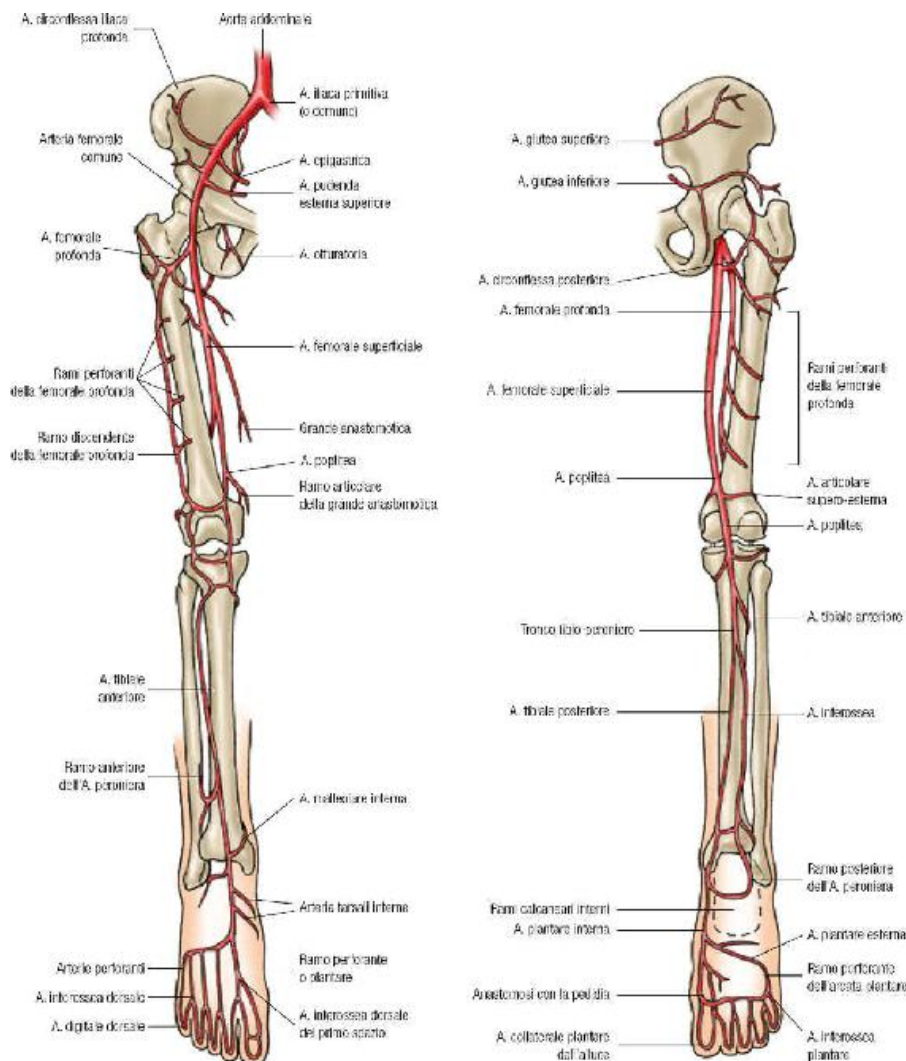


**Fig. 45.8.** Sistema arterioso dell'arto inferiore.

## Circolazione venosa

### Arti superiori

Il sistema venoso degli arti superiori è composto da un sistema venoso superficiale e da uno profondo (**Fig. 45.9a**).

Le **vene superficiali** degli arti superiori sono:

- la *vena cefalica*, che decorre lateralmente nella superficie volare dell'avambraccio e del braccio; essa, superato il solco tra muscolo grande pettorale e deltoide, si porta sotto la clavicola e confluisce nella vena ascellare;
- la *vena basilica* decorre medialmente nella superficie volare dell'avambraccio e del braccio; essa forma con le vene comitanti la

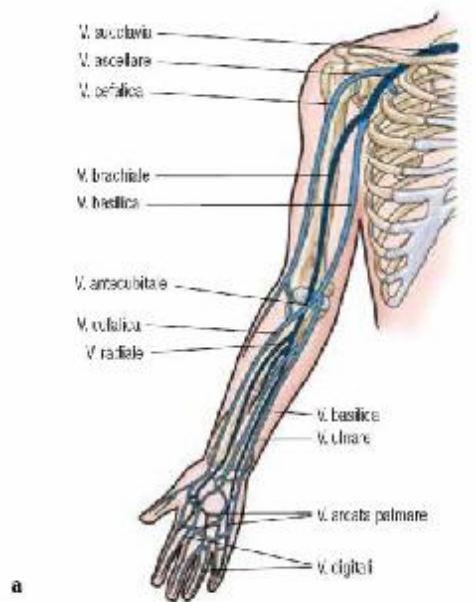
vena ascellare.

Le **vene profonde (ulnari, radiali, omerali)** seguono il decorso delle arterie omonime. La vena ascellare si forma dall'unione delle due vene brachiali (o comitanti) con la vena basilica.

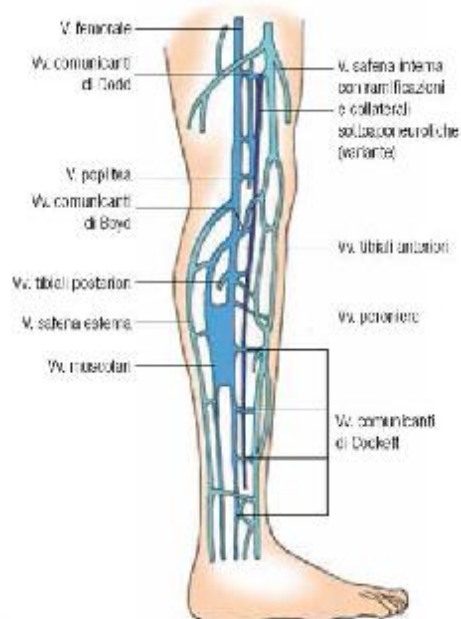
### ***Arti inferiori***

Il sistema venoso degli arti inferiori è composto da un sistema venoso superficiale e da uno profondo ([Fig. 45.9b](#)).





**a**



**b**

- Sistema superficiale
- Segmenti sottoponurotici del sistema superficiale
- Sistema profondo

**Fig. 45.9.** (a) Sistema venoso dell'arto superiore; (b) sistema venoso dell'arto

■ **Sistema venoso superficiale:** scorre al di sopra della fascia superficiale di gamba e coscia. Esso è costituito dalla vena grande safena (VGS), dalla vena piccola safena (VPS) e dalle vene reticolari, le quali drenano il sangue venoso proveniente dalla pelle e dal sottocute. Le vene reticolari sono unite al sistema safenico attraverso le vene comunicanti.

- La *vena grande safena* decorre sulla superficie mediale di gamba e coscia, all'interno di uno sdoppiamento della fascia superficiale. Origina anteriormente al malleolo mediale, si porta postero-medialmente a livello del ginocchio e si getta nella vena femorale comune circa 3-4 cm inferiormente e lateralmente al tubercolo pubico (crosse safeno-femorale).
- La *vena piccola safena* nasce dorsalmente al malleolo esterno, si porta lateralmente al tendine di Achille e risale sulla faccia posteriore di gamba nel solco longitudinale dei gemelli, per poi aggregarsi in vena poplitea (crosse safeno-poplitea). Poco prima della crosse, la VPS può emettere la vena di Giacomini, la quale è un ramo anastomotico che risale postero-medialmente la coscia e si apre a livello della VGS.
- Le *vene perforanti* collegano il circolo superficiale e profondo. Tra queste ricordiamo le vene perforanti di Cockett e Boyd, localizzate lungo la faccia mediale di gamba, e quelle di Dodd, localizzate a livello di coscia.

■ **Sistema venoso profondo:** è costituito da vene che decorrono parallelamente alle arterie omonime in numero doppio rispetto a queste. Le *vene tibiali anteriori, posteriori* e *peronee* si uniscono per formare la *vena poplitea*. Essa prosegue attraverso lo iato degli adduttori e diventa *vena femorale superficiale*. Quest'ultima si unisce con la *vena femorale profonda* formando la *vena femorale comune*, la quale diventa *vena iliaca esterna* dopo aver superato il legamento inguinale.

### **Sistema cavale**

■ **Vena cava superiore:** si forma dall'unione della vena anonima destra e sinistra. La vena anonima a sua volta si forma dall'unione della vena succlavia (prosecuzione della vena ascellare) con la vena giugulare omolaterale. La vena cava superiore aggetta nell'atrio destro. Essa riceve inoltre la vena azigos che drena la parete toracica e il mediastino.

■ **Vena azygos:** è impari e origina nella cavità addominale come

prosecuzione della vena lombare ascendente destra. La vena azygos riceve a sua volta il sangue proveniente dalle numerose affluenti rappresentate dalle vene intercostali destre (originate dall'unione della vena intercostale propriamente detta con la vena dorso-spinale).

■ **Vena emiazygos:** origina come prosecuzione della vena lombare ascendente sinistra e riceve lungo il suo decorso le vene intercostali sinistre e le vene esofagee. Esiste inoltre la vena emiazygos accessoria che riceve i vasi venosi intercostali sinistri superiori, le vene bronchiali sinistre e le vene esofagee.

■ **Vena cava inferiore:** raccoglie il sangue refluo proveniente dagli organi e dalle strutture sottodiaframmatiche e lo convoglia nell'atrio destro.

Essa si forma dall'unione delle due vene iliache comuni destra e sinistra, le quali a loro volta si formano dalla confluenza della vena ipogastrica con la vena iliaca esterna. Lungo il suo decorso, la vena cava inferiore riceve dei rami venosi parietali (lombari, freniche) e rami venosi viscerali: renali destra e sinistra, testicolari o ovariche destre (le sinistre affluiscono alla vena renale sinistra), vena surrenalica destra e le tre vene epatiche.

### ***Sistema portale***

La vena porta si forma dall'unione della vena mesenterica superiore e del tronco mesenterico-lienale, costituito dalla vena mesenterica inferiore e dalla vena lienale o per unione diretta delle tre vene.

La vena porta decorre nel legamento gastroepatico e raggiunge l'ilo epatico insieme all'arteria epatica e al dotto biliare principale.

## **Anatomia dell'apparato respiratorio**

---

### **Parete toracica**

La parete toracica è formata dalla gabbia scheletrica (coste, cartilagini, sterno e vertebre) e dai muscoli e tendini che la ricoprono.

La gabbia toracica ha una forma cilindrico-conica. Essa è formata dalla parete anteriore costituita dalle prime 10 cartilagini costali e dallo sterno, dalla parete posteriore costituita dalle 12 vertebre toraciche con i processi trasversi e dalle 12 coste e le pareti laterali costituite dalle prime 10 coste.

Le *coste* sono 12 paia. Esse sono ossa piatte che si articolano posteriormente con le vertebre toraciche (articolazione costo-vertebrale) e in avanti con lo sterno (articolazione costo-sternale) attraverso le cartilagini costali (coste sternali o vere); fanno eccezione le ultime due paia di coste (coste fluttuanti o false) che non

raggiungono lo sterno. L'VIII, la IX e la X costa raggiungono lo sterno tramite la fusione delle cartilagini costali con quella della VII costa (coste asternali o spurie).

La costa è formata dall'estremità posteriore, dal corpo e dall'estremità anteriore.

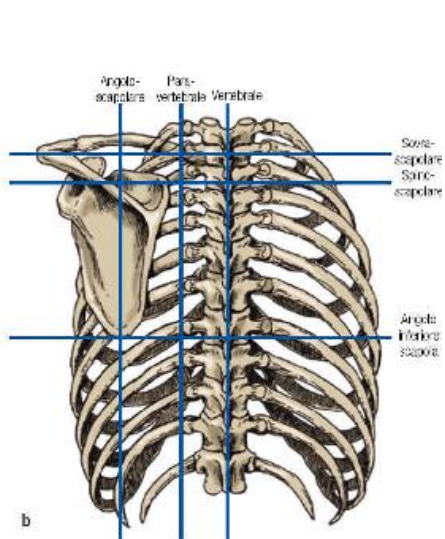
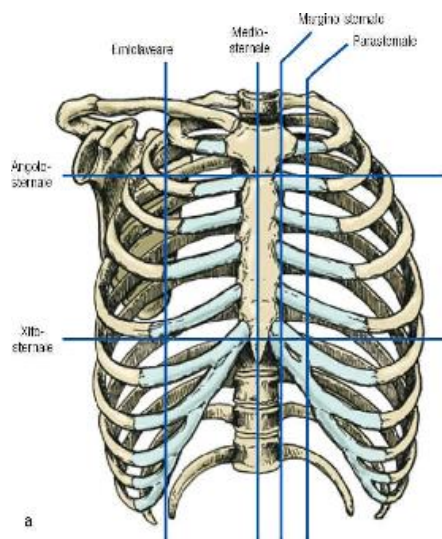
- L'*estremità posteriore* è composta dalla testa che presenta due faccette articolari (superiore e inferiore) per l'articolazione con i corpi vertebrali, il collo e il tubercolo con la faccetta articolare per l'apice del processo trasverso della vertebra toracica.
- Il *corpo della costa* presenta due curvature, di cui quella mediale convessa in avanti e quella laterale concava in avanti. Il margine inferiore presenta il solco della costa e accoglie il nervo e i vasi intercostali. La I costa presenta a livello del margine superiore il tubercolo di Lisfranc, punto di attacco del muscolo scaleno anteriore; anteriormente a esso si osserva il solco per la vena succlavia, posteriormente il solco per l'arteria omonima.
- L'*estremità anteriore* si congiunge con la rispettiva cartilagine costale.

Lo sterno è un osso piatto, di forma allungata, formato da tre parti.

- Il *manubrio* presenta sul suo margine superiore l'incisura giugulare, lateralmente le superfici articolari per la clavicola e subito sotto le incisure costali per l'articolazione con il I paio di cartilagini costali.
- Il *corpo* presenta lungo i suoi margini laterali le incisure per l'articolazione con le cartilagini costali dalla II alla VII costa.
- Il *processo xifoideo*.

L'angolo formato dall'articolazione fra manubrio e corpo dello sterno viene definito angolo di Louis.

Come si osserva nella [Figura 45.10](#), la gabbia toracica presenta delle linee di riferimento sia a livello della parete anteriore sia della parete posteriore che si suddividono in verticali e orizzontali.



## Linee ascellari

Post. Media Ant.

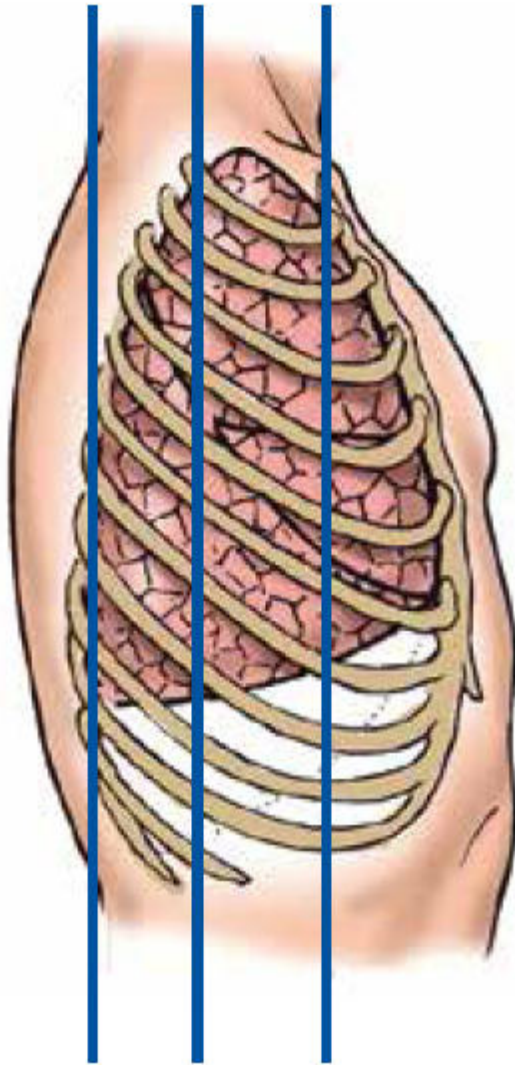


**Fig. 45.10.** (a) Visione anteriore della gabbia toracica; (b) visione posteriore della gabbia toracica; (c) visione laterale della gabbia toracica.

## Trachea e bronchi

La trachea è un condotto beante che fa seguito alla laringe, essa inizia a livello della VI-VII vertebra cervicale e si divide in prossimità della V vertebra toracica nei due bronchi. La trachea è lunga circa 11-12 cm, il suo diametro varia da 16 a 22 mm nell'adulto.

Essa si divide in:

- *trachea cervicale*: è estesa dalla cartilagine cricoidea al giugulo;

lateralmente a essa si trovano i lobi laterali della tiroide, mentre posteriormente è in rapporto con l'esofago;

- *trachea toracica*: è estesa dal giugulo alla biforcazione (carena); essa è in rapporto con i grossi vasi, vena cava superiore, aorta ascendente, vena e arteria anonima. Posteriormente è in rapporto con l'esofago.

La trachea è di forma cilindrica appiattita in senso antero-posteriore ed è formata da 18-20 anelli cartilaginei disposti orizzontalmente e connessi fra loro dai legamenti interanulari. La parete posteriore della trachea non è formata dagli anelli cartilaginei, ma presenta delle fibre muscolari lisce che compongono la parte membranacea.

La trachea risulta pertanto molto mobile e flessibile permettendole degli allungamenti e degli accorciamenti durante i movimenti del collo e con gli atti della deglutizione.

A livello della IV-V vertebra toracica la trachea si divide nei due bronchi principali. La biforcazione del mediastino è situata al centro del mediastino medio.

I bronchi destro e sinistro si portano all'ilo del rispettivo polmone, il bronco destro è lungo 2-2,5 cm circa, il sinistro circa 3-5 cm. Essi sono formati dagli anelli cartilaginei bronchiali e dalla parte membranacea posteriormente.

I bronchi sono in rapporto anteriormente con la biforcazione dell'arteria polmonare, lateralmente a destra con la vena cava superiore e a sinistra con l'arco dell'aorta, posteriormente con l'esofago.

## **Polmoni**

I polmoni, destro e sinistro, sono accolti nella cavità toracica e sono separati fra loro dal mediastino. Ciascun polmone è accolto da una membrana sierosa, la pleura, che con i suoi foglietti parietale e viscerale determina la cavità pleurica.

In ciascun polmone si possono individuare un apice, una base e due facce (costale e mediastinica), tre margini: anteriore, posteriore e inferiore.

L'apice fuoriesce dall'apertura superiore del torace, oltrepassando la I costa e la clavicola, è ricoperto dalla cupola pleurica ed è in rapporto con l'arteria succlavia.

La base appare incavata ed è in rapporto con il diaframma che la separa dalla cavità addominale.

Il polmone destro è di dimensioni maggiori rispetto al polmone sinistro, esso è composto da tre lobi: superiore, medio e inferiore, separati da due scissure, la *scissura principale*, la quale separa il lobo polmonare inferiore da quelli medio e superiore (si diparte

posteriormente dal IV spazio intercostale e discende anteriormente fino alla VI giunzione condro-costale), e la *scissura polmonare secondaria* orizzontale, che separa il lobo superiore da quello medio (dalla scissura obliqua a livello della linea ascellare media a livello della V costa, si porta anteriormente fino alla IV giunzione condro-costale).

Il polmone sinistro è diviso in due lobi: superiore e inferiore, separati dalla scissura obliqua (origina posteriormente tra la III e V costa e si porta anteriormente fino alla VI giunzione condro-costale).

I polmoni sono vascularizzati dal sistema artero-venoso bronchiale e polmonare:

- *sistema artero-venoso bronchiale*: le arterie bronchiali originano dall'aorta, dalle arterie intercostali e occasionalmente dalla succlavia o anonima. Le arterie bronchiali penetrano nel polmone a livello dell'ilo accompagnando il decorso dell'albero bronchiale. Le vene omonime decorrono nei setti interlobari dirigendo il sangue venoso verso le azygos ed emiazygos.
- *Sistema artero-venoso polmonare*: le arterie polmonari portano il sangue venoso dal ventricolo destro del cuore ai polmoni per essere ossigenato mentre le vene polmonari trasportano il sangue dai polmoni all'atrio sinistro del cuore.

## Pleura

La pleura è una sottile membrana sierosa che aderisce alla superficie esterna del polmone (*pleura viscerale*) e si continua a livello ilare rivestendo la parete omolaterale del mediastino, il diaframma e la superficie interna della parete toracica (*pleura parietale*).

La pleura parietale si suddivide in:

- *pleura costale*, che aderisce alla superficie interna della gabbia toracica, sporge a livello dell'apertura superiore del torace e ricopre l'apice del polmone (*pleura cervicale*);
- *pleura diaframmatica*, che aderisce al diaframma;
- *pleura mediastinica*, che delimita lateralmente la cavità mediastinica e si estende dalla parete posteriore dello sterno al solco costo-vertebrale.

Lo spazio compreso fra le due pleure (parietale e viscerale) è denominato *cavità pleurica* ed è uno spazio virtuale che contiene pochi millilitri di liquido pleurico. Il liquido pleurico, in condizioni normali, garantisce lo scivolamento senza attriti delle due pleure, permettendo le escursioni polmonari.

La pleura viscerale è irrorata da rami delle arterie bronchiali; il drenaggio venoso avviene attraverso le vene polmonari.

La pleura parietale è irrorata da arterie intercostali e diaframmatiche,



mentre il drenaggio venoso avviene attraverso le vene azygos ed emiazygos.

Il drenaggio linfatico della pleura parietale costale avviene ai linfonodi intercostali interni (posti davanti alle teste costali) e ai linfonodi ascellari; quello della pleura diaframmatica raggiunge i linfonodi parasternali, mediastinici anteriori e posteriori.

L'innervazione della pleura mediastinica e diaframmatica avviene attraverso il nervo frenico, mentre la pleura intercostale è innervata dai nervi intercostali.

## **Mediastino**

Il mediastino ([Fig. 45.11](#)) è lo spazio toracico compreso fra due cavità pleuriche. Esso è delimitato anteriormente dallo sterno, posteriormente dalla colonna vertebrale, ai lati dalle pleure mediastiniche, superiormente dalla fascia cervicale e inferiormente dal diaframma.

Mediastino  
antero-superiore

Mediastino  
posteriore

Mediastino  
medio

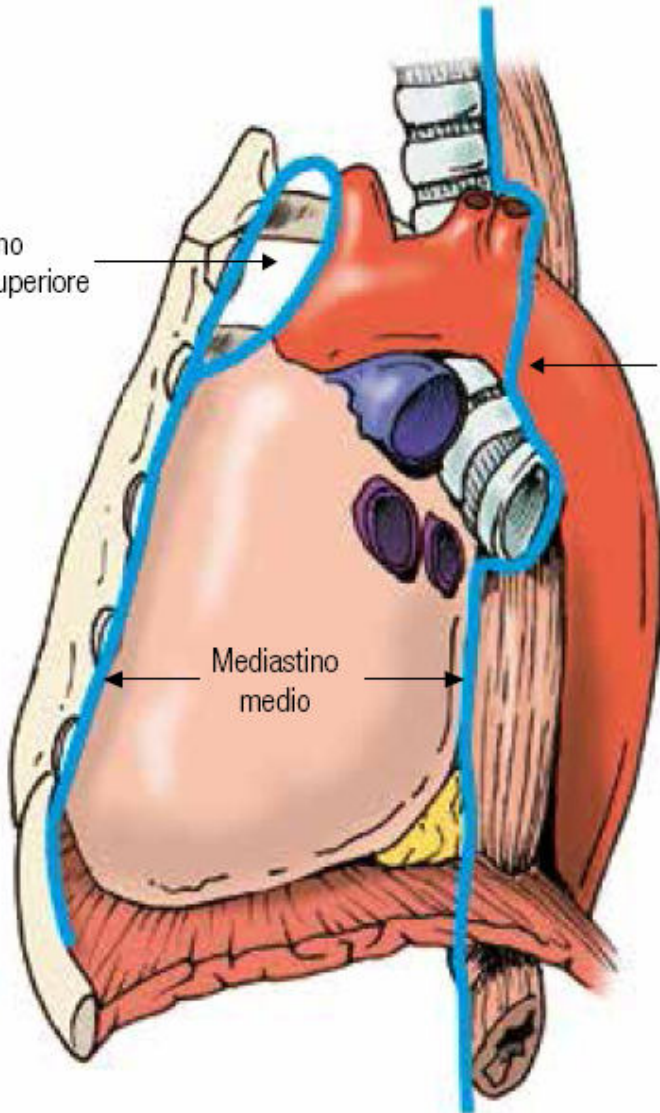


**Fig. 45.11.** Classificazione anatomo-topografica del mediastino secondo Shields.

Secondo la classificazione di Shields, il mediastino può essere suddiviso dal punto di vista anatomo-topografico in tre comparti con diverse strutture comprese a livello di ogni comparto:

- *antero-superiore*: timo o suoi residui, linfonodi, tessuto connettivo di sostegno, vasi mammari interni;
- *medio*: cuore, aorta ascendente, arco dell'aorta, arterie polmonari, vene anonime, vena cava superiore, nervi frenici;
- *posteriore*: esofago, trachea e bronchi, aorta toracica discendente, vene azygos ed emiazygos, dotto toracico, nervi vaghi, catene

simpatiche.

## Fisiologia

### Fisiologia del cuore

---

Il cuore è una pompa muscolare che genera un flusso pulsato di sangue. Gli eventi elettromeccanici permettono l'alternarsi di contrazione (sistole) e rilasciamento (diastole) da parte del muscolo cardiaco. Durante la sistole il sangue viene spinto verso il circolo arterioso, durante la diastole le cavità cardiache si riempiono nuovamente con effetto di aspirazione dal letto vascolare venoso.

### Sistema di conduzione

Il sistema di conduzione cardiaco è un sistema che genera e coordina la trasmissione degli impulsi elettrici dagli atri ai ventricoli ([Fig. 45.12](#)).

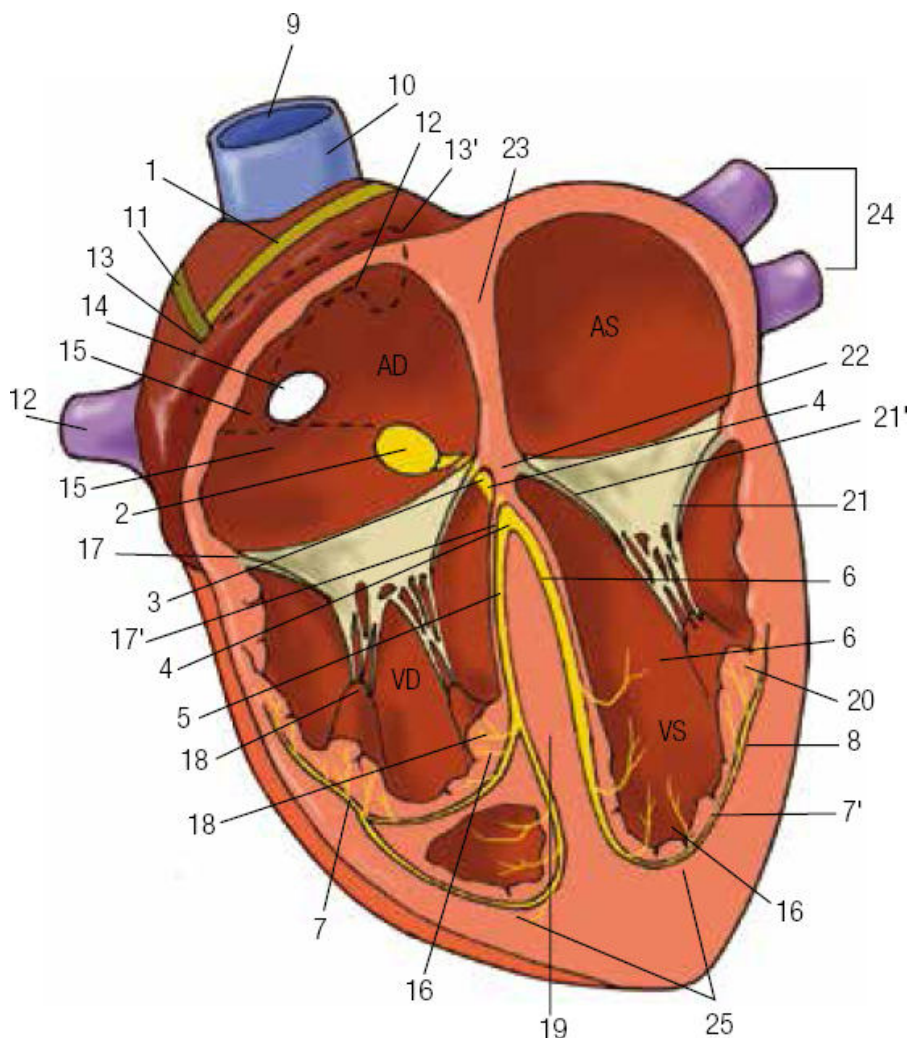


**Fig. 45.12.** Visione d'insieme del sistema di conduzione del cuore (schema secondo W. Koch). (1) Nodo del seno di Keith e Flack; (2) porzione atriale del nodo di Aschoff-Tawara; (3) porzione ventricolare del nodo di Aschoff-Tawara; (4) tronco del fascio di His; (5) ramo destro del fascio di His; (6) ramo sinistro dello stesso fascio; (7 e 7') ripiegamento del fascio di His in direzione dei muscoli papillari; (8) fibre di Purkinje; (9) vena cava superiore; (10) fibre circolari che contornano il suo sbocco; (11) fascio muscolare di Wenckebach; (12) vena cava inferiore; (13) parte destra della valvola del seno; (13') parte sinistra della valvola del seno; (14) fossa ovale; (15) valvola di Eustachio; (16) arborizzazione terminale del fascio di His; (17, 17') valvola tricuspide; (18) muscoli papillari del ventricolo destro; (19) setto interventricolare; (20) muscolo papillare anteriore del ventricolo sinistro; (21, 21') valvola mitrale; (22) parte membranosa; (23) setto interatriale; (24) vene polmonari; (25) parete dei ventricoli; AD: atrio destro; AS: atrio sinistro; VD: ventricolo destro; VS: ventricolo sinistro.

Il *nodo seno-atriale*, elemento primario nell'impartire il ritmo di contrazione cardiaca (pacemaker), si trova alla giunzione tra la cava

superiore e l'atrio destro.

Esso genera il segnale elettrico che si propaga rapidamente attraverso le cellule miocardiche a livello degli atri, determinandone la loro contrazione.

Quando il segnale raggiunge il *nodo atrioventricolare* (che occupa l'apice del triangolo di Koch) l'impulso rallenta e dopo un periodo di latenza viene trasmesso al *fascio di His* (branca destra e sinistra).

Il segnale percorre i fasci per raggiungere il punto terminale del sistema di conduzione costituito dalle *fibre del Purkinje*, stimolando la muscolatura cardiaca ventricolare e quindi la contrazione dei ventricoli.

L'attività elettrica del cuore dipende dal passaggio di ioni attraverso la membrana cellulare. Questo crea una variazione di potenziale elettrico all'interno delle cellule e quindi un potenziale d'azione cardiaco. In condizioni di riposo, le cellule del miocardio sono polarizzate, infatti esiste una differenza di potenziale fra l'ambiente intracellulare e quello extracellulare.

Attraverso l'impulso elettrico, si modifica la permeabilità di membrana con l'ingresso di ioni sodio e l'uscita di ioni potassio dalla cellula e quindi la cellula va incontro a una depolarizzazione (l'ambiente intracellulare assume una carica positiva). Alla depolarizzazione segue la contrazione del miocardio.

Dopo la prima fase di depolarizzazione si verifica l'ingresso di calcio all'interno della cellula, questo permette di mantenere un potenziale di membrana costante. Alla depolarizzazione segue la ripolarizzazione delle cellule, le quali ritornano allo stato iniziale, determinando il rilasciamento del miocardio (Fig. 45.13).

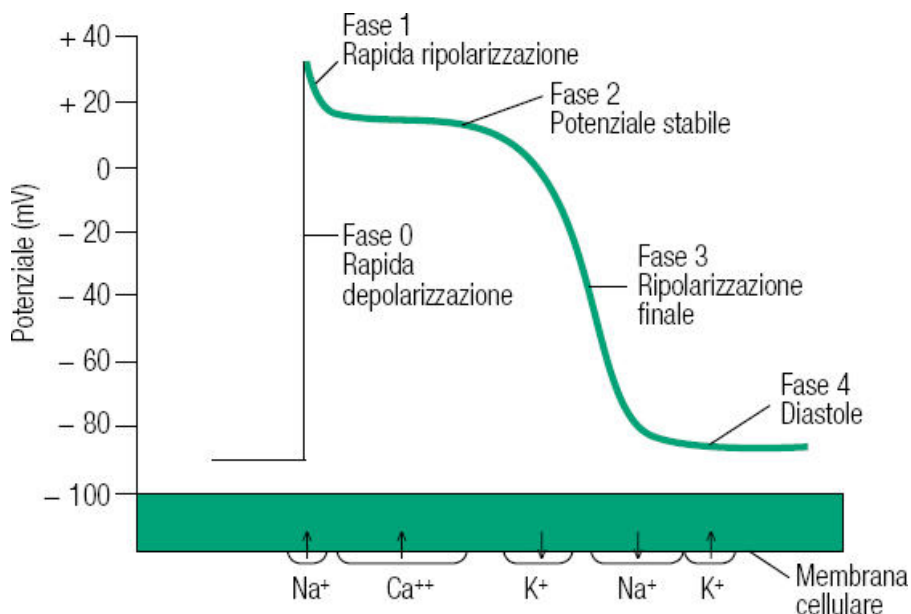


**Fig. 45.13.** Potenziale d'azione cardiaco.

## Ciclo cardiaco

Il movimento di apertura e di chiusura delle valvole atrioventricolari, aortica e polmonare garantisce un flusso di sangue unidirezionale. Il movimento delle valvole dipende dalle variazioni pressorie che si verificano nelle cavità cardiache durante le fasi di contrazione-rilasciamento muscolare.

- **Rilasciamento isovolumetrico e riempimento ventricolare:** è determinato dal rilasciamento della muscolatura ventricolare. Le valvole semilunari si chiudono, perché la pressione a livello dell'aorta e dell'arteria polmonare è maggiore rispetto a quella dei ventricoli. Quando la pressione del ventricolo scende al di sotto di quella degli atri, si ha l'apertura della valvola mitrale e della tricuspide, quindi il sangue fluisce nei ventricoli con una velocità che si riduce progressivamente con il riempimento ventricolare. Il volume di sangue alla fine del riempimento ventricolare (*volume diastolico*) a livello del ventricolo sinistro è di circa 120 mL. Questa fase del ciclo cardiaco si verifica dopo l'onda T dell'ECG (fase di ripolarizzazione).
- **Sistole atriale:** è determinata dalla contrazione della muscolatura atriale e comincia dopo l'onda P all'ECG.
- **Sistole ventricolare:** è determinata dalla contrazione del miocardio ventricolare, si verifica una rapida chiusura delle valvole atrioventricolari per l'improvviso aumento della pressione a livello dei ventricoli. Durante la fase isovolumetrica della sistole, tutte le

valvole cardiache risultano chiuse e si sviluppa una tensione delle pareti muscolari cardiache (*lavoro cardiaco statico*) che si trasmette alla massa sanguigna contenuta all'interno dei ventricoli. Questo determina un aumento delle pressioni a livello ventricolare e, quando tale pressione supera quella aortica (70-80 mmHg) e polmonare (10-15 mmHg), si ha l'apertura della valvola aortica e polmonare e la massa sanguigna viene espulsa a livello del circolo arterioso e polmonare (*lavoro cardiaco dinamico*). La contrazione cardiaca passa da una fase isometrica a una fase di accorciamento del ventricolo con riduzione del suo volume e lo svuotamento dello stesso. Durante la sistole ventricolare, negli atri si ha un afflusso passivo di sangue, in quanto la pressione venosa è superiore a quella atriale. La sistole ventricolare ha inizio dopo il complesso QRS dell'ECG (fase di depolarizzazione).

### **Gittata cardiaca e lavoro cardiaco**

La gittata cardiaca è la quantità di sangue che viene espulsa dal ventricolo in un minuto. Nell'uomo adulto a riposo la gittata cardiaca è di circa 5 L/min e varia in risposta alle variazioni del fabbisogno metabolico dei tessuti. Essa è determinata dal prodotto del volume di sangue espulso a ogni battito (gittata sistolica) e la frequenza cardiaca. Variazioni della gittata sistolica e della frequenza cardiaca possono quindi determinare importanti variazioni della gittata cardiaca. L'aumento della frequenza cardiaca, oltre il limite critico, determina una riduzione del riempimento diastolico e della perfusione coronarica, con conseguente riduzione della gittata cardiaca. Le variazioni della frequenza cardiaca dipendono dal sistema nervoso autonomo; gli stimoli parasimpatici determinano una riduzione della frequenza cardiaca mentre quelli simpatici un aumento. La frequenza è inoltre stimolata da altri fattori come per esempio le catecolamine circolanti e gli ormoni tiroidei.

La gittata sistolica dipende da diversi fattori: il precarico, il postcarico e la capacità contrattile del cuore.

- *Precarico*: è il riempimento diastolico ventricolare. Esso è a sua volta influenzato dalla volemia, dal tono venoso, dalla pressione intratoracica, dalla compliance delle pareti ventricolari e dalla sistole atriale.
- *Postcarico*: è la tensione che viene sviluppata a livello della parete ventricolare durante la sistole. Utilizzando la legge di Laplace, il postcarico è influenzato dal diametro del ventricolo e dalla pressione trasmurale, oltre che dalle resistenze vascolari periferiche (impedenza aortica).
- *Capacità contrattile del cuore*: è la forza utilizzata dal cuore per contrarsi, è modulata dalle catecolamine circolanti, dall'attività del

sistema nervoso autonomo e da farmaci inotropi positivi (per es. la digossina o la dopamina aumentano la capacità contrattile).

## Emodinamica vascolare

---

### Emodinamica arteriosa

Il sistema circolatorio è un *sistema idrodinamico chiuso*. Il flusso di sangue arterioso è governato dalle leggi della fluidodinamica. Esse vengono applicate a fluidi e tubi ideali, per cui rappresentano un sistema teorico di riferimento per comprendere la circolazione.

Il sangue scorre all'interno dei vasi da un punto ad alta pressione a un punto a bassa pressione. Lo scorrimento del sangue non è garantito soltanto dalla differenza di pressione ma anche dalla differenza di energia totale del fluido che si instaura tra due punti del sistema. Pertanto, il sangue per il suo movimento necessita di energia cinetica ed energia potenziale.

Secondo il **principio di Bernoulli**, in un sistema ideale, privo di accelerazioni o decelerazioni, i fluidi scorrono da un punto a un altro mantenendo l'energia totale costante.

$$P + \rho gh + \frac{1}{2} \rho v^2 = \text{costante}$$

$P$  è la pressione intravascolare utilizzata dal sangue per distendere i vasi,  $v$  è la velocità assunta dal sangue per procedere all'interno di un vaso,  $\rho$  è la densità del fluido,  $g$  è l'accelerazione di gravità e  $h$  è la quota altimetrica.

Se vengono considerate costanti l'accelerazione di gravità, la quota altimetrica (per es. a paziente supino), la formula può essere semplificata:

$$P + \frac{1}{2} \rho v^2 = \text{costante (effetto Venturi)}$$

Per l'effetto Venturi, all'aumentare della velocità si riduce la pressione e viceversa.

Nel sistema circolatorio l'energia totale di scorrimento del fluido viene in parte persa sotto forma di calore; questa perdita dipende soprattutto dalla viscosità del sangue e dall'inerzia.

La *viscosità* ematica è una grandezza fisica, determinata dalle forze di frizione che si generano fra gli strati adiacenti di sangue che scorrono gli uni sugli altri.

Isaac Newton la definì “mancanza di scorrevolezza di un fluido”: essa quantifica la resistenza che il fluido manifesta durante lo scorrimento all'interno di un condotto. Nel sistema circolatorio, dipende da diversi fattori, i più importanti sono: l'ematocrito, il diametro dei vasi e la



velocità di flusso.

L'*inerzia* è la resistenza che il sangue oppone alle variazioni del suo movimento; la dispersione di energia totale dovuta all'inerzia dipende dalla densità del sangue e dal quadrato della velocità di flusso:

$$\Delta P = k \frac{1}{2} \rho v^2$$

Il liquido scorre all'interno di un condotto orizzontale con velocità costante se si applica agli estremi del condotto una differenza di pressione che permetta di vincere le forze d'attrito. Ogni volta che si verificano variazioni di velocità o di direzione del flusso si hanno delle perdite di energia dovute all'inerzia.

**Legge di Poiseuille-Hagen:** permette di descrivere le perdite di energia in una situazione ideale. Essa mette in relazione la portata, la viscosità e il raggio del condotto:

$$\frac{P_1}{P_2} = \frac{v(8L\eta)}{r^2} = \frac{Q(8L\eta)}{r^4} \rightarrow Q = \frac{\Delta P \pi r^4}{8L\eta}$$

dove  $P_1-P_2$  rappresentano la differenza di energia potenziale fra due punti separati da una distanza ( $L$ , in cm),  $v$  è la velocità media del flusso (cm/sec),  $Q$  è la portata (cm<sup>3</sup>/sec),  $\eta$  è il coefficiente di viscosità espresso in poise.

$8L\eta/\pi r^4$  rappresenta la resistenza ( $R$ ) al flusso per cui la legge di Poiseuille:

$$Q = \frac{\Delta P}{R} \Rightarrow R = \frac{\Delta P}{Q}$$

Osservando queste formule, si può notare come la portata e la resistenza dipendano, rispettivamente, in modo direttamente e inversamente proporzionale, dalla quarta potenza del raggio; i cambiamenti del diametro del vaso rappresentano dunque il meccanismo più importante per la regolazione dell'emodinamica distrettuale e sistemica.

Nel moto di un fluido reale si distinguono due regimi: laminare e turbolento. Il moto è detto *laminare* quando il fluido si muove a strati (lamine) che scorrono gli uni sugli altri mentre è detto *turbolento* quando si ha la formazione di vortici macroscopici che rimescolano il fluido tra la zona assiale e la zona periferica del condotto. Il flusso rimane laminare fino al raggiungimento della velocità critica, oltre tale valore diventa turbolento. La tendenza alla turbolenza è espressa dal numero di Reynolds ( $N_r$ ).

Esso è un valore adimensionale, proporzionale al rapporto tra le forze inerziali che agiscono sul fluido e le forze viscosi. Esso è calcolato

come segue:

$$N_r = \frac{\rho D V}{\eta}$$

Dove  $\rho$  è la densità del liquido,  $D$  è il diametro del vaso,  $V$  è la velocità di flusso,  $\eta$  è la viscosità del liquido.

All'aumentare di  $N_r$  aumenta la velocità del fluido e quindi è più probabile che il flusso da laminare diventi turbolento. Nel sistema circolatorio dove il flusso appare pulsato, i vasi non sono lineari e di calibro costante il numero di Reynolds è circa 1000. All'aumentare di  $N_r$ , la velocità aumenta, aumentano le turbolenze e la portata diminuisce.

Le caratteristiche anatomiche del sistema circolatorio rendono necessario definire il concetto di resistenza in serie e resistenza in parallelo.

La *resistenza* è definita come il rapporto fra la differenza di energia fra due punti e la portata ( $R = \Delta P/Q$ ).

Per le resistenze in serie vale la legge fisica secondo la quale la resistenza totale ( $R_t$ ) è direttamente proporzionale alla somma di tutte le resistenze ( $R_t = R_1 + R_2 + R_3 + \dots$ ); per quelle in parallelo, la resistenza totale ( $R_t$ ) è inversamente proporzionale alla somma di tutte le resistenze ( $R_t = 1/R_1 + 1/R_2 + 1/R_3 + \dots$ ).

Secondo la **legge di Laplace**, il liquido all'interno di un tubo che non presenta pareti rigide (per es. arteria) esercita una pressione sulla parete che determina una deformazione della stessa e la parete sviluppa una tensione in risposta all'allungamento:

$$T = \frac{Pr}{d}$$

dove  $P$  è la pressione trasmurale,  $r$  è il raggio del vaso,  $d$  è lo spessore della parete del vaso.

La legge di Laplace applicata ai vasi sanguigni spiega per esempio perché i capillari che presentano un calibro piccolo sono in grado di sostenere pressioni intravasali relativamente elevate senza rompersi: per sopportare una pressione trasmurale elevata è sufficiente una tensione parietale minore.

## Emodinamica venosa

Il sistema venoso ha la funzione di riportare il sangue dalla periferia verso il cuore al fine di garantire un'adequata gittata cardiaca. Il ritorno venoso si realizza attraverso il gradiente pressorio, la pompa muscolare e le valvole venose (Tab. 45.1).

### Fattori che determinano il ritorno venoso

- Pressione residua della sistole ventricolare** che viene trasmessa al circolo venoso (circa 10-15 mmHg); viene misurata in clinostatismo
- Forza di aspirazione** verso il cuore determinata dalla pressione toracica negativa che permette lo scorrimento del sangue venoso in senso antigravitazionale
- Forza di pompaggio** determinata prevalentemente dalle contrazioni muscolari
- Valvole venose unidirezionali**
- Conoscenza** alla pressione parietale venosa dovuta alla muscolatura liscia delle vene di piccolo e medio calibro
- Pressione idrostatica** nel torace addominale

La contrazione cardiaca genera una pressione dinamica che permette il movimento del sangue a livello del sistema arterioso e di quello venoso.

In *clinostatismo*, il flusso di sangue è determinato dal gradiente di pressione dinamica presente fra il distretto arterioso (pressione maggiore) e quello venoso (pressione minore).

In *ortostatismo*, il ritorno venoso è garantito dalla contrazione muscolare e dalle valvole venose unidirezionali. Durante la contrazione muscolare, le valvole sono aperte, mentre si chiudono durante il rilassamento muscolare al fine di far progredire il sangue verso il cuore impedendone il reflusso (Fig. 45.14).

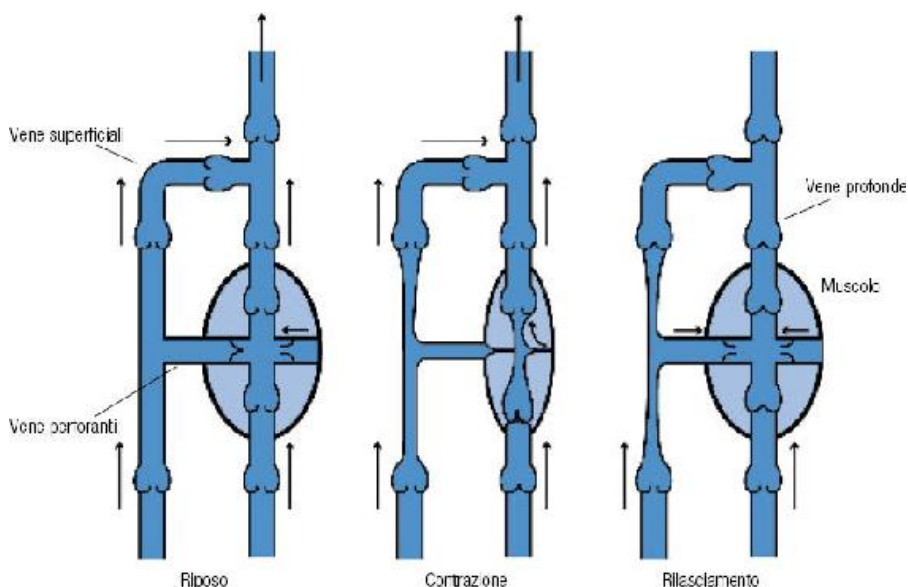


**Fig. 45.14.** Circolazione venosa degli arti inferiori: a riposo, dopo contrazione muscolare e durante il rilassamento muscolare.

A livello degli arti inferiori, la pompa muscolare è determinata dalla contrazione dei muscoli del polpaccio e dalla *suola venosa di Leyars*

(Fig. 45.15), che durante il cammino determinano un progressivo aumento dello svuotamento delle vene intramuscolari, un importante aumento della pressione venosa nel sistema profondo rispetto a quello superficiale. Il sangue, in condizioni di normalità, non refluisce però nel sistema venoso superficiale per la presenza di valvole venose unidirezionali a livello delle vene perforanti che connettono i due sistemi.

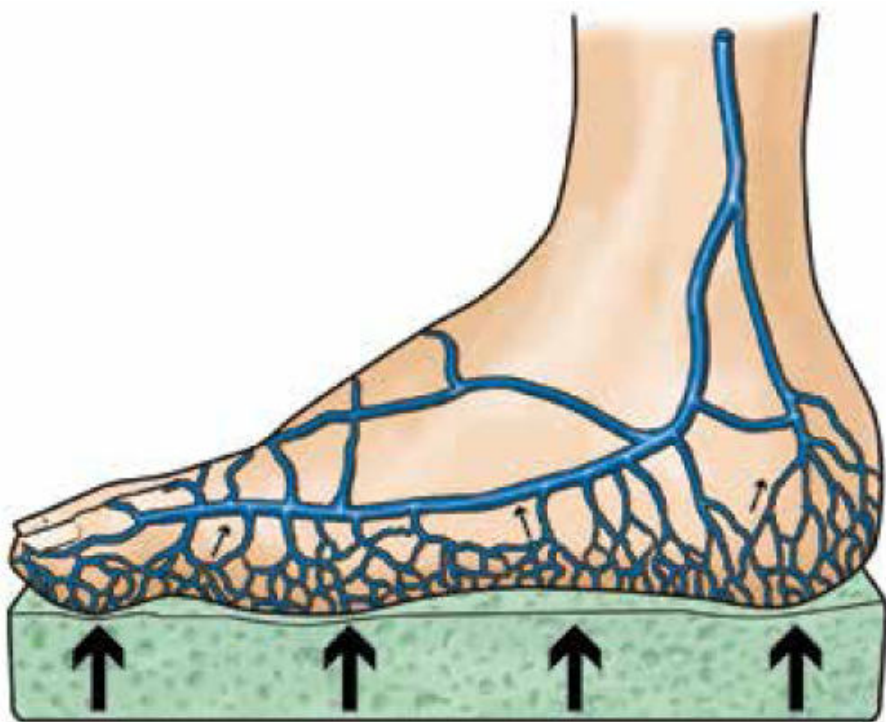


**Fig. 45.15.** Suola venosa di Leyars.

A livello del piede in ortostatismo la pressione venosa è di circa 90-120 mmHg, dopo alcune contrazioni muscolari, la pressione venosa si riduce a valori inferiori a 30 mmHg.

Durante il rilasciamento muscolare, il sistema venoso profondo viene riempito dal sangue capillare e da quello del sistema venoso superficiale.

Il ritorno venoso a livello degli arti inferiori è inoltre influenzato dalla *respirazione* e in particolare dal movimento del diaframma e dai cambiamenti della pressione intraddominale e intratoracica. Durante l'*inspirazione*, il diaframma scende, la pressione intraddominale aumenta, si riduce il gradiente pressorio e quindi anche il ritorno venoso dagli arti inferiori, mentre la pressione intratoracica diminuisce favorendo il ritorno venoso dall'addome e del sangue

proveniente dagli arti superiori e dal capo.

Durante l'*espirazione*, l'afflusso verso il torace rallenta, l'innalzamento del diaframma e la riduzione della pressione intraddominale comportano un aumento del deflusso di sangue venoso dagli arti inferiori.

Il flusso a livello degli arti inferiori assume un andamento discontinuo e fasico con gli atti del respiro.

Il sistema venoso presenta un'ottima *capacità*: si comporta infatti come un serbatoio dinamico, contenendo circa il 75-80% del volume circolante. La capacità venosa dipende dalla *distensibilità* e dalla *collassabilità* dei vasi. In un sistema a bassa pressione, la circonferenza del vaso è di forma ellittica; l'aumento di volume comporta il passaggio dalla forma ellittica a quella circolare senza particolari aumenti di pressione (per es. un incremento della pressione trasmurale da 0 a 15 mmHg comporta un aumento di volume di circa il 250%).

## Respirazione

---

La principale funzione dell'apparato respiratorio è quella di garantire gli scambi dei gas, ossigeno e anidride carbonica tra il compartimento alveolare e il sangue.

### Diffusione dei gas

La diffusione dei gas si realizza per la combinazione di due meccanismi: il flusso di sangue a livello polmonare (garantito dalla gittata cardiaca dal ventricolo destro) e la ventilazione polmonare.

L'ossigeno e l'anidride carbonica diffondono passivamente dagli alveoli verso il sangue per la presenza di un gradiente di pressione: l'ossigeno diffonde dagli alveoli in quanto essi presentano una pressione parziale ( $\text{PaO}_2 = 100 \text{ mmHg}$ ) superiore a quella del sangue venoso in arrivo a livello polmonare ( $\text{PaO}_2 = 40 \text{ mmHg}$  circa), viceversa l'anidride carbonica diffonde dal sangue ( $\text{PaCO}_2 = 46 \text{ mmHg}$ ) agli alveoli ( $\text{PaCO}_2 = 40 \text{ mmHg}$ ) (Fig. 45.16).

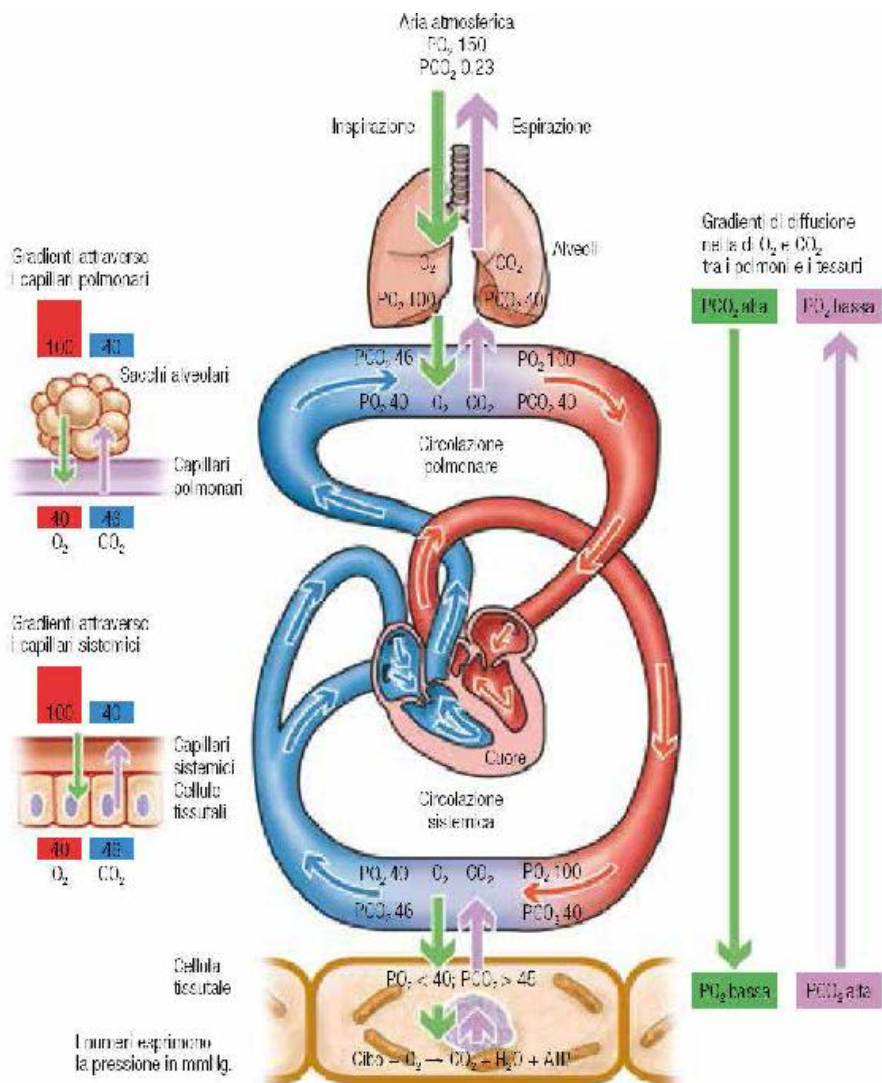


**Fig. 45.16.** Scambio di ossigeno e anidride carbonica attraverso i capillari polmonari e sistemici determinato dai gradienti di pressione parziale.

La superficie totale di scambio rappresentata dalla superficie alveolare e dalla rete capillare è di circa 80-100 m<sup>2</sup>, mentre lo spessore della membrana alveolo-capillare è di 0,3 µm circa.

La  $CO_2$  è circa 24 volte più solubile dell' $O_2$  e diffonde circa 20 volte più velocemente in soluzione, questo spiega perché, nella diffusione all'interno dei tessuti o attraverso membrane cellulari, la  $CO_2$  richiede gradienti pressori minori rispetto all' $O_2$ .

A riposo la perfusione polmonare è di circa 5 L/min, mentre la ventilazione polmonare è di 6 L/min. La diffusione dei gas dipende inoltre da diversi fattori: l'emoglobina, la temperatura e il pH.

## Ventilazione polmonare

La ventilazione polmonare si realizza attraverso le inspirazioni e le espirazioni ritmiche che determinano il riempimento e lo svuotamento polmonare. Il movimento dei polmoni riflette fedelmente quello della gabbia toracica e dipende dai muscoli respiratori.

Una legge fondamentale della respirazione è rappresentata dalla legge di Boyle:

$$P \times V = \text{costante}$$

Durante l'inspirazione i muscoli intercostali esterni si contraggono attivamente, le coste e lo sterno vengono spostati in alto e verso l'esterno (i diametri antero-posteriore e trasverso del torace aumentano), il diaframma si contrae e si abbassa (il diametro verticale del torace aumenta). L'aumento di volume del torace determina, secondo la legge di Boyle, una riduzione delle pressioni a livello toracico e quindi anche una riduzione della pressione alveolare. Inoltre, la pressione intrapleurica ( $-3$  mmHg, considerando  $0$  la pressione atmosferica), che deriva dalla combinazione di due forze (spinta verso l'esterno da parte della parete toracica e ritorno elastico polmonare), viene ridotta ulteriormente a circa  $-5$  o  $-6$  mmHg. La riduzione della pressione intrapleurica si ripercuote sulla pressione alveolare, in inspirazione gli alveoli aumentano di volume riducendo la pressione all'interno di essi (circa  $1;1,5$  mmHg inferiore rispetto a quella atmosferica). Questo meccanismo garantisce il flusso d'aria dall'esterno all'interno dell'alveolo.

Durante l'espirazione, i muscoli inspiratori si rilassano, si riducono i volumi e aumentano le pressioni sia intrapleurica, ritornando a valori di  $-3$  mmHg, sia intralveolare per cui la pressione intralveolare supera la pressione atmosferica di circa  $1-1,5$  mmHg e l'aria esce dagli alveoli. L'espirazione è passiva perché non richiede la contrazione di alcun muscolo.

La compliance polmonare è influenzata da due fattori: l'elasticità del tessuto polmonare (che permette la distensibilità e il ritorno elastico del polmone) e la tensione superficiale a livello degli alveoli polmonari.

La tensione superficiale alveolare esercita una forza diretta verso il centro dell'alveolo ed è descritta dalla legge di Laplace secondo la quale la pressione intralveolare dipende dalla tensione superficiale e dal raggio dell'alveolo. La tensione superficiale è ridotta dai surfactanti che sono molecole tensioattive di natura lipoproteina che riducono quindi la resistenza del polmone all'espansione.

Inoltre, a livello della cavità pleurica il liquido pleurico crea una superficie umida e scivolosa che consente lo scorrimento dei due foglietti pleurici l'uno sull'altro e l'adesione fra la parete toracica e il

polmone.

Esso si forma per filtrazione dei capillari della pleura, circa 600-1000 mL/die. La trasudazione e il riassorbimento del liquido pleurico seguono la legge di Starling, dipendendo perciò dalla pressione idrostatica e da quella colloidale-osmotica.

## **Regolazione del pH**

L'apparato respiratorio interviene nella regolazione del pH. Molto importante è la relazione di Henderson-Hasselbach:

$$\text{pH} = \frac{\text{pK} + \log(\text{HCO}_3^-)}{\alpha \text{PaCO}_2}$$

All'eliminazione di CO<sub>2</sub> corrisponde quella di un'equivalente quantità di acido carbonico. L'iperventilazione, per esempio, determina una riduzione della PaCO<sub>2</sub> e un aumento del gradiente di pressione della CO<sub>2</sub> tra sangue venoso e aria alveolare che porta a un aumento dell'eliminazione di CO<sub>2</sub> e un aumento di pH.

## **Lecture suggerite**

Anastasi G, Motta P, Balboni G et al. Trattato di anatomia umana. 4<sup>a</sup> ed. Milano: Edi-ermes; 2015.

Cronenwett JL, Wayne Johnston K. Rutherford's vascular surgery. 8<sup>th</sup> ed. Elsevier; 2014.

Grassi F, Negrini D, Porro CA et al. Fisiologia umana. Vermezzo (MI): Poletto Editore; 2015.

Moore WS. Vascular and endovascular surgery. 7<sup>th</sup> ed. Elsevier Saunders; 2006.

Netter FH. Atlante di anatomia umana. Milano: Edra-Masson; 2014.

Silverthorn DU. Fisiologia umana. Un approccio integrato. Torino: Pearson Education Italia; 2013.

Standring S (a cura di). Anatomia del Gray - Le basi anatomiche per la pratica clinica. Milano: Elsevier-Masson; 2009.



# Diagnostica specialistica

B. Gossetti, O. Martinelli

La valutazione del paziente affetto da patologie vascolari si basa preliminarmente su un'accurata anamnesi e un attento esame obiettivo che potranno suggerire la necessità o meno di ulteriori indagini e guideranno la scelta dell'iter diagnostico strumentale più idoneo. La combinazione dei dati clinico-anamnestici e dei risultati delle indagini strumentali permetteranno non soltanto di identificare la presenza di una malattia vascolare ma di valutarne la gravità, l'estensione e l'eventuale distribuzione polidistrettuale fornendo al tempo stesso gli elementi decisionali per il programma terapeutico più appropriato. I requisiti ideali delle metodiche di indagine strumentale vascolare dovrebbero essere: la disponibilità delle apparecchiature, la semplicità di esecuzione, la minore invasività possibile, l'attendibilità e la riproducibilità dei dati forniti, la ripetibilità degli esami senza implicazioni cliniche nell'ambito di eventuali protocolli di sorveglianza e, possibilmente, il basso costo. Attualmente sono disponibili numerose indagini strumentali che rispondono in misura maggiore o minore a questi criteri.

In questo capitolo verranno descritti gli esami impiegati nella pratica clinica e la relativa utilità nell'ambito della diagnosi delle patologie vascolari e del follow-up dei pazienti trattati.

### Radiografia diretta (Rx)

La Rx è in grado di evidenziare gran parte delle calcificazioni presenti nella parete dei vasi esplorati e di fornire informazioni sullo scheletro metallico delle endoprotesi o degli stent, posizionati in corso di procedure endovascolari, e sulla loro integrità (fratture, rotture). È

un'indagine semplice e facilmente eseguibile, a basso costo, con modesta esposizione a radiazioni ionizzanti. Informazioni sulla migrazione della protesi possono essere dedotte indirettamente valutando la posizione della protesi in rapporto ai corpi vertebrali e al numero delle maglie di sovrapposizione tra le diverse parti dell'endoprotesi stessa (corpo principale, branche, cuffie).

## Tomografia computerizzata (TC)

Sin dall'introduzione nella pratica clinica, la tomografia computerizzata con (angio-TC) o senza mezzo di contrasto ha significativamente modificato l'approccio diagnostico alla maggior parte delle patologie. Negli anni Novanta, la realizzazione della TC spirale semplice (TC *single-slice*) e della successiva TC multistrato (TC *multislice*) ha permesso l'acquisizione volumetrica delle immagini anatomiche del corpo umano senza "salti" tra uno strato e l'altro riducendo i tempi di acquisizione e fornendo un'eccellente risoluzione spaziale e temporale e una visione panoramica tridimensionale delle strutture vascolari, requisiti fondamentali per gli studi vascolari. Tutto questo ha portato a una sostanziale modifica degli algoritmi diagnostici in ambito vascolare riducendo drasticamente l'impiego a scopo diagnostico dell'angiografia digitale.

L'angio-TC, eseguita con infusione endovenosa di mezzo di contrasto iodato, rappresenta attualmente il gold standard per l'imaging di tutti i vasi arteriosi e venosi. I vantaggi dell'angio-TC sono:

- la rapidità di esecuzione;
- la buona riproducibilità delle immagini;
- l'ampia disponibilità dell'apparecchiatura (anche se non tutte di elevato livello);
- la capacità di fornire immagini di elevata qualità.

L'accuratezza diagnostica è anche correlata all'esecuzione di un esame bi- o trifasico e cioè, all'acquisizione in condizioni di base e senza contrasto, di una seconda acquisizione precoce, durante il passaggio del contrasto nel sistema arterioso, e di un'eventuale terza acquisizione, in fase tardiva, durante il deflusso del bolo nel sistema venoso.

L'angio-TC è oggi ulteriormente migliorata grazie all'evoluzione delle tecnologie di post-processing e ricostruzione dell'immagine che ha raggiunto livelli sofisticati e qualità di immagine eccellenti e ancora superiori a quelli della tecnica tradizionale o con TC spirale. Oggi vengono utilizzati apparecchi *multi-slice* che consentono di ottenere in tempi brevi (per es. 30 secondi) immagini accurate e dettagliate dell'intero addome con ridotti volumi di mezzo di contrasto (80-150

mL). L'immagine viene poi inviata alla stazione per il *work-processing* e rielaborata. La rapidità dell'esecuzione è fondamentale per la riduzione degli artefatti dovuti agli atti del respiro e al movimento del paziente. Un ulteriore vantaggio degli *scanner multi-slice* è quello di ottenere sezioni delle immagini di spessore ancora più sottile e volume ridotto. Questo permette non soltanto un'ulteriore magnificazione dell'immagine, ma anche un notevole miglioramento nella risoluzione della ricostruzione su piani rispetto alla TC spirale tradizionale. Queste qualità, in aggiunta al *post-processing* delle immagini, consentono di eseguire misurazioni molto accurate. La presenza di trombo, di eventuali dissezioni e di placche calcifiche, e la pervietà di vasi collaterali possono essere individuate facilmente. Le principali opzioni di ricostruzione delle immagini sono quelle in *cine-mode*, MPR (MultiPlanar Reformatting), MIP (Maximum Intensity Projection) e ricostruzione virtuale tridimensionale (3D *volume rendering*). Nella modalità *cine-mode*, le sezioni individuali dell'immagine vengono combinate assieme e riprodotte fornendo un'immagine in movimento rotazionale continuo (*movie-like fashion*). Tale riproduzione, essendo interattiva, permette all'operatore di regolare perpendicolarmente alla direzione della sezione (per es. secondo il piano verticale oppure perpendicolare al piano coronale ecc.) la posizione del piano di sezione lungo il quale ottenere il movimento dell'immagine; in aggiunta al movimento in alto e in basso dell'immagine, la rotazione permette di ottenere la miglior visualizzazione per l'interpretazione dell'origine delle branche collaterali e delle tortuosità. Le misurazioni sono paragonabili o anche superiori a quelle ottenibili mediante tecnica angiografica con catetere centimetrato, in quanto la ricostruzione del *post-processing* permette all'operatore di spostare la posizione della linea di mezzo per eseguire tutte le misurazioni desiderate con una sola acquisizione dell'immagine. La tecnica MIP utilizza la densità delle singole unità di volume (cellule o *pixel*) nelle sezioni ricostruite per formare proiezioni bidimensionali delle immagini ricostruite simili a quelle ottenibili mediante tecnica angiografica. La ricostruzione tridimensionale (*volume rendering*) fornisce immagini virtuali del vaso e delle strutture circostanti selezionate, simulando la riproduzione spaziale (Fig. 46.1).



**Fig. 46.1.** Angio-TC *multislice*: ricostruzione tridimensionale *volume rendering* di un'endoprotesi aortica, che evidenzia il buon posizionamento dell'endoprotesi e un endoleak di II tipo.

L'angio-TC rappresenta la metodica principe nella pianificazione terapeutica in relazione all'elevato dettaglio anatomico e alla possibilità di ricostruire immagini volumetriche tridimensionali. Nell'indicazione all'impiego di questa metodica va, tuttavia, tenuto conto che essa comporta l'uso di un mezzo di contrasto iodato con le stesse caratteristiche di quello angiografico e una dose di radiazioni sicuramente non ripetibili a piacere. Il mezzo di contrasto può essere controindicato nei pazienti con insufficienza renale grave per la sua nefrotossicità e nei pazienti con accertata ipersensibilità alle sue componenti, in quanto causa di shock, anche mortale. Un esame angio-TC completo, addome-pelvi, comporta una dose effettiva di radiazioni pari a 500 radiografie dirette del torace (circa 10 milliSievert) incrementando il rischio di mortalità per cancro del polmone o dello stomaco dello 0,08%. Appare, pertanto, evidente che l'impiego dell'angio-TC non possa essere indicato nell'ambito di programmi di screening delle malattie vascolari o per la sorveglianza

di pazienti vasculopatici già trattati, ma vada riservato a casi selezionati per un'adeguata pianificazione terapeutica o come conferma di reperti di indagini diagnostiche non invasive come l'eco-color-Doppler.

## Risonanza magnetica (RM)

Anche la RM può essere effettuata in condizioni di base e dopo somministrazione di mezzo di contrasto (angio-RM).

L'**angio-RM** presenta alcuni vantaggi rispetto all'angio-TC:

- non si avvale dell'uso di mezzo di contrasto iodato;
- assenza di rischio legato all'esposizione a radiazioni ionizzanti;
- minori artefatti legati alla componente metallica della protesi (nitinolo, tantalio);
- eccellente risoluzione nello studio dei tessuti molli.

Inoltre, recenti sviluppi tecnologici, quali la tecnica *fast dynamic scanning*, hanno ridotto i tempi di esecuzione e reso possibile la visualizzazione del contrasto con modalità dinamica. L'eccellente sensibilità delle tecniche in RM nella risoluzione dei tessuti molli è particolarmente utile nell'individuazione dei trombi e del liquido di recente formazione, accumulatosi nei vasi e nelle strutture circostanti, che può essere ben differenziato per la diversa densità del segnale (con tecnica T2) dal trombo di vecchia data (Fig. 46.2). Le immagini possono poi essere processate utilizzando gli stessi programmi e *workstation* usate per il *post-processing* delle immagini ottenute mediante angio-TC. L'interpretazione delle immagini acquisite in angio-RM può essere tuttavia difficoltosa e richiede tempi più lunghi rispetto all'angio-TC. Altri limiti della risonanza sono dovuti ai maggiori costi e alla minore disponibilità sul territorio in particolare di macchinari ad alta qualità ed eccellenti operatori per il *post-processing*. Inoltre, i rischi da contrasto non sono completamente annullati per i pazienti con severa nefropatia in quanto anche il gadolinio ha un effetto nefrotossico. Infine, la risonanza non può essere applicata su vasta scala: i pazienti claustrofobici e quelli con impianti metallici come i pacemaker sono infatti esclusi dalla possibilità di tale indagine. Per questi motivi, sebbene in continuo sviluppo tecnologico e sempre maggior diffusione nella pratica clinica, la RM non è ancora entrata nella routine delle indagini utilizzate in chirurgia vascolare.



**Fig. 46.2.** Angio-RM postoperatoria di controllo (1 anno) effettuata per visualizzare l'impianto di endoprotesi Nellix. All'interno della sacca aneurismatica sono visibili le due endobag e gli stent-graft dell'endoprotesi e il trombo marginale.

## Angiografia

L'angiografia viene eseguita per puntura diretta del vaso per cateterismi selettivi e/o superselettivi con sottrazione digitale delle immagini registrate (Digital Subtractive Angiography, DSA). La DSA trova controindicazioni assolute in pazienti con allergia accertata al mezzo di contrasto e, relative, in soggetti con insufficienza renale grave e non è poi del tutto scevra da alcune complicanze nel punto di puntura o a distanza nei vasi raggiunti da guide e cateteri (pseudoaneurismi, fistole artero-venose, dissezioni, trombosi, embolizzazioni distali, rottura parietale, ematoma intramurale). Tali complicanze sono "inaccettabili" per un esame meramente diagnostico e ne limitano fortemente l'impiego, anche perché, in quanto invasiva, risulta scarsamente accettata dal paziente. Il suo impiego risulta comunque indispensabile in tutti quei casi in cui la comparsa di una complicanza sopravvenuta durante un procedimento chirurgico open o un trattamento endovascolare necessiti di un quadro morfologico completo e panoramico dell'albero arterioso del paziente e per poter effettuare nuovi procedimenti endovascolari.

## Indagini a ultrasuoni

Le indagini con ultrasuoni rappresentano la modalità diagnostica più impiegata in tutte le branche della medicina e trovano ampio spazio nello screening, nella valutazione terapeutica e nella sorveglianza di tutte le patologie vascolari, rappresentando in molti casi una valida alternativa a metodiche diagnostiche più invasive.

Gli ultrasuoni sono acustiche, con frequenza  $> 20$  kHz, non percepibili dall'orecchio umano. In ecografia, la generazione e la ricezione degli ultrasuoni avviene attraverso i cristalli piezoelettrici di un trasduttore che, eccitati da un impulso elettrico, sono in grado di convertire le oscillazioni elettriche in vibrazioni meccaniche ad alta frequenza che formano il fascio di ultrasuoni analogamente a quanto avviene per un altoparlante; successivamente, con un processo inverso, il trasduttore riconverte gli ultrasuoni riflessi, chiamati echi, in oscillazioni elettriche che costituiscono segnali registrabili, analogamente a quanto avviene per un microfono. I trasduttori delle diverse sonde ecografiche possono avere un'elevata frequenza di emissione ( $> 10$  MHz) a cui corrisponde un potere di risoluzione estremamente elevato, ma una scarsa capacità di penetrazione attraverso i tessuti; al contrario, le sonde a bassa frequenza (2-3 MHz) hanno un potere di risoluzione molto più contenuto, ma permettono di insonorizzare vasi e strutture profonde.

La possibilità di valutare il flusso ematico all'interno di un vaso è legata a un altro fenomeno fisico conosciuto come **effetto Doppler** per il quale se un corpo in movimento (per es. un'emazia) viene "colpito" da un fascio di ultrasuoni, la frequenza del fascio riflesso dalla particella è diversa da quella del fascio che l'ha colpita ed è proporzionale alla velocità del corpo in movimento, consentendo la misurazione della velocità del flusso ematico.

Nell'ambito degli apparecchi a ultrasuoni possiamo distinguere quelli a onda continua (Continuous Wave Doppler, CW Doppler) e quelli a onda pulsata (Pulsed Wave Doppler, PW Doppler).

Il Doppler a onda continua permette soltanto l'analisi acustica del segnale Doppler e la relativa graficazione di un tracciato analogico di tale segnale corrispondente alla velocità media istantanea del flusso ematico in una sezione di vaso attraversata dal fascio di ultrasuoni. Tale apparecchiatura trova attualmente indicazione per:

- valutare la presenza di un flusso nei vasi periferici;
- un'orientativa rilevazione di una stenosi, occlusione o comunicazioni artero-venose;
- la misurazione dell'indice pressorio caviglia/braccio (Ankle-Brachial Index, ABI) che è dato dal rapporto tra la pressione arteriosa a livello delle arterie tibiale posteriore e pedidia e quella a livello omerale che in condizioni normali deve essere  $\geq 1$ .



Tale indagine non consente, tuttavia, la visualizzazione diretta dei vasi.

Questo limite tecnico è stato superato dalla realizzazione di sistemi duplex, eco-color-Doppler che, mediante l'impiego del Doppler pulsato, permettono la simultanea visualizzazione ecografica dei vasi e la rilevazione della direzione e delle velocità di flusso ematico sulla base del corrispondente segnale di flusso ematico in colore o Doppler (Fig. 46.3). Questi sistemi sono stati ulteriormente integrati con la modalità power-Doppler, che rileva l'intensità del segnale Doppler corrispondente al numero di emazie in movimento in corrispondenza del segmento vasale esaminato.

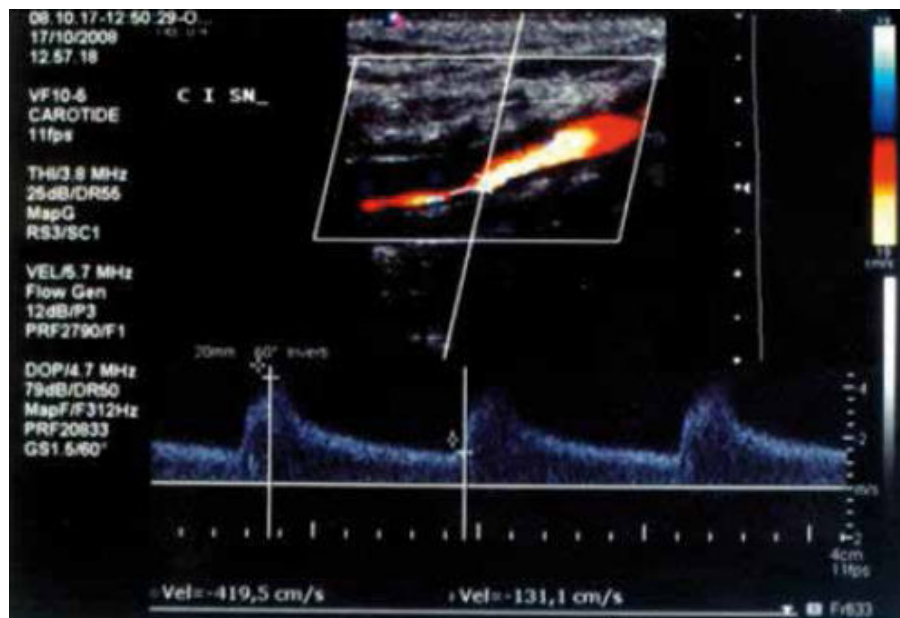


**Fig. 46.3.** Immagine eco-color-Doppler di una placca ateromasica anecogena, vulnerabile, determinante una stenosi > 90% della carotide interna sinistra.

Una più recente evoluzione tecnologica delle apparecchiature ultrasonografiche ha portato alla realizzazione del 3D, che permette la ricostruzione computerizzata di immagini ecografiche multiplanari, tridimensionali; aggiungendo una quarta dimensione rappresentata dal “tempo” alle ricostruzioni ecografiche tridimensionali è possibile realizzare veri e propri video-clip tridimensionali nell’ambito del 4D imaging (Fig. 46.4).



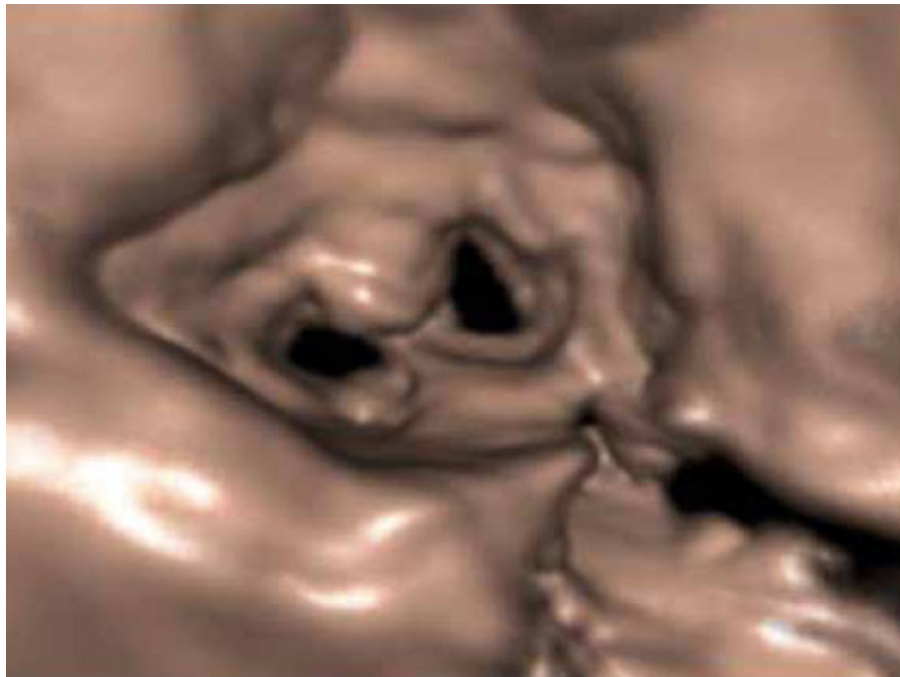


**Fig. 46.4.** Immagine eco-color-Doppler 3D, che evidenzia l'aorta addominale sottorenale e il tratto iniziale di un'endoprotesi biforcata, impiantata al suo interno, subito al di sotto dell'arteria renale sinistra: controllo postoperatorio a 2 anni di un paziente con aneurisma dell'aorta addominale.

Attualmente l'eco-color-Doppler è stato ulteriormente sensibilizzato grazie all'impiego degli amplificatori del segnale ecografico rappresentati da microbolle gassose che, somministrate per via endovenosa hanno proprietà acustiche che permettono di amplificare significativamente il segnale ultrasonografico riflesso. Gli amplificatori ecografici trovano attualmente indicazione per lo studio di quei distretti arteriosi più difficilmente accessibili allo studio con ultrasuoni come il circolo intracranico, per la rilevazione di un basso flusso residuo nel contesto di un materiale trombotico occupante gran parte di un lume vasale (per es. nella trombosi portale) e per la diagnosi degli *endoleaks*, cioè rifornimenti ematici di una sacca aneurismatica residua dopo esclusione endovascolare di un aneurisma dell'aorta addominale e/o degli assi ilici.

Gli eco-amplificatori sono anche utilizzati per lo studio del microcircolo (vasi  $< 100\ \mu\text{m}$ ) in presenza di fenomeni di neoangiogenesi e/o flogosi delle placche ateromasiche instabili e di perfusione tissutale nei casi di neoplasie, di ischemia e malattie infiammatorie dell'intestino.

Introdotta circa 15 anni fa, l'ultrasonografia intravascolare (IntraVascular UltraSounds, **IVUS**) utilizza sonde endocavitarie da 20 a 40 MHz che forniscono immagini circolari di una sezione del vaso. Con questa metodica, è possibile ottenere immagini su scala di grigio derivanti dall'analisi dell'ampiezza o intensità degli echi di ritorno degli ultrasuoni emanati da un trasduttore endovascolare. L'IVUS permette di avere un'immagine di area trasversa dei vasi sanguigni in tempo reale ad alta risoluzione fornendo importanti informazioni sulle caratteristiche della superficie interna del vaso e delle eventuali lesioni endoluminali. Questo rende ragione della particolare utilità di tale indagine per lo studio delle placche sebbene la presenza di calcio possa ostacolare la visualizzazione delle componenti della placca collocate più esternamente a esso. Appare evidente la possibile utilità di questa metodica per lo studio della biologia dell'aterosclerosi e della restenosi. L'IVUS-VH ne rappresenta un'ulteriore evoluzione tecnologica. A differenza dell'IVUS che utilizza solo l'intensità degli echi per rappresentare una scala di grigi, l'IVUS-VH sfrutta anche la frequenza degli echi riflessi permettendo una migliore definizione del tessuto contenuto nella placca. Tale indagine rappresenta attualmente una delle tecniche di imaging con maggiori potenzialità nell'ambito dello studio *in vivo* della placca vulnerabile.

Altre indicazioni all'impiego dell'IVUS sono:

- la valutazione delle zone di *sealing* più adeguate e la misurazione intraoperatoria dei diametri e delle lunghezze dei vasi per il posizionamento di endoprotesi con una significativa riduzione della quantità di mezzo di contrasto necessario durante queste procedure e l'immediato controllo del risultato;
- l'identificazione delle caratteristiche di parete di un vaso per la scelta della più idonea procedura di stenting o di angioplastica (PTA) per stenosi di carotidi, arterie renali e arterie periferiche degli arti inferiori in relazione alla rigidità e alle calcificazioni parietali;
- l'identificazione delle lesioni intimali di ingresso e di uscita di una dissezione vasale e la sua estensione.

## Tomografia a coerenza ottica

La tomografia a coerenza ottica (Optical Coherence Tomography, OCT) rappresenta un'altra metodica per lo studio intravasale; utilizza una guida molto piccola (0,017 pollici) contenente fibre ottiche e misura l'intensità delle onde ottiche riflesse trasformandole in un'immagine tomografica bidimensionale ad alta risoluzione.

Inizialmente è stata utilizzata per lo studio dei tessuti trasparenti dell'occhio a causa della ridotta capacità di penetrazione delle onde ottiche impiegate. Il successivo utilizzo di luce a lunghezza d'onda maggiore con aumentata penetranza ha permesso di ampliare il suo impiego anche a tessuti non trasparenti. Tra tutte le tecniche di imaging, l'OCT ha la più alta risoluzione spaziale che va da 4 a 20  $\mu\text{m}$  (12) che, unita all'elevata risoluzione temporale per l'ottima frequenza di acquisizione dati (4-8 frame al secondo), permette una diagnostica real-time molto accurata, che non è limitata dalla presenza di calcio nelle placche per la valutazione di tutte le componenti di essa. L'OCT ha la capacità di visualizzare lo spessore della tonaca intima in maniera molto più accurata rispetto all'IVUS, con una più precisa delimitazione tra l'intima e la placca.

## Pletismografia

Il termine pletismografia indica una metodica che registra le modificazioni di volume di un *organo*, o di una parte del corpo, indotta da variazioni del rispettivo contenuto di *sangue*. Esistono vari tipi di pletismografia: ad aria, ad acqua, a impedenza, a *strain gauge*, a luce riflessa e la fotopletismografia. In particolare, la pletismografia a *strain gauge* è in grado di misurare le resistenze venose, i volumi e i tempi di svuotamento e riempimento del circolo venoso e la pompa muscolare dopo esercizio fisico. Effettuando misurazioni in posizioni diverse e con diverse manovre, si possono valutare i seguenti parametri:

- il deflusso venoso (rallentato se è presente un'occlusione venosa);
- il reflusso venoso totale (grado di incontinenza valvolare);
- l'efficacia della pompa muscolo-venosa del polpaccio (grado di svuotamento venoso durante l'esercizio muscolare e velocità di riempimento venoso dopo la fine dell'esercizio).

Queste misurazioni si possono effettuare sia in condizioni di base (per la valutazione della funzionalità venosa globale), sia con esclusione delle vene superficiali mediante lacci (per la valutazione separata delle vene superficiali e profonde). Purtroppo tutti i dati sono solo quanti-qualitativi e misurano modificazioni globali di un arto o di un suo segmento, senza permettere di identificare precisamente la sede e l'entità delle lesioni.

In ambito arterioso, la pletismografia viene utilizzata come metodica complementare e integrativa nello studio delle arteriopatie sia funzionali (malattia di Raynaud, acrocianosi) sia organiche, per la sua possibilità di evidenziare in fase precoce una condizione di rigidità o di spasmo arteriolo-capillare.

Questa metodica consente, infatti, di gratificare il flusso sanguigno periferico, evidenziato dal susseguirsi di onde sfimiche con una branca ascendente rapida, un apice più o meno arrotondato e una branca discendente, spesso dicrota e lenta. Le modificazioni morfologiche di tali onde variano in base al tono parietale e alla presenza di ostruzioni endoluminali a monte.

## Capillaroscopia

È una metodica di indagine non invasiva che consente lo studio in tempo reale delle caratteristiche morfologiche e funzionali del microcircolo. Tale studio viene effettuato prevalentemente a livello della cute periungueale poiché in quest'area cutanea l'asse maggiore dei capillari è parallelo rispetto alla superficie cutanea e quindi migliora il loro studio morfologico, oltre a essere facilmente visualizzabile.

L'esame viene eseguito con il paziente in posizione seduta o distesa, con il palmo della mano appoggiato sul piano di osservazione. Sulla cute periungueale si applica una goccia di olio di cedro, indispensabile per garantire le migliori condizioni di visibilità della rete microvasale cutanea. In condizioni normali, i capillari hanno un calibro uniforme e un aspetto pressoché rettilineo, mentre, in condizioni patologiche, assumono un aspetto tortuoso e irregolare e nel loro *lume* mostrano ingorgo di *sangue* e frammentazione della corrente sanguigna. La capillaroscopia della plica ungueale è indicata come indagine di screening in tutti i pazienti con fenomeno di Raynaud. La capillaroscopia fornisce elementi patognomonici per la valutazione del microcircolo in caso di sclerodermia, *lupus* eritematoso, *dermatomiosite* e *sclerodermia*. In corso di un esame capillaroscopico andranno valutati parametri morfologici dei vasi (visibilità e morfologia delle anse capillari, ectasie e microaneurismi, megacapillari, aree avascolari, microemorragie, neoangiogenesi) e parametri funzionali (flusso continuo o nastriforme, flusso granuloso o con microaggregati, flusso intermittente).

## Tensiometria transcutanea di O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>

Un danno ischemico tissutale determina l'accumulo dei cataboliti acidi con riduzione della pressione parziale di ossigeno e l'incremento di quella dell'anidride carbonica. È possibile rilevare e misurare tali pressioni parziali utilizzando un trasduttore applicato direttamente sulla zona cutanea da esaminare, dopo averlo precedentemente riscaldato e tarato a 44 °C, per un tempo di circa 20 minuti. Questa

metodica, dunque, fornisce informazioni su:

- danno tissutale conseguente a ischemia acuta e cronica di un arto;
- gravità della microangiopatia diabetica e della malattia di Raynaud;
- recupero del metabolismo tissutale dopo trattamenti chirurgici open o endovascolari o dopo cicli di terapia farmacologica;
- livello di amputazione di un arto;
- possibilità di guarigione delle ulcere cutanee delle estremità.

Valori di  $TcPO_2$  inferiori a 20 hanno un valore prognostico negativo per la buona riuscita di una rivascolarizzazione arteriosa chirurgica al di sotto del ginocchio.

## Indicazioni

### Vasi epiaortici

L'eco-color-Doppler rappresenta attualmente il gold standard per lo studio dei vasi cerebro-afferenti e consente un'accurata valutazione del calibro, del decorso e delle caratteristiche di parete dei vasi carotidei nell'ambito della diagnosi di *kinking* o di *coiling*, di placche ateromasiche, di aneurisma, di alterazioni morfologiche della parete vasale conseguenti a dissezione o arteriti. Le scansioni longitudinali B-mode permettono di misurare il valore medio dello spessore medio-intimale (Intima-Media Thickness, IMT) della carotide comune che è un indice di danno endoteliale precoce.

L'eco-color-Doppler permette un'accurata caratterizzazione morfostrutturale delle placche ateromasiche ed emodinamica delle corrispondenti stenosi, poiché fornisce tutte le informazioni relative alla sede, all'estensione, alle potenzialità emboligene e all'entità della stenosi che sono necessarie per una più accurata selezione dei pazienti da avviare a interventi di rivascolarizzazione carotidea convenzionale o endovascolare. Lo studio eco-color-Doppler consente inoltre di registrare un'inversione permanente o intermittente del flusso arterioso vertebrale secondaria alla presenza di una lesione steno-ostruttiva del segmento prevertebrale della succlavia omolaterale nell'ambito della sindrome da "furto della succlavia".

L'impiego dell'angio-TC *multislice* o dell'angio-RM trova indicazione per una visualizzazione panoramica dei vasi cerebro-afferenti dall'origine al tratto intracranico soprattutto nei casi in cui si debbano acquisire informazioni sulla morfologia e sulle eventuali lesioni dell'origine di essi e/o dell'arco aortico. L'alta risoluzione spaziale di queste due metodiche tomografiche permette, inoltre, un'accurata diagnosi di lesioni aneurismatiche o steno-occlusive dei vasi

intracranici e di trombosi dei seni venosi.

Lo studio TC o RM permette, infine, di rilevare la presenza di lesioni ischemiche o emorragiche del parenchima cerebrale.

### **Circolo intracranico**

Il Doppler transcranico (DTC) e l'eco-color-Doppler transcranico (ECDT) (Fig. 46.5) sono metodiche non invasive per la valutazione ultrasonografica del distretto arterioso e venoso intracranico nell'ambito dello studio di numerose patologie cerebro-vascolari. Tali indagini permettono, infatti, la visualizzazione e una diretta determinazione dei parametri e della direzione del flusso ematico a livello dei principali vasi cerebrali per la diagnosi di:

- lesioni steno-ostruttive delle arterie intracraniche; in particolare l'ECDT, eventualmente sensibilizzato con gli amplificatori del segnale ecografico, consente con una correzione dell'angolo di insonorizzazione dei vasi un'attendibile rilevazione di stenosi emodinamicamente significative ( $> 70\%$ );
- parenchima e perfusione cerebrale delle ripercussioni delle lesioni steno-ostruttive del tratto extracranico dei vasi cerebro-afferenti e di drenaggio venoso;
- circoli di compenso attraverso le arterie del poligono di Willis e l'arteria oftalmica;
- sindromi da emodiversione (furto della succlavia) e da iperperfusione cerebrale;
- vasospasmo postemorragia subaracnoidea;
- morte cerebrale.



**Fig. 46.5.** Eco-color-Doppler transcranico che evidenzia tutto il poligono di Willis con metodica power.

Il DTC può, infine, essere impiegato per la rilevazione in tempo reale del passaggio di microemboli cerebrali a partenza da lesioni dei vasi cerebro-afferenti, dell'arco aortico, delle cavità cardiache.

### **Studio del distretto aorto-iliaco e dei vasi viscerali**

Un esame eco-color-Doppler dell'aorta toracica è reso impossibile dall'impedenza acustica dovuta all'aria dei polmoni. Tuttavia, l'ecocardiogramma trans-toracico e, soprattutto, l'ecocardiogramma transesofageo permettono una valutazione dei diametri, delle caratteristiche morfologiche della parete dell'aorta toracica e dell'origine dei vasi dall'arco aortico. In particolare, l'ecocardiogramma transesofageo e l'IVUS possono essere utilizzati per l'identificazione della lesione intimale in caso di dissezioni, per la valutazione dell'esatta sede di ancoraggio prossimale di un'endoprotesi in relazione all'origine dei vasi epiaortici e, infine, nell'ambito del controllo di tale procedura per un'identificazione quanto più tempestiva possibile di endoleak.

L'angio-TC rappresenta ancora oggi il gold standard per lo studio dell'aorta toracica, sia in condizioni d'urgenza, sia in elezione. Essa,

infatti, consente non solo la diagnosi e la caratterizzazione in termini morfometrici della patologia aneurismatica di questo distretto, ma permette un'accurata rilevazione e classificazione della dissezione aortica sia spontanea sia post-traumatica. Tale indagine fornisce informazioni fondamentali per il planning terapeutico in base al possibile coinvolgimento da parte della patologia dissecativa dei vasi epiaortici o dei vasi viscerali, alle caratteristiche del falso lume e del lume vero e alla rilevazione di una dilatazione aneurismatica subavventiziale e dei suoi eventuali segni di fissurazione. L'impiego della RM viene usualmente riservato a casi subacuti o di elezione di intolleranza assoluta al mdc iodato o a quando si voglia ridurre il rischio di radiazioni e il potenziale danno renale dell'angio-TC nell'ambito di programmi di sorveglianza di pazienti non trattati o già sottoposti a interventi chirurgici e/o endovascolari.

Per quanto attiene lo studio dell'aorta addominale e dei vasi iliaci, tutte le indagini ecografiche permettono di valutarne decorso, i diametri e la morfologia di parete vasale, per evidenziare eventuali alterazioni parietali di tipo displasico o ateromasico o apposizioni trombotiche parietali. Lo studio con ultrasuoni permette, inoltre, di identificare eventuali flap intimali o dissezioni identificabili, eventualmente associate a un aneurisma subavventiziale.

L'eco-color-Doppler rappresenta, pertanto, l'indagine di prima scelta per lo screening dei pazienti con sospetta patologia dei vasi intraddominali e per il monitoraggio degli aneurismi di piccole dimensioni, in quanto consente di valutarne la crescita e l'eventuale rischio di rottura.

Le indagini eco-color-Doppler e il power-Doppler consentono, inoltre, di identificare la presenza di stenosi o occlusioni vasali.

L'accuratezza diagnostica delle indagini ultrasonografiche non esclude la necessità di una conferma e di un approfondimento diagnostico mediante angio-TC o angio-RM nei casi in cui vi sia indicazione di rivascolarizzazione chirurgica o endoluminale di tale distretto. L'angio-TC in particolare grazie anche alle ricostruzioni MPR permette di acquisire tutte le informazioni relative alla morfologia dell'aorta e degli assi iliaci, delle sedi di lacerazione intimale di una dissezione; rende inoltre possibile un'adequata valutazione della sacca e del colletto di un aneurisma e dei suoi rapporti con vasi viscerali e lombari per una scelta mirata e un accurato planning delle procedure da attuare.

L'angio-TC viene impiegata in condizioni di emergenza per rottura di un aneurisma dell'aorta addominale o degli assi iliaci. Tuttavia nei casi di instabilità emodinamica del paziente, gli esami a ultrasuoni (eco-FAST o eco-color-Doppler) possono fornire una diagnosi immediata, seppur orientativa di aneurisma dell'aorta addominale e/o



di sangue libero in addome, per poter trattare il paziente senza ulteriori indagini diagnostiche.

Per quanto attiene lo studio dei rami viscerali dell'aorta, l'eco-color-Doppler permette di evidenziare sia una patologia steno-ostruttiva, sia la dilatazione aneurismatica del tripode celiaco, dell'arteria mesenterica superiore, dell'arteria mesenterica inferiore e delle arterie renali.

Lo studio mediante ultrasuoni ha un ruolo importante anche nell'ambito dello screening della patologia steno-ostruttiva o aneurismatica delle arterie viscerali permettendo anche un'orientativa distinzione tra un aneurisma vero e uno pseudoaneurisma, anche se tali reperti necessitano di una successiva conferma con angio-TC o angio-RM, che forniscono importanti elementi sulle dimensioni, sulla morfologia e sull'estensione degli aneurismi viscerali e per la caratterizzazione in termini morfologici ed emodinamici delle stenosi di questo distretto.

## **Arterie degli arti**

L'impiego del CW Doppler e dell'eco-color-Doppler trova una specifica indicazione nello studio delle arterie degli arti per la diagnosi di stenosi, occlusioni e aneurismi su base aterosclerotica, displasica, infiammatoria (arteriti o tromboangioiti) o dissecativa. Lo studio con eco-color-Doppler permette, infatti, di acquisire tutte le informazioni relative alla sede, alla morfologia e all'emodinamicità delle lesioni vasali e alle dimensioni di un aneurisma.

Nel sospetto di una sindrome da compressione estrinseca di un vaso (succlavie nel caso della sindrome dello stretto toracico superiore, poplitea nel caso di entrapment popliteo), lo studio eco-color-Doppler dei vasi degli arti superiori deve essere eseguito in condizioni basali e durante l'esecuzione di manovre dinamiche per slatentizzare la compressione estrinseca del fascio vascolo-nervoso.

L'eco-color-Doppler permette anche lo studio delle arterie per il confezionamento degli accessi vascolari per emodialisi e il loro successivo controllo durante il follow-up.

L'eco-color-Doppler e il power-Doppler forniscono, infatti, accurate informazioni sul grado di una stenosi, differenziando una lesione preocclusiva dalla completa ostruzione vasale, anche grazie all'impiego di sonde ad alta frequenza fino a 13-15 MHz e degli amplificatori del segnale ecografico.

L'angio-TC e l'angio-RM permettono di ottenere una visualizzazione "panoramica" dell'intero albero arterioso periferico fornendo importanti informazioni anatomiche ed emodinamiche delle lesioni steno-ostruttive o aneurismatiche di tali vasi. L'angio-TC trova, inoltre, una specifica applicazione per la diagnosi dei traumi vascolari.

## **Vene degli arti**

L'eco-color-Doppler è attualmente l'indagine di prima scelta per lo studio delle vene degli arti e del distretto iliaco-cavale e permette di valutare i diametri, la morfologia della parete venosa, la motilità e conformazione delle strutture valvolari, e di identificare la presenza di un trombo endoluminale determinando l'estensione prossimale e distale, i rapporti con la parete venosa e l'epoca di insorgenza di esso sulla base della sua ecogenicità. All'esame B-mode, le vene appaiono non pulsanti e subiscono variazioni di calibro in relazione alle escursioni diaframmatiche o di posizione del paziente; quando pervie, esse collabiscono in seguito alla compressione con la sonda ecografica (Compression UltraSound, CUS). In presenza di un'insufficienza venosa degli arti inferiori, l'analisi in colore e con il Doppler PW, consente di registrare un reflusso di cui devono essere valutate la sede, l'estensione e l'entità fornendo un mappaggio delle vene incontinenti e la visualizzazione di eventuali anomalie anatomiche del sistema venoso profondo e superficiale per la scelta del trattamento più idoneo. L'angio-TC o l'angio-RM sono impiegate per lo studio dettagliato delle vene iliache, delle vene cave, del circolo venoso pelvico, delle angio-displasie. Tali tecniche sono indicate, inoltre, per lo studio del circolo polmonare nel sospetto di malattia tromboembolica venosa.

## **Follow-up dei pazienti trattati**

Le indagini ultrasonografiche (eco-color/power-Doppler, Doppler/eco-color-Doppler transcranico) rappresentano le metodiche di prima scelta nel follow-up dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica o endovascolare, in quanto forniscono attendibili informazioni riguardanti la pervietà dei vasi rivascolarizzati e l'eventuale comparsa di dilatazione o stenosi della protesi e dei vasi a monte e a valle, di lesioni stenosanti o ectasianti perianastomotiche e di raccolte periprotetiche (anche legate a infezioni) o di pseudoaneurismi. L'impiego delle tecniche di imaging tomografico (TC o RM con e senza mdc) trova specifica indicazione come conferma dei dati ultrasonografici e ulteriore approfondimento diagnostico nei casi in cui si configuri la necessità di un reintervento. Lo studio eco-color-Doppler con e senza amplificatori del segnale ecografico ed eventualmente associato a periodici esami Rx rappresenta una valida alternativa all'angio-TC spirale o all'angio-RM per sorveglianza dei pazienti sottoposti a trattamento endovascolare (EndoVascular Aortic Repair, EVAR), al fine di valutare il corretto posizionamento e l'integrità dell'endoprotesi, le variazioni delle dimensioni e della

morfologia della sacca aneurismatica residua e l'eventuale endoleak. L'angiografia viene attualmente utilizzata prevalentemente per lo studio intraoperatorio dei vasi distretti vascolari nell'ambito di procedure di endovascolari e ai sempre più rari casi in cui le tecniche di imaging tomografico attualmente disponibili non abbiano fornito sufficienti informazioni per la valutazione di distretti periferici a bassa perfusione o per la tipizzazione degli endoleak dopo impianto di endoprotesi aortica o iliaca.

### **Lettere suggerite**

- AbuRahma AF, Abu-Halimah S, Bensenhaver J et al. Optimal carotid duplex velocity criteria for defining the severity of carotid in-stent stenosis. *J Vasc Surg* 2009;49(1):A1-A38.
- Antignani PL, Benedetti-Valentini F, Aluigi L et al. Diagnosis of vascular diseases. Ultrasound investigations – Guidelines. *Int Angiol*. 2012 Oct;31(5 Suppl 1):1-77.
- Beales L, Wolstenhulme S, Evans JA et al. Reproducibility of ultrasound measurement of the abdominal aorta. *Br J Surg* 2011;98(11):1517-22.
- Böge G, Laroche JP, Alric P et al. Role of duplex ultrasound for lower limb artery, abdominal aorta, and carotid artery surgery follow-up. *J Mal Vasc* 2011 Jun;36(3):155-68.
- Collins R, Burch J, Cranny G et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *BMJ* 2007;16:1257-73.
- Hartshorne TC, McCollum CN, Earnshaw JJ et al. Ultrasound measurement of aortic diameter in a national screening programme. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42(2):195-9.
- Hartung MP, Grist TM, François CJ. Magnetic resonance angiography: current status and future directions. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011 Mar 9;13:19.
- Jones MR, Attizzani GF, Given CA 2nd et al. Intravascular frequency-domain optical coherence tomography assessment of atherosclerosis and stent-vessel interactions in human carotid arteries. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012 Sep;33(8):1494-501.
- Martinelli O, Benedetti Valentini F. Transcranial Doppler: value in clinical practice. *Int Angiol*. 2009 Aug;28(4):249-53.
- Maurel B, Hertault A, Sobocinski J et al. Techniques to reduce radiation and contrast volume during EVAR. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2014 Apr;55(2 Suppl 1):123-31.
- Mitchell EL, Moneta GL. Mesenteric Duplex scanning. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2006;18:175-83.
- Moore CL, Copel JA. Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med* 2011;364:749-75.
- Rubin GD, Leipsic J, Joseph Schoepf U et al. CT angiography after 20 years: a transformation in cardiovascular disease characterization continues to advance. *Radiology*. 2014 Jun;271(3):633-52.
- Strandness DE Jr. Screening for carotid disease and surveillance for carotid restenosis. *Semin Vasc Surg* 2001 Sep;14(3):200-5.
- Wilson SR, Greenbaum LD, Goldberg BB. Contrast-enhanced ultrasound: what is the evidence and what are the obstacles. *AJR* 2009;193(1):55-60.

## Capitolo 47

# Elementi di procedure chirurgiche

F. Speciale, E. Sbarigia, W. Mansour, P. Sirignano, F. Alamanni, L. Cavallotti, G. Tamagnini

### Tecniche in chirurgia vascolare tradizionale

F. Speciale, E. Sbarigia, W. Mansour, P. Sirignano

La chirurgia vascolare è una chirurgia giovane, che vede la luce negli anni Cinquanta del secolo scorso, ma è anche una disciplina che, in pochi anni di vita, ha subito una rapida e, a volte, tumultuosa evoluzione.

In chirurgia vascolare, come e forse più che nelle altre discipline chirurgiche, le tecniche di base devono essere conosciute nel dettaglio e applicate con rigore per ottenere risultati soddisfacenti e, ciò che più conta, duraturi.

Per tale motivo, questo capitolo è interamente dedicato alle modalità di isolamento, preparazione e clampaggio dei vasi, all'apertura della parete del vaso, alla sua riparazione e la successiva chiusura e alle tecniche endoluminali di riparazione vascolare.

Le tecniche, chirurgiche ed endovascolari, verranno descritte in linea di principio, nel tentativo di creare un quadro generale, lasciando ai capitoli di riferimento l'approfondimento proprio ai singoli distretti anatomici e alle specifiche situazioni cliniche.

### Isolamento e preparazione dei vasi

L'incisione chirurgica della cute viene generalmente effettuata lungo la proiezione cutanea del vaso soggetto dell'intervento. Il fascio

neurovascolare, solitamente, è avvolto da connettivo lasso, all'interno di uno sdoppiamento della guaina muscolare sottostante. L'incisione di quest'ultima è essenziale per l'isolamento dei vasi; a questo punto, con uno strumento smusso, si procederà alla dissezione dell'arteria (per *via sottoavventiziale*) o della vena. Queste fasi dovranno avvenire nel modo più delicato possibile, per non traumatizzare la parete e per evitare il distacco di frammenti di placca o di materiale trombotico e la conseguente possibilità di embolizzazione distale. Durante la dissezione, vanno riconosciuti e preservati i rami collaterali arteriosi. Tali vasi originano il più delle volte dalla faccia laterale delle arterie, ma è importante valutare anche la presenza di rami che originano dalla parete posteriore (che risulterebbero difficili da controllare una volta effettuata l'arteriotomia). Una volta terminata la dissezione, il vaso deve essere circondato con fettucce elastiche, o con fili di adeguato spessore, per permetterne la mobilizzazione e la trazione. Allo stesso modo, anche i collaterali di grosso calibro non andranno sezionati, salvo che non sia assolutamente indispensabile. Quando necessaria, la sezione dei vasi collaterali andrà eseguita tra legature o, per vasi di grosso calibro, facendo seguire alla sezione la legatura del lume, mediante una sutura continua a soprappiglio. Un aspetto importante è quello riguardante la tecnica della legatura: una legatura troppo vicina al vaso potrebbe causare una stenosi, un moncone troppo lungo, d'altro canto, potrebbe essere l'origine di un processo trombotico.

Le fasi sopra descritte, solitamente, sono relativamente semplici; risulteranno più difficili e indaginose in caso di:

- arteriopatia flogistica; fenomeni di periarterite possono, infatti, conglobare le diverse strutture del fascio vascolo-nervoso rendendo difficile il riconoscimento e l'isolamento delle singole componenti;
- reinterventi, in questi casi sarà la reazione cicatriziale a rendere difficili le manovre chirurgiche.

Come intuibile, la preparazione del vaso va estesa a monte e a valle della zona in cui si effettuerà l'intervento, per tutto il tratto necessario a ottenere un clampaggio efficace e una corretta visualizzazione del campo chirurgico.

Al termine di questa fase preparatoria (ma essenziale), si procederà all'eparinizzazione sistemica e, solo successivamente, al clampaggio dei vasi per evitare il rischio di trombosi del letto vascolare a monte e a valle.

## Clampaggio

L'occlusione temporanea dei vasi su cui effettuare l'intervento ha lo

scopo di escludere gli stessi dal flusso ematico per procedere all'atto chirurgico in un campo operatorio esangue.

L'occlusione del circolo si può ottenere secondo diverse modalità:

- *digitopressione*, in caso di clampaggio transitorio di breve durata o in attesa di un clampaggio più stabile;
- *trazione manuale*, su nastri elastici, fettucce o lacci, passati in precedenza attorno ai vasi;
- *trazione mediante tourniquet*, dispositivo ottenuto passando nastri, lacci o fettucce attorno ai vasi e, successivamente, all'interno di un breve segmento cilindrico di plastica, che viene spinto contro la parete del vaso, sino a occluderla completamente;
- *clamp vascolari*: pinze atraumatiche con chiusura a cremagliera; il clampaggio può essere parziale (tangenziale) o totale; il clampaggio tangenziale, applicabile generalmente a vasi di grosso calibro, permette di mantenere un flusso residuo;
- *cateteri a palloncino*, gonfiati all'interno del lume, permettono di occludere temporaneamente il vaso; sono molto utili in caso di vasi particolarmente delicati, come quelli sottoposti a endarterectomia.

## Arteriotomia

Trasversale o longitudinale, va sempre iniziata a metà del taglio che si intende eseguire. La parete deve essere incisa, a tutto spessore, con un bisturi lanceolato, dosando la forza per evitare di ledere la parete controlaterale. L'incisione così ottenuta deve essere prolungata nei due sensi con forbici angolate (forbici di Potts). Questa procedura consente di ottenere sempre margini assolutamente netti, i più adatti al confezionamento della successiva sutura.

## Endarterectomia

Ottenuto il controllo del vaso ed effettuata l'arteriotomia, sarà necessario procedere alla rimozione dell'ateroma. La tecnica sfrutta il piano di clivaggio esistente tra gli strati più esterni della tonaca media, in pratica quello seguito dalle dissezioni spontanee. Con pinze atraumatiche e dissectori (spatole) si asporta la placca ateromasica lasciando in sede solo gli strati più esterni della tonaca media, la lamina elastica esterna e l'avventizia che, comunque, presentano, nella maggior parte dei casi, caratteristiche strutturali tali da garantire un ottimo contenimento meccanico e la completa riendotelizzazione del vaso, senza necessità di interposizione protesica.

Più in dettaglio, distinguiamo tre diverse soluzioni tecniche.

## Endarterectomia a cielo aperto

Indicata per la terapia di lesioni brevi, permette il trattamento del vaso attraverso la sua diretta visualizzazione. Isolata l'arteria come descritto sopra, si procede con un'arteriotomia longitudinale proseguita prossimalmente e distalmente oltre l'ateroma fino al lume indenne da lesioni. Si individua il corretto piano di clivaggio e si procede con la rimozione dell'ateroma. Qualora al termine della procedura il piano residuo non risultasse perfettamente adeso ai piani esterni, sarà possibile fissarlo con dei punti di ancoraggio (punti di Kunlin) in monofilamento passati dall'interno all'esterno dell'arteria e legati all'esterno. A questo punto, si procede all'attento lavaggio del letto vascolare e alla rimozione di eventuali difetti tecnici e alla sutura, diretta o tramite l'interposizione di patch (Fig. 47.1), come più dettagliatamente descritto in seguito.

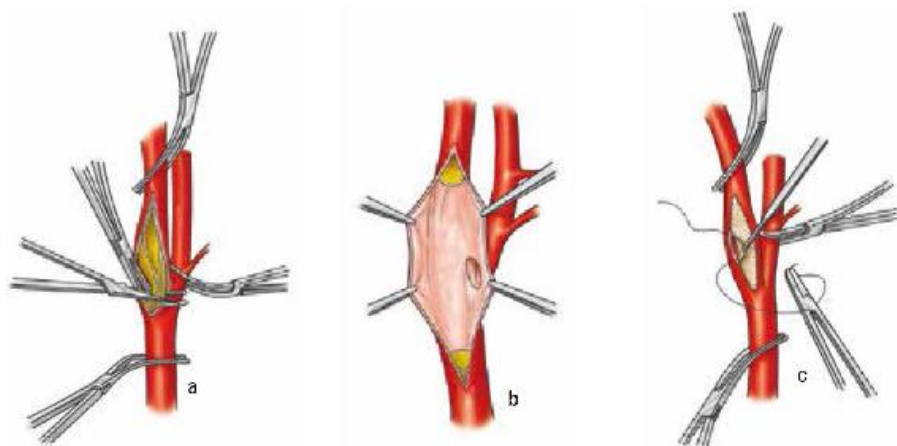


**Fig. 47.1.** Rappresentazione schematica delle fasi di un'endarterectomia a cielo aperto. (a) Arteriotomia longitudinale e visualizzazione del piano di clivaggio; (b) risultato dopo rimozione della lesione ateromatosa; (c) sutura e confezionamento di plastica con patch, si nota il filo di sutura a doppio ago (emicontinue).

## Endarterectomia a cielo semicoperto

Permette di trattare lesioni lunghe, isolando il vaso solo a monte e a valle del tratto ostruito, utilizzando particolari strumenti e senza la necessità di aprire il vaso per tutta la sua lunghezza. Si comincia con l'endarterectomia del distretto a monte e a valle, in seguito il cilindro ateromasico viene sezionato e circondato dall'anello di un dissettore lungo (aterotomo di Vollmar) che viene fatto avanzare sino all'altro capo della lesione. A questo punto, la placca viene sezionata all'altro estremo e rimossa con delle pinze (in pratica, l'ateroma viene sfilato dall'interno del vaso). Il limite principale di questa metodica è dato, ovviamente, dall'impossibilità di controllare direttamente tutto il letto

vascolare sottoposto a trattamento. Il problema, in parte, viene superato grazie all'utilizzo di un controllo angiografico intraprocedurale.

## **Endarterectomia per eversione**

Come la tecnica a cielo aperto, è indicata per lesioni brevi e permette di trattare un vaso sotto osservazione diretta. Brevemente, consiste nella sezione a tutto spessore dell'arteria, nella ricerca del piano di clivaggio e nell'endarterectomia. La particolarità sta nel fatto che la manovra di endarterectomia prevede una simultanea eversione verso l'alto della parete del vaso e trazione verso il basso della placca fino a che non termina o non viene sezionata. Eliminato l'ateroma, si procederà a ricostituire la continuità vasale mediante una sutura diretta.

## **Disostruzione**

Il lume di un vaso può essere acutamente occluso da un embolo, un trombo o da un corpo estraneo. Il ripristino della pervietà si ottiene localizzando la sede dell'occlusione e procedendo a un'embolectomia/trombectomia. L'asportazione del materiale occludente può essere ottenuta:

- aprendo il vaso direttamente nel punto in cui si è verificata l'occlusione (embolectomia/trombectomia diretta);
- preparando un vaso superficiale e di facile accessibilità chirurgica, contiguo o continuo con quello ostruito, e procedendo all'asportazione del materiale occludente attraverso un catetere a palloncino (catetere di Fogarty). Il catetere sarà avanzato nel vaso oltre la sede dell'ostruzione e poi, previo gonfiaggio del palloncino distale, retratto in modo da eliminare il materiale endoluminale (embolectomia/trombectomia indiretta).

## **Sutura**

La corretta sutura vascolare deve rispondere a due requisiti fondamentali: deve infatti risultare emostatica ed evertente.

Le tecniche comunemente usate sono:

- sutura continua, quella più comunemente impiegata;
- sutura a punti staccati, utilizzata per anastomosi circolari termino-terminali su vasi di piccolo calibro o in pazienti particolarmente giovani; questa tecnica permette la crescita dell'anastomosi, contestualmente alla crescita dell'organismo nel quale è contenuta;



- sutura con punti da materassao, resistente ed emostatica, tende però a ridurre il diametro vasale.

La sutura va confezionata con:

- filo a doppio ago, che consente di dividere una sutura continua in due emicontinue, procedendo più rapidamente;
- filo monofilamento, perché meno traumatico nel passaggio rispetto a un filo intrecciato e più resistente;
- dirigendo la punta dell'ago dall'interno verso l'esterno del lume, per evitare il distacco dell'intima dagli altri strati della parete, soprattutto nei vasi fortemente calcifici e posti in direzione distale rispetto al flusso ematico.

È importante ricordare che il filo di sutura non deve essere mai manipolato con gli strumenti chirurgici per evitare il formarsi di microlesioni che potrebbero danneggiarlo e compromettere la tenuta della sutura. Possiamo ancora distinguere due fondamentali tipi di sutura.

### **Sutura diretta**

Può essere eseguita in caso di arteriotomia sia trasversale sia longitudinale. In quest'ultimo caso, però, è praticamente impossibile evitare una minima stenosi del lume vasale.

### **Plastica con patch**

Eseguita con materiale sintetico (Dacron, PTFE) o biologico (pericardio bovino, vena autologa o eterologa), permette una più corretta sutura dopo arteriotomia longitudinale. È necessario evitare l'uso di un patch di dimensioni eccessive al fine di non alterare l'emodinamica e l'anatomia vascolare.

## **Anastomosi**

Rappresentano una tecnica fondamentale che consente di stabilire o ristabilire la continuità dei vasi, sia che si tratti di condotti vascolari naturali (arterie o vene) sia di condotti protesici (Dacron, PTFE).

L'anastomosi consente di ristabilire il flusso di sangue a valle di una lesione, ripristinando la normale via di flusso o creandone una nuova. Le anastomosi vascolari sono il fondamento tecnico sia della chirurgia vascolare, sia di quella cardiaca e rappresentano anche un momento fondamentale nella chirurgia dei trapianti d'organo.

Possono essere termino-terminali (tra i capi terminali di due arterie o di un'arteria e una protesi tubulare), latero-terminali (tra porzione

laterale di un'arteria o una protesi e capo terminale di altra arteria o protesi), o meno frequentemente latero-laterali (Fig. 47.2).

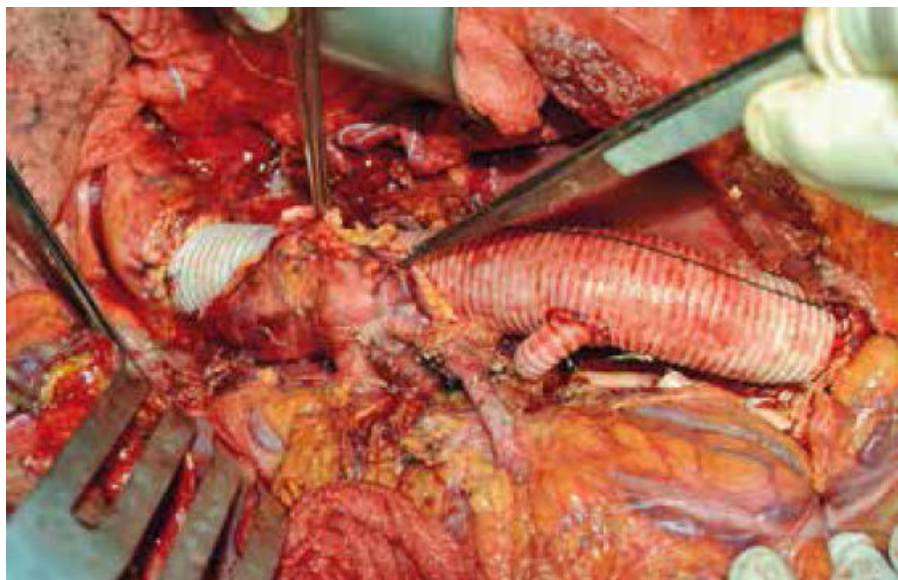


**Fig. 47.2.** Immagine intraoperatoria di riparazione di aneurisma dell'aorta toracoaddominale di III tipo. Nell'immagine è possibile apprezzare diversi tipi e tecniche di sutura: termino-terminale tra protesi e aorta; latero-terminale tra protesi aortica e graft per l'arteria renale; patch aortico comprendente l'origine dei restanti vasi viscerali.

### **Anastomosi termino-terminale**

È da eseguire in continua, o a punti staccati (in caso di calibri ridotti). I margini della sutura potranno essere tagliati trasversalmente o in modo obliquo (a “S” italiana); quando i segmenti da anastomizzare presentano calibri differenti sarà opportuno sagomarli in maniera adeguata e posizionare punti più distanti nel vaso di calibro maggiore o, in alternativa, resecare un triangolo dalla parete del vaso più piccolo per assimilare i due diametri.

### **Anastomosi termino-laterale**

Rispetto alla termino-terminale, ha il vantaggio di rendere irrilevanti le differenze di calibro tra i vasi da anastomizzare. Abitualmente viene eseguita in continua con la sutura che parte sempre dall'angolo più scomodo per l'operatore. Come regola generale si consiglia di confezionare un'anastomosi la cui lunghezza risulti circa tre volte il diametro del vaso ricevente e con un'angolazione di 45°.

### **Anastomosi latero-laterale**

Assolutamente rara nel suo utilizzo, trova però ampio spazio nel confezionamento di fistole artero-venose per emodialisi e, in ambito non strettamente vascolare, nei trapianti d'organo (particolarmente di fegato). Tecnicamente non differisce dalla sutura termino-laterale.

## Tecniche aggiuntive

In situazioni particolari (anastomosi distali di bypass periferici su vasi di calibro ridotto e con scarso scarico in periferia), per evitare il rischio di trombosi, si possono utilizzare artifizi tecnici come il confezionamento di:

- *pantaloon graft*, consiste nel confezionamento di un'anastomosi tra protesi e vena periferica al fianco di quella tra protesi e arteria ricevente con il fine di facilitare il flusso all'interno del bypass;
- *Miller cuff*, interposizione di un segmento di vena tra protesi e arteria ricevente, al fine di minimizzare la reazione miointimale (iperplasia) e la conseguente stenosi anastomotica;
- *Taylor patch*, consiste nel confezionamento di una plastica di ampliamento con patch a livello dell'anastomosi distale, anche in questo caso per ridurre l'iperplasia miointimale.

## Materiali protesici

In chirurgia vascolare, le protesi permettono di ricostruire segmenti di vene o arterie quando questi non siano più in grado di svolgere la loro fisiologica funzione. Le protesi vascolari possono essere utilizzate in forma tubulare o in forma di patch (toppe), per riparazioni di minima. Essenzialmente, si deve distinguere tra protesi biologiche e protesi sintetiche. Le protesi biologiche possono essere di derivazione umana (arterie e vene autologhe o omologhe) e animale (arterie eterologhe); le protesi sintetiche in materiale plastico (Dacron, PTFE).

La protesi ideale dovrebbe essere flessibile, elastica, priva di potere antigene, atossica, non teratogena e non deteriorabile. Dovrebbe, inoltre, offrire solo una minima resistenza alla sutura, possedere una superficie interna non trombogena né emboligena e una facile capacità di adesione ai tessuti circostanti. Ancora, dovrebbe essere resistente alle infezioni e disponibile in ogni calibro e lunghezza.

Purtroppo la protesi ideale non esiste per cui sarà necessario, di volta in volta, identificare quella che meglio si adatta alle specifiche necessità dell'intervento.

In termini assoluti, comunque, le caratteristiche più importanti che sempre vanno tenute in considerazione nella scelta sono:

- *durata*, caratteristica in stretta relazione con l'inerzia chimica e

biologica propria del materiale protesico; i materiali biologici sono quelli più soggetti a modifiche delle loro caratteristiche strutturali (per es. degenerazione aneurismatica);

- *porosità*, condiziona il grado di integrazione della protesi con l'organismo circostante, sia esternamente sia internamente; caratterizza, soprattutto, la possibilità di formare una neointima adesa e uniforme;

- *trombogenicità*, è minima nelle protesi biologiche, già dotate di un proprio endotelio; il PTFE presenta una superficie interna perfettamente liscia che lo rende superiore al Dacron (rugoso) nei distretti a basso flusso e in caso di vasi di piccolo calibro; attualmente esistono protesi la cui superficie interna è rivestita di eparina proprio per minimizzare i fenomeni trombotici;

- *resistenza alle infezioni*, ottima per le protesi autologhe, discreta per quelle omologhe; è ancora insoddisfacente per le protesi eterologhe e sintetiche; per ovviare, almeno in parte, al problema esistono protesi impregnate d'argento.

## Emostatici e sigillanti

La corretta esecuzione tecnica di una sutura vascolare rappresenta, chiaramente, la prima e più importante tecnica di emostasi. Purtroppo, però, la sola tecnica perfetta, pur necessaria, potrebbe risultare insufficiente in determinate situazioni.

Per questo, gli emostatici locali e i sigillanti chirurgici sono indicati negli interventi chirurgici per facilitare l'emostasi, per promuovere la sigillatura dei tessuti e per il supporto alla sutura quando i metodi tradizionali (meccanici, termici e chimici) sono inefficaci o non praticabili. Negli ultimi anni è notevolmente aumentato il numero di emostatici locali e sigillanti chirurgici immessi in commercio con conseguenti difficoltà nella scelta dei prodotti spesso non supportata da una solida letteratura scientifica. Il meccanismo d'azione è diverso tra farmaci e dispositivi medici. I primi (costituiti da trombina e fibrinogeno) riproducono l'ultima fase della coagulazione, ossia il fibrinogeno sotto l'azione della trombina si trasforma in monomeri di fibrina che polimerizzano in coaguli di fibrina mediante l'azione del fattore XIII. I farmaci per questo meccanismo d'azione sono indicati con il termine di "colle di fibrina". I dispositivi medici agiscono invece attraverso un'azione meccanica o fisica. Per esempio, la cellulosa o i granuli di gelatina che costituiscono alcuni dispositivi, quando sono saturi di sangue si gonfiano fino a formare una massa che riduce fisicamente il sanguinamento. Sinteticamente possiamo ricordare che gli emostatici sono dispositivi medici che possono derivare dal campo

I sigillanti chirurgici sono dispositivi medici di origine sintetica o semisintetica. In presenza di acqua, il meccanismo d'azione polimerizza il sigillante che va a interagire con la cascata coagulativa esclusivamente per un'azione meccanica. Per le loro caratteristiche necessitano di essere applicati su di un campo operatorio esangue. Sarebbe, dunque, opportuno, in caso di forte sospetto di sanguinamento al termine di una sutura o di un'anastomosi, applicarli prima di rimuovere i clamp (Tab. 47.1).

- **Collagene** (struttura fibrillare organizzata a tripla elica)
- Gelatina (depimerizzazione del collagene)
- Oligosaccaridi vegetale
- Polisaccaridi
- Sostanze minerali inerti
- **Sigillanti** (deriva dal colla bovina (derivato animale)
- Zeina di mais (derivato vegetale)
- **Origine sintetica**
- Polimeri polietilene glicole (PEG)

Trattare un paziente e la sua patologia richiede anche di essere in grado di riconoscere e trattare le eventuali complicanze. Dopo le rivascolarizzazioni degli arti e, soprattutto, dopo le rivascolarizzazioni tardive di quadri di ischemia acuta, potrebbe essere possibile lo sviluppo di una sindrome compartimentale. In questi casi, il chirurgo vascolare deve prontamente intervenire con una rapida decompressione delle strutture muscolari e, soprattutto, vascolonervose: la soluzione più semplice è la lisi della fascia muscolare che racchiude il compartimento interessato. In breve, si procede con una minima incisione cutanea e si localizza la fascia muscolare. Dopo attento scollamento della fascia dai tessuti molli che la sovrastano, si procede a incisione della stessa per tutta la sua lunghezza, sia distalmente sia prossimalmente al sito di incisione cutanea, in modo da ottenere la più ampia apertura e il massimo effetto decompressivo.

F. Speciale, E. Sbarigia, W. Mansour, P. Sirignano

Negli ultimi anni in chirurgia generale e specialistica e, per quanto ci riguarda, in chirurgia vascolare, stiamo assistendo a una sempre più diffusa richiesta di mininvasività. Sebbene la chirurgia vascolare laparoscopica e quella robotica rivestano un ruolo ancora tutto da definire, la risposta a questa richiesta è stato ed è tutt'ora il ricorso a procedure chirurgiche endoluminali. La chirurgia endovascolare si prefigge di trattare lesioni arteriose e venose sotto guida fluoroscopica (o più recentemente anche ecografica, sia essa extra- o intravascolare), distanti dal sito d'accesso attraverso l'utilizzo di cateteri opportunamente costruiti.

### Accessi

L'accesso chirurgico rappresenta, in chirurgia vascolare, più che per altre specialità, un momento cruciale della procedura.

Il principio sul quale si basano le tecniche endovascolari è, come detto, trattare lesioni con materiali specifici lontano dal sito d'accesso. Per questo motivo, preferiamo distinguere in **sito di ingresso** il vaso da cui di fatto si inizia la procedura e in **sito di accesso** il sito di posizionamento di un catetere guida o di un introduttore dal quale si procede al trattamento della lesione.

Siti d'accesso e d'ingresso possono essere lo stesso segmento vascolare o, in alcuni casi, segmenti diversi anche distanti tra loro. La scelta della via d'ingresso dipende dalla disponibilità di segmenti arteriosi sani (un'arteria sana è ovviamente un approccio più sicuro). I vasi di accesso più frequentemente utilizzati sono l'arteria femorale comune, la succlavia e la radiale.

La puntura si effettua, abitualmente, con tecnica di Seldinger, cioè introducendo, tramite un ago, un filo guida all'interno del vaso e poi sullo stesso un introduttore, che è un dispositivo munito di un sistema di ingresso, a forma di cuneo, detto dilatatore. Una volta rimosso il dilatatore rimane un canale d'accesso con una valvola direzionale che impedisce la fuoriuscita di sangue e permette l'introduzione di materiali specifici nel lume vasale.

Gli introduttori si differenziano per il calibro (che equivale alla misura del diametro interno) misurato in French ( $1\text{ F} = 0,33\text{ mm}$ ) e per la lunghezza dello stelo introdotto nel vaso.

Altre caratteristiche dell'introduttore possono essere la resistenza alla torsione e all'inginocchiamento e l'adattabilità alle curve; come detto,

la posizione del foro distale rappresenta il sito d'accesso, pertanto maggiori sono l'adattabilità all'anatomia e la resistenza alla torsione e inginocchiamento, maggiori saranno la sicurezza, l'efficacia e la stabilità del nostro accesso. Recentemente sono stati proposti *devices* per migliorare l'efficacia e la sicurezza di puntura del vaso; tali *devices*, denominati "microset da puntura", permettono l'utilizzo di un ago più piccolo per la puntura e, successivamente, un sistema a mandrino che permette, una volta ottenuto un corretto sito di puntura, l'introduzione di guide più supportive e, su queste, dell'introduttore desiderato. Durante l'intervento chirurgico endovascolare, vista l'introduzione di materiale potenzialmente protrombotico, deve essere somministrata la terapia anticoagulante eparinica, proprio come avviene negli interventi effettuati con tecnica open.

## Elementi base di "navigazione" endovascolare

Una volta punto il lume vasale, obiettivo di ogni procedura è attraversare con una guida la lesione, sia essa steno-ostruttiva o aneurismatica, al fine di ottenere un corretto trattamento della stessa. La navigabilità dell'albero arterioso si effettua tramite guide e cateteri.

### Guide

La guida, strumento principale di navigazione per le procedure endovascolari, è un filo composto da materiali sintetici, caratterizzata ciascuna da una peculiare flessibilità e capace di rispondere a torsioni provocate dall'operatore dall'esterno.

Il passaggio delle guide attraverso la lesione da trattare è utilizzato, nel caso di patologia aneurismatica intraluminale, mentre, in caso di patologia steno-ostruttiva, il passaggio può essere ottenuto per via sia endoluminale sia subintimale. Una ricanalizzazione subintimale consiste nel far procedere la guida, non nel lume vasale, ma in uno spazio, prima virtuale e poi reale, situato tra intima e media del vaso stesso, provocando così una dissezione volontaria. Il vantaggio maggiore è un più facile avanzamento della guida rispetto al passaggio nel lume vero del vaso, mentre due sono gli svantaggi di tale tecnica: il primo, intuitivo, è la necessità di rientrare nel lume vero dopo aver crossato la lesione, soprattutto in presenza di estese calcificazioni del vaso, il secondo è una più complessa riendotelizzazione del neocanale.

Il rientro all'interno del lume vero, in caso di ricanalizzazione subintimale, può essere facilitato dall'utilizzo di materiali specifici che forano la sottile membrana che separa i due spazi, indirizzando il filo



guida nel lume vasale.

Le guide si differenziano in base alle caratteristiche tecniche determinate dalla metodica di produzione e dai materiali utilizzati. Le caratteristiche principali sono la risposta alla torsione manuale dell'operatore, e quindi la capacità di essere indirizzate, la capacità di navigare in distretti tortuosi, la forza che esercitano con la punta nei confronti di un eventuale ostacolo, misurata in grammi (grammatura delle guide) e il sostegno che offrono al passaggio su di esse di cateteri e materiali operativi. Indipendentemente dalla grammatura, maggiore è il sostegno che la guida offre al passaggio di presidi operativi, minori saranno la sua capacità di navigazione in distretti tortuosi e la sua risposta alla torsione. È necessaria una profonda conoscenza di più tipi di guida per poter utilizzare quella adeguata in ogni singola situazione. In particolare, le guide possono avere calibri diversi, normalmente misurate in pollici (di più comune utilizzo partendo dalla più grande: le guide da 0,038 pollici, quelle da 0,035 pollici, 0,018 pollici e 0,014 pollici pari a 1 mm). Ogni singolo catetere diagnostico, guida o operativo ha differente calibro per il canale accettore della guida; è intuitivo affermare che otterrà il massimo supporto dalla guida che lo riempie completamente, mentre non potrà navigare su un filo guida di calibro superiore al calibro del proprio canale per la guida.

## Cateteri

Esistono due categorie di cateteri: angiografici e guida (altrimenti detti portanti).

Per angiografico si intende un catetere il cui lume dà passaggio solo alla guida, che una volta rimossa può consentire l'infusione di farmaci o di mezzo di contrasto. Il catetere guida, invece, presenta un lume interno, che permette il passaggio di presidi operativi. Il calibro dei cateteri è anch'esso misurato in French ma, a differenza degli introduttori, la misura fa riferimento al calibro esterno. I cateteri guida, di solito, accettano presidi sino a 2 F inferiori il loro calibro. I cateteri si differenziano gli uni dagli altri in base alla loro porzione finale, che può avere una curvatura diversa in relazione al loro utilizzo e al distretto vascolare da navigare. Di ultima generazione sono alcuni cateteri che, grazie a una particolare struttura, possono essere curvati a piacimento una volta cominciata la navigazione.

Tutti i presidi operativi di cui parleremo in seguito sono cateteri modificati e presentano:

- materiali "*monorail*", che hanno solo la prima porzione che scorre sul filo guida mentre la parte distale viaggia indipendentemente;
- materiali "*over the wire*" accolgono il filo guida per l'intera lunghezza dello stelo.



I primi permettono un più rapido utilizzo (*rapid exchange*), i secondi sono maggiormente sostenuti dal filo guida.

## Principali tecniche di terapia endovascolare

### Palloni da angioplastica

L'angioplastica è la tecnica per eccellenza: consiste nel dilatare una stenosi o un'occlusione con un catetere la cui porzione distale si gonfia. I cateteri a palloncino si definiscono sulla base di due misure, di solito espresse in millimetri: la prima identifica il diametro e la seconda la lunghezza del segmento dilatante. Di ultima acquisizione sono cateteri a palloncino che rilasciano farmaci, nel tentativo di minimizzare i processi di restenosi dovuti alla reazione infiammatoria conseguente alla lesione indotta sulla parete dall'angioplastica stessa (iperplasia miointimale).

### Cutting balloon

Il cutting balloon è un palloncino dotato di tre o quattro lame metalliche posizionate longitudinalmente. Queste lame, quando il palloncino viene gonfiato, incidono longitudinalmente la placca. In teoria, queste incisioni dovrebbero consentire una più corretta ridistribuzione della placca, utilizzando delle pressioni di dilatazione più basse rispetto all'angioplastica tradizionale con catetere a palloncino.

### Palloni medicati

Ultima evoluzione della tecnica di angioplastica sono i palloni convenzionali sulla cui superficie è legato un farmaco antiproliferativo. Il farmaco, generalmente paclitaxel o sirolimus, viene rilasciato al momento del contatto tra pallone e parete vascolare con l'intenzione di ridurre il tasso di restenosi inibendo la proliferazione cellulare all'interno della lesione aterosclerotica. Il rilascio del farmaco avviene in circa 3 minuti: è fondamentale, dunque, che l'angioplastica sia prolungata per tutto il tempo necessario al rilascio del farmaco.

### Stent

Lo stent è una struttura metallica cilindrica a maglie che viene introdotta negli organi a lume (cioè gli organi cavi propriamente detti o visceri, come l'intestino, oppure i vasi sanguigni) e viene fatta espandere fino a che il suo diametro è pari a quello del lume. In questo modo, si può, in linea di principio, ridurre una stenosi o

mantenere pervio il viscere.

L'origine della parola *stent* rimane incerta. Il verbo *to stent* viene utilizzato da secoli nei Paesi di lingua inglese per il processo di inamidazione, rendendo rigidi gli abiti (una locuzione da lungo tempo obsoleta, per l'Oxford English Dictionary) e alcuni credono che questa sia l'origine del termine. Altri attribuiscono la dizione *stent* a Jan F. Esser, un chirurgo plastico olandese che nel 1916 utilizzò questa parola per descrivere un composto per impronte dentali inventato nel 1856 dal dentista inglese Charles Stent (1807-1885), composto che Esser aveva impiegato per creare una forma per un riempitivo usato nella ricostruzione facciale chirurgica. Il resoconto della storia è descritto nel *Journal of the History of Dentistry*. Secondo l'autore, dall'utilizzo del composto creato da *stent* come supporto per i tessuti facciali, il termine si estese progressivamente all'utilizzo della parola *stent* per indicare il ricostruire, rendere di nuovo funzionali (e/o pervie) vari tipi di strutture corporee.

In ambito vascolare, si distinguono essenzialmente due categorie di *stent*: gli autoespandibili e i premontati su pallone. I primi, in nitinol (lega costituita da 55% di nichel e da 45% di titanio), hanno la proprietà di espandersi a contatto con superfici calde come i vasi, mantenendo nel tempo questa proprietà. Sono dotati di una maggiore flessibilità. I secondi, generalmente in lega d'acciaio, vengono rilasciati gonfiando il palloncino su cui sono premontati e hanno, per questo, un rilascio più preciso ma risultano più rigidi.

Una classificazione diversa distingue *stent* scoperti da *stent* rivestiti in materiale protesico.

La procedura di *stenting* si effettua, generalmente dopo la procedura di angioplastica, rilasciando l'elemento metallico, lo *stent*, all'interno del lume del vaso con il fine sia di evitare il recoil elastico della parete, sia di stabilizzare eventuali frammenti (*debris*) che potrebbero distaccarsi dalla placca ed embolizzare nei vasi a valle.

Di recente introduzione sono gli *stent* bioassorbibili, che hanno la peculiarità di venire riassorbiti dopo un certo lasso di tempo. Non essendo ancora disponibili trial randomizzati che chiariscano la reale efficacia di questi presidi, si può affermare che, a fronte di una forza radiale minore (che è la proprietà dello *stent* che impedisce il recoil elastico della parete arteriosa), la bioassorbibilità minimizzerebbe il danno da corpo estraneo degli *stent* di vecchia generazione, restituendo *ad integrum* il vaso nativo e non ponendo i presupposti per la prima causa di restenosi post-*stenting*, che è la frattura dei componenti metallici dello *stent* stesso.

## **Stent a rilascio di farmaco**

Come per i palloni medicati, sulla superficie dello *stent* è legato un

farmaco antiproliferativo, il cui scopo ultimo anche in questo caso è arrestare o rallentare la proliferazione cellulare. A differenza di quanto accade per il palloni, negli stent il farmaco è rilasciato nell'arco di mesi.

### **Stent modulatori di flusso**

Lo stent modulatore di flusso è uno stent tubolare radiopaco autoespandibile. Consiste nell'insieme di plurimi strati di fili metallici intrecciati. Tutti i fili sono composti da una particolare lega di cobalto-cromo-nichel denominata Phynox. Questo particolare stent è, quindi, costituito da una maglia metallica molto fitta per ricoprire al meglio il colletto dell'aneurisma, ma i pori di questa maglia hanno un diametro superiore al diametro medio dell'endotelio per evitare che lo sviluppo neointimale copra l'ostio dei vasi perforanti. A differenza degli stent descritti prima, gli stent modulatori di flusso non trovano indicazione nella terapia della patologia steno-ostruttiva ma per l'esclusione degli aneurismi, soprattutto in caso di aneurismi saccolari da cui dipartono rami arteriosi. La particolare morfologia dello stent riduce del 90% la velocità del flusso negli aneurismi e consente la formazione fisiologica di un trombo organizzato e, di conseguenza, la chiusura dell'aneurisma. Questo tipo di stent, contemporaneamente, consente di rendere laminare il flusso al suo interno e verso i rami collaterali, in modo da indirizzare la progressione della trombosi.

### **Sistemi di rientro**

Nella sezione dedicata alla navigazione intravascolare abbiamo accennato alla possibilità di procedere alla dissezione subintimale e alla correlata, potenziale, difficoltà di riguadagnare il vero lume. Generalmente, al termine della lesione occlusiva, la guida ritrova normalmente il collegamento tra il neo canale e il lume nativo; qualora questo non dovesse verificarsi, per evitare di far progredire la dissezione oltre il necessario, si possono utilizzare dei sistemi di rientro dedicati. Si tratta di cateteri modificati che, utilizzando tecniche di imaging intravascolare, permettono all'operatore di visualizzare il vero lume e di creare un tramite per la guida attraverso un ago premontato nel sistema.

### **Aterotomi**

Sistemi di rimozione di placca periferica per la terapia di lesioni aterosclerotiche *de novo* e restenotiche. Si tratta di sistemi composti da un catetere flessibile sulla cui estremità distale è situato un piccolo gruppo di taglio costituito da una lama rotante interna contenuta in

un alloggiamento tubolare, dove viene catturata e conservata la placca tagliata per evitare l'embolizzazione nei rami distali. Permettono quindi, attraverso una procedura endoluminale, di rimuovere la lesione aterosclerotica, differentemente da stent e cateteri a palloncino, il cui scopo è, come detto, compattare la lesione.

## **Endoprotesi**

Le endoprotesi vascolari sono dispositivi impiantabili costituiti da uno stent metallico espandibile (generalmente in Nitinol o acciaio) associato a un graft in tessuto polimerico (Dacron o PTFE). Possono avere conformazione retta o biforcata e vengono posizionate all'interno di segmenti vascolari danneggiati tramite procedure mininvasive (trans-catetere).

Le endoprotesi vascolari oggi maggiormente utilizzate per la terapia degli aneurismi dell'aorta addominale sono quelle biforcate, anche denominate aorto-bisiliache. Esistono anche endoprotesi aorto-uniliache ma vengono utilizzate in condizioni particolari (per es. occlusione iliaca monolaterale, impossibilità di accesso da un lato per posizionare la biforcata). Le endoprotesi destinate al trattamento degli aneurismi dell'aorta toracica e delle dissezioni sono essenzialmente di forma tubulare.

Data l'ampia offerta dei produttori, le procedure vengono generalmente effettuate utilizzando dispositivi disponibili sul mercato con marcatura CE. Date le caratteristiche anatomiche aorto-iliache e la variabilità morfologica che caratterizza l'aneurisma nei diversi pazienti, eventualmente possono essere necessarie estensioni a prolungamento del tratto addominale o iliaco. Le endoprotesi per la terapia degli aneurismi aortici sono quindi dei dispositivi modulari che vengono configurati a seconda delle esigenze procedurali.

Elementi distintivi che differenziano le endoprotesi per l'aorta sottorenale riguardano il sistema di ancoraggio: questo può essere ottenuto mediante uno stent terminale, sopra o sottorenale, o anche con l'ausilio di uncini che si agganciano alla parete del vaso. In caso di stent soprarenale, l'ultimo stent sarà ovviamente scoperto per garantire, attraverso le sue maglie, la corretta perfusione dei vasi renali. L'utilizzo dell'endoprotesi si basa sulla possibilità di rimodellare la parete aortica grazie all'esclusione dall'interno del tratto di arteria aneurismatica, con sua conseguente depressurizzazione e progressiva trombizzazione. Nelle dissecazioni acute, la ricanalizzazione del vero lume aortico e il riaccollamento del falso lume alla parete dell'aorta migliorano la perfusione degli organi splancnici e prevengono la progressiva dilatazione o rottura della parete aortica.

Il corretto posizionamento dell'endoprotesi si basa sulla possibilità di

ancorare le sue estremità, prossimale e distale, a un tratto di parete aortica non dilatata e di adeguata lunghezza (almeno 1 cm). È necessario quindi che vi sia un “colletto” prossimale e distale all’aneurisma, di calibro comunque inferiore a quello della protesi da posizionare.

### **Endoprotesi non convenzionali**

Recentemente sono entrate nella pratica clinica endoprotesi di nuova generazione e diversa concezione. Questi sistemi sfruttano, infatti, la presenza di un polimero, non del metallo degli stent, per escludere la dilatazione aneurismatica dal torrente ematico. In pratica, è il polimero che, gonfiandosi, aderisce alla parete aortica adattandosi perfettamente al vaso e ricostruendo l’anatomia vascolare. Il primo e più immediato vantaggio di questi dispositivi è che non necessitano del “colletto” aortico per ottenere un adeguato effetto terapeutico, ampliando il range di pazienti trattabili.

### **Endoprotesi branched/fenestrate**

Un altro tentativo per ovviare alla mancanza di adeguato atterraggio (colletto) prossimale e distale è l’introduzione delle endoprotesi branched e fenestrate (Fig. 47.3). Simili per concezione alle endoprotesi classiche (stent metallo ricoperto di Dacron o PTFE), queste particolari protesi hanno la caratteristica di avere degli stent ricoperti dedicati alla preservazione e alla riperfusione dei rami aortici prossimali o distali all’aneurisma (tripode celiaco, arteria mesenterica superiore, arterie renali e arterie ipogastriche). Intuitivamente, cadono i confini delle endoprotesi “classiche” (renali e ipogastriche), permettendo di aumentare il range di fattibilità degli interventi. Come si vedrà nei capitoli dedicati, queste protesi richiedono una strettissima aderenza all’anatomia del paziente e, in molti casi, necessitano addirittura di essere progettate appositamente per il singolo caso (*custom-made*).



**Fig. 47.3.** Controllo postoperatorio dopo posizionamento di endoprotesi branched per le arterie renali. Immagine angio-TC eseguita con ricostruzione tridimensionali e tecnica volume rendering. È possibile apprezzare la presenza degli stent nelle arterie renali e la pervietà del corpo protesico aorto-bisiliaco e dell'arteria ipogastrica destra e la copertura intenzionale dell'ipogastrica controlaterale, cronicamente occlusa.

### **Sistemi di protezione embolica**

Si tratta di particolari presidi che hanno lo scopo di evitare la progressione di eventuali emboli nel torrente ematico. Se ne distinguono due tipi principali: a filtro distale e a occlusione. I filtri distali sono, appunto, dei filtri che, posizionati distalmente a una lesione, raccolgono eventuali frammenti trombotici o ateromasici che

vadano a distaccarsi durante una procedura permettendo il contemporaneo passaggio del sangue. Questi sistemi sono utilizzabili sia nel distretto arterioso sia in quello venoso. I sistemi di protezione a occlusione, essenzialmente sistemi di protezione cerebrale in corso di procedure di stenting carotideo, attraverso l'utilizzo di cateteri a palloncino, prossimali o distali, opportunamente gonfiati, realizzano un clampaggio "chirurgico" della biforcazione carotidea, impedendo embolizzazioni cerebrali durante le procedure a carico dei vasi cerebrali afferenti.

## **Spirali da embolizzazione**

Costituite da filamenti di acciaio, tungsteno o platino, vengono spinte attraverso il catetere guida nel vaso da trattare, formando gomitoli di diametro variabile con lo scopo di occludere il vaso sia con la semplice azione fisica dovuta alla loro presenza, sia fungendo da substrato per la formazione di una trombosi stabile. Se ne distinguono, in base al meccanismo di rilascio, due tipi: spirali *pushable*, che vengono semplicemente spinte all'interno del vaso, e spirali *detachable*, che vengono rilasciate con più precisione e liberate dall'operatore con uno specifico sistema di sicurezza. Queste ultime sono particolarmente adatte a trattare zone particolarmente delicate con un elevato rischio di migrazione della spirale.

## **Plug vascolari**

Di più recente introduzione rispetto alle spirali, i plug sono costituiti da filamenti di nitinol intrecciati a formare uno o più dischi cilindrici variamente interconnessi tra loro. Si tratta di sistemi autoespandibili, con memoria di forma e a rilascio controllato. Rispetto alle spirali hanno il vantaggio di riuscire a occludere, con un solo passaggio, vasi di elevato diametro, garantendo al contempo un'elevata precisione.

## **Sistemi di chiusura**

La chiusura degli accessi può essere eseguita chirurgicamente se il vaso era stato precedentemente esposto chirurgicamente. In caso di procedura percutanea, può essere favorita l'emostasi con compressione manuale, meccanica, o utilizzando presidi specifici per la chiusura degli accessi. La compressione manuale si effettua con tecniche diverse da centro a centro; in generale si effettua, una volta ristabilito un adeguato assetto coagulativo (valutabile con ACT [Activated Clotting Time] o cominciando almeno 2 ore dopo la somministrazione di eparina), rimuovendo l'introduttore ed esercitando una pressione di poco maggiore alla pressione arteriosa sistemica, per un tempo che varia tra 10 e 20 minuti. Al termine della compressione viene

normalmente applicato un bendaggio compressivo da mantenere per 12-24 ore, imponendo l'assoluto riposo a letto del paziente. La tecnica deve essere quanto più scrupolosa possibile. Come alternativa alla compressione, manuale o meccanica, possono essere utilizzati degli appositi device. Anche in questo caso, diverse sono le possibilità che si presentano alla scelta dell'operatore: esistono dei sistemi che mimano l'azione chirurgica permettendo di ottenere un'efficace emostasi per mezzo di suture premontate su appositi aghi. Altri sistemi, invece, sfruttano una logica completamente diversa: due dischi di collagene o di altro materiale riassorbibile vengono rilasciati all'interno e all'esterno della parete del vaso in corrispondenza del sito d'accesso percutaneo.

## **Circolazione extracorporea e protezione miocardica**

F. Alamanni, L. Cavallotti, G. Tamagnini

## **Circolazione extracorporea**

Con tale termine si indica un sistema chiuso, posto in serie al sistema circolatorio del paziente, attraverso cui è possibile vicariare la funzione di pompa cardiaca e di ossigenazione polmonare negli interventi che necessitano di apertura delle cavità cardiache e/o arresto cardioplegico del cuore.

### **Cenni storici**

L'ideazione e l'applicazione del bypass cardiopolmonare (Cardio-Pulmonary Bypass, CPB) hanno permesso lo sviluppo e la diffusione della chirurgia cardiaca a cuore fermo e/o aperto; questa innovazione è annoverata tra le più importanti del XX secolo. Inoltre, dal principio base della supplementazione cardiorespiratoria, si sono sviluppati i supporti cardiocircolatori e respiratori meccanici, i device di assistenza ventricolare per esitare nell'ideazione dei cuori artificiali.

La macchina cuore-polmone vide i natali nel maggio del 1953 per mano di John Gibbon Jr dopo quasi 20 anni di ricerca, ma il suo utilizzo nella pratica clinica iniziò nell'estate del 1955 a opera di due gruppi distinti di medici chirurghi diretti da Walton Lillihei e John Kirklin.

È interessante notare come molti espedienti tutt'ora utilizzati per realizzare un bypass cardiopolmonare, furono introdotti nei primi 5 anni di impiego clinico della macchina cuore-polmone: l'ipotermia moderata (1957, Sealy), l'uso delle pompe roller, l'arresto



cardioplegico con soluzione iperpotassica (1955, Merlose), la cannulazione centrale, l'uso della sternotomia mediana (1957, Julian e Lillihei) e il pacing temporaneo (1957, Lillihei). Successivamente, l'utilizzo del bypass cardiopolmonare vide una costante diffusione, sospinto dai progressi in campo tecnico (introduzione di nuove tipologie di ossigenatori) e in campo medico, come per esempio l'introduzione della soluzione cardioplegica fredda a basso dosaggio di potassio (1973, Gay e Ebert negli Stati Uniti) o l'uso della ciclosporina per la prevenzione del rigetto dopo trapianto di cuore (1980). Si può affermare che alla fine degli anni Ottanta la realizzazione di un bypass cardiopolmonare non si discostava molto dalla pratica odierna.

### Componenti dell'apparato CPB (Fig. 47.4)

Il sangue proveniente dalle cannule venose drena per gravità o grazie all'utilizzo di un'aspirazione verso la macchina cuore-polmoni, ove, all'avvio della CEC, incontra il priming – soluzione composta da liquidi, colloidi, ringer e/o sangue autologo – che riempie anche i tubi e l'ossigenatore impedendo accumuli di aria, potenzialmente causa di embolizzazione gassosa.

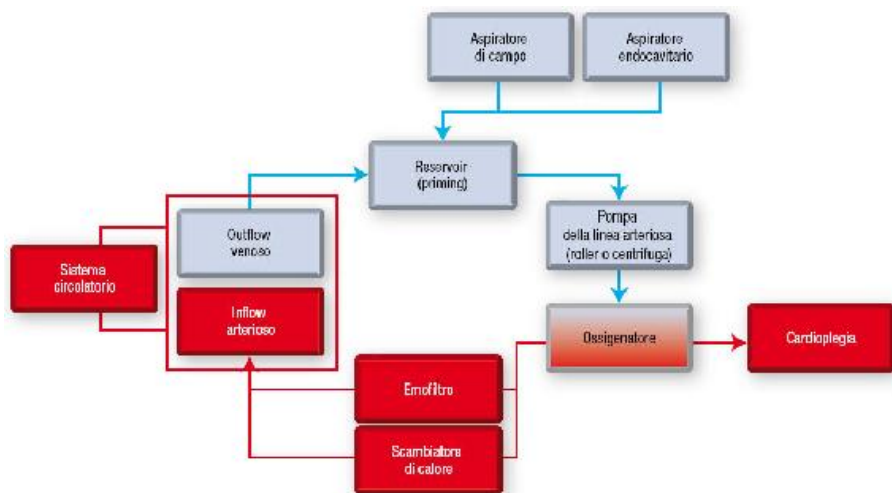


Fig. 47.4. Componenti dell'apparato CPB.

Il sangue drenato va al reservoir all'interno del quale la massa ematica circolante può essere accumulata o ridonata al paziente secondo un semplice principio di vasi comunicanti gestito in maniera attiva. Da qui il sangue procede verso l'ossigenatore sospinto dalla pompa della linea arteriosa. Questa può essere di due tipi:

- roller, in cui un tratto di tubo, definito *corpo di pompa*, viene compresso lungo una direttrice semicircolare ottenendo uno

squeezing del tubo stesso e quindi un movimento propulsivo anterogrado del sangue;

- *centrifuga*, in cui l'accelerazione del sangue è ottenuta attraverso la rotazione di una campana, fornita negli ultimi modelli di un'elica.

Entrambi i sistemi danno un flusso sanguigno non fisiologico in quanto continuo e non pulsatile. Nell'ossigenatore il sangue viene arricchito di ossigeno, e viene rimossa l'anidride carbonica. Si distinguono diversi tipi di ossigenatori: a membrana, a fibre cave e ibridi, ma nella tecnologia moderna il sistema più usato è quello a fibre cave.

Grazie a uno scambiatore di calore, è possibile raffreddare o riscaldare il sangue ossigenato, al fine di modificare la temperatura corporea del paziente. La modulazione della temperatura rappresenta una variabile importante per ottimizzare la protezione d'organo, soprattutto negli interventi più complessi.

Grazie alla *vis a tergo* fornita dalla pompa arteriosa, che si trova a monte dell'ossigenatore, il sangue ossigenato viene immesso nel comparto arterioso del paziente.

A questo circuito basilare si affiancano in parallelo altre pompe, che aspirano dal campo operatorio o dalle cavità cardiache; un'altra è dedicata all'infusione della soluzione cardioplegica. In alcune circostanze, tra il reservoir e la linea arteriosa è posto in parallelo un device per l'ultrafiltrazione, con il compito di rimuovere liquido in eccesso dalla massa ematica circolante.

Il sistema di tubi, il reservoir e le campane delle pompe centrifughe sono composti da materiali non biologici capaci di attivare la cascata coagulativa. Per tale motivo, l'utilizzo della CEC non può prescindere da un'anticoagulazione sistemica ottenuta con somministrazione endovenosa di eparina sodica o analoghi funzionali e monitorato a intervalli regolari con l'ACT (Activated Clotting Time) e HMS (Heparin Measurement System).

## **Cannulazione**

Con questo termine si intende il gesto chirurgico che consente di guadagnare l'accesso arterioso e venoso nel sistema circolatorio del paziente, attraverso il posizionamento di cannule, componenti imprescindibili del sistema CPB. Si possono distinguere due principali tipi di cannulazione: la centrale e la periferica. Esse possono essere articolate in vari modi, a seconda delle necessità e della strategia chirurgica.

È necessario considerare non solo gli aspetti pratici di queste due tipologie di cannulazione, legate al posizionamento e all'esposizione chirurgica dei siti, ma anche alla direzione di flusso che tali strategie

permettono di ottenere: se infatti un inflow in aorta ascendente si avvicina molto alla direzione fisiologica (flusso anterogrado), un inflow periferico femorale perfonde i vasi con un flusso retrogrado, che in nessuna condizione fisiologica è osservata nel corpo umano. Il flusso retrogrado è stato associato in letteratura con un aumento di incidenza di embolizzazione cerebrale di placche aterosclerotiche, dissezione aortica, insufficienza renale e complicanze vascolari nel sito di cannulazione.

## **Fisiopatologia del bypass cardiopolmonare**

A fronte del sicuro aiuto che la CEC fornisce alla chirurgia cardiaca, essa porta con sé una serie di effetti collaterali a carico di diversi sistemi e apparati. Nella maggior parte dei casi, le conseguenze degli effetti collaterali della circolazione extracorporea sono subcliniche e, inoltre, la comprensione, la prevenzione e la terapia hanno portato negli anni a renderla una procedura sicura e routinaria.

### ***Emodiluizione***

Si tratta di un effetto costantemente presente e parzialmente voluto dopo la conduzione di una CEC: i circuiti devono essere priempiti con un volume *primer* (*priming volume*) per evitare la creazione di bolle di aria.

L'emodiluizione rappresenta una modalità di protezione d'organo, riducendo la viscosità del sangue, prevenendo la coagulazione intravasale causata dal contatto del sangue con superfici non biologiche (tubi e reservoir) e aumentando il flusso ematico cerebrale. È pur vero, però, che un'estrema diluizione del sangue comporta una netta riduzione della capacità di trasportare ossigeno, a causa della diminuzione della concentrazione di emoglobina circolante.

Si può affermare che valori di ematocrito compresi tra il 21 e il 25% sono ben tollerati, ma l'età avanzata e un'emodiluizione più spinta sono associate con un aumento del danno d'organo, reversibile o meno. L'utilizzo di priming con una parte variabile di componente ematica autologa e di circuiti con volume di priming ridotto sono due strategie routinariamente utilizzate per limitare l'emodiluizione.

### ***Anticoagulazione***

Per evitare la coagulazione del sangue nei circuiti della macchina cuore-polmoni, si somministra una dose di eparina in una vena centrale e dopo circa 5 minuti viene eseguito l'ACT. Tale esame è stato descritto da Hattersley nel 1966 – ma è entrato nella pratica clinica a metà degli anni Settanta – ed è essenzialmente un *point of care test* della coagulazione, utilizzato per monitorare l'effetto anticoagulante dell'eparina non frazionata (UnFractionated Heparin, UFH) durante il

bypass cardiopolmonare, l'ECMO (ossigenazione extracorporea a membrana), l'angioplastica coronarica percutanea transluminale, l'emofiltrazione o l'emodialisi.

La somministrazione di eparina non frazionata è, raramente, capace di attivare le piastrine per agonismo sul recettore PF4, inducendo il rilascio dei granuli  $\alpha$  in una condizione di anticoagulazione, impoverendo la capacità di aggregazione piastrinica dopo la neutralizzazione dell'eparina. Inoltre, la formazione del complesso UFH-PF4 costituisce uno stimolo immunogeno alla formazione di IgG, base fisiopatologica della sindrome definita HIT (trombocitopenia indotta da eparina), di gravità clinica variabile.

### ***Risposta infiammatoria***

L'uso del bypass cardiopolmonare è associato con un'intensa e complessa risposta infiammatoria, che vede il coinvolgimento di tutte le cellule corpuscolate del sangue attraverso vie comuni. Il grado e la complessità di attivazione dipendono dalla durata del CPB: attori principali della cascata infiammatoria sono il complemento (attivato in ogni tipo di chirurgia) e i neutrofili, seguiti dall'aumento della concentrazione plasmatica di interleuchina-1, -6, -8 e TNF- $\alpha$ ; queste sostanze sono capaci di indurre danno endoteliale e d'organo, meccanismi alla base della sindrome infiammatoria post-CPB, spesso subclinica e limitata all'immediato postoperatorio, ma talora caratterizzata da edema polmonare non cardiogenico, disfunzione miocardica, vasoplegia e disfunzione renale. Tutti gli organi sono suscettibili di questo tipo di danno, sebbene i polmoni, i reni, il cervello e il miocardio siano particolarmente vulnerabili. Le strategie terapeutiche per la stabilizzazione della disfunzione d'organo post-CPB sono limitate al supporto degli organi colpiti.

### ***Complicanze neurologiche***

Come definito dall'American College of Cardiology, nella pratica clinica si osservano rari (circa nell'1-4% dei casi di bypass aorto-coronarico isolato) ma talora devastanti eventi avversi neurologici, come l'infarto cerebrale o l'emorragia (catalogati come *tipo I*), soprattutto in soggetti con un'aterosclerosi avanzata a livello dei tronchi sovraortici, dell'aorta ascendente o lungo l'aorta toracica discendente, con particolare rischio in caso di perfusione arteriosa retrograda da cannulazione femorale. Inoltre, l'anticoagulazione necessaria alla conduzione della CEC può essere un fattore di rischio.

Di fianco a queste complicanze maggiori, sono descritte anche alcune minori (*tipo II*), come una disfunzione neurocognitiva di grado variabile, descritta da Newman in percentuali di 36% e 24%, a 6 settimane e a 6 mesi rispettivamente dopo l'intervento.

### **Complicanze renali**

Fattori di rischio preoperatori per AKI (Acute Kidney Injury) sono l'età ( $> 70$  anni), l'insufficienza cardiaca congestizia, il diabete e l'insufficienza renale cronica preoperatoria (creatinina  $> 1,6$  mg/dL), ma ci sono fattori di rischio procedurali come la durata del CPB, l'emodiluizione e la complessità della chirurgia che contribuiscono in misura rilevante.

È stato ipotizzato che l'ottimizzazione del flusso di sangue durante CPB fornisca effetti reno-protettivi, ma terapie perioperatorie con vasodilatatori, incluso dopamine e fenoldopam, non hanno migliorato la funzione renale. La maggiore durata del bypass cardiopolmonare si è dimostrata essere fattore favorente lo sviluppo di disfunzione renale acuta.

L'embolizzazione macroscopica e microscopica sia gassosa sia solida, generate durante il CPB, possono causare significativo danno d'organo. L'importanza del tasso di embolia durante CPB è confermato da studi autoptici che hanno documentato emboli ateromasici nell'encefalo, nel miocardio, nel tratto gastrointestinale, nei reni e nei tessuti degli arti inferiori di pazienti che avevano subito CPB.

La presenza di un'aorta ascendente aterosclerotica si è dimostrata essere predittore indipendente di ictus postoperatorio e disfunzione renale; l'utilizzo di flusso retrogrado in presenza di aterosclerosi aortica sembra favorire la rotture di placche, sviluppatesi secondo flusso.

### **Protezione miocardica**

Nella maggior parte degli interventi cardiocirurgici è necessario avere il cuore fermo ed esangue. Il modo più semplice per raggiungere questo obiettivo potrebbe essere quello di indurre un'ischemia globale al cuore mediante clampaggio aortico (annullando la perfusione coronarica). Anche se conveniente per il chirurgo, l'ischemia globale del cuore è ovviamente dannosa, di conseguenza molte ricerche hanno proposto strategie atte a ridurre gli effetti dannosi di tale pratica necessaria. Il danno ischemico è un processo progressivo: all'aumentare del tempo di ischemia, i cambiamenti cellulari e molecolari si fanno ingravescenti e, infine, irreversibili. È quindi importante, durante la chirurgia cardiaca, avviare procedure cardioprotettive in modo da minimizzare qualsiasi danno ischemico.

Con il termine di cardioplegia si indica quindi una soluzione di varia composizione capace di indurre un arresto dell'attività contrattile del cuore, ridurre il consumo energetico e, quindi, prevenire il danno da ischemia.

In base alla composizione si possono distinguere:

- **cardioplegie ematiche**, la cui base è costituita dal sangue autologo del paziente;
- **cardioplegie cristalloidi**, in cui la maggior parte del volume di infusione è rappresentato da soluzioni cristalloidi.

In rapporto alla via di somministrazione, si riportano:

- **cardioplegie anterograde**, la cui infusione avviene nel bulbo aortico o selettivamente negli osti coronarici;
- **cardioplegie retrograde**, in cui la via di somministrazione è rappresentata dal seno coronarico, cannulato selettivamente. Questa via è utile quando un'estesa malattia coronarica potrebbe impedire una completa distribuzione tissutale della soluzione o quando la presenza di insufficienza aortica impedisce una corretta pressione in bulbo aortico.

Esistono inoltre protocolli cardioplegici che necessitano di entrambe le vie di somministrazione. Schematicamente si possono distinguere tre fasi dell'arresto cardioplegico:

- **induzione**, in cui il miocardio viene perfuso con la soluzione;
- **mantenimento**, fase in cui il miocardio è in uno stato di quiescenza dall'attività elettromeccanica; alcune cardioplegie necessitano di un periodico rinnovamento della dose di cardioplegia (ogni 15/20 minuti in base all'ipertrofia di parete);
- **riperfusion**, in cui viene ripristinato un flusso ematico fisiologico (anterogrado o retrogrado) con il compito di ripristinare le scorte metaboliche del tessuto e portare via i cataboliti prodotti durante l'arresto.

## APPENDICE

Di seguito si riportano alcune delle principali cardioplegie utilizzate.

**Cardioplegia Custodiol (cristalloide).** Nata come soluzione di scelta per la conservazione di organi espantati, è stata successivamente utilizzata come soluzione cardioplegica. È indicata per interventi di lunga durata ed estremamente complessi e in quelle condizioni in cui è richiesto un tempo di arresto cardiaco più prolungato. Un'unica dose garantisce, infatti, un tempo di protezione miocardica di circa 180 minuti. La cardioplegia Custodiol è una soluzione cardioplegica di tipo intracellulare, contenente una soluzione elettrolitica a bassa concentrazione di sodio e potassio e con il calcio alla stessa concentrazione fisiologica intracellulare. L'effetto della soluzione HTK (istidina-triptofano-chetoglutarato) si basa sull'inattivazione della funzione cellulare in virtù dell'estrazione di sodio e di calcio, combinato con l'intenso tamponamento dello spazio extracellulare tramite l'azione dell'istidina, per ottenere una prolungata tolleranza ischemica. L'aggiunta di triptofano garantisce una protezione superiore alle membrane cellulari e aumenta la capacità di tamponamento. L' $\alpha$ -chetoglutarato serve da substrato per produrre energia aerobica durante l'induzione di cardioplegia e al momento del ripristino della contrattilità cardiaca. La pressione osmotica generata da tutti questi soluti è

bilanciata dall'aggiunta di mannitolo che contrasta l'edema cellulare e rimuove o inibisce gli intermedi attivi dell'ossigeno come il superossido e i radicali liberi. La Custodiol viene infusa a una temperatura di 4 °C, sfruttando l'effetto ipotermico per ridurre il dispendio metabolico. L'infusione avviene per via anterograda, a una temperatura di 4 °C; può avvenire con sacca di Custodiol infusa mediante pressione idrostatica, a caduta oppure mediante l'utilizzo di una pompa a rulli.

**Cardioplegia Buckberg (ematica).** La cardioplegia Buckberg è una fra le metodiche più utilizzate nel mondo. Tale soluzione offre il vantaggio di usare il sangue autologo per la somministrazione della soluzione cardioplegica. Il protocollo di somministrazione prevede l'impiego di tre diverse soluzioni con concentrazioni elettrolitiche differenti e con relative fasi: induzione, mantenimento e riperfusione. La soluzione è composta essenzialmente da sangue arterioso, prelevato da un'apposita uscita dell'ossigenatore e miscelato con una soluzione cristalloide in rapporto 4:1. Il protocollo risulta efficace soprattutto durante periodi ischemici lunghi e in pazienti con frazioni di eiezione ridotte. In queste situazioni i vantaggi farmacodinamici, indotti dalla cardioplegia, risultano notevoli. I presupposti per ottenere i vantaggi desiderati sono che la cardioplegia sia distribuita uniformemente a tutte le regioni miocardiche, infondendola sia per via anterograda sia per via retrograda.

**Cardioplegia St. Thomas (cristalloide).** La cardioplegia St. Thomas è la soluzione più diffusa e utilizzata nella pratica chirurgica, soprattutto negli Stati Uniti. La facilità di preparazione, la composizione costante e la minore viscosità sono parametri indicativi dell'efficacia della soluzione St. Thomas. Il suo uso risulta semplice, economico ed efficace. Si tratta di una soluzione ionica cristalloide fredda, il cui effetto si basa sulla variazione delle concentrazioni extracellulari. Essa agisce principalmente per mezzo di un aumento della concentrazione di potassio, producendo un'iperpolarizzazione di membrana che arresta il cuore in diastole e mantiene uno stato di riposo elettrico di membrana; il blocco della contrazione fibrocellulare provoca la riduzione della spesa energetica. La prima infusione è di 10-12 mL/kg (1 L di soluzione circa) che porta la temperatura miocardica a un minimo di 15 °C. Il tempo di perfusione con questo regime pressorio deve essere di circa 2-3 minuti, fino ad arresto cardiaco, per via anterograda, poi si continua per via retrograda sino a completare la dose. Un'ipotermia sistemica moderata (33-34 °C) aiuta il raffreddamento miocardico e ne previene il riscaldamento. Durante la fase di arresto cardioplegico, il cuore, per la presenza del circolo collaterale non coronarico e delle collaterali bronchiali, tende a riscaldarsi e a riacquistare attività elettromeccanica. Per questo motivo, quando, per esigenze chirurgiche, sono richiesti tempi lunghi di clampaggio aortico, si rendono necessarie periodiche reinfusioni di cardioplegia (ogni 15/20 minuti circa).

**Cardioplegia Calafiore (ematica).** Prerogativa di questa metodica è la sua applicazione esclusivamente nella chirurgia in normotermia, in quanto l'infusione viene attuata in condizioni normotermiche (37 °C). La cardioplegia ematica calda iperpotassica prevede un'infusione di sangue caldo con aggiunta di potassio, per via anterograda e retrograda. Si basa sul principio della prevenzione dell'ischemia e sul recupero dei miociti ischemici, storditi, ma ancora vitali. La normotermia della soluzione ematica a 37 °C dovrebbe ottimizzare la biochimica e le proprietà biofisiche del sangue: infatti, per esempio, la migliore cessione dell'ossigeno dall'emoglobina avviene a 37 °C; ne deriva che la somministrazione della cardioplegia normotermica ematica è preferita per la migliore utilizzazione dell'ossigeno, per i processi riparativi dei tessuti e lascia potenzialmente spazio per

la ripresa del cuore danneggiato durante il clampaggio aortico. Questa metodica trova il fondamento teorico nel fatto che il solo arresto elettromeccanico del cuore a 37 °C diminuisce in modo sostanziale le richieste miocardiche di ossigeno (da 10 mL/100 g/min a 1 mL/100 g/min), preservando il metabolismo aerobico ed evitando il problema della formazione dei radicali liberi.

## **Lecture suggerite**

- Athanasuleas C, Siler W, Buckberg G; RESTORE Group. Myocardial protection during surgical ventricular restoration. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006 Apr;29 Suppl 1:S231-7.
- Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995;59(2):398-402.
- Carcoana OV, Mathew JP, Davis E et al. Mannitol and dopamine in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a randomized clinical trial. *Anesth Analg* 2003;97(5):1222-9.
- Cavallaro A, Sterletti V. Atlante di chirurgia delle arterie: le basi di anatomia e di tecnica. Piccin Editore; 2009.
- Chambers DJ, Fallouh HB. Cardioplegia and cardiac surgery: pharmacological arrest and cardioprotection during global ischemia and reperfusion. *Pharmacol Ther* 2010 Jul;127(1):41-52.
- Chiesa R, Melissano G, Setacci C. Tecniche di base e rivascolarizzazioni infrainguinali. II ed. Roma: Europa Scienze Umane Editrice; 1995.
- Cook DJ, Oliver WC, Orszulak TA et al. Cardiopulmonary bypass temperature, hematocrit, and cerebral oxygen delivery in humans. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1671-7.
- Cronenwett JL, Johnston KW. Rutherford's vascular surgery. 8th ed. Elsevier; 2014.
- Doty JR1, Wilentz RE, Salazar JD et al. Atheroembolism in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003 Apr;75(4):1221-6.
- Edelman JJ, Seco M, Dunne B et al. Custodiol for myocardial protection and preservation: a systematic review. *Ann Cardiothorac Surg* 2013 Nov;2(6):717-28.
- Eskandari MK, Pearce WH, Yao JST. Current vascular surgery 2012. USA: People's Medical Publishing House; 2012.
- Fiorani P, Pistolese GR, Spartera C, Faraglia V. Elementi di patologia e chirurgia vascolare. Antonio Delfino Editore – Medicina-Scienze; 1993.
- Grossi EA, Loulmet DF, Schwartz CF, et al. Evolution of operative techniques and perfusion strategies for minimally invasive mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012 Apr;143(4 Suppl):S68-70.
- Hessel EA. A brief history of cardiopulmonary bypass. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2014;18;:87-100.
- Hirai S. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003;9:365-70.
- Kumar AB1, Suneja M, Bayman EO et al. Association between postoperative acute kidney injury and duration of cardiopulmonary bypass: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012 Feb;26(1):64-9.
- Mazzeo F, Mozzillo N. Chirurgia delle infezioni. Milano: Masson; 1991.
- Moore WS. Vascular and endovascular surgery: a comprehensive review. 8th ed. Elsevier Saunders; 2013.
- Murzi M, Cerillo AG, Miceli A et al. Antegrade and retrograde arterial perfusion strategy in minimally invasive mitral-valve surgery: a propensity score analysis on 1280 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 Jun;43(6):e167-72.
- Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2001



- Feb 8;344(6):395-402.
- Nussmeier NA. A review of risk factors for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol* 2002;34:4-10.
- Parolari A, Camera M, Alamanni F et al. Systemic inflammation after on-pump and off-pump coronary bypass surgery: a one-month follow-up. *Ann Thorac Surg* 2007 Sep;84(3):823-8.
- Regina G. *Chirurgia vascolare ed endovascolare*. Padova: Piccin Editore; 2014.
- Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:19-32.
- Rutherford RB. *Atlas of vascular surgery: basic techniques and exposure*. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1993.
- Setacci C. *Chirurgia vascolare*. 2<sup>a</sup> ed. Torino: Edizioni Minerva Medica; 2012.
- Smith PK, Shernan SK, Chen JC et al. Effects of C5 complement inhibitor pexelizumab on outcome in high-risk coronary artery bypass grafting: combined results from the PRIMO-CABG I and II trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011 Jul;142(1):89-98.
- Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003 Dec;76(6):2121-31.

# Materiali protesici

G. Piffaretti, M. Franchin, M. Tadiello, P. Castelli

Per protesi si intende qualsiasi condotto o dispositivo medico che viene utilizzato per un impianto permanente al fine di sostituire o ripristinare l'integrità anatomica e l'efficacia di un distretto anatomico patologico. I materiali protesici si dividono in base ai loro costituenti, alle caratteristiche biologiche e di provenienza:

- alloplastico: di origine non biologica o biologica di sintesi;
- autologo: costruito utilizzando tessuto ricavato dallo stesso paziente;
- omologo (homograft/allograft): ricavato da donatore;
- eterologo (xenograft): ricavato da animali (in generale il maiale) e chimicamente trattato per renderlo sterile e biocompatibile.

### Protesi cardiovascolari per innesto e sostituzione

La chirurgia vascolare viene riconosciuta come disciplina a partire dalle prime pubblicazioni dei lavori di Alexis Carrel nel 1902 ([Tab. 48.1](#)). L'era dei materiali protesici nella chirurgia vascolare ricostruttiva arteriosa inizia nel 1952 grazie a Voorhees, che sviluppa una protesi vascolare tessuta in fibre di Vinyon-N, una fibra sintetica a base di cloruro di polivinile. Negli anni successivi vennero testate numerose varietà di materiali; il fallimento di ciascuna di esse condusse all'idea che la porosità e soprattutto la resistenza alla trombosi protesica dovessero essere i requisiti fondamentali per lo sviluppo di un innesto protesico. In questo senso, il politetrafluoroetilene (PTFE o Teflon) e il polietilentereftalato (PET o Dacron), sviluppati rispettivamente nel 1938 e 1941, sono i capostipiti dei materiali protesici utilizzati per la produzione delle moderne

protesi applicate nella ricostruzione alloplastica in chirurgia cardiaca e vascolare. L'innesto protesico vascolare ideale, sia esso in forma di condotto o di patch, dovrebbe avere le seguenti caratteristiche: essere biocompatibile, inerte a lungo termine dal punto di vista trombotico, duraturo nella sua biocompatibilità, resistente all'infezione, tecnicamente maneggevole e possibilmente a costo contenuto. Attualmente non esiste, con queste caratteristiche, il condotto ideale per la ricostruzione cardiovascolare.

**Tab. 48.1.** Cenni storici della chirurgia vascolare ricostruttiva.

|      |                                                         |
|------|---------------------------------------------------------|
| 1903 | Protesi popliteo in vena poplitea per aneurisma         |
| 1907 | Innesto in vena grande safena per lesione ascellare     |
| 1908 | Protesi femoro-popliteo in vena grande safena invertita |
| 1909 | Protesi graft arterioso                                 |
| 1922 | Vinyon-N                                                |
| 1957 | Graft venoso                                            |
| 1964 | Protesi coronarico in dacron                            |
| 1966 | Protesi valvule di PTFE espanso                         |
| 1971 | Protesi ombelicale umana                                |
| 1973 | Protesi carotideo                                       |
| 1975 | Protesi toracica                                        |
| 1976 | Protesi addominale                                      |

## Dacron

È un polimero di poliestere termoplastico estremamente resistente che può essere trasformato in fibre sintetiche. *Woven* e *knitted* sono le due tecniche di tessitura con le quali le fibre di Dacron vengono assemblate per costituire un condotto protesico tubolare. Nelle protesi a tessuto (*woven*), ogni filo dell'ordito (parte longitudinale del tessuto) passa sopra e poi sotto a ogni filo della trama (parte trasversale), costituendo dunque un tessuto intrecciato regolare caratterizzato da grande stabilità dimensionale nelle direzioni delle fibre, perpendicolari tra loro (Fig. 48.1a). Nelle protesi *knitted* i fili sono orientati generalmente in direzione longitudinale e avvolti attorno a un ago in modo da formare una catena di anse interconnesse (Fig. 48.1b). La dimensione dei pori (ossia degli spazi che si formano tra un filo e l'altro) dipende dalla dimensione degli aghi e dal raggio di curvatura assunto dal filo nell'avvolgimento attorno all'ago. Grazie alle anse così formate, capaci di ruotare le une rispetto alle altre, queste protesi sono caratterizzate da ottima suturabilità, flessibilità ed elasticità, e hanno una buona compliance meccanica (ovvero la capacità di distendersi al passaggio dell'onda pressoria). Per contro, l'elevato grado di porosità richiede un trattamento precoagulativo prima dell'impianto per ridurre le perdite ematiche, e ciò riduce la resistenza meccanica. Questo processo, chiamato *pre-clotting*,

prevedeva l'esposizione dell'innesto a un'aliquota di sangue del paziente prima dell'eparinizzazione e dell'impianto, mentre attualmente la maggior parte degli innesti sono “pre-clottati” grazie all'impregnazione con gelatina, collagene o albumina. Le tecniche di tessitura e confezione “a maglia” (knitted) sono molteplici perché possono essere impiegati diversi fili e quindi prodotte protesi più o meno compatte e spesse. La tessitura “weft” knitted è caratterizzata dal fatto che le fibre sono tessute in direzione circonferenziale nella protesi (Fig. 48.1b1). Fra i principali svantaggi delle protesi “weft”, c'è la tendenza a smagliarsi quando vengono tagliate (specie se il taglio non è perpendicolare all'asse delle protesi). Le protesi “warp” knitted hanno stabilità dimensionale superiore rispetto alle “weft” knitted e hanno le fibre tessute secondo la direzione longitudinale della protesi (Fig. 48.1b2). Per via dell'alto numero di curvature e connessioni tra le fibre, la resistenza alla smagliatura del tessuto tagliato è maggiore rispetto all'altro tipo, riducendo così anche il rischio di possibili rotture di una protesi a seguito di dilatazioni. Il comportamento di una protesi in Dacron nei confronti degli stress meccanici cui è sottoposta dopo l'impianto, è essenzialmente determinato dal tipo di intreccio dei filamenti. La capacità tensile è superiore nel dacron woven che è anche meno poroso; il dacron knitted è certamente più compliant, ma anche più poroso. Esse trovano largo impiego nella chirurgia ricostruttiva dei grossi vasi arteriosi, il primo laddove l'innesto protesico sia sottoposto alle maggiori sollecitazioni pressorie (aorta toracica), il secondo dove devono essere sfruttate le capacità adattative rispetto alla potenziale progressione della patologia arteriosa, nonché sul *mismatch* dimensionale con vasi di più piccolo calibro (asse aorto-iliaco e femoro-popliteo, Fig. 48.2).

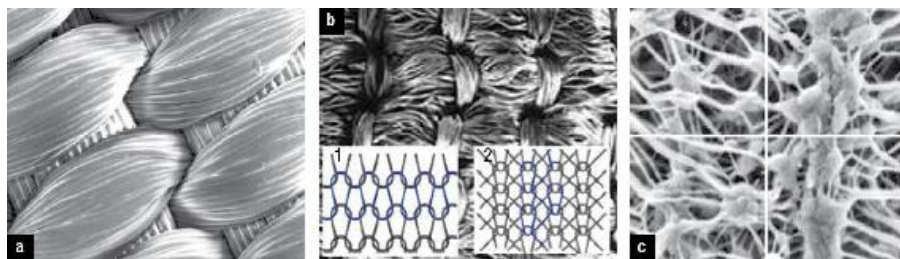


**Fig. 48.1.** Strutture protesiche: (a) dacron woven, (b1) dacron knitted weft, (b2) warp e (c) ePTFE.

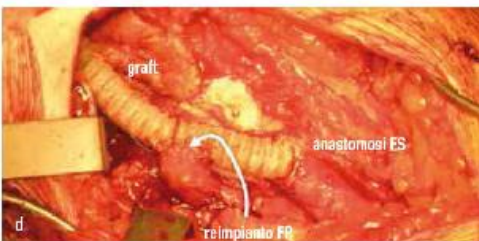
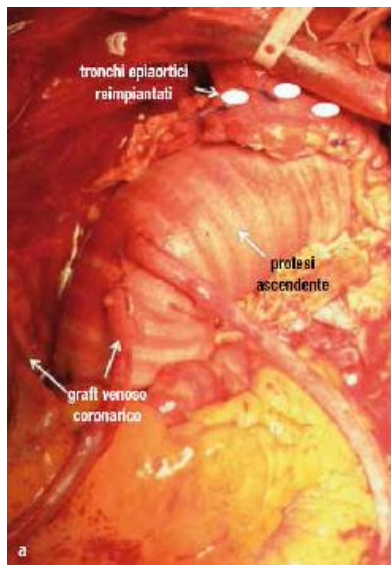


**Fig. 48.2.** Protesi in Dacron per ricostruzione dell'aorta ascendente/arco (a), includente il reimpianto dei tronchi sovraortici e due bypass aorto-coronari con graft safenico a emergenza dal graft protesico; sostituzione protesica dell'aorta toracica discendente (b), dell'aorta addominale con protesi biforcata (c) e della femorale comune per aneurisma (d) con variante tecnica del reimpianto dell'arteria femorale profonda.

## ePTFE

Inizialmente proposte nel 1963, sono state rapidamente accantonate a favore del Dacron a causa della bassa resistenza e della tendenza allo sfilacciamento delle prime protesi. La scoperta della possibilità di lavorare il Teflon in modo da ottenere un polimero espanso è stata la chiave di svolta per l'estensivo ed efficace impiego di questo materiale, fabbricato mischiando polvere di PTFE con naftalene. Il processo produttivo miscela le due componenti, le compatta ad alta pressione e il materiale prodotto viene estruso attraverso una filiera che produce un tubo retto e compatto. L'esposizione a temperature elevate provoca l'organizzazione dei cristalli in una struttura microporosa, mentre un successivo trattamento meccanico di allungamento ed espansione attraverso uno stampo origina un materiale poroso dalla tipica struttura costituita da nodi solidi interconnessi da sottili fibrille (Fig. 48.1c). Il materiale, che può essere foggato come protesi tubulare, è chimicamente inerte,

elettronegativo, idrorepellente e meno trombogenico. Queste caratteristiche, unitamente alle innumerevoli possibilità lavorative e di orientamento delle fibrille, rendono la configurazione dell'ePTFE diversamente specifica per i vari ambiti in cui viene oggi comunemente utilizzato (medicale, aerospaziale, musicale, abbigliamento; Fig. 48.3).

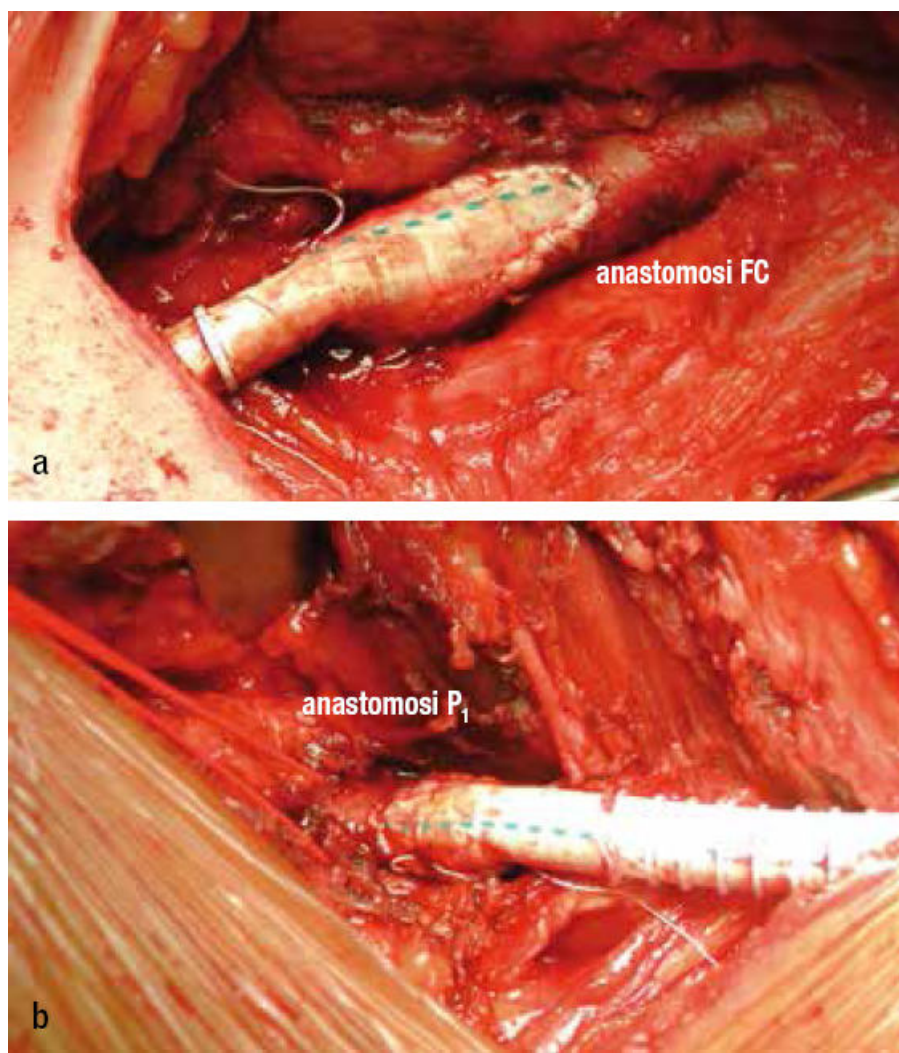


**Fig. 48.3.** Bypass femoro-popliteo sopra-articolare in ePTFE: particolare dell'anastomosi prossimale alla biforcazione (a) e della distale al segmento P<sub>1</sub> dell'arteria poplitea (b).

La microporosità e l'idrorepellenza annullano i problemi legati al sanguinamento dopo l'impianto, ma riducono notevolmente i processi di migrazione cellulare e di incorporazione: è questo uno dei

potenziali motivi per cui clinicamente è stata registrata una maggiore resistenza alle infezioni dell'ePTFE rispetto al Dacron. Due caratteristiche strutturali sono tipiche dell'ePTFE: l'estensibilità longitudinale agevola la conformabilità protesica all'anastomosi, mentre la relativa rigidità riduce rispetto al Dacron la tendenza dilatativa della protesi, specialmente al sito di anastomosi, ma è contestualmente causa della non ideale "compliance" tra materiale protesico e arteria nativa, caratteristica questa che può contribuire alla formazione dell'iperplasia intimale al sito di anastomosi.

## **Recenti sviluppi tecnologici**

Una delle caratteristiche intrinseche dei materiali protesici rispetto ai materiali biologici è la maggior suscettibilità al sanguinamento perioperatorio, alla trombosi tardiva e alla sovrainfezione.

Le più recenti innovazioni tecnologiche hanno focalizzato l'attenzione su questi aspetti e portato a sviluppare configurazioni protesiche speciali, e legami chimici tra materiale protesico (sia Dacron sia ePTFE) e agenti farmacologici biologicamente attivi. Attualmente esiste un dispositivo protesico multistrato che sfrutta le migliori caratteristiche di resistenza al sanguinamento e facilità all'incorporazione offerti da Dacron woven ed ePTFE. Le protesi sono costituite da due strati fusi insieme a una membrana elastomerica interposta tra loro; essa presenta caratteristiche di elevata impermeabilità, ridotta reazione infiammatoria operatoria e ridotta tendenza dilatativa nel tempo. L'intrinseca trombogenicità dei materiali polimerici e lo stimolo infiammatorio/traumatico delle anastomosi, legato alla scarsa compliance tra materiale protesico e biologico, sono i due principali meccanismi alla base della trombosi tardiva. Da un lato, il legame con l'eparina è stato dimostrato in grado di ridurre significativamente la trombosi al sito anastomotico e la migrazione/attivazione piastrinica che è un momento importante nel processo di sviluppo dell'iperplasia intimale. Dall'altro, la configurazione protesica a flusso spirale (ePTFE) ottimizza il modello di flusso intraprotetico attraverso la riduzione delle turbolenze di flusso al sito anastomotico, rendendolo quindi quanto più vicino al fisiologico flusso sanguigno del corpo. L'utilizzo di farmaci antibiotici (rifampicina) o agenti antimicrobici batteriostatici (solfato d'argento), che attualmente è associato all'utilizzo delle protesi in Dacron, è stato dimostrato essere in grado di limitare il tasso di infezione protesica in tutti i distretti anatomici cardiovascolari; sebbene particolarmente efficace nell'immediato periodo postoperatorio, la capacità di azione antimicrobica è stata confermata anche nel lungo follow-up.

## **Poliuretani**



Il tessuto connettivo umano è elastico, tenace e compliant. Due classi di materiali polimerici si avvicinano alle caratteristiche fisico-meccaniche del tessuto connettivo: i poliuretani e i siliconi. Di queste, i poliuretani possono essere resi flessibili, rigidi o semirigidi dosando opportunamente i costituenti principali. Essi hanno dimostrato elevata emocompatibilità, eccellente resistenza all'abrasione, proprietà meccaniche eccezionali ed elevata resistenza a fatica in flessione. Grazie alla grande versatilità strutturale e di lavorazione e alle ottime proprietà elastomeriche, è possibile costruire innesti tubulari di piccolo calibro con modulate e opportune caratteristiche chimico-fisiche, di compliance radiale e di emocompatibilità.

### **Condotti biologici**

I vasi autologhi sono i condotti con le caratteristiche bioemodinamiche più prossime all'idealità; essi vengono routinariamente utilizzati in molteplici segmenti cardiovascolari per differenti tipologie di situazioni cliniche e relativi interventi. Le arterie mammaria interna, radiale e gastroepiploica vengono utilizzate con successo in chirurgia cardiaca; l'arteria ipogastrica e quella radiale per le rivascolarizzazioni viscerali, l'arteria temporale superficiale per quelle di neurochirurgia; la vena grande safena è il condotto principalmente utilizzato nelle ricostruzioni e/o nei traumi dei distretti periferici (Fig. 48.4). Purtroppo molteplici situazioni cliniche non permettono l'utilizzo di questi condotti: perché inadeguati per calibro, perché anch'essi patologici, o perché non disponibili in quanto già prelevati per precedente utilizzo. Le rispettive limitazioni dei condotti sintetici e di quelli autologhi hanno alimentato l'interesse per la ricerca e lo sviluppo di altri potenziali condotti: gli homograft (Fig. 48.5). Queste bioprotesi offrono indubbi vantaggi: hanno eccellenti caratteristiche emodinamiche a breve e medio termine, bassa trombogenicità e bassa suscettibilità alla sovrainfezione. I principali svantaggi sono legati al progressivo deterioramento strutturale nel tempo che ne limita l'utilizzo nei pazienti giovani con una lunga aspettativa di vita, ma soprattutto la limitata disponibilità e la complessa tecnica di impianto, oltre ai costi elevati che sono principalmente imputabili alle tecniche di preparazione e conservazione. Essenzialmente si distinguono tecniche che coinvolgono la conservazione senza un cambiamento significativo dell'integrità vascolare e quelli in cui l'innesto è intenzionalmente modificato chimicamente. La crioconservazione è la tecnica più frequentemente utilizzata ed è l'esempio più comune di tecnica di conservazione, mentre la digestione enzimatica proteolitica è un esempio di tecnica modificativa del graft.



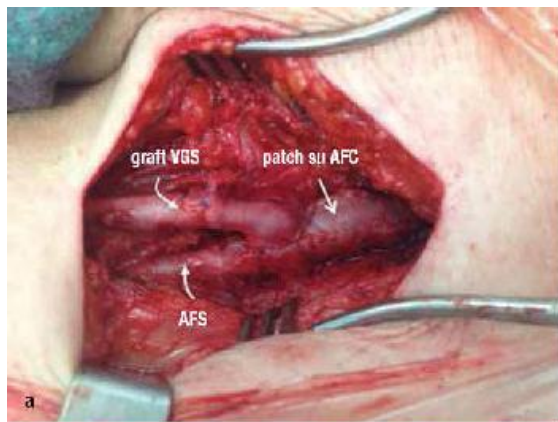


**Fig. 48.4.** Bypass femoro-distale con vena grande safena autologa: particolare dell'anastomosi prossimale dopo ricostruzione della femorale con patch biologico eterologo (a) e anastomosi distale (b) con tecnica *in situ*; bypass femoro-pedidio con traslocazione sottocutanea del graft safenico (c).

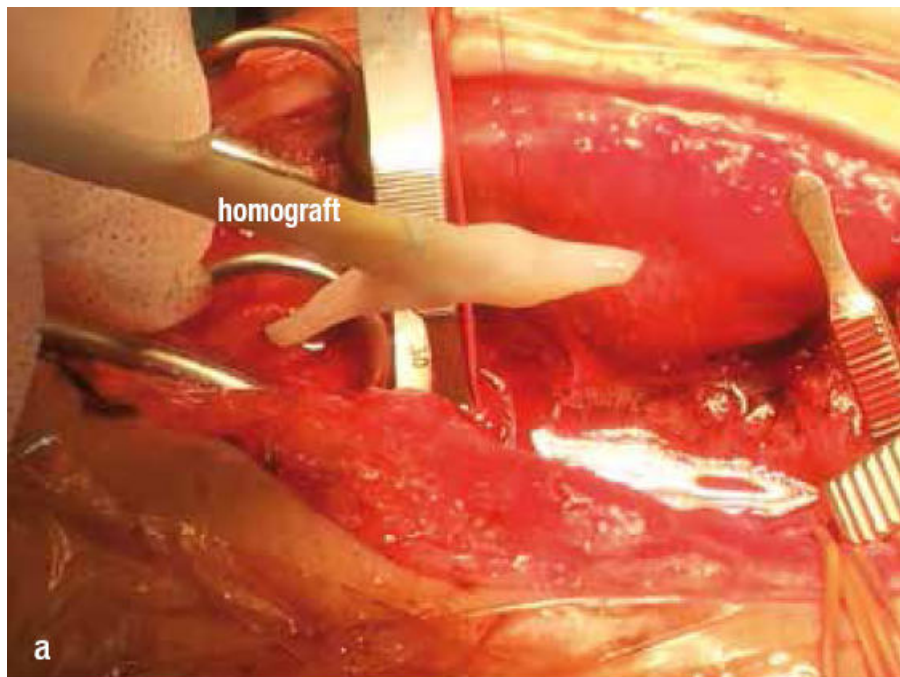


**Fig. 48.5.** Bypass femoro-popliteo sottoarticolare con homograft (a,b).

## Protesi endovascolari

Lo *stent* è una struttura metallica cilindrica a maglie; il verbo *to stent* viene utilizzato da secoli nei paesi anglofoni e identifica, sebbene ormai obsoleto, il processo di inamidazione che irrigidisce gli abiti. Altri attribuiscono la dizione *stent* a Esser, un chirurgo plastico olandese che nel 1916 utilizzò questa parola per descrivere un composto per impronte dentali e che impiegò come riempitivo nella ricostruzione facciale chirurgica. Il termine si estese progressivamente per indicare il ricostruire, il rendere di nuovo funzionali (e/o pervi)

vari tipi di strutture corporee. Così come le protesi convenzionali, anche lo stent ideale dovrebbe avere caratteristiche peculiari: sistema di introduzione di piccolo diametro (per evitare eccessivi traumi vasali), elevata resistenza meccanica (in particolare radiale), compliance simile a quella del vaso target, sicuro ancoraggio (fondamentale per evitare complicanze come la migrazione), ottima visibilità radioscopica, disponibile in differenti lunghezze e diametri.

Le principali caratteristiche che determinano l'idoneità di uno stent per uno specifico distretto anatomico sono:

- forza radiale;
- flessibilità;
- precisione nel rilascio.

La forza radiale viene definita come la forza necessaria per produrre una riduzione del 50% del diametro del lume dello stent ed esprime la forza centripeta sviluppata dallo stent per mantenere la sua espansione e apposizione alla parete del vaso.

Forza radiale e flessibilità sono prodotti sia della progettazione sia della composizione materiale dello stent. Esistono due grandi categorie di stent:

- espandibili su pallone;
- autoespandibili.

Gli stent *espandibili su pallone* vengono rilasciati nel vaso target grazie alla dilatazione di un palloncino gonfiabile manualmente su cui è montato (ancora chiuso e premontato) lo stent stesso (Fig. 48.6a-d); gli stent autoespandibili vengono rilasciati sguainandoli dal sistema catetere su cui sono premontati (Fig. 48.6e). Caratteristicamente, gli stent espandibili su pallone hanno un'elevata forza radiale e precisione nel rilascio. L'applicazione più tipica di questo tipo di stent è nelle lesioni stenotiche all'ostio di vasi efferenti dell'aorta (arterie renali e viscerali) e/o per il trattamento di lesioni coinvolgenti distretti anatomicamente fissi e rettilinei, come la biforcazione aorto-bisiliaca. L'elevata forza radiale di questo tipo di stent è molto apprezzata per forzare le tenaci lesioni calcifiche tipiche in questi distretti vascolari. La precisione del rilascio è garantita dal rigonfiamento uniforme del pallone che determina un'espansione sincrona delle estremità dello stent. Quest'ultima caratteristica permette di poter espandere lo stent a dimensioni nominali, oppure essere sovradilatati per raggiungere le dimensioni ideali richieste rispetto alle dimensioni del vaso e della lesione che lo interessano. Gli svantaggi di questo tipo di stent risiedono nelle stesse caratteristiche di progettazione. L'estrema forza radiale compromette la flessibilità dello stent, che risulta rigido; inoltre, poiché viene montato su pallone, lo stent è a rischio di dislocazione durante la navigazione nel sistema vascolare e/o al

momento della valicazione della lesione ostruttiva del vaso target. La rigidità della struttura di questo stent non lo rende facilmente deformabile alle compressioni esterne e, pertanto, non è idoneo al trattamento di segmenti arteriosi a cavallo di articolazioni (succlavia, passaggio iliaco-femorale, femoro-popliteo). Un'ulteriore limitazione è legata alle configurazioni dimensionali dello stent: la rigidità strutturale e la dilatazione su pallone non rendono possibile fare conformare lo stent in corrispondenza di variazioni di calibro delle arterie, più tipicamente nel passaggio di una biforcazione, sede peraltro più frequente di formazione delle lesioni stenosanti. La necessità di dilatazione su pallone pone anche delle limitazioni dimensionali dell'intero sistema su cui lo stent viene prodotto e montato, ovvero lo rende più voluminoso. Questa caratteristica non facilita la valicazione della lesione target che più spesso deve essere in prima istanza predilatata con un semplice pallone, manovra che tuttavia rende la placca stessa vulnerabile a tre complicanze: la dissecazione, la rottura del vaso e l'embolizzazione periferica. Durante queste manovre, la predilatazione dovrebbe essere effettuata con palloni di dimensione limitata e con pressioni di dilatazione modeste, o essere associate all'utilizzo di dispositivi di protezione (filtro) posizionati distalmente alle lesioni target. Gli stent *autoespandibili* hanno caratteristiche strutturali antitetiche a quelli espandibili su pallone: hanno una minore forza radiale, seppur valida, ma sono molto più flessibili. Sono certamente più adatti per il trattamento di vasi tortuosi e offrono una maggior adattabilità dimensionale: sono idonei alla terapia delle lesioni alle biforcazioni, aree caratterizzate da significative modificazioni dimensionali dei vasi. Uno degli svantaggi, peraltro relativi, degli stent autoespandibili riguarda proprio il meccanismo di rilascio: durante la manovra di apertura, questo tipo di stent, che si apre radialmente da un'estremità verso l'altra, ha la tendenza a "scivolare" leggermente e quindi può non disporsi nella sede target del trattamento. È pertanto necessario essere particolarmente accurati e supportare l'apertura dello stent supportandolo in tensione. Ultimo fattore svantaggioso da considerare nell'utilizzo di stent autoespandibili è la necessità di un adeguato sovradimensionamento (*oversizing*), che modelli di flusso emodinamico hanno evidenziato essere ottimale al 10% del diametro del vaso da trattare. Un'altra caratteristica strutturale secondo cui si suddividono gli stent è la configurazione delle loro maglie: *celle aperte* e *celle chiuse*. La dimensione della cella si riferisce alla zona delineata da componenti metallici dalla loro eventuale interconnessione: una dimensione grande delle celle è definita aperta, mentre una piccola è definita chiusa. La dimensione della cella dello stent, la presenza e il tipo di interconnessione tra le celle possono influenzare le prestazioni

dello stent e contribuire al processo di scelta dello stent per ogni singolo tipo di lesione da trattare. Dimensioni differenti delle celle ottimizzano situazioni differenti: generalmente, una configurazione a celle chiuse fornisce sostegno allo stent grazie alla presenza di interconnessioni lungo tutto l'asse longitudinale e può limitare i fenomeni embolici intrappolando l'eventuale prolasso della placca tra le sue maglie; tuttavia, questa configurazione rende lo stent meno flessibile e compliant alla morfologia del vaso. Viceversa, le celle aperte non sono interconnesse per l'intera struttura dello stent: questa caratteristica permette una maggiore flessibilità di movimento tra i componenti dello stent e quindi la maggior adattabilità alle lesioni. Un'altra caratteristica strutturale della configurazione degli stent (sia espandibili su pallone sia autoespandibili) è la possibilità di essere ricoperti di materiale sintetico (sia Dacron sia ePTFE). Gli stent ricoperti offrono il vantaggio intrinseco di una continua esclusione della parete del vaso al flusso endoluminale e sono pertanto di innegabile vantaggio nella terapia degli aneurismi periferici, delle fistole-artero-venose e/o delle lesioni traumatiche.

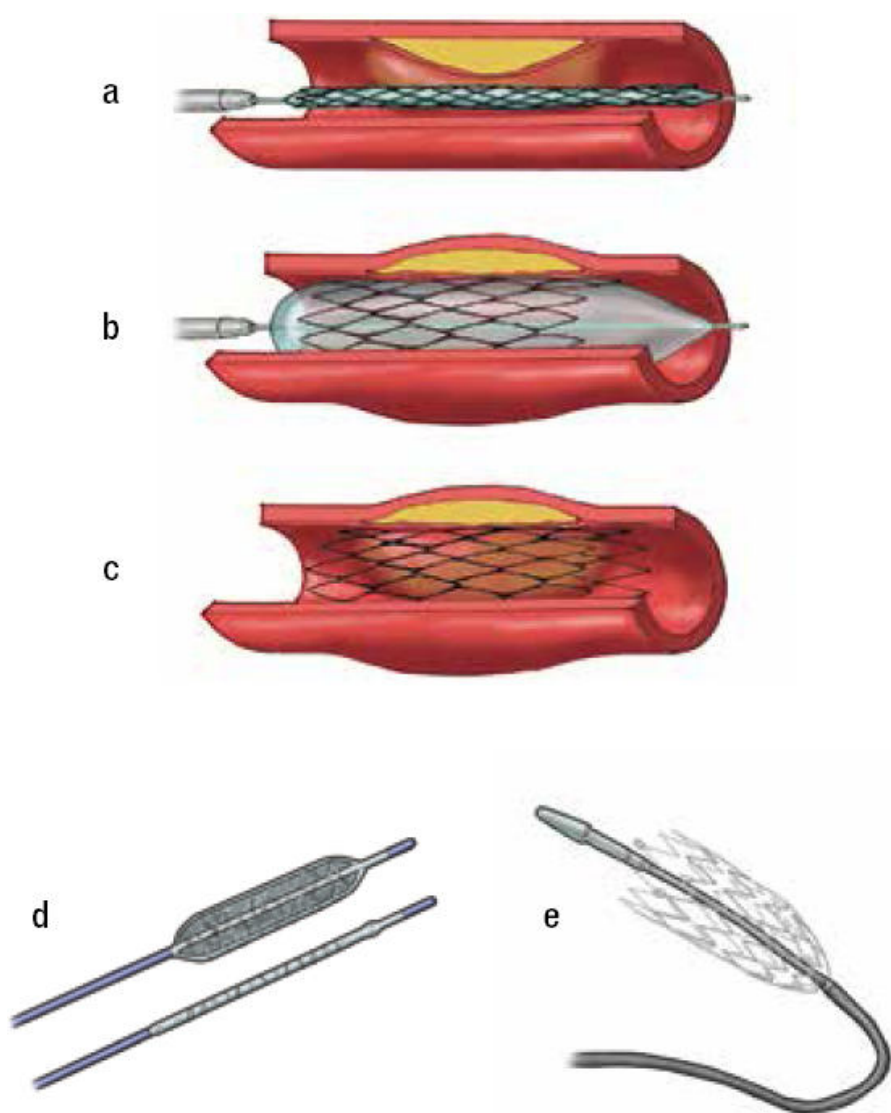


**Fig. 48.6.** PTA-stent: valicazione della lesione stenosante (a), dilatazione su pallone dello stent (b) e risultato finale (c); stent espandibile su pallone (d) e autoespandibile (e).

### Recenti sviluppi tecnologici

Come per le protesi chirurgiche convenzionali, i più recenti sviluppi tecnologici si sono rivolti all'efficacia dello stent nel limitare la recidiva di malattia e/o la trombosi grazie al legame degli stent con farmaci biologicamente attivi: gli stent non ricoperti vengono attualmente trattati con farmaci chemioterapici ad azione locale per ridurre l'iperplasia intimale, quelli ricoperti sono dotati di un legame covalente con l'eparina che riduce significativamente le trombosi

protesiche. Da un punto di vista strutturale, attualmente sono stati sviluppati e sono disponibili stent ibridati a protesi chirurgiche convenzionali (ePTFE); strutturalmente si tratta di un stent ricoperto integrato a un'estremità con un segmento protesico convenzionale (Fig. 48.7). È un tipo di protesi che offre differenti vantaggi in termini emodinamici e tecnici: l'inserimento endoluminale a pieno canale nel lume del vaso target mima le caratteristiche della miglior configurazione emodinamica di un'anastomosi, quella termino-terminale, mentre da un punto di vista tecnico elimina un sito di anastomosi manuale. Questo aspetto risulta particolarmente utile in sedi anatomiche difficilmente accessibili per eseguire anastomosi manuali e contemporaneamente riduce i tempi dell'intervento. Da un punto di vista epidemiologico il numero degli accessi vascolari per trattamenti emodialitici è in costante aumento: perché è in aumento il numero assoluto dei pazienti che necessitano di questo tipo di intervento, perché le protesi convenzionali in ePTFE hanno prodotto risultati fallimentari in termini di pervietà e per l'incremento delle difficoltà tecniche relative a pazienti con patrimonio biologico sempre meno utilizzabile. Non stupisce che questo aspetto della chirurgia vascolare ricostruttiva sia al centro dello sviluppo di nuovi tipi di protesi con particolare attenzione per la cannulazione precoce e il valicamento delle ostruzioni delle vene centrali che rendono spesso impossibile la dialisi anche mediante semplice catetere. Per risolvere il problema della cannulazione precoce è stata messa a punto una protesi in triplice strato che garantisce l'immediata pungibilità dopo l'impianto, a differenza dei canonici 21 giorni prima del possibile utilizzo delle protesi convenzionali. Essa è costituita da due superfici di ePTFE (il più interno legato all'eparina) intervallate da una membrana elastomerica in grado di autosigillare il sito di puntura e di impedire il sanguinamento. Per quanto riguarda le stenosi delle vene centrali, è stato recentemente sviluppato un sistema ibrido: esso consta di un segmento prossimale costituito da un catetere, che va posizionato in vena cava superiore al passaggio con l'atrio destro, e da un segmento terminale, che è una protesi tradizionale in ePTFE e che deve essere anastomizzata all'inflow arterioso della fistola; questo sistema garantisce la possibilità di eseguire sedute emodialitiche in presenza di stenosi severe o occlusioni centrali, proprio grazie al catetere venoso proiettato, anziché centralmente, in vena cava superiore all'ingresso atriale che diventa l'outflow venoso dell'accesso vascolare.





**Fig. 48.7.** Stent ibrido nella ricostruzione dell'arteria succlavia sinistra in corso di sostituzione dell'aorta ascendente e dell'arco.

Per *endoprotesi* si definisce una protesi costituita da una componente metallica (stent in nitinolo o in acciaio o in elgiloy), che fornisce il supporto colonnare all'endoprotesi, e da una componente di materiale protesico sintetico (Dacron o ePTFE) fissato o incorporato allo stent che esclude il flusso endoluminale dall'aneurisma. Questi elementi ottemperano alle due caratteristiche emodinamiche fondamentali delle endoprotesi: la fissazione e il *sealing* (esclusione dell'aneurisma). Da un punto di vista dell'impianto, attualmente tutte le endoprotesi sono accomunate da un meccanismo di apertura di tipo autoespandibile; in



alcune di esse, i più recenti sviluppi tecnologici permettono al graft di essere riposizionato dopo l'apertura ma prima della definitiva fissazione alla parete aortica. La configurazione standard dell'endoprotesi risponde ai due principi cardine della chirurgia ricostruttiva degli aneurismi, patologia per la quale le endoprotesi sono state specificamente ideate e successivamente sviluppate: l'esclusione dell'aneurisma e il mantenimento della continuità anatomica. Le configurazioni standard delle endoprotesi sono retta per l'aorta toracica e biforcata per l'addominale (Figg. 48.8, 48.9). In particolare, per quanto riguarda le endoprotesi dell'aorta addominale, la struttura biforcata dell'endoprotesi può essere differentemente costituita da: singolo modulo (endoprotesi unimodulare), due segmenti protesici, di cui un corpo principale su cui è già presente l'estensione per un asse iliaco e una branca per l'asse iliaco controlaterale (endoprotesi bimodulare), o tre elementi protesici distinti (endoprotesi trimodulare, Fig. 48.9), di cui un corpo principale già biforcato che deve essere completato con l'inserzione di due elementi protesici a ricostruire la biforcazione aorto-bisiliaca. Le differenti morfologie degli aneurismi e/o la coesistenza della malattia ostruttiva possono richiedere delle configurazioni *ad hoc* delle endoprotesi; la configurazione del graft può essere quindi modificata in una tubulare conica (aorto-uniliaca), utile per adattare le diverse dimensioni dei segmenti arteriosi in cui la protesi viene allocata, o tubulare retta qualora la focalità della patologia dilatativa richieda un graft corto e non biforcato. Ancora, quando la patologia aortica si estende a coinvolgere l'origine dei vasi renali e/o viscerali, o delle arterie ipogastriche, o dei tronchi sovraortici, possono essere utilizzate delle endoprotesi fenestrate/ramificate, che incorporano le branche protesiche dedicate a preservare la vascolarizzazione di tali vasi (Fig. 48.10). Una caratteristica essenziale e peculiare per tutte le endoprotesi è la modalità di fissazione del graft alla parete aortica. La fissazione si oppone alle forze vettoriali del flusso ematico che possono determinare la migrazione dell'endoprotesi o la separazione tra i componenti. Per fissazione attiva si fa riferimento all'utilizzo di ganci o ancore metalliche incorporate nella struttura dell'endoprotesi. Il sistema di fissazione attiva più comune presente sulle endoprotesi è la presenza di uno stent prossimale che le può ulteriormente distinguere in graft a fissazione transrenale da quelle a fissazione sottorenale (Fig. 48.11a-c).



**Fig. 48.8.** Tipi di endoprotesi toracica.

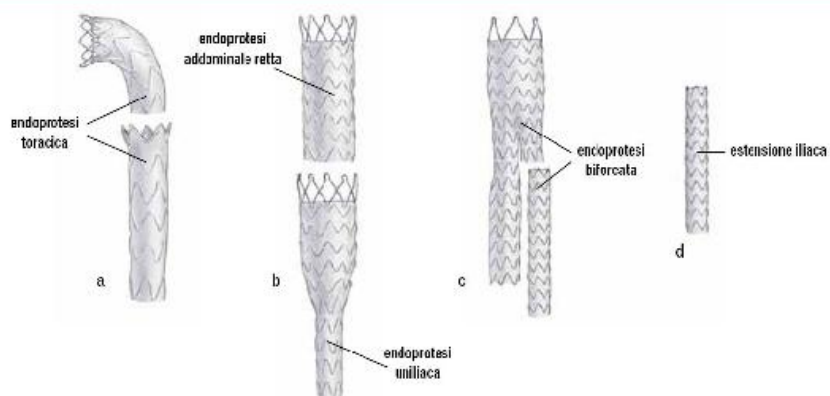


**Fig. 48.9.** Tipi di endoprotesi addominale: biforcata bimodulare con aggancio sottorenale (a), biforcata bimodulare con aggancio transrenale (b), biforcata trimodulare con aggancio transrenale (c), segmento endoprotesico per estensione iliaca (d).



**Fig. 48.10.** Endoprotesi ramificate (frecche) dell'arco aortico (a), del segmento pararenale (b) e per patologia aorto-iliaco-ipogastrica (c).

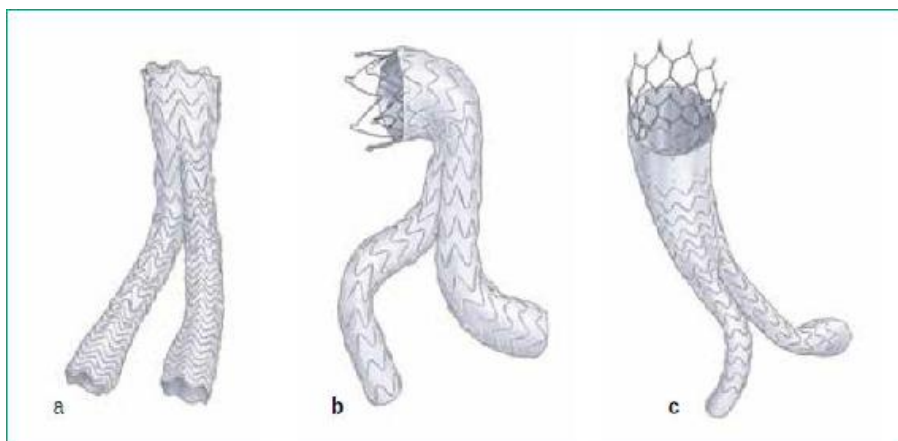


**Fig. 48.11.** Elementi di un'endoprotesi.

Questo segmento prossimale di stent contribuisce anche alla direzionalità dell'endoprotesi ed è un elemento aggiuntivo importante: senza interferire significativamente con la pervietà delle arterie renali, esso supporta l'endoprotesi nell'antagonizzare la migrazione cranio-caudale potenzialmente determinata dalla tendenza del colletto aortico prossimale verso la progressiva dilatazione. La fissazione passiva è determinata dalla forza radiale espressa dallo scheletro metallico che compone lo stent dell'endoprotesi. Entrambi i meccanismi non sono mutuamente esclusivi, anzi nelle recenti generazioni di endoprotesi sono costantemente compresenti.

La chirurgia vascolare non è la sola a utilizzare materiali protesici. I primi tentativi di posizionare sistemi per il ripristino della viabilità del sistema respiratorio risalgono al primo trentennio del secolo scorso, ma è solo nel 1965 che Montgomery diede un notevole impulso alla metodica con l'introduzione di un tubo a "T" per il trattamento delle stenosi sottoglottiche, più recentemente enfatizzata a partire dal 1990 con Dumon e l'omonima protesi in silicone. Nell'ambito delle vie respiratorie, le protesi vengono distinte sulla base del materiale di cui sono costituite (Fig. 48.12):

- siliconiche;
- metalliche;
- miste.

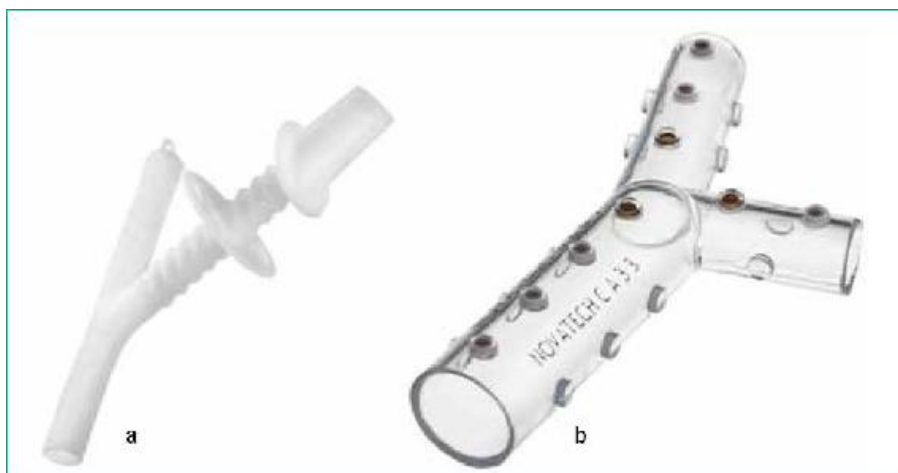


**Fig. 48.12.** (a) Tubo a "T" di Montgomery; (b) stent di Dumon.

Le protesi più utilizzate sono quelle siliconate. In broncoscopia rigida, sono di facile inserimento e rimozione grazie a introduttori dedicati, inoltre hanno il vantaggio dell'impenetrabilità del materiale eteroplastico sebbene quest'ultimo sia soggetto alla proliferazione del tessuto di granulazione alle sue estremità. La scarsa clearance mucociliare, la ridotta adattabilità anatomica e la possibile migrazione sono i principali svantaggi di queste protesi. Il tubo a "T" di Montgomery ne è un esempio; è una protesi il cui utilizzo prescinde dalla presenza di una tracheotomia. Essa è costituita da un tubo verticale posizionato in trachea e collegato perpendicolarmente a un secondo tubo che, dopo aver attraversato la parete, fuoriesce dallo stoma e consente l'ancoraggio della protesi, l'aspirazione delle secrezioni e l'ispezione in fibrobroncoscopia. Rispetto a una cannula

tracheostomica convenzionale, permette, con il tappino chiuso, la fonazione e il passaggio fisiologico dell'aria. Attualmente, la protesi più comunemente utilizzata è la protesi di Dumon che è costituita da silicone morbido con diversi gradi di rigidità e presenta caratteristiche rilevatezze distribuite omogeneamente lungo tutta la sua superficie esterna che ne facilitano l'ancoraggio, impediscono la migrazione e riducono il contatto tra protesi e mucosa. Internamente è ricoperta da un rivestimento antiaderente per ridurre il ristagno delle secrezioni bronchiali. Le protesi metalliche sono attualmente costituite prevalentemente da nitinolo e hanno un meccanismo di rilascio autoespandibile. È possibile eseguire il loro impianto in broncoscopia sia rigida sia flessibile e le principali caratteristiche sono legate all'ottima adattabilità anatomica, la buona clearance mucociliare, lo spessore ridotto e la rara tendenza alla migrazione. Esistono protesi ricoperte e protesi scoperte; queste ultime sono certamente suscettibili alla crescita neoplastica tra le maglie dello stent e la rimozione è pressoché preclusa, soprattutto nelle protesi non ricoperte. Rispetto alle protesi siliconiche che sono di costo contenute, le protesi metalliche sono più costose. La combinazione delle caratteristiche di questi due tipi di protesi si riscontra nelle protesi ibride, in cui uno scheletro metallico di supporto è completamente rivestito da materiale siliconato.

## Protesi cardiache

La protesi valvolare ideale dovrebbe avere le seguenti caratteristiche: aprirsi e chiudersi passivamente secondo i livelli pressori a monte e a valle in tempi estremamente rapidi, evitare l'ostruzione al flusso, avere un rigurgito transvalvolare minimo, non causare emolisi né trombosi, avere durata pari all'aspettativa di vita del portatore (sopportando, alla frequenza di 72 bpm, quasi 40 milioni di cicli all'anno), non indurre alterazioni nei tessuti circostanti, avere dimensioni tali da adattarsi alle taglie dei diversi portatori, essere facilmente impiantabile, non produrre rumore avvertibile dal portatore. Una protesi con tutte queste caratteristiche non è al momento disponibile, ma vi sono modelli che si avvicinano molto a soddisfare almeno la maggior parte di questi requisiti. I sostituti valvolari aortici attualmente utilizzati sono di due tipi: protesi valvolari meccaniche e biologiche.

Le **protesi valvolari meccaniche** si suddividono in tre gruppi: protesi a palla, protesi a singolo disco oscillante, protesi a due emidischi (cfr. [Fig. 48.12](#)). Ognuno di questi modelli ha avuto un ruolo determinante nella storia della cardiocirurgia, anche se attualmente vengono

impiantate quasi unicamente protesi a due emidischi di nuova generazione. La prima protesi a palla ingabbiata fu impiantata nel 1952 da Hufnagel in aorta discendente per trattare un'insufficienza aortica; subito dopo lo sviluppo del bypass cardiopolmonare, la sostituzione valvolare aortica è stata standardizzata in posizione ortotopica. Erano composte da un anello metallico e 3 o 4 elementi simmetrici chiusi a formare una gabbia. Il materiale utilizzato era una lega di cromo-nichel-cobalto-molibdene (Stellite). L'anello di metallo era ricoperto dall'anello di sutura in tessuto di teflon-polipropilene, l'elemento mobile era costituito da una palla di silicone-gomma, impregnata di bario solfato. Nonostante molte di queste valvole siano durate fino a 40 anni dall'impianto, presentavano due importanti limiti: l'intenso livello di anticoagulazione, compromissione della performance emodinamica per la presenza di tre aree di potenziale ostruzione al flusso (anello di sutura, lo spazio tra la gabbia e le pareti dell'aorta ascendente e la palla stessa). Il risultato era una forte distorsione del flusso ematico condizionante una significativa emolisi. La seconda generazione di valvole meccaniche è rappresentata dalle protesi a singolo disco oscillante. La configurazione a basso profilo semplificò l'impianto chirurgico ma i principali problemi riscontrati con queste valvole includevano una, seppur ridotta, distorsione del flusso (con stasi e flusso turbolento a livello dell'orificio a portata minore) e il blocco in chiusura o l'embolizzazione del disco. Infine, le valvole meccaniche di terza generazione sono quelle caratterizzate da due emidischi: il singolo disco oscillante è sostituito da due emidischi incernierati che, in posizione chiusa, formano un angolo ottuso di  $120^\circ$ , mentre in apertura massima un angolo di  $85^\circ$  rispetto al piano dell'anello della protesi, fatto che ha notevolmente migliorato le caratteristiche fluido-dinamiche, avvicinandole molto a quelle fisiologiche. Dal punto di vista strutturale, i dischi sono costituiti da un nucleo di grafite rivestito di carbonio pirolitico (un materiale innovativo dotato di particolare resistenza e ridotta trombogenicità) e l'anello di sutura in velluto di dacron. Questa valvola determina bassi gradienti aortici, minima insufficienza aortica e minor tendenza tromboembolica, caratteristica che consente di ridurre i livelli di anticoagulazione. Inoltre il design a basso profilo e le minori esigenze di orientamento semplificano l'impianto chirurgico. Negli ultimi 25 anni, la configurazione e il design di queste valvole sono stati ulteriormente ottimizzati rendendole sempre più performanti: il più recente sviluppo è stata l'introduzione della valvola SJM Regent, il cui profilo esterno è stato ridefinito aumentando l'area dell'orificio valvolare cosicché per ogni diametro anulare può essere impiantata una protesi più larga. Questa caratteristica strutturale ha permesso di ottenere i risultati migliori in termini di regressione della massa

ventricolare sinistra per tutti i diametri valvolari disponibili. Le protesi meccaniche non vanno incontro a degenerazione con il trascorrere del tempo (come le biologiche), ma necessitano di terapia anticoagulante per tutta la vita del paziente, essendo intrinsecamente trombogeniche. Il rischio embolico è più alto nei primi mesi dopo l'impianto della valvola, finché le porzioni esposte dell'anello di sutura e i componenti valvolari non vengono completamente endotelizzati. Il livello target di anticoagulazione per ogni paziente deve essere personalizzato tenendo conto della trombogenicità della valvola impiantata (minore per le valvole di ultima generazione) e della presenza di fattori di rischio trombotico legati al paziente. Tra questi la presenza di fibrillazione atriale, tromboembolismo venoso, severa disfunzione ventricolare sinistra (FEVS < 35%) o di uno stato ipercoagulativo costituisce di per sé un'indicazione alla terapia anticoagulante.

Le **protesi valvolari biologiche** sono state introdotte in cardiocirurgia dal 1965 per ridurre il rischio tromboembolico associato all'impianto delle protesi meccaniche e quello emorragico correlato alla terapia anticoagulante (infatti quest'ultima è consigliata solo nei primi 3 mesi dopo l'impianto, finché le superfici esposte delle bioprotesi stented non vengono endotelizzate). I materiali di cui sono costituite sono: pericardio bovino, cuspidi aortiche porcine, autograft polmonari e homograft (Fig. 48.13a,b). Esistono anche protesi biologiche ibride, costituite da cuspidi di tessuto animale (valvole aortiche porcine o pericardio bovino sagomato) montate su di un supporto metallico (scheletro della valvola, in titanio o Nitinol) costituito da un anello di sutura rigido e da tre montanti a sostegno delle commissure. La presenza dello stent permette il mantenimento della forma e la possibilità di impianto, ma comporta un certo grado di ingombro e rende rigida la protesi. La preparazione con glutaraldeide, che forma legami crociati con le fibre collagene e riduce l'antigenicità dei tessuti, rende tuttavia i tessuti fissati soggetti alla degenerazione, sia per l'incapacità delle cellule devitalizzate di rigenerare la matrice extracellulare danneggiata dallo stress meccanico cui la valvola è continuamente sottoposta, sia per la formazione di depositi calcifici. La calcificazione si verifica perché il calcio sierico lega i residui di glutaraldeide esposti a livello delle membrane fosfolipidiche delle cellule della bioprotesi. Nel tempo, diversi trattamenti chimici sono stati proposti per rallentare il processo di calcificazione che invariabilmente porta a disfunzione valvolare. Le caratteristiche patologiche del deterioramento strutturale valvolare differiscono per le bioprotesi porcine e quelle pericardiche: le prime degenerano principalmente provocando un'insufficienza valvolare (generalmente acuta o subacuta), mentre le seconde

degenerano soprattutto per calcificazione distrofica (generalmente cronica), portando a stenosi. Le bioprotesi di ultima generazione combinano un fissaggio a pressione bassa o zero con altri processi destinati a ridurre calcificazione e degradazione dei materiali. In queste protesi i supporti sono diventati progressivamente più sottili, hanno un profilo più basso, sono più flessibili, e gli anelli di sutura sono forgiati per il posizionamento sopra-anulare, il tutto al fine di consentire l'utilizzo di valvole più ampie e migliorare l'emodinamica. Le valvole di pericardio bovino sono caratterizzate da un angolo di apertura maggiore rispetto alle valvole porcine, permettendo migliori prestazioni emodinamiche; un ulteriore vantaggio di queste protesi è che possono essere costruite con un ampio range di dimensioni poiché non sono condizionate dalle dimensioni della valvola nativa porcina utilizzata. Le bioprotesi stentless, cioè senza supporto, quasi tutte porcine, oltre ad avere la bassa trombogenicità delle stented, e quindi non necessitare dell'anticoagulazione, permettono prestazioni emodinamiche superiori rispetto alle biologiche tradizionali per il ridotto ingombro e la maggior flessibilità. Dal 2006, si è progressivamente diffuso l'utilizzo di bioprotesi aortiche per l'impianto endovascolare. Le protesi biologiche impiegate nella tecnica TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implant) possono essere impiantate per via sia transfemorale sia transapicale (Fig. 48.14). Dall'introduzione di queste protesi transcateretere, sono state sviluppate protesi aortiche "sutureless" per l'impianto cardiocirurgico in corso di bypass cardiopolmonare (Fig. 48.14d).

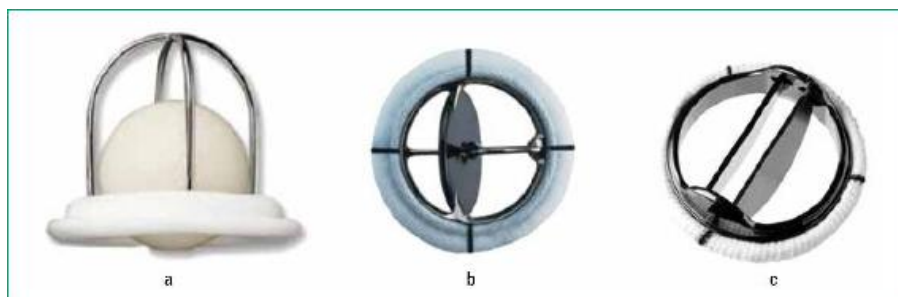


**Fig. 48.13.** Protesi *ball-and-cage* (a), valvola a singolo disco oscillante (b) e a due emidischi (c).



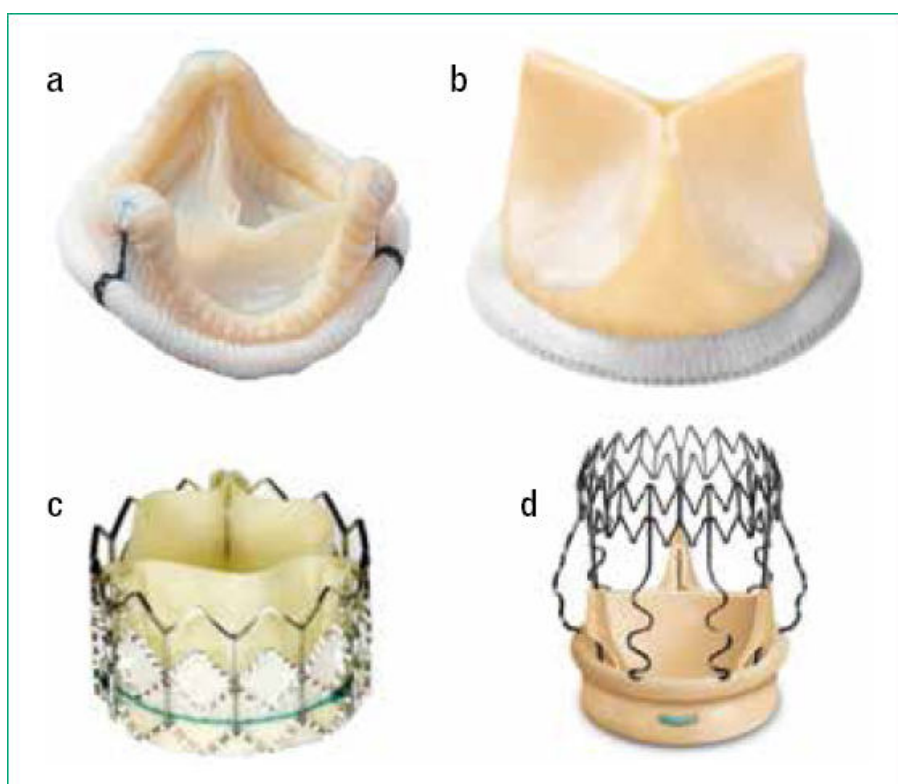


**Fig. 48.14.** Bioprotesi valvolari aortiche: porcina (a), pericardica (b), transcateretere (c) e *sutureless* (d).

Gli homograft utilizzati in chirurgia cardiaca includono l'annulus aortico e l'aorta ascendente fino a comprendere l'emergenza dei tronchi sovraortici, il lembo anteriore della valvola mitrale e una porzione variabile di muscolo ventricolare. L'allograft aortico è quindi molto versatile, potendo essere utilizzato come una valvola o per sostituire l'intera radice aortica, come più comunemente accade. Presenta molte caratteristiche favorevoli, quali una bassa mortalità operatoria, eccellenti caratteristiche emodinamiche a breve e medio termine, bassa trombogenicità e bassa infettabilità. Il più significativo difetto degli homograft è il progressivo deterioramento della struttura e della funzione valvolare nel tempo, che ne limita l'utilizzo nei pazienti giovani con una lunga aspettativa di vita. A questo si aggiungono la limitata disponibilità e la complessa tecnica di impianto.

Una risposta al problema di disponibilità e compatibilità degli allograft è stata sviluppata da Ross con la trasposizione della valvola polmonare autologa in posizione aortica e l'utilizzo di una bioprotesi per rimpiazzare la valvola polmonare del paziente.

La sostituzione di una valvola aortica malata con un autograft polmonare presenta i seguenti vantaggi:

- basso rischio tromboembolico senza il bisogno di terapia anticoagulante;
- ottimo profilo emodinamico;
- crescita dell'autograft nel tempo, beneficio particolarmente significativo nei giovani pazienti che ricevono l'autograft in fase di accrescimento;
- assunzione che un tessuto autologo vitale sia preferibile a materiale protesico o xenogenico nella sostituzione valvolare aortica.

Questa metodica è tuttavia gravata dalla significativa complessità tecnica e dal rischio di stenosi precoce dell'homograft polmonare, di recidiva di insufficienza valvolare aortica per dilatazione della radice, e di interessamento reumatico.

### **Lettere suggerite**

Berceli SA. Autogenous grafts. In: Cronenwett JL, Johnston KW (eds). Rutherford's vascular surgery. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2014; pp. 1382-1400.

David TE. Surgery of the aortic valve. Curr Probl Surg 1999;36:426-501.

Desai ND, Christakis GT. Bioprosthetic aortic valve replacement: stented pericardial and porcine valves. In: Cohn LH (ed). Cardiac surgery in the adult. 3<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2008; pp. 857-894.

Emery RW, Emery AM, Knutsen A, Raikar GV. Aortic valve replacement with a mechanical cardiac valve prosthesis. In: Cohn LH (ed). Cardiac surgery in the adult. 3<sup>rd</sup> ed. McGraw-Hill Companies; 2008; pp. 841-855.

Hampton CG, Verrier ED. Stentless aortic valve replacement: autograft/homograft. In: Cohn LH (ed). Cardiac surgery in the adult. 3<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2008; pp. 895-913.

Kalish J, Farber A. Biologic grafts. In: Cronenwett JL, Johnston KW (eds). Rutherford's vascular surgery. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2014; pp. 1419-1430.

Khan SS, Trento A, DeRobertis M et al. Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;122(2):257-269.

Pearce B, Jordan W. Non aortic stent and stent-grafts. In: Cronenwett JL, Johnston KW (eds). Rutherford's Vascular Surgery. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2014; pp. 1443-1452.

Qu Z, Chaikof EL. Prosthetic grafts. In: Cronenwett JL, Johnston KW (eds). Rutherford's vascular surgery. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2014; pp. 1402-1407.

Stelzer P. Stentless aortic valve replacement: porcine and pericardial. In: Cohn LH (ed). Cardiac surgery in the adult. 3<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2008; pp. 915-934.

Tefera G, Matsumura JS. Aortic stent and stent-grafts. In: Cronenwett JL, Johnston KW (eds). Rutherford's vascular surgery. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2014; pp. 1431-1441.

# Anestesia e rianimazione

A. Bacuzzi, A. Crosta, S. Cuffari, M. Realini

### Anestesia in cardiocirurgia

M. Realini, A. Crosta

Tutti i farmaci comunemente impiegati per l'anestesia generale interferiscono con la funzione cardiocircolatoria.

Sia gli anestetici per inalazione (isoflurano, sevoflurano) sia i farmaci endovenosi (barbiturici, propofol, benzodiazepine) sono in varia misura inotropi negativi e vasodilatatori arteriosi e/o venosi: conseguenza della loro somministrazione è l'ipotensione arteriosa, accompagnata da riduzione della portata cardiaca a seconda dell'inotropismo negativo del farmaco stesso, delle condizioni del paziente (è più grave nello scompenso, nell'ipovolemia, nello shock) e della terapia in corso: i normali meccanismi di compenso vengono bloccati dai  $\beta$ -bloccanti e i calcioantagonisti che riducono la tachicardia riflessa o dagli ACE-inibitori che limitano la vasocostrizione periferica.

Gli oppioidi (fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil), derivati sintetici della morfina, sono potenti analgesici che, somministrati in dosi molto superiori alle normali dosi analgesiche, producono uno stato di profonda sedazione senza causare depressione cardiovascolare anche in pazienti emodinamicamente compromessi. Sono inoltre in grado di diminuire la risposta simpatica all'intubazione (tachicardia e ipertensione) nei pazienti con buona funzione ventricolare.

Non essendo veri anestetici, la somministrazione di soli oppioidi non garantisce un piano di anestesia adeguato durante altre fasi dell'intervento (sternotomia, manipolazione dell'aorta) ed espone al

rischio di episodi di parziale risveglio o ricordo (*awareness*).

Per questi motivi, l'anestesia generale viene condotta con la contemporanea somministrazione di oppioidi e farmaci anestetici, endovenosi o inalatori, in rapporto variabile in base alle caratteristiche del paziente.

Non esiste un farmaco ideale o uno schema unico di somministrazione per l'anestesia cardiaca: la scelta dei farmaci dipende dal tipo e dalla gravità della cardiopatia, dalle copatologie e dalle condizioni attuali del paziente. L'obiettivo è l'ottimizzazione dei parametri da cui dipende la funzione del cuore:

- precarico;
- postcarico;
- inotropismo;
- frequenza e ritmo cardiaco;
- relazione apporto/consumo di ossigeno miocardico.

Per esempio, nell'insufficienza valvolare aortica la dilatazione ventricolare sinistra rende la gittata dipendente dal precarico, per cui vanno evitati farmaci venodilatatori come la trinitrina. Il rigurgito valvolare si verifica durante la diastole, la cui durata viene allungata dalla bradicardia: per non discostarsi troppo dalla frequenza ideale (90 bpm) va limitato l'uso degli oppioidi che sono bradicardizzanti. Invece l'effetto vasodilatatore degli agenti inalatori può contribuire alla diminuzione del postcarico che è un meccanismo fisiologico di compenso al calo della portata.

Nel caso invece di stenosi mitralica, la gittata è sempre dipendente dal precarico ma, per via dell'elevato gradiente transvalvolare, incrementare eccessivamente il precarico espone al rischio di edema polmonare. La tachicardia è dannosa in quanto il flusso attraverso la mitrale si verifica durante la diastole; altrettanto dannoso è l'impiego di farmaci vasodilatatori (riduzione del postcarico), in quanto l'aumento delle resistenze periferiche è il meccanismo di compenso che mantiene la pressione arteriosa quando la portata cardiaca crolla per la stenosi valvolare.

Nella maggior parte dei casi, l'ischemia miocardica è la conseguenza dello squilibrio fra la richiesta di ossigeno da parte del tessuto miocardico e l'offerta dello stesso da parte del circolo coronarico. Nei pazienti coronaropatici vanno quindi evitate, approfondendo l'anestesia o ricorrendo all'uso di farmaci  $\beta$ -bloccanti, sia la tachicardia e l'ipertensione, che aumentano il consumo di ossigeno, sia l'ipotensione, l'anemia e l'ipossia, che ne diminuiscono l'apporto.

Anche nei coronaropatici le più frequenti combinazioni di farmaci anestetici sono l'associazione oppioidi-inalatori o oppioidi-propofol. In presenza di conservata funzione ventricolare sinistra e assenza di

valvulopatie, la dose complessiva di oppioidi viene oggi ridotta al minimo indispensabile per permettere il recupero precoce del respiro spontaneo e ridurre i tempi di intubazione postoperatoria (*fast track*). Nei pazienti con queste caratteristiche è consigliato l'impiego degli inalatori dei quali è stato osservato un effetto cardioprotettivo simile al preconditionamento ischemico (processo per il quale brevi periodi di ischemia seguiti da riperfusione rendono il miocardio resistente a successivi periodi ischemici prolungati).

Fra le tecniche di anestesia locoregionale, la più efficace è l'anestesia peridurale toracica, ma è praticata raramente per l'elevato rischio di ematoma spinale, vista l'elevata percentuale di pazienti in terapia con antiaggreganti piastrinici o cumarolici e l'uso intraoperatorio di eparina.

## Monitoraggio

Il monitoraggio standard per la cardiochirurgia (CCH) comprende l'ECG ad almeno due derivazioni, il monitoraggio invasivo della pressione arteriosa, della pressione venosa centrale (PVC), della diuresi oraria, della temperatura interna, la pulsossimetria, la capnografia, l'analisi intermittente dell'equilibrio acido-base. In casi specifici, è necessario integrare il monitoraggio standard con metodi più sofisticati.

La PVC, che è la pressione dell'atrio destro, è una misura attendibile del precarico del ventricolo sinistro solo nel caso di normale funzione biventricolare e assenza di ipertensione polmonare. Quando è indispensabile misurare la reale pressione atriale sinistra (che è espressione della pressione telediastolica ventricolare sinistra), un apposito catetere deve essere introdotto chirurgicamente in atrio sinistro; in alternativa si può misurare un suo parametro equivalente, la pressione capillare polmonare di incuneamento (Pulmonary Capillary Wedge Pressure, PCWP), che è uno dei dati forniti dal catetere polmonare di Swan-Ganz (Fig. 49.1).

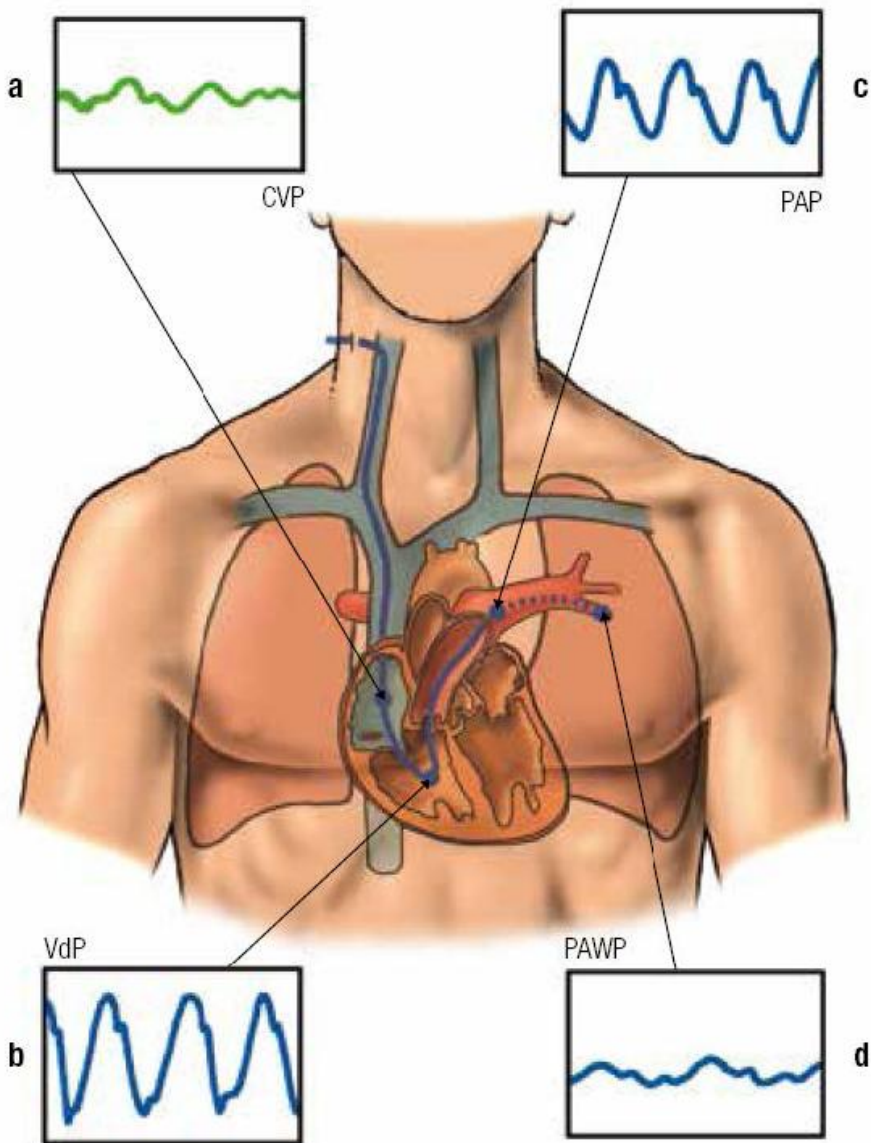


**Fig. 49.1.** Posizionamento del catetere di Swan-Ganz: nella parte inferiore sono rappresentate le curve di pressione registrate in atrio destro (a), nel ventricolo destro (b), in arteria polmonare (c) e con catetere incuneato (d).

Il catetere di Swan-Ganz viene introdotto per via percutanea attraverso una vena centrale e fatto progredire attraverso l'atrio e il ventricolo destro finché la sua estremità distale, munita di un palloncino gonfiabile, raggiunge un ramo dell'arteria polmonare. Il gonfiaggio del palloncino occlude un ramo arterioso polmonare e ne

impedisce il flusso anterogrado, per cui fra l'estremità del catetere, le vene polmonari e l'atrio sinistro si crea una colonna statica di sangue all'interno della quale vige la stessa pressione, che è appunto la PCWP. Il catetere di Swan-Ganz misura inoltre la saturazione di ossigeno del sangue venoso misto (SvO<sub>2</sub>) e la portata cardiaca con il metodo della termodiluizione, parametri la cui conoscenza guida la scelta e la gestione sia degli anestetici sia dei farmaci inotropi (Tab. 49.1).

**Tab. 49.1.** Farmaci inotropi di più comune impiego.

| Farmaco                                     | Recettore                                          | Dosaggio mg/kg/min | Effetti indesiderati                    |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------|
| Adrenalina                                  | $\beta_1, \beta_2$<br>$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$ | <0.05<br>0.05-2    | Tachicardia, aritmie<br>Vasocostrizione |
| Noradrenalina                               | $\alpha_1, \beta_1$                                | 0.1-2              | Vasocostrizione                         |
| Dopamina                                    | DA1<br>$\beta_1$<br>$\alpha_1$                     | 3<br>5<br>>5       | Tachicardia, aritmie<br>Ipertensione    |
| Dobutamina                                  | $\beta_1 > \beta_2$                                | 2-10               | Tachicardia, aritmie                    |
| Isoproterenolo                              | $\beta_1 > \beta_2$                                | 0.01-0.3           | Tachicardia, aritmie                    |
| Inodilatori*:<br>- Amrinone<br>- Milrinone  | $\uparrow$ AMP ciclico                             | 8-10<br>0.5-10     | Ipotensione<br>Pachicopia               |
| Calciosensibilizzatori**:<br>- Levosimendan |                                                    | 0.1-0.2            | Ipotensione                             |

\*Sono così chiamati gli inibitori della fosfodiesterasi III, l'enzima responsabile del catabolismo dell'AMP ciclico. La sua inibizione aumenta la concentrazione di AMP (secondo messaggero) all'interno dei miociti cardiaci e delle cellule muscolari lisce. Sono farmaci inotropi non adrenergici.

\*\*Aumentano l'inotropismo sensibilizzando la troponina C al calcio intracellulare già presente: sono meno aritmogeni degli altri inotropi perché non aumentano il consumo miocardico di ossigeno.

**Recettori  $\alpha_1$ :** recettori adrenergici della muscolatura liscia. La loro stimolazione causa vasocostrizione. Esistono anche dei recettori  $\alpha_2$  post-sinaptici, che inibiscono la liberazione di noradrenalina. La loro stimolazione provoca invece vasodilatazione e bradicardia.

**Recettori  $\beta_1$ :** recettori adrenergici dei miociti cardiaci. La loro stimolazione provoca aumento dell'inotropismo e del cronotropismo.

**Recettori  $\beta_2$ :** recettori adrenergici della muscolatura liscia. La loro stimolazione provoca vasodilatazione. Rappresentano anche il 15-30% dei recettori cardiaci: il loro ruolo diventa importante in caso di insufficienza cardiaca.

**DA1:** è il recettore dopaminergico responsabile dell'azione vasodilatatrice della dopamina sul circolo renale, mesenterico e coronarico. Esistono anche recettori dopaminergici detti DA2, che sono invece presinaptici e inibiscono la liberazione di noradrenalina.

Trattandosi però di uno strumento invasivo, si cerca oggi di limitarne l'uso ai casi più complessi. In alternativa, la portata cardiaca può essere misurata con i metodi basati sull'analisi della curva della pressione arteriosa (*pulse contour analysis*), di cui esistono varie versioni in commercio (PiCCO®), LiDCO®), Vigileo®), PRAM®). L'ecografia transesofagea (TEE) è la metodica di monitoraggio

emodinamico più completa e con il miglior rapporto rischi/benefici oggi disponibile. Ha un'invasività limitata, presenta controindicazioni facilmente rilevabili con l'anamnesi (ernia iatale sintomatica, diverticoli esofagei, stenosi esofagee di qualunque natura, recente chirurgia dell'esofago, varici esofagee) e fornisce immediatamente informazioni un tempo non disponibili in sala operatoria:

- analisi della morfologia e funzionalità delle valvole;
- valutazione dell'aorta toracica;
- diagnosi di difetti intracardiaci;
- diagnosi e monitoraggio versamenti pericardici;
- diagnosi di aria, neoformazioni e coaguli intracardiaci;
- valutazione della funzione sistolica e diastolica biventricolari;
- diagnosi e monitoraggio dell'ipertensione polmonare;
- valutazione dell'ischemia miocardica, comprese nuove anomalie della cinetica regionale;
- verifica immediata del risultato delle sostituzioni e delle riparazioni valvolari.

Trattandosi di metodiche estremamente operatore-dipendenti, l'insieme delle analisi eseguibili con il TEE (ecocardiografia mono-, bi- e tridimensionale, esame Doppler pulsato e continuo, eco-color-Doppler) richiedono una buona conoscenza teorica di base e un adeguato periodo di training.

Per la presenza di numerose copatologie (età avanzata, ipertensione arteriosa, diabete mellito,terosclerosi polidistrettuale, preesistente vasculopatia cerebrale) circa la metà dei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca è a rischio di danno cerebrale perioperatorio, che può manifestarsi con quadri clinici di diversa gravità, da disturbi cognitivi minori a risoluzione spontanea fino a eventi ischemici maggiori (ictus, parestesie, coma).

Tra le numerose metodiche di monitoraggio disponibili, vengono prevalentemente utilizzati:

- l'EEG: rileva l'ischemia e l'ipossia cerebrale e può monitorare la profondità dell'anestesia;
- il Doppler trans-cranico: misura la direzione e le caratteristiche del flusso lungo le arterie intracraniche maggiori e può rilevare la presenza di microemboli;
- l'ossimetria cerebrale regionale: misurata con la NIRS (spettrometria nel vicino infrarosso), monitorizza l'equilibrio fra apporto e consumo di ossigeno della regione frontale dell'encefalo.

Il danno cerebrale da circolazione extracorporea (CEC) è di natura prevalentemente embolica (emboli aterosclerotici dovuti alla manipolazione dell'aorta, microemboli lipidici, emboli gassosi) e solo in parte è dovuto a ipoperfusione cerebrale: per questo motivo,



nessuna metodica di monitoraggio si è dimostrata superiore alle altre per la prevenzione del danno e il monitoraggio cerebrale non rientra nella routine cardiocirurgica di molti centri.

L'anticoagulazione è necessaria per prevenire la formazione di trombi nel circuito extracorporeo e minimizzare l'attivazione dell'emostasi durante la CEC: il farmaco comunemente impiegato è l'eparina non frazionata, che alla fine della circolazione extracorporea viene antagonizzata con una dose di solfato di protamina in rapporto di 1:1 con i milligrammi di eparina somministrati.

Situazioni di resistenza all'eparina (come la carenza di antitrombina III) e la variabilità individuale rendono poco prevedibile la risposta alla somministrazione di una dose standard di eparina. Il livello di anticoagulazione deve perciò essere monitorato con metodi praticabili al letto del paziente: quello di gran lunga più diffuso per la sua semplicità è il tempo di coagulazione attivato (ACT), che viene mantenuto durante la CEC superiore a 480 secondi somministrando dosi supplementari di eparina.

## Decorso postoperatorio

Alla fine dell'intervento, tutti i pazienti vengono trasferiti in terapia intensiva, dove il risveglio e la normalizzazione delle condizioni cardiorespiratorie vengono controllati con gli stessi obiettivi della terapia intraoperatoria.

Lo stress postoperatorio causato dal dolore, dall'ipotermia, dal brivido, dall'instabilità di circolo e dal protrarsi dell'intubazione tracheale per problemi respiratori deve essere minimizzato perché causa, a sua volta, di aumento di consumo di ossigeno da parte del cuore. Infatti, il maggior numero di eventi cardiaci negativi (ischemia perioperatoria, aritmie) si verifica entro le prime 24-48 ore.

Di seguito sono indicate alcune delle più frequenti complicazioni che prolungano la degenza e possono richiedere un complesso trattamento intensivo.

■ **Bassa portata cardiaca:** il cuore non riesce a mantenere una gittata adeguata (in genere inferiore a  $1,6 \text{ L/min/m}^2$ ). L'ipoperfusione provoca ipotensione, vasocostrizione periferica, oliguria, acidosi metabolica, turbe del sensorio.

Insorge in pazienti con compromessa funzione ventricolare preoperatoria oppure in pazienti che abbiano riportato un danno miocardico intraoperatorio. Se la causa della bassa portata non è correggibile chirurgicamente, la terapia è farmacologica con farmaci inotropi, vasodilatatori o vasocostrittori o una combinazione degli stessi a seconda delle necessità. La [Tabella 49.1](#) elenca i farmaci

inotropi di comune impiego, con l'indicazione del sito di azione recettoriale e del range terapeutico.

Quando la terapia farmacologica è insufficiente, si ricorre a mezzi meccanici di assistenza. Sebbene siano disponibili sistemi che sostituiscono totalmente la funzione del cuore e dei polmoni (ExtraCorporeal Life Support, ECLS), il metodo maggiormente impiegato è la contropulsazione aortica (IntraAortic Balloon Counterpulsation, IABP) (Fig. 49.2).

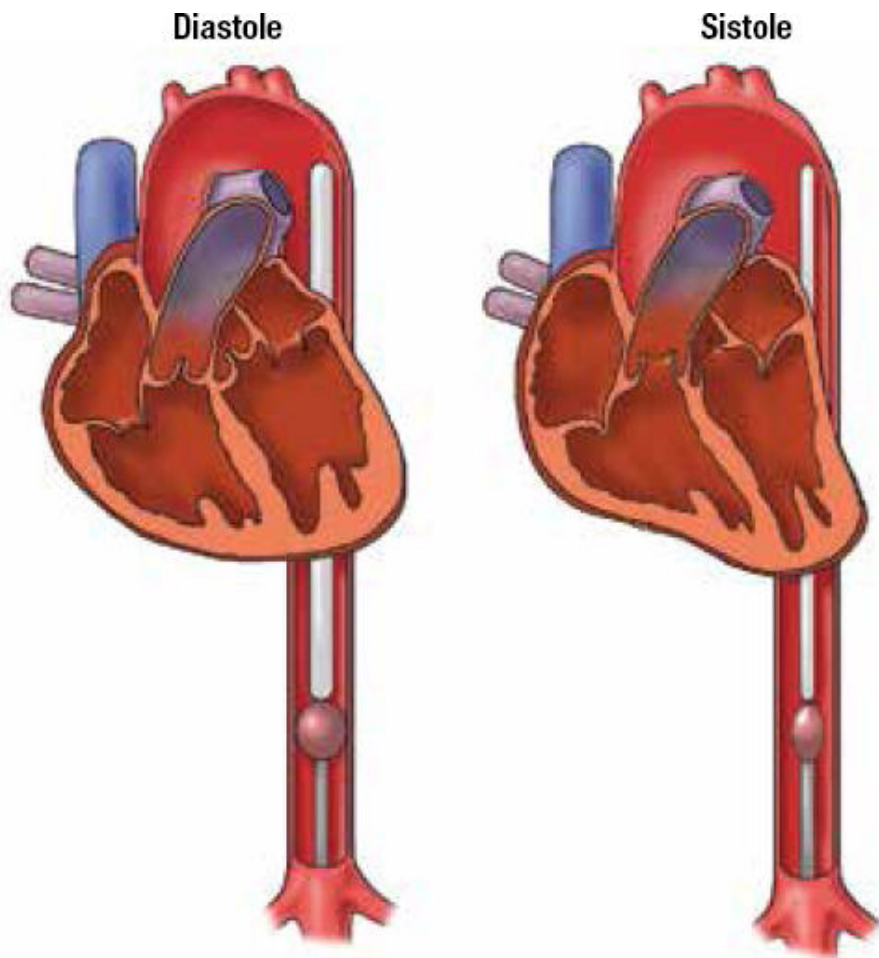


**Fig. 49.2.** Contropulsazione aortica: posizione del palloncino intraaortico.

Un pallone gonfiabile di calibro adeguato viene introdotto dall'arteria femorale e fatto avanzare fino all'origine della succlavia sinistra. Durante la diastole, il pallone, collegato a un sistema di controllo sincronizzato sull'ECG, viene gonfiato in modo da spingere il sangue dall'aorta toracica verso la periferia e verso le coronarie. In sistole, il

pallone si sgonfia e aumenta l'eiezione ventricolare (diminuzione del postcarico). La contropulsazione migliora la perfusione miocardica aumentando il flusso coronarico durante la diastole e “scaricando” il ventricolo sinistro durante la sistole: clinicamente questo si traduce in aumento della portata cardiaca, miglioramento della frazione di eiezione e riduzione della pressione telediastolica del ventricolo sinistro, riduzione delle aritmie e miglioramento dell'ECG.

La contropulsazione è controindicata nell'insufficienza valvolare aortica (la valvola incontinente causa la distensione del ventricolo quando il pallone viene gonfiato) e può essere complicata da dissezione o trombosi di un vaso arterioso.

■ **Tamponamento cardiaco:** quadro di ipotensione refrattaria fino allo shock cardiogeno, causato dalla presenza in pericardio di sangue o altri liquidi che impediscono il riempimento ventricolare. Viene diagnosticato con l'ecocardiografia trans-toracica e risolto con la pericardiocentesi o la revisione chirurgica del mediastino.

■ **Sanguinamento postoperatorio:** può dipendere sia da cause preoperatorie (farmaci antiaggreganti o anticoagulanti assunti cronicamente) sia intraoperatorie (inadeguata emostasi chirurgica, utilizzo di eparina, consumo di piastrine, attivazione della fibrinolisi). Nei casi più gravi richiede la revisione chirurgica del mediastino.

Più frequentemente si risolve con la somministrazione di plasma, piastrine, fibrinogeno, concentrati di complesso protrombinico, desmopressina, acido tranexamico o altri antifibrinolitici. Non sempre i normali test di laboratorio forniscono indicazioni sufficienti per individuare la causa del sanguinamento: oggi sono però disponibili *test point of care* che misurano le proprietà viscoelastiche del sangue (Sonoclot, tromboelastografia, tromboelastometria) e possono fornire indicazioni qualitative sulle cause del sanguinamento (deficit piastrinici, carenza di fattori, fibrinolisi ecc.), permettendo una terapia farmacologica più mirata.

■ **Insufficienza renale acuta:** incide pesantemente sulla mortalità postoperatoria, specialmente se oligoanurica. Fattori predisponenti sono condizioni sia preoperatorie (creatininemia > 1,6 mg/dL, ipertensione arteriosa, diabete mellito, età avanzata, insufficienza cardiaca, uso di mezzi di contrasto iodati) sia perioperatorie (lunghezza della CEC, ipotensione, ipotermia, politrasfusione, emoglobinuria, bassa portata).

Va prevenuta con la riduzione o la sospensione dei farmaci nefrotossici (per es. antibiotici) e con il mantenimento di un'adeguata perfusione renale (idratazione, pressione arteriosa nel range normale del paziente, portata cardiaca elevata). Viene trattata con diuretici,

dopamina, fenoldopam), in caso di mancata risposta ai farmaci con trattamento sostitutivo (emofiltrazione o dialisi).

■ **Insufficienza respiratoria:** cause primitivamente polmonari di insufficienza respiratoria possono essere la paralisi diaframmatica (conseguenza dell'isolamento chirurgico dell'arteria mammaria interna) e le polmoniti postoperatorie cui sono soggetti soprattutto i pazienti affetti da broncopatia cronica ostruttiva.

Nella maggior parte dei casi, la ventilazione meccanica prolungata si rende necessaria per curare complicanze primitivamente extrapolmonari (bassa portata, edema polmonare cardiogeno, ritenzione idrica per insufficienza renale oliganurica, danni neurologici – dall'agitazione motoria intrattabile fino al coma –, gravi stati settici come la mediastinite) e viene prolungata fino alla guarigione della causa primitiva. D'altra parte, il suo protrarsi diventa causa di aumento della mortalità postoperatoria per l'aumentato rischio di complicanze infettive.

## Anestesia in chirurgia toracica

A. Bacuzzi, S. Cuffari

L'anestesia per la chirurgia toracica si esegue per numerose procedure diagnostiche e terapeutiche che interessano i polmoni, le vie aeree e le altre strutture intratoraciche. Le principali indicazioni chirurgiche sono cambiate nel corso del XX secolo: oggi, nei paesi sviluppati, la terapia della patologia oncologica e la chirurgia riduttiva dell'enfisema polmonare prevalgono rispetto al trattamento delle complicanze di patologie infettive (empiemi, bronchiectasie, fistole bronco-pleuriche). L'evoluzione della tecnica chirurgica ha reso possibili interventi resettivi con risparmio di parenchima polmonare sano come le segmentectomie, spesso realizzati con tecnica videoassistita (Video-Assisted Thoracic Surgery, VATS) e quindi senza la classica toracotomia; di conseguenza, è aumentato il numero di pazienti considerati operabili ma che risultano sempre più anziani e affetti da numerose comorbidità. Una percentuale compresa tra il 30% e il 35% dei pazienti candidati a resezioni polmonari ha oggi più di 70 anni di età. Sebbene l'età sia stata tradizionalmente considerata un generico fattore di rischio di complicanze perioperatorie, le più recenti linee guida enfatizzano il concetto che l'età di per sé non rappresenti una controindicazione alla chirurgia e che il maggior rischio chirurgico del paziente anziano dipenda dalle sottostanti comorbidità. Il ruolo dell'anestesista in chirurgia toracica è particolarmente

stimolante e tecnicamente impegnativo, essendo frequentemente coinvolto in interventi maggiori su pazienti in condizioni generali compromesse. La tecnica anestesilogica deve soddisfare un requisito fondamentale: realizzare e gestire la ventilazione monopolmonare in fase intraoperatoria, conoscendo la sua complessa fisiopatologia.

## Valutazione preoperatoria

La principale causa di morbidità/mortalità perioperatoria in chirurgia toracica è rappresentata dalle complicanze respiratorie maggiori (atelettasie, polmoniti e insufficienza respiratoria postoperatoria); coinvolgono il 15-20% dei pazienti e sono le principali responsabili del 3-4% di mortalità postoperatoria. Le complicanze cardiache, intese come ischemia miocardica e aritmie, si verificano nel 10-15% dei pazienti.

L'outcome delle procedure chirurgiche non si valuta solo sui risultati clinici ma anche sulla durata e sui costi della degenza. I dati sopra riportati enfatizzano l'importanza di una valutazione preoperatoria completa e strutturata per limitare e prevenire le complicanze postoperatorie.

## Obiettivi della valutazione preoperatoria

Gli obiettivi della valutazione preoperatoria in chirurgia toracica comprendono:

1. condivisione dell'indicazione chirurgica e del tipo di intervento programmato;
2. valutazione delle condizioni generali del paziente e di tutte le comorbidità;
3. valutazione della funzione polmonare, dell'interazione cardiorespiratoria e della resecabilità polmonare;
4. identificazione della necessità di supporto ventilatorio postoperatorio.

I primi due punti sono componenti comuni della valutazione preoperatoria in qualsiasi specialità chirurgica; in questo contesto, la valutazione cardiologica preoperatoria assume però un particolare significato e ha uno scopo ben preciso in caso di interventi resettivi.

La riduzione di estensione del letto capillare polmonare conseguente a resezioni maggiori determina un aumento di pressione del letto vascolare polmonare, con sovraccarico del ventricolo destro. Lo stesso fenomeno si può verificare nel postoperatorio, a carattere reversibile, in seguito allo sviluppo di atelettasie con vasocostrizione ipossica

associata. Tutto ciò impone l'esecuzione e la valutazione di un esame ecocardiografico preoperatorio in caso di pazienti compromessi dal punto di vista cardiologico e/o con ridotta capacità funzionale, per escludere situazioni in cui una ridotta frazione di eiezione possa comportare uno scompenso di cuore destro dopo l'intervento. La valutazione cardiologica deve poi essere svolta secondo quanto stabilito da linee guida internazionali dedicate alla chirurgia non cardiaca, prestando particolare attenzione alla cardiopatia ischemica in una popolazione di pazienti particolarmente a rischio per l'abitudine al fumo.

La valutazione della funzione polmonare, dell'interazione cardio-polmonare e della resecabilità polmonare si impongono in caso di reseziioni polmonari.

### Valutazione della funzione polmonare

La funzione polmonare deve essere indagata nella sua duplice componente: meccanica e parenchimale.

La *componente meccanica* deve essere studiata con la **spirometria**, alla ricerca di deficit ventilatori ostruttivi, restrittivi o misti, e fornisce il valore basale di **FEV1** (volume espiratorio forzato in 1 secondo). La *componente parenchimale* viene indagata misurando la **capacità di diffusione del CO (DLCO)**, che rappresenta la capacità del parenchima polmonare di scambiare i gas respiratori e dipende dall'estensione totale dell'interfaccia alveolo-capillare funzionante.

Altro parametro utile per la valutazione della funzione parenchimale è l'**emogasanalisi arteriosa**: i valori di **PaO<sub>2</sub>** e di **PaCO<sub>2</sub>** influenzano la valutazione di resecabilità e sono correlati all'incidenza di complicanze respiratorie postoperatorie.

### Valutazione della resecabilità polmonare

Tale valutazione è di importanza capitale negli interventi resettivi, definendo se la quota di parenchima polmonare residuo è sufficiente a sostenere gli scambi gassosi dopo l'intervento. Si esegue calcolando i valori del **FEV1 postoperatorio previsto** (predicted postoperative FEV1, **ppoFEV1**) e della **DLCO postoperatoria prevista** (predicted postoperative DLCO, **ppoDLCO**) tramite specifiche formule che tengono in considerazione la quota di parenchima polmonare resecato e i valori basali di FEV1 e di DLCO (metodo anatomico). A tale scopo, la quota di parenchima polmonare resecato viene definito in base alla suddivisione anatomo-funzionale dei lobi polmonari in segmenti (Fig. 49.3).

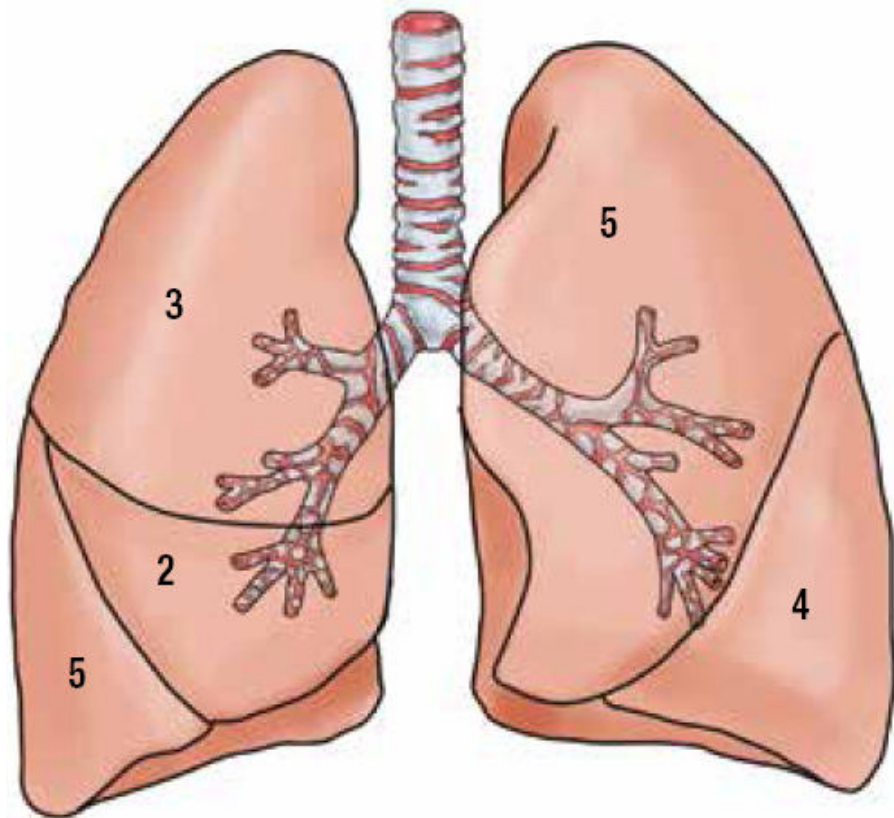


**Fig. 49.3.** Segmenti polmonari (totale = 19).

Esistono diverse formule per il calcolo con metodo anatomico; tra queste si riporta quella che utilizza la percentuale di parenchima polmonare rimosso:

$$\begin{aligned} \text{ppoFEV1\%} &= \text{preopFEV1\%} \times \\ &\times (1 - \% \text{ tessuto polmonare rimosso}/100) \end{aligned}$$

e quella che utilizza il numero di segmenti rimossi:

$$\begin{aligned} \text{ppoFEV1\%} &= \text{preopFEV1\%} \times \\ &\times (1 - \text{n}^\circ \text{ segmenti da rimuovere}/\text{segmenti totali}) \end{aligned}$$

La medesima formula si applica per il calcolo della ppoDLCO:

$$\begin{aligned} \text{ppoDLCO\%} &= \text{preopDLCO\%} \times \\ &\times (1 - \text{n}^\circ \text{ segmenti da rimuovere}/\text{segmenti totali}) \end{aligned}$$

A titolo di esempio si riporta il calcolo della ppoFEV1% dopo lobectomia superiore destra in paziente con FEV1 preoperatoria



dell'80%:

$$\text{ppoFEV1\%} = \text{preopFEV1\%} \times (1 - \% \text{ tessuto polm. funzionante rimosso}/100)$$

$$\text{ppoFEV1\%} = 80 \times (1 - 16/100) = 67\%$$

I valori di ppoFEV1 e ppoDLCO forniscono una stima della funzione respiratoria postoperatoria che non tiene conto della reale funzionalità del parenchima polmonare rimosso e residuo. Spesso il parenchima circostante la neoplasia risulta “funzionalmente escluso” con una redistribuzione del flusso ematico a favore delle altre zone polmonari (con normali scambi gassosi).

Questo fenomeno comporta un minor impatto funzionale conseguente all'intervento chirurgico. È altresì possibile riscontrare una compromissione generalizzata del parenchima polmonare in caso di grave broncopneumopatia cronica ostruttiva, con riduzione globale del flusso ematico in entrambi i polmoni; il parenchima residuo potrebbe quindi non essere sufficiente ad assicurare gli scambi gassosi dopo l'intervento.

Per risolvere tale problema, in caso di pazienti con valori di ppoFEV1/ppoDLCO < 60%, con grave interstiziopatia diffusa o candidati a pneumonectomia, è indicato eseguire una **scintigrafia polmonare perfusoria e ventilatoria**, che fornisce la percentuale di perfusione in entrambi i polmoni.

I valori di ppoFEV1 possono quindi essere ricalcolati con i dati ottenuti dalla scintigrafia secondo le seguenti formule:

- in caso di pneumonectomia,

$$\text{ppoFEV1\%} = \text{preopFEV1\%} \times (1 - \% \text{ perfusione totale del polmone resecato})$$

- e in caso di lobectomia, riduzione di funzione prevista (FEV1 preoperatoria):

$$\text{preopFEV1\%} \times \% \text{ perf. polm. malato} \times \frac{\text{n° segmento lobo resecato}}{\text{n° segmento tot. del polmone}}$$

## Valutazione dell'interazione cardiorespiratoria

Il trasporto dell'ossigeno dai polmoni ai tessuti periferici è correlato all'efficienza del sistema cardiovascolare e alla sua interazione con i polmoni. Da tale interazione dipende la capacità di sostenere l'incremento di consumo di ossigeno dopo l'intervento per alimentare



la risposta da stress al trauma chirurgico e i processi riparativi. L'interazione cardiorespiratoria può quindi essere considerata come la capacità funzionale del paziente, stimabile in maniera indiretta o diretta.

Le metodiche indirette sono essenzialmente tre:

- test del cammino dei 6 minuti (Six-Minute Walking Test, **6MWT**);
- Shuttle Walking Test (**SWT**);
- Stair Climbing Test (**SCT**).

Tutte queste metodiche prevedono l'esecuzione di un dato esercizio fisico, valutandone poi i risultati per stimare la capacità funzionale del paziente ed esprimere il rischio operatorio. La misurazione diretta della capacità funzionale, e quindi del massimo consumo di ossigeno durante esercizio fisico (**VO<sub>2</sub> max**), viene invece eseguita in laboratorio utilizzando l'ergospirometro. Tale tecnica rappresenta il gold standard per valutare l'interazione cardiorespiratoria; risulta però costosa e richiede tempo per la sua esecuzione.

### Algoritmo riassuntivo per la valutazione di resecabilità polmonare

L'integrazione di tutti i dati ottenuti nel preoperatorio può avvenire secondo lo schema logico suggerito nell'algoritmo descritto in [Figura 49.4](#).

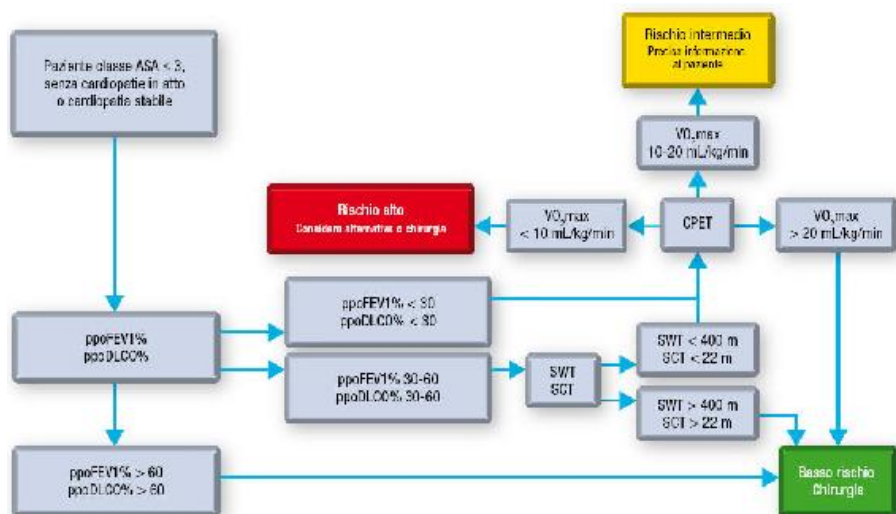


**Fig. 49.4.** Valutazione della resecabilità polmonare.

ppoDLCO: DLCO postoperatoria prevista; ppoFEV1: FEV1 postoperatorio previsto; SCT: stair climbing test; SWT: shuttle walking test; VO<sub>2</sub>max: consumo massimo di ossigeno.

In generale, la sospensione del fumo 6-8 settimane prima dell'intervento è in grado di ridurre le complicanze respiratorie postoperatorie. I pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva beneficiano di un periodo di preparazione all'intervento con l'utilizzo di broncodilatatori, mucolitici ed effettuando sedute di fisiokinesiterapia respiratoria.

## **Intubazione bronchiale selettiva**

Durante gli interventi in toracotomia o in videotoracosopia (VATS) il paziente è in decubito laterale; il polmone operato deve quindi essere escluso dalla ventilazione per permettere l'intervento. La realizzazione della ventilazione monopolmonare avviene grazie all'utilizzo di appositi tubi endotracheali a doppio lume (Double Lumen Tube, DLT) (Fig. 49.5). Essi sono costituiti essenzialmente da due tubi saldati insieme, di cui uno (il più breve) termina in trachea; il secondo (più lungo) entra nel bronco principale destro o sinistro, secondo le necessità. La separazione della ventilazione si ottiene gonfiando le cuffie situate su ciascuna branca del tubo a doppio lume, quella tracheale e quella bronchiale. In casi selezionati, quando non è possibile per motivi anatomici o chirurgici utilizzare un classico DLT, la ventilazione monopolmonare si realizza ricorrendo a particolari sistemi definiti bloccatori bronchiali. Il bloccatore, dotato di cuffia, viene inserito in un classico tubo tracheale a singolo lume e posizionato nel lume del bronco principale del polmone da escludere dalla ventilazione. Gonfiando la cuffia si realizza quindi la ventilazione monopolmonare.

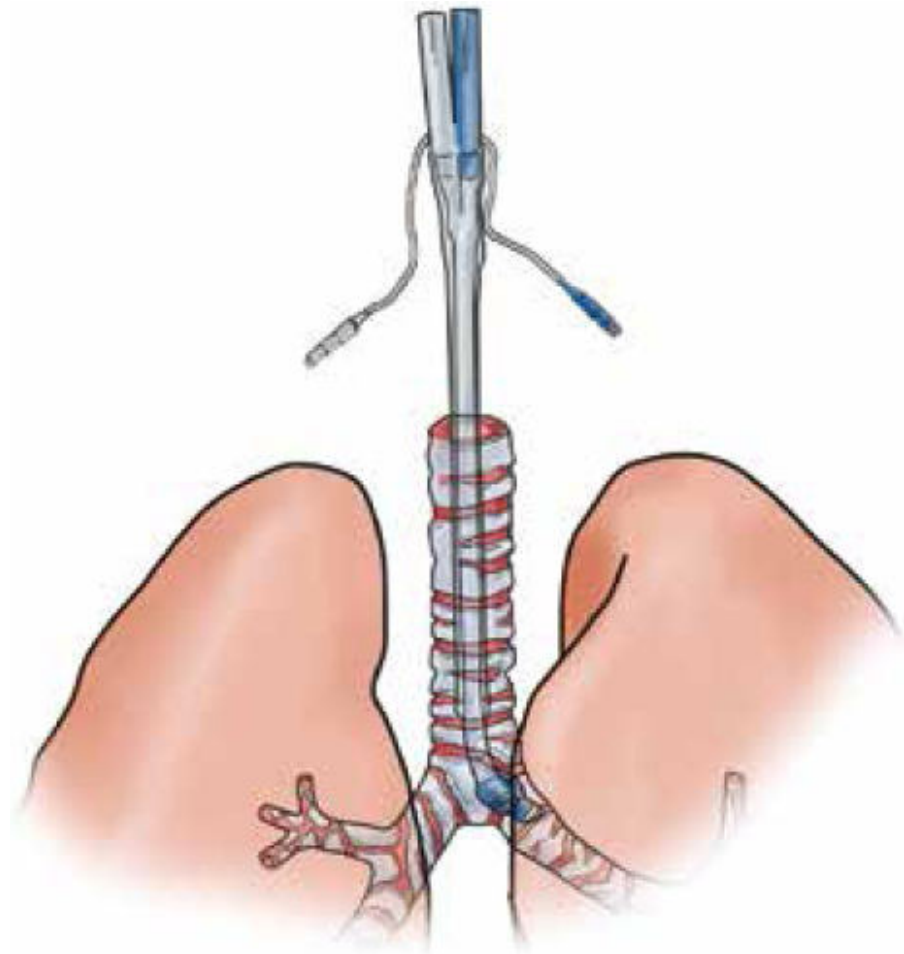


**Fig. 49.5** Esempio di tubo a doppio lume. Si noti nel disegno il lume bronchiale nel bronco principale sinistro e il lume tracheale sopra la carena.

L'inserimento del tubo a doppio lume avviene oggi utilizzando il fibroscopio a fibre ottiche, controllando il corretto posizionamento in trachea e nell'albero bronchiale; il suo utilizzo ha ridotto drasticamente le difficoltà di ventilazione monopolmonare intraoperatorie comuni in passato, quando il DLT veniva inserito alla cieca durante laringoscopia. Per l'utilizzo dei bloccatori bronchiali è obbligatorio servirsi del fibroscopio a fibre ottiche.

## Ventilazione monopolmonare

Il paziente in decubito laterale, torace aperto (toracotomia o accessi videotorascopici) e sottoposto a ventilazione monopolmonare

presenta profonde alterazioni fisiopatologiche emodinamiche e respiratorie. Il mantenimento di una sufficiente ossigenazione intraoperatoria in tali condizioni dipende in prima istanza dal fenomeno della vasocostrizione ipossica operante nel polmone antigravitario, cioè quello superiore. La vasocostrizione ipossica agisce divergendo il flusso ematico dal polmone antigravitario (non ventilato) verso quello gravitario (inferiore, ventilato), riducendo quindi la quota di shunt polmonare.

Numerosi fattori tendono a ridurre l'efficacia della vasocostrizione ipossica: la riduzione della gittata cardiaca, l'utilizzo di farmaci vasodilatatori o vasocostrittori e l'utilizzo di basse percentuali di O<sub>2</sub> durante la ventilazione monopolmonare, solo per citarne alcuni. L'anestesista deve quindi conoscere profondamente la fisiopatologia della ventilazione monopolmonare, preservando la vasocostrizione ipossica.

## **Monitoraggio intraoperatorio**

Gli interventi resettivi maggiori in chirurgia toracica determinano profonde alterazioni fisiopatologiche nel paziente. Si impone quindi un monitoraggio intraoperatorio completo con ECG a due derivazioni (II e V derivazione), pressione arteriosa invasiva con catetere radiale (anche per esecuzione di emogasanalisi arteriose seriate), pulsossimetria in continuo per il monitoraggio della saturazione periferica di O<sub>2</sub> e capnografia per il controllo dei valori assoluti di fine espirazione dell'anidride carbonica (etCO<sub>2</sub>), catetere vescicale con urinometro e temperatura esofagea. Altro dato critico da monitorare durante l'intervento è la pressione delle vie aeree in ventilazione meccanica: lo sviluppo di alte pressioni di ventilazione è associato a fenomeni di barotrauma con insufficienza respiratoria postoperatoria.

## **Tecnica di anestesia**

L'induzione anestesiológica avviene somministrando propofol o tiopentone sodico, associati all'utilizzo di curaro e oppioidi che attenuano la risposta emodinamica all'intubazione. Per il mantenimento dell'anestesia, l'impiego degli anestetici alogenati gassosi costituisce una buona scelta, valutato lo scarso effetto sulla vasocostrizione ipossica e la capacità di indurre broncodilatazione in pazienti spesso affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva. La rapidità di eliminazione degli anestetici alogenati assicura inoltre un rapido risveglio e una rapida estubazione a fine intervento. In alternativa agli anestetici alogenati, l'utilizzo del propofol in

perfusione continua (anestesia intravenosa) è una scelta ragionevole, considerato che la molecola non interferisce con la vasocostrizione ipossica.

È importante associare l'utilizzo del catetere peridurale (posizionato prima dell'intervento chirurgico) sia in fase intraoperatoria sia per realizzare l'analgesia postoperatoria. La somministrazione di anestetici locali e oppioidi a livello peridurale durante l'intervento permette di ridurre la concentrazione di anestetici gassosi e di oppioidi somministrati al paziente, con minor impatto emodinamico e risvegli più rapidi.

## **Analgesia postoperatoria**

Il controllo del dolore postoperatorio è estremamente importante per assicurare una buona espansione toracica, riducendo quindi lo sviluppo di atelettasie e permettendo l'efficacia del meccanismo della tosse. La tecnica di riferimento è la somministrazione di anestetici locali e oppioidi in continuo tramite catetere peridurale. Il suo utilizzo è anche associato a una riduzione dell'incidenza di fibrillazione atriale nel postoperatorio, tipica degli interventi di chirurgia toracica, per la modulazione negativa sulla risposta ortosimpatica: l'estesa linfadenectomia mediastinica tipica degli interventi resettivi polmonari per tumore del polmone altera infatti le afferenze parasimpatiche cardiache, sbilanciando il complesso equilibrio tra ortosimpatico e parasimpatico.

In alternativa, il blocco paravertebrale toracico in continuo è una tecnica efficace e sempre più utilizzata in grado di assicurare una buona analgesia postoperatoria, effettuabile anche posizionando il catetere paravertebrale sotto guida ecografica. Il suo utilizzo è particolarmente indicato in caso di VATS. La somministrazione sistemica di oppioidi, FANS e paracetamolo in associazione rappresenta una seconda scelta sempre possibile, utilizzando protocolli ben definiti.

## **Periodo postoperatorio immediato**

La complessità di alcuni interventi di chirurgia toracica comporta spesso la necessità di monitoraggio postoperatorio in terapia intensiva, per assicurare il controllo in continuo e il sostegno delle funzioni vitali, assistere la meccanica respiratoria del paziente e permettere un risveglio graduale.

Soprattutto quando il paziente non viene inviato in terapia intensiva, bisogna tenere in massima considerazione le complicanze

postoperatorie immediate, rappresentate da emorragia, ipossiemia, aritmie cardiache ed erniazione cardiaca in caso di pneumonectomia.

## Anestesia in chirurgia vascolare

A. Bacuzzi, S. Cuffari

La chirurgia vascolare ha subito profonde trasformazioni negli ultimi 20 anni grazie all'introduzione delle tecniche endovascolari. L'approccio multidisciplinare al paziente è divenuto sempre più importante per la sovrapposizione di ambiti operativi tra chirurgo vascolare e radiologo interventista; in questo contesto il ruolo dell'anestesista può avere grande influenza nel ridurre morbidità, mortalità e costi delle varie procedure. L'estensione delle indicazioni chirurgiche a pazienti sempre più anziani e affetti da numerose comorbidità ha reso la pratica della medicina perioperatoria cruciale per il buon esito degli interventi.

## Valutazione preoperatoria

L'identificazione delle patologie coesistenti e l'ottimizzazione della terapia medica sono due capisaldi della valutazione preoperatoria.

Questi pazienti sono generalmente affetti da fenomeni aterosclerotici diffusi; ne consegue una vasculopatia generalizzata che colpisce numerosi distretti, tra cui (ma non solo) il circolo coronarico, la biforcazione carotidea, l'aorta addominale e le arterie iliache e femorali. L'interessamento coronarico è la principale causa della mortalità perioperatoria e la sopravvivenza a lungo termine dopo procedure vascolari è significativamente ridotta da eventi cardiaci, in particolare in caso di arteriopatia ostruttiva degli arti inferiori.

Meno del 10% dei pazienti ha un albero coronarico normale, mentre più del 50% ha una coronaropatia severa. Infarti miocardici misconosciuti e ischemia miocardica silente si riscontrano in valutazione preoperatoria nel 23% e nel 28% dei casi rispettivamente. Anche la disfunzione sistolica ventricolare sinistra è 5 volte più frequente.

Oltre alla cardiopatia ischemica le comorbidità più frequenti sono l'ipertensione arteriosa (50-60%), la broncopneumopatia cronica ostruttiva (50%), l'insufficienza renale (5-15%) e il diabete mellito (8-12%). Tutte queste patologie aumentano il rischio globale perioperatorio del paziente e la loro presenza modifica profondamente tutta la gestione anestesiologicala del paziente.

L'anestesista deve svolgere tale valutazione sulla base delle più recenti linee guida in argomento (valutazione cardiologica per la chirurgia elettiva non cardiaca). Nello specifico:

- i dati anamnestici, i precedenti accertamenti strumentali e i riscontri dell'esame obiettivo vanno considerati insieme a un elettrocardiogramma di base;
- il tipo di intervento chirurgico programmato identifica poi il profilo di rischio perioperatorio, sulla base di classificazioni validate; generalmente in chirurgia vascolare tutte le procedure arteriose rientrano nella categoria "alto rischio";
- la capacità funzionale del paziente (il livello di attività fisica sostenibile) suggerisce poi i successivi accertamenti strumentali necessari e l'opportunità di una consulenza cardiologica preoperatoria.

L'esecuzione routinaria di un'ecocardiografia preoperatoria per la valutazione della funzione di pompa del ventricolo sinistro e per la definizione di eventuali valvulopatie non è indicata; la sua esecuzione è invece giustificata sulla base dell'obiettività clinica, per procedure ad alto rischio e quando i risultati di tale esame possono modificare la gestione intra- e postoperatoria del paziente.

Raramente la valutazione preoperatoria potrà dare indicazione all'esecuzione di una coronarografia prima dell'intervento; questa evenienza può verificarsi quando, in accordo con il cardiologo, la presenza di una coronaropatia critica per la sopravvivenza richiede procedure di rivascolarizzazione percutanea o chirurgica indipendentemente dall'intervento in programma (che non riveste carattere di urgenza).

Anche l'esecuzione di stress test da sforzo o stress test farmacologici per valutare la presenza di ischemia inducibile ha precise limitazioni, poiché sono riservati a pazienti in cui l'esito del test può modificare la gestione perioperatoria o a pazienti ad alto rischio chirurgico la cui capacità funzionale non può essere conosciuta (per es. pazienti con ischemia critica degli arti inferiori).

La valutazione cardiologica prevede anche un attento esame della terapia farmacologica del paziente; l'assunzione di  $\beta$ -bloccanti, statine, ACE-inibitori e cardioaspirina ha un impatto favorevole sulla morbilità perioperatoria; la gestione di tali farmaci (proseguimento, sospensione o introduzione in terapia) è quindi un capitolo fondamentale della medicina perioperatoria.

### Chirurgia “open” in elezione

La chirurgia dell'aneurisma dell'aorta addominale (AAA) con laparotomia tradizionale rappresenta una procedura estremamente impegnativa anche dal punto di vista anestesiológico. La stretta collaborazione di tutta l'équipe operatoria è un presupposto fondamentale per gestire le varie fasi dell'intervento. L'importante *stress chirurgico* cui è sottoposto il paziente è dovuto a numerosi fattori:

- estensione dell'incisione laparotomica con ampia esposizione viscerale;
- improvvisi cambiamenti delle resistenze vascolari sistemiche durante le fasi di clampaggio e declampaggio aortico con ripercussioni sulla funzione cardiaca;
- ampie e repentine variazioni del volume ematico intravascolare;
- alterazioni della perfusione renale anche nel clampaggio sottorenale e non solo in quello sovrarenale;
- profonde alterazioni dell'omeostasi idroelettrolitica, termica e dell'equilibrio acido-base;
- lunga durata dell'intervento.

L'anestesista deve quindi assicurare il monitoraggio e la terapia di tutte le profonde alterazioni fisiopatologiche sopra descritte, mentre si dedica alle classiche componenti dell'anestesia generale: ipnosi, analgesia e miorisoluzione.

Il *monitoraggio intraoperatorio* deve obbligatoriamente comprendere: elettrocardiogramma a due derivazioni (II e V), monitoraggio invasivo della pressione arteriosa con catetere radiale, pulsossimetria per la rilevazione della saturazione periferica di O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>), capnografia per il controllo dei valori assoluti di fine espirazione dell'anidride carbonica (etCO<sub>2</sub>), catetere vescicale e urinometro, temperatura esofagea. In casi selezionati, il posizionamento del catetere di Swan-Ganz è necessario per il monitoraggio emodinamico invasivo. L'esecuzione di emogasanalisi arteriose seriate durante l'intervento permette il controllo e la correzione degli scambi gassosi e dell'equilibrio acido-base e di quello elettrolitico. Tutti i dati del monitoraggio sono fondamentali per gestire nella maniera più idonea la fase centrale dell'intervento, caratterizzata dal clampaggio aortico, dalla sutura dell'innesto protesico e dal declampaggio. Le repentine modificazioni volemiche e delle resistenze vascolari sistemiche durante questa fase devono essere gestite somministrando farmaci vasoattivi, cristalloidi, colloidi, emoderivati e modificando la



profondità del piano anestesilogico. Sono richiesti grossi accessi venosi per il rimpiazzo volemico, spesso utilizzati in associazione a sistemi per l'infusione rapida. Il controllo dell'omeostasi termica è un altro aspetto particolarmente impostante: sotto i 35 °C si sviluppano alterazioni del sistema coagulativo, particolarmente pericolose in questo contesto.

Il *periodo postoperatorio immediato* può richiedere il ricovero in terapia intensiva per le condizioni di base del paziente o per la necessità di continuare a correggere e sostenere le funzioni vitali in caso di interventi tecnicamente complessi e prolungati.

L'*analgesia postoperatoria* è un aspetto molto importante per l'estensione della laparotomia e per le sue ripercussioni sulla meccanica respiratoria, in caso di scarso controllo del dolore. Il posizionamento del catetere peridurale prima dell'intervento e la somministrazione in continuo di anestetici locali e oppioidi assicura una buona analgesia e una vasodilatazione periferica agli arti inferiori. Particolare attenzione deve essere prestata alla gestione intraoperatoria del catetere peridurale, non somministrando dosi eccessive di anestetico locale in grado di dare una simpaticolisi farmacologica con pericolose ipotensioni in pazienti con transitorie ipovolemie.

## **Chirurgia endovascolare in elezione**

---

Il grande vantaggio delle tecniche endovascolari risiede nel minore stress chirurgico cui il paziente viene sottoposto; l'indicazione all'intervento è stata quindi estesa a pazienti anziani e affetti da numerose copatologie, con ottimi risultati in termini di morbilità e mortalità perioperatoria. Circa il 50% degli interventi per aneurisma dell'aorta addominale in elezione viene oggi eseguito con tale metodica.

È possibile eseguire tale intervento in anestesia generale, anestesia peridurale operativa o in anestesia locale (casi selezionati). La scelta dipende dalle condizioni di base del paziente, dalle peculiarità anatomiche e tecniche della procedura e dalle preferenze dell'équipe chirurgica. Anche se lo stress chirurgico è ridotto non bisogna considerare la tecnica endovascolare una procedura "minore": il monitoraggio e la gestione degli accessi venosi seguono le stesse modalità per l'intervento in laparotomia, le complicanze chirurgiche intraoperatorie con emorragie sono sempre possibili e le copatologie del paziente rendono impegnativa la gestione anestesilogica. Un aspetto peculiare delle procedure endovascolari è rappresentato dal possibile sviluppo di nefropatia da mezzo di contrasto; il trattamento

intraoperatorio con la somministrazione di diuretici e dopamina in perfusione continua, oltre al mantenimento di una normale volemia, aiuta nella sua prevenzione.

## **Gestione anestesiologicala in emergenza per rottura di aneurisma dell'aorta addominale**

L'intervento chirurgico in emergenza per rottura di aneurisma dell'aorta addominale rappresenta un'evenienza gravata da alta mortalità (50% in caso di shock emorragico conclamato). Il trattamento endovascolare di questa drammatica evenienza nei centri di riferimento è un'opzione valida e sempre più utilizzata, con risultati di sopravvivenza a breve termine migliori rispetto all'approccio tradizionale laparotomico.

La gestione anestesiologicala ha due obiettivi peculiari:

- mantenere valori di pressione arteriosa subottimali ma sufficienti alle esigenze metaboliche cardiache e cerebrali sino al rilascio dell'endoprotesi o al clampaggio aortico;
- successiva e progressiva normalizzazione del quadro emodinamico e metabolico da realizzarsi durante l'intervento e nel ricovero in terapia intensiva.

L'utilizzo di amine simpaticomimetiche è utile per raggiungere questi due obiettivi, limitando le infusioni di colloidi e cristalloidi per quanto possibile e privilegiando la somministrazione di emoderivati. Questo atteggiamento tende a ridurre l'incidenza della coagulopatia da diluizione.

## **Gestione anestesiologicala del paziente con aneurisma dell'aorta toracica**

Gli aneurismi dell'aorta toracica e quelli toraco-addominali rappresentano patologie estremamente complesse in cui è necessaria una meticolosa pianificazione preoperatoria delle varie fasi dell'intervento. Dal punto di vista anestesiologicalo, è importante considerare:

- la necessità di ventilazione monopolmonare in caso di toracotomia;
- la necessità di protezione del midollo spinale dall'ischemia.

Indipendentemente dalla tecnica chirurgica utilizzata (tradizionale o endovascolare), la correzione di questi aneurismi può comportare la compromissione della vascolarizzazione midollare. È quindi compito dell'anestesista posizionare in fase preoperatoria un catetere spinale a

L1-L2 per monitorizzare la pressione del liquor: in caso di ischemia, l'edema del midollo determinerà un aumento di pressione liquorale. Il monitoraggio in continuo di questo parametro (oltre alla clinica) anche dopo l'intervento permetterà di riconoscere tale complicanza, tentando quindi di renderla reversibile drenando il liquor (riducendo quindi la pressione liquorale a favore del flusso ematico) e ottimizzando l'emodinamica con farmaci vasoattivi.

## Gestione anestesiológica del paziente con stenosi carotidea

L'intervento di tromboendoarteriectomia carotidea (TEA carotidea) rappresenta un trattamento "evidence-based" per la prevenzione dell'ictus cerebrale. La mortalità perioperatoria per ictus o infarto del miocardio è compresa tra 0,5% e 1,5%. La gestione anestesiológica ha un ruolo importante per limitare tali complicanze in tutto il periodo perioperatorio.

In questo intervento vi è la necessità di eseguire un monitoraggio cerebrale intraoperatorio durante il clampaggio carotideo, per identificare precocemente l'eventuale compromissione della vascolarizzazione cerebrale. La tecnica di riferimento è la valutazione clinica del paziente sveglio in anestesia locoregionale. Numerose altre metodiche sono utilizzate a questo scopo; quelle oggi più utilizzate sono l'elettroencefalografia intraoperatoria e il Doppler transcranico.

La *valutazione preoperatoria* di questi pazienti si basa su quanto precedentemente descritto, indagando inoltre il quadro neurologico di presentazione. Particolare attenzione deve essere posta alla presenza della finestra acustica trans-temporale per il Doppler transcranico: la sua assenza (in circa il 10-15% dei pazienti) condiziona scelte alternative per il monitoraggio cerebrale intraoperatorio. Il colloquio con il paziente deve illustrare quale anestesia verrà eseguita: l'intolleranza al decubito supino, la scarsa compliance o la presenza di claustrofobia sono precise controindicazioni all'anestesia locoregionale.

In *fase intraoperatoria* la scelta del tipo di anestesia (locoregionale o generale) dipende dalle condizioni del paziente, dal tipo di monitoraggio cerebrale prescelto e possibile, dalle preferenze del chirurgo e dalle abitudini del singolo centro. A oggi, non vi sono evidenze della superiorità di una tecnica rispetto all'altra e l'outcome finale della TEA carotidea non dipende dal tipo di anestesia. Ai fini dell'outcome risulta invece importante un'attenta conduzione del periodo intraoperatorio, con particolare attenzione alla prevenzione di eventi ischemici cardiaci se il paziente è in anestesia locoregionale e assicurando invece il miglior monitoraggio cerebrale strumentale se il

paziente è in anestesia generale. La gestione emodinamica può risultare complessa durante l'intervento, con necessità di somministrare numerosi farmaci vasoattivi; durante il clampaggio carotideo è indicato incrementare i valori pressori di circa il 20% per favorire il compenso controlaterale, riportando poi la pressione a valori normali al declampaggio.

Il *periodo postoperatorio immediato* richiede particolare vigilanza: sono possibili complicanze chirurgiche precoci come il sanguinamento in sede di ferita con ematoma latero-cervicale e compromissione della pervietà delle alte vie aeree o complicanze neurologiche e cardiache.

### **Lecture suggerite**

Kaplan JA, Reich DL, Savino JS. Kaplan's cardiac anesthesia: the echo era. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2011.

Miller RD (ed). Miller's anesthesia. 8th ed. Saunders; 2014.

Singler P. Principles and practice of anesthesia for thoracic surgery. New York: Springer-Verlag; 2011.

# Terapia medica

E. Raschi, F. De Ponti, R. De Ponti

Nel periodo postintervento di chirurgia cardiaca, toracica o vascolare, la terapia medica rappresenta un importante complemento dell'atto chirurgico. In alcuni casi, infatti, essa è fondamentale per far fronte a una complicanza relativamente frequente rappresentata dall'insorgenza di fibrillazione atriale postoperatoria, che può rallentare o compromettere l'evoluzione favorevole del quadro clinico. In altri quadri clinici, invece, al fine di prevenire complicanze maggiori, si rende necessario istituire in modo routinario un adeguato trattamento profilattico, come nel caso della terapia anticoagulante nei pazienti sottoposti a impianto di protesi valvolare. È pertanto fondamentale per il clinico avere appropriata conoscenza dell'utilizzo della terapia medica nei pazienti che necessitano di tempestivo e adeguato trattamento farmacologico.

In questo capitolo sono riportati i principali quadri clinici che si possono presentare nella fase postoperatoria di chirurgia cardiaca, toracica e vascolare, e i farmaci che sono necessari per una corretta gestione del paziente. Saranno affrontate nel dettaglio alcune situazioni cliniche frequenti (per es. la fibrillazione atriale postoperatoria) o che richiedono una complessa gestione multidisciplinare perioperatoria (per es. sospensione e ripresa dei nuovi farmaci anticoagulanti per il controllo del rischio tromboembolico).

## Aritmie cardiache

Sia le tachiaritmie sia le bradiaritmie rappresentano una complicanza comune soprattutto dopo interventi di chirurgia cardiaca. Solitamente,

le bradiaritmie sono dovute a disfunzione sinusale in pazienti con pregressa malattia latente del nodo del seno o a blocco atrio-ventricolare, che può insorgere tipicamente dopo interventi di chirurgia valvolare. La necessità di stimolazione definitiva, oltre il periodo di stimolazione temporanea dai fili epicardici nell'immediato postintervento, andrà valutata dallo specialista cardiologo. Le tachiaritmie postoperatorie richiedono l'istituzione di trattamento combinato antiaritmico e antitrombotico per il controllo del ritmo cardiaco e la prevenzione delle complicanze tromboemboliche.

### **Tachiaritmie sopraventricolari**

La fibrillazione atriale postoperatoria (Post-Operative Atrial Fibrillation, POAF) è l'aritmia più comune dopo interventi di chirurgia cardiaca e toracica. Nei diversi studi pubblicati, la sua prevalenza nelle casistiche postoperatorie varia da un minimo di 15% dopo intervento di rivascolarizzazione miocardica fino a un massimo di 60% dopo intervento combinato di sostituzione valvolare e rivascolarizzazione miocardica. L'andamento della POAF dopo intervento di cardiochirurgia presenta un picco (25%) in seconda giornata postoperatoria, per poi lentamente scendere fino al 6% in sesta giornata e ciò suggerisce la presenza di un "fattore cardiaco" legato all'intervento cardiochirurgico. La patogenesi della POAF è legata a fattori transitori scatenanti, quali la stimolazione simpatica, l'infiammazione e lo stress ossidativo, che intervengono su di un preesistente substrato potenzialmente aritmogenico per la presenza di fattori di rischio, quali età, dilatazione atriale e comorbidità. La POAF va differenziata sulla base dell'elettrocardiogramma dalla forma tipica comune di flutter atriale. Infatti, per la terapia e la prevenzione delle recidive di quest'ultimo, è controindicato l'uso di farmaci della classe IC (flecainide e propafenone) a causa della loro potenzialità proaritmica e può essere indicata nel medio/lungo termine l'ablazione transcatetere. La gestione farmacologica della POAF si basa su:

- prevenzione dell'insorgenza in pazienti predisposti (preintervento);
- terapia dell'aritmia con farmaci antiaritmici per il controllo della frequenza o per il controllo del ritmo (postintervento);
- prevenzione degli eventi tromboembolici mediante terapia antitrombotica (post-intervento; cfr. paragrafo "[Quadri clinici che richiedono terapia antitrombotica](#)").

■ **Prevenzione della POAF:** numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia di diverse terapie farmacologiche e non farmacologiche per prevenire o ridurre l'incidenza della POAF. L'uso profilattico dei  $\beta$ -bloccanti è stato recentemente oggetto di dibattito e la loro efficacia e sicurezza dipende dalle caratteristiche dell'intervento chirurgico.

Nella **chirurgia non cardiaca**, l'uso perioperatorio dei  $\beta$ -bloccanti è stato associato a un aumento della mortalità da tutte le cause nei trial clinici noti con l'acronimo *DECREASE* (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography). Tuttavia, questi risultati non sono stati ancora incorporati nelle recenti linee guida congiunte della Società Europea di Cardiologia e della Società Europea di Anestesiologia, che raccomandano di continuare con la somministrazione perioperatoria (1-2 giorni prima dell'intervento) nei pazienti già in terapia o iniziare un trattamento nei pazienti con ischemia cardiaca a elevato rischio chirurgico. Anche nella **chirurgia vascolare maggiore**, il beneficio della terapia  $\beta$ -bloccante è incerto, in termini sia di morbilità sia di mortalità cardiaca.

Al contrario, nella **chirurgia cardiaca**, l'impiego dei  $\beta$ -bloccanti riveste ancora un ruolo importante, confermato anche dalla recente revisione della *Cochrane collaboration*, che ha dimostrato una riduzione del rischio di aritmie sopraventricolari e ventricolari nel periodo postoperatorio, sebbene il loro beneficio in termini di riduzione di mortalità, infarto, ictus, scompenso cardiaco, ipotensione e bradicardia non sia del tutto chiarito. Per la prevenzione della POAF, le linee guida americane ed europee mostrano unanime consenso nel raccomandare l'uso dei  $\beta$ -bloccanti come prima scelta sia prima di un intervento cardiaco, soprattutto per i pazienti già in terapia, che dovrebbero pertanto continuare il trattamento, sia immediatamente dopo la chirurgia, se non esistono controindicazioni.

Nei pazienti che già assumono amiodarone o sotalolo per la prevenzione di recidive di fibrillazione atriale in precedenza diagnosticata, la terapia va continuata, soprattutto nei soggetti a elevato rischio di sviluppare una recidiva nel postintervento. L'uso profilattico di magnesio può avere un razionale poiché l'ipomagnesiemia è un fattore di rischio per POAF, ma l'efficacia non è ottimale.

■ **Terapia della POAF:** soprattutto dopo intervento non cardiaco e nei pazienti che presentano un episodio breve e isolato di POAF asintomatica e senza risentimento emodinamico, il trattamento antiaritmico può non essere necessario. Le opzioni terapeutiche per la POAF sono rappresentate dal controllo della frequenza ventricolare in corso di fibrillazione atriale o dal controllo del ritmo, mirato a ripristinare e mantenere il ritmo sinusale mediante farmaci e/o cardioversione elettrica. La **Tabella 50.1** descrive le principali caratteristiche e dosaggio dei farmaci antiaritmici utilizzati per la terapia di fibrillazione atriale e POAF.

| Classe farmacologica                                                        | Principio attivo        | Dose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Principali reazioni avverse                                                                                                                                                                                                                                                                  | Note                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Controllo della frequenza ventricolare durante fibrillazione atriale</b> |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b><math>\beta</math>-bloccanti<br/>(antiaritmici di classe II)</b>         | Metoprololo<br>Esmololo | Metoprololo: 2,5-5,0 mg bolo ev nell'arco di 2 min; fino a un massimo di 5 dosi (dose di mantenimento orale: 25-100 mg)<br>Esmololo: 500 µg/kg bolo ev nell'arco di 1 min, successivamente 50-300 µg/kg/min                                                                                                                                                                                         | Bradicardia, ipotensione, broncospasmo, esacerbazione scompenso cardiaco (azione inotropica negativa)                                                                                                                                                                                        | Raccomandati per prevenzione a terapia della PDAF<br>Raccomandati in caso di FA persistente o permanente in pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata<br>Raccomandati in caso di concomitanza di ipertensione                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Calcio-antagonisti<br/>(antiaritmici di classe IV)</b>                   | Verapamil<br>Diltiazem  | Verapamil: 0,075-0,15 mg/kg bolo ev nell'arco di 2 min; possibile somministrazione di ulteriori 10 mg dopo 30 min in caso di mancata risposta, successivamente 0,005 mg/kg/min in infusione (dose di mantenimento per os: 180-240 mg con le formulazioni a rilascio prolungato)<br>Diltiazem: 0,25 mg/kg bolo ev nell'arco di 2 min, successivamente 5-15 mg/ore (dose di mantenimento: 120-360 mg) | Bradicardia, ipotensione, esacerbazione scompenso cardiaco (azione inotropica negativa)                                                                                                                                                                                                      | Raccomandati in caso di FA persistente o permanente in pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata<br>Raccomandati per la terapia della PDAF, quando i $\beta$ -bloccanti non consentono un controllo della frequenza cardiaca<br>Raccomandati in caso di concomitanza con digossina (impedisce l'assorbimento)                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Digitalici</b>                                                           | Digossina               | Per via ev: 0,25 mg con dosi ripetute fino a un massimo di 1,5 mg nella 24 ore<br>Per os (mantenimento): 0,125-0,25 mg                                                                                                                                                                                                                                                                              | Nausea, vomito, blocco atrio-ventricolare, tachifibrinie                                                                                                                                                                                                                                     | In assenza di pre-accitazione (sindrome di Wolff-Parkinson-White), è raccomandata per il controllo della frequenza in acuto (effetto vagomimetico) in pazienti con scompenso cardiaco in pazienti sinotronicamente instabili con PDAF di durata < 48 ore in cui la cardioversione elettrica non ha avuto successo in attesa di passare a cardioversione<br>Nella scompenso cardiaco, la digossina esercita sia un'azione inotropica positiva sia un'effetto diuretico indiretto, per arricchimento del flusso renale                                         |
| <b>Controllo del ritmo con ripristino e mantenimento del ritmo sinusale</b> |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Antiaritmici di classe III</b>                                           | Amiodarone              | <b>Cardioversione</b><br>Per via ev: 150 mg nell'arco di 10 min, successivamente 1 mg/min per 5 ore, successivamente 0,5 mg/min per 18 ore o passaggio a terapia orale<br>Per os: 600 mg/die in dosi separate per 2 settimane, successivamente 200 mg/die come mantenimento<br><br><b>Controllo del ritmo</b><br>Dose di mantenimento per os: 200 mg/die                                            | Prolungamento intervallo QT (rischio di torsione di punta), distrofia miocardica (soprattutto berteroidismo), danno polmonare cronico, danno epatico (sia cronico), sclerosi di rialzo delle transaminasi, sia acuto, sclerosi di epatite con insufficienza epatica, soprattutto per via ev) | Utile per la cardioversione farmacologica in assenza di pre-accitazione (sindrome di Wolff-Parkinson-White), è raccomandata per il controllo della frequenza in acuto<br>Numerose interazioni farmacologiche (anche con gli anticoagulanti o le statine) a causa dell'inibizione del CYP3A4 della glicoproteina P (digossina)<br>Controindicata la somministrazione con i nuovi farmaci anti-epilettici (carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, valproato, clonazepam, etosuccinato, topiramato, zidovudina) per rischio di bradicardia e amnesia cardiaca |
|                                                                             | Sotalolo                | Per os: 80-160 mg ogni 12 ore<br>Aggiustamento in presenza di insufficienza renale:<br>- clearance creatinina = 50-59 mL/min: metà dose (per os, somministrazione ogni 24 ore)<br>- clearance creatinina = 10-29 mL/min: 1/4 della dose                                                                                                                                                             | Ipotensione, prolungamento intervallo QT (rischio torsione di punta)                                                                                                                                                                                                                         | Controindicata la somministrazione con altri farmaci che prolungano l'intervallo QT<br>Controindicata in presenza di insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 10 mL/min)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                             | Ibutilide               | <b>Cardioversione</b><br>Per via ev: 1 mg nell'arco di 10 min; possibile ulteriore somministrazione di 1 mg se necessario (se peso corporeo < 80 kg, 0,04 mg/kg)                                                                                                                                                                                                                                    | Ipotensione, prolungamento intervallo QT (rischio torsione di punta)                                                                                                                                                                                                                         | Utile per cardioversione farmacologica in pazienti con FA che non hanno compromissione emodinamica<br>Controindicato in pazienti con ipertrofia ventricolare                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |



|                                       |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antiaritmici di classe IC</b>      | <b>Flecainide</b>  | <p><b>Cardioversione</b><br/>Per via ev: 2 mg/kg in 10-20 min. (massimo 150 mg)<br/>Per os: 200-300 mg singola dose orale</p> <p><b>Controllo del ritmo</b><br/>50-150 mg orale ogni 12 ore</p>                                                                                                          | (potenzione, flutter atriale con conduzione atrio-ventricolare 1:1, prolungamento intervallo QT (rischio torsione di punta) | <p>Utile per la cardioversione farmacologica</p> <p>Controindicato in pazienti con cardiopatia strutturale (per es. scompenso cardiaco, ischemia miocardica)</p> <p>Metabolizzato dal CYP2D6</p> <p>(antidepressivi tricyclici e fluoxetina sono inibitori); escrezione renale</p>                                           |
|                                       | <b>Propafenone</b> | <p><b>Cardioversione</b><br/>Per via ev: 2 mg/kg in 10-20 min. (massimo 150 mg)<br/>Per os: 450-600 mg dose singola orale</p> <p><b>Controllo del ritmo</b><br/>Per os 150-300 mg ogni 8 ore (compresse a rilascio immediato)<br/>Per os 225-425 mg ogni 12 ore (formulazione a rilascio prolungato)</p> | (potenzione, flutter atriale con conduzione atrio-ventricolare 1:1, aritmia ventricolare)                                   | <p>Utile per la cardioversione farmacologica</p> <p>Metabolizzato dal CYP2D6</p> <p>(antidepressivi tricyclici e fluoxetina sono inibitori), inibisce glicoproteina P (digossina) e CYP2C8 (warfarin)</p> <p>Controindicato in pazienti con cardiopatia strutturale (per es. scompenso cardiaco, ischemia miocardica)</p>    |
| <b>Antiaritmici di classe I e III</b> | <b>Verapamil</b>   | Per via ev: 3 mg/kg nell'arco di 10 min.; se l'AV persiste dopo 15 min., seconda infusione di 2 mg/kg                                                                                                                                                                                                    | (potenzione, bradicardia, prolungamento intervallo QT (rischio torsione di punta))                                          | <p>Utile per la cardioversione farmacologica se non è presente danno strutturale cardiaco</p> <p>Controindicato in pazienti con (potenzione, recente (30 giorni) sindrome coronarica acuta, scompenso cardiaco (classe NYHA III e IV), stenoce aortica severa, infarto e QT prolungato (QT non corretto QT &gt; 440 ms))</p> |

**N.B.** L'infusione endovenosa può avvenire utilizzando soluzione glucosata (per es. flecainide e amiodarone) oppure fisiologica. Per i dettagli è necessario consultare la sezione 6 della scheda tecnica. Le schede tecniche dei farmaci sono consultabili su: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>

Per la strategia di controllo della frequenza durante fibrillazione atriale, le linee guida 2014 dell'American Association for Thoracic Surgery raccomandano l'uso di  $\beta$ -bloccanti o calcio-antagonisti non diidropiridinici in caso non si associ una disfunzione ventricolare sinistra, mentre la scelta dovrebbe andare su  $\beta$ -bloccanti e digossina in caso di disfunzione ventricolare sinistra. Sebbene l'utilizzo di digossina per il controllo della frequenza cardiaca in corso di POAF sia consolidato da tempo e riconosciuto dalle linee guida in associazione ai  $\beta$ -bloccanti, si è osservata una notevole riduzione nella pratica clinica, sia per la limitata efficacia sia per la possibilità di reazioni avverse. La digossina deve essere utilizzata con cautela in presenza di insufficienza renale e disonia, mentre è controindicato l'uso in associazione con dronedarone.

Quando si opta per la strategia di controllo del ritmo, la cardioversione elettrica viene presa in considerazione come prima scelta nei pazienti emodinamicamente instabili. Per il ripristino e il mantenimento del ritmo sinusale negli altri casi, le opzioni farmacologiche disponibili sono numerose: flecainide, propafenone, amiodarone, sotalolo e ibutilide. Tuttavia, la scelta deve essere basata sulla presenza di comorbidità, non rare in questi pazienti, e/o di controindicazioni all'impiego di alcuni antiaritmici. Sebbene farmaci come propafenone e flecainide siano molto efficaci, la controindicazione all'uso in caso di cardiopatia strutturale o ipertrofia ventricolare sinistra fa sì che questi farmaci siano raramente utilizzati

nei pazienti con POAF. Molto comune è l'utilizzo di amiodarone, in somministrazione sia endovenosa sia orale, per il ripristino e il mantenimento del ritmo sinusale, anche se presenta lo svantaggio di un ritardato inizio d'azione, numerose reazioni avverse e l'interazione con alcuni nuovi anticoagulanti orali. Nell'attesa dell'effetto antiaritmico, l'associazione plurima di farmaci per il tentativo di controllo della frequenza ( $\beta$ -bloccanti, calcioantagonisti, digossina) va considerata con cautela, per la possibile comparsa di bradicardia importante e sintomatica al ripristino del ritmo sinusale. L'ibutilide è utilizzabile solo per via endovenosa, è efficace per l'interruzione di fibrillazione e flutter atriale anche in pazienti con cardiopatia strutturale, tuttavia il suo utilizzo è limitato dalla comparsa di torsioni di punta nel 3-6% nelle prime ore dopo la somministrazione. Il sotalolo è un farmaco bloccante i canali del potassio con limitata azione  $\beta$ -bloccante residua ed è efficace nella prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale, sebbene sia gravato da effetti avversi importanti, anche per somministrazione orale, quali il prolungamento dell'intervallo Q-T con insorgenza di torsione di punta.

Una breve menzione a parte meritano i nuovi farmaci antiaritmici, ancora di utilizzo limitato nella pratica clinica. Il vernakalant agisce in modo preferenziale negli atri prolungando il periodo refrattario atriale e causando un rallentamento frequenza-dipendente della velocità di conduzione dell'impulso. Le linee guida europee e italiane prevedono l'utilizzo di vernakalant per la rapida cardioversione farmacologica della fibrillazione atriale di recente insorgenza negli adulti, sia in pazienti non chirurgici (fibrillazione atriale di durata  $\leq 7$  giorni) sia in pazienti post-cardiochirurgia (fibrillazione atriale di durata  $\leq 3$  giorni), in assenza di cardiopatia strutturale. Il dronedarone è un analogo strutturale dell'amiodarone indicato per la prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale parossistica o persistente. Ha dimostrato però minore efficacia dell'amiodarone e può in alcuni casi causare effetti avversi cardiovascolari ed extracardiaci. Sulla base dei risultati dei recenti trial clinici, il dronedarone è pertanto controindicato in pazienti con scompenso cardiaco di classe NYHA III o IV e in coloro che hanno avuto un episodio di scompenso cardiaco nelle precedenti 4 settimane. Inoltre, all'inizio della terapia è richiesto uno stretto controllo della funzione epatica in quanto sono stati segnalati rari casi fatali di danno epatico acuto a insorgenza precoce (entro 6 mesi dall'inizio della terapia). L'associazione con digossina è sconsigliata.

## **Aritmie ventricolari**

Le aritmie ventricolari che si possono verificare nel postintervento di chirurgia cardiaca, toracica o vascolare fanno parte di un'ampia

gamma di aritmie, che possono variare dall'extrasistolia ventricolare fino alla fibrillazione ventricolare. Tali aritmie si distinguono per la fisiopatologia, le caratteristiche elettrocardiografiche, la sintomatologia e la necessità di terapia. Sebbene possano verificarsi anche in soggetti senza apparente cardiopatia strutturale, le aritmie ventricolari insorgono più frequentemente in pazienti con cardiopatie strutturali, in alcuni casi anche con andamento ripetitivo che può configurare una tempesta aritmica. Soprattutto dopo un intervento cardiocirurgico, si possono manifestare aritmie ventricolari che richiedono interventi farmacologici o non farmacologici immediati, come la tachicardia ventricolare, o che sono minacciose per la vita, come la fibrillazione ventricolare. Tuttavia dopo intervento cardiocirurgico, tachicardia e fibrillazione ventricolare non sono frequenti e la stima della loro prevalenza è dello 0,4-1,4%. Prima di instaurare una terapia medica antiaritmica, è necessario individuare ed eventualmente correggere le cause reversibili di aritmia presenti in questi casi, quali la disonia, l'ischemia cardiaca o la bassa portata cardiocircolatoria. Qualora si renda necessaria una terapia antiaritmica, l'amiodarone può essere utilizzato in somministrazione sia endovenosa sia orale, efficace nella pratica clinica soprattutto in associazione con  $\beta$ -bloccanti. In caso di aritmie ventricolari minacciose per la vita che si presentano in forma ripetitiva e non dipendono da causa reversibile, l'associazione di mexiletina a questi farmaci è risultata particolarmente efficace nella pratica clinica. Va sottolineato che l'utilizzo di mexiletina, al pari di quello di altri farmaci antiaritmici di vecchia generazione, si è progressivamente ridotto. Questo farmaco ha ottenuto pertanto la designazione di medicinale orfano ed è privo di autorizzazione all'immissione in commercio. Viene prodotto a livello industriale dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze su richiesta, scritta e non sollecitata del medico, in formulazione in capsule nei dosaggi di 200 mg e la dose media giornaliera consigliata per il trattamento antiaritmico in associazione è di 600 mg die (200 mg ogni 8 ore). Nel caso in cui le aritmie ventricolari si presentino ripetutamente e siano legate a una situazione di ischemia miocardica acuta, in attesa di provvedimenti non farmacologici correttivi dell'ischemia, va considerato l'utilizzo in bolo endovenoso di lidocaina. Questa viene somministrata alla dose di 0,7-1,4 mg/kg durante monitoraggio elettrocardiografico a una velocità di infusione di 25-50 mg/minuto (0,35-0,7 mg/kg/minuto), che può essere ripetuta fino a una dose massima di 200-300 mg in 1 ora. Dopo il bolo, data la breve emivita di questo farmaco, può essere iniziata sempre durante monitoraggio elettrocardiografico un'infusione di mantenimento in soluzione fisiologica alla dose di 0,02-0,05 mg/kg/minuto, da

sospendere in caso di comparsa di segni di tossicità.

## Quadri clinici che richiedono terapia antitrombotica

Di seguito saranno affrontati gli scenari più comuni nei pazienti sottoposti a chirurgia cardio-toraco-vascolare che riguardano la gestione della terapia antitrombotica per:

- insorgenza della POAF;
- prevenzione della tromboembolia in pazienti in terapia cronica già in terapia con anticoagulanti orali per fibrillazione atriale nota;
- impianto di protesi valvolare;
- quadri clinici complessi che richiedono doppia o triplice terapia.

Prima di affrontare la gestione delle problematiche, verranno brevemente trattate le basi farmacologiche dei farmaci antitrombotici, soprattutto dei nuovi anticoagulanti diretti che si sono resi recentemente disponibili per l'utilizzo clinico.

### Aspetti farmacologici dei farmaci antitrombotici

I farmaci antitrombotici prevengono la formazione e/o l'accrescimento di trombi vascolari e sono suddivisi in due categorie farmacoterapeutiche: gli *antiaggreganti*, che bloccano con diversi meccanismi il processo di attivazione delle piastrine (fase piastrinica del processo emostatico), e gli *anticoagulanti*, che agiscono inibendo direttamente o indirettamente i fattori della coagulazione (fase plasmatica o coagulativa del processo emostatico, finalizzata alla formazione del fibrinogeno).

■ **Antiaggreganti piastrinici:** sono il cardine della prevenzione cardiovascolare, sia in monoterapia sia in associazione.

L'acido acetil-salicylico (ASA) a basse dosi agisce inibendo la ciclo-ossigenasi di tipo I piastrinica, riducendo la produzione di trombossano A<sub>2</sub>. L'inibizione irreversibile dell'enzima consente una durata d'azione di 7-10 giorni, equivalente alla durata media della vita piastrinica, che, essendo priva di nucleo, non può sintetizzare *de novo* l'enzima.

In associazione, l'ASA viene aggiunto alla terapia con gli antagonisti del recettore P2Y<sub>12</sub> piastrinico. Tra questi, la ticlopidina, largamente utilizzata in passato, è una tienopiridina di prima generazione che trova ormai sempre minore impiego clinico, vista la ridotta tollerabilità gastrointestinale e la tossicità midollare (trombocitopenia, neutropenia con possibile agranulocitosi). È attualmente indicata nella prevenzione secondaria di eventi ischemici occlusivi cerebro- e

cardiovascolari in pazienti con arteriopatia periferica obliterante, con pregresso infarto miocardico, o con pregressi attacchi ischemici transitori in caso di intolleranza o controindicazione ad ASA, per esempio per insufficienza renale. Attualmente vengono sempre più utilizzate in clinica, anche in duplice terapia antiaggregante in associazione con ASA, le tienopiridine di seconda e terza generazione (clopidogrel e prasugrel) e la ciclopentiltriazolopirimidina (ticagrelor). Le loro proprietà farmacologiche sono riportate in **Tabella 50.2**.

**Tab. 50.2. Antiaggreganti inibitori del recettore P2Y12.**

|                                         | Clopidogrel                                                                                                                           | Prasugrel                                                                                                                                                                               | Ticagrelor                                                                                                                                                                                                                                                           | Note (implicazioni cliniche)                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indicazioni                             | SCA (angina instabile, infarto STEMI, NSTEMI)<br>Prevenzione eventi di origine aterotrombotica e trombotica, anche nella FA (+/- ASA) | Prevenzione eventi di origine aterotrombotica in pazienti con SCA (angina instabile, infarto STEMI, NSTEMI) sottoposti a intervento coronarico percutaneo primario o ritardato, con ASA | Prevenzione eventi di origine aterotrombotica in pazienti con SCA (angina instabile, infarto STEMI, NSTEMI), compresi i pazienti trattati farmacologicamente e quelli sottoposti a intervento coronarico percutaneo o a impianto di bypass aorto-coronarico, con ASA | Il clopidogrel è l'unico ad avere l'indicazione clinica nella FA, per esempio nei pazienti che non tollerano ASA (per es. allergia) o non possono assumere ASA (per es. insufficienza renale) |
| Controindicazioni e precauzioni         | Evitare somministrazione di farmaci inibitori del CYP2C19 (per es. omeprazolo)                                                        | Precedente infarto o accesso ischemico transitorio, età > 75 anni, peso corporeo < 60 kg, insufficienza epatica severa                                                                  | BPCO (causa dispnea), bradicardia, insufficienza epatica moderata e severa, uso concomitante di inibitori potenti del CYP3A4                                                                                                                                         | L'interazione di clopidogrel con farmaci inibitori del CYP2C19 è stata ridimensionata, ma la scheda tecnica prevede ancora una precauzione                                                    |
| Posologia (dose di mantenimento)        | 75 mg 1/die                                                                                                                           | 10 mg 1/die                                                                                                                                                                             | 90 mg 2/die                                                                                                                                                                                                                                                          | La dimenticanza di una dose può causare una riduzione dell'effetto terapeutico di ticagrelor (anche alla luce della reversibilità di legame)                                                  |
| Forma attiva del principio attivo       | Profarmaco                                                                                                                            | Profarmaco                                                                                                                                                                              | Farmaco attivo                                                                                                                                                                                                                                                       | L'insufficienza epatica può avere effetti sulla biotrasformazione di clopidogrel e prasugrel                                                                                                  |
| Meccanismo d'azione                     | Blocco irreversibile recettore P2Y12                                                                                                  | Blocco irreversibile recettore P2Y12                                                                                                                                                    | Blocco reversibile recettore P2Y12                                                                                                                                                                                                                                   | Per clopidogrel e prasugrel, la normalizzazione della funzionalità piastrinica dipende dal turnover cellulare (5-7 giorni)<br>Per ticagrelor, bastano 3 giorni                                |
| Tempo per inibizione recettoriale (ore) | 4-6                                                                                                                                   | 1-2                                                                                                                                                                                     | 2                                                                                                                                                                                                                                                                    | Più rapido inizio d'azione di prasugrel e ticagrelor                                                                                                                                          |
| Emivita (ore)                           | 8                                                                                                                                     | 7 (metaboliti attivi)                                                                                                                                                                   | 9 (metaboliti attivi)                                                                                                                                                                                                                                                | Lo steady-state si raggiunge dopo 2-3 giorni                                                                                                                                                  |
| Metabolismo                             | CYP2C19 (attivazione)                                                                                                                 | CYP3A4 (attivazione)                                                                                                                                                                    | CYP3A4 (inattivazione)                                                                                                                                                                                                                                               | Possibili interazioni farmacologiche legate alla mancata attivazione (clopidogrel) o inattivazione (prasugrel, ticagrelor)<br>Possibili problematiche farmacogenetiche (clopidogrel)          |
| Eliminazione                            | Renale e fecale                                                                                                                       | Renale                                                                                                                                                                                  | Epatica e biliare                                                                                                                                                                                                                                                    | Esperienza limitata in caso di insufficienza renale ed epatica. Nessun aggiustamento posologico previsto dalla scheda tecnica in caso di lieve insufficienza d'organo                         |
| Interazioni farmacologiche              | Non sono riportate interazioni con inibitori/induttori CYP3A4                                                                         | Forti inibitori (per es. ritonavir) o induttori (per es. rifampicina) CYP3A4                                                                                                            | Forti inibitori (per es. ritonavir) o induttori (per es. rifampicina) CYP3A4<br>Forti inibitori e/o substrati P-gp (per es. verapamil, digossina)                                                                                                                    | Controindicazione alla co-somministrazione di tali farmaci per ticagrelor                                                                                                                     |

ASA: acido acetil-salicilico; BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; FA: fibrillazione atriale; NSTEMI: infarto miocardico senza sopraslivellamento tratto ST; SCA: sindrome coronarica acuta; STEMI: infarto miocardico con sopraslivellamento tratto ST. Le schede tecniche dei farmaci sono consultabili su: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>

Antiaggreganti di impiego ancora limitato sono abciximab e tirofiban,

inibitori della glicoproteina  $\alpha\text{IIb}/\beta\text{IIIa}$ , somministrati per via endovenosa in associazione ad ASA ed eparina, indicati per esempio per la prevenzione delle complicanze cardiache di tipo ischemico in pazienti sottoposti a intervento sull'albero coronarico per via percutanea (angioplastica e impianto di stent).

■ **Anticoagulanti iniettivi:** comprendono eparina, eparine a basso peso molecolare (EBPM) e fondaparinux. Le loro proprietà farmacologiche e gli impieghi clinici sono riassunti in **Tabella 50.3**.

**Tab. 50.3.** Farmaci anticoagulanti iniettivi.

|                                                                      | <b>Eparina non frazionata</b>                                                                                                                                                                                 | <b>EBPM</b>                                                                                                                                                                                                                   | <b>Fondaparinux</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Indicazioni</b>                                                   | Prevenzione e terapia: malattia trombotica venosa o arteriosa                                                                                                                                                 | Terapia angina instabile e infarto NSTEMI con ASA<br>Prevenzione e terapia TVP in chirurgia generale/ortopedica e pazienti non chirurgici immobilizzati e a rischio di TVP<br>Prevenzione coagulazione in corso di emodialisi | Terapia SCA in pazienti non destinati a terapia invasiva urgente<br>Terapia IV superficiale sintomatica spontanea acuta degli arti inferiori, in assenza di TVP concomitante<br>Prevenzione TVP in chirurgia ortopedica/addominale a elevato rischio di trombosi in pazienti immobilizzati per causa acuta e a rischio di TVP |
| <b>Somministrazione</b>                                              | Sottocutanea (calcica), endovenosa (sodica)                                                                                                                                                                   | Sottocutanea                                                                                                                                                                                                                  | Sottocutanea                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Fonte</b>                                                         | Biologica                                                                                                                                                                                                     | Ritologica                                                                                                                                                                                                                    | Sintetica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Peso molecolare (dalton)</b>                                      | 15.000                                                                                                                                                                                                        | 5.000                                                                                                                                                                                                                         | 1.500                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Rapporto anti Xa/anti IIa</b>                                     | 1                                                                                                                                                                                                             | Da 4/1 a 2/1                                                                                                                                                                                                                  | Attivo solo sul fattore Xa                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Biodisponibilità (via sottocutanea)</b>                           | 30%                                                                                                                                                                                                           | 90%                                                                                                                                                                                                                           | 100%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Emivita (ore)</b>                                                 | 1                                                                                                                                                                                                             | 4                                                                                                                                                                                                                             | 17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Monitoraggio</b>                                                  | aPTT ( $\geq 1,5-2,5$ volte il valore normale)                                                                                                                                                                | Non richiesto                                                                                                                                                                                                                 | Non richiesto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Passaggio placentare</b>                                          | No                                                                                                                                                                                                            | No                                                                                                                                                                                                                            | No                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Escrezione renale</b>                                             | No                                                                                                                                                                                                            | Sì                                                                                                                                                                                                                            | Sì                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Efficacia antidoto (esiste di protamina) in caso di emorragia</b> | Completa                                                                                                                                                                                                      | Parziale                                                                                                                                                                                                                      | Nessuna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Trombocitopenia</b>                                               | $< 5\%$                                                                                                                                                                                                       | $< 1\%$                                                                                                                                                                                                                       | $< 1\%$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Altre reazioni avverse</b>                                        | Tossicità cutanea (10%; eruzioni nella sede di iniezione)<br>Tossicità epatica (4%; aumento transaminasi dopo $> 10$ giorni, reversibile)<br>Osteoporosi (rara, per terapie $> 1$ mese)<br>Ipokaliemia (rara) | Tossicità cutanea (10%; eruzioni nella sede di iniezione)<br>Tossicità epatica (4%; aumento transaminasi, reversibile)<br>Osteoporosi (rara, per terapie $> 1$ mese)                                                          | Tossicità gastroenterica (10%; nausea e vomito)<br>Tossicità cutanea (8%; eruzioni nella sede di iniezione)<br>Tossicità epatica (2%; aumento transaminasi, reversibile)                                                                                                                                                      |

aPTT: tempo di tromboplastina parziale attivata; ASA: acido acetilsalilico; NSTEMI: infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; SCA: sindrome coronarica acuta; TV: trombosi venosa; TVP: trombosi venosa profonda. Le schede tecniche dei farmaci sono consultabili su: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>

L'eparina è un glicosaminoglicano, una miscela di polisaccaridi solfati, somministrata per via endovenosa (eparina sodica, in preparazioni a concentrazione 5000 UI/mL) o sottocutanea (eparina calcica, in

preparazioni a concentrazione 25.000 UI/mL). L'eparina agisce indirettamente legandosi all'antitrombina III, inducendone un cambio di conformazione che accelera il suo ruolo di inibitore della trombina (fattore II) e del fattore Xa. Solo un terzo dell'eparina si lega all'antitrombina III, mentre la restante parte si lega alle proteine plasmatiche, causando un effetto anticoagulante variabile che purtroppo richiede un monitoraggio tramite il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT). La dose va regolata in modo da ottenere un intervallo terapeutico di aPTT di 60-70 secondi o di un aPTT ratio di 1,5-2,5. L'eparina non attraversa la barriera placentare; pertanto, rappresenta l'anticoagulante di scelta in gravidanza. In caso di sanguinamento si può rendere necessaria la terapia per via endovenosa con il suo antidoto, il solfato di protamina, che neutralizza rapidissimamente (entro 2 minuti) l'azione dell'eparina. La scelta della dose è importante poiché la protamina somministrata da sola può avere un effetto anticoagulante. La quantità di protamina effettivamente necessaria dipende dalla quantità di eparina circolante nel sangue che a sua volta è influenzata dal tempo trascorso dalla somministrazione. Generalmente, si consiglia di somministrare una dose di protamina pari al 50% della dose di eparina somministrata (in UI), effettuando la somministrazione lentamente (in 2-5 minuti), tenendo presente che 1 mg di protamina neutralizza 100 UI di eparina. Una possibile reazione avversa all'eparina è la trombocitopenia con possibile trombosi paradossa, che richiede interruzione della terapia quando la conta piastrinica scende al di sotto di  $100.000/\text{mm}^3$ .

Le EBPM (per es. enoxaparina) sono ottenute con trattamenti chimici o enzimatici dall'eparina, con cui condividono lo stesso meccanismo d'azione. Vengono somministrate esclusivamente mediante iniezione sottocutanea e interagiscono maggiormente con il fattore Xa rispetto all'eparina non frazionata. Poiché presentano un minore legame alle proteine plasmatiche, hanno un'azione anticoagulante più prevedibile, che consente una dose di somministrazione predeterminata in base al peso corporeo, con minor rischio di sanguinamento e senza la necessità di monitoraggio e successivi aggiustamenti posologici. Anche l'incidenza di trombocitopenia è ridotta. La protamina antagonizza solo parzialmente le EBPM, che vengono escluse per via renale. Ciò può pertanto richiedere una riduzione della posologia in caso di insufficienza renale.

Il fondaparinux è un pentasaccaride ottenuto interamente per sintesi chimica, che agisce inibendo selettivamente il fattore Xa. Viene somministrato per via sottocutanea (2,5 mg 1 volta/die), ha un'emivita lunga (17 ore) e non viene antagonizzato dal solfato di protamina.

■ **Anticoagulanti orali:** vengono distinti in antagonisti della vitamina K (AVK) e anticoagulanti diretti (Direct-acting Oral AntiCoagulants, DOAC), questi ultimi classificabili in inibitori diretti della trombina (dabigatran) e inibitori del fattore Xa (rivaroxaban e apixaban). Essi sono indicati per la prevenzione della tromboembolia nella fibrillazione atriale non valvolare e per la prevenzione e la terapia della trombosi venosa profonda.

Gli AVK sono derivati cumarinici, noti come warfarin e acenocumarolo, che differiscono sostanzialmente nell'emivita farmacologica: 36 ore per warfarin e 12 ore per acenocumarolo. Essi agiscono inibendo in modo non competitivo l'enzima vitamina K epossido reduttasi, interferendo pertanto con la sintesi dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K: II, VII, IX, X, proteina C e S. Poiché l'inizio d'azione dipende dal turnover dei fattori della coagulazione la cui sintesi è inibita (turnover che varia da 6-8 ore per il fattore VII fino a 60 ore per il fattore II), l'effetto anticoagulante inizia a manifestarsi solamente dopo 8-12 ore e raggiunge il suo picco dopo 3-4 giorni. Questa lenta fase di induzione comporta la necessità, in caso di urgenza come nella trombosi venosa profonda, di una terapia cosiddetta "ponte" con farmaci antitrombotici per via parenterale (per es. EBPM), che garantiscono un effetto anticoagulante immediato. Questa necessità è anche dovuta all'inibizione delle proteine C e S, anticoagulanti endogeni naturali che hanno emivita più breve dei fattori della coagulazione sopra citati (4-10 ore), che può causare uno stato protrombotico nelle fasi iniziali della terapia con warfarin. Questi meccanismi potrebbero in parte spiegare alcuni eventi clinici osservati all'inizio della terapia, come necrosi cutanea e dei tessuti sottocutanei e occlusioni vascolari periferiche (per es. sindrome delle dita viola). La risposta ai farmaci AVK è estremamente variabile poiché viene influenzata dalla genetica, dalla dieta più o meno ricca di vitamina K e dall'assunzione concomitante di farmaci che possono interagire con il warfarin con meccanismi farmacodinamici (per es. antinfiammatori non steroidei) e/o farmacocinetici (antibiotici). Pertanto, i farmaci AVK richiedono il monitoraggio laboratoristico mediante l'INR (International Normalized Ratio), che deve essere mantenuto in un range tra 2,0 e 3,0 nella fibrillazione atriale non valvolare. L'azione dei farmaci AVK è antagonizzata dalla somministrazione orale o parenterale di vitamina K.

I limiti dei farmaci AVK hanno indotto la ricerca farmacologica alla sperimentazione clinica di nuove molecole. Dopo il fallimento di ximelagatran, primo inibitore diretto della trombina la cui sperimentazione clinica fu prematuramente interrotta per epatotossicità, negli ultimi anni si sono affacciati nuovi DOAC, che



agiscono selettivamente sulla cascata coagulativa. Le caratteristiche farmacologiche e le relative ricadute cliniche sono riportate in **Tabella 50.4**. I principali elementi di innovazione sono così riassumibili:

- inibizione diretta e specifica, con breve emivita, che comporta una pressoché immediata azione anticoagulante, senza necessità di terapia “ponte” con eparina, e una rapida eliminazione una volta sospesi;
- effetto farmacologico prevedibile che non comporta necessità di monitoraggio;
- scarsa interferenza con il cibo e ridotte, ma non assenti, interazioni farmacologiche.

**Tab. 50.4.** Farmaci anticoagulanti orali diretti.

|                                   | Dabigatran etexilato                                                                                                                                                                   | Rivaroxaban                                                                                                                                                                                                                                                       | Apixaban                                                                                                                                     | Note (implicazioni cliniche)                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indicazioni                       | Prevenzione tromboembolia in FAVV<br>Prevenzione TE in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio<br>Prevenzione e terapia TVP ed EP | Prevenzione tromboembolia in FAVV<br>Prevenzione eventi aterotrombotici dopo SCA con biomarcatori cardiaci elevati con ASA + clopidogrel o ticlopidina<br>Prevenzione e terapia TVP ed EP in pazienti sottoposti a intervento di sostituzione di ginocchio o anca | Prevenzione tromboembolia in FAVV<br>Prevenzione e terapia TVP ed EP in pazienti sottoposti a intervento di sostituzione di ginocchio o anca | DOAC non sono indicati per la terapia della fibrillazione atriale secondaria a valvulopatia                                                                                                                                                                               |
| Efficacia (rispetto a warfarin)   | ↑ ictus ischemico (150 mg)<br>↔ mortalità cardiovascolare                                                                                                                              | ↔ ictus ischemico<br>↔ mortalità cardiovascolare                                                                                                                                                                                                                  | ↔ ictus ischemico<br>↔ mortalità cardiovascolare                                                                                             | Nel complesso i DOAC non sono inferiori come efficacia rispetto a warfarin                                                                                                                                                                                                |
| Sicurezza (rispetto a warfarin)   | ↔ emorragie maggiori (150 mg)<br>↑ emorragie cerebrali (150 mg)<br>↓ emorragie gastrointestinali (150 mg)                                                                              | ↔ emorragie maggiori<br>↑ emorragie cerebrali<br>↓ emorragie gastrointestinali                                                                                                                                                                                    | ↑ emorragie maggiori<br>↑ emorragie cerebrali<br>↔ emorragie gastrointestinali                                                               | È difficile stabilire la reale superiorità dei DOAC in termini di sicurezza. Gli studi post-marketing dovranno valutare il rischio di sanguinamento nella reale pratica clinica; inoltre sono emerse segnalazioni di possibile danno epatico, soprattutto per rivaroxaban |
| Dose (dose e frequenza)           | 110-150 mg 2/die (FAVV)<br>220 mg 2/die (TVP)                                                                                                                                          | 15-20 mg 1/die (FAVV)<br>2-6 mg 2/die (SCA)<br>10 mg 1/die, 20 mg 2/die (TVP)                                                                                                                                                                                     | 5 mg 2/die (FAVV)<br>2,5-10 mg 2/die (TVP)                                                                                                   | In caso di dimenticanza di una dose o incertezza nell'assunzione evitare la somministrazione di una dose doppia                                                                                                                                                           |
| Forma attiva del principio attivo | Pro-Farmaco convertito nella forma attiva mediante idrolisi (esterasi plasmatiche ed epatiche)                                                                                         | Farmacologicamente attivo                                                                                                                                                                                                                                         | Farmacologicamente attivo                                                                                                                    | L'insufficienza epatica non ha effetti sulla biotrasformazione                                                                                                                                                                                                            |
| Mechanismo d'azione               | Inibizione diretta selettiva reversibile della trombina (fattore II)                                                                                                                   | Inibizione diretta selettiva reversibile del Fattore Xa                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                              | Azione anticoagulante diretta, differente rispetto al warfarin                                                                                                                                                                                                            |
| Tempo <sub>med</sub> (ora)        | 1,5-2                                                                                                                                                                                  | 2-4                                                                                                                                                                                                                                                               | 2-3                                                                                                                                          | Inibizione d'azione molto più rapida rispetto al warfarin<br>Non necessaria terapia “ponte” con eparina                                                                                                                                                                   |
| Bio-disponibilità                 | 3-7%                                                                                                                                                                                   | > 90%                                                                                                                                                                                                                                                             | > 60%                                                                                                                                        | Condiziona l'entità della dose somministrata                                                                                                                                                                                                                              |
| Emivita (ora)                     | 10-15 (18-24 in caso di grave insufficienza renale)                                                                                                                                    | 5-9                                                                                                                                                                                                                                                               | 8-15                                                                                                                                         | Riduzione della dose, soprattutto per dabigatran, in caso di insufficienza renale                                                                                                                                                                                         |
| Legame proteine plasmatiche       | 35%                                                                                                                                                                                    | 90%                                                                                                                                                                                                                                                               | 85%                                                                                                                                          | Emoclasti teoricamente efficaci per l'eliminazione di dabigatran (inefficace per rivaroxaban e apixaban)                                                                                                                                                                  |
| Metabolismo                       | NO CYP                                                                                                                                                                                 | CYP3A4                                                                                                                                                                                                                                                            | CYP3A4                                                                                                                                       | Possibili interazioni farmacologiche con rivaroxaban e apixaban*                                                                                                                                                                                                          |
| Eliminazione                      | Renale (80%)                                                                                                                                                                           | Renale (66%), bili o-fecale (34%)                                                                                                                                                                                                                                 | Renale (25%), fecale (75%)                                                                                                                   | Controindicazione di dabigatran e rivaroxaban in caso di grave insufficienza renale<br>Riduzione della dose, soprattutto per dabigatran, in base ai valori di clearance della creatinina, che va monitorata almeno 3 volte nel primo anno di terapia                      |

|                         |                                                                       |                                     |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Interazione cibo        | No                                                                    | No                                  | No                                  | Non è necessario modificare la dieta. Rivaroxaban va assunto a stomaco pieno per migliorare la biodisponibilità.                                                                                                                                    |
| Interazione farmaci     | Inibitori e induttori P-gp (per es. rifamicina, verapamil, chinidina) | Inibitori e induttori CYP3A4 e P-gp | Inibitori e induttori CYP3A4 e P-gp | Alcune controindicazioni, tra cui inibitori della proteasi (anti-HIV), dronedronone e amiodarone*                                                                                                                                                   |
| Sicurezza in gravidanza | No                                                                    | No                                  | No                                  | Va utilizzata l'eparina                                                                                                                                                                                                                             |
| Antidoto                | Idarucizumab                                                          | Nessuno specifico                   | Nessuno specifico                   | Complessa gestione clinica delle emorragie intracerebrali se l'intervento è eseguito sotto l'effetto del farmaco. Esperienza clinica limitatissima per idarucizumab. Sono in fase di sviluppo antidoti per rivaroxaban ed apixiban (andexanet alfa) |

\* Per dettagli, consultare il sito dell'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione (<http://aiac.it/associazioni-di-farmaci-con-i-nuovi-anticoagulanti-oral/>), aggiornato al 25 febbraio 2014).

↑: superiorità; ↓: inferiorità; ↔: non inferiorità; ASA: acido acetilsalilico; DOAC: farmaci anticoagulanti orali diretti; EP: embolia polmonare; FANV: fibrillazione atriale non valvolare; SCA: sindrome coronarica acuta; TE: tromboembolia; TVP: trombosi venosa profonda.

Le schede tecniche dei farmaci sono consultabili su: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>

Tuttavia, i limiti principali, solo parzialmente risolti, consistono nella mancanza di un vero antidoto e nell'eliminazione renale. Quest'ultima ha implicazioni soprattutto per dabigatran, ne condiziona la posologia e richiede monitoraggio della clearance della creatinina soprattutto all'inizio della terapia (le linee guida europee raccomandano almeno 3 valutazioni durante il primo anno di terapia). Va inoltre precisato che gli studi clinici che hanno portato all'immissione in commercio sono stati disegnati come studi di non inferiorità, utilizzando come confronto pazienti con fibrillazione atriale non valvolare in terapia con warfarin con un *time in therapeutic range* (TTR) < 69%, quindi al di sotto di quanto raccomandato per un buon effetto anticoagulante. Pertanto, non vi sono al momento attuali evidenze solide che l'impiego dei DOAC sia più efficace (e sicuro) nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare rispetto al warfarin, soprattutto nei pazienti con terapia ottimizzata con TTR > 75%.

## Nuova insorgenza della POAF: inizio e prosecuzione della terapia anticoagulante

Le attuali linee guida dell'American Association for Thoracic Surgery affrontano in dettaglio la gestione delle terapia antitrombotica nei pazienti con POAF. Quando la POAF non comporta instabilità emodinamica ed è di breve durata, o comunque di durata inferiore alle 48 ore, iniziare una terapia anticoagulante in pazienti che già non la assumano per altri motivi (per es. impianto di protesi valvolare) può non essere strettamente necessario. In questi casi, la scelta se

iniziare o meno una terapia anticoagulante deve essere valutata in base all'entità del rischio tromboembolico e del rischio di sanguinamento postoperatorio. In analogia a quanto avviene per la fibrillazione atriale non post-chirurgica, la valutazione del rischio tromboembolico si basa su score validati, in particolare il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (cfr. prossimo paragrafo). Nei pazienti emodinamicamente stabili in cui la POAF persiste oltre le 48 ore, l'anticoagulante è raccomandato per almeno 3 settimane prima e 4 settimane dopo la cardioversione, sia elettrica sia farmacologica. Da notare come warfarin con valore di INR tra 2,0 e 3,0 venga preferito ai DOAC (classe di raccomandazione: I; livello di evidenza: B).

In presenza di POAF emodinamicamente instabile, se non ci sono controindicazioni assolute, occorre istituire subito una terapia anticoagulante con eparina per via endovenosa, che precede la cardioversione elettrica.

### **Fibrillazione atriale in terapia cronica con anticoagulanti orali: gestione perioperatoria**

La fibrillazione atriale spesso preesiste all'intervento chirurgico; essa infatti rappresenta la forma più comune di tachiaritmia e ha, in Italia, una prevalenza del 2% nella popolazione generale. La decisione di iniziare cronicamente una terapia anticoagulante orale viene presa in base al rischio tromboembolico e al rischio emorragico del paziente. Il rischio tromboembolico viene valutato in base allo score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, in cui la presenza di scompenso cardiaco, ipertensione, età > 65 anni, diabete, pregressa embolia cerebrale, vasculopatia e sesso femminile vengono considerati per il computo del rischio. Pur con differenze minori, le diverse linee guida sono unanimi nel raccomandare la necessità di istituire una terapia anticoagulante cronica in presenza di CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2. La terapia antiaggregante con ASA, molto utilizzata in passato soprattutto in pazienti anziani, si è dimostrata nettamente inferiore per la prevenzione degli eventi tromboembolici in pazienti con fibrillazione atriale rispetto alla terapia anticoagulante orale con warfarin o DOAC. La scelta tra queste due categorie di farmaci è ancora oggetto di dibattito e, oggi, si basa sulle preferenze del paziente e sulle sue caratteristiche cliniche. Quando questi pazienti necessitano di interventi chirurgici di tipo cardio-toraco-vascolare, la gestione perioperatoria della terapia anticoagulante è basata sulla presenza o meno dell'aritmia, sul rischio trombotico, legato alla sospensione temporanea della terapia antitrombotica, e sul rischio emorragico, condizionato dall'invasività dell'intervento chirurgico.

L'intervallo di tempo ottimale tra la somministrazione dell'ultima dose e la procedura chirurgica dipende dal rischio emorragico legato

all'intervento e dall'emivita del farmaco. I pazienti in terapia con warfarin necessitano di monitorare i valori di INR e l'intervento viene di norma effettuato quando l'INR è  $\leq 1,5$  per procedure chirurgiche ad alto rischio emorragico, previa sospensione 4-5 giorni prima dell'intervento con un'eventuale terapia "ponte" con EBPM nei pazienti a elevato rischio tromboembolico, quando il valore di INR  $< 2,0$ . Le caratteristiche farmacologiche dei DOAC ne favoriscono la gestione perioperatoria, come descritto in dettaglio nelle recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia, che, per interventi a elevato rischio emorragico, raccomandano la sospensione almeno 48 ore prima e fino a 96 ore per dabigatran in presenza di insufficienza renale moderata. La [Figura 50.1](#) riassume la gestione perioperatoria dei pazienti in terapia con DOAC.

#### Intervento con rischio emorragico elevato

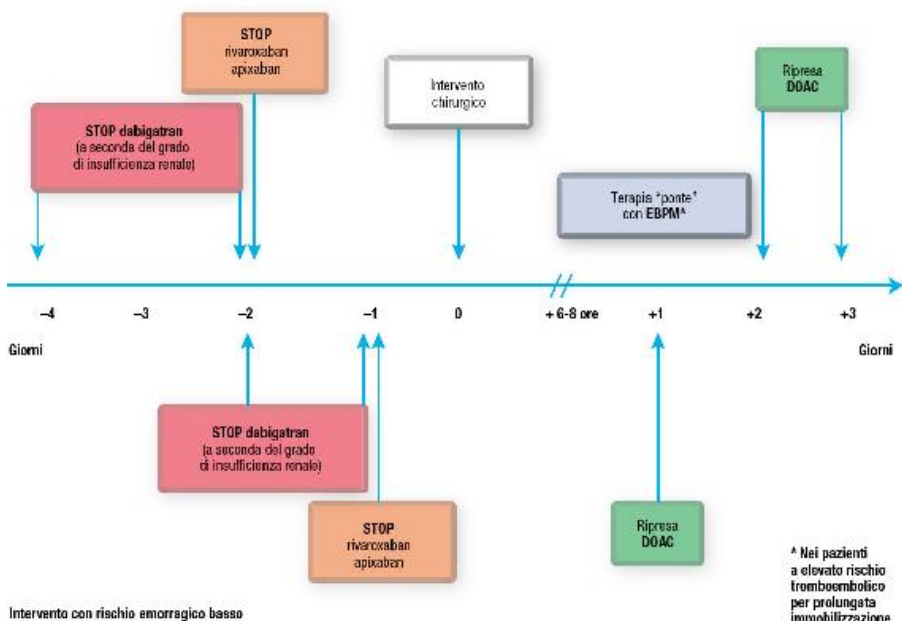


**Fig. 50.1.** Gestione della terapia con anticoagulanti orali diretti in pazienti sottoposti a intervento di chirurgico. DOAC: anticoagulanti orali diretti; EBPM: eparina a basso peso molecolare.

La reintroduzione della terapia anticoagulante con DOAC nel postoperatorio è consigliata solamente quando il rischio di emorragia è stato scongiurato, poiché non è disponibile al momento attuale il loro antidoto. Per le proprietà farmacologiche dei DOAC, alla ripresa della terapia dopo intervento, non è necessaria una terapia ponte con EBPM, né giustificata. Infine, nei casi di procedure chirurgiche che comportano immobilizzazione è raccomandato iniziare precocemente

l'EBPM 6-8 ore dopo l'intervento per poi ripristinare la terapia con anticoagulanti orali dopo 48-72 ore.

## **Gestione della terapia anticoagulante orale in situazioni di urgenza-emergenza**

In caso di intervento chirurgico in urgenza-emergenza in pazienti in terapia con farmaci AVK, l'effetto anticoagulante del farmaco viene nel giro di poche ore antagonizzato dalla somministrazione endovenosa di vitamina K. Per quanto riguarda i DOAC, oltre a interromperne la somministrazione, occorre conoscere il tempo dall'assunzione dell'ultima dose e, se possibile, l'intervento va posticipato fino al raggiungimento di livelli plasmatici minimi del farmaco. Purtroppo, al momento attuale, tali livelli non sono conosciuti per i DOAC, con la sola eccezione di dabigatran, per cui una concentrazione plasmatica al di sotto dei 48 ng/mL equivale ad almeno il 75% di eliminazione del farmaco.

In caso di sanguinamento durante l'intervento, sussistono notevoli difficoltà nella gestione in emergenza poiché, come già accennato, non esiste un antidoto per tali farmaci. Le strategie medico-farmacologiche per antagonizzare l'effetto anticoagulante non sono standardizzate e non hanno efficacia ottimale. Inoltre, occorrerebbe conoscere le concentrazioni plasmatiche residue del farmaco, ma il monitoraggio non viene di routine praticato per i DOAC. In aggiunta a misure di supporto non specifiche (per es. emostasi chirurgica), l'emodialisi potrebbe essere utile solo per dabigatran, considerato il suo ridotto legame alle proteine plasmatiche. Recentemente (ottobre 2015), sia l'Agenzia europea sia quella statunitense dei medicinali hanno espresso parere favorevole all'immissione in commercio di idarucizumab come antidoto specifico per dabigatran.

## **Terapia antitrombotica dopo impianto di protesi valvolare**

I pazienti sottoposti a intervento di sostituzione valvolare richiedono una terapia anticoagulante postoperatoria. Le evidenze oggi disponibili controindicano in questi casi l'impiego dei nuovi DOAC. Infatti, lo studio RE-ALIGN (Randomized, Phase II Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Oral Dabigatran Etxilate in Patients after Heart Valve Replacement) è stato interrotto prematuramente per un eccesso di eventi emorragici e tromboembolici nei pazienti sottoposti a sostituzione valvolare, trattati con dabigatran in confronto a warfarin. Attualmente, pertanto, l'anticoagulante di scelta è il warfarin. La durata della terapia anticoagulante e la posologia ottimale dipendono dal tipo di valvola impiantata. In passato, in presenza di protesi valvolari meccaniche di vecchia generazione, era richiesta una terapia a lungo termine con un range di

INR tra 3,0 e 4,0. Oggi, le valvole meccaniche di nuova generazione richiedono valori di INR compresi tra 2,5 e 3,5 e quelle biologiche consentono di limitare a 3 mesi la durata della profilassi antitrombotica con warfarin, successivamente da sostituire con terapia antiaggregante.

### **Gestione perioperatoria della terapia antitrombotica in quadri clinici complessi**

È in progressivo aumento una popolazione di pazienti che, per la concomitanza di patologie che aumentano il rischio trombotico, richiedono la somministrazione di multipli farmaci antitrombotici, la cui combinazione e durata ottimale sono tutt'ora oggetto di discussione. Ne sono un tipico esempio i pazienti con fibrillazione atriale in terapia con farmaci anticoagulanti orali che sviluppano sindrome coronarica acuta, che necessitano di rivascolarizzazione miocardica percutanea con impianto di stent tradizionali o medicati, che richiede a sua volta duplice terapia antiaggregante. La gestione perioperatoria della terapia antitrombotica in questi casi può essere complessa, in quanto la combinazione di farmaci antitrombotici aumenta significativamente il rischio perioperatorio di sanguinamento.

■ **Duplice terapia antiaggregante:** le linee guida della Società Europea di Cardiologia per la terapia delle sindromi coronariche acute raccomandano l'impiego come prima scelta di prasugrel o ticagrelor, a discapito di clopidogrel, in associazione ad ASA. Ciò si basa sulle caratteristiche farmacologiche di questi nuovi farmaci (per es. inibizione recettoriale più rapida ed efficace), che li rendono maneggevoli nel periodo perioperatorio. Tuttavia, gli studi clinici indicano che prasugrel non è superiore rispetto a clopidogrel nei pazienti di età superiore a 75 anni, di peso inferiore a 60 kg e in presenza di storia di precedenti stroke o attacchi ischemici transitori. Inoltre, la somministrazione di ticagrelor è stata associata a effetti avversi come dispnea e bradiaritmia (che ne sconsigliano l'impiego in pazienti con pneumopatia ostruttiva) ed è controindicata o richiede particolare attenzione in caso di concomitante assunzione di potenti inibitori del CYP3A4 (per es. ritonavir) o della glicoproteina P (per es. verapamil). Una criticità molto dibattuta e che ha evidenti implicazioni pratiche riguarda la durata ottimale della duplice terapia antiaggregante dopo impianto stent, soprattutto di tipo medicato. In questi casi, infatti, una sospensione troppo precoce anche di uno solo dei farmaci della duplice terapia antiaggregante in previsione di un intervento chirurgico espone il paziente ad alto rischio di trombosi intra-stent con importanti ricadute prognostiche. Su questo punto le

linee guida non sono concordi. Infatti, le recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia raccomandano 6 mesi di duplice terapia in caso di pazienti con cardiopatia ischemica cronica e fino a 12 mesi in caso di sindrome coronarica acuta. Al contrario, le linee guida americane raccomandano 12 mesi o più di duplice terapia in caso di basso rischio di sanguinamento, indipendentemente dalla condizione clinica. Questa discrepanza denota la difficoltà nello stabilire la durata ottimale della duplice terapia antiaggregante. Recenti metanalisi e studi clinici non hanno dimostrato vantaggi chiari a favore di una durata specifica, rinforzando ancora il concetto che la durata ottimale deve essere individualizzata nel singolo paziente, definendo un profilo rischio-beneficio dinamico che può pertanto modificarsi nel tempo.

In analogia con quando descritto in precedenza per gli anticoagulanti orali, la decisione di interrompere la terapia antiaggregante in pazienti con stent coronarici candidati a interventi chirurgici dipende dal bilancio tra rischio trombotico, legato all'interruzione del trattamento, e quello emorragico, secondario all'invasività dell'intervento chirurgico. Come schematizzato in [Figura 50.2](#), per interventi con rischio emorragico intermedio o elevato, le linee guida della Società Europea di Cardiologia, ma anche di quella americana, sono concordi nel continuare la somministrazione di ASA e interrompere quella di clopidogrel e ticagrelor 5 giorni prima dell'intervento e di prasugrel 7 giorni prima. In pazienti a elevato rischio trombotico, va considerata una terapia "ponte" mediante la somministrazione endovenosa di farmaci che inibiscono la glicoproteina GPIIb/IIIa (per es. tirofiban). Dopo l'intervento, la ripresa del farmaco antiaggregante inibitore del recettore P2Y<sub>12</sub> dovrebbe avvenire non appena il rischio emorragico viene considerato accettabile.

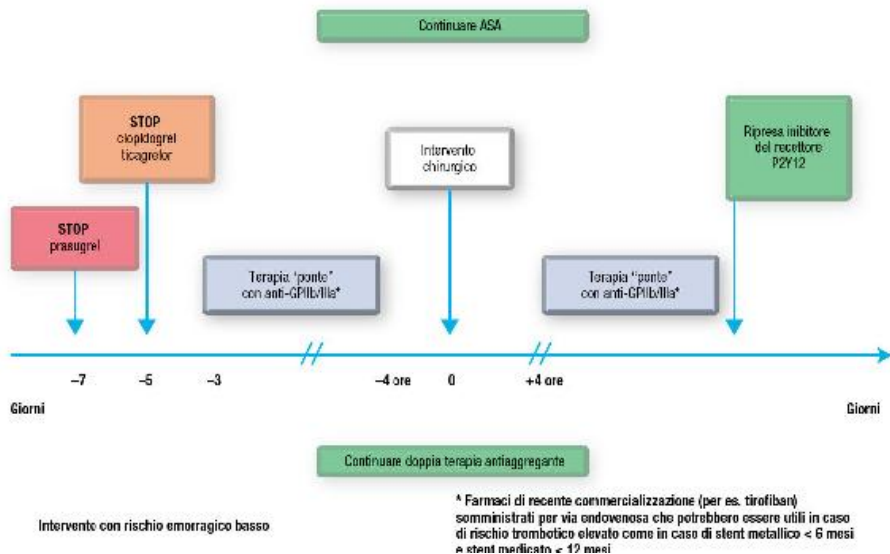


**Fig. 50.2.** Gestione della terapia antiaggregante in pazienti sottoposti a intervento chirurgico.

■ **Triplice terapia antitrombotica:** esistono due scenari clinici particolari in cui il trattamento ottimale non è ancora standardizzato. Il primo è rappresentato dai pazienti in terapia con doppia terapia antiaggregante, già ottimizzata, che rimangono a elevato rischio di eventi ischemici e sono pertanto candidabili a una possibile triplice terapia basata su un terzo antiaggregante piastrinico oppure un anticoagulante orale diretto. Va qui sottolineato che rivaroxaban è l'unico DOAC ad aver ricevuto l'indicazione da parte dell'Agenzia Europea del Farmaco (non concessa invece dall'agenzia americana) per la sindrome coronarica acuta in associazione ad ASA e ticlopidina o clopidogrel, a una dose corrispondente a un quarto di quella impiegata nella prevenzione della tromboembolia per fibrillazione atriale non valvolare.

Il secondo scenario è rappresentato da quei pazienti in terapia anticoagulante orale per fibrillazione atriale che sono sottoposti a intervento di rivascularizzazione miocardica percutanea con impianto di stent, e che pertanto richiedono l'inizio della duplice terapia antiaggregante. Va precisato che, allo stato attuale, la triplice terapia antitrombotica ha un modesto beneficio in termini di riduzione degli eventi ischemici a fronte di un considerevole aumento delle complicanze emorragiche. La gestione perioperatoria della terapia antitrombotica, pertanto, in questi casi diventa particolarmente complessa. È possibile che in futuro la chiusura percutanea dell'auricola sinistra per la prevenzione tromboembolica in pazienti



con fibrillazione atriale possa rappresentare una valida alternativa alla terapia cronica con anticoagulanti orali, evitando la necessità di triplice terapia quando il paziente venga sottoposto a impianto di stent.

## **Quadri clinici con disfunzione/insufficienza ventricolare**

La disfunzione ventricolare è una condizione clinica che si può osservare a seguito di chirurgia cardiaca, toracica o vascolare, soprattutto dopo interventi complessi e/o in pazienti già compromessi. Oltre ai provvedimenti non farmacologici, quali la contropulsazione aortica o l'assistenza ventricolare meccanica ove indicato, la terapia medica si basa sul sostegno cardiocircolatorio mediante l'impiego di farmaci vasopressori e/o inotropi positivi in caso di ipotensione e/o shock circolatorio.

Gli agonisti adrenergici sono i farmaci di prima scelta per la loro rapida azione, elevata potenza e breve emivita, che consente un aggiustamento posologico facile e immediato. Tuttavia è necessario identificare in questa classe di farmaci quelli che è più opportuno utilizzare in queste situazioni. Infatti, l'uso di un  $\beta$ -agonista puro, quale l'isoproterenolo, aumenta la gittata cardiaca, ma anche il rischio ischemico a causa dell'aumentata contrattilità e frequenza cardiaca; pertanto, il suo utilizzo è limitato al trattamento della bradicardia severa e sintomatica. Va ricordato inoltre che la stimolazione  $\beta$ -adrenergica si può associare a un aumentato rischio di aritmie, soprattutto in pazienti con importante cardiopatia e con aritmie pregresse. Similarmente, l'utilizzo di un farmaco  $\alpha$ -adrenergico, quale la fenilefrina, viene raramente indicato in questo ambito, in quanto aumenta il tono vascolare e la pressione sanguigna, ma riduce anche l'output cardiaco compromettendo la perfusione tissutale, soprattutto nel distretto epato-splancnico. Un farmaco ampiamente utilizzato nei casi di ipotensione e bassa portata cardiaca è la dopamina, che ha una modalità di azione dipendente dalla dose somministrata: a basse dosi (3-7  $\mu\text{g/kg/minuto}$ ) ha un'azione predominante inotropica positiva per azione sui recettori  $\beta$ , mentre a dosi elevate (7-10  $\mu\text{g/kg/minuto}$ ) ha un'azione prevalentemente  $\alpha$ -adrenergica con vasocostrizione generalizzata. Infine, a dosi molto basse ( $< 3 \mu\text{g/kg/minuto}$ ) causa vasodilatazione del distretto epato-splancnico e renale e può contribuire a migliorare la diuresi nei pazienti con scompenso cardiocircolatorio. Nell'ambito dei farmaci  $\beta$ -adrenergici con proprietà prettamente inotrope positive, la dobutamina (alla dose di 2  $\mu\text{g/kg/minuto}$ ) rappresenta il farmaco di scelta rispetto all'isoproterenolo, in quanto ha un minore effetto cronotropo, utilizzabile anche in

associazione con la dopamina. Nei casi refrattari, un farmaco utilizzato anche in associazione con la dopamina è la noradrenalina (o norepinefrina), che presenta prevalentemente proprietà  $\alpha$ -adrenergiche, che, unite al suo modesto effetto  $\beta$ -adrenergico, favoriscono il mantenimento della gittata cardiaca. La dose abitualmente utilizzata in ambito postoperatorio cardiaco è relativamente bassa (0,1-0,5  $\mu\text{g/kg/minuto}$ ).

Il milrinone ed enoximone, inibitori della fosfodiesterasi di tipo 3, hanno azione inotropica e vasodilatatrice e agiscono sinergicamente con la dobutamina. L'enoximone ha un'emivita di 4-6 ore, aumenta la perfusione miocardica, riduce il postcarico e viene utilizzato soprattutto in terapia intensiva post-cardiochirurgica con una dose di carico di 0,5 mg/kg in 10 minuti, seguita da dosi di mantenimento di 5-20  $\mu\text{g/kg/minuto}$ .

Il levosimendan agisce legandosi alla troponina C cardiaca e aumentando la sensibilità dei cardiomiociti al calcio con effetto inotropo positivo, ma presenta anche proprietà vasodilatatrici mediate dall'apertura dei canali del potassio ATP-sensibili. Può essere utilizzato come bolo endovenoso (6-12  $\mu\text{g/kg}$  somministrati nell'arco di 10 minuti) seguito da un'infusione di durata di 72 ore al dosaggio di 0,1-0,2  $\mu\text{g/kg/minuto}$ .

## Ischemia miocardica acuta

Una sindrome coronarica acuta si può verificare come complicanza o in coincidenza di interventi di chirurgia cardio-toraco-vascolari. Per dettagli sulla terapia medica della sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) si rimanda ai documenti della Società Europea di Cardiologia e di quella americana. Va ricordato il ruolo importante dell'angioplastica coronarica primaria nella gestione di queste condizioni cliniche, ove praticabile. In parallelo, va impostata un'opportuna terapia medica, che si basa sui seguenti farmaci.

■ **Antitrombotici:** l'impiego precoce e continuativo soprattutto degli antiaggreganti è fondamentale per ridurre la mortalità a breve termine, legata alle complicanze precoci, e a migliorare la sopravvivenza a lungo termine. L'ASA viene somministrato a una dose di carico di 150-300 mg per via orale (80-150 mg se per via endovenosa), seguita da una dose di mantenimento di 75-100 mg/die. Per instaurare una doppia terapia antiaggregante, necessaria in questi casi se il rischio emorragico non la controindica, prasugrel e ticagrelor sono preferiti a clopidogrel in alcune categorie di pazienti (cfr. paragrafo "[Quadri clinici che richiedono terapia antitrombotica](#)").

■ **β-bloccanti:** il beneficio a lungo termine della terapia con β-bloccanti dopo STEMI è consolidato, mentre l'uso precoce di routine per via endovenosa è ancora oggetto di valutazione. È importante qui richiamare le considerazioni descritte sopra (cfr. paragrafo "[Aritmie cardiache](#)"), in cui l'impiego dei β-bloccanti nel periodo perioperatorio può risultare addirittura controindicato in alcuni casi di chirurgia non cardiaca.

■ **Nitrati:** nella fase acuta, ma stabilizzata, dello STEMI restano di utilità per il controllo dei sintomi anginosi, valori pressori e scompenso cardiaco. Tuttavia l'uso di routine nello STEMI non è sempre richiesto.

■ **Inibitori del sistema renina-angiotensina** (per es. ACE-inibitori e bloccanti del recettore dell'angiotensina) e **antialdosteronici** (per es. spironolattone): vanno somministrati nei pazienti con disfunzione ventricolare e/o con scompenso cardiaco nelle fasi precoci per prevenire uno sfavorevole rimodellamento ventricolare.

■ **Statine:** il loro beneficio in prevenzione secondaria è universalmente riconosciuto.

## Crisi ipertensiva postoperatoria

Si definisce crisi ipertensiva una condizione con pressione sistolica > 180 o diastolica > 110 mmHg. Le urgenze ed emergenze ipertensive che insorgono nel periodo perioperatorio hanno un'epidemiologia, fisiopatologia e conseguenze diverse da quelle ambulatoriali. Infatti, le urgenze ipertensive insorgono in circa il 50% dei pazienti durante il periodo perioperatorio e richiedono gestione immediata nel 90% dei casi. Modificazioni acute della pressione arteriosa sono infatti una situazione clinica comune in questo contesto, soprattutto in caso di ipertensione preesistente; inoltre, possono essere legate all'eccessivo rilascio di catecolammine, modificazioni rapide del volume intravascolare, vasocostrizione periferica, ridotta sensibilità dei barocettori, attivazione del sistema renina-angiotensina o danno da riperfusion. Va precisato che non esistono linee guida sulla terapia delle urgenze-emergenze ipertensive, soprattutto relative all'ambiente perioperatorio, anche alla luce delle difficoltà nel disegnare e condurre sperimentazioni cliniche in questo particolare contesto. Le più recenti rassegne hanno concluso che non ci sono evidenze dagli studi clinici che i farmaci antipertensivi riducano la mortalità e la morbilità nei pazienti con emergenza ipertensiva. In aggiunta, i dati sono insufficienti per determinare quale farmaco, o classe di farmaci,

sia il più efficace, ponendo alla pari nitrati (i più studiati), ACE-inibitori, diuretici, antagonisti  $\alpha$ -adrenergici, bloccanti dei canali del calcio e agonisti dopaminergici. La scelta del farmaco, pertanto, dovrebbe tenere in considerazione la coesistenza di comorbidità, nonché l'esperienza del medico e alcune peculiarità farmacologiche dei diversi agenti.

La clonidina è un antipertensivo ad azione centrale che possiede un'azione agonista sui recettori  $\alpha_2$ -presinaptici. Viene somministrato per via sottocutanea, intramuscolare o endovenosa lenta (1 fiala diluita in almeno 10 mL di soluzione salina fisiologica con durata dell'iniezione di 10 minuti). Per l'infusione endovenosa si consiglia una dose di 0,2  $\mu\text{g/kg/minuto}$  e non deve essere superata la dose totale di 150  $\mu\text{g}$ . La nitroglicerina per via endovenosa (dose iniziale di 5  $\mu\text{g/minuto}$  fino a un massimo di 6 mg/ora) agisce prevalentemente come venodilatatore ed è indicata soprattutto in caso di cardiopatia ischemica, dopo bypass coronarico o dissezione aortica, in associazione con un  $\beta$ -bloccante. L'urapidil presenta azione sia periferica (blocco recettori  $\alpha_1$ -postsinaptici) sia centrale. È indicato sia nelle emergenze ipertensive sia nel controllo della pressione arteriosa in pazienti ipertesi durante o dopo intervento chirurgico. Viene somministrato per via endovenosa in bolo (10-50 mg sotto costante monitoraggio clinico) o infusione lenta o continua mediante perfusore, a una velocità iniziale raccomandata di 2 mg/minuto; la dose di mantenimento è variabile in base alla risposta clinica e in media è di 9 mg/ora. Nella terapia dell'ipertensione in corso di intervento chirurgico, la scheda tecnica prevede la somministrazione di 25 mg e una rivalutazione della pressione a distanza di 2 minuti.

Merita un approfondimento il nitroprussiato, spesso considerato farmaco di scelta nei casi refrattari, soprattutto perché le evidenze cliniche sono più numerose, ma non necessariamente più solide. Al di là della tossicità da tiocianato e da accumulo di cianuro, che possono manifestarsi clinicamente soprattutto in caso di insufficienza epatica e/o renale e che pertanto ne controindicano l'uso protratto oltre le 48-72 ore, si segnalano alcune particolarità relative alla preparazione della soluzione. La polvere liofilizzata, infatti, va sciolta con il solvente annesso alla confezione (soluzione concentrata). Tale soluzione non deve essere direttamente somministrata, ma richiede una diluizione in 1 litro di soluzione glucosata al 5%, per ottenere la concentrazione che di solito si utilizza in terapia (0,01%, pari a 100 mg di sodio nitroprussiato/mL). La dose media è di 3 mg/kg/minuto (range 0,3-8,0 mg/kg/min): generalmente tale dose media è sufficiente a ridurre del 30-40% i valori pressori preesistenti alla terapia.

## **Lecture suggerite**

- Aronson S. Perioperative hypertensive emergencies. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16(7):448.
- Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD003611.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369(13):1206-14.
- Fiedler KA, Maeng M2, Mehilli J et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(16):1619-29.
- Frendl G, Sodickson AC, Chung MK et al. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148(3):e153-93.
- Giustino G, Baber U1, Sartori S et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(13):1298-310.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15(5):625-51.
- January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(21):e1-76.
- Kovacs RJ, Flaker GC, Saxonhouse SJ et al. Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(13):1340-60.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35(35):2383-431.
- Mostafaie K, Bedenis R, Harrington D. Beta-adrenergic blockers for perioperative cardiac risk reduction in people undergoing vascular surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD006342.
- Perez MI, Musini VM. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD003653.
- Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619.
- Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med* 2013;369(18):1726-34.

# Tromboembolismo venoso

A. Ippoliti, M. Morelli, L. Palombi, M. Barbante

Il tromboembolismo venoso (TEV) è una condizione clinica caratterizzata dall'attivazione patologica della cascata coagulativa nel sistema venoso con trombosi intraluminale, che può essere anche causa di embolizzazione distale.

Il 10% delle morti ospedaliere riconosce come causa il tromboembolismo venoso. Rappresenta, dopo l'infarto del miocardio e lo stroke ischemico, la più comune patologia vascolare. L'incidenza aumenta significativamente con l'età, con una percentuale dallo 0,1 su 1000 in adolescenza a 8 su 1000 dopo gli 80 anni. Questo dato non sorprende da un punto di vista fisiopatologico, data la maggiore incidenza dei principali fattori di rischio per la TEV nei soggetti anziani, come per esempio le neoplasie, l'ospedalizzazione con ridotta motilità e le modificazioni della parete vasale che si verificano con l'avanzare dell'età (Tab. 51.1). I quadri clinici principali del tromboembolismo venoso sono, dunque, la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP). La TVP costituisce una patologia potenzialmente severa in quanto, in assenza di una diagnosi precoce e di trattamento adeguato, può associarsi fino al 50% dei casi nei primi 3 mesi a embolia polmonare, che ne rappresenta la complicanza più temibile. La cosiddetta sindrome post-trombotica, invece, complicanza tardiva della TVP, rappresenta una sindrome, anche se non mortale, altamente invalidante, gravata da elevati costi sociali ed economici. La mortalità e la morbosità a breve e a lungo termine e i costi correlati al TEV supportano la necessità di misure di profilassi almeno nei pazienti a rischio moderato e alto.

- Età > 40 anni
- Storia di tromboembolismo arterioso e venoso
- Neoplasia attiva o in terapia
- Patologia medica in fase acuta (metabolica, gastrointestinale ecc.)
- Infezione acuta
- Immobilizzazione prolungata
- Insufficienza venosa degli arti inferiori
- Obesità (BMI: F > 28 kg/m<sup>2</sup> M > 30 kg/m<sup>2</sup>)
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Gravidanza e post-partum
- Terapia ormonale estro- e/o progestinica
- Sindrome nefrosica
- Malattia infiammatoria cronica intestinale
- Malattia linfoproliferativa e mieloproliferativa
- Paraproteinemie
- Insufficienza respiratoria cronica
- Traumatismo degli arti inferiori
- Trombofilie ereditarie e acquisite

## Trombosi venosa profonda

### Definizione

Si definisce trombosi venosa profonda l'ostruzione completa o parziale di una o più vene del circolo venoso profondo degli arti e/o dell'addome e della pelvi.

Rappresenta una patologia vascolare potenzialmente severa in relazione alle complicanze che da essa possono derivare, quali l'embolia polmonare, potenzialmente fatale, e la sindrome post-trombotica, con esiti spesso altamente invalidanti. L'incidenza della TVP nella popolazione generale è circa dello 0,16%. In Italia, si osserva circa 1 caso ogni 10.000 soggetti per anno, con variabilità legata all'età (0,005% in infanzia e adolescenza e 5-25/1000 nei pazienti tra 70-80 anni). Negli ultimi 30 anni si è osservato un aumento dell'incidenza correlato all'aumento del numero di interventi chirurgici eseguiti in pazienti di età avanzata, di eventi traumatici a carico degli arti inferiori nella popolazione giovane e di patologie come le neoplasie maligne, malattie cardiopolmonari e infiammatorie croniche.

Fenomeni di TEV sintomatica si verificano in circa il 50% delle trombosi venose non trattate, ma nell'80% dei casi questi eventi embolici possono manifestarsi anche in assenza di TVP. Nel 90% dei casi, tale patologia interessa il distretto venoso degli arti inferiori. È possibile distinguere due tipi di TVP: prossimale, quando il trombo si localizza a livello della vena poplitea o prossimalmente a essa, e distale, nei casi di trombosi delle vene del polpaccio o della vena

poplitea sottoarticolare. Dal punto di vista prognostico, le forme prossimali sono caratterizzate da una maggiore incidenza di complicanze emboliche, rispetto alle forme distali. Fondamentali per la prevenzione di tali complicanze sono la diagnosi precoce e il trattamento tempestivo.

## Eziopatogenesi e fisiopatologia

La fisiopatologia della trombosi venosa è tradizionalmente attribuita ai tre elementi della *triade di Virchow*: il danno endoteliale, la stasi venosa e l'ipercoagulabilità ematica. Esistono diverse condizioni che possono causare una o più delle alterazioni descritte nella triade e che sono chiaramente e indipendentemente associate all'insorgenza della trombosi venosa. Tali condizioni, definite *trombofiliche*, possono essere congenite o acquisite e, sebbene siano associate a una più elevata incidenza di eventi trombotici, spesso necessitano di una situazione scatenante, permanente o transitoria, affinché si verifichi l'evento trombotico. Le trombofilie ereditarie riconoscono una trasmissione genetica di tipo autosomico dominante e sono più frequenti prima dei 40-45 anni. Tra queste, rientrano la carenza congenita di antitrombina, di proteina C e di proteina S, la mutazione della protrombina, l'iperomocisteinemia ereditaria (associata a deficit congenito di MS e MTHFR) e la resistenza plasmatica all'azione anticoagulante della proteina C attivata (generalmente conosciuta come fattore V Leiden). Delle trombofilie acquisite fanno parte la sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi e l'iperomocisteinemia. Gli anticorpi anti-fosfolipidi (APA) sono anticorpi di classe IgG e/o IgM che si comportano come fattori trombogenici; questa sindrome può presentarsi in forma sia idiopatica sia secondaria a patologie autoimmunitarie (lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide), malattie mielo/linfoproliferative, infezioni virali, epatite cronica o in seguito all'assunzione di farmaci (cloropromazina e procainamide). L'esecuzione di uno screening trombofilico deve essere eseguito solo in individui a rischio ([Tab. 51.2](#)).

**Tab. 51.2.** Indicazioni allo studio trombofilico.

- Storia familiare di trombosi venosa
- Primo evento trombotico in età giovanile (< 40-45 anni)
- Trombosi ricorrenti
- Trombosi in sedi inusuali (vene cerebrali, mesenteriche, portalì)
- Trombosi nel periodo neonatale

Una causa determinante è individuabile soltanto nel 50-60% dei casi (trombosi secondaria). Nei restanti casi, quando cioè non è possibile individuare un fattore responsabile, si parla di tromboembolismo



idiopatico. I principali fattori di rischio sono: una precedente TVP, l'immobilizzazione prolungata, recente chirurgia maggiore (soprattutto ortopedica, ginecologica, urologica o addominale), presenza di neoplasia, scompenso cardiaco, traumatismo agli arti inferiori, terapia estroprogestinica, gravidanza, obesità e trombofilia.

## Quadro clinico

La diagnosi precoce di TVP può spesso risultare difficoltosa in quanto l'esordio clinico è frequentemente caratterizzato da segni e sintomi aspecifici, inoltre fino al 70-80% delle TVP ha decorso asintomatico. Come già detto, il 90% dei pazienti presenta il coinvolgimento degli arti inferiori, solitamente monolaterale. Il dolore spesso rappresenta il primo e talvolta unico sintomo e può essere spontaneo o provocato da alcune manovre semeiologiche. Caratteristici sono il *segno di Homans*, ovvero la comparsa di dolore alla dorsiflessione forzata del piede ad arto esteso, e il *segno di Bauer*, cioè la comparsa di dolore alla palpazione delle masse muscolari dell'arto colpito. L'edema è un altro segno frequente, ma anch'esso aspecifico. Tra le cause di edema acuto vanno considerate per la diagnosi differenziale: la cellulite, la dermatite, la linfangite, la flebite superficiale, l'artrite e, per quanto riguarda l'arto inferiore, anche la cisti di Baker. Le patologie che possono determinare altresì un edema cronico delle estremità sono: la sindrome post-flebitica, lo scompenso cardiaco (caratteristicamente bilaterale), il linfedema, la lipodermatosclerosi e la distrofia simpatica riflessa (Tab. 51.3). In corso di TVP frequentemente si osserva la comparsa di vene turgide superficiali, legate al passaggio del flusso ematico dal circolo profondo ostruito a quello superficiale (*segno di Pratt*). Al dolore e all'edema spesso sono associate cianosi ed eritema. Nelle forme più gravi, quando alla trombosi venosa profonda si associa quella superficiale, si verifica un aumento della pressione a livello delle logge muscolari, con compressione dei vasi arteriosi. Clinicamente questa condizione, nota come *phlegmasia dolens*, si manifesta con edema, dolore acuto e ipotermia con scomparsa dei polsi arteriosi. È importante ricordare che i segni e i sintomi della TVP sono tipici ma non specifici, di conseguenza quasi sempre è necessario eseguire un approfondimento diagnostico strumentale.

**Tab. 51.3.** Principali diagnosi differenziali della trombosi venosa profonda.

- Flebite superficiale
- Trombosi venosa superficiale
- Linfangite
- Cellulite
- Dermatite

- Sindrome post-flebitica
- Linfedema
- Scompenso cardiaco acuto (localizzazione bilaterale)
- Ipoproteinemia (localizzazione bilaterale)

## Diagnosi

Data l'assenza di un elemento clinico patognomonico, la diagnosi della trombosi venosa profonda comprende necessariamente l'esecuzione di indagini strumentali ([Tab. 51.4](#)).

**Tab. 51.4.** Segni strumentali di trombosi venosa profonda.

|                            |                                                                                                                                                                           |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Eco-color-Doppler</b>   | Assenza di flusso all'interno del vaso, morfologia del trombo e sua ecostruttura, con possibilità di risalire approssimativamente al periodo di insorgenza della trombosi |
| <b>Angio-Tomografia RM</b> | Presenza di materiale intraluminale nel lume vasale                                                                                                                       |
| <b>Angio-Tomografia TC</b> | Assenza di riempimento del vaso venoso in esame al passaggio del mezzo di contrasto                                                                                       |

L'esame di prima scelta per la diagnosi di TVP è certamente l'ultrasonografia. L'*eco-color-Doppler* è un esame non invasivo, economico, ripetibile e sempre eseguibile. Attraverso questa metodica è possibile escludere o confermare il sospetto clinico, valutando inoltre la sede e l'estensione del trombo. È possibile studiare la struttura della parete vasale, l'apparato valvolare e il flusso venoso. Sono essenzialmente 3 i segni che consentono di fare diagnosi: l'incomprimibilità del vaso, la presenza di materiale endoluminale e l'assenza di flusso all'interno del vaso ([Fig. 51.1](#)).

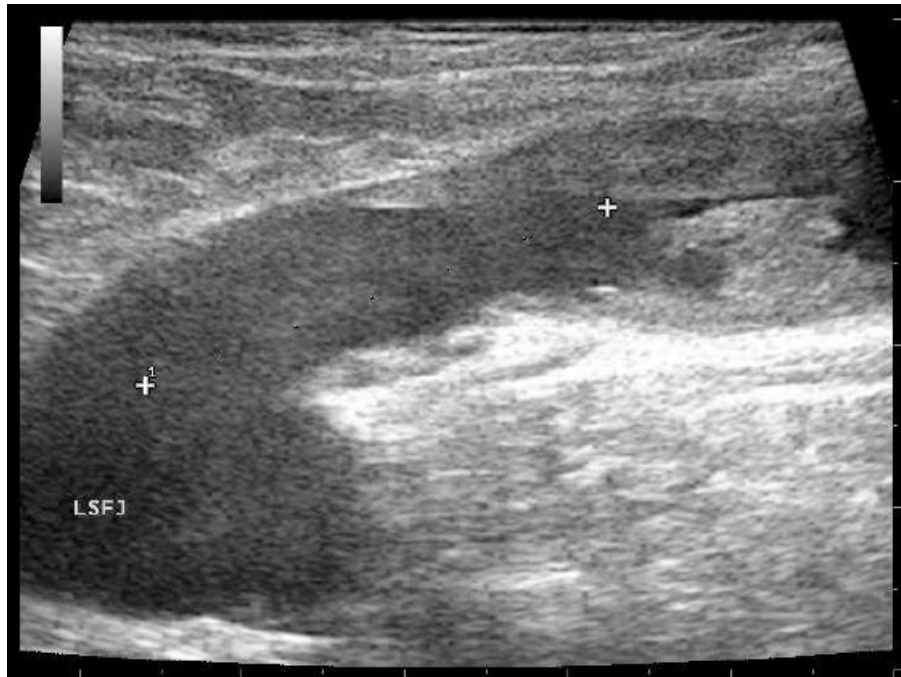


**Fig. 51.1.** Immagine ecografica di trombo flottante in vena grande safena alla giunzione safeno-femorale.

Utile per la diagnosi di TVP è anche il *dosaggio del D-dimero*, che è un prodotto di degradazione della fibrina stabilizzata. Elevati livelli plasmatici di D-dimero si rilevano tuttavia anche in diverse condizioni morbose come la trombosi arteriosa, voluminosi ematomi in fase di riassorbimento, necrosi cutanee, ustioni, versamenti pleurici, ascite, CID, neoplasie, infezioni, malattie epatiche e renali, infarto miocardico e dopo chirurgia. Tale test, pertanto, non può essere considerato isolatamente, ma va integrato all'esame clinico e strumentale.

Nei casi in cui sia necessaria una valutazione dell'asse iliaco-cavale è possibile eseguire indagini di secondo livello come l'*angio-TC* o l'*angio-RM*. Sono metodiche invasive che necessitano dell'utilizzo di mezzo di contrasto, ma sono caratterizzate da un'elevata sensibilità (100%) e specificità (96%). Consentono altresì lo studio del torace, qualora si sospetti un'embolia polmonare.

La *flebografia*, da sempre considerata il gold standard per la diagnosi di TVP, ha assunto a oggi un ruolo secondario, a seguito dell'introduzione di metodiche meno invasive e dotate di elevata sensibilità e specificità. La flebografia prevede infatti l'utilizzo di mezzo di contrasto e di radiazioni ionizzanti ed è attualmente riservata a quei casi in cui sia prevista una procedura endovascolare di

## Terapia

Gli obiettivi principali della terapia della TVP sono risolvere l'evento acuto e prevenire l'estensione della trombosi e la comparsa di recidive e di complicanze. La terapia farmacologica si basa sulla somministrazione di farmaci anticoagulanti e fibrinolitici. Il farmaco anticoagulante di prima scelta è l'eparina. Il trattamento con eparine a basso peso molecolare (EBPM) per via sottocutanea può essere eseguito anche a domicilio e prevede la precoce embriacazione con un farmaco anticoagulante orale. Nei casi più gravi sono tuttavia necessarie l'ospedalizzazione del paziente e l'infusione di eparina sodica per via endovenosa continua.

Sono disponibili da diversi anni dei farmaci fibrinolitici somministrati transcatetere per via locoregionale che, attraverso l'attivazione del sistema endogeno della fibrinolisi, sono in grado di lisare il trombo di recente formazione. Lo scopo della terapia fibrinolitica è quello di ottenere una rapida ricanalizzazione del vaso venoso al fine di ridurre al minimo il danno all'apparato valvolare e prevenire così la sindrome post-trombotica. Tuttavia a causa delle numerose controindicazioni, questa terapia è limitata a casi selezionati con trombosi prossimale massiva (TVP ileo-femorale) e basso rischio emorragico.

In caso di controindicazione assoluta o inefficacia della terapia anticoagulante e recidive tromboemboliche nonostante un'adeguata terapia, è indicato il posizionamento di un filtro cavale (Tab. 51.5). La trombectomia chirurgica è stata soppiantata negli anni da metodiche meno invasive, come la trombectomia meccanica percutanea. È una metodica che consente la rimozione del trombo per aspirazione, frammentazione e scioglimento, per mezzo di device costituiti da cateteri (Tab. 51.6).

**Tab. 51.5.** Principali controindicazioni alla terapia anticoagulante.

|          |                                   |
|----------|-----------------------------------|
| Assoluta | Gravidanza                        |
| Assoluta | Emorragia maggiore (entro un mes  |
| Relativa | Età > 80 anni                     |
| Relativa | Ipertensione grave                |
| Relativa | Endocardite batterica             |
| Relativa | Endocardite                       |
| Relativa | Aneurisma aorta addominale/ cerel |
| Relativa | Insufficienza renale grave        |
| Relativa | Recente trauma cranico            |
| Relativa | Trinopenia/piastrinopatia         |
| Relativa | Trinopatia                        |
| Relativa | Recente neurochirurgia            |

**Tab. 51.6.** Controindicazioni alla terapia trombolitica.

|          |                                |
|----------|--------------------------------|
| Assoluta | Guinamento attivo in ogni sede |
| Assoluta | Dissezione aortica             |
| Assoluta | Trauma cranico recente         |
| Assoluta | Neuropatia cerebrale           |

Assoluta: emorragia  
 Assoluta: gravidanza  
 Assoluta: ipertensione arteriosa severa > 200/130 mmHg  
 Assoluta: recente emorragia cerebrale  
 Relativa: recente trauma o chirurgia < 2 set  
 Relativa: ipertensione cronica severa  
 Relativa: ulcera peptica  
 Relativa: recente ictus  
 Relativa: recente accidente cerebrovasco  
 Relativa: emorragia  
 Relativa: terapia anticoagulante  
 Relativa: insufficienza epatica  
 Relativa: precedente terapia con streptochin

## Embolia polmonare

### Definizione

L'embolia polmonare (EP) è l'ostruzione completa o parziale di uno o più rami arteriosi polmonari, da parte di materiale embolico di origine extrapolmonare. Si parla di EP massiva quando vi è il coinvolgimento di almeno 2 vasi lobari (oltre il 50% del letto vascolare polmonare), e di EP submassiva quando vi è il coinvolgimento di un vaso lobare (30-40% del letto vascolare polmonare). L'incidenza negli Stati Uniti è stimata intorno ai 600.000 casi/anno, mentre in Italia si verificano ogni anno circa 65.000 casi. Nonostante i progressi raggiunti in ambito diagnostico e terapeutico, la mortalità negli ultimi 40 anni non si è ridotta, rappresentando l'evoluzione finale in circa il 30% dei pazienti affetti da EP.

### Eziopatogenesi e fisiopatologia

La forma più frequente di embolia polmonare è quella conseguente a un fenomeno di tromboembolismo venoso. In questi casi, l'embolo è costituito da un coagulo ematico che in oltre il 95% dei casi origina da una trombosi venosa profonda a livello del distretto iliaco e/o femoro-popliteo. Raramente l'embolo origina dalle sezioni destre del cuore o del distretto della vena cava superiore, come per esempio in presenza di mixoma dell'atrio destro, infarto del miocardio, fibrillazione atriale, trombosi di cateteri venosi centrali o pacemaker ed endocardite batterica. Più raramente l'embolo è di natura gassosa, adiposa, settica, tumorale o proveniente da liquido amniotico. In virtù del fatto che nella maggior parte dei casi l'EP è causata da una TVP, queste due patologie riconoscono gli stessi fattori di rischio.

Le maggiori conseguenze di un evento tromboembolico polmonare sono di tipo emodinamico e si verificano quando vi è un coinvolgimento di oltre il 30-50% del letto vascolare polmonare.

Emboli multipli o di grosse dimensioni sono in grado di provocare un improvviso aumento delle resistenze vascolari polmonari con incremento del post-carico cui il ventricolo destro non riesce a far fronte. Nelle fasi iniziali l'attivazione del sistema nervoso simpatico, attraverso una stimolazione inotropica e cronotropica, è in grado di ristabilizzare il flusso ematico polmonare, il riempimento ventricolare sinistro e la gittata cardiaca. Tuttavia, l'aumento del consumo miocardico di ossigeno e la ridotta perfusione coronarica nel ventricolo destro determinano l'insorgenza di ischemia miocardica e insufficienza ventricolare destra, che innescano un circolo vizioso con esito infausto. L'insufficienza respiratoria è prevalentemente determinata dall'instabilità emodinamica. L'ipossia che si osserva in corso di EP è la conseguenza della ridotta gittata cardiaca con desaturazione del sangue venoso misto che torna al polmone e un'alterazione del rapporto ventilazione/perfusione. Gli emboli di piccole dimensioni e localizzati a livello distale non sono in grado di determinare alterazioni emodinamiche, ma possono essere responsabili del cosiddetto infarto polmonare, caratterizzato da aree di emorragia alveolare con emottisi, dolore toracico e versamento pleurico.

## **Quadro clinico**

Le manifestazioni cliniche sono aspecifiche e comuni ad altre patologie con cui quindi l'embolia polmonare entra in diagnosi differenziale. Tra queste le più importanti sono: l'infarto del miocardio, la polmonite, l'asma, la pericardite e lo pneumotorace. Il sintomo più frequente, e spesso più precoce dell'EP, è la dispnea improvvisa, che si osserva in oltre il 70% dei pazienti. Quando si presenta isolatamente e rapidamente ingravescente, è di solito correlata a un'EP centrale, che comporta maggiori ripercussioni emodinamiche rispetto a quelle osservabili in corso di infarto polmonare. Il dolore precordiale violento "a colpo di pugnale", oppressivo, accompagnato a senso di angoscia, o dolore epigastrico (ischemia del ventricolo destro per cuore polmonare acuto, ipotensione arteriosa, ridotta portata coronarica) si osserva in oltre il 60% dei casi. A questi si associano frequentemente altri segni e sintomi quali la tachicardia, l'emottisi (più frequente nell'infarto polmonare), tosse, febbre. Il dolore pleurico, associato o meno a dispnea ed emottisi, è frequente in caso di embolizzazione distale ed è dovuto a un'irritazione pleurica secondaria all'infarto polmonare. La sincope, benché rara, può essere indicativa di una grave compromissione emodinamica e, nei casi più gravi, è accompagnata da ipotensione arteriosa e shock.

## Diagnosi

L'inquadramento del rischio svolge un ruolo fondamentale per il processo decisionale dell'iter diagnostico e terapeutico. A tale scopo, sono stati elaborati modelli predittivi che consentono di classificare i pazienti con sospetta EP in categorie di probabilità clinica, corrispondenti all'aumento di prevalenza dell'EP. Tra questi il più diffuso è quello di Wells. Si tratta di un sistema a punteggio che, combinando dati anamnestici, dati derivanti dall'esame obiettivo del paziente e la probabilità di una diagnosi alternativa, consente di caratterizzare il singolo caso clinico in categorie di probabilità di EP (bassa, intermedia o elevata) ([Tab. 51.7](#)).

**Tab. 51.7.** Score di Wells.

### **Parametri cliniche**

Neoplasia attiva

Paralisi, paresi o recente immobilizzazione

Recente allettamento per più di 3 mesi o

Dolorabilità lungo il decorso delle vene p

Edema dell'arto in toto

Aumento della circonferenza del polpaccio

Edema con fovea nell'arto sintomatico

Reticolo venoso superficiale dilatato (no

Diagnosi alternativa altrettanto o più prob

Soggetto ad elevato rischio di TVP se  $\geq 3$ , a rischio intermedio se tra 1 e 2 e a basso rischio se  $\leq 0$

TVP: trombosi venosa profonda.

Di fondamentale importanza per una corretta diagnosi di EP è l'esecuzione di test strumentali. Tra le indagini di laboratorio il dosaggio del *D-dimero* assume un ruolo determinante, in quanto un esame nella norma esclude ragionevolmente la presenza di EP acuta. Un'altra indagine strumentale di facile esecuzione è l'*emogasanalisi* (EGA); elementi caratteristici sono l'ipossiemia, tuttavia presente in solo il 20% dei casi, con associata ipocapnia, reperto pressoché costante, e l'alcalosi respiratoria. Tuttavia è importante tenere presente che in circa il 10% dei casi l'EGA è nella norma.

L'*ecocardiogramma* presenta una sensibilità nella diagnosi di EP che si attesta intorno al 60-70%. I reperti più caratteristici sono rappresentati da segni di sovraccarico o disfunzione del ventricolo destro (presente in almeno il 25% dei pazienti), dilatazione dell'arteria polmonare, incremento della pressione in arteria polmonare e il movimento paradossale del setto interventricolare verso il ventricolo sinistro.

In presenza di infarto o emorragia polmonare, è possibile riscontrare alla *radiografia del torace* aree di iperdiafanità legate alla mancata

perfusione, strie disventilatorie, opacità parenchimali a triangolo con angolo rivolto verso l'ilo, versamento pleurico e aumento dell'ombra cardiaca. Tuttavia è bene ricordare che nella maggior parte dei casi l'esame è nella norma.

La *scintigrafia polmonare* consente, attraverso l'iniezione endovenosa di una soluzione di particelle di albumina marcata con tecnezio  $^{99m}\text{Tc}$ , di valutare la perfusione polmonare. In caso di occlusione di un ramo arterioso polmonare, si osserverà alla scintigrafia la presenza di una cosiddetta area "fredda". Le immagini di perfusione si associano a quelle di ventilazione (*scintigrafia polmonare perfusionale/ventilatoria*) con lo scopo di individuare aree ipoperfuse ma normoventilate, caratteristiche dell'embolia polmonare. Un esame scintigrafico nella norma consente di escludere con certezza la diagnosi di EP.

L'*angio-TC* è divenuta la metodica di scelta per la valutazione dei vasi polmonari in caso di sospetta EP, in quanto consente un'adeguata visualizzazione delle arterie polmonari anche a livello dei rami segmentari. Gli emboli sono riconoscibili come difetti di riempimento intraluminale (totali o parziali) dei rami arteriosi polmonari; i segni associati sono rappresentati da alterazioni della densità del parenchima polmonare e versamento pleurico ([Figg. 51.2](#) e [51.3](#)). Tale metodica ha soppiantato il ruolo dell'*angiografia polmonare*, che ha rappresentato per diversi anni il gold standard nella diagnosi di EP, ma che a oggi viene eseguita solo in quei casi in cui vi è indicazione alla terapia chirurgica o endovascolare ([Tab. 51.8](#)).



**Fig. 51.2.** Immagine assiale angio-TC di trombosì a cavaliere dell'arteria polmonare



destra.



**Tab. 51.8.** Diagnosi strumentale di embolia polmonare.

**ECG** Ictardia sinusale, aritmie atriali, bassi voltaggi, onda Q dalla derivazione III ad aVF, pattern Qr in V1, onda P polmonare, deviazione assiale sinistra, sopra- e sottoslivellamento del tratto S-T, blocco di branca destra, QT allungato

**Eccardiografia** Disfunzione del ventricolo destro (presente in almeno il 25% dei pazienti), dilatazione dell'arteria polmonare, incremento della pressione sistolica di picco in arteria polmonare ( $> 30$  mmHg), movimento paradossale del setto interventricolare verso il ventricolo sinistro

**Emogasanalisi** Ipocapnia, alcalosi respiratoria, nella norma (10% dei casi)

**Radiografia del torace** Alterazioni disventilatorie, opacità parenchimali a triangolo con angolo rivolto verso l'ilo, versamento pleurico, aumento dell'ombra cardiaca

**TC del torace** Intorcamento intraluminale (totali o parziali) dei rami arteriosi polmonari, alterazioni della densità del parenchima polmonare, versamento pleurico

**Scintigrafia polmonare** Aree "fredde"

## Terapia

La mortalità globale dei pazienti affetti da EP è di circa il 30%. Un'appropriata terapia iniziata tempestivamente riduce la mortalità al 2-8%.

La terapia trombolitica determina una risoluzione più rapida dell'ostruzione

tromboembolica ed esercita effetti benefici sui parametri emodinamici, in particolare nei pazienti con embolia polmonare massiva e compromissione cardiocircolatoria. L'eparina non frazionata rappresenta il trattamento anticoagulante di prima scelta, che deve essere somministrata per via endovenosa, associata al supporto emodinamico e respiratorio. Appena possibile inoltre questi pazienti devono essere sottoposti a trombolisi sistemica. I farmaci trombolitici più utilizzati sono urochinasi, streptochinasi e rt-PA. L'efficacia della trombolisi è massima a 48 ore dall'evento acuto, ma è ancora somministrabile fino a 7-10 giorni di distanza. Nei pazienti con controindicazione alla trombolisi e in quelli in cui la trombolisi è risultata inefficace, deve essere preso in considerazione il trattamento endovascolare. La trombectomia meccanica percutanea può essere associata alla trombolisi farmacologica. Nei pazienti con EP senza compromissione emodinamica la terapia di prima scelta è la somministrazione di eparina e di antagonisti della vitamina K (warfarin o acenocumarolo). In alternativa, possono essere utilizzati i nuovi anticoagulanti orali rivaroxaban o apixaban. In pazienti con controindicazione assoluta alla terapia anticoagulante o con recidive di EP, deve essere preso in considerazione il posizionamento di un filtro cavale. I filtri cavali sono dei dispositivi meccanici, temporanei o permanenti, che, posizionati generalmente a livello della vena cava inferiore, sono in grado di bloccare emboli provenienti da trombi distali. L'embolectomia polmonare chirurgica è attualmente indicata solo nei casi in cui la dinamica circolatoria sia così compromessa da richiedere l'immediata disostruzione del ramo arterioso polmonare e quando vi siano controindicazioni assolute o mancata risposta all'impiego di trombolitici.

## Sindrome post-trombotica

### Definizione

La sindrome post-trombotica (SPT) rappresenta una complicanza tardiva (dopo 3 mesi) della trombosi venosa profonda. Di solito si manifesta con segni e sintomi di varia gravità, quali edema, varici secondarie, iperpigmentazione, liposclerosi, atrofia e ulcere cutanee, che si presentano a distanza di mesi o anni dall'evento trombotico acuto. L'incidenza di questa patologia non è ben definibile, in quanto gli studi in merito sono limitati e i risultati spesso contrastanti tra loro. La ragione di tale disomogeneità risiede probabilmente nella mancanza di criteri diagnostici standardizzati. L'errore diagnostico più frequente si osserva nella diagnosi differenziale con l'insufficienza venosa cronica complicata.

### Fisiopatologia e quadro clinico

La prima conseguenza dell'ostruzione venosa profonda è la formazione di un circolo collaterale attraverso vene profonde non interessate dalla trombosi, e soprattutto attraverso il sistema superficiale, con inversione nelle vene perforanti. Questa inversione di flusso, associata all'ipertensione venosa, determina un danneggiamento irreversibile

dell'apparato valvolare. Nelle fasi iniziali il sintomo più frequente è il senso di pesantezza e di affaticamento all'arto, esacerbato dalla stazione eretta e dalla deambulazione. Al dolore si associa spesso l'edema. In caso di ricanalizzazione, che si verifica nel 90% dei casi, l'equilibrio stabilito per mezzo del circolo supplente si altera con comparsa dei segni tipici dello scompenso venoso. Tale scompenso è maggiore quando la trombosi colpisce i vasi iliaci e/o femorali, situazione nella quale i circoli collaterali sono insufficienti a garantire un compenso emodinamico. Il circolo venoso superficiale, sottoposto a stress, subisce un danno parietale con comparsa delle cosiddette varici post-trombotiche. Inoltre, l'ipertensione del circolo superficiale si ripercuote a livello del microcircolo ove si verificano la proliferazione e l'aumento della permeabilità capillare con deposizione di fibrina negli spazi extravascolari. La conseguenza è la formazione di una barriera perivasale che non permette il passaggio di ossigeno e di altre sostanze, provocando in tal modo sofferenza tissutale e comparsa di lesioni come l'eczema, la distrofia cutanea e l'ulcera. Nelle forme più estese, si verifica anche il coinvolgimento del sistema linfatico con episodi di linfadenite e linfangite.

L'inquadramento clinico del paziente è semplificato dall'utilizzo di score numerici e classificazioni validate da diversi anni e continuamente aggiornate. La più utilizzata è la *classificazione di Villalta*, che consente di categorizzare la SPT (assente, lieve, moderata o grave) sulla base della presenza o meno di segni e sintomi clinici (Tab. 51.9).

**Tab. 51.9.** Score di Villalta per la quantificazione del livello clinico di SPT.

| Segni e sintomi               | Nessuno | Lieve | Moderato | Severo |
|-------------------------------|---------|-------|----------|--------|
| Dolore                        | 0       | 1     | 2        | 3      |
| Crampi                        | 0       | 1     | 2        | 3      |
| Pesantezza                    | 0       | 1     | 2        | 3      |
| Parestesie                    | 0       | 1     | 2        | 3      |
| Prurito                       | 0       | 1     | 2        | 3      |
| Edema                         | 0       | 1     | 2        | 3      |
| Indurimento cutaneo           | 0       | 1     | 2        | 3      |
| Pigmentazione cutanea         | 0       | 1     | 2        | 3      |
| Arrossamento                  | 0       | 1     | 2        | 3      |
| Ectasie venose                | 0       | 1     | 2        | 3      |
| Dolore compressione polpaccio | 0       | 1     | 2        | 3      |
| Ulcera venosa                 | 0       | 1     | 2        | 3      |

La SPT è presente se lo score è  $\geq 5$ ; lieve se compreso tra 5 e 9; moderata se tra 10 e 14; severa se  $\geq 15$  o se è presente un'ulcera venosa

SPT: sindrome post-trombotica.

## Diagnosi

Nel sospetto di una sindrome post-trombotica l'obiettivo principale è quello di confermare la diagnosi e quindi poter identificare la condizione di insufficienza venosa profonda, costantemente presente. Innanzitutto si procede con la valutazione del quadro clinico e con l'esame obiettivo. A tal proposito rappresentano un criterio diagnostico la storia di una pregressa trombosi venosa profonda e la presenza di un'insufficienza del sistema venoso profondo. Alla luce della positività di questi parametri la diagnosi di SPT viene confermata dall'esame *eco-color-Doppler*.

## Terapia

La terapia della SPT è principalmente preventiva e si basa su una tempestiva diagnosi e trattamento della TVP in fase acuta o in fase di recidiva. La prevenzione prevede, oltre le comuni norme igieniche e comportamentali, volte alla riduzione dei fattori di rischio e predisponenti, la contenzione elastocompressiva (particolarmente rigorosa durante i primi 2 anni) dopo una TVP di qualsiasi estensione e gravità.

La terapia chirurgica viene presa in considerazione quando si verifica il fallimento della terapia conservativa. Il trattamento delle vene perforanti incontinenti, sia esso effettuato con scleroterapia o con tecnica chirurgica tradizionale o endoscopica, riveste un ruolo centrale. È bene ricordare tuttavia che le indicazioni chirurgiche

sono attualmente estremamente limitate, soprattutto perché la terapia conservativa si dimostra efficace nella stragrande maggioranza dei casi.

## Trombosi venosa profonda degli arti superiori

La trombosi venosa profonda si localizza a livello degli arti superiori solo nel 10% dei casi. La maggior parte delle forme primitive è correlata alla presenza di anomalie anatomiche della giunzione costo-clavicolare; rientra in questa categoria la sindrome dello stretto toracico. L'eziopatogenesi della trombosi è da ricondurre al danno a carico della parete vasale a seguito di microtraumi ripetuti da movimento in abduzione dell'arto superiore. Le forme primarie rappresentano circa il 20-30% di tutte le trombosi venose degli arti superiori (TVAS). La trombosi correlata a catetere venoso centrale è la forma secondaria più frequente. L'associazione con le sindromi trombofiliche acquisite e congenite non è chiara (Tab. 51.10). La TVAS è considerata una patologia a decorso favorevole; l'incidenza di EP sintomatica riportata in letteratura varia dal 3 al 12%. Una complicanza tardiva è la sindrome post-trombotica caratterizzata essenzialmente da dolore cronico, edema e limitazione funzionale.

**Tab. 51.10.** Cause di trombosi venosa dell'arto superiore.

- Anomalie anatomiche della giunzione costo-clavicolare
- Catetere venoso centrale
- Catetere di pacemaker
- Neoplasia maligna (in particolare polmonare e gastrointestinale)
- Trombofilia

Il sintomo più frequente della TVAS è rappresentato dall'edema, associato a dolore ed eritema. Tuttavia la valutazione clinica presenta una scarsa specificità diagnostica (30-64%), in quanto la TVAS entra in diagnosi differenziale con numerose patologie quali la distrazione muscolare, la tromboflebite superficiale, il linfedema e la linfoangite.

L'*esame ultrasonografico* rappresenta l'indagine di prima scelta nella diagnosi di TVAS. Questa tecnica tuttavia non consente la valutazione dei distretti venosi intratoracici (la vena cava superiore, il tronco venoso brachio-cefalico o il tratto mediale della vena succlavia). In questi casi è necessario eseguire un esame *angio-TC* o *angio-RM*.

Le linee guida raccomandano il trattamento iniziale con eparina. La terapia anticoagulante deve essere assunta per almeno 3 mesi, ma non vi è indicazione al trattamento prolungato in considerazione del basso tasso di recidiva. Nei pazienti con trombosi venosa da compressione ab estrinseco, come per esempio nella sindrome dello stretto toracico superiore, la terapia prevede la rimozione della

## Profilassi del tromboembolismo venoso

Una quota importante di pazienti ospedalizzati è portatrice di uno o più fattori di rischio per TEV e proprio per questo motivo assume un ruolo di fondamentale importanza la profilassi antitrombotica. Appare chiaro come nel paziente chirurgico sia importante la mobilitazione precoce, poiché l'immobilità aumenta il rischio di TVP di circa 10 volte. La profilassi antitrombotica si avvale di mezzi farmacologici, ovvero la terapia anticoagulante, e mezzi fisici, quali le calze elastiche a compressione graduata, la compressione pneumatica intermittente per mezzo di gambaletti gonfiabili e la pompa venosa plantare. L'eparina non frazionata da tempo si è dimostrata efficace nella prevenzione antitrombotica in pazienti sia chirurgici sia medici ed è in grado di ridurre l'incidenza di TVP ed EP fatale. L'eparina a basso peso molecolare si è dimostrata altrettanto efficace, ma è dotata di una maggiore biodisponibilità rispetto all'eparina non frazionata, una più lunga emivita plasmatica, una minore incidenza di effetti collaterali dovuti all'interazione con le piastrine. Questa viene inoltre utilizzata a dosi proporzionate al peso corporeo e non necessita di monitoraggio dei parametri ematici della coagulazione. Nei pazienti ad alto rischio tromboembolico in associazione alla prevenzione farmacologica è possibile adottare alcuni presidi che agiscono essenzialmente contrastando la stasi venosa attraverso una compressione meccanica degli arti inferiori.

La chirurgia ginecologica, quella urologica e quella neurologica sono gravate da una maggiore incidenza di TVP ed EP rispetto a quella osservata in chirurgia generale. I pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore (protesi d'anca, protesi di ginocchio) sono particolarmente a rischio di TEV. La profilassi farmacologica con EBPM può essere somministrata preoperatoriamente o dopo l'intervento, e la scelta si basa sul bilancio tra beneficio antitrombotico e rischio di sanguinamento. Al contrario, poiché il paziente che deve essere sottoposto a un intervento di chirurgia vascolare viene sottoposto peri- e intraoperatoriamente a una profilassi farmacologica anti-trombotica, l'incidenza della TEV in questo tipo di chirurgia risulta particolarmente bassa. I pazienti politraumatizzati o con traumi maggiori hanno un rischio di TVP superiore al 50%. Pertanto in questi pazienti si raccomanda, ove possibile, la profilassi antitrombotica che deve essere protratta per tutta la durata della degenza e della riabilitazione motoria, fino a che quindi non sia possibile una mobilitazione attiva ([Tab. 51.11](#) e

|        |                                 |
|--------|---------------------------------|
| 10-20% | Pazienti internistici           |
| 15-40% | Chirurgia generale              |
| 15-40% | Chirurgia ginecologica maggiore |
| 15-40% | Chirurgia urologica maggiore    |
| 15-40% | Neurochirurgia                  |
| 20-50% | Stroke                          |
| 40-60% | Artroplastica ginocchio/anca    |
| 40-80% | Umi maggiori                    |
| 60-80% | Lesioni spinali                 |

[illegible]

Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF et al. A global study of venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting: the ENDORSE study. *Lancet* 2008;371:387-94.

Douketis JD, Eikelboom JW, Quinlan DJ et al. Shortduration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a metaanalysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. *Arch Intern Med* 2002;162:1465-71.

Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:S381-453.

Grant JD, Stevens SM, Woller SC et al. Diagnosis and management of upper extremity deep-vein thrombosis in adults. *Thromb Haemost* 2012 Dec;108(6):1097-108.

Greer IA. Epidemiology, risk factors and prophylaxis of venous thromboembolism in

- obstetrics and gynecology. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1997;11:403-30.
- Heit JA, Rooke TW, Silverstein MD et al. Trends in the incidence of venous stasis syndrome and venous ulcer: a 25-year population-based study. *J Vasc Surg* 2001;33:1022-7.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community, *Thromb Haemost* 2001;86:452-63.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-94S.
- Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Eng J Med* 2011;364:861-9.
- Mismetti P, Laporte S, Darmon JY et al. Metanalysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001;88:913-30.
- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5:692-9.
- Reitsma PH, Versteeg HH, Middeldorp S. Mechanistic view of risk factors for venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:563-8.
- Riva N, Donadini MP, Ageno W. Epidemiology and pathophysiology of venous thromboembolism: similarities with atherothrombosis and the role of inflammation. *Thromb Haemost* 2015 Jun;113(6):1176-83.
- Samama MM. An epidemiologic study of risk factors of deep vein thrombosis in medical outpatients. The Sirius Study. *Arch Intern Med* 2000;160:3415-20.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S et al. Linee guida per la diagnosi e il trattamento dell'embolia polmonare acuta. Task force per la diagnosi e il trattamento dell'embolia polmonare acuta della Società Europea di Cardiologia (ESC). *G Ital Cardiol* 2009;10(5):303-47.



# Cardiopatie congenite

G.D. Gargiulo

Le cardiopatie congenite (CC) sono difetti strutturali del cuore e dei grossi vasi che si determinano durante la vita fetale, rappresentano le anomalie congenite più comuni alla nascita e costituiscono circa un terzo di tutte le anomalie congenite.

L'incidenza delle CC nei bambini nati vivi varia, nelle differenti popolazioni e nazioni, dallo 0,4 all'1,2%, con un'incidenza media intorno allo 0,8%.

Circa il 60% dei cardiopatici congeniti deve essere sottoposto a una procedura chirurgica (tradizionale, ibrida o interventistica) entro il primo anno di vita per eliminare gli effetti dannosi della cardiopatia.

Le cause delle alterazioni embriogenetiche che determinano la formazione di un difetto cardiaco sono molto eterogenee, potendo dipendere da fattori genetici che si combinano con fattori ambientali.

Tra i fattori genetici si annoverano le alterazioni cromosomiche che interessano sia le alterazioni di un singolo gene, quindi un allele del cromosoma, sia una delle 22 coppie degli autosomi o la coppia dei cromosomi X e Y. L'aneuploidia, condizione caratterizzata da una variazione nel numero dei cromosomi, rispetto a quello che normalmente caratterizza le cellule di un individuo della stessa specie, è ancora oggi la prima causa genetica delle CC. Infatti una CC ricorre almeno nel 40-50% dei casi di trisomia 21, nel 20-50% dei casi di sindrome di Turner e in quasi tutti i casi con trisomia 18 o 13.

Tra i fattori ambientali bisogna ricordare l'esposizione a farmaci, infezioni materne (per es. rosolia), radiazioni, alcol, fumo.

### **Embriologia del cuore**

Durante la vita embrionale, il cuore è il primo organo a formarsi. La

sua formazione inizia già dopo la seconda settimana di gestazione e completa il suo sviluppo attorno all'ottava.

Le cellule cardiache primitive, provenienti da uno dei tre foglietti embrionali e precisamente dal mesoderma viscerale, dopo una serie di aggregazioni e differenziazioni andranno a formare il tubo cardiaco primitivo, caratterizzato da una zona interna endoteliale e una parte esterna di miocardio, separate da una sostanza gelatinosa, da cui prenderanno origine le varie entità anatomiche del cuore.

Fino a poco tempo fa si pensava che il tubo cardiaco primitivo, formato dalle cellule cardiache primitive, si differenziasse in quattro parti: (1) l'*atrio primitivo* con il *polo venoso* da cui originavano gli atri e le vene cave; (2) il *ventricolo primitivo* che dava origine al ventricolo sinistro; (3) il *bulbus cordis* da cui derivava il ventricolo destro; (4) il *truncus arteriosus* che dava origine alle grandi arterie.

Attualmente si pensa che, alle cellule del tubo cardiaco primitivo (*primary heart field*), si aggiungano progressivamente altre cellule provenienti dal mesoderma faringeo, che andranno a formare il *secondary heart field*. Esso, a sua volta, contribuirà in maniera determinante alla formazione degli atri, del ventricolo destro, degli efflussi ventricolari e della porzione prossimale dei grandi vasi, mentre le cellule del *primary heart field* formeranno gran parte del futuro ventricolo sinistro. Inoltre, altre cellule della cresta neurale migrano dal tubo neurale dorsale nel polo arterioso, partecipando alla separazione degli outflow destro e sinistro.

Il tubo cardiaco primitivo si comporta, in realtà, come un'impalcatura (*scaffold*), su cui si impiantano queste nuove popolazioni cellulari che rivestono un ruolo essenziale nell'embriogenesi cardiaca.

Questi fenomeni avvengono nelle prime settimane di vita, successivamente il tubo cardiaco composto dalle cellule di *primary* e *secondary heart field* inizierà, per fenomeni ancora poco conosciuti, a subire dei piegamenti (*looping*) e dei movimenti di torsione, che porteranno alla forma definitiva del cuore. Dopo questi movimenti, dal 30° giorno di fecondazione, inizieranno i processi di *settazione* delle cavità cardiache che termineranno verso il 60° giorno (Fig. 52.1). Un'alterazione dei processi di *looping* o di *settazione* comporterà la presenza di un'anomalia congenita più o meno importante.

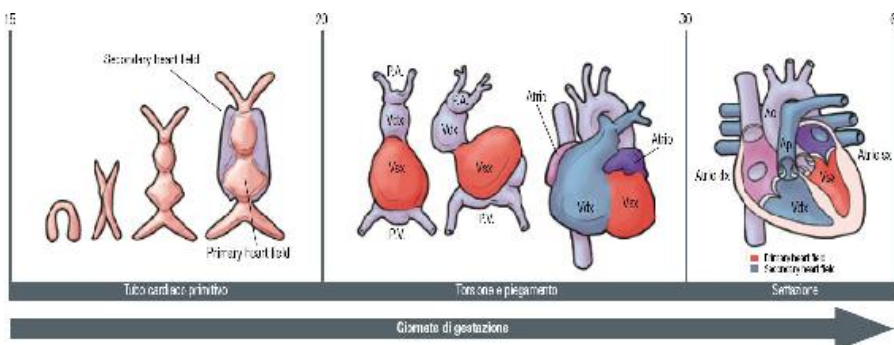


**Fig. 52.1.** Rappresentazione dell'evoluzione embriologica del cuore. Ao: aorta; Ap: arteria polmonare; P.A.: polo arterioso; P.V.: polo venoso; Vdx: ventricolo destro; Vsx: ventricolo sinistro.

Le cellule cardiache iniziano a contrarsi verso il 20° giorno di fecondazione e questo fa sì che il cuore sia il primo organo embrionale ad avere una vita autonoma.

## Frequenza e classificazione

La frequenza (Fig. 52.2) con cui le varie anomalie cardiache congenite si manifestano dipende da diversi fattori e certamente può essere diversa nelle varie esperienze dei Centri che si occupano di CC. Le cardiopatie più frequenti sono i difetti interventricolari, i difetti interatriali con associata o meno un'anomalia del ritorno venoso polmonare, la tetralogia di Fallot e le varie forme di stenosi o atresia polmonare, la coartazione aortica, la stenosi valvolare aortica, la trasposizione dei grossi vasi. Questi difetti rappresentano circa l'80% di tutte le CC.

Difetto  
interatriale 10%

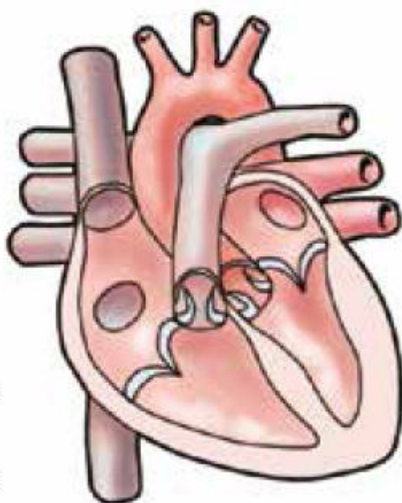
Stenosi  
polmonare 10%

Atresia  
polmonare 5%

Tetralogia  
di Fallot 10%

Atresia tricuspidale 3%

Difetto  
interventricolare 20%



Dotto arterioso 10%

Coartazione aortica 10%

Stenosi  
valvolare aortica 10%

Truncus arteriosus 3%

Ritorno venoso polmonare  
anomalo totale 2%

Trasposizione  
dei grossi vasi 5-8%

Ipoplasia cuore sinistro 2%

Molte sono le modalità con cui si possono raggruppare e classificare le CC: dalla presenza o meno di cianosi (forme cianotiche e forme non cianotiche), dalla presenza o meno di scompenso cardiaco, dalla presenza e dal tipo di dotto-dipendenza necessaria per la sopravvivenza. Per dotto-dipendenza si intende una condizione emodinamica e clinica in cui il flusso ematico, nel distretto vascolare polmonare o sistemico, è mantenuto attraverso il dotto di Botallo.

Esistono due tipi di dotto-dipendenza, una per il *circolo sistemico*, nel caso in cui il dotto di Botallo mantiene o supporta la circolazione sistemica mediante uno shunt destro-sinistro, e una dotto-dipendenza per il *circolo polmonare* quando il flusso polmonare è assicurato da uno shunt sinistro-destro attraverso il Botallo. Questa classificazione è molto utile per poter definire le emergenze cliniche neonatali. Tuttavia è noto che, data la complessità e l'eterogeneità degli aspetti anatomici e fisiopatologici delle CC, è di fatto impossibile avere una classificazione che comprenda tutti i tipi di anomalie.

Una classificazione delle CC molto usata è quella in base alla fisiologia propria delle anomalie congenite, distinguendo forme con iperafflusso polmonare, forme con ipoafflusso polmonare, forme con stenosi all'efflusso sinistro e cardiopatie con anomalie di connessione (Tab. 52.1).

**Tab. 52.1.** Classificazione fisiopatologica delle cardiopatie congenite (CC)\*.

#### **Cardiopatie con iperafflusso polmonare**

- Dotto arterioso pervio
- Difetto del setto atriale (DIA)
- Difetto del setto ventricolare (DIV)
- Canale atrioventricolare (CAV)
- Finestra-aorto-polmonare
- *Truncus arteriosus communis*

#### **Cardiopatie con ipoafflusso polmonare**

- Tetralogia di Fallot
- Stenosi polmonare
- Atresia polmonare a setto intatto

#### **Cardiopatie con stenosi all'efflusso sinistro**

- Stenosi o atresia aortica
- Coartazione aortica
- Interruzione arco aortico
- Sindrome del cuore sinistro ipoplasico

#### **Cardiopatie con anomalie di connessione**

- Trasposizione dei grossi vasi
- Ritorno venoso anormale totale

\* CC più frequenti. Non sono state prese in considerazione le CC complesse con

## Cardiopatie con iperafflusso polmonare

### Dotto arterioso pervio

La persistenza della pervietà del dotto arterioso di Botallo è una CC molto frequente soprattutto nei neonati prematuri o di basso peso, nei quali può determinare una condizione clinica critica, caratterizzata da iperafflusso polmonare e bassa portata sistemica. Nei nati a termine la persistenza di un dotto pervio è meno frequente e può essere clinicamente silente.

### Anatomia

Il dotto arterioso di Botallo è una formazione vascolare che embriologicamente deriva dal sesto arco aortico e mette in comunicazione l'arteria polmonare sinistra o il tronco polmonare con l'aorta toracica discendente subito al di sotto dell'emergenza dell'arteria succlavia sinistra. Esistono comunque alcune varianti sia di connessione sia di origine del dotto.

Nella vita fetale, il dotto di Botallo mette in comunicazione l'arteria polmonare con l'aorta, permettendo al sangue proveniente dal ventricolo destro di saltare la circolazione polmonare, che nel feto non è ancora attivata. Il dotto, generalmente, si chiude nella prima settimana dopo la nascita e nel meccanismo di chiusura, in cui si può distinguere una fase precoce (prime 12 ore dopo la nascita) e una fase tardiva (prima settimana di vita), giocano un ruolo fondamentale sia la contrazione delle fibrocellule muscolari lisce, che costituiscono la tunica media, sia l'ispessimento dello spessore della parete vasale, che a seguito di una frammentazione della tunica endoteliale genera una conseguente fibrosi parietale. Questo fenomeno, di importante vaso-reattività della parete vasale è dipendente dall'aumento della tensione di ossigeno che si verifica dopo la nascita e dalla caduta dei livelli di  $PGE_2$  (prostaglandina 2) e  $PGI_2$  (prostaciclina 2), potenti vasodilatatori, prodotti dalla placenta e metabolizzati a livello polmonare.

La pervietà del dotto presenta un'incidenza di 1/1600 nati a termine, ma è sicuramente più alta nei nati pretermine o nei neonati con associate malformazioni cardio-vascolari.

Alcuni fattori materni come un'infezione da rosolia contratta nei primi tre mesi di gravidanza, aumentano il rischio che il dotto rimanga pervio.

## Fisiopatologia

La presenza di un dotto di Botallo pervio, in neonati senza altre anomalie associate, determina dopo la nascita l'instaurarsi di uno shunt sistemico-polmonare, in genere sinistro-destro, a meno che non vi siano delle resistenze arteriose polmonari superiori alle resistenze sistemiche. L'entità dello shunt sarà determinata dal calibro del dotto di Botallo e dalla sua lunghezza. Uno shunt di piccole dimensioni, in genere, non incide sulla funzionalità polmonare e cardiaca, mentre shunt importanti possono determinare dilatazione delle cavità cardiache, alterazioni della funzionalità cardiaca, congestione polmonare e ipertensione arteriosa polmonare. Una persistenza protratta nel tempo di uno shunt sinistro-destro, emodinamicamente significativo, può determinare un aumento delle resistenze polmonari con l'instaurarsi di uno stato di ipertensione polmonare reattiva (sindrome di Eisenmenger), con inversione dello shunt e conseguente cianosi.

## Quadro clinico

La clinica dipende da molti fattori tra cui l'età del paziente e le dimensioni del dotto.

Il dotto pervio nel *neonato pretermine*, dopo l'abbassamento fisiologico delle resistenze polmonari, può determinare una sindrome da bassa portata sistemica con oligoanuria, acidosi, entero-colite necrotizzante, difficoltà respiratorie con polipnea e necessità di supporto ventilatorio meccanico.

Nel *neonato a termine* si possono avere difficoltà di crescita, scompenso cardiaco congestizio, polipnea e infezioni respiratorie ricorrenti. Altri rischi che si possono verificare nel bambino o nel paziente adulto sono rappresentati dall'instaurarsi di uno stato di ipertensione polmonare o da processi endocarditici localizzati nella sede del dotto.

## Diagnosi

L'*esame obiettivo* fa rilevare un soffio cardiaco continuo, a "tunnel", rilevabile in sede sottoclavicolare sinistra. L'*ECG* può mostrare i segni di un'ipertrofia biventricolare. L'*Rx torace* mostra un aumento dell'ombra cardiaca in toto e fenomeni di congestione polmonare. L'*ecocardiogramma* permette di definire le dimensioni del dotto, la sua localizzazione, l'entità e la direzione dello shunt. Il *cateterismo cardiaco* deve essere riservato solo in casi particolari in cui è necessario determinare il valore delle resistenze arteriose polmonari o eseguire i test di reversibilità dello stato di ipertensione polmonare.

## Terapia

La legatura di un dotto è stato il primo intervento chirurgico effettuato per la cura di una CC ed è stato eseguito da Gross nel 1938. La terapia chirurgica attuale prevede la legatura, la sezione e la sutura del dotto o la sua chiusura mediante l'apposizione di una o più clip metalliche, attraverso una toracotomia sinistra al terzo spazio intercostale o in toracosopia. Nei neonati pretermine, prima di procedere all'intervento chirurgico, si può stimolare la chiusura del dotto mediante la somministrazione di farmaci come l'indometacina o l'ibuprofene. Nei bambini, se le caratteristiche anatomiche sono favorevoli, la chiusura del dotto può essere attuata per via percutanea mediante cateterismo, con il posizionamento di particolari *devices*.

I risultati sia chirurgici sia della procedura percutanea sono molto soddisfacenti e le rare complicanze sono rappresentate dalla lesione del nervo ricorrente con conseguente paralisi della corda vocale corrispondente per la chirurgia, e da lesioni vascolari periferiche, embolizzazione del device e shunt residuo per la procedura percutanea.

## Difetto interatriale

---

Il difetto interatriale (DIA) è una cardiopatia con iperafflusso polmonare caratterizzata dalla presenza di una soluzione di continuo nel setto interatriale. La presenza di un difetto interatriale condiziona uno shunt sinistro-destro che determina un aumento della portata cardiaca destra con sovraccarico volumetrico delle sezioni destre del cuore e iperafflusso polmonare. Rappresenta circa il 6-10% di tutte le cardiopatie congenite.

## Anatomia

Normalmente durante la vita fetale il setto interatriale si forma per la creazione del septum primum, che scende dalla porzione supero-posteriore dell'atrio e si unisce al piano atrioventricolare (una mancata fusione determina l'ostium primum), successivamente si riassorbe nella porzione centrale con la formazione dell'ostium secundum. Il septum secundum scendendo dalla parete superiore dell'atrio, a destra del septum primum, va a completare parzialmente il setto, formando il forame ovale che viene chiuso dalla membrana della fossa ovalis formata dal septum primum.

Si possono distinguere quattro tipi di DIA in relazione alla localizzazione anatomica del difetto (Fig. 52.3).

- *DIA ostium primum*: localizzato nella parte bassa del setto a livello del piano atrioventricolare. Questo tipo di difetto si associa frequentemente al cleft o fissurazione del lembo anteriore della mitrale e può essere classificato come un difetto della giunzione atrioventricolare (*canale atrioventricolare parziale*).
- *DIA ostium secundum*: localizzato nella porzione centrale del setto.
- *DIA seno venoso*: localizzato nei pressi dello sbocco della vena cava

superiore o inferiore. Si associa frequentemente a un'anomalia del ritorno venoso polmonare destro.

- *DIA seno coronarico (unroofed coronary sinus)*: localizzato a livello del seno coronarico e si associa alla mancanza del tetto del seno coronarico.

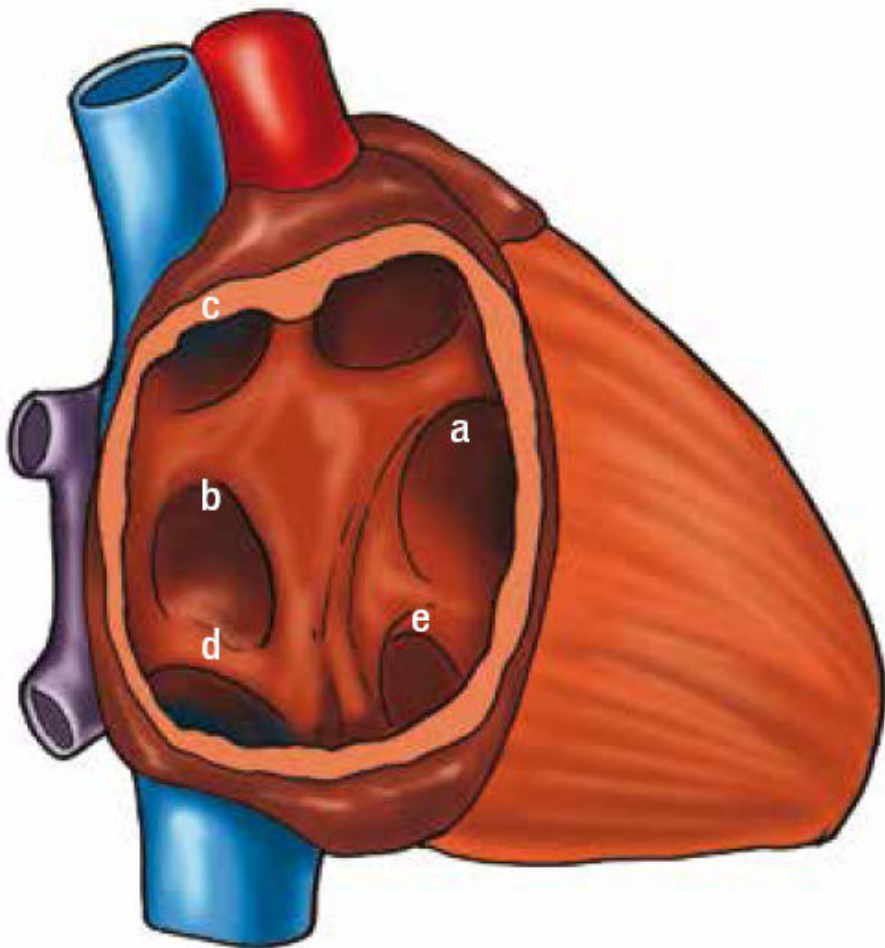


**Fig. 52.3.** Differenti localizzazioni dei difetti interatriali visti attraverso un'atriotomia destra: (a) *ostium primum*; (b) *ostium secundum*; (c) seno venoso superiore; (d) seno venoso inferiore; (e) seno coronarico.

### Fisiopatologia

La presenza di un DIA determina l'instaurarsi di uno shunt sinistro-destro e l'entità dello shunt dipende dall'ampiezza del difetto, dalla presenza o meno di un ritorno venoso polmonare anomalo, dalla differente compliance dei ventricoli e dalle resistenze polmonari. Uno shunt si definisce emodinamicamente significativo quando il rapporto



tra portata polmonare (Qp) e portata sistemica (Qs) è  $> 1,5:1$ . Difetti di ampio calibro in genere si associano a uno stato di iperafflusso polmonare con dilatazione del ventricolo destro e dell'arteria polmonare, mentre difetti piccoli possono non determinare alcuna alterazione della funzionalità e della volumetria delle camere cardiache.

## Quadro clinico

I pazienti portatori di un DIA, non emodinamicamente significativo, possono essere asintomatici e il rilievo della cardiopatia assolutamente casuale. Nei bambini con DIA ampio i sintomi sono legati all'iperafflusso polmonare con predisposizione e ricorrenza alle infezioni polmonari, con difficoltà di crescita e in alcuni casi con una ridotta tolleranza allo sforzo. Negli adulti possono associarsi dei fenomeni aritmici (flutter o fibrillazione atriale), segni di scompenso cardiaco congestizio e, in casi rari, segni di ipertensione polmonare con resistenze polmonari aumentate, inversione dello shunt e cianosi.

## Diagnosi

L'*esame obiettivo* rileva un soffio sistolico da iperafflusso sul focolaio polmonare e uno sdoppiamento "fisso" del secondo tono. L'*ECG* mostra i segni del sovraccarico destro con onda P polmonare, una deviazione destra dell'asse elettrico e un blocco di branca destro incompleto (BBDX). In alcuni casi possono essere presenti delle alterazioni del ritmo cardiaco. L'*Rx del torace* mette in evidenza un ingrandimento dell'ombra cardiaca, con un aumento di volume delle sezioni destre, un aumento del calibro delle arterie polmonari e una congestione, da iperafflusso, dei campi polmonari. Nei casi con sindrome di Eisenmenger si evidenziano dei campi polmonari ipoperfusi in periferia, con l'aspetto tipico ad "*albero potato*".

L'*esame ecocardiografico* permette di avere una valutazione completa della cardiopatia, specificandone la sede, le dimensioni, la direzione dello shunt, la presenza di malformazioni cardiache associate, la dilatazione delle cavità cardiache, la valutazione della funzionalità cardiaca e delle valvole (tricuspide, polmonare e mitrale). Il *cateterismo cardiaco* deve essere riservato solo ai casi in cui è necessaria una valutazione emodinamica della cardiopatia. Nel caso il DIA sia associato a un'anomalia dei ritorni venosi polmonari, che non possono essere ben definiti con l'esame ecocardiografico, è utile eseguire una *risonanza magnetica nucleare* (RM) (Fig. 52.4) o una *tomografia computerizzata* (TC).



**Fig. 52.4.** Risonanza magnetica nucleare cardiaca. L'asterisco evidenzia il ritorno venoso polmonare anomalo parziale della vena del lobo polmonare medio e del lobo superiore di destra.

## Terapia

Le indicazioni alla chiusura di un DIA dipendono dalla sua importanza emodinamica e quindi dall'entità dello shunt sinistro-destro. Un rapporto  $Q_p:Q_s = 1,5:1$  indica la chiusura del difetto solo se si accompagna a una dilatazione delle cavità cardiache destre; un  $Q_p:Q_s > 1,7:1$  costituisce, invece, un'indicazione assoluta. Inoltre nell'indicazione alla chiusura, bisogna tenere in considerazione lo stato clinico del paziente, le dimensioni del DIA, eventuali episodi aritmici, la congestione polmonare e segni di iniziale ipertensione polmonare. Nei casi di DIA di piccolo calibro e non emodinamicamente significativi, la chiusura è indicata solo nel caso di episodi di embolia paradossa documentati.

La chiusura del difetto può avvenire sia chirurgicamente sia mediante il posizionamento di un device per via percutanea (Fig. 52.5).

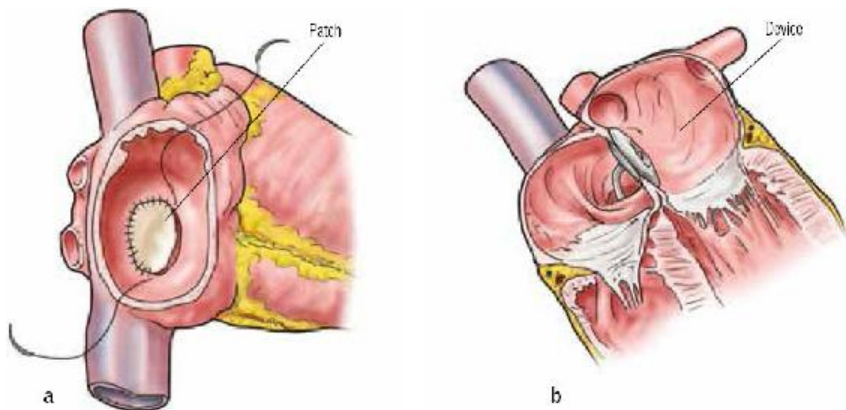


**Fig. 52.5.** Difetto interatriale: (a) chiusura chirurgica con patch; (b) chiusura percutanea con device.

La correzione chirurgica viene eseguita in circolazione extracorporea e arresto cardiaco cardioplegico mediante sutura diretta o tramite posizionamento di un patch di materiale biologico o sintetico, che viene suturato sui bordi del difetto. Generalmente l'intervento si esegue per sternotomia mediana, in soggetti adulti può anche essere eseguito mediante un approccio mininvasivo in toracotomia. Attualmente il rischio operatorio è inferiore all'1%. I risultati a distanza mostrano una curva di sopravvivenza, paragonabile a quella della popolazione generale, senza sequele di rilievo nel follow-up. Nei pazienti operati dopo i 40 anni, la correzione non previene il rischio di fenomeni aritmici a distanza.

Nei casi in cui l'anatomia del difetto è favorevole (DIA unico, con bordi ben rappresentati e di dimensioni adeguate) si può chiudere il DIA con un device

(Amplatzer®<sup>®</sup>, Cardioseal®<sup>®</sup>, Helex®<sup>®</sup>), attraverso un approccio percutaneo. I risultati della procedura percutanea sono eccellenti e sovrapponibili a quelli della chirurgia.

## Difetto interventricolare

Il difetto interventricolare (DIV) è una cardiopatia congenita caratterizzata dalla presenza di una soluzione di continuo del setto interventricolare. Dopo la bicuspidia aortica è la cardiopatia congenita più frequente e la sua incidenza varia da 4 a 5,2 casi su 1000/nati vivi. Nel 50% dei casi si presenta associato ad altre patologie cardiache congenite come la coartazione aortica, la tetralogia di Fallot, la trasposizione dei grossi vasi, il canale atrioventricolare totale.

## Anatomia

Il setto interventricolare può essere diviso, idealmente, in diverse porzioni (Fig. 52.6):

- *setto membranoso*: porzione di setto localizzata sotto la valvola aortica e la parte anteriore del lembo settale della tricuspide;
- *setto muscolare dell'inlet*: porzione di setto muscolare posizionata sotto il lembo settale della tricuspide, nella porzione di entrata (inlet) del Vdx;
- *setto muscolare trabecolare*: porzione trabecolata del setto interventricolare;
- *setto muscolare dell'outlet*: porzione di setto muscolare localizzata nella porzione di uscita (outlet) del Vdx.

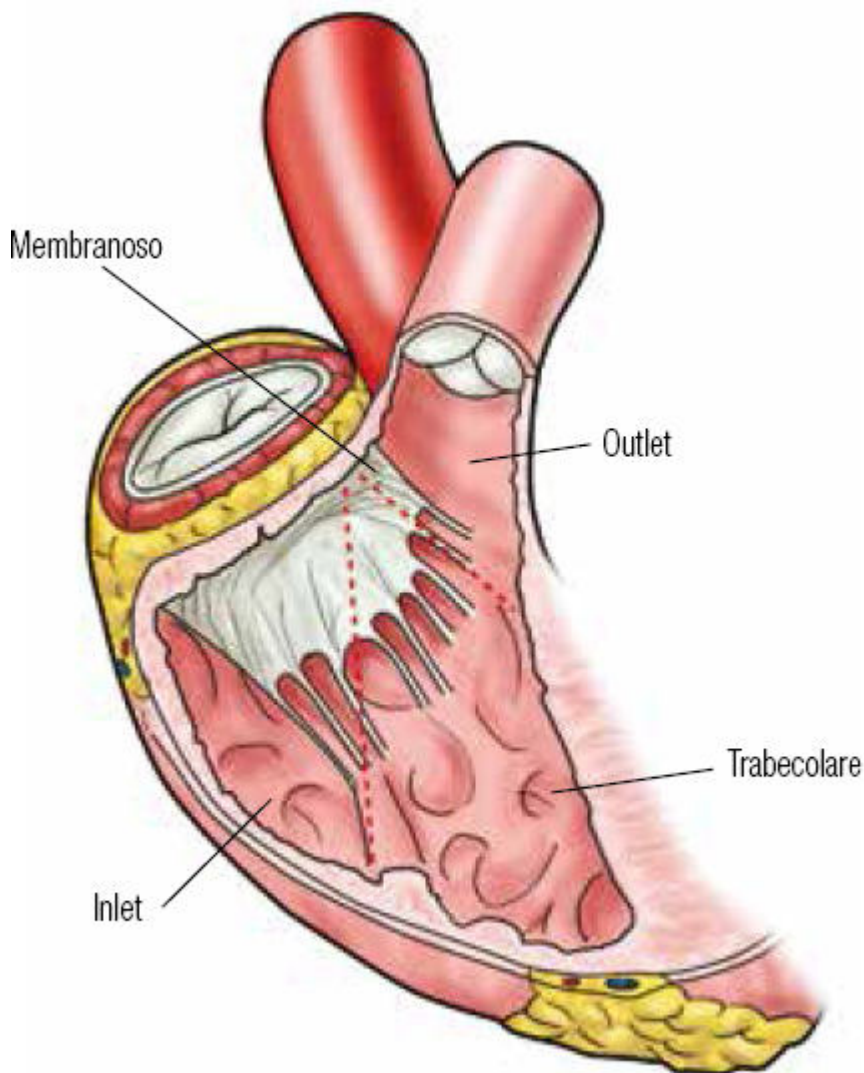


**Fig. 52.6.** Setto interventricolare: componenti anatomiche. (Da: Becker 1981, modificata.)

In base quindi alla localizzazione del difetto o dei difetti, possiamo distinguere quattro tipi di difetti interventricolari, rappresentati nella **Figura 52.7**:

- *difetti perimembranosi*, quando una parte o tutto il difetto interessa il setto membranoso;
- *difetti inlet* (tipo canale atrioventricolare), quando il difetto interessa la porzione muscolare dell'inlet;
- *difetti muscolari trabecolari*, localizzati nella porzione trabecolata del setto;
- *difetti muscolari dell'outlet*, quando il DIV è localizzato nella porzione di efflusso del setto interventricolare dx.

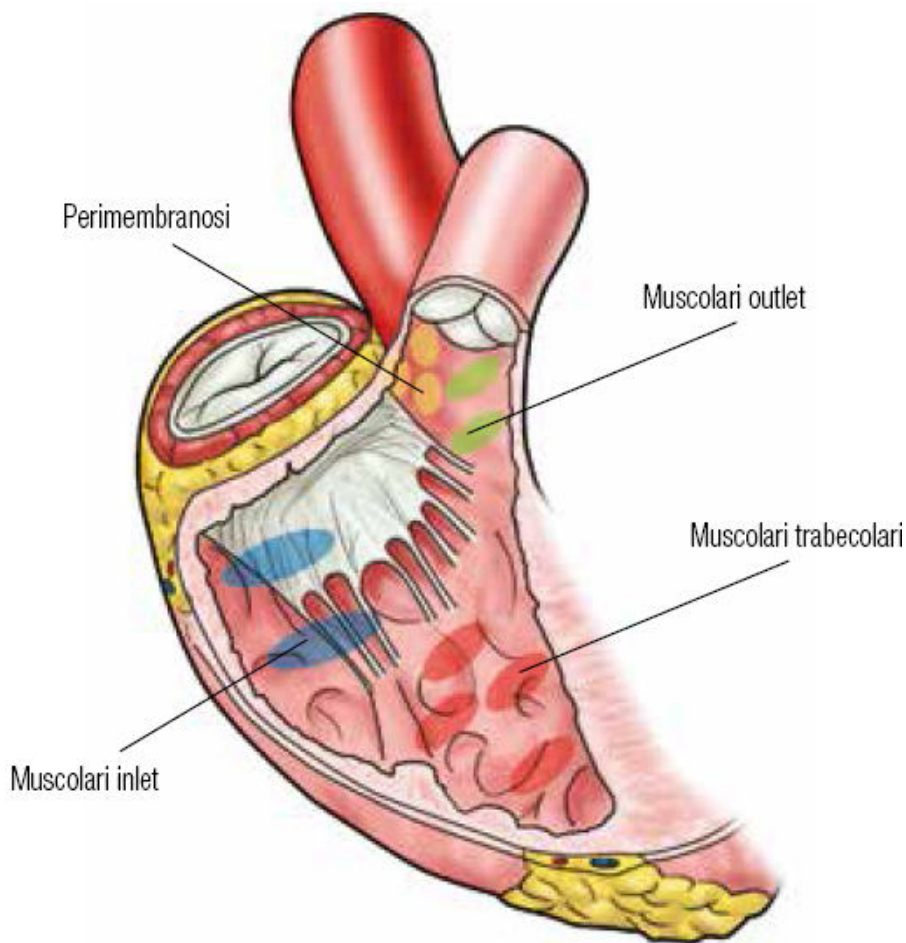


**Fig. 52.7.** Classificazione dei difetti interventricolari. (Da: Becker 1981, modificata.)

Naturalmente il DIV può essere unico o si possono avere delle multiple soluzioni di continuo del setto (DIV multipli) dove possono coesistere

diverse tipologie di DIV. Molteplici soluzioni di continuo del setto muscolare determinano una condizione patologica caratteristica definita *swiss cheese*, proprio per la somiglianza al tipico formaggio svizzero.

### **Fisiopatologia**

Il DIV è una cardiopatia congenita con shunt sinistro-destro e iperafflusso polmonare. L'entità dello shunt è determinata dalle dimensioni del DIV, dal numero di difetti e dalle resistenze vascolari polmonari. Generalmente, dopo la nascita, per la presenza di resistenze arteriose polmonari (RAPt) elevate, l'entità dello shunt non è mai significativa, ma con il passare delle settimane il flusso sinistro-destro tende ad aumentare e determinare un quadro di iperafflusso polmonare.

### **Quadro clinico**

Uno shunt sinistro-destro, emodinamicamente significativo, determina una condizione di iperafflusso polmonare che si evidenzia clinicamente con tachipnea, polipnea, difficoltà nella crescita, difficoltà nell'alimentazione, ricorrenza di infezioni respiratorie, congestione polmonare e segni di scompenso cardiaco congestizio. Difetti restrittivi possono essere clinicamente silenti e il loro rilievo essere casuale in corso di visita medica. Nei bambini o negli adolescenti con DIV perimembranoso o sottoarterioso, si possono presentare dei segni di insufficienza aortica in seguito alle lesioni emodinamiche a carico delle cuspidi aortiche, causate dalla velocità del flusso di sangue attraverso il DIV (effetto Venturi) (Fig. 52.8).



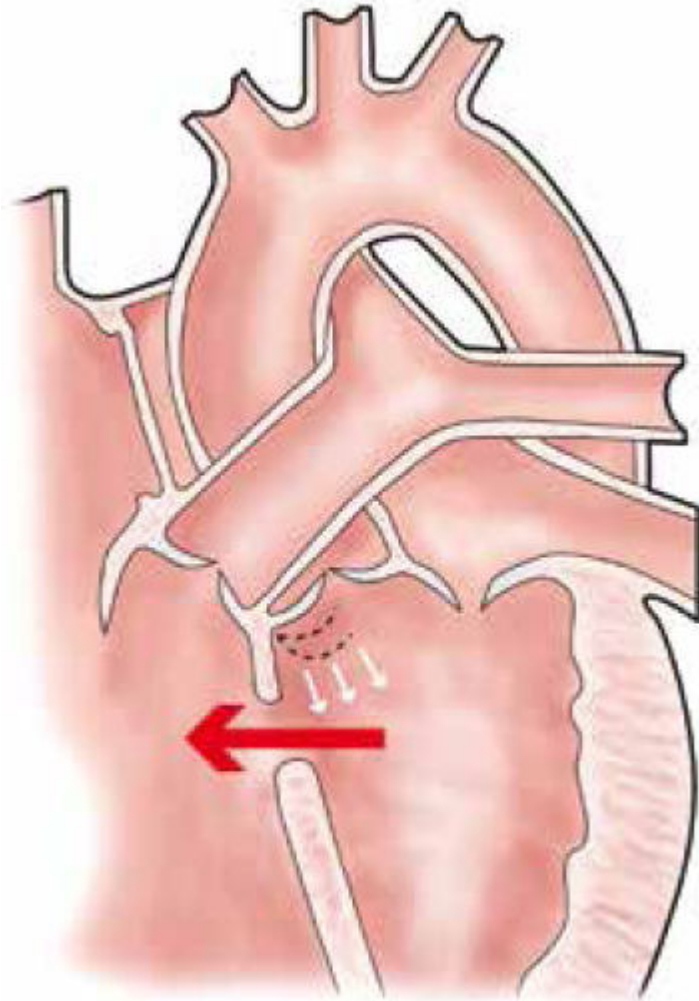


**Fig. 52.8.** Effetto Venturi: il sangue, passando velocemente attraverso il difetto interventricolare (DIV), esercita un'azione di aspirazione sulla cuspidi aortica destra e/o non coronarica, che si trovano immediatamente sopra il DIV. Questo fenomeno comporta un prollasso della cuspidi e un'accelerazione dei processi fibrotici con conseguente malfunzionamento valvolare.

## Diagnosi

L'*esame obiettivo* rileva un soffio sistolico udibile sulla parasternale sinistra, l'*ECG* può mostrare un'ipertrofia biventricolare con ingrandimento dell'atrio sinistro, l'*Rx del torace* mostra un aumento dell'ombra cardiaca in toto e fenomeni di congestione polmonare. Nei casi con sindrome di Eisenmenger, i campi polmonari risulteranno ipoperfusi. L'*esame ecocardiografico* definisce la localizzazione, le dimensioni, il numero dei DIV e inoltre fornisce indicazioni sull'entità e la direzione dello shunt ed eventuali lesioni associate. Infine, l'*esame*

ecocardiografico evidenzia la funzionalità della valvola aortica ed eventuali lesioni delle cuspidi. Il *cateterismo cardiaco*, riservato solo in casi particolari, serve per la definizione delle pressioni nelle cavità cardiache e nel circolo polmonare, la determinazione delle resistenze polmonari e per la diagnosi di uno stato di ipertensione polmonare fissa o reversibile.

## Terapia

La presenza di un DIV emodinamicamente significativo ( $QP/QS > 1,7:1$ ) indica la chiusura del difetto, che può avvenire sia per via chirurgica sia per via percutanea. Generalmente la terapia chirurgica elettiva viene eseguita nel primo anno di vita e consiste nella chiusura del DIV mediante un patch in materiale biologico o sintetico. Nei casi in cui non si possa procedere alla correzione completa della cardiopatia (DIV di ampie dimensioni, DIV multipli, neonati di basso peso ecc.), si può eseguire un intervento palliativo che consiste nel banding dell'arteria polmonare, che limita il flusso e la pressione polmonare preservando la funzione dei polmoni. In questi casi, la correzione completa verrà effettuata in un secondo tempo.

In alcuni casi selezionati (tipologia del DIV, il peso del paziente), il DIV può essere chiuso mediante il posizionamento di un device (Amplatzer®) inserito per via percutanea. La metodica risulta efficace e con un rischio operatorio contenuto anche se sono descritte delle complicanze legate sia alla sede di inserzione del catetere sia al posizionamento del device (blocco atrioventricolare, danni delle valvole cardiache, DIV residui).

La terapia chirurgica è ancora oggi da considerare il trattamento di scelta in quanto presenta degli ottimi risultati sia per quanto riguarda la mortalità ( $< 1\%$ ), le complicanze aritmiche ( $< 0,5\%$ ), sia per gli esiti a distanza.

## Canale atrioventricolare (CAV)

---

Con il termine di canale atrioventricolare si definisce un insieme di difetti cardiaci congeniti che coinvolgono il setto interatriale, il setto interventricolare e le valvole atrioventricolari. Queste anomalie interessano tutta la zona della giunzione atrioventricolare e sono da mettere in relazione, dal punto di vista embriogenetico, con un difetto dei cuscinetti endocardici.

Il CAV si presenta con un'incidenza variabile di 2-3/1000 nati vivi, rappresenta circa il 4-5% di tutte le cardiopatie congenite e si distribuisce equamente tra il sesso femminile e quello maschile.

## Anatomia

Dal punto di vista anatomico-morfologico si possono distinguere tre tipi di CAV, una *forma parziale*, una *forma intermedia* e una *forma totale*.

La *forma parziale* (Figg. 52.9 e 52.10) è caratterizzata dalla presenza di



due anelli valvolari (tricuspidalico e mitralico), distinti dalla presenza di un difetto interatriale tipo *ostium primum* e dalla fissurazione del lembo anteriore della mitrale (*cleft* mitralico).

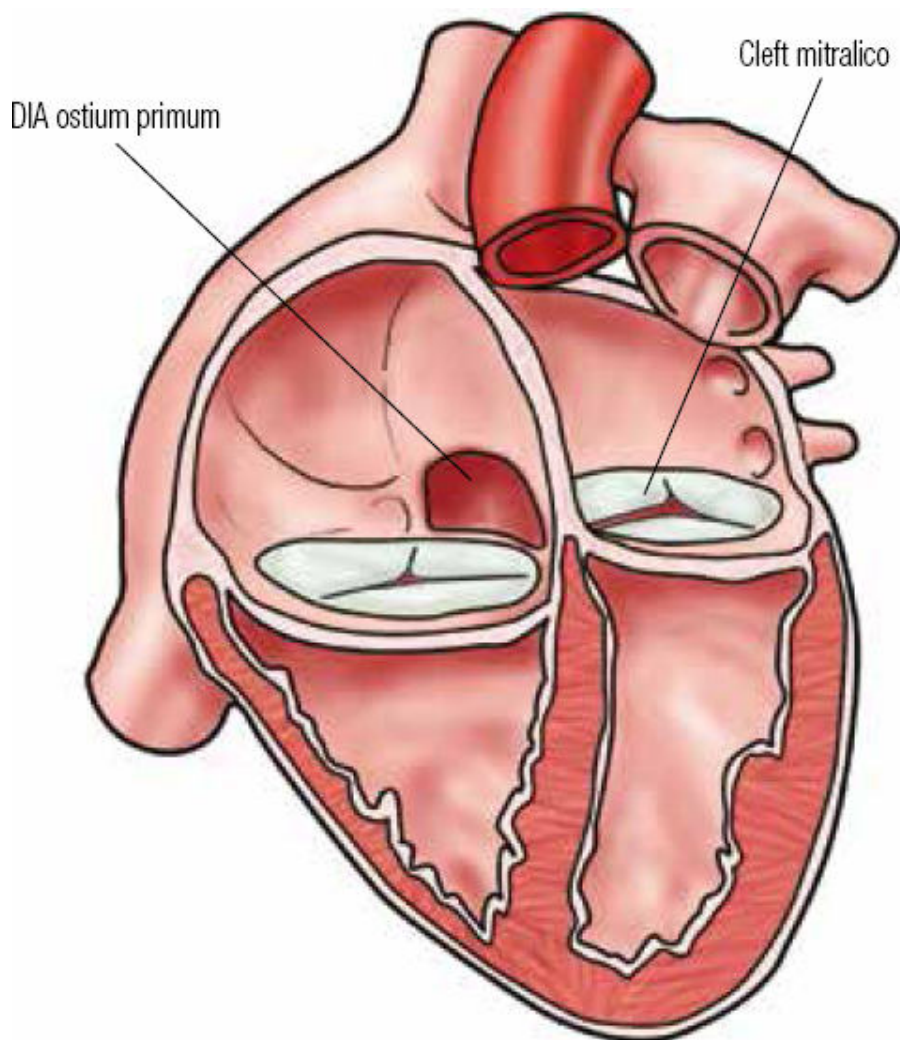


**Fig. 52.9.** Canale atrioventricolare parziale: difetto interatriale *ostium primum* e *cleft* del lembo anteriore della mitrale.

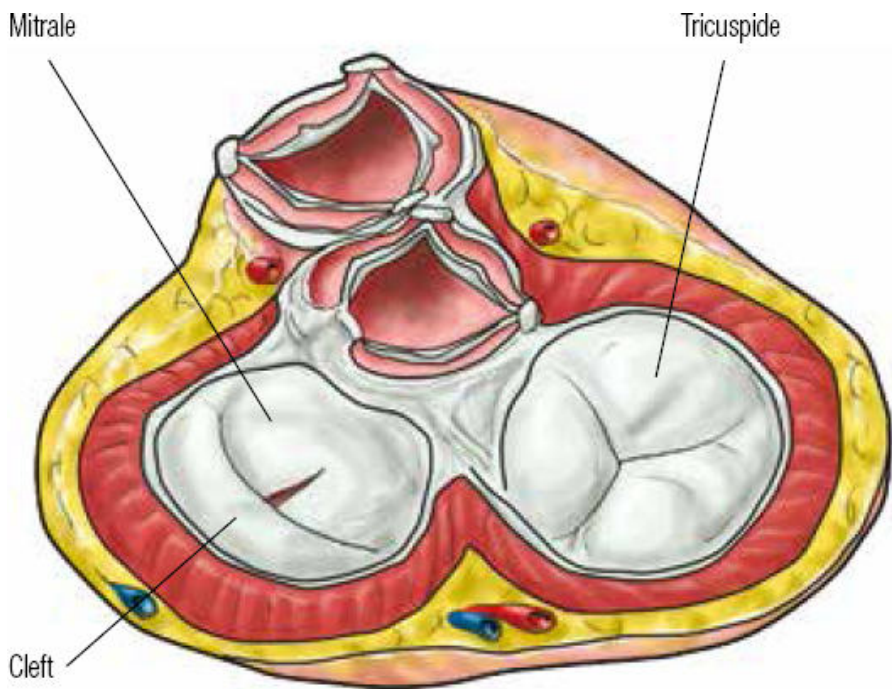


**Fig. 52.10.** Canale atrioventricolare parziale. Piano atrioventricolare con due valvole separate, mitrale e tricuspide. Il lembo anteriore della valvola mitrale presenta una fissurazione (*cleft*).

Nella *forma intermedia* a queste caratteristiche si associa la presenza di un piccolo difetto interventricolare.

La *forma totale* è caratterizzata dalla presenza di un piano valvolare atrioventricolare unico, dove non è possibile distinguere una valvola mitrale e una tricuspide, dalla presenza di un *ostium primum* e di un DIV a estensione *inlet* (Fig. 52.11).

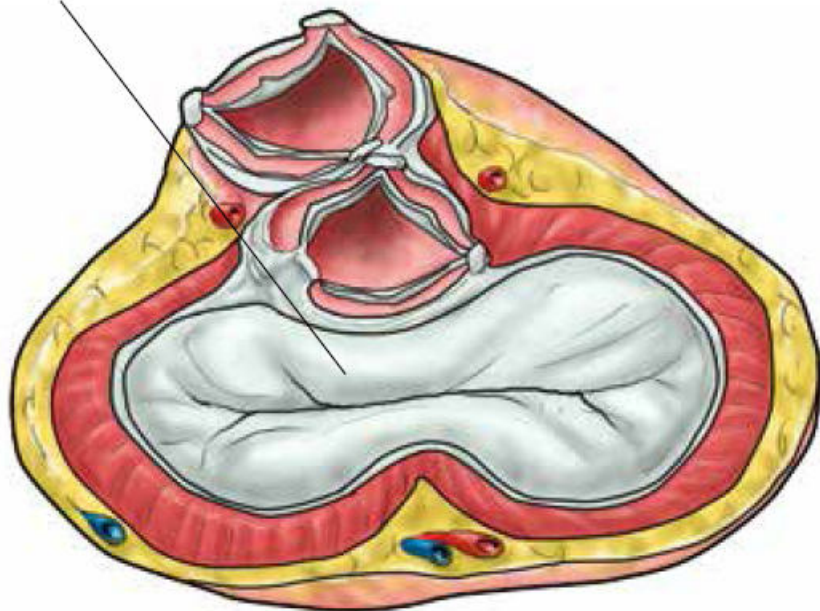


**Fig. 52.11.** Canale atrioventricolare totale caratterizzato dalla presenza di difetto interventricolare, difetto interatriale e con valvola atrioventricolare unica a 5 lembi.

Le forme totali si associano nel 42% dei casi alla sindrome di Down.

Il canale atrioventricolare si può presentare in forma isolata o associato ad altre malformazioni cardiache congenite, le più frequenti sono rappresentate dalla stenosi subaortica e dalla tetralogia di Fallot.

- *Stenosi subaortica*: dovuta alla presenza o di un diaframma fibroso, o da un tunnel fibromuscolare, o dalla presenza di *tissue tags* o da inserzione anomala di un muscolo papillare. Generalmente le ostruzioni all'efflusso sinistro sono più frequenti nelle forme non associate a sindrome di Down.
- *Tetralogia di Fallot*: presente nel 5% dei CAV.

## Fisiopatologia

La fisiopatologia della malformazione sarà condizionata dal tipo di CAV e dalle malformazioni associate. Nelle forme parziali, la fisiopatologia sarà caratterizzata dallo shunt sinistro-destro che si determina a livello atriale per la presenza dell'*ostium primum*, shunt che sarà più importante se si associa un'insufficienza mitralica da *cleft*. Nella forma intermedia, a queste caratteristiche si associa anche uno shunt a livello ventricolare tramite il DIV. Nelle forme complete il cuore si comporta come una cavità unica, le pressioni nei due ventricoli sono uguali, con un importante shunt sinistro-destro, iperafflusso polmonare e ipertensione polmonare. Nei pazienti con

sindrome di Down questo stato di iperafflusso polmonare può determinare un aumento delle resistenze arteriose polmonari con ipertensione polmonare stabile già nel primo anno di vita. Nei casi con ipertensione polmonare si può assistere a un'inversione dello shunt con conseguente cianosi.

## Diagnosi

L'*esame obiettivo* nelle forme parziali mette in evidenza un soffio sistolico sul focolaio della polmonare con uno sdoppiamento fisso del secondo tono e, nel caso si associ un *cleft* della mitrale con insufficienza della valvola, è presente un soffio sistolico da insufficienza mitralica.

Nelle forme complete sono evidenti un fremito sistolico mesocardico, un secondo tono accentuato, un soffio sistolico con rullio diastolico da insufficienza della valvola atrioventricolare sul mesocardio.

L'*Rx del torace* mostra generalmente cardiomegalia e segni di congestione polmonare.

L'*ECG* è caratteristico, con una deviazione superiore del QRS. Un blocco A-V di primo grado è presente in almeno la metà dei casi.

L'*ecocardiografia* (Fig. 52.12) è attualmente l'esame diagnostico principale in quanto fornisce informazioni dettagliate sulla morfologia della cardiopatia (valvola A-V, DIV, stenosi all'efflusso sinistro, dimensioni ventricoli, anomalie associate) e sulla funzionalità della valvola A-V e dei ventricoli. Nei casi in cui si associ un'ipoplasia di uno dei due ventricoli (CAV sbilanciato), la RM può essere utile per un'ottimale definizione delle dimensioni ventricolari. L'*angiografia* e il *cateterismo cardiaco* sono da riservare solo ai casi in cui è necessario eseguire test di valutazione delle resistenze vascolari polmonari.

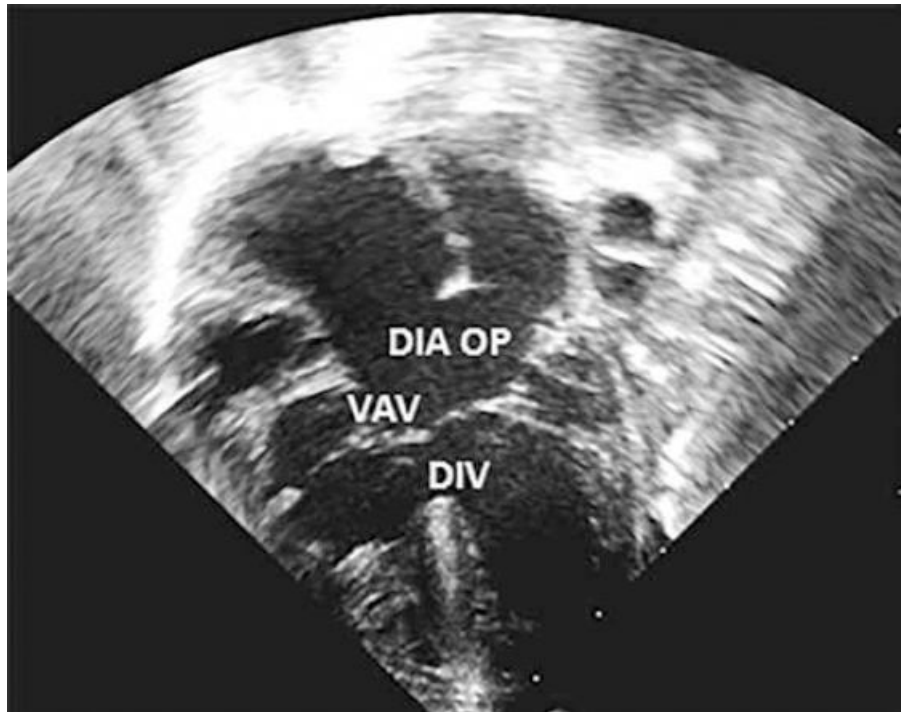


**Fig. 52.12.** Ecocardiografia: canale atrioventricolare totale. DIA op: difetto interatriale *ostium primum*; DIV: difetto interventricolare; VAV: valvola atrioventricolare.

## Quadro clinico

La clinica dipende essenzialmente dalla tipologia del CAV e dalle eventuali anomalie associate.

I pazienti affetti da CAV parziale o intermedio possono essere completamente asintomatici o in alcuni casi, con shunt sinistro-destro importante, si possono avere segni di scompenso cardiaco congestizio, che si evidenziano nelle prime settimane di vita in concomitanza con la caduta delle resistenze polmonari.

I pazienti con CAV completo possono presentare, subito dopo la nascita, dei segni di scompenso cardiaco con difficoltà di alimentazione, polipnea e in alcuni casi anche segni di bassa portata cardiaca.

## Terapia

La terapia è inizialmente farmacologica e prevede l'utilizzo di diuretici e vasodilatatori per migliorare lo stato di compenso cardiocircolatorio, successivamente bisogna prevedere un intervento chirurgico per la correzione della cardiopatia.

Nelle forme parziali o intermedie, la terapia chirurgica definitiva, da eseguirsi in età prescolare, consiste nella chiusura del DIA *ostium primum*, nella sutura del *cleft*

mitralico e nell'eventuale chiusura del DIV.

Nelle forme complete, la soluzione chirurgica, che deve avvenire entro i 6 mesi di vita, è più complessa in quanto bisogna effettuare una settazione ventricolare con ricostruzione di due valvole atrioventricolari e successiva settazione atriale.

Attualmente i risultati della chirurgia nel CAV completo sono soddisfacenti con una mortalità inferiore al 5%.

La terapia chirurgica palliativa (banding dell'arteria polmonare) è da riservare solo a forme complesse di CAV (ventricoli sbilanciati, muscolo papillare unico ecc.), che non possono essere corrette in prima istanza.

## Finestra aorto-polmonare

---

La finestra aorto-polmonare (FAP) è una rara cardiopatia congenita, rappresenta lo 0,2% di tutte le cardiopatie congenite ed è caratterizzata da una comunicazione tra l'arteria polmonare e l'aorta ascendente, al di sopra del piano valvolare e con valvole separate. Questa comunicazione comporta un ampio shunt sistemico-polmonare che generalmente determina una condizione di iperafflusso polmonare e ipertensione polmonare precoce.

### Anatomia

Dal punto di vista anatomico la FAP è una comunicazione che si stabilisce tra l'aorta ascendente e l'arteria polmonare per un difetto della formazione del setto aorto-polmonare. La presenza di due piani valvolari separati e normalmente funzionanti distingue questa anomalia congenita da una condizione patologica simile, il *truncus arteriosus communis*, dove esiste un'unica valvola arteriosa.

Esistono diverse classificazioni della FAP in relazione alla variabilità anatomica della comunicazione. Nel 1978, Mori et al. hanno proposto una classificazione in tre tipi, *prossimale*, *distale* e *completa*, in base all'ampiezza della comunicazione e alla sua localizzazione nella parte prossimale o distale dei grandi vasi. La classificazione attualmente più in uso è quella definita dalla Society of Thoracic Surgeons (STS) in accordo con la European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS), che distingue due tipologie di FAP, con o senza interruzione dell'arco aortico (anomalia più frequentemente riscontrata nella FAP) e quattro tipi anatomici differenti, nelle forme senza interruzione dell'arco.

Questa classificazione prevede:

- FAP associata a interruzione dell'arco aortico;
- FAP non associata a interruzione dell'arco aortico:
  - FAP tipo 1, difetto prossimale localizzato proprio sopra il piano valvolare, manca il bordo inferiore;
  - FAP tipo 2, difetto distale localizzato nella parte alta dell'aorta

ascendente e dell'AP, manca il bordo superiore;

- FAP tipo 3, difetto completo esteso a tutto il tratto comune tra aorta ascendente e AP, mancano i bordi superiore e inferiore;
- FAP tipo 4, difetto intermedio localizzato nella porzione mediana dell'aorta ascendente, sono presenti i bordi inferiore e superiore.

La FAP, inoltre, si può associare ad altre anomalie cardiache congenite tra cui il difetto interventricolare, la tetralogia di Fallot e la trasposizione dei grossi vasi.

## **Fisiopatologia**

La fisiopatologia della FAP è caratterizzata dalla presenza di un ampio shunt sistemico-polmonare la cui entità è dipendente dalle dimensioni del difetto. L'entità dello shunt aumenta pochi giorni dopo la nascita in concomitanza con l'abbassamento delle resistenze polmonari, determinando un quadro di iperafflusso polmonare, scompenso cardiaco congestizio e bassa portata sistemica. Nei casi con interruzione dell'arco aortico l'entità dello shunt sarà ancora più importante proprio per la presenza di un ostacolo al flusso arterioso con un rischio maggiore di ipertensione polmonare.

## **Quadro clinico**

Nei casi in cui la FAP sia restrittiva, il neonato potrà essere asintomatico e avere una crescita normale. Nei casi con comunicazione ampia, l'iperafflusso polmonare determinerà una sintomatologia caratterizzata da tachipnea, difficoltà nell'alimentazione, scarsa crescita fino a quadri di scompenso cardiaco congestizio con bassa portata cardiaca e acidosi.

## **Diagnosi**

All'*esame obiettivo* si evidenzia un soffio sistolico, con un secondo tono rinforzato e polsi periferici scoccanti. L'*Rx del torace* presenta i segni di iperafflusso polmonare e un'ombra cardiaca ingrandita.

L'*esame ecocardiografico* permette di eseguire una diagnosi completa per quanto riguarda sia la presenza sia il tipo di FAP e l'eventuale associazione di altre anomalie cardiache. Altri esami diagnostici come la *RM* o l'*angio-TC* sono da riservare ai casi in cui non si riesce a definire in maniera completa l'anatomia della malformazione o di altre cardiopatie associate, mentre il *cateterismo cardiaco* è da riservare solo ai casi in cui si sospetti un'ipertensione polmonare e si rendano necessari i test farmacologici di reversibilità dello stato ipertensivo.



## Terapia

La correzione della finestra aorto-polmonare, da eseguirsi precocemente, generalmente viene effettuata in circolazione extra-corporea e arresto cardiaco cardioplegico, mediante posizionamento di un patch biologico o sintetico, suturato sui margini della FAP. La chiusura può avvenire sia per via transpolmonare sia transaortica o si può procedere alla sezione della comunicazione e alla successiva applicazione di due patch. In alcuni casi selezionati è possibile eseguire la legatura della FAP o il posizionamento di un device per via percutanea. Attualmente la mortalità per questo tipo di correzione si attesta intorno al 2-4% e dipende fortemente dalle eventuali malformazioni associate. Possibili rischi peri- e postoperatori sono rappresentati da crisi di ipertensione polmonare, distorsioni dell'ostio coronarico sinistro e stenosi dell'aorta o dell'arteria polmonare. La correzione della FAP è controindicata nei casi di ipertensione polmonare irreversibile.

## Truncus arteriosus communis

---

Il *truncus arteriosus communis* (TA) è un'anomalia congenita poco frequente, rappresenta circa l'1-3% di tutte le cardiopatie congenite e si distribuisce con la stessa frequenza nei maschi e nelle femmine. L'anomalia consiste nell'origine unica dei due grandi vasi, che si sviluppano dal massiccio ventricolare con un'unica valvola semilunare arteriosa (valvola truncale). Generalmente si associa a un difetto interventricolare. Dal punto di vista embriogenetico, l'anomalia è data da un'alterazione del processo di settazione dei grandi vasi. Il quadro clinico è caratterizzato da un importante iperafflusso polmonare con possibili alterazioni precoci a carico del sistema vascolare polmonare, pertanto è indicata una correzione precoce della cardiopatia.

## Anatomia

Il TA è caratterizzato dalla presenza di un unico vaso che nasce dai ventricoli e da un'unica valvola semilunare (valvola truncale). Da questo unico vaso prendono origine la circolazione sistemica, polmonare e coronarica. La valvola truncale può presentare un'anatomia molto variabile dove, accanto alle forme più frequenti con tre o quattro cuspidi, si possono riscontrare valvole formate da una sola cuspe (unicuspidia) fino anche a forme con sei cuspidi.

Per la variabilità anatomica di questa anomalia sono state proposte diverse classificazioni anatomico-morfologiche.

La prima classificazione è stata proposta da Collett ed Edwards nel 1949 e successivamente modificata da Van Praagh nel 1976. Quest'ultima classificazione distingue un *tipo A* associato a difetto interventricolare e un *tipo B*, raro, senza difetto interventricolare.

Il *tipo A* presenta dei sottotipi:



- *tipo A1*: il tronco polmonare origina direttamente dall'aorta ascendente (50%);
- *tipo A2*: le due arterie polmonari nascono insieme dall'aorta ascendente, generalmente posteriormente (21%);
- *tipo A3*: dall'aorta nasce una sola arteria polmonare e il polmone controlaterale è irrorato dai collaterali sistemico-polmonari (8%);
- *tipo A4*: TA associato a ipoplasia o interruzione dell'arco aortico (12%).

Il TA si può associare ad altre anomalie cardiache oltre l'interruzione dell'arco aortico come la coartazione aortica, l'atresia della tricuspide e le anomalie del ritorno venoso polmonare. Inoltre, si associa frequentemente con la sindrome di DiGeorge o sindrome velocardiofaciale (delezione del cromosoma 22q11).

## **Fisiopatologia**

L'uscita unica dal cuore determina un mixing tra le due circolazioni con il determinarsi di una lieve cianosi. Inoltre, la presenza di un'origine unica dei vasi arteriosi determina l'instaurarsi di uno shunt sistemico-polmonare la cui entità sarà regolata dalle resistenze del circolo polmonare. Alla nascita le resistenze polmonari sono alte e pertanto lo shunt sinistro-destro sarà minimo, con il passare del tempo e in occasione della diminuzione delle resistenze polmonari, lo shunt aumenterà in maniera significativa, determinando un quadro di iperafflusso polmonare e nei casi più gravi, uno scompenso cardiaco congestizio con bassa portata sistemica e acidosi. La presenza di uno shunt sistemico-polmonare importante e con pressioni polmonari elevate comporta l'instaurarsi in breve tempo di alterazioni a carico del letto vascolare polmonare con ipertensione polmonare che in alcuni casi può diventare irreversibile e quindi controindicare qualsiasi terapia chirurgica.

## **Quadro clinico**

I neonati con TA presentano segni clinici di insufficienza cardiaca congestizia con bassa portata sistemica e acidosi metabolica e una lieve cianosi, rilevabile al pulsiossimetro. Sintomi che si manifestano in maniera evidente con tachipnea, tachicardia, difficoltà all'alimentazione e scarso accrescimento quando avviene il calo fisiologico delle resistenze arteriose polmonari e possono essere aggravati da una concomitante insufficienza della valvola tronciale. Nei casi in cui la patologia non venga tempestivamente scoperta, e quindi corretta, si può instaurare un quadro di ipertensione polmonare. Questa condizione di ipertensione polmonare può diventare, nel tempo, irreversibile e generare una cianosi importante.

La presenza di resistenze arteriose polmonari fisse controindica qualsiasi correzione chirurgica.

## Diagnosi

L'*esame obiettivo* è poco significativo in quanto può presentare dei segni poco specifici. L'*Rx del torace* evidenzia un quadro da iperafflusso polmonare, con ili polmonari molto rappresentati, cardiomegalia e peduncolo vascolare stretto. Nei casi con ipertensione polmonare il quadro radiologico sarà dominato dai segni dell'ipertensione polmonare con ili congesti e campi polmonari poco vascolarizzati. L'*ECG* in genere non è specifico con segni di ipertrofia ventricolare destra e ingrandimento atriale sinistro. L'*esame ecocardiografico* permette una diagnosi completa sia dal punto di vista morfologico sia funzionale. Il *cateterismo cardiaco* è da riservare ai casi in cui si sospettino delle anomalie associate o si renda necessaria una valutazione dello stato di reversibilità dell'ipertensione polmonare.

## Terapia

Il TA è una cardiopatia la cui storia naturale è caratterizzata da un'alta mortalità, circa il 65% dei pazienti non trattati muore nei primi 6 mesi di vita e circa il 90% entro il primo anno. La prima correzione chirurgica è stata eseguita da McGoon nel 1967. La correzione si esegue in circolazione extracorporea e arresto cardiaco cardioplegico e consiste nella chiusura del DIV con un patch biologico o sintetico (PTFE o Dacron), in modo da dirigere l'efflusso del ventricolo sinistro verso la valvola troncale ([Fig. 52.13](#)). Successivamente le arterie polmonari, separate dall'aorta ascendente, vengono connesse al ventricolo destro mediante l'utilizzo di un condotto valvolato (homograft, eterograft, condotto valvolato in Dacron). In alcuni casi con anatomia favorevole, si può eseguire una connessione diretta tra il tronco polmonare e il ventricolo destro. Nei casi con insufficienza della valvola troncale o anomalie associate è necessario eseguire una plastica della valvola troncale o correggere le altre anomalie. Attualmente la mortalità della correzione del TA è inferiore al 5% in molte serie chirurgiche.

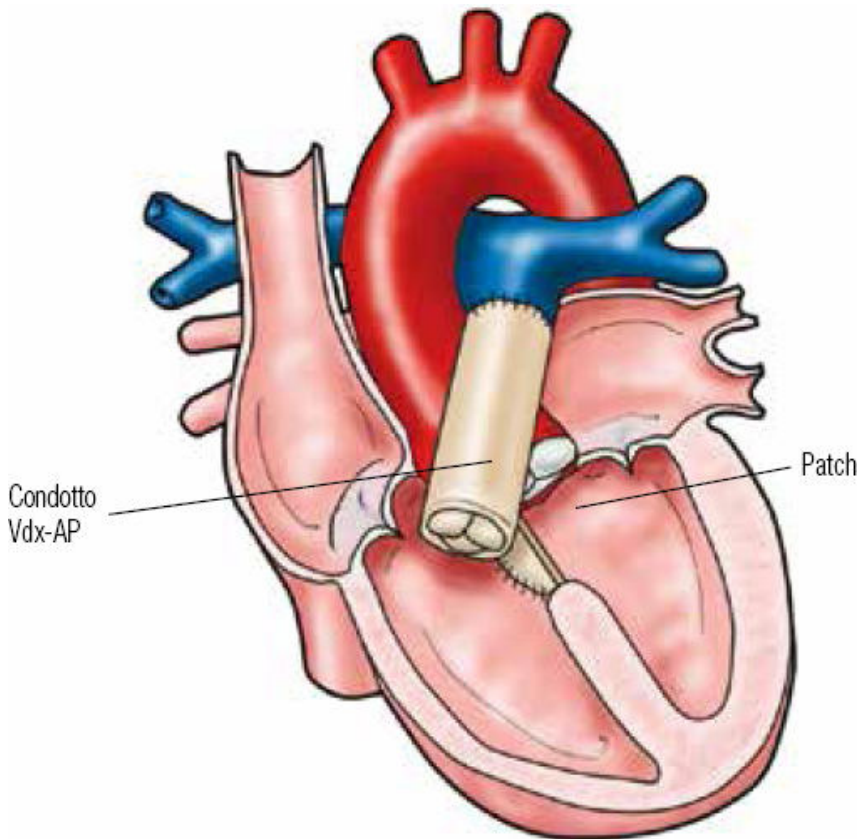


**Fig. 52.13.** Correzione chirurgica del truncus: separazione dell'arteria polmonare dall'aorta, chiusura difetto interventricolare con patch e ricostruzione dell'efflusso ventricolare destro con condotto valvolato.

## Cardiopatie con ipoafflusso polmonare

### Tetralogia di Fallot

La tetralogia di Fallot è una cardiopatia cianogena molto frequente, rappresenta circa il 10% di tutte le cardiopatie congenite e sicuramente tra le forme cianogene è la più frequente. Nel 70% dei casi si presenta in forma isolata, mentre nel restante 30% dei casi si può associare a sindrome genetica come la sindrome di Di George (10-15%) o sindrome velocardiofaciale (microdelezione del cromosoma 22q11), la sindrome di Down (trisomia 21), la sindrome di Patau (trisomia 13) o la sindrome di Edwards (trisomia 18).

Si può inoltre associare ad altre anomalie cardiache, come il canale atrioventricolare (16%), un arco aortico destroposto (25%), difetti interventricolari multipli (15%), discontinuità delle arterie polmonari,

anomalie coronariche (5%).

## **Anatomia**

La cardiopatia è caratterizzata da una deviazione anteriore del setto conale o infundibolare, anomalia che determina la presenza di un DIV perimembranoso da malallineamento, un *overriding* della valvola aortica sul setto interventricolare (aorta a cavaliere) e un restringimento della via di efflusso del ventricolo destro (Vdx) e dell'arteria polmonare (AP). La presenza di queste anomalie associate a un'ipertrofia secondaria del Vdx determina quella che viene definita la tetralogia di Fallot.

Dal punto di vista anatomico, lo spettro di severità dell'ostruzione destra è molto variabile e infatti si possono avere delle forme con una stenosi lieve della via di efflusso destra fino a forme severe con atresia della valvola polmonare e assenza dei rami polmonari. Quest'ultimo quadro anatomico è caratteristico di una forma estrema di tetralogia di Fallot definita come atresia polmonare con DIV e collaterali sistemico-polmonari (15-17%). Le collaterali sistemico-polmonari (Major AortoPulmonary Collateral Arteries, MAPCAs) sono delle arterie che originano dall'aorta e raggiungono gli ili polmonari, assicurando la perfusione polmonare, e possono sostituire totalmente le arterie polmonari. In una piccola percentuale di casi di tetralogia di Fallot, la valvola polmonare può essere assente (agenesia della valvola polmonare), determinando un quadro sia anatomico sia fisiopatologico particolare.

Tra le varie anomalie anatomiche associate, rivestono una particolare importanza chirurgica le anomalie coronariche e particolarmente l'origine della coronaria discendente anteriore dalla coronaria destra. L'origine anomala del ramo discendente anteriore determina un'anomalia di percorso di questo vaso con attraversamento dell'infundibulo del ventricolo destro, rendendo quindi molto complessa la chirurgia di allargamento della via di efflusso destra.

Anomalie minori sono rappresentate dalla presenza di DIV multipli o dalla discontinuità delle arterie polmonari, presente soprattutto nei casi con arco aortico destro posto.

## **Fisiopatologia**

La fisiopatologia di questa cardiopatia congenita è caratterizzata essenzialmente dal grado di ostruzione all'efflusso ventricolare destro, in quanto un'ostruzione severa tende a determinare uno stato di ipoafflusso polmonare con aumento dello shunt destro-sinistro a livello del DIV e conseguente cianosi più o meno marcata. Inoltre la severità dell'ostruzione determina in maniera importante anche il grado di ipertrofia del ventricolo destro.

## Quadro clinico

Il grado di ostruzione all'efflusso destro determina le modalità di presentazione del quadro clinico della tetralogia di Fallot.

Nei pazienti con ostruzione lieve (Fallot rosa) il quadro clinico sarà sfumato e molto spesso, nel periodo post-natale, non si evidenzia alcun fenomeno di cianosi che potrà presentarsi nei primi mesi di vita. Nei casi con ostruzione moderata o severa il quadro clinico sarà dominato dalla presenza di una cianosi più o meno importante, dipendente dall'entità dello shunt destro-sinistro e dal grado di ipoafflusso polmonare.

La cianosi cronica tende a determinare alterazioni sia a livello ematico, con poliglobulia, sia a livello ungueale (unghie a vetrino di orologio) sia a livello della mani (dita a bacchette di tamburo). La correzione precoce della cardiopatia, nei primi 6 mesi di vita, rende attualmente impossibile l'evidenziarsi di queste lesioni. Una caratteristica del Fallot sono le crisi ipossiche (*spells* ipossici), che diventano più frequenti con la crescita del bambino e con l'aumento della stenosi infundibolare. Questi fenomeni non hanno ancora una chiara eziopatogenesi (stimolazione dei meccanorecettori del Vdx, iperventilazione, vasodilatazione periferica, ipercontrattilità infundibolare). Durante queste crisi i bambini tendono ad assumere una posizione accovacciata (*squatting*) che, aumentando le resistenze vascolari periferiche, favorisce lo shunt sinistro-destro e diminuisce l'ipoafflusso polmonare. Questi *spells* possono essere in alcuni casi drammatici, manifestandosi con cianosi severa e acidosi metabolica, devono essere trattati immediatamente con una terapia farmacologica adeguata e costituiscono un'indicazione assoluta alla terapia chirurgica.

## Diagnosi

L'*esame obiettivo* permette di evidenziare un soffio sistolico da eiezione sul focolaio polmonare, generalmente più il soffio è breve, più serrata è la stenosi infundibolare. Nei casi con cianosi cronica possono essere presenti sia le dita a bacchetta di tamburo sia le unghie a vetrino di orologio.

L'*Rx del torace* evidenzia campi polmonari poco vascularizzati e un'ombra cardiaca a "scarpa" con un'ipertrofia del Vdx e la mancanza del secondo arco di sinistra.

L'*ECG* mostra un'ipertrofia sia atriale sia ventricolare destra, con onde P e R prominenti in V1 e una deviazione assiale destra.

L'*ecocardiografia*, esame da considerarsi fondamentale, permette un'esatta definizione della morfologia della cardiopatia, delle lesioni associate e una valutazione funzionale del cuore.

Altri esami come il *cateterismo cardiaco* e la *RM* sono da riservare solo

in casi in cui vi siano dei dubbi anatomici (sospetto di coronaria anomala, sospetto di collaterali sistemico-polmonari).

## Terapia

La chirurgia della tetralogia di Fallot può essere sia *palliativa* sia *correttiva*.

La *chirurgia palliativa*, attualmente poco usata in quanto riservata solo a casi particolari (pazienti di basso peso o con anatomia complicata per anomalie coronariche, DIV multipli, arterie polmonari di piccolo calibro o patologie associate), consiste essenzialmente nell'esecuzione di uno shunt sistemico-polmonare che ha la funzione di migliorare il flusso polmonare, diminuendo la cianosi, e di contribuire allo sviluppo delle arterie polmonari. Naturalmente lo shunt sistemico polmonare può avere lo svantaggio di provocare distorsioni delle arterie polmonari.

Il primo shunt sistemico-polmonare è stato eseguito da Alfred Blalock nel 1945 su suggerimento di Helena Taussig, una cardio-radiologa della Johns Hopkins University (intervento di Blalock-Taussig), e consisteva nella sezione dell'arteria succlavia destra e successiva anastomosi della porzione terminale sull'arteria polmonare destra.

Negli anni successivi sono stati proposti altri tipi di interventi palliativi come l'intervento di Waterston (anastomosi diretta tra l'aorta ascendente e l'a. polmonare destra) o l'intervento di Potts (anastomosi diretta tra l'aorta toracica discendente e la polmonare sinistra), che sono stati abbandonati per le numerose complicanze associate. Attualmente si esegue un intervento di Blalock-Taussig modificato, interponendo un condotto in PTFE (politetrafluoroetilene), di dimensioni adeguate al peso del paziente, tra l'arteria succlavia destra e l'arteria polmonare omolaterale. In casi molto complessi, il flusso polmonare può essere assicurato mantenendo il dotto di Botallo pervio con il posizionamento di uno stent endovasale.

La *chirurgia correttiva*, che attualmente viene eseguita entro i primi 6 mesi di vita, consiste nella chiusura del DIV e nell'allargamento della via di efflusso ventricolare destra. Allargamento che può avvenire con differenti modalità a seconda del grado di ostruzione infundibolare, delle dimensioni dell'anulus polmonare, della presenza o meno di un'atresia valvolare e delle dimensioni dell'albero polmonare. Nei casi in cui si ha un anello valvolare polmonare di calibro adeguato si preferisce eseguire un allargamento della via di efflusso mediante resezione endoventricolare o mediante un'infundibulectomia, allargata con l'utilizzo di un patch in materiale biologico o sintetico. Nei casi con anulus polmonare piccolo si esegue un allargamento dell'infundibulo, dell'anulus e del tronco polmonare con un patch transanulare. La presenza di una coronaria anomala (IVA dalla CDx o doppia IVA) può comportare la necessità di utilizzare un condotto Vdx-polmonare per ricostruire la via di efflusso destra.

I risultati della correzione completa sono attualmente soddisfacenti, con una mortalità operatoria inferiore al 2% e circa l'85% dei pazienti trattati raggiunge l'età adulta.

Dopo la correzione della cardiopatia, i pazienti devono comunque essere seguiti a distanza, in quanto possono presentare dei problemi di disfunzione del ventricolo destro, aritmie e dilatazione dell'aorta ascendente con concomitante disfunzione valvolare aortica. Molti pazienti devono essere sottoposti a reintervento per ricostruire la via di efflusso destra con un condotto valvolato.

## Atresia polmonare a setto intatto

---

L'atresia polmonare a setto intatto (APSI) è una forma estrema di ostruzione all'efflusso ventricolare destro in quanto non vi è alcun passaggio di sangue tra il ventricolo e l'arteria polmonare. L'ostruzione può essere dovuta a un diaframma fibroso che sostituisce la valvola polmonare o può essere di tipo muscolare, con un'obliterazione più o meno estesa dell'efflusso ventricolare destro. Si associa frequentemente a ipoplasia del ventricolo destro e della valvola tricuspidale, mentre i rami polmonari in genere sono di dimensioni normali. Rappresenta circa l'1-3% di tutte le cardiopatie congenite e colpisce in egual misura sia i maschi sia le femmine. L'atresia polmonare a setto intatto è una cardiopatia dotto-dipendente per il circolo polmonare e necessita di una terapia chirurgica o interventistica nel periodo neonatale.

### Anatomia

Dal punto di vista anatomico-morfologico si possono distinguere due forme di APSI, una *forma membranosa* in cui l'ostruzione è data da un diaframma fibroso o valvola polmonare imperforata, e una *forma muscolare* in cui vi può essere un'obliterazione muscolare dell'infundibulo del ventricolo destro.

Il ventricolo destro può risultare più o meno ipoplasico e mancare in una o più delle sue componenti.

Generalmente i ventricoli sono caratterizzati dall'avere tre componenti distinte: la *porzione inlet*, la *porzione trabecolata* e la *porzione outlet*. La presenza o meno delle varie componenti permette di definire tre tipologie di APSI: una forma con *ventricolo tripartito*, in cui sono presenti tutte le componenti, una forma con *ventricolo bipartito*, in cui sono presenti la porzione inlet e outlet e una forma con *ventricolo unipartito* in cui è presente solo la porzione inlet.

Generalmente l'anulus tricuspidalico è ipoplasico e la valvola presenta lembi malformati, nel 10% dei casi si può avere una morfologia tipo Ebstein della valvola tricuspidale.

Nell'APSI è poco frequente la presenza di collaterali sistemico-polmonari, mentre è frequente la presenza, soprattutto nei casi con ipoplasia marcata del Vdx, di fistole coronariche associate a stenosi coronariche. La presenza di queste fistole coronariche può provocare un fenomeno di furto coronarico con sofferenza ischemica del miocardio ventricolare.

### Fisiopatologia

Dal punto di vista fisiopatologico l'APSI è una cardiopatia dotto-dipendente per il circolo polmonare e la sopravvivenza del neonato è

legata alla presenza di un dotto di Botallo pervio. È inoltre importante la presenza di un forame ovale pervio o di un difetto interatriale per permettere lo scarico venoso sistemico verso l'atrio sinistro. Nei casi in cui siano presenti delle fistole coronariche tra l'albero coronarico e il ventricolo destro e vi siano presenti delle stenosi prossimali, si può stabilire un fenomeno di ventricolo-dipendenza del circolo coronarico. Infatti, l'alta pressione che si genera nel ventricolo destro fa sì che il flusso a livello coronarico sia invertito e che il territorio miocardico a valle della stenosi sia perfuso dal ventricolo destro con sangue non ossigenato. Condizione questa molto grave e che può inficiare i risultati della terapia chirurgica o percutanea.

## **Quadro clinico**

Il quadro clinico è dominato dalla cianosi che si associa a epatomegalia, tachicardia, tachipnea e scompenso cardiaco con segni di bassa portata sistemica. Per la sopravvivenza del paziente è fondamentale, dopo la nascita, mantenere il dotto di Botallo pervio con infusione di PGE<sub>1</sub> ed eventualmente, nei casi con forame ovale restrittivo, eseguire una manovra di Rashkind per allargare la comunicazione intra-atriale e mantenere una buona portata sistemica.

## **Diagnosi**

L'*esame obiettivo* evidenzia un soffio continuo da pervietà del dotto di Botallo e un secondo tono unico. L'*Rx del torace* mostra un ingrandimento dell'atrio destro con ipoafflusso polmonare. L'*elettrocardiogramma* mostra i segni di un ingrandimento atriale destro con P alte in D2, D3 e aVF. In casi particolari possono essere presenti delle alterazioni ischemiche. L'*ecocardiogramma* permette un'esatta definizione della cardiopatia e della tipologia delle lesioni (tipo membranoso o muscolare, ventricolo mono-, bi- o tripartito, dimensioni delle arterie polmonari, dimensioni e funzionalità della tricuspide, dimensioni del forame ovale e del dotto di Botallo, sospetto di fistole coronariche).

Il cateterismo cardiaco e l'esame angiografico sono da riservare ai casi in cui possa essere eseguito un trattamento percutaneo della cardiopatia o nei casi in cui si debba attuare una manovra di Rashkind o sia necessaria un'esatta definizione di eventuali fistole coronariche.

## **Terapia**

Inizialmente, essendo l'APSI una cardiopatia dotto-dipendente per il circolo polmonare, è mandatorio mantenere il dotto di Botallo pervio mediante somministrazione di PGE<sub>1</sub>, per assicurare un adeguato flusso polmonare e mantenere una corretta saturazione arteriosa. Successivamente in base alla



tipologia della cardiopatia si può procedere alla scelta della sua terapia che deve avere due finalità: assicurare un adeguato flusso polmonare e favorire lo sviluppo del ventricolo destro. Attualmente nelle forme membranose, con un ventricolo destro di buone dimensioni, è preferibile attuare un trattamento percutaneo con perforazione del piano valvolare atresico mediante sonde a radiofrequenza e la dilatazione della zona atresica con un catetere a palloncino. Nei casi con ventricolo di dimensioni adeguate e con tutte le componenti ben rappresentate, questa procedura può essere considerata definitiva, mentre in alcuni casi con ventricolo destro riduttivo è necessario associare uno shunt sistemico-polmonare o mantenere il dotto di Botallo pervio, mediante il posizionamento di uno stent, per assicurare un adeguato flusso polmonare.

La correzione chirurgica è da riservare ai casi complessi, con ventricolo destro ipoplasico e consiste nella creazione di uno shunt sistemico-polmonare con o senza decompressione del ventricolo.

Successivamente lo sviluppo del ventricolo destro caratterizzerà il percorso chirurgico di questi pazienti. I casi con uno sviluppo del ventricolo destro adeguato potranno sostenere una correzione biventricolare con chiusura del DIA ed eventuale allargamento della via di efflusso destra. Casi con ventricolo destro ipoplasico saranno trattati con una correzione di tipo univentricolare. Casi particolari si potranno avvantaggiare di una correzione di tipo misto, dove alla chiusura del difetto interatriale e all'allargamento della via di efflusso destra viene associata un'anastomosi cavo-polmonare bidirezionale per mantenere un adeguato flusso polmonare e supportare la funzione di un ventricolo destro di dimensioni ridotte.

## **Cardiopatie con stenosi all'efflusso sinistro**

### **Coartazione istmica dell'aorta**

La coartazione aortica (CoA) è una cardiopatia congenita caratterizzata da una stenosi o da un'occlusione dell'aorta, localizzata, più frequentemente, nella porzione istmica dell'aorta, cioè in quella parte di aorta compresa tra l'origine dell'arteria succlavia sinistra e il dotto di Botallo. Si presenta con un'incidenza di 1 su 2500 nati/vivi, rappresenta circa il 5-8% di tutte le cardiopatie congenite, con rapporto M:F 2-3:1 e si può presentare in forma isolata o associata ad altre cardiopatie.

Le forme più severe di coartazione aortica si presentano alla nascita con un quadro di dotto-dipendenza per il circolo sistemico, nel 60-70% dei casi si associano a diversi gradi di ipoplasia dell'arco aortico, e necessitano di un trattamento in epoca neonatale.

I difetti cardiaci che più frequentemente si associano alla coartazione aortica sono la valvola aortica bicuspidale (25-85%), il difetto interventricolare (15%) dei casi, ma non sono rare anche le anomalie della valvola mitrale o le ostruzioni complesse della via di efflusso del ventricolo sinistro.

## Anatomia

La coartazione istmica dell'aorta è un'anomalia congenita rappresentata da un restringimento o da un'occlusione dell'aorta istmica. La stenosi può essere localizzata, dovuta alla presenza di un diaframma fibroso all'interno del vaso o può essere diffusa, caratterizzata da un'ipoplasia del tratto istmico. Si può localizzare sopra o sotto l'emergenza del dotto di Botallo, determinando una forma preduttale o infantile e una forma postduttale o adulta.

Vi sono diverse teorie che cercano di spiegare la genesi della CoA:

- la teoria classica o di migrazione del tessuto duttale;
- la teoria emodinamica.

Nella prima ipotesi, la direzione del flusso ematico attraverso il dotto promuoverebbe una migrazione di cellule botalliane dal dotto all'aorta istmica, tanto maggiore quanto maggiore sarà il flusso attraverso il dotto stesso, e la contrazione del tessuto muscolare duttale comporterebbe anche la riduzione di calibro dell'istmo aortico.

Nella seconda ipotesi, patologie ostruttive dell'efflusso sinistro, limiterebbero, durante la vita intrauterina, il flusso nell'aorta ascendente e nell'arco, determinando un iposviluppo dell'aorta.

Molto frequentemente la CoA si associa a un'ipoplasia di una porzione o di tutto l'arco aortico, che può essere diviso in tre porzioni: arco *aortico prossimale* o *anteriore*, compreso fra l'a. anonima e la carotide di sinistra; arco *distale* o *posteriore*, compreso fra la carotide sinistra e la succlavia; *istmo aortico*, compreso fra la succlavia sinistra e l'inserzione del dotto o legamento di Botallo.

I criteri per definire un arco o un segmento ipoplasico più comunemente usati sono:

- criteri di Moulart: diametro dell'arco prossimale, distale e dell'istmo inferiore rispettivamente al 60, 50 e 40% del diametro dell'aorta ascendente;
- rapporto dimensione arco/peso paziente: l'arco aortico trasverso, può essere considerato ipoplasico quando misura meno del peso del paziente in kg, + 1.

La coartazione dell'aorta si può presentare in forma isolata o associata ad altre anomalie cardiache tra le quali le più frequenti sono: la bicuspidia aortica, le anomalie mitraliche, il dotto arterioso pervio e i difetti settali. Inoltre, la CoA può fare parte di cardiopatie congenite complesse come: il *truncus arteriosus*, la finestra aorto-polmonare, la trasposizione dei grossi vasi, il ventricolo destro a doppia uscita e alcune varianti di cuore univentricolare.

Anomalie minori sono rappresentate da un'origine anomala dell'arteria succlavia (arteria succlavia lusoria).

La coartazione aortica può fare parte di sindromi più complesse come

la sindrome di Shone o la sindrome del cuore sinistro ipoplasico, e fare parte di sindromi genetiche come la sindrome di Turner (6,9-11%), la sindrome di DiGeorge o la PHACE.

## **Fisiopatologia**

Nei neonati con CoA e severa ostruzione al flusso anterogrado, la circolazione nel distretto inferiore del corpo è assicurata dal dotto arterioso pervio. Alla chiusura del dotto si possono avere dei fenomeni di bassa portata cardiaca, scompenso cardiaco, oligoanuria.

Nei casi di ostruzione meno severa, generalmente, il flusso transistmico è ridotto ma in grado comunque di mantenere una portata ematica sufficiente nel distretto inferiore del corpo evitando i problemi di scompenso e bassa portata. Successivamente si possono stabilire nel tempo dei circoli collaterali (aa. mammarie interne, tronco tireo-cervicale, circolo scapolare, arterie intercostali) tra il distretto superiore del corpo e quello inferiore, che assicurano una buona portata eliminando i rischi di ipoperfusione distrettuale.

Nel distretto sopraistmico si instaura uno stato di ipertensione arteriosa che si accompagna a un'importante ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro e a fenomeni di aterosclerosi precoce nel distretto vascolare superiore.

## **Quadro clinico**

La clinica dipende dall'età e dall'anatomia dell'ostruzione.

Forme severe di coartazione si manifestano clinicamente in epoca neonatale in quanto sono cardiopatie dotto-dipendenti per il circolo sistemico e quindi la chiusura del Botallo determina l'insorgenza di uno scompenso cardiaco, bassa portata sistemica con oligoanuria e acidosi metabolica. In questi casi, è necessaria l'infusione di PGE<sub>1</sub> per ripristinare la pervietà del dotto e contemporaneamente la somministrazione di farmaci inotropi per sostenere la funzionalità cardiaca.

Nelle forme di coartazione meno serrate, alla chiusura del dotto, la quota di sangue che attraversa l'istmo può essere sufficiente a non determinare un quadro di bassa portata periferica ma si possono sviluppare dei quadri di scompenso cardiaco per sovraccarico pressorio del ventricolo sinistro.

Nelle forme lievi di coartazione, in genere, si sviluppa solo un sovraccarico pressorio cronico del ventricolo sinistro. Le forme non trattate di CoA in cui si è stabilito uno stato ipertensivo si possono complicare, nella seconda-terza decade di vita, con fenomeni di dissezione aortica ed emorragie cerebrali.

L'ipertensione arteriosa sistemica è dovuta in parte alla resistenza al flusso determinata dalla stenosi e in parte mediata da meccanismi del

sistema renina-angiotensina e dei barocettori carotidei.

## Diagnosi

L'*esame obiettivo* presenta come segni tipici la riduzione o l'assenza dei polsi femorali. Spesso è evidente la presenza di un soffio mesosistolico in regione interscapolare sinistra. Nei neonati con coartazione severa e dotto di Botallo pervio, la rilevazione della saturazione capillare di O<sub>2</sub> all'orecchio e agli arti inferiori mostra un salto di saturazione dovuta alla perfusione del distretto inferiore tramite il flusso polmonare.

Negli adulti può coesistere uno stato di ipertensione arteriosa con la presenza di un differenziale pressorio braccio-gamba.

L'*Rx del torace* mostra un'ombra cardiaca normale o lievemente ingrandita e all'*ECG* sono visibili i segni di ipertrofia ventricolare sinistra.

L'*ecocardiografia* (Fig. 52.14) permette di acquisire informazioni complete sia sulla coartazione, in quanto fornisce esatte informazioni sull'entità della stenosi e sul grado di ipoplasia dei vari segmenti dell'arco aortico, sia sulle anomalie cardiache associate.

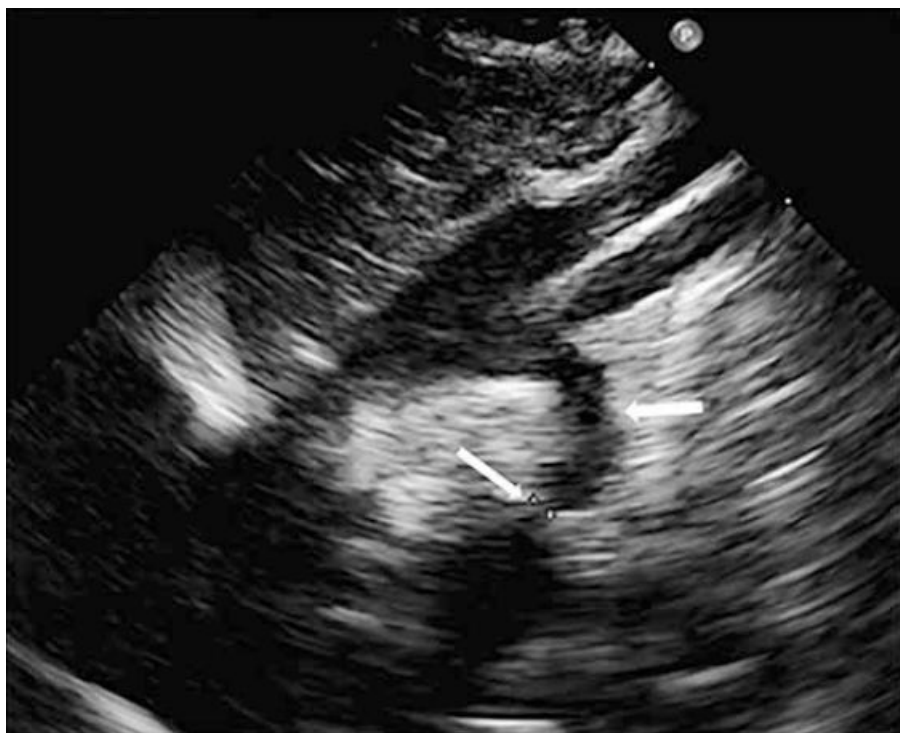


**Fig. 52.14.** Ecocardiografia: coartazione aortica con ipoplasia dell'istmo e dell'arco posteriore.

La *risonanza magnetica nucleare* o la *tomografia assiale computerizzata*

permettono di avere una completa definizione anatomica dell'arco aortico e dell'aorta toracica e degli eventuali circoli collaterali. Queste metodiche diagnostiche sono prevalentemente riservate a pazienti adulti.

Il *cateterismo cardiaco* e l'*angiografia* sono necessari nel caso si debba effettuare una procedura interventistica o quando si associano anomalie complesse.

## Terapia

Il management della coartazione aortica è complesso e le soluzioni terapeutiche possono essere molteplici anche in virtù dell'eterogeneità con cui si può presentare il quadro anatomico-clinico.

### **Terapia chirurgica**

La terapia chirurgica prevede una serie di scelte dettate dalla situazione clinica, dal tipo anatomico della coartazione, associata o meno a ipoplasia dell'arco e dalle lesioni intracardiache associate.

Le vie chirurgiche utilizzate sono: la *toracotomia sinistra* per il trattamento delle coartazioni semplici o con ipoplasia dell'arco posteriore e la *sternotomia mediana*, nei casi in cui si renda necessaria la correzione di cardiopatie associate o nelle coartazioni complesse con ipoplasia diffusa dell'arco aortico.

#### ■ **Tecniche chirurgiche per via toracotomica.**

- *Resezione e anastomosi end-to-end o end-to-end extended*: consiste nella resezione del tratto coartato e nel confezionamento di un'anastomosi termino-terminale tra i due monconi. Nelle tecnica *end-to-end extended*, si esegue un'ampia mobilizzazione dei due monconi aortici e un'incisione nella concavità dell'arco, fino all'origine dell'arteria carotide sinistra, che permette il confezionamento di un'anastomosi molto più ampia tra i due monconi. La tecnica end-to-end è oggi quella maggiormente usata nelle coartazioni neonatali.
- *Flap di succlavia*: il flap di succlavia anterograde è oggi utilizzato raramente, consiste nella sezione dell'arteria succlavia sinistra e nell'utilizzo della sua porzione prossimale per l'allargamento della zona coartata.
- *Istmoplastica con patch*: tecnica molto essenziale che consiste nell'allargamento della zona coartata con un patch di materiale sintetico o biologico e può consentire un allargamento anche dell'arco posteriore. È la tecnica più semplice, gravata però da un'elevata incidenza di ricoartazioni e aneurismi a distanza.
- *Innesto protesico*: consiste nella sostituzione con protesi tubulare di Dacron della zona coartata.

■ **Tecniche chirurgiche per via sternotomica**: sono essenzialmente l'anastomosi *end-to-end* allargata, la plastica con patch e l'anastomosi *end-to-side*, dove si esegue un'anastomosi termino-laterale tra l'aorta toracica con l'aorta ascendente.

### **Terapia percutanea**

Generalmente la terapia percutanea è riservata alle coartazioni native nei lattanti, nei bambini, negli adulti e nei casi di ricoartazione. Essenzialmente esistono due

tipologie di terapia percutanea: la dilatazione con palloncino e la dilatazione con successivo posizionamento di uno stent endovascolare.

La prima tecnica consiste nella dilatazione della zona coartata con un catetere a palloncino, è riservata ai bambini di piccolo peso ed età, ed è gravata da un'alta percentuale di ricoartazioni. La seconda consiste nel trattamento della coartazione mediante il posizionamento di uno stent metallico ricoperto o meno, nella zona coartata. Quest'ultima tecnica presenta dei buoni risultati in termini di ricoartazione e formazione di aneurismi ma è generalmente da riservare ai pazienti con peso superiore a 25 kg.

## **Cardiopatie con anomalie di connessione**

### **Trasposizione dei grossi vasi**

La trasposizione dei grossi vasi (TGV) è una cardiopatia congenita cianogena, caratterizzata da una concordanza atrioventricolare e una discordanza ventricolo-arteriosa, con l'aorta che nasce dal ventricolo destro e l'arteria polmonare che origina dal ventricolo sinistro. La TGV si presenta con un'incidenza di 1/3500 nati vivi e colpisce più frequentemente il sesso maschile con un rapporto di circa 3:1, rappresenta circa il 5-8% di tutte le cardiopatie congenite. In circa il 90% dei casi si presenta isolata, mentre nel restante 10% può essere associata a malformazioni non cardiache. La TGV si può presentare in forma semplice, quando non si associano altri difetti cardiaci, o associata ad altre anomalie cardiache, tra cui le più frequenti sono: il difetto interventricolare, la stenosi polmonare, la coartazione aortica e l'interruzione dell'arco aortico. La TGV è una cardiopatia potenzialmente incompatibile con la vita e quindi necessita di una correzione chirurgica che attualmente viene eseguita, per la forma semplice, nelle prime 2 settimane di vita. I risultati della chirurgia hanno modificato in maniera significativa la storia naturale della TGV, con una sopravvivenza a 15 anni che supera il 90%.

### **Anatomia**

Il cuore con TGA presenta un'anatomia quasi normale, con una normale configurazione degli atri, dei ventricoli, delle valvole atrioventricolari e del sistema di conduzione, ma con un'origine invertita dei grossi vasi. L'aorta nasce dal ventricolo destro e l'arteria polmonare dal ventricolo sinistro (discordanza ventricolo-arteriosa). Una variabile anatomica importante nella TGA è rappresentata dalla disposizione coronarica, infatti le coronarie possono presentare delle anomalie sia di origine sia di decorso.

Nel 60% dei casi la TGA si presenta in forma semplice senza anomalie cardiache associate, mentre nel restante 40% si associa a un difetto

interventricolare, che si accompagna nel 25% dei casi a un'ostruzione all'efflusso sinistro. Altri difetti cardiaci associati sono la coartazione aortica, l'ipoplasia o l'interruzione dell'arco aortico e anomalie mitraliche. La presenza di un difetto interatriale o un forame ovale pervio è condizione necessaria per la sopravvivenza.

### **Fisiopatologia**

La fisiopatologia della TGA semplice è caratterizzata dalla presenza di due circolazioni, sistemica e polmonare, in parallelo. Normalmente, le circolazioni sono disposte in serie, mentre nella TGA la discordanza ventricolo-arteriosa determina una circolazione sistemica indipendente dalla circolazione polmonare.

Il ritorno venoso sistemico raggiunge il ventricolo destro da cui nasce l'aorta e quindi viene rimesso nella circolazione sistemica; al contrario il sangue ossigenato che raggiunge l'atrio sinistro viene rimesso nella circolazione polmonare attraverso il ventricolo sinistro e l'arteria polmonare. Questa condizione sarebbe incompatibile con la vita a meno che non si stabiliscano delle comunicazioni tra le due circolazioni, determinando un mixing più o meno importante. Il mixing deve avvenire soprattutto a livello atriale con passaggio di sangue ossigenato dall'atrio sinistro all'atrio destro, reso possibile solo dalla presenza di un DIA o forame ovale pervio. La presenza di un DIA restrittivo può determinare un mixing minimo con una cianosi severa e rischi per la vita del paziente. Nei casi con difetto interventricolare associato, lo shunt Vdx-Vsx determinerà un iperafflusso polmonare. Nei casi con stenosi polmonare e DIV si determinerà uno shunt Vsx-Vdx con ipoafflusso polmonare, dipendente dal grado di ostruzione all'efflusso sinistro.

### **Quadro clinico**

La clinica dipenderà dalla tipologia della cardiopatia e dalle anomalie associate. Nella forma semplice il quadro clinico sarà determinato dalla cianosi più o meno intensa e dipendente dal mixing intra-atriale e in qualche misura dalla pervietà del dotto di Botallo. Una cianosi severa può determinare un quadro di insufficienza cardiaca con bassa portata sistemica e acidosi metabolica.

Nelle forme associate a difetto interventricolare oltre alla cianosi si possono associare segni di iperafflusso polmonare con scompenso cardiaco, tachicardia e tachipnea.

### **Diagnosi**

Attualmente la diagnosi di TGV avviene in circa il 40% dei casi in epoca prenatale, mediante un esame ecografico.

Alla nascita l'*esame obiettivo* mette in evidenza una cianosi fissa, più o meno marcata e non rispondente alla somministrazione di O<sub>2</sub>. Nelle forme con DIV, il quadro clinico può presentare le caratteristiche dello scompenso cardiaco con iperafflusso polmonare. Nelle forme con stenosi all'efflusso ventricolare destro o sinistro si può configurare un quadro di dotto-dipendenza o per il circolo polmonare o per il circolo sistemico.

La *radiografia* del torace non è particolarmente significativa, anche se l'ombra cardiaca assume un "aspetto a uovo" dovuto a un ristretto peduncolo vascolare. Nei casi con DIV sarà presente una condizione di iperafflusso polmonare.

L'*elettrocardiogramma* mostra segni di sovraccarico ventricolare destro. L'*ecocardiografia* (Fig. 52.15) è la metodica di scelta in quanto permette di avere un'esatta definizione della cardiopatia, dell'anatomia coronarica e l'identificazione di difetti associati. Permette inoltre di stabilire le dimensioni della comunicazione intra-atriale e di definire l'entità dello shunt.

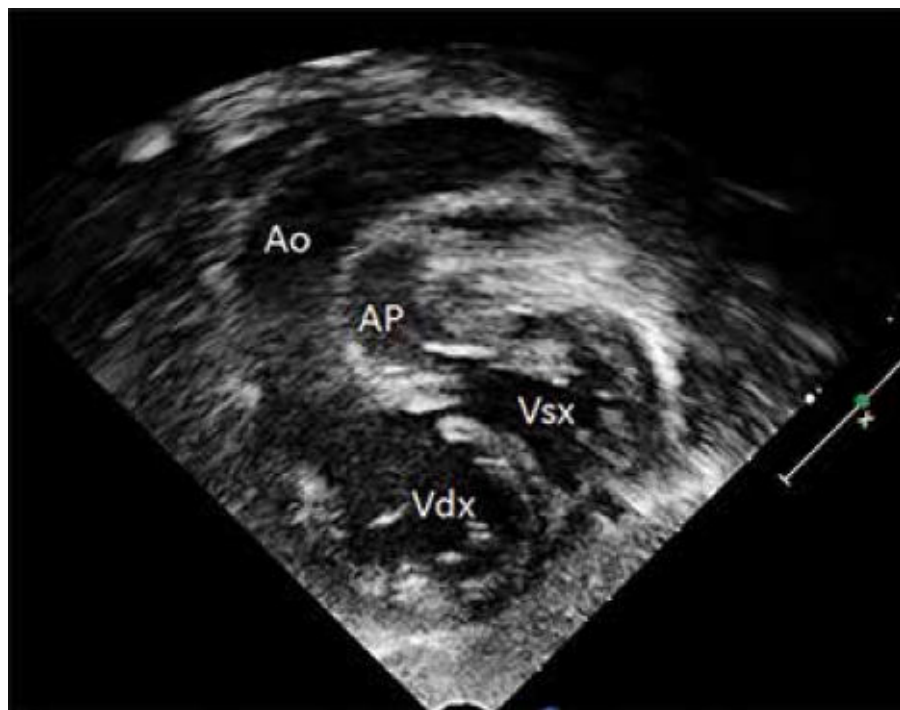


**Fig. 52.15.** Ecocardiogramma: trasposizione dei grossi vasi. Ao: aorta; AP: arteria polmonare; Vdx: ventricolo destro; Vsx: ventricolo sinistro.

Il *cateterismo cardiaco* è indicato nei casi in cui il forame ovale è restrittivo, per eseguire la settostomia atriale secondo Rashkind. Nel



caso persistano dei dubbi su lesioni associate o anomalie coronariche è bene eseguire un esame angiografico.

## Terapia

La terapia farmacologica di questa cardiopatia prevede alla nascita l'infusione di PGE<sub>1</sub> per garantire la pervietà del dotto di Botallo e stabilizzare il quadro clinico del neonato. In molti casi è necessario, per la presenza di una comunicazione intra-atriale restrittiva, eseguire un allargamento del DIA o del forame ovale, mediante la manovra di Rashkind, per ottenere un mixing intra-atriale adeguato che migliori la saturazione di O<sub>2</sub> arteriosa.

Attualmente la correzione "fisiologica" della TGA semplice secondo Senning o Mustard, che consisteva in una deviazione a livello atriale dei flussi venosi e che permetteva al sangue venoso di raggiungere il ventricolo sinistro e al sangue ossigenato di raggiungere il ventricolo destro, determinando di fatto una correzione fisiologica delle circolazioni, è stata completamente abbandonata.

Uno dei problemi che la correzione fisiologica poneva era quello di mantenere un ventricolo destro in posizione sistemica con tutti i problemi che questo determinava nel tempo (insufficienza ventricolare).

Attualmente si esegue una detrasposizione dei grandi vasi e delle arterie coronariche, ricollocando l'aorta sul ventricolo sinistro e l'arteria polmonare sul ventricolo destro (Switch arterioso o intervento di Jatene).

Altre opzioni chirurgiche, come l'intervento di Rastelli, l'intervento di Lecompte o l'intervento di Bex-Nikaidoh, sono riservate alla correzione delle forme complesse.

I risultati chirurgici sono soddisfacenti con una sopravvivenza a lungo termine, per la TGA semplice, superiore al 90% a 15 anni.

## Lettere suggerite

Angeli E, Pace Napoleone C, Turci S et al. Pulmonary artery banding. *Multimed Man Cardiothorac Surg*; 2012 Jan 1;2012:mms010.

Canfield MA, Honein MA, Yuskiv N et al. National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999-2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76:747-56.

Fernandes SM, Pearson DD, Rzeszut A et al. Adult congenital heart disease incidence and consultation: a survey of general adult cardiologists. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1303-4.

Gargiulo G, Zannini L, Albanese SB et al. Interrupted aortic arch and aortopulmonary window: one-stage repair in the first week of life. *Ann Thorac Surg* 1993;56:554-6.

Kang SL, Tometzki A, Caputo M et al. Longer-term outcome of perventricular device closure of muscular ventricular septal defects in children. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:998-1005.

Koneti NR, Verma S, Bakhru S et al. Transcatheter trans-septal antegrade closure of muscular ventricular septal defects in young children. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:E500-6.

Mavroudis C, Backer CL, Idriss RF. *Pediatric cardiac surgery*. Chichester, West Sussex; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2013.

Predescu D, Chaturvedi RR, Friedberg MK et al. Complete heart block associated with device closure of perimembranous ventricular septal defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:1223-8.

Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T et al. Prevalence of congenital heart

- defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *J Pediatr* 2008;153:807-13.
- Schwedler G, Lindinger A, Lange PE et al. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany: a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects. *Clin Res Cardiol* 2011;100:1111-7.
- Trehan V, Nigam A, Tyagi S. Percutaneous closure of nonrestrictive aortopulmonary window in three infants. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:405-11.

# Valvulopatie acquisite

A. Repossini, C. Muneretto

Lo scheletro fibroso del cuore, dove si inseriscono le valvole cardiache, deriva embriologicamente dai cuscinetti endocardici. L'anello fibroso mitralico è un sottile e incompleto cerchio di tessuto fibroso, più evidente a livello dei trigoni fibrosi. Il trigono sinistro è posto a livello dell'*anulus* anteriore sinistro in contiguità con la base aortica; il trigono destro (corpo centrale fibroso) è posto al centro del cuore e rappresenta la confluenza di tessuto fibroso mitralico, tricuspidalico, dal setto membranoso e dall'anello aortico non coronarico. Le due valvole atrioventricolari (mitrale e tricuspide) regolano il riempimento diastolico dagli atri ai ventricoli e impediscono il reflusso di sangue negli atri durante la sistole ventricolare.

La valvola mitralica è costituita da due lembi, anteriore e posteriore. Entrambi sono di forma trapezoidale con sottili corde tendinee dal bordo libero sulla superficie ventricolare del lembo alla testa dei muscoli papillari anteriore e posteriore, in modo che da ogni papillare emerga un ventaglio di corde sia per il lembo anteriore sia per quello posteriore. I punti di contatto fra lembo anteriore e posteriore sono denominati commissure, anteriore e posteriore.

L'anatomia della valvola tricuspide è molto simile, anche se i lembi che la costituiscono sono tre: anteriore, posteriore e settale. L'anteriore è normalmente il più grande. I muscoli papillari sono multipli, più sottili di quelli mitralici e si raggruppano in tre componenti: anteriore, inferiore e settale. Come per la mitrale, i muscoli papillari forniscono corde tendinee ai diversi lembi.

La valvola aortica, situata fra il tratto di efflusso ventricolare sinistro e l'aorta ascendente è normalmente tricuspide ed è costituita da uno scheletro fibroso, tre cuspidi, o lembi, e i seni di Valsalva. Lo scheletro

fibroso consiste di tre cercini di tessuto fibroso con forma a U collegati uno all'altro a livello delle tre commissure, dando origine a una struttura complessa a forma di trifoglio. Lo scheletro fibroso è in continuità con il lembo anteriore mitralico posterolateralmente e con il setto membranoso anteriormente. Le cuspidi sono lembi di sottile tessuto fibroso che originano dallo scheletro fibroso stesso. Il margine libero di ogni cuspidè è concavo, più spesso del restante lembo, con al centro un piccolo nodulo fibroso. All'inizio della sistole i tre lembi si retraggono rapidamente a formare un orifizio triangolare. Durante la diastole le cuspidi si chiudono passivamente verso il centro dell'orifizio e coaptano ampiamente con i tre noduli fibrotici al centro del lume aortico. La valvola in fase di chiusura supporta la colonna di sangue eiettata in aorta e impedisce un ritorno di sangue in ventricolo. I tre seni di Valsalva sono dilatazioni della parete aortica a livello della radice dal piano valvolare alla giunzione seno tubulare. Le arterie coronarie originano rispettivamente dal seno di Valsalva destro e sinistro.

Le valvole cardiache possono essere interessate da molteplici processi patologici: malattia reumatica, processi degenerativi, collagenopatie e processi infettivi. Nei Paesi occidentali la malattia reumatica, prima causa di valvulopatie fino agli anni Cinquanta, è stata soppiantata dalle patologie degenerative e collagenopatie che costituiscono la prima causa di valvulopatie acquisite.

## Valvulopatie mitraliche

### Stenosi mitralica

La quasi totalità dei casi di stenosi mitralica di interesse chirurgico riconosce l'eziologia reumatica associata a faringiti da streptococco  $\beta$ -emolitico di gruppo A. La valvola reumatica presenta ispessimento fibrotico, fusione delle commissure, ispessimento e retrazione delle corde tendinee e calcificazioni dei lembi e dell'*anulus* valvolare. Per stenosi mitralica si intende la condizione anatomica in cui l'area valvolare è ridotta al di sotto del valore normale di 4-5 cm<sup>2</sup>, ovvero 3 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> BSA (Body Surface Area). Si definisce lieve se l'area è maggiore di 1,5 cm<sup>2</sup>, moderata se compresa tra 1 e 1,5 cm<sup>2</sup>, severa se minore di 1 cm<sup>2</sup>.

#### Quadro clinico

La stenosi valvolare mitralica determina un aumento delle pressioni atriali sinistre e dilatazione dell'atrio sinistro stesso. Ciò si ripercuote in un meccanismo di *barrage* polmonare che interesserà dapprima il ventricolo destro, generando aumento delle pressioni polmonari,

quindi l'atrio destro, tricuspidalizzando il vizio mitralico e causando dilatazione dell'*anulus* tricuspidale, insufficienza tricuspidale e atriomegalia destra. La clinica è caratterizzata da dispnea da sforzo, ortopnea, dispnea parossistica notturna, palpitazioni.

La perdita del ritmo sinusale e l'insorgenza di fibrillazione atriale provoca un ulteriore aumento della pressione atriale sinistra e riduce la gittata cardiaca di circa il 20%. La tachiaritmia correlata diminuisce ulteriormente il tempo di riempimento diastolico ventricolare e peggiora ulteriormente la gittata cardiaca.

La mortalità è legata a scompenso cardiaco progressivo ed edema polmonare nel 60-70% dei pazienti.

### **Diagnosi**

All'auscultazione cardiaca è presente un tono di apertura della mitrale, seguito da un soffio diastolico con rinforzo presistolico, se presente ritmo sinusale.

L'ECG dimostra ingrandimento atriale sinistro e successivamente bi-atriale (onda P allargata e indentata).

All'esame obiettivo emergono: pulsatilità delle vene giugulari, reflusso epatogiugulare, edemi periferici, epatomegalia e rumori inspiratori umidi alle basi polmonari.

L'ecocardiogramma è l'accertamento diagnostico principale: deve riportare l'area valvolare mitralica e descrivere le lesioni dei lembi e dell'apparato sottovalvolare, eventuali calcificazioni dell'*anulus*, retrazione dei lembi, fusione delle commissure ecc.

La funzione ventricolare sinistra è spesso normale.

Il cateterismo cardiaco non è più necessario nei pazienti giovani con evidenti segni clinici ed ecocardiografici.

### **Terapia**

L'indicazione chirurgica risulta codificata da linee guida internazionali (ACC/AHA Guidelines for heart valve disease). Normalmente l'indicazione chirurgica viene posta per stenosi severa con area indicizzata inferiore a  $1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ . Il timing chirurgico è condizionato dalla probabilità di riparazione o sostituzione: l'intervento viene eseguito in presenza di sintomi anche modesti qualora si preveda la possibilità di eseguire un intervento conservativo della valvola stessa, mentre si preferisce attendere sintomi più severi qualora la valvola non sia riparabile.

Con la sola terapia medica la sopravvivenza a 10 anni dei pazienti asintomatici è dell'80%, mentre scende al 15% nei pazienti in classe NYHA III-IV.

Pazienti sintomatici con stenosi mitralica da moderata a severa possono essere valutati per una valvuloplastica percutanea con pallone. Il candidato ideale deve avere minime calcificazioni e fusione sottovalvolare, non insufficienza mitralica associata e assenza di trombosi atriale sinistra.

Il successo procedurale garantisce normalmente il raddoppio della superficie valvolare. La sopravvivenza a 10 anni senza restenosi si ha nel 56% dei casi.

La commissurotomia chirurgica porta solitamente a un maggiore aumento dell'area

e a un minore grado di insufficienza mitralica associata post-procedurale. Le opzioni chirurgiche sono di seguito descritte.

■ **Commissurolisi mitralica a “cuore chiuso”**: questo intervento, che in Europa trova applicazione attuale sempre più limitata, ma ancora diffuso nei Paesi in via di sviluppo, non necessita di circolazione extracorporea (costi e complicanze ridotti) e viene eseguito in toracotomia antero-laterale sinistra. Attraverso l'auricola sinistra si introduce un apposito divulsore che forza sui lembi divaricando le commissure aumentando l'area funzionale valvolare.

La commissurolisi a cuore chiuso ha trovato estesa applicazione nei primi anni della chirurgia cardiaca. È gravata da alcuni limiti: la non possibilità di visualizzare la valvola, l'impossibilità di agire sull'apparato sottovalvolare e sulle calcificazioni. Tuttavia è un intervento semplice e ben tollerato.

■ **Commissurotomia in circolazione extracorporea a “cuore aperto”**: circa il 50% delle valvole mitraliche stenotiche con indicazione chirurgica può essere riparata con successo.

In circolazione extracorporea, clampaggio aortico e arresto cardioplegico, attraverso un'atriotomia sinistra si espone la valvola mitralica: si procede a riparazione e conservazione della valvola praticando delle incisioni commissurali, delle fenestrature di corde tendinee fuse e papillari, assottigliamento dei lembi, rimozione delle calcificazioni. Nel caso di importante retrazione dei lembi è possibile applicare tecniche di allargamento dei lembi valvolari (anteriore) con patch di pericardio autologo o eterologo.

La percentuale di successo a 10 anni si aggira intorno al 90%. Essa è legata alla recidiva della malattia reumatica e al rimaneggiamento che la valvola stessa può subire. Il reintervento può trovare indicazione per restenosi o per la comparsa di insufficienza valvolare mitralica da progressiva retrazione dei lembi.

■ **Sostituzione valvolare mitralica con protesi**: qualora la riparazione della valvola nativa risulti impossibile, si procede alla sostituzione valvolare mitralica. In circolazione extracorporea e clampaggio aortico, si espone la valvola mitralica attraverso l'atriotomia sinistra diretta o tramite approccio transettale dall'atriotomia destra.

Si procede alla rimozione dei due lembi valvolari. L'apparato sottovalvolare costituito dalle corde tendinee ispessite e fuse con i muscoli papillari può essere conservato (al fine di preservare nel tempo la geometria ventricolare) o meno, a seconda del grado di alterazione anatomico-patologica dello stesso e dall'ingombro al corretto posizionamento della protesi. Dopo misurazione dell'anello valvolare con apposito misuratore (*sizer*) si procederà all'impianto di una protesi valvolare meccanica o biologica a seconda dell'indicazione (cfr. paragrafo “[Protesi valvolari cardiache](#)”).

## **Prognosi**

La mortalità ospedaliera a 30 giorni dall'intervento, per procedure isolate sulla mitrale, varia dall'1 al 5% in relazione al rischio chirurgico e alle condizioni cliniche preoperatorie del paziente: classe NYHA preoperatoria, presenza di ipertensione polmonare o scompenso destro, necessità di sostituzione valvolare.

Fattori di rischio aggiuntivi sono:

- età avanzata;

- compromissione della funzione ventricolare sinistra (FEVS);
- trombosi atriale sinistra;
- patologie associate (cardiache e non cardiache).

Il 75% dei pazienti sopravvive 10 anni dall'intervento senza necessità di reintervento o complicanze maggiori.

Le complicanze tardive più frequenti sono:

- trombosi di protesi;
- embolia arteriosa;
- emorragia (relata all'uso di antocoagulanti);
- endocardite batterica.

## Insufficienza mitralica (IM)

La corretta chiusura della valvola mitralica dipende dall'azione sinergica dell'anello e dei lembi valvolari, delle corde tendinee, dei muscoli papillari e della parete ventricolare sinistra.

Ogni anomalia di funzionamento di ciascuno di questi elementi porta a insufficienza mitralica che si definisce come imperfetta apposizione dei lembi mitralici e conseguente flusso di rigurgito ventricolo-atriale emodinamicamente rilevante.

Secondo la classificazione funzionale proposta da Carpentier (Fig. 53.1) esistono pertanto solo tre tipi di condizione:

- tipo I: IM con movimento dei lembi normale;
- tipo II: IM con eccessiva motilità dei lembi, o prollasso;
- tipo III: IM con movimento dei lembi limitato;
  - III a: limitazione in sistole;
  - III b: limitazione in diastole.

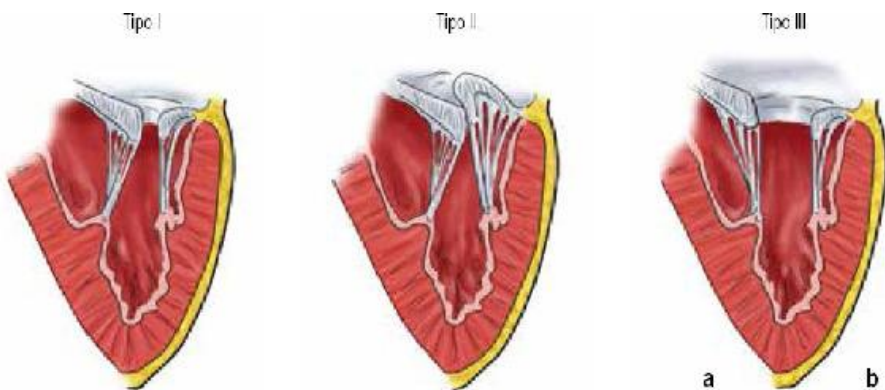


**Fig. 53.1.** Classificazione funzionale dell'insufficienza mitralica secondo Carpentier.

Mettendo in rapporto la classificazione etiologica e quella funzionale

possiamo stabilire quanto segue.

L'IM di **tipo I** è causata principalmente dalla dilatazione dell'*anulus*, spesso secondaria alla dilatazione del ventricolo sinistro come accade nella cardiomiopatia dilatativa o nei pazienti con cardiopatia ischemica, o ancora può essere associata a perforazione del lembo dovuta a endocardite.

L'IM di **tipo II** è invece tipicamente causata dalla patologia degenerativa, ma può anche verificarsi in pazienti con coronaropatia in seguito a rottura di un muscolo papillare conseguente a infarto.

L'IM di **tipo III** sia **a** sia **b** è causata dalla patologia reumatica, ma il tipo **b** può manifestarsi anche nei casi a eziologia ischemica cronica o secondari a cardiomiopatia dilatativa.

Si riconoscono forme a insorgenza ed evoluzione cronica e forme a insorgenza acuta, con eziologia differente.

■ **Malattia reumatica:** il coinvolgimento dei lembi e dell'apparato sottovalvolare da parte del processo reumatico provoca ispessimento, fibrosi e retrazione con conseguente insufficienza spesso associata a stenosi.

■ **Malattia idiopatica degenerativa:** frequente dopo la sesta-settima decade è associata a ipertensione arteriosa, stenosi aortica, diabete e insufficienza renale cronica. La calcificazione può interessare i lembi e l'anello mitralico e infiltrare massivamente il muscolo ventricolare sinistro adiacente. Generalmente ha forma cronica.

■ **Malattia degenerativa mixomatosa con prolasso:** interessa il 3-4% della popolazione, ma soltanto nel 5% di questi evolve progressivamente fino a provocare un'insufficienza clinicamente rilevante.

Il processo patologico responsabile è la degenerazione mixomatosa del tessuto fibroso valvolare e delle corde tendinee che provoca assottigliamento, allungamento ed eccesso di tessuto.

Può portare a vari gradi di prolasso dei lembi e alla rottura di corde tendinee, con conseguente insufficienza mitralica acuta la cui gravità dipende dall'estensione della rottura cordale. In casi estremi, si può giungere a un quadro di scompenso acuto ed edema polmonare, con necessità di trattamento in urgenza.

■ **Endocardite infettiva:** è responsabile del 5% dei casi di insufficienza mitralica, conseguente alla distruzione, alla perforazione dei lembi e alla rottura di corde tendinee a opera degli agenti patogeni. In genere si manifesta in forma acuta, ma può richiedere una cronicizzazione per permettere la risoluzione del processo infettivo.



■ **Insufficienza mitralica ischemica:** eziopatogeneticamente la maggior parte dei casi è associata a una disfunzione del muscolo papillare posteriore e a un ingrandimento dell'*anulus*, conseguente a infarto postero-laterale esteso, condizionante la mancata apposizione del lembo posteriore che rimane stirato verso il basso. Una rottura postinfartuale del muscolo papillare è un evento abbastanza infrequente (0,1% dei pazienti coronaropatici sottoposti a cateterismo), ma può portare a gravissima insufficienza mitralica acuta che richiede trattamento urgente. Solitamente è provocato da un infarto posteriore, di estensione limitata, in genere con frazione di eiezione conservata.

■ **Insufficienza mitralica da cardiomiopatia dilatativa:** determinata dalla progressiva dilatazione dell'anello e del ventricolo sinistro, che impediscono una corretta coaptazione a lembi che in genere sono pseudonormali.

Le conseguenze fisiopatologiche dell'IM sono simili a quelle della stenosi mitralica, anche se meno marcate: ipertensione atriale sinistra, ipertensione polmonare, scompenso ventricolare destro ed eventuale tricuspidalizzazione.

A differenza della stenosi mitralica, tuttavia, il ventricolo sinistro è sottoposto a un sovraccarico di volume che può portare a un quadro di scompenso ventricolare sinistro.

## **Insufficienza mitralica cronica**

### ***Quadro clinico***

L'insufficienza mitralica cronica può restare asintomatica per anni, fino a un quadro di disfunzione ventricolare sinistra irreversibile. Pertanto la gravità dei sintomi non può essere utilizzata come unico criterio per l'indicazione al trattamento chirurgico.

I sintomi caratteristici sono i seguenti: astenia e ridotta tolleranza allo sforzo, dispnea da sforzo, ortopnea, dispnea parossistica notturna e palpitazioni.

### ***Diagnosi***

All'auscultazione è udibile un soffio olosistolico alla punta del cuore che si irradia all'ascella; l'itto cardiaco è ipercinetico; spesso è palpabile in sede parasternale un sollevamento sistolico.

All'elettrocardiogramma si riscontrano segni di ipertrofia del ventricolo sinistro.

La radiografia del torace mostra un ingrandimento delle cavità cardiache di sinistra.

L'ecocardiogramma evidenzia un ingrandimento dell'atrio e del ventricolo sinistro, ipercinesia del setto interventricolare e l'eventuale

presenza di prollasso della valvola; l'esame viene utilizzato anche per studiare la morfologia e la mobilità dei lembi valvolari e per monitorare la velocità dell'ingrandimento del ventricolo sinistro e l'eventuale modificazione della contrattilità ventricolare. È fondamentale l'esecuzione di un ecocardiogramma transesofageo per lo studio dei lembi valvolari e per la valutazione delle strategie riparative.

Le complicanze più frequenti sono la comparsa di fibrillazione atriale (FA) intermittente o persistente, la sovrapposizione di endocardite infettiva ed episodi di insufficienza ventricolare sinistra (edema polmonare acuto).

## Terapia

Tutti i pazienti con IM severa sintomatica hanno indicazione chirurgica. Per gli asintomatici l'indicazione viene posta in caso di disfunzione ventricolare sinistra e/o dilatazione del diametro diastolico superiore a 40 mm (Tab. 53.1). La riparabilità della mitrale insufficiente non è sempre prevedibile prima dell'intervento; per questo motivo, i criteri di indicazione chirurgica sono quasi comuni per la riparazione e per la sostituzione valvolare. In caso di elevata riparabilità o nei centri specializzati in riparazione mitralica tuttavia, le indicazioni al trattamento possono essere più precoci, includendo anche i pazienti asintomatici con funzione e diametri ventricolari sinistri normali.

**Tab. 53.1.** Indicazioni alla correzione chirurgica dell'insufficienza mitralica severa (AHA/ACC 2014).

Tutte le forme di insufficienza mitralica

**Classificazione** Pazienti asintomatici con insufficienza mitralica severa (FE = 30-60% o diametro telesistolico > 40 mm)

**Classificazione** La chirurgia mitralica può essere presa in considerazione con FE < 30%

**Classificazione** La riparazione transcateretere della mitrale è indicata per i pazienti sintomatici (NYHA III/IV) con insufficienza mitralica severa con prognosi favorevole con rischio chirurgico proibitivo

**Classificazione** I pazienti asintomatici con insufficienza mitralica severa e ventricolo sinistro conservato possono avere indicazione chirurgica se il caso presenta alta probabilità di riparabilità e basso rischio chirurgico

**Classificazione** I pazienti asintomatici con insufficienza mitralica severa e ventricolo sinistro conservato possono avere indicazione chirurgica se il caso presenta alta probabilità di riparabilità e basso rischio chirurgico

Il ritardo nell'indicazione chirurgica nei pazienti asintomatici sottoporrebbe il ventricolo sinistro a un persistente sovraccarico di volume che potrebbe rendere il danno miocardico irreversibile.

In presenza di disfunzione ventricolare sinistra (FE < 45%) aumenta il rischio chirurgico e peggiorano i risultati a distanza.

Per questo i pazienti portatori di insufficienza mitralica, anche se asintomatici, devono essere sottoposti periodicamente a follow-up ecocardiografico per l'ottimizzazione del timing chirurgico.

Nei casi dubbi può essere indicato un ecocardiogramma da sforzo.

### ■ Opzioni chirurgiche

- *Chirurgia conservativa/riparativa della valvola nell'insufficienza mitralica*: i canoni fondamentali di questa chirurgia sono stati introdotti dal cardiocirurgo francese Alain Carpentier (Hopital Broussais, Paris) nel 1983. Attualmente si stanno sviluppando tecniche ancora più conservative (*respect no resect*) con ampio utilizzo di corde artificiali in politetrafluoroetilene (PTFE). L'intervento viene condotto in circolazione extracorporea (CEC), clampaggio aortico e attraverso un'atriotomia sinistra sinistra; dopo aver evidenziato le cause dell'incontinenza valvolare, si procede alla riparazione che può comprendere, secondo i casi, uno o più dei seguenti gesti chirurgici:

- l'accorciamento di corde tendinee allungate;
- la sezione e l'asportazione di una parte di lembo valvolare (più frequentemente si esegue la resezione quadrangolare del lembo posteriore);
- la trasposizione di corde tendinee dal lembo posteriore all'anteriore;
- l'applicazione di nuove corde sintetiche in politetrafluoroetilene (PTFE);
- l'uso di supporti protesici (anelli) per ridurre e rimodellare l'*anulus* dilatato e deformato (Fig. 53.2).



**Fig. 53.2.** Plastica valvolare mitralica mediante resezione quadrangolare e annuloplastica.

Terminata la riparazione si verifica il grado di continenza della valvola mediante monitoraggio eco-transesofageo appena sospesa la circolazione extracorporea. Questo intervento ha il vantaggio di conservare la valvola nativa; dà i suoi risultati migliori nelle insufficienze mitraliche da prolasso e da rottura di corde tendinee, per le quali è l'intervento di prima scelta con una riparabilità superiore al 90%.

Nella valvulopatia reumatica la correzione è meno frequentemente utilizzabile poiché la degenerazione della valvola non consente un approccio riparativo. La mortalità operatoria della riparazione mitralica è di circa il 2%. Nell'80% dei pazienti il risultato permane a 20 anni dall'intervento. Nel caso la riparazione non risulti soddisfacente, o in caso di recidiva, è necessario un reintervento di

sostituzione valvolare.

- *Chirurgia sostitutiva protesica*: la sostituzione della mitrale con protesi, per quanto riguarda sia la tecnica sia i risultati, è del tutto simile al corrispondente intervento utilizzato nei pazienti con stenosi mitralica.

## Insufficienza mitralica acuta

### *Quadro clinico*

È dovuta all'improvvisa rottura di uno dei componenti dell'apparato valvolare (lembi corde tendinee, muscoli papillari). Il paziente si presenta all'osservazione per l'improvvisa comparsa di dispnea e astenia; se l'insufficienza valvolare è severa si può manifestare anche un edema polmonare acuto (EPA) con shock cardiogeno.

### *Terapia*

■ **Opzioni chirurgiche**: l'intervento chirurgico può consistere in:

- riparazione della valvola;
- sostituzione con protesi.

■ **Timing chirurgico**: se la terapia medica determina un rapido miglioramento del compenso cardiaco, l'intervento può essere procrastinato ed eseguito elettivamente secondo i criteri utilizzati nell'insufficienza mitralica cronica.

Se invece persistono segni di scompenso (episodi di EPA, dispnea parossistica notturna), l'intervento ha indicazione urgente e, nei casi più drammatici, esso deve essere eseguito in emergenza. Il rischio operatorio è strettamente dipendente dall'eziologia della valvulopatia e dalle condizioni cliniche preoperatorie: l'insufficienza mitralica da rottura di papillare su base ischemica, specialmente se associata a edema polmonare, shock e compromissione multiorgano, ha un rischio operatorio notevolmente elevato.

## Valvulopatie tricuspidi

Le patologie della valvola tricuspide possono essere sia funzionali sia organiche.

### Insufficienza tricuspide

L'insufficienza tricuspide è il vizio più frequente e determina un reflusso di sangue dal ventricolo destro all'atrio destro durante la sistole. Nella maggioranza dei casi, essa è di natura "funzionale", cioè secondaria agli effetti che la valvulopatia mitralica concomitante induce sul circolo polmonare. Il ventricolo destro e l'anello tricuspide si dilatano e i lembi valvolari non sono sufficientemente ampi per garantire la continenza.

Più raramente la valvulopatia è "organica": nel caso della patologia

reumatica, si tratta quasi sempre di una stenoinufficienza, che presenta una fusione di grado variabile delle commissure, con lembi ispessiti e retratti; anche in questo caso è di solito associata a una valvulopatia mitralica post-reumatica. Meno frequenti sono l'eziologia post-traumatica e quella endocarditica (tipicamente in pazienti tossicodipendenti). È rara l'eziologia carcinomica che provoca ostruzione tricuspide di vario grado.

### **Quadro clinico**

Il quadro clinico comprende edemi declivi, turgore giugulare, epatomegalia. I sintomi sia nel caso di stenosi sia di insufficienza tricuspide sono legati al grado di ipertensione venosa sistemica. L'insufficienza tricuspide isolata in pazienti con normali pressioni polmonari è solitamente ben tollerata, ma se si associa a una patologia mitralica, con ipertensione polmonare e scompenso ventricolare destro, lo stato clinico si deteriora rapidamente.

All'auscultazione cardiaca si rileva un soffio olosistolico udibile sull'apofisi xifoide. Il cuore è frequentemente in fibrillazione atriale; l'elettrocardiogramma evidenzia un blocco di branca destro o segni di sovraccarico del ventricolo destro. La radiografia del torace mostra un evidente ingrandimento delle camere cardiache di destra. La registrazione del polso giugulare è diagnostica ed evidenzia un'ampia onda di rigurgito.

L'ecocardiogramma mostra ingrandimento delle camere cardiache di destra e ispessimento dei lembi valvolari nella malattia reumatica; l'esame dà anche informazioni sulla contrattilità del ventricolo destro; l'esame Doppler consente di misurare la pressione in ventricolo destro e di valutare l'entità del difetto valvolare.

### **Terapia**

L'insufficienza tricuspide isolata severa ha indicazione chirurgica quando determina una netta riduzione della capacità funzionale, con segni e sintomi di scompenso destro refrattari alla terapia diuretica.

L'insufficienza tricuspide funzionale associata a valvulopatia mitralica spesso regredisce con la correzione mitralica; richiede la correzione chirurgica solo se il vizio è severo e non migliora con un trattamento medico intenso preoperatorio, o se la valvulopatia è organica.

Gli interventi sulla tricuspide isolata vengono eseguiti spesso a cuore battente senza clampaggio aortico attraverso un'atriotomia destra e consistono nella riparazione o nella sostituzione valvolare.

Se la causa dell'insufficienza tricuspide è la dilatazione dell'*anulus* si ricorre a tecniche di anuloplastica riduttiva dell'*anulus* tricuspide con suture circonferenziali, parallele all'*anulus* o con l'impiego di anelli protesici simili a quelli utilizzati per la riparazione mitralica.

Altre tecniche riparative consistono nell'esclusione della cuspidi posteriore trasformando la valvola da tricuspide in bicuspidi, o nell'ampliamento della

cuspidale anteriore con interposizione di un lembo di pericardio autologo.

L'endocardite tricuspidale può essere di difficile trattamento. Quando possibile si ricorre a tecniche riparative o a sostituzione con *homografts* mitralici. Infezioni refrattarie alla terapia antibiotica e ampia distruzione dei lembi valvolari richiedono l'exeresi completa della valvola. Il decorso postoperatorio può essere complicato da emboli polmonari settici.

La sostituzione con protesi viene utilizzata prevalentemente in presenza di stenoinufficienza tricuspidale e per l'elevata trombogenicità delle protesi meccaniche se impiantate nel cuore destro, si preferisce l'utilizzo di bioprotesi.

### **Prognosi**

La sopravvivenza a 10 anni varia dal 50 al 60% e i risultati sono prevalentemente legati alla funzione ventricolare destra al momento dell'intervento. L'incidenza di blocco atrioventricolare totale precoce o tardivo (10% dei casi) è legata a lesioni del fascio di His da parte dei punti di sutura in prossimità del lembo settale.

## **Valvulopatie aortiche**

### **Stenosi aortica (SAo)**

La stenosi aortica, ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro può essere sottovalvolare, valvolare o sopravalvolare.

Nel paziente adulto può essere determinata dalla presenza di valvola bicuspidale, stenosi congenite sottovalvolari o sopravalvolari, malattia reumatica o più frequentemente a valvulopatia degenerativa fibrocalcifica.

La SAo congenita dell'adulto si manifesta dopo i 30 anni di età ed è dovuta alla stratificazione di calcio sui lembi valvolari di una valvola congenitamente bicuspidale (Fig. 53.3).



**Fig. 53.3.** Stenosi aortica calcifica su valvola bicuspid.

La SAo reumatica, spesso associata a una valvulopatia mitralica, è caratterizzata dalla fusione cicatriziale di una o più commissure.

La SAo degenerativa si manifesta di solito dopo i 65 anni; è dovuta alla calcificazione delle tre cuspidi valvolari senza fusione delle commissure.

L'area funzionale della valvola aortica normale è di circa 2-4 cm<sup>2</sup>.

La resistenza della valvola stenotica all'efflusso ventricolare sinistro determina un sovraccarico di pressione che viene inizialmente compensato con un'ipertrofia ventricolare concentrica, che determina

a sua volta una riduzione della compliance diastolica con frazione di eiezione normale. Se la condizione permane nel tempo si ha un progressivo peggioramento della funzione ventricolare sinistra.

Il contributo della sistole atriale è molto importante per favorire il riempimento ventricolare in queste condizioni e l'insorgenza di fibrillazione atriale può determinare un improvviso scompenso cardiaco con edema polmonare.

Il consumo di ossigeno miocardico è molto elevato nel ventricolo ipertrofico e la presenza di coronaropatia associata può essere particolarmente rischiosa.

### ***Quadro clinico e diagnosi***

Il grado di severità della stenosi è considerato lieve per area valvolare superiore a  $1,5 \text{ cm}^2$ , moderato se compresa tra 1 e  $1,5$ , severo se inferiore a  $1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ , con gradiente transavalvolare medio superiore a 50 mmHg. La stima dell'area valvolare deve essere indicizzata per la superficie corporea.

La gran parte dei pazienti portatori di SAo anche severa possono essere asintomatici o paucisintomatici; soprattutto nei pazienti anziani con mobilità ridotta la valutazione dei sintomi da sforzo può essere sottostimata.

I sintomi della triade classica sono angina, sincope e dispnea.

Il quadro anginoso è legato all'ipoperfusione subendocardica nel ventricolo ipertrofico (angina da discrepanza) anche in assenza di lesioni coronariche.

La sincope, tipicamente da sforzo, è la manifestazione clinica dell'incapacità del ventricolo sinistro di aumentare la sua gittata da sforzo, per la presenza di un'ostruzione all'efflusso fisso e di grado elevato. L'aumento della pressione sistolica (intraventricolare), con la conseguente stimolazione dei barocettori ventricolari, può provocare una brusca vasodilatazione periferica con crollo delle resistenze vascolari periferiche, ipotensione arteriosa, ipoperfusione cerebrale e sincope.

L'aumento del postcarico può provocare un aumento della pressione atriale sinistra, fino alla congestione polmonare e, tardivamente, la comparsa clinica di dispnea, sintomo prognosticamente negativo.

Nel 10% dei portatori di SAo grave si verifica la morte improvvisa (probabilmente di origine aritmica).

All'esame clinico si rileva un polso arterioso piccolo e a lenta ascesa (*parvus et tardus*); l'auscultazione cardiaca evidenzia un soffio sistolico eiettivo al secondo spazio intercostale destro irradiato al collo e non irradiato all'ascella.

L'elettrocardiogramma mostra una deviazione assiale sinistra con segni di ipertrofia e sovraccarico del VS.



Radiologicamente possono essere evidenti l'ipertrofia ventricolare sinistra, le calcificazioni valvolari e la dilatazione poststenotica dell'aorta ascendente.

L'ecocardiogramma mono- e bidimensionale permette di documentare l'ipomobilità dei lembi e la presenza di calcificazioni valvolari; l'esame Doppler con la misura del gradiente pressorio transvalvolare e dell'area valvolare costituisce il cardine diagnostico ed è indispensabile per definire l'iter terapeutico e il timing chirurgico.

La coronarografia può evidenziare coronaropatia associata anche in assenza di angina (30-50% dei casi).

## Terapia

La sopravvivenza media dei pazienti con stenosi aortica severa sintomatica è di 1-3 anni.

Le più recenti linee guida indicano l'indicazione al trattamento per stenosi aortica severa sintomatica o asintomatica in caso di funzione ventricolare sinistra ridotta (classe I) e/o rapida progressione della calcificazione valvolare (classe IIb) ([Tab. 53.2](#)).

**Tab. 53.2.** Indicazioni alla correzione chirurgica della stenosi aortica severa (AHA/ACC 2014).

**Classificazione I** Pazienti sintomatici con stenosi aortica

**Classificazione IIa** Pazienti asintomatici con stenosi aortic

**Classificazione IIb** Pazienti con stenosi valvolare aortica s  
altra chirurgia cardiaca

**Classificazione IIc** Sostituzione valvolare aortica può es  
con stenosi aortica severa e basso rischio chirurgico

L'intervento terapeutico correttivo della SAo consiste nella sostituzione della valvola aortica in CEC, clampaggio aortico e arresto cardiaco, con una protesi biologica o meccanica.

Il rischio operatorio in assenza di comorbidità è del 2-4%. La sopravvivenza è del 90% a 5 anni ed è influenzata dall'età, disfunzione ventricolare sinistra e aritmie ventricolari.

Nei pazienti con severa riduzione della funzione ventricolare sinistra e assenza di comorbidità può essere indicata una valvuloplastica con pallone (tecnica gravata da altissimo tasso di restenosi a 6 mesi) come *bridge* all'intervento chirurgico, da effettuarsi dopo l'avvenuto recupero ventricolare.

La recente introduzione clinica delle tecniche transcateretere (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI) ha permesso di creare un'alternativa terapeutica per i casi a rischio chirurgico più elevato. Una volta posta l'indicazione chirurgica, il caso viene discusso all'interno di un Heart Team di specialisti (cardiochirurgo, cardiologo interventista, anestesista, ecocardiografista). La presenza di comorbidità importanti con aumento del rischio operatorio (Euroscore II > 15, STS [Society of Thoracic Surgeons risk] > 10) fa porre indicazione all'impianto transcateretere che può essere eseguito per via transfemorale, transaortica, transsucciavità, transapicale.

## **Insufficienza aortica (IAo)**

---

Il reflusso di sangue dall'aorta al ventricolo sinistro durante la diastole determina un sovraccarico di volume.

La gravità dell'insufficienza aortica è determinata dall'area del jet di rigurgito valutato all'eco-cardiografia color-Doppler.

### ***Eziologia***

Le forme croniche possono derivare da:

- eziologia reumatica, che determina la retrazione delle cuspidi;
- ectasia dell'anulus aortico, in presenza o meno di medionecrosi cistica;
- presenza di bicuspidia aortica;
- aneurisma aterosclerotico dell'aorta o complicanza di sifilide o di malattie autoimmuni.

Le forme acute più frequenti sono:

- l'endocardite infettiva, che può perforare, frammentare le cuspidi o disinserirle;
- la base di impianto;
- la dissezione aortica acuta;
- i traumi del torace.

### ***Quadro clinico e diagnosi***

La IAo può essere un vizio valvolare cronico ingravescente o avere un esordio improvviso e acuto.

La *IAo cronica* si sviluppa lentamente e spesso in modo asintomatico, mentre si instaura una progressiva dilatazione ventricolare sinistra. Successivamente i sintomi dominanti sono: dispnea da sforzo, dispnea parossistica e ortopnea, più raramente angina pectoris determinata dalla riduzione del flusso coronarico, secondaria alla caduta della pressione diastolica nel bulbo aortico e alla riduzione del gradiente pressorio tra aorta e strati subendocardici, elemento questo determinante per la portata coronarica.

L'esame clinico evidenzia un'accentuazione dell'itto cardiaco, un soffio protodiastolico all'apice, una riduzione della pressione arteriosa minima, un polso arterioso ad ampia escursione con ascesa e discesa rapide (polso scoccante).

L'elettrocardiogramma mostra i segni di ipertrofia e sovraccarico del VS.

La radiografia del torace evidenzia un VS di volume aumentato con atrio sinistro di dimensioni normali.

L'ecocardiogramma mono- e bidimensionale mostra aumento di volume e dei diametri ventricolari sinistri.

L'esame Doppler permette di valutare l'entità del rigurgito: lieve,

moderato, severo. Nei pazienti di età superiore ai 40 anni, si effettua una coronarografia per indagare l'eventuale concomitanza di malattia coronarica.

La sopravvivenza dei pazienti con IAo severa in terapia medica è del 50% a 10 anni.

L'intervento andrebbe eseguito prima che si instauri una dilatazione ventricolare sinistra irreversibile, che non infrequentemente avviene prima della comparsa di sintomi importanti.

L'indicazione all'intervento chirurgico elettivo si pone in caso di insufficienza valvolare aortica severa in pazienti sintomatici (classe I) e nei pazienti anche asintomatici con dilatazione ventricolare sinistra (diametro sistolico > 50 mm) (classe II) (Tab. 53.3).

**Tab. 53.3.** Indicazioni alla correzione chirurgica dell'insufficienza aortica severa (AHA/ACC 2014).

**P**azienti sintomatici con insufficienza a  
funzione sistolica del ventricolo sinistro

**P**azienti asintomatici con insufficienza a

**P**azienti con insufficienza aortica severa  
chirurgia cardiaca

**P**azienti asintomatici con insufficienza a  
conservata con diametro telesistolico > 50 mm

L'IAo *acuta* è generalmente poco tollerata clinicamente ed esordisce con dispnea grave e segni di insufficienza cardiaca ed edema polmonare acuto, anche in presenza di reflusso aortico moderato. Il VS è sottoposto a un improvviso sovraccarico di volume: la gittata sistolica si riduce e, pur aumentando la frequenza, la portata cardiaca rimane inadeguata.

L'eziologia più frequente è l'endocardite infettiva, ma può verificarsi anche a causa di un violento trauma compressivo del torace, oppure per una dissezione dell'aorta ascendente.

L'esame clinico evidenzia una frequenza cardiaca elevata, un terzo tono cardiaco e un breve e mal udibile soffio protodiastolico al precordio.

L'elettrocardiogramma non è significativamente alterato e la radiografia del torace evidenzia un cuore di dimensioni normali con segni di congestione polmonare.

L'ecocardiogramma con Doppler è sempre l'esame principale della diagnostica: nei casi di endocardite infettiva può evidenziare il grado di insufficienza valvolare, rottura-prolasso di cuspidi e presenza di vegetazioni; nei casi in cui la IAo è provocata dalla dissezione aortica coesistono tutti i segni della malattia principale.

L'aortografia completa la diagnosi, ma non è indispensabile se la

patologia non interessa l'aorta ascendente.

L'indicazione all'intervento di sostituzione valvolare aortica è dettato dall'eziologia e dal quadro emodinamico che non raramente richiede un intervento di urgenza o di emergenza.

Nella maggioranza dei casi, l'intervento correttivo consiste nella sostituzione della valvola aortica con una protesi valvolare meccanica o biologica.

In casi selezionati con dilatazione dell'anello aortico, dilatazione dei seni di Valsalva o aneurisma dell'aorta ascendente si possono eseguire interventi di riparazione valvolare con plastiche subcommissurali e correzione delle cuspidi prolassanti/retrate, più o meno associate alla sostituzione dell'aorta ascendente e al reimpianto degli ostii coronarici (interventi di Yacoub e di David).

La sopravvivenza dopo intervento con funzione ventricolare normale è dell'85% a 5 anni. La presenza di disfunzione ventricolare sinistra influenza negativamente la prognosi.

## Endocardite infettiva

L'endocardite infettiva, prevalentemente batterica, è un problema spesso grave che negli ultimi anni ha avuto un incremento di frequenza nella pratica clinica; attualmente è la quarta causa di infezione mortale negli Stati Uniti.

È un'infezione localizzata sulle valvole cardiache native (endocardite valvolare), sulle protesi (endocardite protesica) o, più raramente, sull'endocardio parietale. Le colonie batteriche possono distruggere i lembi valvolari e le risultanti vegetazioni sono frequentemente emboligene. Nei casi più gravi si ha la formazione di ascessi paranasali che possono provocare blocchi di conduzione o sepsi persistente.

Sono predisposti all'infezione i portatori di valvulopatia anche lieve (valvola aortica bicuspidale, prolasso della mitrale), i portatori di protesi valvolare, elettrocateri e i tossicodipendenti.

La batteriemia, che dà luogo alla colonizzazione, può essere indotta da interventi chirurgici o odontoiatrici eseguiti senza profilassi antibiotica.

L'agente infettante più frequentemente in causa è uno streptococco nelle endocarditi valvolari subacute (*Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis* e altri sono responsabili del 70% dei casi) o uno stafilococco nelle endocarditi valvolari o protesiche acute con decorso fulminante (*Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*).

### Quadro clinico e diagnosi

La diagnosi si basa sulla presenza di febbre, segni sistemici di infezione, con insorgenza o aggravamento di un rigurgito valvolare.

Sono frequenti le complicanze emboliche o microemboliche che possono verificarsi a carico di ogni distretto: encefalo (ictus emorragico), cuore (ischemia/infarto), reni (glomerulo nefrite), retina, cute (lesioni subungueali, palmari), polmoni.

L'ecocardiogramma bidimensionale color-Doppler, oltre a rilevare la comparsa o l'aggravamento dell'insufficienza valvolare, evidenzia spesso la presenza di vegetazioni o di ascessi dell'*anulus*.

Vegetazioni di lunghezza maggiore di 1 cm, specialmente mitraliche sono ad alto rischio di embolizzazione.

## Terapia

La terapia antibiotica mirata per via endovenosa viene impostata in base al risultato di almeno 3 emocolture positive. In caso di emocolture negative (5% dei casi), si inizia un trattamento ad ampio spettro. Il trattamento medico ha permesso di ridurre la mortalità al 30% e il 20-25% dei pazienti necessita di una terapia chirurgica.

In fase attiva in genere si preferisce non intervenire chirurgicamente, ma viene posta indicazione a intervento chirurgico urgente se:

- la sepsi non è controllata rapidamente (entro 10 giorni) dal trattamento antibiotico;
- compaiono segni di scompenso cardiaco;
- si verificano embolie e in presenza di vegetazioni mobili > 1 cm.

In questi casi il rischio operatorio è più elevato e le recidive di endocardite su protesi aumentate.

In assenza di alcuna di queste tre condizioni, l'indicazione chirurgica, raggiunto il controllo dell'infezione dopo 4-6 settimane di antibiotico-terapia, segue i criteri di terapia delle valvulopatie acquisite ([Tab. 53.4](#)).

**Tab. 53.4.** Indicazioni alla chirurgia cardiaca nell'endocardite valvolare (AHA/ACC 2014).

**LB** decisione sul timing ottimale per l'intervento dopo riunione collegiale dell'Heart Valve Team

**LB** intervento urgente (prima del completamento) è raccomandato in pazienti con endocardite infettiva che presentano disfunzione valvolare con segni e sintomi di scompenso cardiaco

**LB** intervento urgente (prima del completamento) è raccomandato in pazienti con endocardite infettiva localizzata alle sezioni sinistre del cuore dovuta a *S. aureus*, agenti micotici o altri organismi resistenti

**LB** intervento urgente (prima del completamento) è raccomandato in pazienti con endocardite infettiva complicata da blocco di conduzione, ascessi anulari o aortici o lesioni deostruenti penetranti

**LB** intervento urgente (prima del completamento) è raccomandato in pazienti con endocardite infettiva con batteriemia persistente o febbre che duri > 5-7 gg. dopo l'inizio di una terapia antimicrobica appropriata

**II** trattamento chirurgico in pazienti con infezioni recidivanti (ricorrenza di batteriemia dopo ciclo antibiotico completo con negativizzazione delle emocolture) è raccomandato quando non è identificabile un'altra fonte di infezione

**Il** intervento urgente (prima del completamento) è ragionevole in pazienti con endocardite infettiva con embolie ricorrenti e vegetazioni persistenti nonostante terapia antibiotica appropriata

**Il** intervento urgente (prima del completamento) è ragionevole in pazienti con endocardite infettiva su valvola nativa con vegetazioni mobili di grandezza > 10 mm (con o senza evidenza di embolizzazione)

*Homografts* e protesi *stentless*, per la superiore resistenza alle infezioni sono da preferire per la chirurgia aortica. La chirurgia mitralica dovrebbe essere il più possibile orientata alle tecniche riparative (rimozione del tessuto infetto alla base delle vegetazioni e riparazione delle perforazioni con patch pericardici).

I risultati chirurgici possono essere particolarmente frustranti nei pazienti tossicodipendenti a causa delle recidive di endocardite su protesi.

## Protesi valvolari cardiache

La sostituzione valvolare presuppone la scelta di una protesi artificiale.

La protesi ottimale dovrebbe:

- non essere ostruttiva né incontinente;
- essere biologicamente inerte;
- non provocare emolisi;
- non essere trombogenica;
- essere di facile impianto e avere lunga durata.

Le protesi oggi disponibili posseggono in parte queste caratteristiche, pur con molte limitazioni.

Esistono essenzialmente due tipi di protesi valvolari: meccaniche e biologiche. Entrambe hanno un anello di impianto costituito da materiale sintetico (dacron) che consenta l'applicazione delle suture. Attualmente sono disponibili tre tipi di **protesi biologiche**.

Le **bioprotesi stented** (cioè con uno stent rigido di materiale plastico/metallo) porcine (Fig. 53.4) o di pericardio bovino (Fig. 53.5) sono le più utilizzate. La bassa trombogenicità consente di evitare una terapia anticoagulante postoperatoria, riducendo l'incidenza di complicanze trombo/embolico/emorragiche a lungo termine.



**Fig. 53.4.** Protesi valvolare aortica biologica porcina stented.

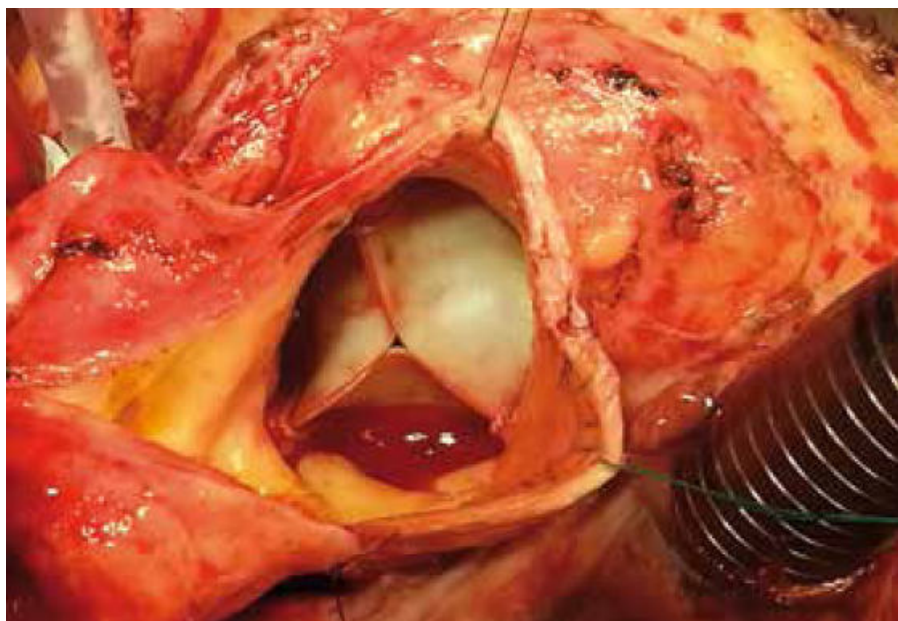


**Fig. 53.5.** Protesi valvolare aortica biologica stented in pericardio bovino.

Purtroppo il trattamento con glutaraldeide per la soppressione dell'antigenicità provoca la parziale distruzione di alcuni costituenti biologici della struttura tissutale, con progressiva degenerazione calcifica. Il fenomeno degenerativo è più evidente nei pazienti giovani, con metabolismo calcico molto più attivo.

Le protesi stented porcine hanno una maggiore incidenza di degenerazione strutturale (calcificazioni o rottura dei lembi), con necessità di reintervento nel 40% dei casi a 10 anni. Le protesi pericardiche stented hanno un'incidenza di degenerazione inferiore con durata media di 15 anni senza necessità di reintervento nell'85% dei pazienti a 10 anni.

Le **bioprotesi stentless** (cioè senza stent rigido) porcine o di pericardio bovino (Fig. 53.6) sono caratterizzate da migliori gradienti valvolari. La durata a lungo termine è ancora oggetto di studio, anche se la degenerazione calcifica è un problema ancora irrisolto.



**Fig. 53.6.** Protesi valvolare aortica biologica stentless in pericardio bovino.

Gli **homografts**, soprattutto aortici, prelevati da cadavere donatore e criopreservati in banche di tessuti, sono utilizzati in interventi particolari, soprattutto in pazienti giovani con grave endocardite e distruzione anulare da ascessi o nell'intervento di Ross in posizione



polmonare. La durata, se impiantato correttamente, è superiore a una bioprotesi pericardica, ma il loro utilizzo è fortemente limitato dalla ridotta disponibilità e dalla difficoltà nella tecnica di impianto.

Tra le **protesi meccaniche** (Fig. 53.7), le più usate sono le protesi a disco oscillante costituite da un anello metallico ricoperto di teflon, all'interno del quale basculano due emidischi oscillanti a cerniera centrale in carbonio pirolitico oppure, nei modelli meno recenti, un solo disco di carbonio pirolitico, trattenuto da un sistema meccanico. L'ostacolo al flusso è minimo, anche nelle valvole di piccole dimensioni.



**Fig. 53.7.** Protesi valvolare meccanica mitralica (St. Jude).

Pur avendo caratteristiche di durata e una facilità di impianto superiore alle bioprotesi, necessitano tuttavia di un trattamento anticoagulante e l'incidenza di episodi trombo-embolico-emorragici correlati varia fra il 5-10% per paziente/anno con una mortalità di 0,5% all'anno.

I portatori di protesi meccanica devono mantenere un valore di INR compreso fra 2,5-3,5.

La trombosi protesica acuta è un evento raro (2% dei casi a 10 anni) e spesso collegato a una terapia anticoagulante non corretta. L'espanto e la sostituzione della protesi sono quasi sempre necessari.

L'età del paziente, l'aspettativa di vita e la possibilità di gestire correttamente la terapia anticoagulante sono i principali elementi per la scelta del tipo di protesi da impiantare.

Attualmente l'impianto di bioprotesi aortica è indicato nei pazienti

con età > 65 anni, ma, valutando la possibilità di un reintervento, anche a età inferiore. Per età compresa fra i 40-60 anni è indicata una protesi meccanica, ma molti pazienti di questo gruppo preferiscono affrontare il rischio legato al reintervento (1% di mortalità in più rispetto a un primo intervento) rispetto a quelli della terapia anticoagulante.

Per giovani donne in età fertile con desiderio di maternità possono essere utilizzate protesi biologiche, a dispetto della durata e della necessità di un reintervento, per ridurre le complicanze dell'anticoagulazione durante la gravidanza.

Nei pazienti di età inferiore a 40 anni o nei casi con insufficienza renale cronica, le bioprotesi, soprattutto porcine, sono soggette a una maggiore e più rapida degenerazione calcifica (Fig. 53.8).



**Fig. 53.8.** Protesi biologica aortica pericardica con degenerazione calcifica e rottura commissurale.

Per la più rapida degenerazione delle bioprotesi mitraliche e per la frequente coesistenza di fibrillazione atriale con indicazione a terapia anticoagulante, le protesi meccaniche sono maggiormente impiegate nella chirurgia sostitutiva della mitrale.

Pazienti con specifiche controindicazioni alla terapia anticoagulante sono candidati all'impianto di bioprotesi. Nei pazienti sottoposti a interventi valvolari complessi (mitro-aortici) o a interventi di rivascularizzazione associata, si dovrebbero impiantare protesi

meccaniche, per l'elevato rischio di mortalità associato al reintervento.

### **Lecture suggerite**

Carpentier A. Cardiac valve surgery: the "French correction". J Thorac Cardiovasc Surg 1983;86:323-37.

Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. Cardiac surgery. 2nd ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 1993.

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63(22):2438-2488.

# Cardiopatía ischemica

C. Muneretto, A. Repossini, L. Giroletti, L. Di Bacco

Con il termine di “cardiopatía ischemica” si raggruppano condizioni patologiche eterogenee aventi come comune denominatore l’alterazione dell’equilibrio fisiologico tra domanda e apporto di ossigeno (e sostanze nutritizie). La domanda dipende dalle richieste metaboliche del miocardio, mentre l’apporto ematico viene garantito dal flusso coronarico, quest’ultimo modulato da sistemi di regolazione intrinseci o estrinseci.

Attualmente la cardiopatía ischemica rappresenta uno dei problemi più rilevanti di sanità pubblica a livello mondiale, con prevalenza del 4-5% e incidenza annua di nuovi casi pari a 6,1‰ negli uomini e 1,6‰ all’anno nelle donne. La cardiopatía ischemica è tra le prime cause di morte nella popolazione occidentale, nonché tra le principali cause di ricoveri ospedalieri nei paesi a elevato livello socioeconomico, con notevole impatto in termini di risorse investite nella cura e nella gestione di questi pazienti.

Ai giorni nostri le moderne strategie terapeutiche della cardiopatía ischemica comprendono la terapia medica, le tecniche di rivascularizzazione miocardica mediante angioplastica coronarica e impianto di stent e, infine, le tecniche di rivascularizzazione chirurgica e trattamento delle complicanze.

La rivascularizzazione chirurgica del miocardio mediante bypass ha rappresentato storicamente il primo tentativo di curare la malattia e rappresenta tutt’ora, insieme con l’angioplastica percutanea, il gold standard nel trattamento di pazienti con cardiopatía ischemica e significativa coronaropatia ostruttiva. Dal primo intervento sperimentale di bypass aortocoronarico a opera di Alexis Carrel nel 1902, l’evoluzione delle tecniche di rivascularizzazione chirurgica e di angioplastica coronarica è stata continua, permettendo di migliorare

significativamente i risultati clinici a breve e lungo termine per ciò che concerne stato funzionale, qualità di vita, sopravvivenza. In particolare, per il bypass aortocoronarico, l'introduzione e l'uso estensivo di condotti arteriosi in alternativa ai condotti venosi, la rivascularizzazione senza ausilio di circolazione extracorporea e l'approccio mininvasivo hanno consentito un progressivo miglioramento dei risultati tutt'ora in corso.

## Definizione

Si definisce “cardiopatia ischemica” un ampio spettro di quadri patologici a decorso acuto o cronico, aventi come comune denominatore l'alterazione dell'equilibrio tra apporto e richiesta di O<sub>2</sub> da parte del tessuto miocardico.

Vengono raggruppate all'interno della nozione di sindromi coronariche acute:

- l'angina instabile;
- l'infarto miocardico (MI) in assenza di sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI);
- l'infarto miocardico (MI) con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI).

Si considera angina instabile l'angina pectoris (dolore retrosternale di natura costringente) con riscontro di almeno uno dei seguenti segni:

- comparsa di dolore a riposo o per minimi sforzi e durata superiore a 20 minuti se non interrotta da somministrazione di nitrato;
- dolore grave e descritto come di nuova insorgenza (meno di 1 mese);
- dolore ingravescente.

La distinzione tra angina instabile e infarto miocardico si basa sulla presenza in quest'ultimo di necrosi miocitaria testimoniata dalla comparsa nel sangue di marcatori specifici di citolisi (troponina T e I, creatin chinasi-MB). A seconda della localizzazione del processo necrotico, limitato all'endocardio o transmurale, si distingue rispettivamente l'NSTEMI dallo STEMI, quest'ultimo caratterizzato da un sopraslivellamento del tratto ST all'elettrocardiogramma nelle derivazioni che esplorano l'area infartuale.

Con il termine di angina stabile si identifica diversamente una condizione di cronica riduzione dell'apporto di ossigeno al muscolo cardiaco legata a una perfusione inadeguata da parte del circolo coronarico. La sindrome clinica caratteristica è rappresentata in questo caso dalla comparsa di dolore costringente retrosternale indotto da sforzo con caratteristiche di riproducibilità e stabilità, che

regredisce entro pochi minuti con il riposo o l'assunzione di NTG.

## Eziopatogenesi

L'aterosclerosi coronarica rappresenta il fattore eziologico principale della cardiopatia ischemica.

Il processo di formazione della placca ateromasica a livello del vaso coronarico con riduzione del lume evolve con caratteristiche di cronicità e precede spesso di molti anni l'insorgenza dei sintomi e il danno miocardico permanente.

La manifestazione clinica di angina stabile in soggetti con ateromasia coronarica e stenosi del lume vascolare è successiva a un aumento del fabbisogno miocardico di O<sub>2</sub> legato per lo più a rilascio di noradrenalina in risposta a condizioni di stress o sforzo fisico in un soggetto con apporto di O<sub>2</sub> costante e spesso limitato. In altri casi è invece legata a riduzioni transitorie dell'apporto di O<sub>2</sub> come conseguenza di vasocostrizione coronarica (stenosi dinamica). In questa seconda circostanza, la presenza di una stenosi organica consente a leucociti e piastrine in loco di elaborare sostanze vasocostrittrici quali serotonina e trombassano A<sub>2</sub> che, contemporaneamente alla riduzione di sostanze vasodilatatrici da danno endoteliale, sono responsabili della modificazione del tono della muscolatura liscia attorno alla stenosi con conseguente ostruzione dinamica.

La placca ateromasica rappresenta nella maggioranza dei casi il substrato su cui si instaura un evento acuto responsabile di sindrome coronarica acuta (SCA).

Nel processo fisiopatologico alla base di una SCA, si distinguono: embolia; attivazione e aggregazione piastrinica e occlusione vascolare; trombosi da attivazione del processo di emostasi secondaria; vasocostrizione coronarica; ostruzione meccanica progressiva; angina instabile secondaria.

■ **Embolia:** una placca stabile, soprattutto se di recente formazione, esposta al flusso viene interessata da processi di fissurazione con conseguente distacco di materiale e occlusione di rami distali.

■ **Attivazione e aggregazione piastrinica e occlusione vascolare:** le piastrine hanno un ruolo di prim'ordine nella trasformazione di una placca aterosclerotica stabile in una lesione instabile. L'esposizione della membrana basale a seguito del danno endoteliale al circolo favorisce l'adesione piastrinica mediata dal fattore di von Willebrand e dal recettore piastrinico GP Ib, a cui segue l'attivazione delle stesse con modificazioni nella forma (da discoidale liscia a spiculata),

rilascio di mediatori chemiotattici e proaggreganti (trombossano A2, serotonina ecc.), incremento dell'espressione di recettori GP IIb/IIIa che consentono il legame con il fibrinogeno. Il risultato finale è la formazione di un tappo piastrinico occludente.

■ **Trombosi da attivazione del processo di emostasi secondaria:** la cascata della coagulazione, che si innesca a seguito della formazione del tappo piastrinico e del danno endoteliale, si conclude con l'attivazione finale della trombina e conversione a opera della stessa del fibrinogeno in fibrina.

■ **Vasocostrizione coronarica:** vi sono tre diverse situazioni in cui è identificato il processo di ostruzione dinamica delle coronarie: angina variante di Prinzmetal con intenso vasospasmo focale, angina microcircolatoria da costrizione dei vasi intramurali di resistenza, vasocostrizione come diretta conseguenza degli stimoli citochinici legati al processo infiammatorio in sede di lesione. Quest'ultima è senza dubbio la forma più frequente che peggiora il restringimento organico del lume.

■ **Ostruzione meccanica progressiva:** in questo caso si fa riferimento a un restringimento del lume che si associa soprattutto alle restenosi dopo PTCA senza stent medicato. La causa è dimostrata da studi angiografici e anatomo-patologici nella proliferazione cellulare non regolata.

■ **Angina instabile:** secondaria a squilibrio tra richiesta e apporto di O<sub>2</sub>.

Fin qui è stata trattata la più comune causa di cardiopatia ischemica e SCA, di seguito verranno elencati i fattori eziologici meno frequenti alla base della patologia:

- arteriti nel contesto di connettivopatie sistemiche quali il LES, la panarterite nodosa, la spondilite anchilosante, l'artrite reumatoide ecc.;
- trauma coronarico: lacerazione, iatrogeno, da radiazioni;
- ispessimento coronarico parietale nel contesto di malattie metaboliche: mucopolisaccaridosi, amiloidosi, omocistinuria ecc.;
- spasmo coronarico: angina di Prinzmetal, da dissezione aortica, da dissecazione di una coronaria;
- embolia secondaria a endocardite infettiva, protesi valvolari, trombi murali in atrio sinistro, ventricolo sinistro o vene polmonari, mixoma cardiaco ecc.;
- anomalie congenite;
- inadeguato apporto rispetto alla richiesta di O<sub>2</sub>: stenosi-insufficienza aortica, avvelenamento da CO, ipertiroidismo,

ipotensione prolungata ecc.;

- trombosi coronarica in corso di malattie ematologiche, trombocitosi, policitemia vera, CID ecc.;
- da abuso di sostanze eccitanti: cocaina.

Lo sviluppo di ischemia acuta e cronica a carico del miocardio può causare un significativo cambiamento della geometria ventricolare sinistra, associato a variazione degli spessori di parete e incremento dei volumi telesistolici e telediastolici. Questo processo è noto come *remodeling* ventricolare sinistro ed è generalmente associato alla comparsa di aree di ipoacinesia o discinesia e alla comparsa di insufficienza mitralica secondaria a *tenting* dei lembi valvolari da parte dei muscoli papillari, a loro volta dislocati a causa delle variazioni della geometria del ventricolo sinistro.

Il rimodellamento interessa altresì la parte vitale del miocardio, che va incontro a ipertrofia e dilatazione compensatoria: si tratta di modifiche che entro certi limiti consentono di mantenere su livelli accettabili la gittata sistolica, ma che al di là dei meccanismi di compenso determinano aumento della tensione parietale, aumento del fabbisogno di ossigeno non adeguatamente supportato dal circolo coronarico patologico, ulteriore ischemia e scadimento della funzione di pompa cardiaca.

## Complicanze

Le complicanze della cardiopatia ischemica possono essere distinte in acute e croniche.

Le complicanze acute comprendono:

- complicanze meccaniche (disfunzione/rottura di muscolo papillare con insufficienza mitralica acuta, rottura di setto interventricolare e rottura della parete libera del ventricolo sinistro);
- complicanze aritmiche (tachicardia/fibrillazione ventricolare).

Le complicanze croniche sono rappresentate dagli esiti di MI e dalle conseguenze dell'ischemia cronica condizionanti diversi gradi di fibrosi miocardica.

Tra le complicanze croniche in ordine di frequenza si annoverano il *remodeling* ventricolare sinistro, le aritmie ventricolari, l'insufficienza mitralica a eziologia ischemica, la disfunzione ventricolare sinistra eventualmente associata a insufficienza cardiaca, l'aneurisma ventricolare sinistro.

## Anatomia chirurgica delle coronarie



I vasi coronarici principali decorrono nel tessuto subepicardico lungo i solchi cardiaci e sono rappresentati dall'arteria coronarica destra e dalla sinistra, ambedue originanti a livello del bulbo aortico dai seni di Valsalva destro e sinistro (Fig. 54.1).

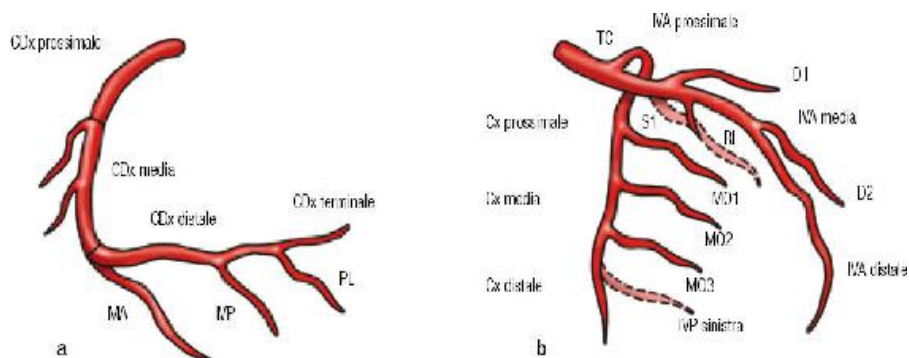


**Fig. 54.1.** Anatomia chirurgica delle coronarie. (a) Arteria coronarica destra; (b) arteria coronarica sinistra. CDx: arteria coronarica destra; Cx: arteria circonflessa; D1/D2: rami diagonali; IVA: arteria interventricolare anteriore; IVP: arteria interventricolare posteriore; MA: ramo per il margine acuto; MO: rami per il margine ottuso; PL: ramo postero-laterale; RI: ramo intermedio; S1: rami settali; TC: tronco comune.

L'arteria coronarica destra (CDx), dopo la sua origine, raggiunge il solco coronarico decorrendo tra il tronco dell'arteria polmonare e l'auricola destra. Quindi circonda il margine destro del cuore portandosi sulla sua faccia diaframmatica dell'organo fino alla *crux cordis*, termine con cui si designa il punto di incontro tra il setto interventricolare e il setto interatriale, disposti longitudinalmente lungo l'asse maggiore del cuore, e il solco atrio-ventricolare disposto lungo il piano trasversale.

Viene distinta per convenzione in:

- CDx prossimale, a monte del primo ramo per il ventricolo destro;
- CDx media, compresa tra l'emergenza del primo ramo ventricolare destro e l'arteria marginale;
- CDx distale, tra l'origine dell'arteria marginale destra e la *crux cordis*;
- CDx terminale, corrispondente alla porzione post-*crux*.

Nell'80-90% dei soggetti a livello della *crux cordis* si trova l'emergenza del più importante ramo terminale della stessa a decorrenza nel solco interventricolare posteriore: l'arteria interventricolare posteriore (IVP), la quale fornisce rami alla faccia posteriore dei ventricoli e al terzo posteriore del setto interventricolare.

Nell'80% dei casi, dall'IVP origina un ramo postero-laterale che è in

grado di sostenere la vascolarizzazione della parete postero inferiore del ventricolo sinistro in caso di occlusione dell'arteria circonflessa sinistra.

L'arteria coronarica destra fornisce rami collaterali per l'atrio destro e il ventricolo destro: tra i primi si ricorda l'arteria per il nodo del seno che trae origine dalla CDx nel 60% dei pazienti, mentre nei restanti casi può derivare dall'arteria circonflessa o da entrambe le arterie coronariche; tra i rami ventricolari si segnala l'arteria marginale destra.

Il tratto iniziale dell'arteria coronarica sinistra, il tronco comune (TC), decorre dopo la sua origine dietro il tronco polmonare dirigendosi in avanti verso il solco interventricolare anteriore. A tale livello si divide in un ramo interventricolare anteriore o discendente anteriore (IVA) e un ramo circonflesso.

L'arteria interventricolare anteriore decorre nell'omonimo solco, circonda l'apice e risale per un breve tratto nel solco interventricolare posteriore; da essa originano rami per il versante anteriore dei due ventricoli e per i due terzi anteriori del setto interventricolare: i rami diagonali e i rami settali o perforanti. I primi vascolarizzano la parte laterale del ventricolo sinistro e il muscolo papillare antero-mediale; i secondi forniscono l'apporto ematico ai due terzi anteriori del setto interventricolare, il nodo atrio-ventricolare e il fascio atrio-ventricolare.

Il ramo circonflesso (Cx) si porta nel solco atrio-ventricolare di sinistra, in rapporto con la vena cardiaca magna. Da esso emergono i rami per l'atrio sinistro, la base del ventricolo sinistro e i rami marginali per il margine ottuso.

In un terzo dei soggetti, dal tronco comune dell'arteria coronarica di sinistra emerge un terzo ramo, il ramo intermedio, che si comporta funzionalmente in modo analogo a un ramo diagonale o marginale, vascolarizzando rispettivamente la parete laterale anteriore o media del ventricolo sinistro.

Si definisce circolo coronarico a dominanza destra quando l'IVP origina dalla CDx (85% dei casi), oppure a dominanza sinistra quando deriva dalla Cx.

Se dal punto di vista anatomico si riconoscono due arterie coronariche, la destra e la sinistra, dal punto di vista clinico e funzionale la coronaria sinistra viene divisa in arteria discendente anteriore e arteria circonflessa, che insieme alla coronaria destra fanno considerare nel numero di 3 i principali vasi coronarici. Pertanto la patologia coronarica aterosclerotica viene oggi normalmente considerata monovasale se colpisce solo un ramo coronarico principale, oppure conseguentemente bivasale o trivasale.

Sintomo cardine della cardiopatia ischemica è il dolore anginoso, dove il termine angina deriva dal termine *anghus* del primitivo linguaggio indio-occidentale precursore del latino. Il termine *anghus* era usato per indicare un qualcosa di angusto, costringitivo, che generava una sensazione di paura. Nulla meglio di questo termine può descrivere le caratteristiche del dolore anginoso che unisce caratteristiche del dolore profondo, costringitivo con sensazioni di angoscia e morte imminente. Il dolore può insorgere a riposo o durante sforzo fisico e ha durata variabile. Sono frequenti fenomeni di metaestesia con irradiazione del dolore verso il giugulo e la mandibola e verso il lato ulnare dell'arto superiore sinistro. Una possibile alternativa alla localizzazione retrosternale del dolore è la sede epigastrica, condizione che spesso è responsabile di errori e ritardi diagnostici. Nausea, vomito, senso di debolezza, palpitazioni, vertigini e sudorazione fredda sono frequenti sintomi d'accompagnamento, in particolare in pazienti con infarto miocardico, presumibilmente a causa dell'attivazione di riflessi parasimpatici.

L'approccio diagnostico al paziente con cardiopatia ischemica include:

- un esame obiettivo con eventuale riscontro di aritmie, tachicardia, soffi cardiaci a eziologia valvolare mitralica, semeiotica tipica per scompenso acuto e cronico;
- le indagini di laboratorio, che prevedono il dosaggio seriato di proteine cardiache rilasciate dalla cellula necrotica e, pertanto, risultano fondamentali per la distinzione tra infarto e ischemia. Tali marker includono le troponine cardiache T e I, parametri sensibili e specifici, e le CK-MB (creatinchinasi, isoenzima cardiaco) che tuttavia sono dotate di minor specificità e sensibilità essendo presenti in quota minore anche in altri tessuti;
- l'elettrocardiogramma: per evidenziare alterazioni acute e croniche della ripolarizzazione ventricolare (del tratto ST e dell'onda T) e la presenza di onde di necrosi (onde Q);
- il test da sforzo al cicloergometro, che valuta alterazioni elettrocardiografiche e insorgenza di sintomi durante l'esercizio fisico;
- l'ecocardiografia transtoracica, che consente una valutazione morfologica del cuore e una stima della sua contrattilità globale e regionale;
- l'ecostress o eco da sforzo, che abbina i vantaggi dello studio morfologico alla possibilità di porre il cuore in una condizione di stress indotto da esercizio o farmacologico, evidenziando eventuali aree di ipocinesia o discinesia, sinonimo di ischemia inducibile;

- la coronarografia, ovvero l'iniezione di mezzo di contrasto negli osti coronarici previo accesso arterioso radiale o femorale, che consente una valutazione morfologica delle coronarie e della presenza e severità delle stenosi coronariche;
- la FFR (Fractional Flow Reserve), che misura le differenze di pressione attraverso la stenosi coronarica e fornisce una valutazione funzionale del flusso coronarico determinando la riduzione percentuale del flusso a valle della stenosi;
- TC coronarica: la tomografia computerizzata *multislices* è una tecnica emergente per la valutazione non invasiva della patologia coronarica che, utilizzando una tomografia assiale rotazionale ad alta velocità di scansione, è in grado di fornire indagini dettagliate con mezzo di contrasto dell'anatomia coronarica;
- la tomoscintigrafia miocardica di perfusione (SPECT), che consiste nella somministrazione per via endovenosa di radiofarmaco normalmente captato dai cardiomiociti. La metodica è utilizzata per valutare l'esistenza e/o l'estensione di un difetto di perfusione miocardico a riposo o in condizioni di stress farmacologico.

## Rivascolarizzazione chirurgica del miocardio

### Indicazioni al trattamento interventistico della cardiopatia ischemica

Le tecniche di rivascolarizzazione miocardica rappresentano un punto fermo nel trattamento dei pazienti con sindromi coronariche da più di mezzo secolo e il bypass chirurgico (Coronary Artery Bypass Grafting, CABG) e l'angioplastica percutanea (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) ne rappresentano gli strumenti chiave.

Il primo intervento di bypass coronarico portato a termine è attribuibile a Goetz e risale al 1960; in quell'occasione, si utilizzò un condotto metallico per collegare l'arteria mammaria destra alla coronaria destra. Nel 1964, il chirurgo russo Kolessov eseguì con buon esito la prima anastomosi tra l'arteria mammaria interna e il vaso coronarico, mentre il primo intervento di bypass aortocoronarico fu eseguito nel 1967 dal cardiocirurgo argentino Renè Gerònimo Favaloro, che alla Cleveland Clinic utilizzò la vena grande safena come ponte (bypass) tra l'aorta ascendente e la coronaria a valle della stenosi. Gli studi successivi su una casistica sempre più ampia di pazienti hanno dimostrato il successo di questa tecnica e hanno aperto la strada all'era della moderna chirurgia coronarica.

Nel corso degli anni, entrambe le metodiche sopra citate sono state oggetto di numerose migliorie sul piano tecnico, tra cui l'utilizzo dei condotti arteriosi nei bypass o di stent medicati (a rilascio di farmaci

citostatici) nella PCI.

Sebbene entrambe le tecniche (bypass aortocoronarico e PCI + stent) garantiscano ottimi risultati, questi ultimi sono conseguenti a un'appropriata selezione dei pazienti, alcuni dei quali possono maggiormente beneficiare del trattamento chirurgico, mentre altri possono essere convenientemente trattati con modalità meno invasiva con il trattamento transcateretere.

La decisione di quali pazienti possono beneficiare del trattamento di rivascularizzazione coronarica e di quale tecnica applicare deve sempre essere discussa da figure esperte, rappresentate da cardiologo, cardiologo interventista e cardiocirurgo in quello che oggi viene definito *Heart Team*. Le attuali indicazioni e linee guida alla rivascularizzazione miocardica scaturiscono da numerosi studi clinici (ASCERT trial, FREEDOM trial, SYNTAX trial), i quali hanno dimostrato la superiorità del bypass aortocoronarico in alcune classi di pazienti e l'equivalenza dell'angioplastica coronarica nelle restanti classi.

Tra gli studi sopra citati, quello che ha guidato la stesura delle più recenti linee guida internazionali per la rivascularizzazione miocardica è senza dubbio il Syntax trial, di cui sono stati pubblicati a 5 anni i risultati in termini di sopravvivenza e libertà da recidiva di infarto miocardico, necessità di rivascularizzazione, insorgenza di stroke, nelle diverse classi di rischio secondo il Syntax score. Esso diviene quindi il parametro chiave per la valutazione della complessità delle lesioni coronariche, su cui si basa la scelta di indirizzare un paziente verso il trattamento chirurgico e il trattamento transcateretere. Il Syntax score valuta il numero dei vasi patologici, la localizzazione prossimale o distale o in corrispondenza di una biforcazione delle stenosi, la presenza di calcificazioni o altre caratteristiche che influenzano negativamente l'efficacia del trattamento transcateretere. In base a queste caratteristiche, ogni paziente avrà un Syntax score che potrà appartenere a tre profili di rischio:

- basso (score < 22);
- intermedio (score 23-32);
- alto ( $\geq 33$ ).

Pazienti con Syntax score ad alto rischio sono oggi candidati elettivi a bypass coronarico, mentre pazienti con score a basso rischio sono considerati candidati elettivi al trattamento transcateretere. I pazienti con Syntax score intermedio sono prevalentemente considerati per trattamento transcateretere se mono- o bivasali, o per trattamento chirurgico se trivasali.

La [Tabella 54.1](#) riassume le linee guida europee per la

**Tab. 54.1.** Linee guida ESC/EACTS 2014 alla rivascolarizzazione miocardica.

|                                                                   | CABG   |   | PCI    |   |
|-------------------------------------------------------------------|--------|---|--------|---|
|                                                                   | Classe |   | Classe |   |
| Malattia mono- o bivasale in assenza di stenosi di IVA prossimale | IIb    | C | I      | C |
| Malattia monovasale con stenosi di IVA prossimale                 | I      | A | I      | A |
| Malattia bivasale con stenosi di IVA prossimale                   | I      | B | I      | C |
| Malattia del TC con Syntax score $\leq 22$                        | I      | B | I      | B |
| Malattia del TC con Syntax score 23-32                            | I      | B | IIa    | B |
| Malattia del TC con Syntax score $> 32$                           | I      | B | III    | B |
| Malattia trivasale con Syntax score $\leq 22$                     | I      | A | I      | B |
| Malattia trivasale con Syntax score 23-32                         | I      | A | III    | B |
| Malattia trivasale con Syntax score $> 32$                        | I      | A | III    | B |

CABG: Coronary Artery Bypass Grafting; IVA: arteria interventricolare anteriore; PCI: Percutaneous Coronary Intervention; TC: tronco comune coronaria sinistra.

## Tecnica chirurgica di rivascolarizzazione miocardica

La rivascolarizzazione chirurgica del miocardio si basa sull'utilizzo di condotti (*grafts*) arteriosi o venosi anastomizzati a valle della lesione coronarica e connessi prossimalmente alla circolazione sistemica, in modo da ripristinare a valle della stenosi coronarica un normale flusso ematico.

### Arteria mammaria interna

#### *Cenni di anatomia*

L'arteria mammaria interna (AMI) rappresenta il graft arterioso di prima scelta nel bypass aortocoronarico, poiché la sua localizzazione anatomica consente un facile prelievo e il suo utilizzo come graft *in situ*, ovvero mantenendo la sua normale origine dall'arteria succlavia. L'arteria mammaria presenta inoltre un calibro e un relativo flusso ematico simile a quello delle arterie coronariche.

In aggiunta alle favorevoli caratteristiche anatomiche, l'arteria mammaria presenta favorevoli caratteristiche funzionali, che ne

rafforzano l'uso come graft di prima scelta. L'AMI infatti è un'arteria a prevalente componente elastica, estremamente refrattaria a sviluppare patologia aterosclerotica degenerativa, probabilmente a causa di mancanza di fenestrazioni nella lamina elastica interna, che riducono fenomeni di migrazione cellulare e iperplasia intimale.

L'endotelio dell'AMI è inoltre dotato di caratteristiche peculiari tra le quali spicca la capacità di produrre sostanze ad azione vasodilatatrice quali ossido nitrico (NO) e prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), attraverso le quali il graft sembrerebbe possedere capacità di adattamento funzionale (riserva funzionale) simili a quelle del circolo coronarico nativo. La secrezione endogena di sostanze vasodilatatrici ha presumibilmente anche un effetto *downstream* sul circolo coronarico, come dimostra l'osservazione comune che il vaso coronarico bersaglio appare relativamente protetto dalla degenerazione aterosclerotica distalmente all'anastomosi. Infine l'arteria mammaria interna mostra una notevole capacità di rimodellamento nel tempo adattandosi alle richieste di flusso da parte del miocardio.

Per queste sue proprietà funzionali, il tasso di pervietà dell'arteria mammaria riportato a 10 anni si attesta al 95% e a 15 anni all'88% e tali risultati a distanza giustificano il suo utilizzo come condotto di prima scelta nella rivascularizzazione miocardica.

## ***Tecnica di prelievo***

L'arteria mammaria può essere prelevata mediante tecnica pedunculata o scheletrizzata.

Nel primo caso, viene isolato e prelevato il peduncolo vascolare comprendente l'AMI, le vene satelliti e parte del tessuto connettivale circostante.

Nel prelievo scheletrizzato, invece, solo l'arteria mammaria viene mobilizzata e prelevata attraverso la divisione dei rami collaterali, mentre il plesso venoso toracico interno rimane intatto.

La tecnica di prelievo pedunculato consente di ottenere un condotto di buona qualità, riducendo la manipolazione diretta della parete arteriosa; tuttavia essendo un approccio fortemente demolitivo, è altresì gravato da aumentato rischio di complicanze sternali, tra cui l'ischemia a causa di una riduzione significativa del flusso ematico, ritardi nella cicatrizzazione per la completa devascularizzazione dello sterno, in particolare nei casi di prelievo bilaterale, e deiscenza di ferita postoperatoria.

Una riduzione di tale rischio è stata descritta invece per il prelievo scheletrizzato, soprattutto se si prende in considerazione il gruppo dei pazienti diabetici. La tecnica è senza dubbio più complessa e richiede maggiori abilità tecniche. Nonostante sia stato sollevato il dubbio di un possibile danno da eccessiva manipolazione del condotto, studi in merito hanno dimostrato come non vi siano differenze tra le due metodiche di prelievo né per quanto concerne l'integrità della parete endoteliale né per quanto concerne la vasoreattività dipendente da stimoli citochinici o neurogeni.

## **Arteria radiale**

### ***Cenni di anatomia***

L'arteria radiale rappresenta un graft arterioso di secondo livello nella rivascolarizzazione miocardica mediante bypass aortocoronarico e viene utilizzato in associazione a una o entrambe le arterie mammarie nella strategia di rivascolarizzazione totalmente arteriosa.

Anatomicamente, l'arteria radiale decorre a livello dell'avambraccio tra il margine mediale del muscolo brachioradiale e il muscolo pronatore rotondo in alto e il muscolo flessore radiale del carpo in basso, fino al processo stiloideo del radio. A livello del palmo della mano si anastomizza con i rami profondi e superficiali dell'arteria ulnare per formare l'arcata palmare superficiale e profonda. L'integrità di questa struttura vascolare è fondamentale per poter procedere al prelievo dell'arteria radiale evitando il rischio di danno ischemico della mano omolaterale.

Diversamente da quanto descritto per l'arteria mammaria interna, l'arteria radiale possiede una lamina elastica interna fenestrata e un'elevata concentrazione di cellule muscolari lisce a livello della tonaca media, caratteristiche che la rendono più suscettibile a fenomeni di vasospasmo e degenerazione ateromassica.

Nonostante ciò, l'arteria radiale è altamente responsiva a un'ampia varietà di stimoli vasodilatatori, inclusi i farmaci calcio-antagonisti, la papaverina, i nitrati, il milrinone in grado di inibire lo spasmo reversibile del condotto dopo il prelievo e garantire una buona pervietà del graft dopo l'innesto. Tali caratteristiche giustificano un tasso di pervietà riportato a 5 anni tra l'83 e il 95%. È stata inoltre dimostrata una diretta correlazione tra l'occlusione del graft e l'entità della stenosi coronarica target, con un più basso tasso di occlusione per stenosi coronariche superiori al 90%, circa il 5,9%, *versus* stenosi coronariche dal 70 all'89%, circa l'11,8%.

### ***Tecnica di prelievo***

Il prelievo dell'arteria radiale viene effettuato preferibilmente sull'arto definito "non dominante", previa esecuzione del test di Allen per valutare l'efficienza dei circoli collaterali dell'arcata palmare e saturimetria transdermica.

L'arteria radiale viene prelevata come condotto pedunculato (arteria radiale + vene satelliti) e le tecniche di prelievo si distinguono in approccio open ed endoscopico; essa verrà utilizzata in free graft con anastomosi prossimale sull'arteria mammaria (Y-graft) o aorta ascendente.

Nella metodica open viene praticata un'incisione lungo l'intera superficie volare dell'avambraccio, mentre nella tecnica endoscopica viene eseguita una piccola incisione a livello del polso di dimensioni pari a 2 cm e il prelievo viene completato isolando l'arteria radiale dai tessuti circostanti e dai rami collaterali mediante ausilio di telecamera e strumenti endoscopici fino alla piega del gomito. A questo livello verrà praticata una seconda incisione per permetterne l'estrazione e il suo





**Fig. 54.2.** Prelievo endoscopico dell'arteria radiale.

### **Condotti arteriosi di terzo livello**

Accanto all'arteria mammaria e all'arteria radiale, vengono classificati come condotti arteriosi di terza scelta:

- l'arteria epiploica;
- l'arteria epigastrica inferiore.

L'uso di questi condotti appare tuttavia limitato a rare condizioni cliniche nelle quali non vi sia possibilità di prelievo di altri graft sia arteriosi sia venosi.

### **Vena safena**

Storicamente la vena grande safena ha rappresentato il condotto più frequentemente utilizzato nella rivascularizzazione chirurgica per la sua facilità di prelievo e la disponibilità di un condotto di notevole lunghezza impiegato nella realizzazione di più graft.

Tuttavia i risultati a distanza in termini di pervietà dei graft si sono dimostrati alquanto deludenti, con tassi di occlusione a 3 mesi pari a circa il 30% e, tasso di pervietà riportato a 10 e 15 anni del 61 e del 32% rispettivamente. Le ragioni sono da riscontrare nelle caratteristiche anatomiche e funzionali della vena che la rendono più suscettibile a fenomeni di degenerazione aterosclerotica quando sottoposta a pressioni sistemiche, come si verifica nel bypass aortocoronarico.

Sebbene, per queste sue caratteristiche, a oggi il suo utilizzo appaia

desueto, il suo impiego nella pratica clinica è tutt'ora diffuso per la minore complessità tecnica nel prelievo e nell'anastomosi. In alcuni casi, inoltre, per molteplici ragioni la disponibilità di condotti arteriosi non è sufficiente all'esecuzione del numero adeguato di bypass aortocoronarici, ragione per cui si fa ricorso all'utilizzo della vena grande safena.

### ***Tecnica di prelievo***

Il prelievo della vena safena può essere effettuato secondo tecnica open, bridge o endoscopica. La tecnica open richiede un'incisione continua con estensione pari alla lunghezza del condotto che si prevede di utilizzare: il vantaggio risiede in una minore manipolazione chirurgica del vaso e minore traumatismo, tuttavia è maggiore il rischio di complicanze a livello della ferita e il dolore nel postoperatorio. La tecnica bridge, al contrario, consiste nell'effettuare una serie di incisioni di estensione limitata intervallate da cute integra lungo il decorso del vaso attraverso le quali provvedere al prelievo. Nella tecnica endoscopica il vaso viene isolato completamente attraverso l'ausilio di telecamera e strumenti endoscopici e vengono effettuate due sole incisioni per l'estrazione del condotto, in modo analogo a quanto descritto per l'arteria radiale.

La vena grande safena sarà quindi utilizzata in free graft e anastomizzata all'aorta ascendente.

### ***Tecnica chirurgica: CABG mediante accesso sternotomico***

L'intervento di bypass coronarico in sternotomia longitudinale mediana può essere effettuato mediante impiego di circolazione extracorporea (CEC) a cuore plegico o battente, o tecnica *off-pump* (OPCAB), senza ausilio di CEC. La scelta del tipo di approccio è guidata dalle caratteristiche del paziente, dalle comorbidità presenti e dall'anatomia dei vasi coronarici da trattare.

Nell'intervento convenzionale in circolazione extracorporea, dopo esecuzione di sternotomia e pericardiotomia longitudinale mediana, si procede ad allestimento della circolazione extracorporea mediante posizionamento di cannula arteriosa e venosa e clampaggio aortico.

L'intervento può essere condotto in normotermia o in ipotermia moderata a 33-34 °C di temperatura esofagea. Dopo clampaggio aortico, si procede ad arresto cardioplegico del cuore in diastole per infusione di soluzione cardioplegica. Il tipo di cardioplegia utilizzata include le soluzioni cristalloidi, la soluzione Custodiol e la cardioplegia ematica.

La cardioplegia può essere somministrata per via anterograda (in aorta ascendente) o retrograda (seno-coronarico). La somministrazione retrograda viene utilizzata in particolare nei pazienti con malattia coronarica diffusa, dove vi è il rischio di diffusione della cardioplegia a "carta geografica" per la presenza di stenosi multiple per garantire un'adeguata protezione miocardica.

L'adeguatezza della protezione miocardica viene valutata intraoperatoriamente monitorando la temperatura del miocardio o il pH.

Ultimato l'allestimento della circolazione extracorporea si ispezionano i vasi coronarici: il sito su cui verrà confezionata l'anastomosi dovrebbe essere scelto in modo tale da essere sufficientemente distale dal livello di ostruzione, ma contemporaneamente in un punto in cui il diametro della coronaria possa garantire un buon flusso a valle.

Si procede quindi ad arteriotomia dell'arteria coronarica (Fig. 54.3) e confezionamento dell'anastomosi.

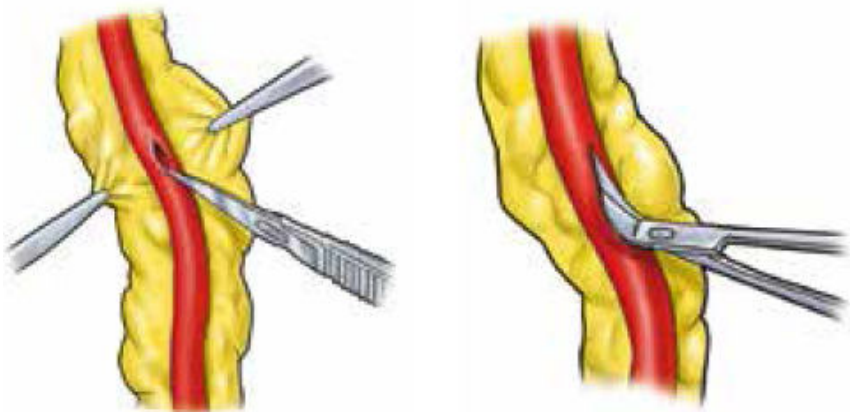


**Fig. 54.3.** Arteriotomia dell'arteria coronarica.

L'anastomosi tra la coronaria nativa e il graft può essere di tipo latero-terminale (Fig. 54.4) o latero-laterale (in caso di anastomosi sequenziali, Fig. 54.5) e viene eseguita mediante tecnica a "paracadute". Il migliore risultato si ottiene con l'apposizione quanto più precisa dell'endotelio dei due vasi e la minore resistenza al flusso; la parete del condotto deve essere maneggiata con estrema cura per evitare lesioni che possano poi comportare complicanze trombotiche.

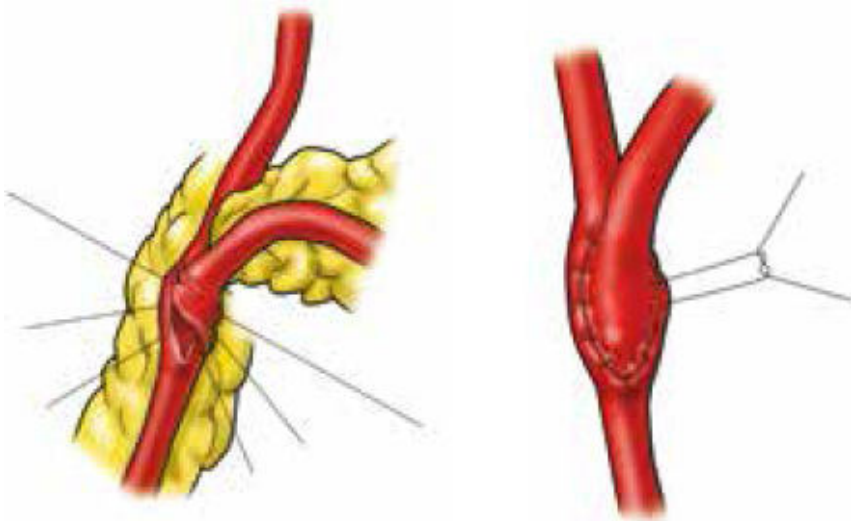


**Fig. 54.4.** Anastomosi termino-laterale.

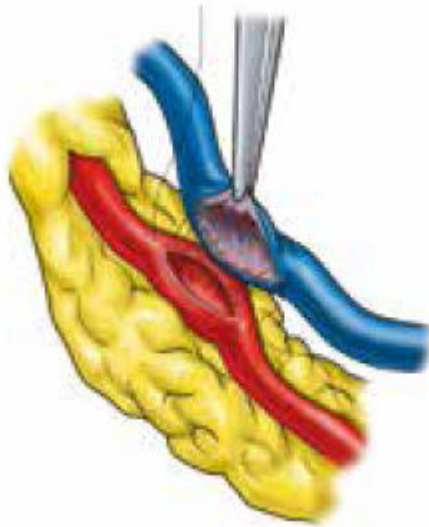


**Fig. 54.5.** Anastomosi sequenziale latero-laterale.

Ultimo punto della rivascolarizzazione chirurgica riguarda il confezionamento dell'anastomosi prossimale del free graft in vena safena o arteria radiale. L'anastomosi può essere ultimata durante il clampaggio dell'aorta ascendente prima o dopo l'anastomosi distale, oppure eseguita in fase successiva al declampaggio aortico mediante clampaggio parziale tangenziale dell'aorta ascendente.

Nel contesto di una rivascolarizzazione miocardica con utilizzo esclusivo di condotti arteriosi (arterie mammarie e arteria radiale), il condotto free graft viene spesso anastomizzato a livello prossimale all'arteria mammaria (generalmente sinistra), anziché all'aorta ascendente, consentendo la realizzazione di graft compositi (Y-graft) (Fig. 54.6). Il confezionamento delle anastomosi, di natura termino-laterale, precede l'allestimento della circolazione extracorporea, quindi i graft vengono mantenuti perfusi fino allo step centrale dell'intervento.

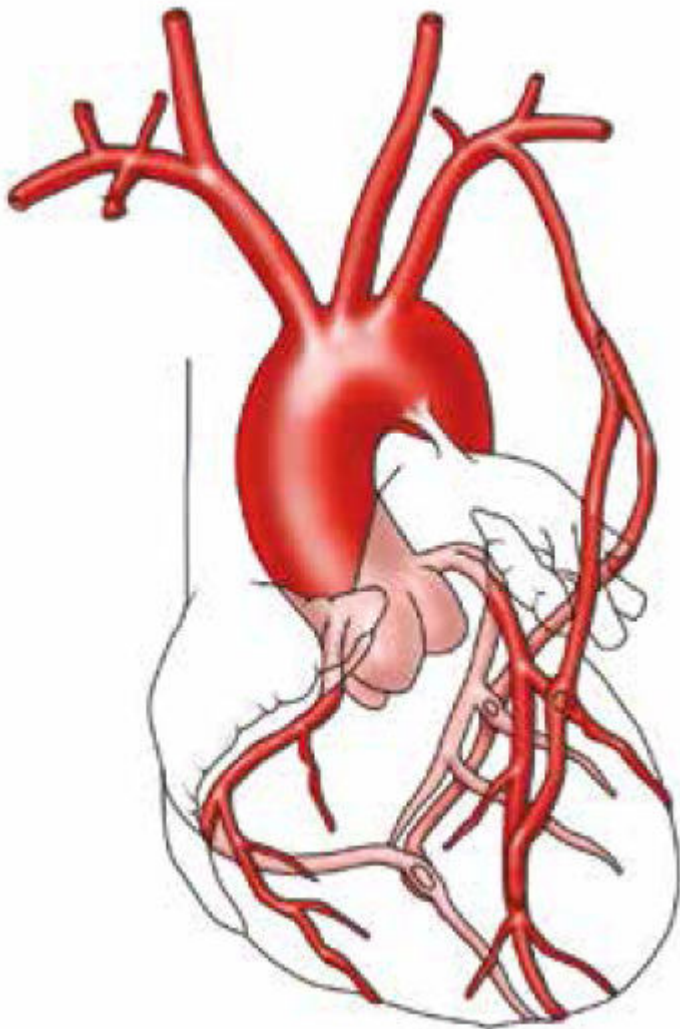


**Fig. 54.6.** Rappresentazione schematica di graft composti (Y-graft).

Questa tecnica presenta il vantaggio teorico di sottoporre il condotto free graft a una pressione arteriosa più vicina ai valori fisiologici, soprattutto se comparata ai valori elevati della pressione in aorta ascendente. L'utilizzo di graft composti è inoltre utile nelle condizioni in cui il paziente presenti un'aorta ascendente con estese calcificazioni, in cui la lunghezza dei condotti sia limitata oppure quando vi sia una discrepanza marcata tra spessore di parete dell'aorta e del graft.

Come già accennato, è inoltre possibile eseguire l'intervento di bypass a cuore battente *off-pump* (Off-Pump Coronary Artery Bypass, OPCAB). L'interesse per questa metodica è guidato dalla volontà di ridurre le complicanze legate all'attivazione della cascata infiammatoria durante la circolazione extracorporea, nonché alla manipolazione dell'aorta durante la procedura di cannulazione e clampaggio. I vantaggi emergono in modo particolare in pazienti ad alto rischio chirurgico, con importanti comorbidità ed età avanzata, in quanto si elimina il rischio di fenomeni embolici di derivazione aterosclerotica associati alla cannulazione

aortica, al clampaggio aortico e agli aggregati piastrinici secondari alla circolazione extracorporea.

Nell'OPCAB, dopo sternotomia longitudinale mediana e ispezione del caso coronarico, il sito di anastomosi chirurgica viene stabilizzato con *device* a compressione o a suzione mediante pressione negativa (Fig. 54.7).

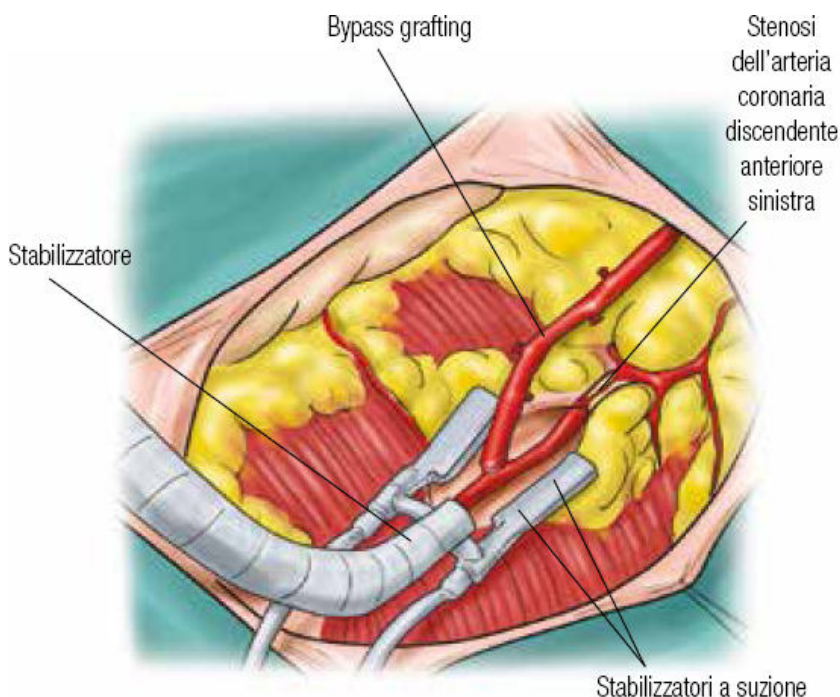


**Fig. 54.7.** OPCAB con ausilio di stabilizzatore coronarico a suzione.

La coronaria viene quindi occlusa a livello prossimale e distale, in modo da garantire una visione congrua all'esecuzione dell'anastomosi: è possibile in caso di sito non esangue procedere a posizionamento di shunt coronarico temporaneo. Dopo un intervallo temporale definito di *preconditioning*, in cui a coronaria occlusa si verifica la stabilità del quadro emodinamico e ECG grafico in assenza di segni di ischemia acuta, si procede quindi con esecuzione delle anastomosi in modo analogo a quanto descritto per il bypass in CEC.

## Approccio mininvasivo alla rivascolarizzazione chirurgica e rivascolarizzazione ibrida

La terapia chirurgica della cardiopatia ischemica rappresenta in molteplici casi l'opzione terapeutica ottimale; essa tuttavia presenta alcuni svantaggi legata all'invasività della tecnica stessa: impiego di circolazione extracorporea, cardioplegia, necessità di eseguire una sternotomia, rischio di sanguinamento intra- e postoperatorio, effetti avversi neurologici, infezioni e importanti complicanze a livello

polmonare, soprattutto nei pazienti più anziani o ad alto rischio. Per rispondere quindi alla necessità di ridurre l'invasività e le complicanze perioperatorie della terapia chirurgica, si stanno sviluppando metodiche meno invasive e meno traumatiche, che assicurino però un risultato paragonabile a quello della chirurgia tradizionale e che siano utilizzabili anche in pazienti ad alto rischio. I miglioramenti introdotti riguardano soprattutto l'utilizzo di accessi chirurgici meno invasivi, tra cui la minitoracotomia sinistra, associati alla possibilità di realizzare il bypass senza ausilio di circolazione extracorporea, alla base della tecnica MIDCAB (Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass).

## **MIDCAB**

L'approccio mininvasivo alla rivascolarizzazione miocardica ha come obiettivo l'eliminazione dell'utilizzo del bypass cardiopolmonare e/o della sternotomia mediana, che sono due degli aspetti più invasivi di questo tipo di chirurgia. Il MIDCAB è stato introdotto nel 1990 e identifica una tecnica di prelievo in visione diretta dell'arteria mammaria interna sinistra e rivascolarizzazione dell'arteria interventricolare anteriore, entrambe effettuate in minitoracotomia anteriore sinistra.

Il primo bypass coronarico con procedura mininvasiva fu eseguito in Russia nel 1967 da Kolessov: a lui si deve uno dei primi lavori in cui è riportato l'utilizzo dell'arteria mammaria interna (AMI) come condotto per effettuare il bypass con l'arteria discendente anteriore sinistra (IVA). Il lavoro di Kolessov includeva 6 pazienti sottoposti a un bypass AMI-IVA a cuore battente attraverso una piccola toracotomia anteriore sinistra. Successivamente, con l'introduzione dello stabilizzatore a pressione della parete miocardica, l'esecuzione di suture su cuore battente è diventata molto più semplice.

## ***Tecnica chirurgica***

Il MIDCAB si esegue attraverso una piccola toracotomia anteriore sinistra, a livello del IV o V spazio intercostale.

Il condotto arterioso utilizzato per il confezionamento di bypass coronarico mediante MIDCAB è rappresentato dall'arteria mammaria interna di sinistra.

Per effettuare il prelievo sotto visione diretta di tale vaso è necessario divaricare le coste evitando un'eccessiva retrazione per il rischio di fratture o dislocazioni.

L'arteria mammaria interna è prelevata secondo tecnica scheletrizzata dal quinto spazio intercostale fino alla sua origine dalla succlavia.

Ultimato il prelievo, si procede a pericardiotomia longitudinale e identificazione della coronaria interventricolare anteriore, bersaglio della rivascolarizzazione. Viene quindi occluso il vaso a monte del sito dell'anastomosi (*ischemic preconditioning*) in modo analogo a quanto descritto per il CABG *off-pump*. Dopo un periodo di riperfusione, si procede quindi all'esecuzione dell'anastomosi tra



arteria mammaria interna e IVA. In questa fase, la parete cardiaca può essere stabilizzata mediante l'impiego di uno stabilizzatore a pressione o suzione (Fig. 54.8).

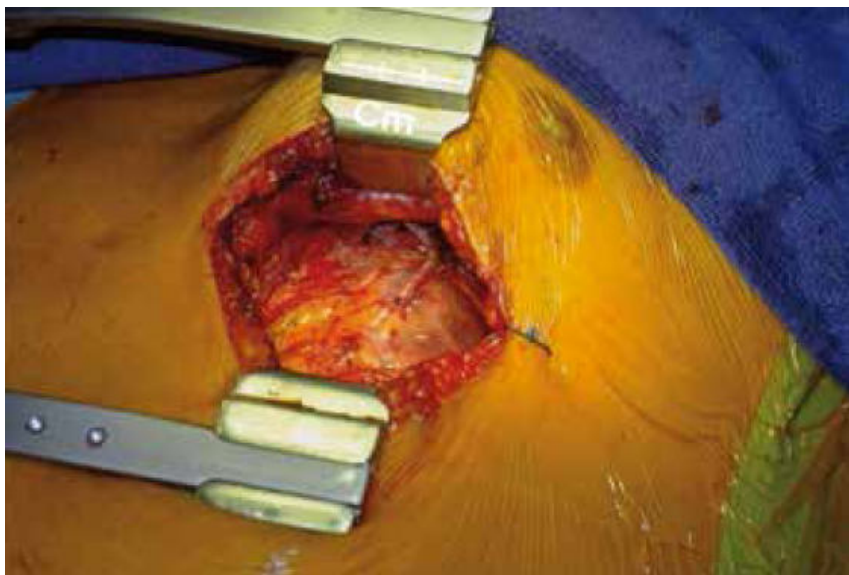


**Fig. 54.8.** Realizzazione di bypass mediante accesso minitoracotomico sinistro *off-pump* (MIDCAB).

Con questa metodica, i risultati a breve-medio termine riguardanti la pervietà del graft AMI-IVA raggiungono percentuali tra il 95 e il 97% e sono paragonabili a quelli ottenuti con la tecnica convenzionale, a fronte di una riduzione dei tempi operatori e dei rischi correlati alla CEC, riduzione delle complicanze di ferita postoperatorie, più rapido recupero funzionale.

L'incidenza di eventi cardio- e cerebrovascolari avversi maggiori nel periodo postoperatorio è significativamente inferiore nel MIDCAB rispetto al CABG: a 5 anni, l'88,4% dei soggetti trattati con tecnica MIDCAB non presenta nessun evento avverso maggiore cardiaco o cerebrovascolare.

### **Rivascolarizzazione miocardica ibrida**

Negli ultimi anni è emersa una nuova strategia di rivascolarizzazione, definita ibrida, nella quale la chirurgia e la PCI non sono più alternative tra loro, bensì complementari.

La rivascolarizzazione coronarica ibrida prevede l'associazione di un bypass coronarico tra l'arteria mammaria interna e l'arteria interventricolare anteriore (AMI sinistra-IVA), eseguito attraverso una minitoracotomia anteriore sinistra di 4-6 cm (Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass, MIDCAB), e la PCI, utilizzata per trattare le lesioni di vasi diversi dall'interventricolare anteriore, al fine di ottenere una rivascolarizzazione funzionalmente completa del miocardio.



Inizialmente, la metodica ibrida era nata per offrire una possibilità di trattamento adeguata a pazienti ad alto rischio di complicanze, ma oggi è possibile estendere questa opzione terapeutica a un gruppo di pazienti più ampio, grazie a una pianificazione attenta e a una collaborazione tra cardiocirurghi e cardiologi interventisti. La rivascolarizzazione ibrida si propone di integrare il meglio delle possibilità terapeutiche messe a disposizione da entrambe le specialità: il bypass coronarico in minitoracotomia (MIDCAB) per quanto riguarda la cardiocirurgia e gli stent medicati (DES) per i vasi non-IVA per quanto riguarda la cardiologia interventistica.

### ***Indicazioni***

L'ultima versione delle linee guida sulla rivascolarizzazione miocardica (ESC/EACTS 2014) ha introdotto anche le indicazioni alla rivascolarizzazione miocardica ibrida; la pianificazione e l'applicazione di questa strategia terapeutica, secondo tali linee guida, sono indicate solo in determinati tipi di pazienti e in centri altamente specializzati con ampia esperienza di rivascolarizzazione miocardica mininvasiva tramite MIDCAB.

La scelta di sottoporre un paziente a un approccio terapeutico ibrido si basa su una valutazione multidisciplinare da parte degli specialisti, quali il cardiologo interventista, il cardiocirurgo e l'anestesista. Come per qualsiasi altro tipo di procedura, il malato deve essere adeguatamente informato sui rischi e sulle eventuali alternative terapeutiche.

Allo stato attuale le principali indicazioni a sottoporre un paziente a una strategia di rivascolarizzazione ibrida sono le seguenti.

- *Rivascolarizzazione con PCI in urgenza/emergenza* dell'arteria circonflessa (o suoi rami marginali) o della coronaria destra in paziente con associata malattia complessa residua dell'arteria discendente anteriore: i pazienti che si presentano con angina instabile o infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST dovuti a lesioni dell'arteria circonflessa o della coronaria destra possono essere sottoposti a PCI di tali vasi, mentre le lesioni isolate prossimali complesse della discendente anteriore possono successivamente essere corrette tramite MIDCAB. Lo svantaggio di questo approccio è dovuto al fatto che l'intervento chirurgico viene eseguito in un paziente che sta assumendo una doppia terapia antiaggregante poiché portatore di uno stent coronarico.
- *Pazienti con malattia multivasale* i cui i vasi target non-IVA sono poco adatti per il confezionamento di un bypass coronarico; in tali casi, la rivascolarizzazione miocardica viene eseguita con bypass sull'interventricolare anteriore (IVA) e completata da PCI su vasi non-IVA.

- *Pazienti con lesioni complesse* o occlusione prossimale dell'arteria interventricolare anteriore (*intention to treat strategy*): tali lesioni, secondo le linee guida per la rivascolarizzazione miocardica ESC/EACTS 2014, dovrebbero essere trattate chirurgicamente. Inoltre, sempre secondo le stesse linee guida, lesioni ostiali dei vasi non-LAD possono essere trattate con PCI, ottenendo così una rivascolarizzazione ibrida.
- *Pazienti ad alto rischio*: questa è probabilmente l'indicazione più accettata. Rientrano in questa categoria pazienti che hanno subito precedenti sternotomie, con precedenti ictus, con concomitanti disfunzione d'organo, neoplasie maligne, storia di infezioni di ferita, esteso infarto miocardico o severa malattia aterosclerotica dell'aorta. Altri pazienti non candidati ideali per il CABG convenzionale sono quelli con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro.

La selezione dei candidati a procedure di rivascolarizzazione ibrida richiede una stretta collaborazione tra cardiocirurghi e cardiologi interventisti, che devono affrontare specifici problemi riguardanti l'idoneità dell'anatomia del circolo coronarico e le caratteristiche cliniche dei pazienti. La coronarografia preoperatoria deve essere accuratamente studiata per valutare l'idoneità dell'arteria discendente anteriore a ricevere l'anastomosi chirurgica: una discendente anteriore di grande calibro fornisce infatti migliori vantaggi dopo il bypass con l'arteria mammaria interna se comparato con l'impianto di stent multivasale.

Anche la vitalità della parete cardiaca anteriore e il miocardio a rischio dovrebbero essere valutati durante lo studio preoperatorio: un diffuso assottigliamento della parete anteriore o una limitata vitalità della stessa limitano l'efficacia della fase chirurgica della strategia di rivascolarizzazione ibrida.

## **Tecniche di rivascolarizzazione miocardica mininvasiva: MIDCAB e TECAB**

Per minimizzare il trauma dovuto alla retrazione della parete toracica e alla divaricazione costale associato al MIDCAB, sono state introdotte tecnologie robotiche e approcci toracoscopici: *MIDCAB con assistenza toracoscopica* e *TECAB* (Totally Endoscopic Coronary Artery Bypass).

La tecnica toracoscopica per l'esecuzione del MIDCAB, sviluppata nei primi anni Novanta, prevede il prelievo in toracosopia dell'arteria mammaria interna e l'esecuzione dell'anastomosi con l'arteria interventricolare anteriore attraverso una minitoracotomia anteriore sinistra o per via totalmente endoscopica (TECAB).

L'approccio toracoscopico permette un'eccellente visualizzazione e una completa mobilitazione dell'arteria mammaria dalla sua origine

fino alla sua biforcazione in arteria epigastrica superiore e muscolofrenica sinistra.

Inoltre per via toracoscopica, prima del prelievo del condotto arterioso, possono essere eseguiti sia la pericardiotomia sia l'identificazione dei vasi coronarici da trattare: questo è utile per poter stabilire il sito dell'anastomosi sull'arteria interventricolare anteriore e per poter escludere un eventuale decorso intramiocardico della stessa; tale tipo di decorso infatti rappresenta una controindicazione all'esecuzione del MIDCAB e imporrebbe la conversione alla tecnica tradizionale.

La mobilitazione per via toracoscopica dell'arteria mammaria interna richiede:

- l'intubazione polmonare selettiva con deflazione del polmone sinistro;
- l'insufflazione nella cavità toracica di anidride carbonica (CO<sub>2</sub>) a una pressione variabile tra 8 e 15 mmHg, necessaria per ampliare lo spazio virtuale del mediastino anteriore, dove decorre il vaso.

In questo modo, viene quindi indotto uno pneumotorace controllato, da cui deriva una dislocazione cardiaca che può determinare:

- un aumento della pressione venosa centrale;
- una riduzione del riempimento cardiaco, sia delle sezioni destre sia di quelle sinistre;
- alterazioni degli scambi a livello polmonare.

Risulta evidente che per mantenere un buon equilibrio emodinamico durante questa fase dell'intervento sono necessari adeguati precarico e vasocostrizione periferica. L'accurata valutazione preoperatoria del radiogramma del torace aiuta l'anestesista e il chirurgo a prevedere come il paziente risponderà all'insufflazione: infatti un basso rapporto cuore/polmone (cuore piccolo, torace largo) determina variazioni emodinamiche più gravi rispetto a un rapporto più alto (cuore grande, torace piccolo).

Il prelievo toracoscopico dell'arteria mammaria avviene con tecnica pedunculata e si esegue mediante strumenti toracoscopici introdotti tramite *port* localizzati al III e al VII spazio intercostale. L'anastomosi può essere confezionata sia mediante una piccola toracotomia di servizio, simile a quella della tecnica MIDCAB, sia a torace chiuso mediante l'impiego di un sistema robotico come il *DaVinci system* e di uno stabilizzatore a suzione.

Vassiliades et al. hanno riportato un tasso di pervietà alla coronarografia del graft tra l'arteria mammaria interna e l'interventricolare anteriore pari al 96% in 379 dei pazienti selezionati operati con tecnica toracoscopica. In questi pazienti, le complicanze sono state minori rispetto a quelle dei pazienti operati con tecnica

CABG convenzionale, con un più precoce ritorno alla piena attività. La metodica endoscopica richiede un notevole allenamento per poter padroneggiare le tecniche toracoscopiche necessarie per il prelievo dell'arteria mammaria interna. Sono infatti richieste abilità avanzate nell'utilizzo della toracoscopia e i chirurghi più abili hanno avuto un tempo di formazione lungo prima di riuscire a effettuare il prelievo in modo efficace e sicuro.

## **Mortalità operatoria**

Il profilo di rischio dei pazienti candidati all'intervento cardiocirurgico si è modificato in modo significativo negli ultimi anni: l'età media è aumentata, i pazienti presentano un numero superiore di comorbidità e la stessa performance cardiaca è spesso basalmente ridotta, mentre l'estensione della malattia aterosclerotica assume un profilo sistemico marcato.

Nonostante ciò, la mortalità perioperatoria dopo CABG è in continua riduzione ed è passata dal 3,9 a circa 1,0%, in virtù dei miglioramenti della tecnica e della gestione intra- e postoperatoria del paziente.

La chirurgia coronarica a cuore battente senza circolazione extracorporea (OPCAB) si è dimostrata particolarmente efficace nel ridurre morbidità e mortalità nei pazienti a elevato rischio chirurgico, legato a comorbidità e compromissioni d'organo.

## **Risultati clinici**

Sebbene storicamente l'uso della vena safena abbia avuto un ruolo cardine nello sviluppo della rivascolarizzazione miocardica mediante bypass aortocoronarico, i risultati a distanza hanno dimostrato un significativo tasso di occlusione dei graft venosi con ripercussioni nell'outcome dei pazienti per quanto riguarda la sopravvivenza e la libertà da recidive di ischemia, infarto miocardico e necessità di ulteriore rivascolarizzazione (Fig. 54.9). Per questo nel corso dell'ultimo decennio la comunità cardiocirurgica si è indirizzata verso l'uso estensivo di graft arteriosi, i quali hanno dimostrato di migliorare significativamente la prognosi dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica. Vantaggi che sono emersi in modo particolare per il gruppo dei pazienti affetti da diabete mellito (Fig. 54.10) e per i pazienti di età superiore ai 70 anni.

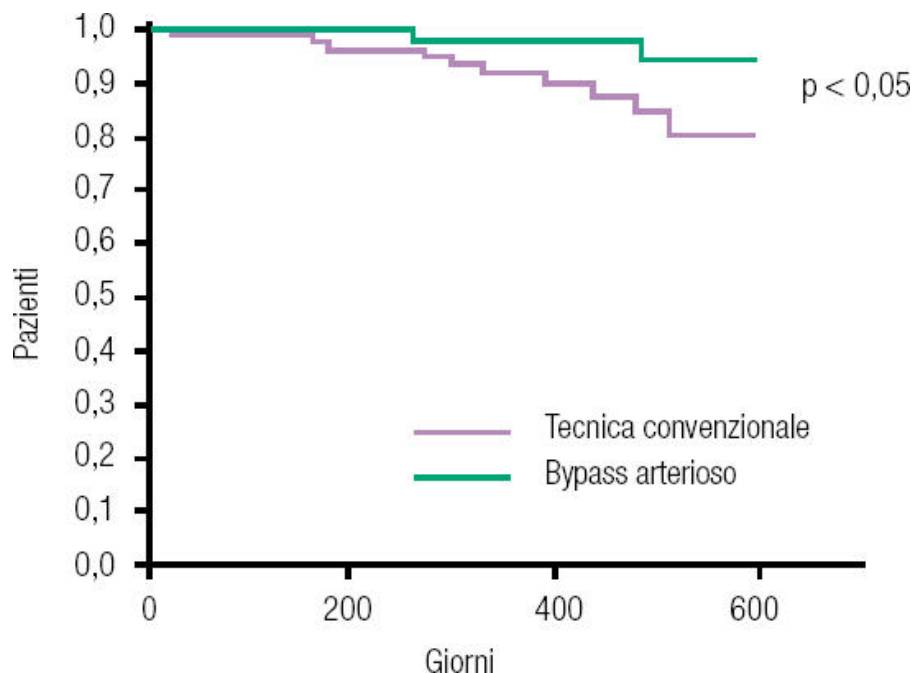
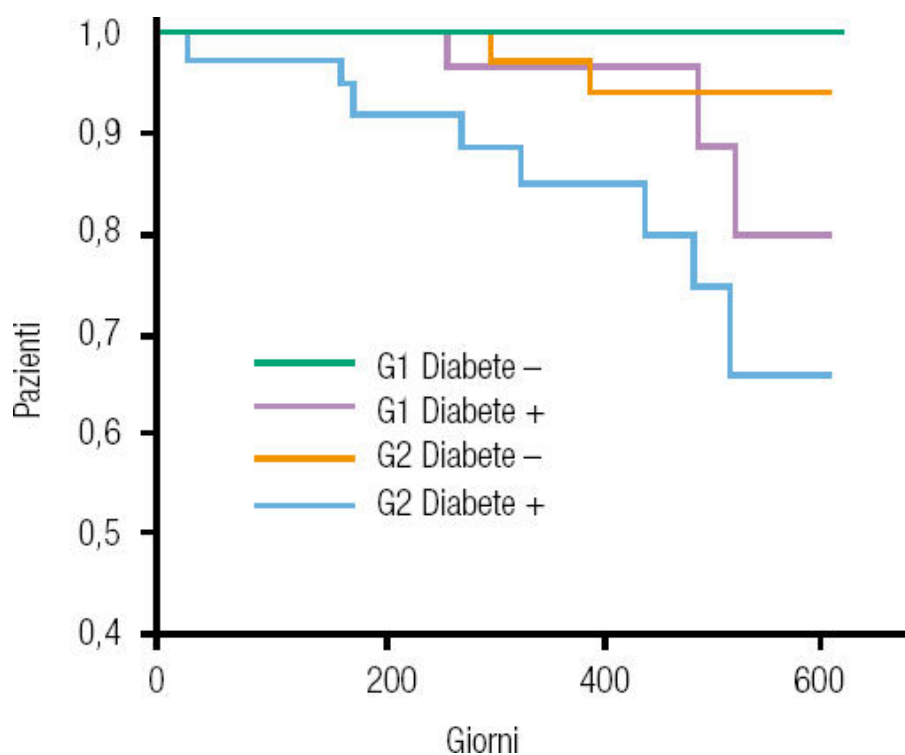


**Fig. 54.9.** Sopravvivenza libera da eventi in termini di recidiva di angina/MI/necessità di re-PCI/ morte.



In conclusione, la rivascularizzazione chirurgica del miocardio, in particolare con graft arteriosi, rimane il gold standard terapeutico nel trattamento di pazienti con lesioni coronariche multivasali complesse identificate da Syntax score intermedio-alto e nei pazienti diabetici. Nei pazienti non diabetici, mono- o bivasali, con Syntax score basso, l'angioplastica percutanea può rappresentare un'accettabile alternativa al bypass aortocoronarico in quanto procedura meno invasiva. Infine la rivascularizzazione ibrida mediante MIDCAB associato a PCI + stent, in grado di coniugare i vantaggi della rivascularizzazione chirurgica (AMI sinistra > IVA) con i vantaggi della PCI (mininvasività), rappresenta la nuova frontiera della rivascularizzazione miocardica poiché è in grado di offrire eccellenti risultati.

## Terapia chirurgica delle complicanze

### **Rottura del setto interventricolare (DIV postinfartuale)**

La rottura del setto IV è una temibile complicanza di MI, gravata da elevatissima mortalità, la cui incidenza è andata progressivamente diminuendo per l'impatto positivo dell'angioplastica primaria nell'outcome dell'infarto miocardico acuto.

La rottura del setto IV si sviluppa nell'1-2% degli infarti miocardici, tipicamente a distanza di 3-4 giorni dall'evento acuto ed è responsabile di circa il 5% di tutte le morti postinfartuali che si verificano entro 1 mese.

I pazienti colpiti da DIV postinfartuale presentano un'elevatissima mortalità (25% entro il primo giorno, 50% entro 1 settimana), con una sopravvivenza inferiore al 20% a distanza di 1 mese dall'evento.

A seconda della sua insorgenza (14-28 giorni dall'evento) il DIV postinfartuale può essere acuto o cronico. La rottura di setti IV nel 60-70% dei casi riguarda la porzione di setto anteriore in prossimità dell'apice (localizzazione antero-apicale) ed è conseguenza dell'occlusione dell'IVA e di un infarto miocardico anteriore, mentre nel restante 30-40% si localizza posteriormente a seguito della chiusura dell'interventricolare posteriore e conseguente infarto infero-basale.

La localizzazione posteriore del DIV postinfartuale coinvolge frequentemente il muscolo papillare posteriore, causando un'insufficienza mitralica acuta da disfunzione/rottura del papillare stesso.

In assenza di intervento cardochirurgico d'urgenza, solo difetti interventricolari di piccole dimensioni risultano compatibili con la sopravvivenza a distanza, poiché i pazienti sviluppano pressoché contestualmente alla comparsa del DIV scompenso cardiaco e shock cardiogeno.

Pertanto, l'intervento chirurgico d'urgenza è nella maggioranza dei casi mandatorio e consiste, previa circolazione extracorporea e arresto cardioplegico del cuore (esiste l'alternativa chirurgica della chiusura del DIV a cuore battente in CEC), nella chiusura del difetto interventricolare mediante sutura di ampio PAC suturato quanto più lontano possibile dalla zona infartuale.

La mortalità operatoria è naturalmente molto elevata, ma la prognosi è comunque migliore dell'evoluzione naturale.

## **Rottura della parete libera del ventricolo sinistro**

Vi sono due principali forme.

■ **Blowout:** rottura repentina ed estesa della parete libera del ventricolo sinistro, che esita in morte immediata per insorgenza di emopericardio acuto tamponante.

■ **Oozing:** lesioni cardiache inizialmente contenute che gradualmente evolvono in ematoma parietale con progressione verso l'epicardio e lenta evoluzione a emopericardio, tanto che in alcuni casi è possibile intervenire chirurgicamente.

La sua incidenza aumenta in presenza di primo infarto e mancanza di un circolo coronarico collaterale valido; tuttavia, tale associazione non può essere data per certa per il numero non consistente degli studi scientifici focalizzati su di essa.

Il trattamento chirurgico si codifica come l'unica possibilità di sopravvivenza, in quanto la naturale evoluzione della patologia è verso la formazione di pseudoaneurisma per tamponamento locale della rottura da parte del pericardio circostante.

Pur non esistendo tecniche di riparazione standard, la riparazione comporta tecniche di posizionamento di patch epicardio, posizionamento di patch endoventricolare o di infartectomia. La mortalità intraoperatoria risulta complessivamente elevata, pari al pari all'infarto miocardico se il paziente supera l'immediato postoperatorio; la sopravvivenza a lungo termine è buona.

## **Insufficienza mitralica acuta**

Si tratta di una complicanza rara ma altamente letale, con tasso di mortalità del 75% entro un giorno dall'evento in caso di rottura completa del papillare e del 30% in caso di danno parziale.

In altri casi, lo sviluppo di insufficienza mitralica postinfartuale può essere graduale ed esitare in una condizione cronica sostenuta dall'evoluzione fibrotica del muscolo papillare precedentemente colpito dall'evento ischemico.

In circa il 50% dei casi è causata da rottura completa di un muscolo papillare e nei restanti da sofferenza ischemica con disfunzione degli stessi. Nello specifico, qualora vi sia reale rottura papillare, il muscolo postero-mediale è il più frequentemente colpito, con una frequenza del 75%.

In caso di insufficienza mitralica acuta da rottura del muscolo papillare, le condizioni cliniche del paziente peggiorano repentinamente in direzione di uno shock cardiogeno ed edema polmonare massivo. In assenza di intervento cardochirurgico in urgenza, l'evoluzione naturale porta a morte il 70% circa dei pazienti entro le prime 24 ore.

L'intervento chirurgico risulta pertanto mandatorio e consiste nella sostituzione della valvola mitrale con impianto di protesi valvolare meccanica o biologica.

La mortalità operatoria risulta naturalmente elevata in relazione alla funzione cardiaca e alla severità dell'infarto miocardico acuto, ma la prognosi chirurgica risulta notevolmente migliore a quella dell'evoluzione naturale della patologia.

## **Complicanze croniche**

### ***Aneurisma del ventricolo sinistro***

L'aneurisma ventricolare sinistro si presenta, nella sua forma classica, come una sottile area di tessuto cicatriziale ben delimitata da un colletto fibroso, che si localizza più frequentemente a livello della parete antero-laterale del ventricolo sinistro. Anatomicamente si identifica come una dilatazione focale della parete ventricolare che presenta sul versante epicardico tenaci aderenze con il pericardio e sul versante endocardico assenza di trabecolature. Nel suo contesto sono spesso riconoscibili trombi intraventricolari con struttura a strati.

La sua incidenza, storicamente collocata tra il 10 e il 30% nei casi di infarto esteso, risulta in costante diminuzione dagli anni Ottanta come conseguenza sia del trattamento trombolitico sia dell'introduzione dell'angioplastica primaria quale trattamento dell'infarto acuto.

Da un punto di vista fisiopatologico, l'espansione sistolica dell'area aneurismatica comporta dispersione di parte del lavoro cardiaco con conseguente riduzione della gittata sistolica. La progressiva sfericizzazione del ventricolo sinistro altera la normale geometria di camera e in particolare determina un incremento della tensione parietale a livello del miocardio non infartuato, che causa ulteriore dilatazione in un circolo vizioso che si autoalimenta. Il quadro evolve



infine verso un'insufficienza cardiaca terminale che può condurre alla morte. La dilatazione è inoltre responsabile di instabilità elettrica, ragione per cui l'aneurisma ventricolare può contribuire alla genesi delle aritmie postinfartuali, in particolare tachicardie ventricolari.

Il trattamento chirurgico dei pazienti con aneurisma ventricolare è indicato nelle forme sintomatiche per angina, scompenso cardiaco, aritmie ventricolari sostenute. Criteri anatomici includono pazienti con aneurisma ventricolare discinetico/acinetico e volume telesistolico indicizzato superiore a 80 mL/m<sup>2</sup> e volume telediastolico indicizzato superiore a 120 mL/m<sup>2</sup>.

Il solo studio randomizzato effettuato a tale proposito, lo STICH trial, ha tuttavia dimostrato un miglioramento in termini di sopravvivenza e qualità di vita anche per pazienti con dimensioni ventricolari più ridotte ma coinvolgimento del 50-56% della parete anteriore.

Il trattamento chirurgico prevede esclusione dell'aneurisma mediante due metodiche: sutura lineare dei due margini dell'aneurisma dopo incisione dello stesso o plastica ventricolare secondo tecnica di Dor. In questo secondo caso, si effettua un'incisione della parete aneurismatica, quindi si sutura al colletto un patch di pericardio o dacron al fine di ripristinare una conformazione più fisiologica del ventricolo sinistro.

L'intervento di aneurismectomia ha dimostrato non solo efficacia nel migliorare l'aspettativa di vita, ma anche nel diminuire i sintomi di bassa portata conseguenti alla presenza dell'aneurisma.

La mortalità correlata a intervento varia dal 2 al 19% a seconda dell'esperienza del centro, e nel 64% dei casi è secondaria a insufficienza cardiaca. Fattori di rischio per mortalità intraoperatoria comprendono età avanzata, genere femminile, intervento di rivascularizzazione incompleta, classe NYHA III-IV, intervento in emergenza, frazione di eiezione cardiaca inferiore a 20-30%, concomitante intervento di chirurgia mitralica, pressione polmonare media superiore a 33 mmHg e creatinina sierica superiore a 1,8 mg/dL.

A 5 anni dall'intervento, la sopravvivenza riportata in letteratura varia dal 58 all'80%, mentre a 10 anni si attesta sul 57%. Il decesso è legato a causa cardiaca in circa il 60% dei pazienti, in particolare è secondario a nuovo evento infartuale.

Un significativo miglioramento della qualità di vita con riduzione della classe funzionale NYHA (generalmente I-II) è stato riportato a distanza nei pazienti sottoposti a intervento.

### **Lettere suggerite**

Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA et al. FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med 2012 Dec

- Hillis LD, Smith PK, Anderson JL et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124: 2610-42.
- Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013 Feb 23;381(9867):629-38.
- Muneretto C, Bisleri G, Negri A et al. Improved graft patency rates and mid-term outcome of diabetic patients undergoing total arterial myocardial revascularization. *Heart Int* 2006;2(3-4):136.
- Muneretto C, Bisleri G, Negri A et al. Left internal thoracic artery-radial artery composite grafts as the technique of choice for myocardial revascularization in elderly patients: a prospective randomized evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004 Jan;127(1):179-84.
- Muneretto C, Bisleri G, Negri A et al. Total arterial myocardial revascularization with composite grafts improves results of coronary surgery in elderly: a prospective randomized comparison with conventional coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003 Sep 9;108 Suppl 1:II29-33.
- Muneretto C, Negri A, Manfredi J et al. Safety and usefulness of composite grafts for total arterial myocardial revascularization: a prospective randomized evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 Apr;125(4):826-35.
- Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies (ASCERT trial). *N Engl J Med* 2012 Apr 19; 366(16):1467-76.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso A et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial Revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014 Oct 1;35(37):2541-619.

# Scompenso cardiaco

G. Gerosa, V. Tarzia, C. Tessari

Lo scompenso cardiaco è una sindrome complessa causata da alterazioni cardiache strutturali o funzionali che, compromettendo la capacità di riempimento o di svuotamento ventricolare, rendono il trasporto di ossigeno ai tessuti insufficiente a soddisfare le richieste metaboliche dell'organismo.

Si può dividere in scompenso cardiaco acuto e cronico: il primo si realizza quando il danno cardiaco avviene improvvisamente, per cui l'individuo, da uno stato di benessere, comincia a manifestare i segni e i sintomi tipici dell'insufficienza cardiaca; il secondo, invece, si verifica quando si assiste a un danno progressivo per cui le condizioni cliniche del paziente peggiorano con il passare del tempo.

### Epidemiologia ed eziologia

Lo scompenso cardiaco interessa l'1-2% circa della popolazione adulta dei paesi industrializzati, con una prevalenza che arriva al 10% nella popolazione di età superiore a 70 anni.

Almeno la metà dei pazienti con scompenso cardiaco è caratterizzata da una frazione di eiezione (FE) ventricolare sinistra inferiore al 40% (**scompenso cardiaco sistolico**). La causa principale di almeno due terzi dei casi di riduzione della FE è la coronaropatia (Coronary Artery Disease, CAD), a cui si associano spesso ipertensione e diabete. Altre cause di riduzione della FE includono pregresse miocarditi, spesso di origine virale (riconosciute o misconosciute), abuso di alcol, chemioterapia (doxorubicina o trastuzumab) oppure cardiomiopatie idiopatiche (di cui spesso esiste un substrato genetico). Esiste anche uno scompenso cardiaco con FE conservata (**scompenso cardiaco diastolico**), con epidemiologia ed eziologia differenti: interessa prevalentemente pazienti anziani, donne in particolare, con obesità; spesso non è associata a

Secondo le ultime linee guida ESC (European Society of Cardiology) del 2012, la diagnosi di scompenso cardiaco sistolico è caratterizzata dalla presenza di *segni e sintomi tipici dello scompenso* (anche se questi spesso sono più tardivi, soprattutto se i pazienti sono in terapia con diuretici), associati a una *ridotta FE*. Nello scompenso cardiaco diastolico devono coesistere *quattro condizioni*:

- segni e sintomi tipici dello scompenso;
- una FE normale o al massimo lievemente ridotta con un ventricolo sinistro non dilatato;
- una malattia cardiaca strutturalmente rilevante (ipertrofia ventricolare sinistra/dilatazione atriale sinistra);
- e/o una disfunzione diastolica ([Tab. 55.1](#)).

**Tab. 55.1.** Linee guida ESC 2012 per la diagnosi di scompenso cardiaco sistolico.

**La diagnosi di scompenso cardiaco con ridotta FE richiede la presenza di 3 condizioni**

- Sintomi tipici dello scompenso cardiaco
- Segni tipici dello scompenso cardiaco
- Ridotta FE del ventricolo sinistro

**La diagnosi di scompenso cardiaco con FE normale richiede la presenza di 4 condizioni**

- Sintomi tipici dello scompenso cardiaco
- Segni tipici dello scompenso cardiaco
- FE del ventricolo sinistro normale o solo lievemente ridotta
- Malattia cardiaca strutturale rilevante (ipertrofia cardiaca/allargamento atriale sinistro) e/o disfunzione diastolica

ESC: European Society of Cardiology; FE: frazione di elezione.

## Fisiopatologia

Quando si sviluppa un danno irreversibile a carico del cuore (per es. infarto miocardico esteso), il cuore stesso e tutto il sistema cardiocircolatorio si adattano, mettendo in atto meccanismi di compenso. Senza una riserva funzionale adeguata, l'equilibrio si destabilizza e il cuore non riesce più a soddisfare le richieste metaboliche degli organi. La risposta sistemica a questa condizione, in particolare l'attivazione neuromorale (sistema renina-angiotensina-aldosterone, sistema simpatico), associata eventualmente al protrarsi di insulti miocardici (per es. infarti ricorrenti), innesca un circolo vizioso per cui si ha un'ulteriore destabilizzazione della funzione residua del cuore con aggravamento della situazione. La limitata

riserva funzionale di questi pazienti dipende anche da una corretta attività elettrica cardiaca. Qualora insorgano aritmie, in particolare fibrillazione atriale o anomalie di conduzione (per es. blocco di branca sinistra), può presentarsi una condizione di scompenso acuto. La comparsa di comorbidità, quali anemizzazione e patologie polmonari, può peggiorare improvvisamente la situazione.

## Quadro clinico

Clinicamente i pazienti lamentano sintomi e segni dovuti alla disfunzione della pompa cardiaca e all'incapacità di questa a soddisfare le esigenze dell'organismo.

Le manifestazioni cliniche più comuni sono rappresentate da: capogiri e sincopi, palpitazioni (dovuti alle aritmie), astenia, dispnea, ortopnea, dispnea parossistica notturna fino all'edema polmonare, crampi, oliguria e nicturia, turgore giugulare, edemi generalizzati, in particolare agli arti inferiori e ascite.

La presenza e il progressivo peggioramento di questi segni e sintomi causano una diminuzione della qualità di vita, un declino funzionale che conduce il paziente a ospedalizzazioni sempre più frequenti e, infine, alla morte che spesso avviene per insufficienza di pompa refrattaria o aritmie maligne.

Per classificare i pazienti affetti da scompenso cardiaco sono applicabili tre scale: la **classificazione NYHA**, la **scala di Weber** e la **classificazione INTERMACS**.

La **classificazione NYHA** (New York Heart Association), di tipo funzionale, divide i pazienti in *quattro classi* con progressivo aggravamento della sintomatologia:

- classe I, senza limitazioni all'attività fisica ordinaria;
- classe II, con lieve limitazione dell'attività fisica, mentre a riposo non si ha alcuna sintomatologia;
- classe III, con marcata limitazione dell'attività fisica per cui il minimo sforzo causa dispnea, palpitazioni o astenia;
- classe IV, con incapacità di eseguire il minimo esercizio a causa di sintomi anche a riposo ([Tab. 55.2](#)).

**Tab. 55.2.** Classificazione NYHA.

**Classe I** limitazione all'attività fisica: l'attività fisica ordinaria non causa sintomi quali dispnea, astenia o palpitazioni

**Classe II** limitazione all'attività fisica: assenza di sintomi a riposo, ma l'attività fisica ordinaria causa sintomi quali dispnea, astenia o palpitazioni

**Classe III** limitazione all'attività fisica: asintomaticità a riposo, ma attività anche inferiori a quelle ordinarie causano sintomi quali dispnea, astenia e palpitazioni

**Classe IV** di eseguire qualsiasi tipo di attività fisica senza l'insorgenza di sintomi; può essere presente sintomatologia anche a riposo; se si intraprende qualsiasi tipo di attività fisica, insorgono dispnea, astenia o palpitazioni

NYHA: New York Heart Association.

Le classi funzionali NYHA servono per definire la ripercussione funzionale della malattia e per valutare gli effetti della terapia, ma l'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), pur riconoscendo alla classificazione NYHA un ruolo diagnostico/prognostico fondamentale, rileva la mancanza di univocità tra la classe NYHA di appartenenza e i provvedimenti terapeutici adottati. Per superare tale limite, l'ACC/AHA ha introdotto un sistema complementare (**classificazione di Weber**) che stadia i pazienti in corso di malattia non solo attraverso valutazioni funzionali, ma anche strutturali cardiache indicando contemporaneamente il provvedimento terapeutico adeguato (Tab. 55.3).

**Tab. 55.3.** Classificazione di Weber.

|                 |                                                                                                                  |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Normale</b>  | funzionale normale; paziente sano; $VO_2 > 20$ mL/kg/min                                                         |
| <b>Classe A</b> | funzionale lievemente compromessa; soglia di osservazione; $VO_2 = 20$ mL/kg/min                                 |
| <b>Classe B</b> | funzionale lieve-moderatamente compromessa; soglia di valutazione a breve; $VO_2$ 15-19 mL/kg/min                |
| <b>Classe C</b> | funzionale moderata-severamente compromessa; soglia di valutazione al trapianto cardiaco; $VO_2$ 10-14 mL/kg/min |
| <b>Classe D</b> | funzionale severamente compromessa; indicazione assoluta al trapianto cardiaco; $VO_2 < 10$ mL/kg/min            |

Il paziente viene inquadrato nella specifica classe di appartenenza dopo l'esecuzione del test cardio-polmonare che misura la  $VO_2$  max (è il plateau del consumo di ossigeno massimale). Nel paziente scompensato, tale parametro potrebbe non essere raggiunto, per cui nella pratica clinica si predilige misurare la  $VO_2$  picco (è il più elevato valore di consumo di ossigeno registrato nel test). A una ridotta tolleranza allo sforzo nello scompenso cardiaco corrisponde il dato obiettivo del ridotto consumo di ossigeno sotto sforzo ( $VO_2$  max/ $VO_2$  picco) e la riduzione dei valori di soglia anaerobica ( $VO_2$  soglia). La riduzione progressiva di questi valori, assieme al peggioramento dello scompenso cardiaco, fornisce precise indicazioni sia sulla frequenza di osservazione del paziente sia sull'eventuale indicazione al trapianto cardiaco.

La classe D (*end-stage*) individua non solo quei pazienti della classe IV NYHA, ma più specificamente i pazienti refrattari alla terapia (i cosiddetti *non-responders*), che difficilmente potranno regredire nella classificazione funzionale in assenza di provvedimenti speciali. A

questi pazienti sono destinati infatti al trapianto cardiaco e le assistenze meccaniche al circolo, che sono in grado di modificare la prognosi in termini sia di mortalità sia di qualità di vita.

All'interno della classe D (Weber) e della classe IV (NYHA) sono individuabili ulteriori sottocategorie di pazienti. Dalla distinzione di questi sottogruppi hanno origine i profili della **classificazione INTERMACS** (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support), ampio registro statunitense sulle assistenze meccaniche ventricolari (dall'anno di fondazione 2005 all'ultimo report del 2015, il registro contiene dati su oltre 15.000 pazienti). I profili INTERMACS riassumono lo stato emodinamico del paziente, forniscono una stima del rischio preoperatorio, valutano la necessità di impianto di un'assistenza meccanica ventricolare e definiscono l'urgenza con cui tale provvedimento è richiesto in ciascun caso. La classificazione INTERMACS prevede sette profili, che esprimono la gravità dello stato clinico del paziente dalla classe più bassa alla più alta (Tab. 55.4).

**Tab. 55.4.** Classificazione INTERMACS.

**Profilo 1** più drammatico che identifica una condizione di shock cardiogeno (~~erata in classe~~) di gravissima e persistente ipoperfusione e insufficienza multiorgano nonostante l'infusione massimale di inotropi

**Profilo 2** con inotropi": pazienti nei quali la terapia inotropica perde efficacia e si (~~ed in un ipotesi~~) peggioramento emodinamico tale da imporre la messa in atto di un provvedimento terapeutico con dispositivi di assistenza meccanica al circolo entro pochi giorni, per arrestare il continuo peggioramento della funzione d'organo

**Profilo 3** con inotropi": pazienti in cui il supporto inotropo continuo mantiene la (~~stabilità emodinamica~~) ed evita il deterioramento della funzione d'organo; i pazienti in questa classe non possono essere svezzati da tale supporto, pena la ricorrenza di ipotensione sintomatica e/o il peggioramento della funzionalità renale; è possibile definire in elezione la terapia più idonea con VAD e impiantarla nell'arco di settimane

**Profilo 4** che, pur essendo emodinamicamente stabili in assenza di sostegno (~~in classe D~~) frequentemente sintomatici a riposo e vanno incontro a frequenti ospedalizzazioni a causa delle ricorrenti esacerbazioni dello scompenso cardiaco. In questo caso, come nel gruppo precedente, è indicata la pianificazione elettiva di una terapia definitiva

**Profilo 5** che si differenziano dai profili più bassi poiché, se pure impediti nello (~~svolgimento~~) qualsiasi attività al di fuori delle ADL, si mantengono asintomatici a riposo e durante le stesse

**Profilo 6** asintomatici anche nel corso di attività extra-ADL di bassa intensità, ma (~~in classe D~~) congestizi si manifestano precocemente nell'eventualità di attività più impegnative

**Profilo 7** per i quali il trapianto o l'impianto di assistenze meccaniche non viene (~~classificato in classe D~~)

Prima del 1990, il 60-70% dei pazienti moriva nell'arco dei 5 anni successivi alla diagnosi, dopo frequenti ricoveri in ospedale per l'aggravarsi dei sintomi.

Gli obiettivi della terapia dello scompenso cardiaco sono quelli di ridurre segni e sintomi, diminuire le ospedalizzazioni e migliorare la sopravvivenza.

La terapia medica ottimale per lo scompenso cardiaco è data dall'associazione di *ACE-inibitori (o sartani)*,  $\beta$ -*bloccanti* e *antagonisti del recettore per mineralcorticoidi*, cui si aggiungono i *diuretici* per limitare i segni della congestione. Qualora il paziente persistesse in classe NYHA II-IV, è utile l'introduzione di *ivabradina* o *digitale*, cui si possono associare l'impianto del *defibrillatore* (Implantable Cardioverter Defibrillator, ICD) o la *terapia di resincronizzazione cardiaca* (Cardiac Resynchronization Therapy, CRT) a seconda della durata del QRS se, rispettivamente, inferiore a 120 ms o superiore-uguale a 120 ms. A questi si possono aggiungere *anticoagulanti* per la profilassi tromboembolica.

Qualora il paziente persistesse sintomatico, si parla di *scompenso cardiaco refrattario* alla terapia medica e quindi bisogna prendere in considerazione il *trapianto cardiaco* (cfr. [Cap. 136](#)) o l'impianto di un'*assistenza meccanica al circolo* (Ventricular Assisted Device, VAD) o di un *cuore artificiale totale* (Total Artificial Heart, TAH) (cfr. [Cap. 56](#)). In questo capitolo tratteremo invece delle altre opportunità che la chirurgia offre.

### Bypass aorto-coronarico

---

Come già sottolineato, lo scompenso cardiaco di tipo sistolico vede come causa principe la coronaropatia, pertanto la rivascolarizzazione chirurgica o percutanea è indicata nei pazienti sintomatici per angina e concomitante scompenso cardiaco.

In particolare, secondo le linee guida, la terapia chirurgica con bypass aorto-coronarico (Coronary Artery Bypass Graft, CABG) è l'intervento di scelta per la coronaropatia severa interessante il tronco comune (classe IA) o la coronaropatia critica trivasale (classe IA).

Se per questo tipo di lesioni, la letteratura scientifica trova un parere pressoché unanime, la questione si fa più complessa per la malattia coronarica di minore entità. Se alla malattia coronarica si aggiunge la presenza di una severa disfunzione ventricolare sinistra ( $FE \leq 35\%$ ), la valutazione del rischio/beneficio nel sottoporre un paziente



all'intervento di CABG si fa ancora più difficile. La presenza di una severa disfunzione ventricolare, infatti, aumenta il rischio di mortalità perioperatoria e a breve termine. Vale dunque la pena di esporre il paziente a questo rischio sottoponendolo all'intervento chirurgico? Quali benefici invece questo gli offrirebbe? A tal proposito è stato effettuato lo STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart failure) trial: in questo studio, multicentrico, randomizzato, non cieco, sono stati arruolati un totale di 2.136 pazienti, che presentavano coronaropatia trattabile con CABG e FE  $\leq$  35%. Questa popolazione è stata divisa in tre gruppi in base al tipo di terapia assegnata.

- Gruppo 1: sola terapia medica (pazienti asintomatici per angina e con lesioni coronariche minori, o lesione del tronco comune < 50%).
- Gruppo 2: terapia medica e CABG.
- Gruppo 3: terapia medica, CABG e plastica del ventricolo sinistro (Surgical Ventricular Reconstruction o Restoration, SVR) (venivano candidati a questo terzo gruppo coloro che avevano la porzione anteriore del ventricolo sinistro, territorio vascolarizzato prevalentemente dalla discendente anteriore, acinetica o discinetica).

I pazienti che potevano essere candidati a più opzioni terapeutiche erano indirizzati a una delle tre possibili terapie in modo randomizzato. L'obiettivo dello studio era quello di valutare se l'aggiunta alla terapia medica ottimale di un trattamento chirurgico mirato potesse migliorare l'outcome di questi pazienti in termini di mortalità per qualsiasi causa (outcome primario), mortalità e riospedalizzazione per cause cardiache (outcome secondari). I pazienti arruolati presentavano CAD bi- o trivasale nel 31% e 60% dei casi rispettivamente, il 68% presentava una stenosi critica a carico della discendente anteriore nel suo tratto prossimale, mentre solo il 2% aveva una stenosi critica a carico del tronco comune. L'outcome primario (morte per qualsiasi causa) non era diverso tra il gruppo trattato con sola terapia medica e quello con CABG, ma il gruppo trattato anche con CABG aveva una significativa riduzione di riospedalizzazioni o di morte per cause cardiache, fatta eccezione per la mortalità precoce che invece era maggiore per questo gruppo.

Si può concludere quindi che, in questo trial, i pazienti trattati con CABG e terapia medica ottimale, una volta superato il primo periodo dall'intervento (30 giorni) in cui la mortalità è maggiore proprio per la presenza dell'intervento stesso, hanno un minore rischio di complicanze quali riospedalizzazione e morte per cause cardiache.

Uno dei limiti di questo studio era quello di non essere cieco, in quanto le indicazioni all'intervento chirurgico erano date sulla base

delle analisi strumentali e della clinica. Pazienti asintomatici per angina e/o con assenza di segni di ischemia miocardica con scompenso cardiaco spesso non eseguivano accertamenti per indagare lo stato della coronaropatia e non venivano candidati a intervento di CABG. In questi casi, è fondamentale valutare la vitalità miocardica attraverso metodiche non invasive come la risonanza magnetica cardiaca con mezzo di contrasto (gadolinio) o la scintigrafia miocardica. Una bassa FE, infatti, non è sempre correlata a necrosi miocardica (e quindi a territori in cui i cardiomiociti, essendo morti, non beneficerebbero di un intervento di rivascularizzazione), bensì possono esserci aree di miocardio ibernato o stordito, in cui una riperfusione migliorerebbe la capacità contrattile e quindi la funzionalità. In questi casi, la decisione sull'approccio di scelta (rivascularizzazione chirurgica o percutanea) deve essere discussa dall'Heart Team (in cui deve essere presente anche un esperto di scompenso cardiaco) in base al tipo di coronaropatia, alla complessità delle lesioni, alla coesistenza di patologie valvolari cardiache e alle comorbilità (linee guida ESC 2012).

## Ricostruzione ventricolare

---

La SVR è una tecnica chirurgica che prevede la rimozione della porzione miocardica non più vitale, per cui non beneficiante di una rivascularizzazione, allo scopo di ristabilire un volume e una forma del ventricolo sinistro più fisiologici.

Tale approccio chirurgico è stato ampiamente studiato da Vincent Dor, il quale fu il primo a stabilire la differenza tra l'aneurismectomia e la SVR, documentando l'importanza di trattare sia le aree discinetiche (quindi aneurismatiche) sia quelle acinetiche.

La SVR secondo Dor permette una riduzione di dimensione (*re-size*), un ripristino della forma (*re-shape*) e il riorientamento delle fibre miocardiche (*re-orientation*).

È importante definire l'esatta dimensione (*re-size*) che l'atto chirurgico si prefigge di ottenere. In tale senso si utilizza l'indice di volume telediastolico ventricolare sinistro, che è pari a 60 mL/m<sup>2</sup>. È fondamentale non ridurre eccessivamente la cavità endoventricolare, in quanto una sua eccessiva riduzione produrrebbe un brusco e immediato aumento delle pressioni a monte del ventricolo (polmonari), con il rischio di creare una cardiopatia restrittiva.

Il *re-shape* è l'atto di ristabilire in un ventricolo dilatato, la fisiologica forma di ellissoide di rotazione (Fig. 55.1). Normalmente il rapporto *long axis/short axis* è circa 0,5. Tale forma permette al cuore, durante la sistole ventricolare, di ruotare in senso antiorario all'apice e in senso orario alla base, migliorando così la forza contrattile (Fig. 55.2). Per ripristinare la forma ellissoidale, nell'intervento di Dor si interpone un patch in Dacron.

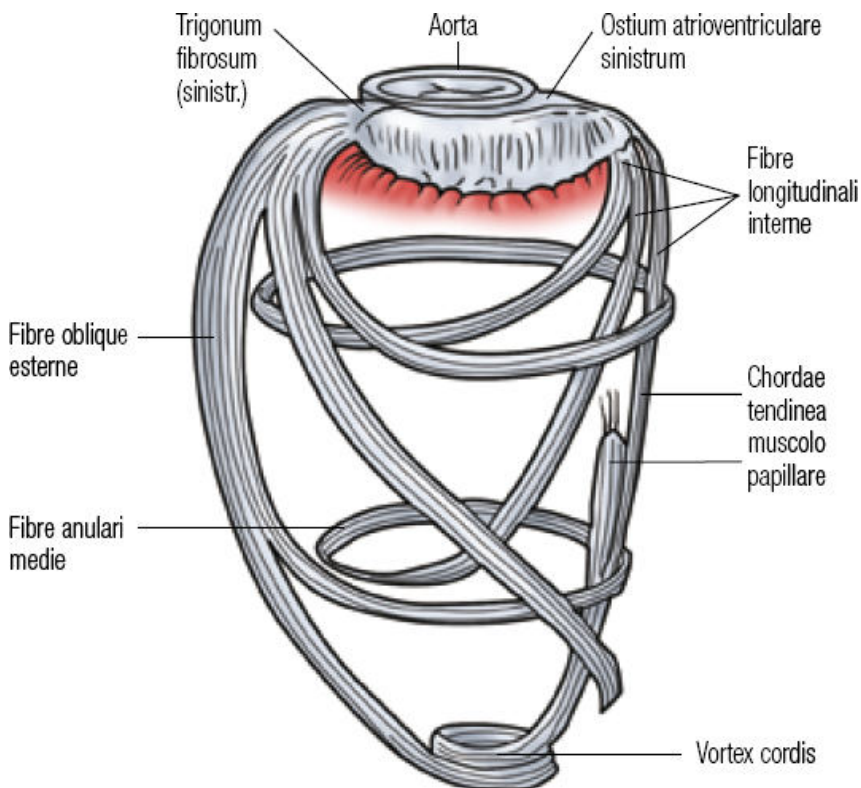


**Fig. 55.1.** Struttura anatomo-funzionale del ventricolo sinistro.

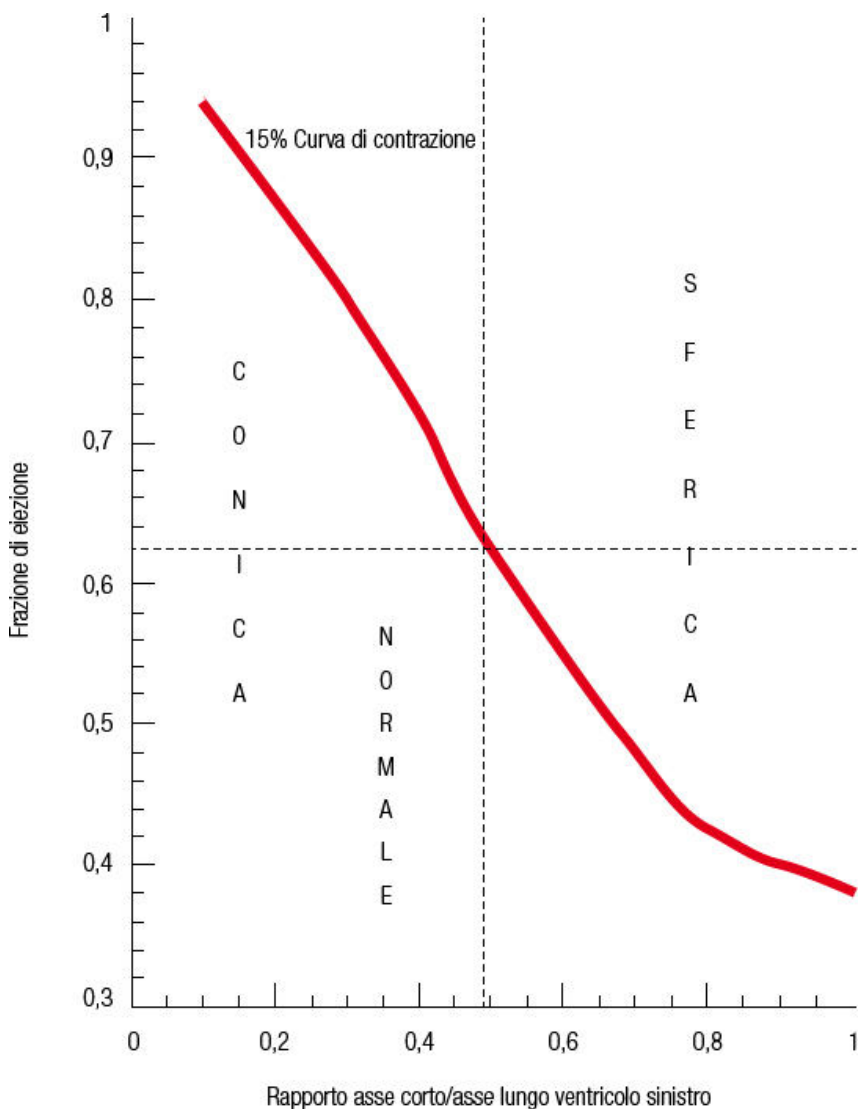


**Fig. 55.2.** Efficienza contrattile del ventricolo sinistro in relazione alla morfologia ventricolare.

Il terzo obiettivo è la *re-orientation*: il corretto orientamento delle fibre muscolari rende ottimale il funzionamento dell'apparato sottovalvolare mitralico. Se c'è un insoddisfacente allineamento dei muscoli papillari dovuto alla dilatazione ventricolare (da un'angolazione di 30-40° si passa a una di 60-80°), oltre a determinarsi un'insufficienza mitralica da *tethering* dei lembi, aumenta il lavoro contrattile a carico del ventricolo. Infine, nel ventricolo dilatato, il getto eiettivo non si dirige più verso la valvola aortica, bensì verso il lembo anteriore della mitrale, dissipando una notevole quantità di energia cinetica. L'intervento avviene in anestesia generale, previa sternotomia mediana, in circolazione extracorporea e arresto cardioplegico.

Si esegue una ventricolotomia a livello dell'area necrotica (acinetica/discinetica)

(Fig. 55.3), si ispeziona la cavità ventricolare per un'eventuale trombectomia e si rimuove (o si esclude) il tessuto non più vitale (Fig. 55.4), in modo tale da ripristinare una cavità ventricolare del volume prefissato (Fig. 55.5) (per ottimizzare il re-sizing ed evitare un'eccessiva riduzione di volume si può utilizzare un sizer ventricolare *mannequin* calibrato a 50-60 mL/m<sup>2</sup>).

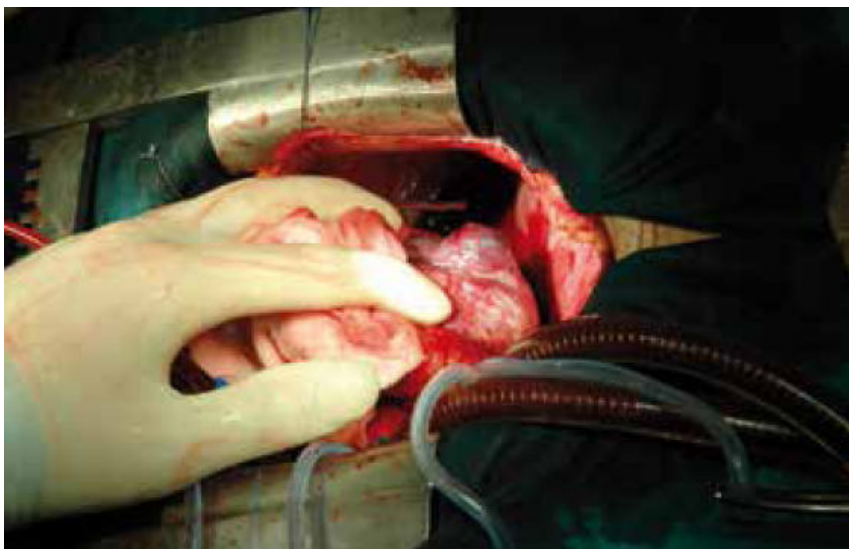


**Fig. 55.3.** Visualizzazione dell'area necrotica ventricolare.

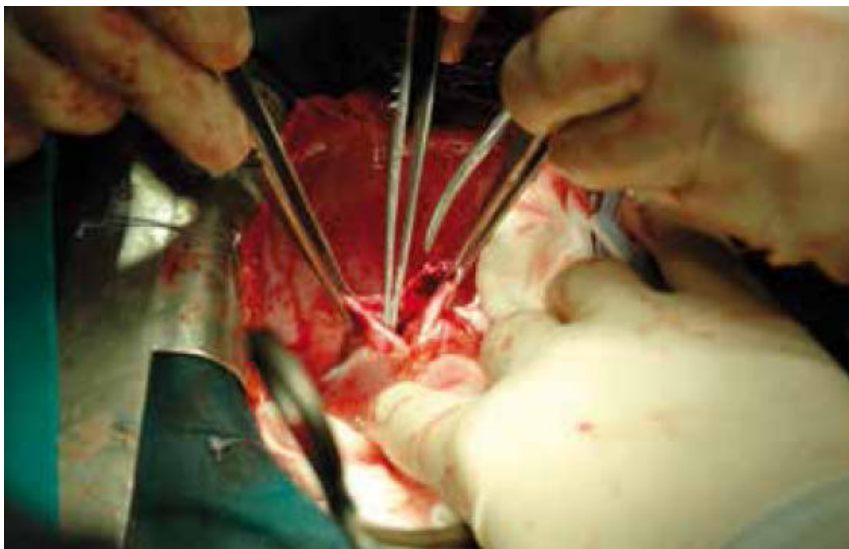


**Fig. 55.4.** Rimozione del tessuto non più vitale in corso di ricostruzione ventricolare.

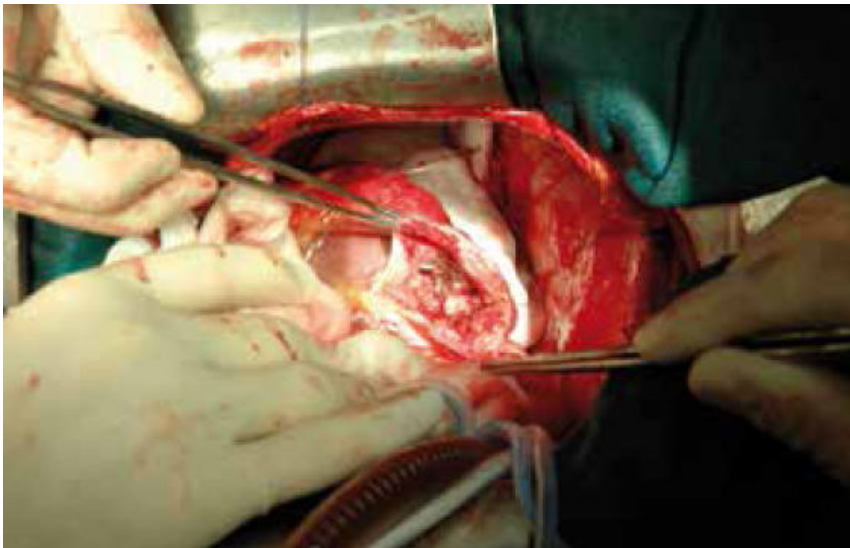


**Fig. 55.5.** Ripristino del volume prefissato della cavità ventricolare in corso di ricostruzione ventricolare.

Si passa quindi una sutura a borsa di tabacco attorno al confine del miocardio vitale che viene serrata in modo da ridurre i diametri ventricolari. Se i margini di tale orifizio sono prossimi, è possibile una chiusura diretta su strisce di Teflon, altrimenti si procede all'interposizione del patch in Dacron (Figg. 55.6 e 55.7).

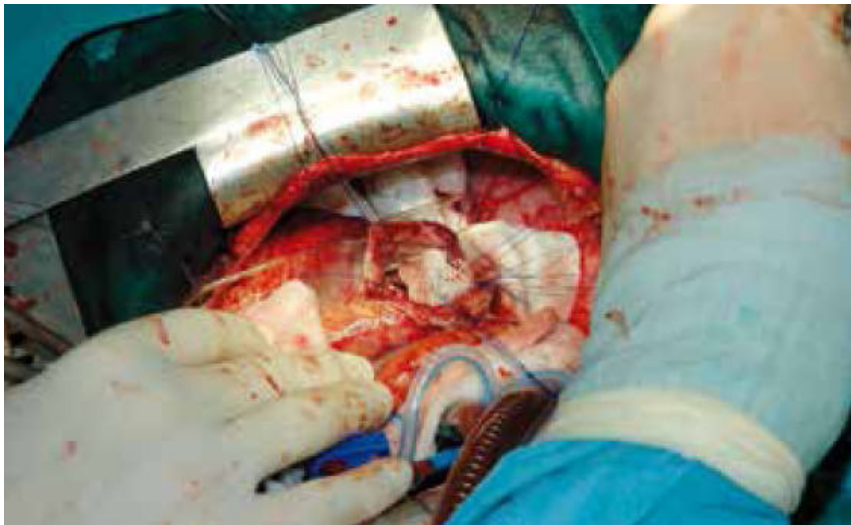


**Fig. 55.6.** Interposizione di patch in Dacron in corso di ricostruzione ventricolare.



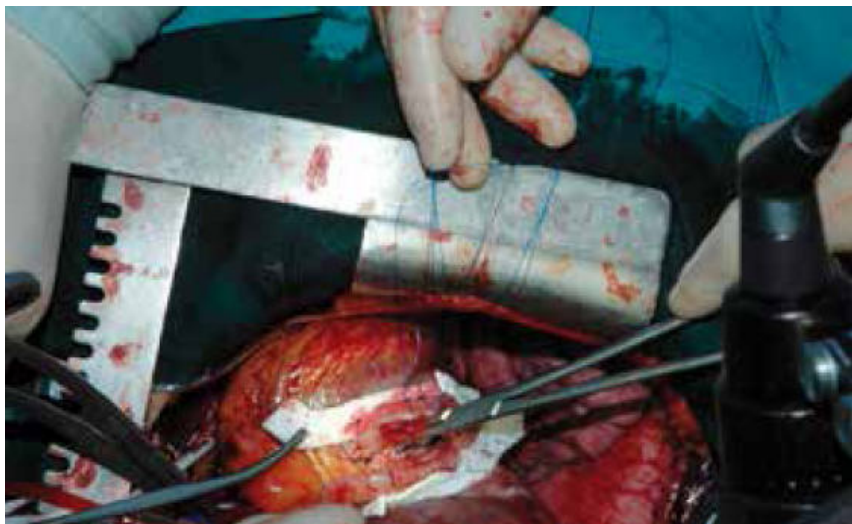


**Fig. 55.7.** Chiusura su strisce di Teflon in corso di ricostruzione ventricolare.

A questo punto si può procedere alla rivascolarizzazione coronarica (è sempre raccomandata la rivascolarizzazione della discendente anteriore con l'arteria mammaria interna sinistra) e a un'eventuale plastica mitralica (se l'insufficienza valvolare è  $> 2+$ ), come descritto oltre, nel paragrafo "Insufficienza mitralica".

Le indicazioni alla terapia con SVR sono:

- precedente infarto miocardico anteriore o posteriore, documentato da ECG o risonanza magnetica cardiaca (quest'ultima è da preferire quando non esistano controindicazioni alla sua esecuzione);
- volume telediastolico indicizzato superiore a  $60 \text{ mL/m}^2$ . Deve essere valutato preoperatoriamente per escludere dalla terapia i pazienti con volumi ventricolari piccoli;
- disfunzione ventricolare sinistra con alterazioni della cinetica regionale, di tipo discinetico o acinetico. Quando l'acinesia è severa e interessa il ventricolo in modo diffuso, la SVR dovrebbe essere effettuata solo se le regioni periferiche dell'area necrotica manifestano un qualche grado di contrattilità (valutabile attraverso la risonanza magnetica cardiaca);
- predominanza di sintomi tipici dello scompenso cardiaco (classe NYHA III o IV). Le indicazioni si possono allargare anche ai pazienti con aritmie ventricolari e/o angina che richiedono un intervento di CABG, se i primi tre punti sono presenti, per evitare un ulteriore rimodellamento ventricolare.

Le controindicazioni alla terapia con SVR sono:

- severa disfunzione ventricolare destra (cardiomiopatia dilatativa biventricolare) (controindicazione assoluta);

- severa acinesia regionale non associata a dilatazione ventricolare (controindicazione assoluta);
- pattern diastolico restrittivo associato a una classe funzionale alta e a insufficienza mitralica (controindicazione assoluta);
- severa ipertensione polmonare non correlata all'insufficienza mitralica (controindicazione relativa).

Attraverso l'analisi della forma ventricolare e del movimento miocardico regionale, si possono identificare tre tipi di morfologia aneurismatica:

- tipo 1 (o aneurisma classico): modifica della curvatura sistolica ad angolo acuto delle regioni antero-basale e infero-basale;
- tipo 2: modifica della curvatura sistolica nella regione infero-basale;
- tipo 3: perdita della curvatura sistolica.

Queste tre differenti morfologie sono indipendenti dalla FE e l'outcome dei pazienti non differisce tra i tre tipi.

Il ruolo di questa tecnica chirurgica è stato analizzato in un sottogruppo della popolazione dello STICH trial, dove si è proceduto al confronto del gruppo di pazienti trattati con solo CABG con il gruppo di pazienti trattati con CABG e SVR. Non si è osservata differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per quanto riguarda la percentuale di morte per qualsiasi causa e di riospedalizzazione per cause cardiache, ma nel gruppo trattato con CABG e SVR si è ottenuto una riduzione del 19% ( $16 \text{ mL/m}^2$ ) del volume telesistolico indicizzato del ventricolo sinistro. Le critiche mosse a questa parte dello studio sono state numerose, soprattutto quelle legate alla selezione dei pazienti e al tipo di analisi strumentale eseguita per il loro arruolamento; altrettanto numerosi sono stati poi i dibattiti in letteratura. La conclusione finale è stata quella di associare CABG e SVR in quei pazienti nei quali i sintomi dello scompenso sono predominanti rispetto all'angina e che presentano volumi ventricolari sinistri elevati e con diagnosi di estesa cicatrice transmurale miocardica sinistra. La SVR deve comunque essere effettuata solo in centri cardiocirurgici in cui la tecnica è ben consolidata. La risonanza magnetica cardiaca con gadolinio è lo strumento migliore per indagare le aree cicatriziali, l'estensione della lesione e la sua transmuralità.

Si sono sviluppati anche dispositivi esterni di contenimento ventricolare sinistro, o dispositivi che, inseriti nella cavità ventricolare per via percutanea, una volta espansi sono atti a escludere la porzione miocardica acinetica della parete ventricolare e il sottostante volume. La loro efficacia, però, non è stata ancora validata in maniera incontrovertibile.



La coesistenza di patologie valvolari può causare o peggiorare lo scompenso cardiaco.

### Stenosi aortica

Pazienti con stenosi aortica severa sintomatica e  $FE \leq 40\%$  vanno sottoposti a intervento di sostituzione valvolare aortica associata a CABG qualora coesista una coronaropatia.

Esiste inoltre una quota di pazienti in cui una bassa FE cela una stenosi aortica severa: si tratta delle cosiddette stenosi aortiche *low-flow low-gradient*, in cui un ecostress test con dobutamina, attivando la riserva contrattile miocardica e aumentando quindi il flusso di sangue attraverso la valvola aortica, può smascherare vere stenosi aortiche distinguendole da stenosi pseudosevere.

In pazienti con stenosi aortica severa e bassa FE considerati ad alto rischio per chirurgia, un'opportunità è offerta dalla sostituzione valvolare transcateretere (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI).

### Insufficienza aortica

Nelle linee guida per la terapia dell'insufficienza aortica, si raccomanda la plastica o la sostituzione della valvola in tutti i pazienti sintomatici e per quelli asintomatici con  $FE \leq 50\%$  (indicazione IB). La chirurgia valvolare dovrebbe essere presa in considerazione anche per i pazienti con insufficienza aortica severa e con diametro telediastolico ventricolare sinistro  $> 70$  mm o un diametro telesistolico ventricolare sinistro  $> 50$  mm (indicazione IIC). La terapia chirurgica ha il beneficio, da un lato, di ridurre la mortalità e, dall'altro, di migliorare lo scompenso cardiaco e la disfunzione ventricolare. Bisogna prestare molta attenzione nel distinguere i casi di insufficienza aortica, spesso lieve-moderata, dovuta a una patologia primaria della valvola rispetto a quelli secondari a una dilatazione del ventricolo sinistro.

Quest'ultima evenienza è ancora più frequente per quanto riguarda un'altra valvola cardiaca, la valvola mitrale; la sua distinzione è cruciale per la terapia di scelta.

### Insufficienza mitralica

Può essere di due tipi, **primitiva o organica**, quando la patologia è primariamente a carico della valvola mitrale, in cui spesso si ha un prolasso o un *flail* dei lembi valvolari (tipo II di Carpentier), e **secondaria o funzionale** quando l'insufficienza è dovuta a una

dilatazione ventricolare e quindi a un suo rimodellamento che comporti uno stiramento delle corde tendinee per cui i lembi perdono il punto di coaptazione (tipo IIb di Carpentier); l'insufficienza mitralica di tipo ischemico è un particolare sottotipo di quest'ultima. Quando all'insufficienza mitralica primitiva si associa un aumento del diametro telediastolico del ventricolo sinistro superiore o uguale a 40 mm, la mortalità aumenta indipendentemente dalla terapia medica o chirurgica della patologia. Quando la FE è inferiore al 30%, una plastica valvolare efficace può migliorare la sintomatologia, ma la sua efficacia sulla sopravvivenza è ancora sconosciuta. In questi casi, la scelta se candidare il paziente all'intervento o non è legata alla risposta alla terapia medica, alle comorbidità e alla possibilità di una riparazione della valvola (piuttosto che a una sua sostituzione) (indicazione IIC).

Nei pazienti con insufficienza mitralica funzionale, l'ottimizzazione della terapia medica può condurre a un rimodellamento ventricolare favorevole alla riduzione del rigurgito valvolare. La mortalità all'intervento è più alta rispetto alla chirurgia per patologia primitiva e la prognosi a lungo termine è peggiore, soprattutto per la presenza di severe comorbidità. Per quanto riguarda quei pazienti in cui la causa sottostante all'insufficienza mitralica è la patologia ischemica, l'intervento di rivascularizzazione coronarica deve essere preso in considerazione. L'intervento combinato di chirurgia valvolare e coronarica è consigliato nei pazienti sintomatici, con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, con patologia coronarica aggredibile chirurgicamente e qualora ci sia certezza di vitalità miocardica dei territori da rivascularizzare (indicazione IIC). In questo modo, si permette sia di curare la patologia coronarica, causa della malattia ischemica che comporta la dilatazione ventricolare, sia di stabilizzare la valvola mitrale e ridurne o eliminarne l'insufficienza. Alcuni studi hanno dimostrato che la rivascularizzazione isolata non migliora l'insufficienza valvolare e che la persistenza, dopo intervento riparativo, di un'insufficienza mitralica residua aumenta il rischio di morte a lungo termine. È quindi fondamentale che la plastica valvolare restituisca una valvola continente.

Le tecniche chirurgiche di plastica valvolare possono prevedere l'interposizione di nuove corde tendinee, qualora alcune di esse si siano stirate o rotte dall'eccessivo *tethering* dei lembi, ma soprattutto l'anuloplastica con interposizione di un anello rigido con diametro inferiore a quello dell'anulus mitralico in sede di intervento (anuloplastica restrittiva, tecnica di Bolling).

Nonostante la plastica della valvola sia considerata il gold standard per la terapia della sua insufficienza, fattori come l'ampia distanza tra i muscoli papillari, il *tethering* eccessivo del lembo mitralico posteriore

e la marcata dilatazione ventricolare (diametro telediastolico > 65 mm) sono predittori negativi di una sua efficacia a lungo termine, pertanto deve essere presa in considerazione la sostituzione valvolare con protesi biologica mantenendo l'apparato sottovalvolare come recentemente dimostrato dallo studio americano *CTSN* pubblicato sul *New England Journal of Medicine*.

Quando coesiste la fibrillazione atriale, in sede di intervento devono essere eseguite anche l'ablazione delle vene polmonari e la chiusura dell'auricola sinistra.

Il ruolo della sola chirurgia mitralica in quei pazienti che, nonostante insufficienza valvolare e disfunzione sistolica severa, non possono essere rivascolarizzati o non hanno una cardiomiopatia ischemica è ancora argomento di dibattito. In molti pazienti si attua solo una terapia medica associata ai device (CRT o ICD), mentre in altri la plastica valvolare viene effettuata per ridurre la sintomatologia e posticipare il trapianto cardiaco o l'impianto di un VAD.

Nei casi in cui vi sia indicazione alla plastica valvolare, ma i pazienti siano giudicati inoperabili o ad alto rischio chirurgico, si può prendere in considerazione l'intervento di plastica mitralica percutanea *edge-to-edge* o *percutaneous mitral clip* (indicazione IIC). Per via transfemorale venosa si fa avanzare un catetere dotato in punta di una pinza con clip; arrivati in atrio destro, si perfora il setto interatriale raggiungendo l'atrio sinistro e quindi la valvola mitrale. A questo punto, si "pinzano" i bordi (*edge*) opposti dei lembi valvolari fissandoli con la clip. L'intervento ha l'obiettivo di ridurre il grado di reflusso valvolare, ma non la causa sottostante la sua insufficienza (cioè la dilatazione ventricolare e il suo rimodellamento patologico).

## Scompenso cardiaco acuto

Lo scompenso cardiaco acuto è il termine usato per descrivere la rapida comparsa o il peggioramento dei sintomi e dei segni tipici dello scompenso cardiaco. Esso necessita di un tempestivo intervento in quanto può comportare un deterioramento multiorgano che può condurre rapidamente alla morte del paziente.

Si può presentare *ex novo* in pazienti senza cardiopatia nota, come pure determinare un aggravamento improvviso di uno scompenso cardiaco cronico.

Circa il 50% dei pazienti ricoverati per scompenso acuto viene riospedalizzato entro 12 mesi e un terzo muore entro 1 anno dal primo ricovero.

I segni di uno scompenso cardiaco acuto possono manifestarsi con eventi rapidamente progressivi, rappresentati nella pratica clinica dall'edema polmonare acuto associato ad acidosi, e dallo shock cardiogeno.

La diagnosi deve essere tempestiva e si avvale del dosaggio del peptide natriuretico atriale ( $\text{BNP} \geq 100 \text{ ng/L}$  o  $\text{NT-proBNP} \geq 300 \text{ ng/L}$ ) e dell'esecuzione di un ecocardiogramma transtoracico, per indagare cardiopatie associate, da eseguire entro 48 ore dal ricovero.

In contemporanea alla diagnosi deve essere immediatamente attuata la terapia salvavita, caratterizzata dall'utilizzo di ossigeno, diuretici e vasodilatatori. Per valutare la situazione, l'efficacia della terapia e prevenire o trattare tempestivamente eventuali peggioramenti, è fondamentale monitorare la pressione arteriosa, il ritmo e la frequenza cardiaca, la saturazione periferica di ossigeno e l'output urinario.

La ventilazione non invasiva o invasiva è utile nei casi in cui l'ossigenazione del sangue è compromessa a causa dell'edema polmonare e si prospetta il quadro dell'insufficienza respiratoria.

L'utilizzo di inotropi è indicato in quei casi in cui la compromissione della funzione di pompa cardiaca è tale da mettere in serio pericolo la funzionalità di altri organi.

Nei casi in cui si instauri un importante deficit della funzione contrattile del cuore con conseguenti ridotte portata cardiaca e perfusione di organi e di apparati, si realizza un quadro di *shock cardiogeno*.

Nel dettaglio, lo shock cardiogeno si manifesta quando il paziente presenta una pressione arteriosa sistolica  $< 90 \text{ mmHg}$  per un tempo maggiore di 30 minuti o necessità di inotropi per mantenere una pressione sistolica  $> 90 \text{ mmHg}$  in associazione a uno o più segni clinici di congestione polmonare e ipoperfusione tissutale con almeno uno dei seguenti criteri:

- alterato stato mentale;
- cute ed estremità fredde;
- oliguria con diuresi  $< 30 \text{ mL/h}$ ;
- lattati sierici  $> 2,0 \text{ mmol/L}$ .

L'infarto miocardico acuto è la principale causa di shock cardiogeno (78,5%). Altre cause quali miocardite, cardiomiopatia dilatativa *end-stage*, cardiopatie congenite, embolia polmonare, sepsi, e cardiopatia ischemica cronica rappresentano appena il 6,7%.

Alla luce di queste considerazioni lo *shock cardiogeno* non può essere considerato come una semplice riduzione della funzione contrattile cardiaca, bensì come una complessa sindrome da disfunzione multiorgano (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS) derivante da ipoperfusione periferica con disfunzione del microcircolo, spesso complicata da una sindrome da risposta infiammatoria sistemica (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) e sepsi.

Lo *shock cardiogeno* diviene *refrattario* quando la dinamica cardiocircolatoria permane gravemente compromessa nonostante il

supporto inotropo massimale e polifarmacologico e tutte le misure sopra elencate. In questi pazienti, la prognosi risulta essere estremamente sfavorevole in assenza dei *sistemi di supporto meccanico al circolo* (Mechanical Circulatory Support, MCS) quali il *contropulsatore aortico*, l'*ECMO* (Extra-Corporeal Membrane Oxygenator) o altre forme di MCS come i VAD (Ventricular Assist Device). La scelta di quale sistema di MCS utilizzare deve essere attuata in base alle condizioni cliniche del paziente e al timing di intervento. È fondamentale innanzitutto prevenire il quadro di disfunzione multiorgano, in quanto gravato da una prognosi peggiore. Pertanto sono necessari un *timing* ottimale (cioè l'inizio precoce) del supporto meccanico al circolo, la *corretta scelta del dispositivo di MCS* per realizzare un livello ottimale di supporto cardiocircolatorio con il ripristino di un'adeguata perfusione di organi e apparati, la *prevenzione e la gestione delle eventuali complicanze* correlate al dispositivo, come il malfunzionamento e l'infezione (cfr. [Cap. 56](#)).

### Lettere suggerite

- Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The EuroHeart failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patients characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24:442-63.
- Di Donato M, Castelvechio S, Menicanti L. End-systolic volume following surgical ventricular reconstruction impacts survival in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010;12(4):375-81.
- Di Donato M, Sabatier M, Toso A et al. Regional myocardial performance of non-ischaemic zones remote from anterior wall left ventricular aneurysm. Effects of aneurysmectomy. *Eur Heart J* 1995;16:1285-92.
- Dor V, Sabastier M, Di Donato M et al. Efficacy of endoventricular patch plasty in large postinfarction akinetic scar and severe left ventricular dysfunction: comparison with a series of large dyskinetic scars. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:50-9.
- Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al. CTSN. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2016 Jan 28;374(4):344-53.
- Gullestad L, Myers J, Ross H et al. Serial exercise testing and prognosis in selected patients considered for cardiac transplantation. *Am Heart J* 1998;135:221-9.
- Jhund PS, MacIntyre K, Simpson CR et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009;119:515-23.
- Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med* 2009;360(17):1705-17.
- Konstam MA, Kramer DG, Patel AR et al. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovascular Imaging* 2011;4:98-108.
- Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-86.
- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker AD et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*

- 2012;33:1787-847.
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-46.
- Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-72.
- Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation* 2008;117:686-97.
- Sayer GT, Baker JN, Parks KA. Heart rescue: the role of mechanical circulatory support in the management of severe refractory cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care* 2012 Oct;18(5):409-16.
- Stevenson LW, Pagani FD, Young JB et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(6):535-41.
- Stewart S, Ekman I, Ekman T et al. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1162309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:573-80.
- Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ et al. More “malignant” than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;31:315-22.
- Strobeck J, Di Donato M, Costanzo MR et al. Importance of shape and surgically reshaping the left ventricle in ischaemic cardiomyopathy. *Congest Heart Fail* 2004;10:45-53.
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451-96.
- Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-16.
- Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1985;55:22A-31A.
- Werdan K, Gielen S, Ebelt H et al. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2014 Jan;35(3):156-67.
- Windecker S, Kohl P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014;doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
- Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF et al. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:381-7.

# Assistenza cardiocircolatoria

G. Gerosa, V. Tarzia, C. Tessari

Negli ultimi anni si è prospettato un nuovo orizzonte di cure per i pazienti con scompenso cardiaco avanzato, laddove terapia medica ottimale e interventi cardiocirurgici tradizionali risultano insufficienti e inefficaci a migliorare la prognosi *quoad vitam et valetudinem*: le **assistenze meccaniche al circolo** (Mechanical Circulatory Support, MCS).

### Storia dei sistemi di MCS

La macchina per la circolazione extracorporea (CEC), utilizzata per la prima volta nel 1953, vicariando le funzioni cardiaca e polmonare del paziente, permise di eseguire i primi interventi cardiocirurgici a cuore aperto. Il successo di questo dispositivo ha permesso lo sviluppo di nuovi sistemi volti non solo al supporto cardiocircolatorio per la durata dell'intervento cardiocirurgico, ma in grado di supportare il circolo in tutte quelle condizioni in cui il cuore non è più in grado di svolgere la sua funzione di pompa.

Risale al 1962 il primo utilizzo di un sistema di contropulsazione aortica (IntraAortic Ballon Pump, IABP) come supporto emodinamico parziale e di miglioramento della perfusione coronarica, mentre è del 1963 il primo utilizzo clinico di un *device* in grado di assistere il ventricolo sinistro (Left Ventricular Assist Device, LVAD) a opera di Liotta e Crawford presso il Texas Heart di Houston.

Nel 1964 negli Stati Uniti, il National Heart Institute (ora chiamato National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI) diede vita all'Artificial Heart Program, dedicato allo sviluppo dei sistemi di supporto meccanico al circolo (MCS).

Nel 1966 DeBakey impiantò con successo, per la prima volta al mondo, un LVAD paracorporeo a pompa pneumatica. Tale device fu utilizzato per l'impossibilità di svezzare il paziente dalla macchina cuore-polmoni dopo intervento cardiocirurgico (shock postcardiotomico), nell'attesa del recupero funzionale del cuore (*bridge to recovery*). Nel 1969, Denton Cooley effettuò il primo impianto di cuore artificiale totale (Total Artificial Heart, TAH) temporaneo allo scopo di supportare il circolo di un paziente candidato a trapianto cardiaco fino all'arrivo dell'organo (*bridge to transplant*). Il paziente venne mantenuto in vita per 64 ore con questo dispositivo, ma morì 32 ore dopo il trapianto cardiaco. Nei successivi 20 anni, la ricerca sul TAH fu prevalentemente attuata da parte di due gruppi di ricerca: quello del sistema Jarvik/CardioWest, tuttora presente con il dispositivo SynCardia TAH, e quello del sistema AbioCor ottenuto dalla collaborazione di Liotta, della Abiomed (Danvers, MA) e dell'Università di Louisville.

Parallelamente si svilupparono i sistemi di assistenza ventricolare (Ventricular Assist Device, VAD). Sono della metà degli anni Settanta i primi trial clinici con LVAD utilizzati come supporto temporaneo dopo chirurgia cardiaca, mentre risalgono al decennio successivo i primi impianti di LVAD intesi come ponte al trapianto cardiaco nel caso di scompenso cronico.

Con il passare del tempo, il crescente avanzamento della ricerca scientifica e della tecnologia ha portato alla creazione di dispositivi di MCS con finalità diverse, sempre più performanti e di minori dimensioni, fino allo sviluppo di device totalmente impiantabili e in grado di permettere al paziente di svolgere le attività quotidiane consentendone la dimissione dall'ospedale.

## Sistema INTERMACS

Con lo sviluppo tecnologico che ha reso i dispositivi di MCS sempre più affidabili e performanti, è stato ampiamente dibattuto in letteratura il problema di identificare quali pazienti affetti da scompenso cardiaco avanzato risultassero candidabili all'impianto di questi dispositivi e ne potessero trarre il massimo vantaggio. I criteri classici per descrivere e classificare lo scompenso cardiaco erano diversi, di tipo clinico (New York Heart Association, NYHA), indicatori di danno d'organo oppure parametri emodinamici (cfr. [Cap. 55](#)), ma nessuno di questi permetteva di calcolare il rischio/beneficio dell'impianto dei dispositivi di MCS. Fu così che vennero sviluppati diversi nuovi punteggi, che spesso però finivano con l'identificare solo i pazienti ad altissimo rischio di morte dopo impianto di MCS e non



quelli che ne avrebbero tratto un sicuro beneficio rispetto alla sola terapia medica ottimale durante l'attesa del trapianto. Dal 2005 la NHLBI istituì l'obbligo, per tutti i centri nordamericani, di inserire i dati di tutti i pazienti sottoposti a impianto di dispositivi di MCS. Fu così creato un registro nazionale, che prese il nome di INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). Grazie all'analisi dei dati di questo registro è stato possibile creare una nuova classificazione dell'insufficienza cardiaca. In questa classificazione rientrano i pazienti affetti da scompenso cardiaco, considerati *no-responders* alla terapia medica ottimale, in classe NYHA IV e classe D di Weber. Questa popolazione è inquadrata nella **classificazione di INTERMACS** secondo il grado di stabilità/instabilità clinica; i pazienti più critici, in shock cardiogeno, vengono inquadrati nello profilo 1 (*crush and burn*), mentre quelli la cui condizione clinica è più stabile vengono inquadrati nei livelli successivi, fino ad arrivare al profilo 7, che include i pazienti con insufficienza cardiaca avanzata ma clinicamente stabili (cfr. [Tab. 55.4](#), [Cap. 55](#)). A questo schema di base, grazie al lavoro di Stevenson et al., nel 2009 fu aggiunto il concetto di "evento clinico in grado di peggiorare lo stato di compromissione del paziente": i cosiddetti *modifiers*, di seguito descritti.

■ **A-Arrhythmia:** tachiaritmie ventricolari ricorrenti che contribuiscono a condizionare il decorso clinico. Includono scariche frequenti del defibrillatore cardiaco impiantabile (Implantable Cardioverter Defibrillator, ICD) o la necessità dell'uso del defibrillatore esterno, generalmente più di due volte a settimana. Questo *modifier* può modificare qualsiasi profilo.

■ **TCS-Temporary Circulatory Support:** necessità di un dispositivo di supporto temporaneo come il contropulsatore aortico, l'ECMO, l'Impella, il TandemHeart ecc. Questo *modifier* può modificare lo stato di quei pazienti ospedalizzati, appartenenti ai profili 1, 2 e 3.

■ **FF-Frequent Flyer:** il *frequent-flyer* è quel paziente che richiede frequenti ricoveri, visite in emergenza per terapia diuretica endovenosa, ultrafiltrazione o brevi periodi di terapia inotropica. La frequenza deve essere di almeno 2 visite/ricoveri nei 2 mesi precedenti o 3 visite/ricoveri nei 6 mesi precedenti. Questo *modifier* può modificare lo stato per i profili 4, 5 e 6. Nota bene: se la causa del ricovero è una tachiaritmia o una scarica di ICD, il *modifier* sarà A e non FF. Per esempio, un paziente in profilo 4 poiché non ospedalizzato, in terapia medica orale, può presentare sintomi a tratti anche a riposo ed eventualmente una tachicardia ventricolare (*modifier A-Arrhythmia*). Questa condizione modifica il profilo di

appartenenza, che diverrà il 3.

La capacità di fotografare l'evoluzione della patologia ha reso questo sistema di classificazione un utile alleato nell'identificazione di pazienti candidabili a MCS.

Analisi retrospettive dei dati di questo registro hanno confrontato le curve di sopravvivenza in base al profilo clinico del paziente, evidenziando come il *profilo 1* sia gravato da una maggiore mortalità rispetto agli altri e che l'insorgenza di un danno d'organo diverso da quello cardiaco comprometta ulteriormente la buona riuscita dell'intervento.

Si può pertanto concludere che la classificazione INTERMACS sia un utile strumento di *selezione del paziente* e di identificazione del *timing di impianto* adeguato, al fine di migliorarne l'outcome.

## Classificazione

Il setting clinico in cui un paziente può richiedere l'impianto di un dispositivo di MCS può essere di due tipi: **acuto** e **cronico**.

■ **Acuto:** è la condizione in cui si osserva una compromissione clinica immediata e grave, tipica dello *shock cardiogeno*, in cui è necessario l'utilizzo di un dispositivo in grado di stabilizzare immediatamente l'emodinamica del paziente per prevenire la progressione della cascata infiammatoria e del possibile danno di altri organi o distretti, compreso quello neurologico. In questo caso, è necessario che il device sia facile e veloce da impiantare e che permetta un supporto emodinamico immediato, tale da stabilizzare la situazione, per permettere gli accertamenti del caso e per identificare la strategia terapeutica più adeguata. Non è pertanto necessario che sia duraturo nel tempo: si parla quindi di dispositivi di breve durata (**short-term**).

■ **Cronico:** è la condizione in cui lo scompenso cardiaco avanzato risulta stabile, ma non è più responsivo alla sola terapia medica ottimale. In questo caso, l'impianto del device può prevedere una procedura più lunga e articolata, mentre è fondamentale la durata del supporto nel tempo (questi device sono usati infatti come ponti al trapianto o come terapia definitiva alternativa al trapianto cardiaco). Vengono classificati in dispositivi di lunga durata (**long-term**).

I sistemi di MCS vengono inoltre classificati in:

- **paracorporei** o **intracorporei** in relazione alla loro *posizione*;
- **pulsatili** o **continui** in relazione al tipo di *flusso* che generano. I device a flusso continuo possono essere distinti in sistemi a **flusso**

**assiale o centrifugo** a seconda della configurazione della turbina;

- in relazione al tipo di *supporto* che forniscono:

- **sistemi di supporto cardiocircolatorio e respiratorio**, in grado di sostituire l'intera attività cardiaca e anche quella respiratoria come nel caso dell'ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation);

- **sistemi di supporto ventricolare**, in grado di sostituire i ventricoli nella loro funzione propulsiva, lasciando in sede il cuore del paziente. L'assistenza può essere destra (Right Ventricular Assist Device, RVAD), più frequentemente sinistra (LVAD) o biventricolare (Biventricular Ventricular Assist Device, BiVAD);

- **sostituti cardiaci totali**, in grado di sostituire integralmente la funzione cardiaca mediante impianto in sede ortotopica di un cuore artificiale totale, completamente impiantabile;

- in relazione alla *finalità di assistenza*: vengono utilizzati solitamente come ponte al trapianto (*bridge to transplant*), o come alternativa definitiva al trapianto cardiaco (*destination therapy*), o più raramente in attesa del recupero della funzione contrattile cardiaca (*bridge to recovery*).

La modalità di impianto può essere *percutanea* o tramite *accesso chirurgico*.

## **Dispositivi short-term**

I sistemi short-term sono caratterizzati da una tecnica di impianto semplice e veloce, possibile anche al letto del paziente (*bedside*) e dalla possibilità di offrire un supporto emodinamico parziale o totale. Solitamente sono dispositivi *paracorporei*.

### **Contropulsatore aortico (IABP)**

Lo IABP (Fig. 56.1) è tradizionalmente considerato il primo ausilio meccanico nel trattamento dello shock cardiogeno refrattario grazie alla sua praticità, al basso rischio di impianto e al costo contenuto. Tuttavia è spesso insufficiente a garantire un adeguato supporto emodinamico nei casi più gravi (l'aumento della portata cardiaca è al massimo di 1 L/min). La sua funzione è quella di offrire un temporaneo sostegno al ventricolo sinistro.

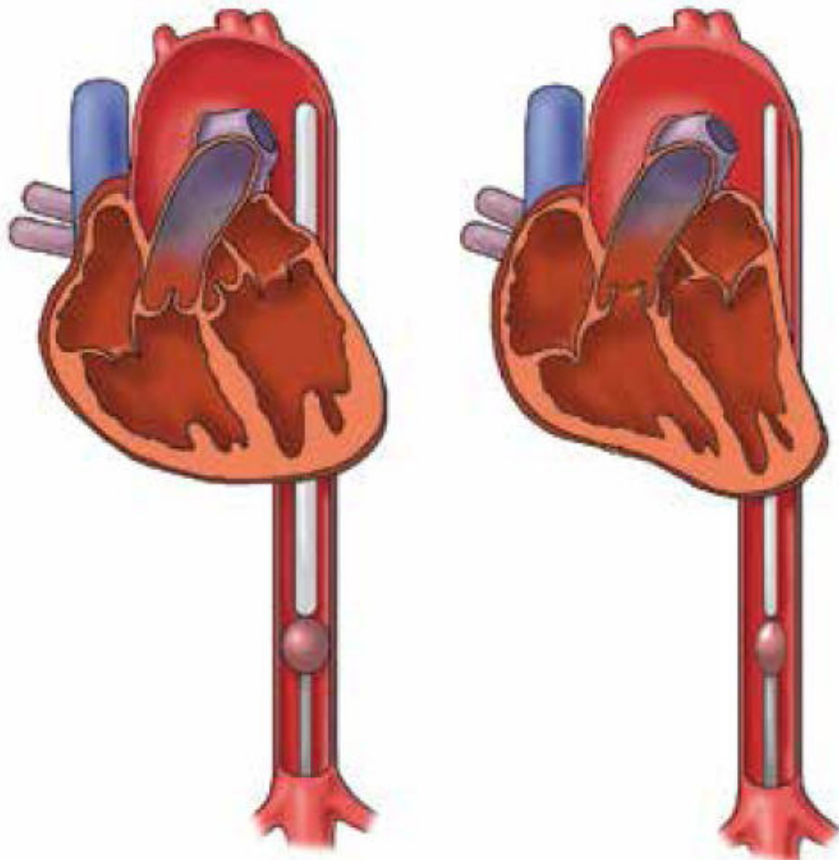
**Diastole****Sistole**

**Fig. 56.1.** Contropulsatore aortico (IABP).

È costituito da un catetere che termina con un palloncino il quale, attraverso un accesso arterioso come l'arteria femorale, viene fatto avanzare in modo retrogrado fino all'aorta istmica subito a valle dell'arteria succlavia sinistra. Il gonfiaggio del palloncino è sincronizzato con la fase diastolica e lo sgonfiaggio con quella sistolica. In questo modo, si ottiene un aumento della pressione diastolica e una riduzione della pressione sistolica, così da ridurre l'afterload del ventricolo sinistro, ottimizzando la perfusione coronarica e riducendo il lavoro cardiaco e la domanda di ossigeno.

Un recentissimo studio, lo IABP-SHOCK II trial, ha dimostrato che, nei casi di infarto miocardico acuto e scompenso cardiaco, l'utilizzo del contropulsatore aortico associato alla rivascolarizzazione miocardica precoce non riduce la mortalità a 30 giorni e a 1 anno rispetto alla rivascolarizzazione precoce associata alla sola terapia medica.

Il TandemHeart (CardiacAssist, Inc., Pittsburgh, PA) (Fig. 56.2) è un dispositivo paracorporeo costituito da una pompa centrifuga a flusso continuo con controller esterno. Il sangue ossigenato è aspirato dall'atrio sinistro e reimmesso in circolo dall'arteria femorale. L'impianto delle cannule avviene per via percutanea: la cannula di inflow viene inserita in vena femorale, fatta avanzare fino all'atrio destro e qui, mediante puntura trans-settale, posizionata in atrio sinistro, mentre la cannula di outflow è posizionata in arteria femorale.

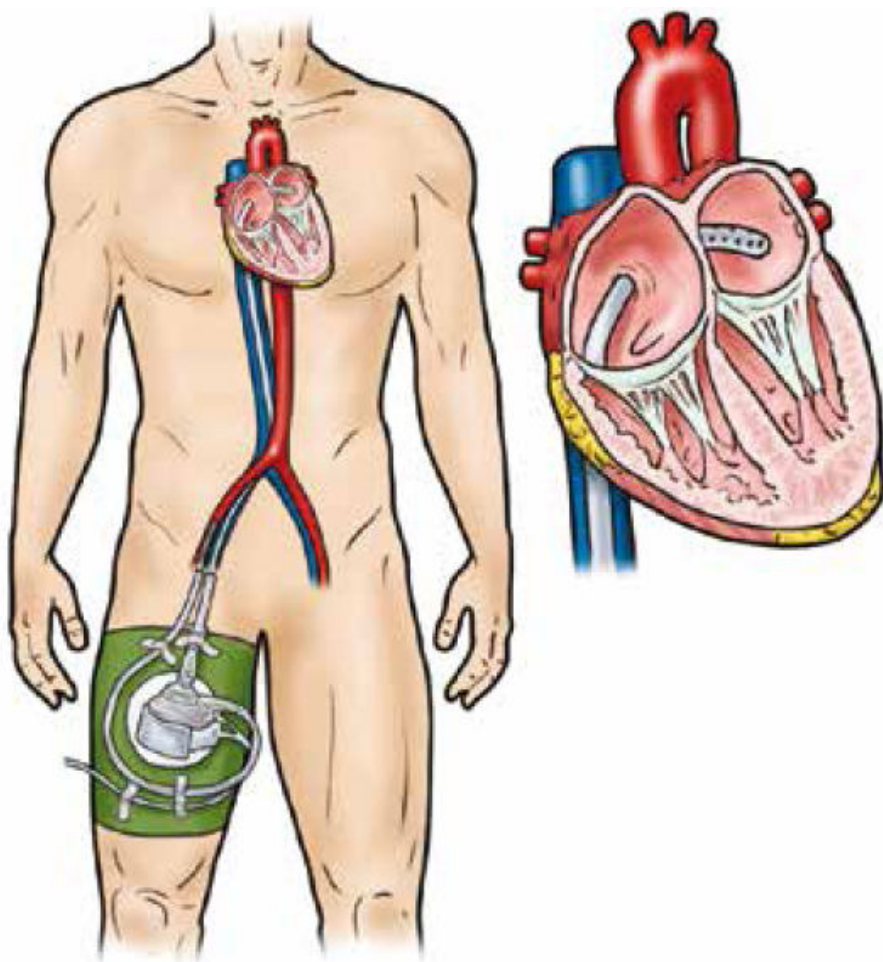


**Fig. 56.2.** TandemHeart.

Sia l'impianto sia la rimozione possono essere eseguiti al letto del paziente.

Gli effetti emodinamici del TandemHeart sono superiori a quelli dello IABP, poiché determina un maggiore aumento della portata cardiaca e

della pressione media, cui si associano una riduzione della pressione polmonare postcapillare, della pressione venosa centrale e della pressione arteriosa polmonare. Questo si riflette in una riduzione delle pressioni di riempimento ventricolare sia destro sia sinistro, in una riduzione del lavoro cardiaco e della richiesta di ossigeno e, infine, in un aumento dell'indice cardiaco.

Il dispositivo è in grado di generare una portata massima di 3-4 L/min e la sua durata certificata è di 6 ore, anche se in letteratura sono riportati casi di pazienti supportati con successo per più di una settimana.

Nonostante gli indubbi vantaggi, l'utilizzo clinico di questo dispositivo è limitato, per la maggiore complessità di impianto (puntura transsettale), per la durata limitata certificata e per il rischio tromboembolico legato alla cannula in atrio sinistro, ai quali bisogna aggiungere il rischio di sanguinamento e di ischemia d'arto nel sito di cannulazione.

### ***Impella***

L'Impella (ABIOMED, Inc., Danvers, MA) (Fig. 56.3) è una pompa microassiale a flusso continuo posizionata a cavallo della valvola aortica. Il suo punto di forza è il design semplice che le conferisce facilità e velocità di impianto. Il sistema consiste in un catetere transvalvolare aortico con una pompa al suo interno; la porzione di inflow aspira il sangue dal ventricolo sinistro e la porzione di outflow lo eietta in aorta ascendente. In commercio sono attualmente disponibili due versioni, l'Impella 2.5 che garantisce una portata massima cardiaca di 2,5 L/min e che è impiantabile per via percutanea attraverso l'arteria femorale o ascellare, e l'Impella 5.0 che raggiunge una portata massima di 5 L/min, ma che necessita di un impianto chirurgico direttamente in aorta ascendente o a livello dell'arteria femorale o ascellare con l'interposizione di una protesi vascolare.



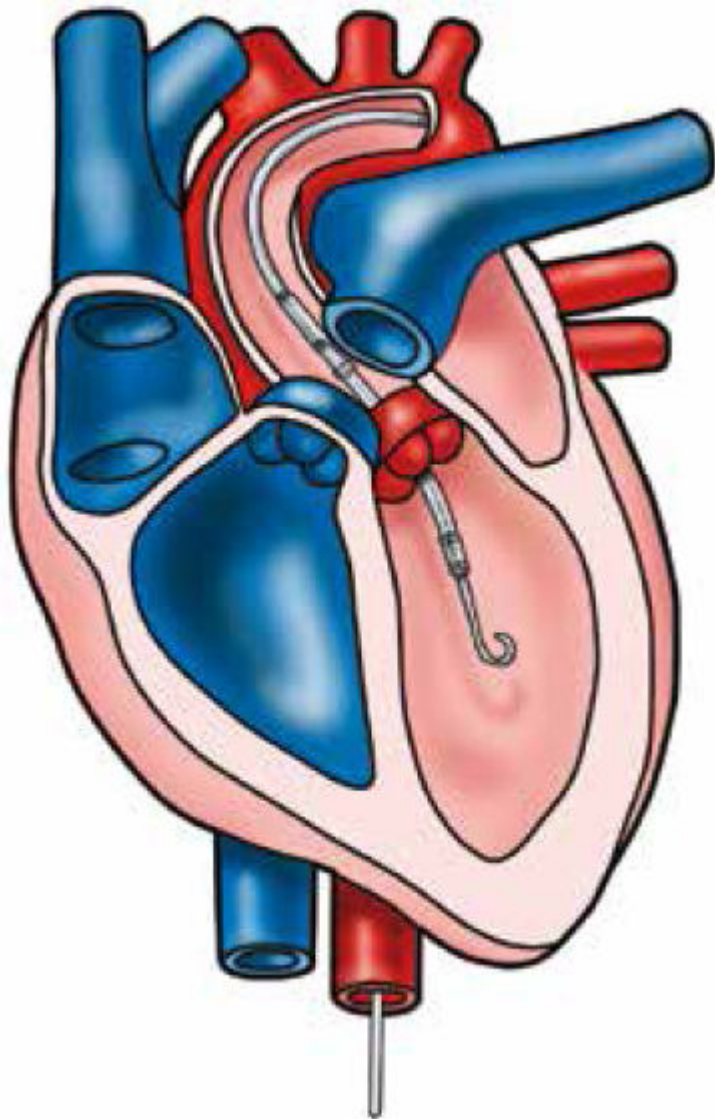


**Fig. 56.3.** Impella.

Il limite dell'Impella 2.5 è in prima istanza la portata limitata, cui si aggiungono l'emolisi, che ne limita di molto la durata di utilizzo, e la facilità di dislocazione della cannula; il limite dell'Impella 5.0 è invece la necessità di impianto con tecnica chirurgica, mentre grazie alle dimensioni maggiori il rischio di emolisi è inferiore.

***ECMO/ECLS (ExtraCorporeal Life Support)***

Le prime applicazioni cliniche di questo sistema risalgono agli anni Sessanta, ma è soprattutto nell'ultimo decennio che, grazie allo

sviluppo tecnologico, è diventato un dispositivo leggero, portatile e facilmente impiantabile anche per via percutanea. Questo ha determinato l'importante successo nel suo utilizzo.

È una variante in miniatura del bypass cardiopolmonare (CEC), che consente di prelevare il sangue dal distretto venoso e di reimmetterlo nel distretto arterioso attraverso un sistema di propulsione e di ossigenazione.

Il suo campo di applicazione è quello rianimatorio come supporto per quei pazienti con insufficienza cardiaca e/o respiratoria acuta e grave, refrattaria al trattamento farmacologico e medico massimale, ma potenzialmente reversibile.

Due sono le sue possibili configurazioni:

- *ECMO veno-venoso* (Fig. 56.4) per il supporto della sola funzione respiratoria;
- *ECMO veno-arterioso* (Fig. 56.5) per il supporto cardiocircolatorio e respiratorio.



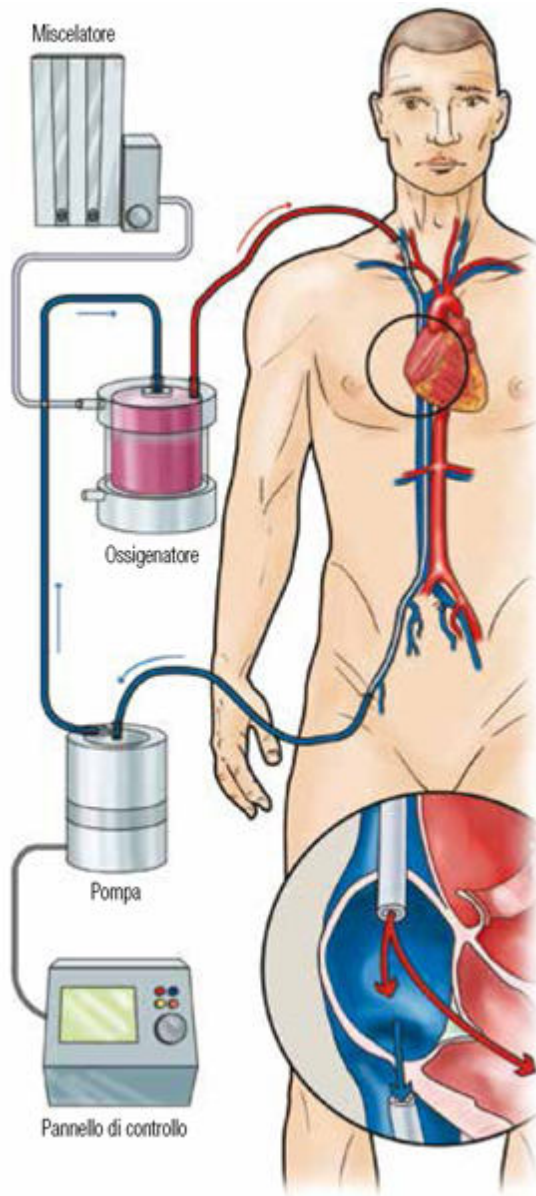


**Fig. 56.4.** ECMO veno-venoso: la cannula di inflow viene inserita in vena femorale e spinta fino in vena cava inferiore. La cannula di outflow viene inserita in vena giugulare e spinta fino in atrio destro.



Il circuito dell'ECMO, nel dettaglio, è costituito da:

- *pompa*, al giorno d'oggi centrifuga, che rappresenta il sistema propulsivo;
- *ossigenatore a membrana*, che permette la rimozione della CO<sub>2</sub> e l'ossigenazione;
- *scambiatore di calore*, che permette il riscaldamento o il raffreddamento del sangue in transito nel circuito affinché il paziente sia mantenuto a una temperatura corporea interna di 37 °C, in tutte quelle condizioni in cui l'omeostasi corporea venga meno;
- *circuito e cannule*: includono una cannula venosa di *inflow* che preleva il sangue (non ossigenato) e, dopo essere passato per l'ossigenatore, lo reimmette attraverso la spinta propulsiva della pompa nel versante arterioso attraverso una cannula di *outflow*. Nota bene: la variante veno-venosa si differenzia in quanto la cannula di outflow immette il sangue ossigenato sempre nel distretto venoso, così da sostituirsi ai polmoni per le funzioni di scambio gassoso.

L'impianto delle cannule può avvenire con *tecnica percutanea o chirurgica*.

La prima si avvale della tecnica di Seldinger (puntura del vaso attraverso la cute, inserimento di una guida semirigida, dilatazioni progressive del sito d'accesso e, infine, cannulazione) che è la preferita nelle condizioni di emergenza ed è eseguibile anche al letto del paziente (*bedside*).

La seconda invece consente l'inserimento delle cannule attraverso incisioni chirurgiche. Il posizionamento della cannula arteriosa può essere effettuato mediante la tecnica semi-Seldinger (identica, solo che la puntura del vaso è diretta) o mediante l'interposizione di una protesi vascolare, la quale viene anastomizzata al vaso prescelto (aorta, arteria femorale o ascellare) e al suo interno viene inserita la cannula. Con quest'ultima modalità si evita una possibile occlusione del vaso e la conseguente ischemia distrettuale, a opera della cannula stessa.

La sede di posizionamento delle cannule, infine, può essere centrale o periferica.

Per quella *centrale* è prevista la sternotomia e il posizionamento delle cannule avviene in aorta ascendente e in atrio destro. È possibile anche un approccio mininvasivo mediante una toracotomia destra in II spazio intercostale per accedere all'aorta e una cannulazione periferica della vena femorale con tecnica percutanea in cui la cannula è spinta in modo retrogrado fino all'atrio destro.

Il posizionamento *periferico* prevede la cannulazione dei vasi sanguigni periferici, quali l'arteria femorale o ascellare e la vena femorale, evitando così la sternotomia o la toracotomia.

Il principale vantaggio dell'ECMO è la sua *versatilità*: unità ECMO mobili, costituite da personale specializzato (ECMO team: cardiocirurgo, perfusionista e, in alcuni casi, anestesista), possono raggiungere qualsiasi ospedale e impiantare il sistema al letto del paziente. Questo aspetto, attraverso un modello di rete *hub and spoke*, offre tale possibilità di trattamento a tutti i pazienti in shock cardiogeno refrattario indipendentemente dal luogo in cui si manifesta il bisogno di cura. Anche negli ospedali periferici privi di cardiocirurgia è possibile impiantare l'ECMO in loco e, successivamente, trasportare il malato nei centri di terzo livello per il proseguimento delle cure.

Se in passato il maggior utilizzo dell'ECMO era finalizzato al sostegno dei pazienti in shock cardiogeno dopo intervento cardiocirurgico (*post-cardiotomy shock*), al giorno d'oggi l'ECMO trova maggiore campo di applicazione nei casi di shock cardiogeno primario refrattario.

L'ECMO è quindi da considerarsi il device di scelta per mantenere in vita il paziente (*bridge to life*) nell'attesa che l'iter terapeutico più adeguato venga realizzato. Nello specifico possono presentarsi diversi scenari:

- il recupero della funzione cardiaca nativa (*recovery*);
- l'intervento cardiocirurgico tradizionale (per es. plastica del ventricolo sinistro, SVR);
- il passaggio a un altro tipo di supporto meccanico al circolo;
- il trapianto cardiaco.

Recentemente il nostro gruppo ha pubblicato sul *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* l'articolo dal titolo "Extracorporeal life support in cardiogenic shock: impact of acute versus chronic etiology on outcome" il cui obiettivo era quello di validare il ruolo dell'ECMO nei pazienti affetti da shock cardiogeno refrattario e di valutare l'impatto della differente eziologia sull'outcome. Dalla ricerca in questione si è concluso che l'ECMO è un *trattamento sicuro ed efficace* per il trattamento dello shock cardiogeno refrattario e rappresenta l'ideale *bridge to life*, per supportare le funzioni vitali in attesa che il programma terapeutico ottimale venga stabilito (*bridge to decision*). Nel gruppo di pazienti trattati, la sopravvivenza globale a 30 giorni è stata dell'80%; il 59% dei pazienti è stato dimesso dall'ospedale e, tra questi, la sopravvivenza a 48 mesi è stata del 90%. Un altro dato emerso dallo studio è quello relativo alla durata del supporto che è risultato essere strettamente correlato alla sopravvivenza a 30 giorni (nello specifico dopo 9 giorni di supporto il rischio di morte aumentava in modo significativo nel gruppo di pazienti avviati al *recovery*). È stato inoltre visto che il mantenimento di un flusso medio

di supporto  $\leq 60\%$  del flusso teorico costituiva un predittore positivo di svezzamento dall'ECMO/ECLS.

In conclusione, nei pazienti con shock cardiogeno refrattario nell'ambito di uno scompenso cardiaco cronico l'ECMO/ECLS può essere considerato un dispositivo-ponte all'impianto di sistemi di assistenza ventricolare sinistra o al trapianto cardiaco. Nei pazienti con shock refrattario dovuto a eziologia acuta, invece, tale supporto offre sostanziali chance di *recovery*, costituendo spesso l'unica terapia necessaria.

La durata limitata del supporto, il rischio tromboembolico ed emorragico per la necessità della terapia anticoagulante, il rischio ischemico per i distretti interessati dalla cannulazione periferica arteriosa e l'esclusione prolungata del circolo polmonare rappresentano le maggiori limitanti del sistema ECMO/ECLS.

## Dispositivi long-term

I dispositivi di lunga durata (*long-term*) sono stati sviluppati per offrire un supporto cardiaco a tutti quei pazienti in cui la funzionalità cardiaca non era recuperabile e la terapia medica ottimale non era più sufficiente. Questi device dovevano da un lato garantire un'ottima performance emodinamica e un basso tasso di complicanze e dall'altro presentare piccole dimensioni in modo da facilitare la mobilitazione del paziente e la ripresa delle attività quotidiane. Nel tempo questi obiettivi sono stati raggiunti grazie allo sviluppo tecnologico.

Attualmente i dispositivi *long-term* vengono classificati nel modo seguente.

■ **Ventricular Assist Device (VAD):** sistemi di supporto cardiaco ventricolare che sostituiscono la funzione propulsiva del ventricolo sinistro (LVAD), destro (RVAD) o di entrambi i ventricoli (BiVAD). Il cuore nativo rimane in sede e il sistema può essere *paracorporeo* o *intracorporeo* e il flusso *continuo* o *pulsatile*. Sono costituiti da:

- un *sistema di inflow*, che preleva il sangue dall'apice del ventricolo sinistro (LVAD) o dall'atrio destro (RVAD) e lo invia alla pompa;
- un *sistema propulsivo*, la pompa, che si sostituisce funzionalmente al ventricolo;
- un *sistema di outflow*, che permette di reimmettere il sangue in aorta o in arteria polmonare;
- un *sistema di alimentazione* che fornisce l'energia per il funzionamento del dispositivo con batterie collegate a un cavo di alimentazione che fuoriesce solitamente dall'addome o dalla porzione retroauricolare del paziente;
- un *sistema di controllo* (*controller*) che consente il corretto funzionamento del device attraverso il monitoraggio di diversi

parametri.

Gli ultimi due elementi sono peculiari dei VAD intracorporei.

L'impianto di un LVAD intracorporeo può avvenire con diverse modalità.

La *tecnica chirurgica convenzionale* prevede:

- l'anestesia generale;
- la *sternotomia mediana* (quando il posizionamento del *sistema di outflow* è in aorta ascendente) o la *toracotomia estesa* in V spazio intercostale sinistro (quando l'impianto del *sistema di outflow* è in aorta discendente);
- l'ausilio della circolazione extracorporea.

Negli ultimi anni, con la miniaturizzazione dei device, ha trovato campo di applicazione l'approccio mininvasivo, realizzato mediante incisioni chirurgiche di minori dimensioni e l'utilizzo del sistema ECMO come supporto cardiocircolatorio (si riduce così l'eparinizzazione del paziente). In casi selezionati, l'intervento può essere eseguito a cuore battente senza l'ausilio della CEC (*off-pump*) e con l'utilizzo di un'anestesia generale più blanda associata ad analgesia regionale (blocchi paravertebrali bilaterali).

L'approccio mininvasivo può essere effettuato attraverso:

- *minitoracotomia sinistra* in IV-V spazio intercostale per il posizionamento del sistema di inflow nell'apice ventricolare sinistro associato a *ministernotomia* del terzo superiore dello sterno per l'anastomosi del graft vascolare di outflow in aorta ascendente;
- *minitoracotomia sinistra* in IV-V spazio intercostale per l'inflow e *minitoracotomia destra* in II spazio intercostale per l'outflow in aorta ascendente;
- *minitoracotomia sinistra* in IV-V spazio intercostale per l'inflow e *incisione sottoclavicolare sinistra* quando l'anastomosi della cannula di outflow è eseguita sull'arteria ascellare.

■ **Total Artificial Heart (TAH):** sistema di supporto meccanico al circolo che sostituisce integralmente la funzione cardiaca. È un vero e proprio trapianto cardiaco ortotopico, con la differenza che al posto di un cuore umano viene trapiantato un cuore meccanico. Il TAH è indicato per i pazienti affetti da scompenso cardiaco biventricolare associato a grave danno d'organo (insufficienza renale, epatica ecc.).

L'impianto viene effettuato in anestesia generale, sternotomia mediana e in circolazione extracorporea. Il cuore nativo viene rimosso (cardiectomia) a eccezione delle cuffie atriali. Il SynCardia CardioWest, TAH attualmente disponibile, è costituito da due ventricoli artificiali che vengono anastomizzati alle cuffie atriali per la

porzione di inflow e ai grandi vasi (arteria polmonare e aorta ascendente) per la porzione di outflow mediante l'interposizione di protesi vascolari.

## VAD

I primi VAD degli anni Settanta erano pompe pneumatiche a *flusso pulsatile*. Questo tipo di flusso era considerato essenziale per il fisiologico funzionamento di organi e apparati, perciò il design dei primi LVAD doveva “mimare” il ventricolo in toto, garantendo sistole, diastole e *stroke volume*.

■ **VAD di prima generazione (a flusso pulsatile):** potevano essere pneumatici o elettromeccanici e necessitavano di valvole per garantire l'unidirezionalità del flusso. Alcuni di questi device erano paracorporei, perciò le cannule di inflow e di outflow uscivano dal torace del paziente per raggiungere la pompa esterna (per es. nel Berlin Heart EXCOR), mentre altri erano *intracorporei*. La complessità dei diversi componenti però aumentava il rischio di *failure* del device.

Il **Thoratec HeartMate XVE** rappresentava un esempio di VAD di prima generazione. Il dispositivo, alimentato elettricamente, generava un flusso pulsatile grazie a una pompa a trasferimento di volume. Le porzioni di inflow e di outflow contenevano valvole porcine. La cannula di inflow era generalmente impiantata nell'apice del ventricolo sinistro, mentre il graft per l'outflow era inserito in aorta ascendente. Le grandi dimensioni del dispositivo (170 × 55 mm e 1.150 g di peso) condizionavano l'impianto con estese incisioni chirurgiche e ne determinavano l'allocazione intraperitoneale o in regione sottocostale sinistra. Il cavo di alimentazione (*driveline*) collegato alle batterie generalmente fuoriusciva dalla cute a livello del quadrante addominale di destra. Il dispositivo era in grado di generare un flusso massimo di 10 L/min e non richiedeva l'anticoagulazione.

La ricerca del device “ideale”, che fosse di piccole dimensioni, totalmente impiantabile e altamente performante, trovò nelle pompe a flusso continuo la soluzione più efficace. Senza la richiesta di una camera flessibile e di valvole cardiache, si riuscì a ridurre drasticamente le dimensioni dei VAD stessi (miniaturizzazione).

Numerosi studi scientifici evidenziarono come il flusso pulsatile non fosse necessario alla funzionalità degli organi, mentre l'applicazione di LVAD a flusso continuo dimostrò benefici significativi nell'ambito della qualità di vita e della capacità funzionale dei pazienti.

■ **VAD di seconda generazione:** nacque così la seconda generazione di VAD.

Il **Thoratec HeartMate II (HMII)** (Fig. 56.6) è il device di seconda generazione più diffuso al mondo (impiantato in circa 7.000 pazienti).



È costituito da una pompa alimentata elettricamente che garantisce un flusso assiale continuo; la cannula di inflow viene collocata nell'apice del ventricolo sinistro e il graft di outflow anastomizzato all'aorta ascendente. È in grado di realizzare un flusso di 10 L/min con una pressione media in aorta di 100 mmHg. L'unica parte mobile è il rotore assiale. Di dimensioni e peso inferiori allo *XVE*, può essere impiantato anche in adulti di piccola taglia. È collocato in una tasca preperitoneale nella regione sottocostale sinistra, mentre la *driveline* fuoriesce dalla cute a livello del quadrante addominale superiore di destra. Visto che il dispositivo genera un flusso continuo, il paziente non presenta un polso palpabile e la pressione arteriosa varierà di 10-15 mmHg al massimo in base al precarico, al postcarico e alla capacità contrattile ventricolare residua. Questo VAD richiede una terapia anticoagulante e antiaggregante.

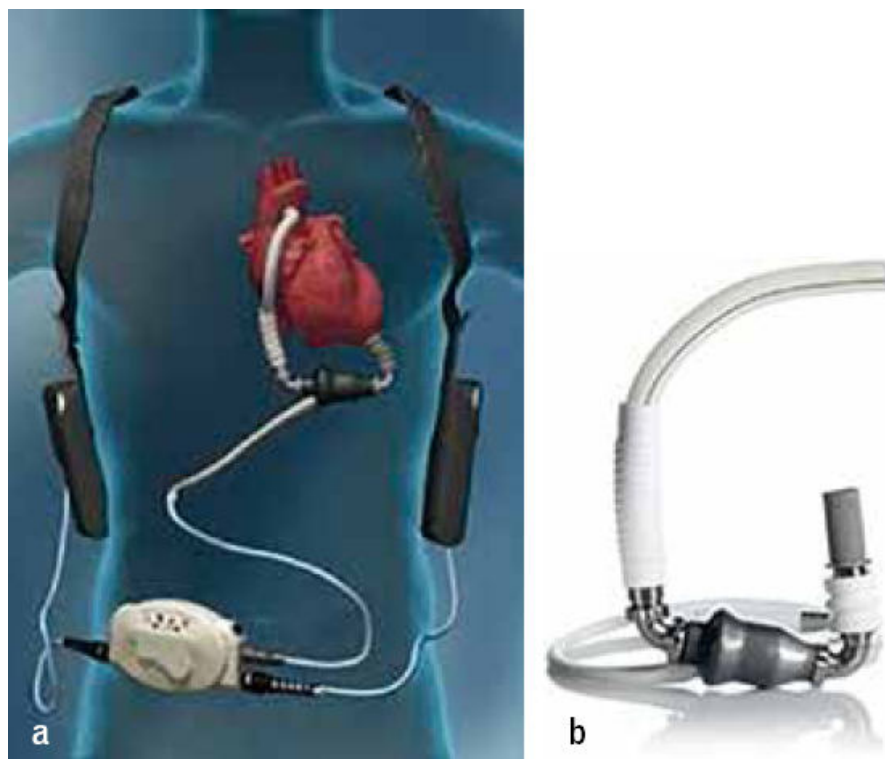


**Fig. 56.6.** HeartMate II. (a) Configurazione di impianto: pompa, driveline, controller e batterie; (b) pompa con cannule di inflow ed outflow. (Per gentile concessione di Thoratec.)

Un altro device a flusso assiale continuo è il **Jarvik 2000 FlowMaker** (Fig. 56.7). Le sue caratteristiche principali sono quelle di essere leggero (90 g) e di piccole dimensioni, così da renderlo totalmente



intrapericardico. L'elemento peculiare del sistema è la *pompa assiale* totalmente intraventricolare che funge da *inflow*, mentre il graft di *outflow* può essere anastomizzato in aorta ascendente o discendente. Un aspetto caratteristico di questo device è la possibilità di poter variare la velocità della pompa in base alle condizioni e all'attività del paziente e di ridurre il flusso della pompa per circa 6 secondi ogni minuto, consentendo l'apertura della valvola aortica (Intermittent Low Speed, ILS).

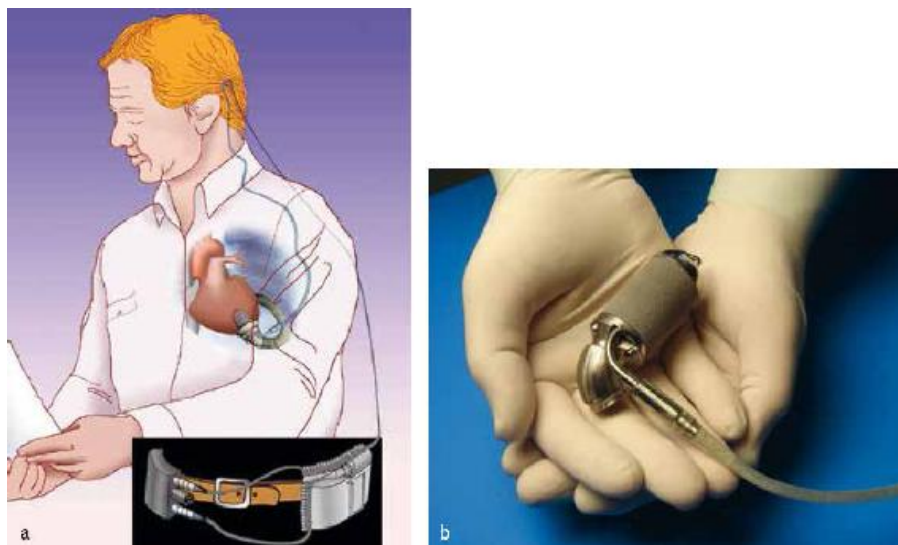


**Fig. 56.7.** Jarvik 2000. (a) Configurazione di impianto: pompa, driveline, controller e batterie; (b) dettaglio della pompa. (Per gentile concessione di Jarvik Heart.)

A differenza degli altri VAD a flusso continuo, il Jarvik 2000 può utilizzare come *driveline* il *pedestal* retroauricolare, unico nel suo genere, che può ridurre il rischio di infezioni del sito. Il Jarvik 2000 necessita di sola terapia anticoagulante.

■ **VAD di terza generazione:** negli ultimi tempi sono stati sviluppati VAD di *terza generazione* caratterizzati da una pompa centrifuga che genera un flusso continuo associato a un sistema di sospensione a levitazione idrodinamica o magnetica.

Di quest'ultima categoria fanno parte il **Terumo DuraHeart**, l'**HeartWare HVAD** (Fig. 56.8) e il **Thoratec HeartMate 3** (Fig. 56.9).



**Fig. 56.8.** HVAD. (a) Configurazione di impianto: pompa, driveline, controller e batterie; (b) dettaglio della pompa. (Per gentile concessione di HeartWare.)

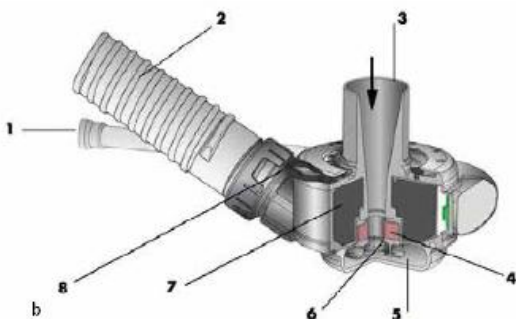


**Fig. 56.9.** HeartMate 3. (a) Configurazione di impianto: pompa, driveline, controller e batterie; (b) dettaglio della pompa. 1: cavo di alimentazione; 2: cannula di outflow con dispositivo anti-piegia; 3: cannula di inflow; 4: rotore magnetico; 5: camera della pompa; 6: rotore; 7: motore; 8: blocco scorrevole. (Per gentile concessione di Thoratec.)

Il primo è una pompa centrifuga a flusso continuo, a levitazione magnetica, che viene impiantata in una tasca preperitoneale; l'inflow è in apice cardiaco e l'outflow con un graft raggiunge l'aorta ascendente. La *driveline* generalmente esce dalla cute addominale. Genera un flusso massimo di 8 L/min.

L'**HeartWare HVAD** è un dispositivo di *terza generazione* a flusso continuo con pompa centrifuga a levitazione idrodinamica, fondamentale per eliminare qualsiasi tipo di contatto tra il rotore e la cassa che lo contiene. Leggero (160 g) e di piccole dimensioni, prevede un impianto intrapericardico con la porzione di *inflow* in

apice cardiaco e quella di *outflow* anastomizzabile mediante un graft in aorta ascendente, discendente e in arteria ascellare. Il cavo di alimentazione, di piccole dimensioni, è tunnelizzato sottocute sino alla sua fuoriuscita a livello dei quadranti addominali superiori. Lavora a una velocità fissa ed è in grado di garantire un flusso massimo di 10 L/min. Richiede anticoagulazione e antiaggregazione.

L'**HeartMate 3** consiste in una pompa centrifuga a flusso continuo a levitazione completamente magnetica. Anche in questo caso, la tecnologia è rivolta ad azzerare il contatto tra le componenti strutturali affinché sia ridotto il rischio di emolisi, trombosi di pompa o malfunzionamento di quest'ultima. È dotato di un sistema di *inflow* da posizionare in apice cardiaco e di uno di *outflow* che attraverso un graft vascolare viene anastomizzato in aorta ascendente. Presenta delle dimensioni inferiori rispetto ai suoi predecessori Thoratec, tanto da poter essere alloggiato completamente nel cavo pericardico. La velocità di flusso è variabile da 2,5 a 10 L/min a seconda delle necessità. Richiede anticoagulazione e antiaggregazione.

### TAH

Si tratta di un dispositivo di MCS che sostituisce non solo funzionalmente, ma anche fisicamente il cuore nativo. Attualmente l'indicazione all'utilizzo del TAH è rappresentata dalla disfunzione biventricolare severa e irreversibile (Tab. 56.1).

**Tab. 56.1.** Indicazioni al TAH come ponte al trapianto cardiaco.

- Severa disfunzione biventricolare
- Rottura di cuore su parete libera o del setto interventricolare
- Rigetto post-trapianto
- Cardiomiopatia restrittiva
- Aritmie ventricolari refrattarie
- Presenza di trombo endoventricolare sinistro

TAH (Total Artificial Heart): cuore artificiale totale.

L'unico dispositivo attualmente disponibile è il SynCardia CardioWest TAH (SynCardia Systems Inc., Tucson, AZ). Un solo altro cuore artificiale impiantabile ha ricevuto nel 2006 l'approvazione della Food and Drug Administration: l'AbioCor TAH (Abiomed, Danvers, MA), per l'utilizzo DT (*destination therapy*) a uso compassionevole. Oggi un altro TAH impiantabile, il CARMAT TAH, è in valutazione in uno studio clinico in Francia per l'ottenimento del marchio CE.

Il **CardioWest** (Fig. 56.10) è un sistema pneumatico a flusso pulsatile, impiantabile, che inserito nella cavità pericardica sostituisce i due ventricoli e le quattro valvole cardiache, lasciando in sede solo le cuffie atriali utili per l'anastomosi. Due *driveline* percutanee collegano i ventricoli artificiali, dotati di valvole meccaniche monodisco di

seconda generazione (prima Medtronic Hall, ora Syn Hall tilting disk) e contenenti membrane in poliuretano, al compressore (driver) esterno. Nello specifico, ciascuno dei due ventricoli artificiali è costituito da un alloggiamento semirigido in poliuretano con una camera destinata all'aria e una al sangue. Le due camere sono separate da diaframmi in poliuretano che permettono a ognuno dei due ventricoli artificiali di riempirsi di sangue, o eiettarlo, a seconda dell'azione dell'aria proveniente dal compressore esterno e veicolata attraverso tubi che penetrano la cute del paziente nella zona addominale.

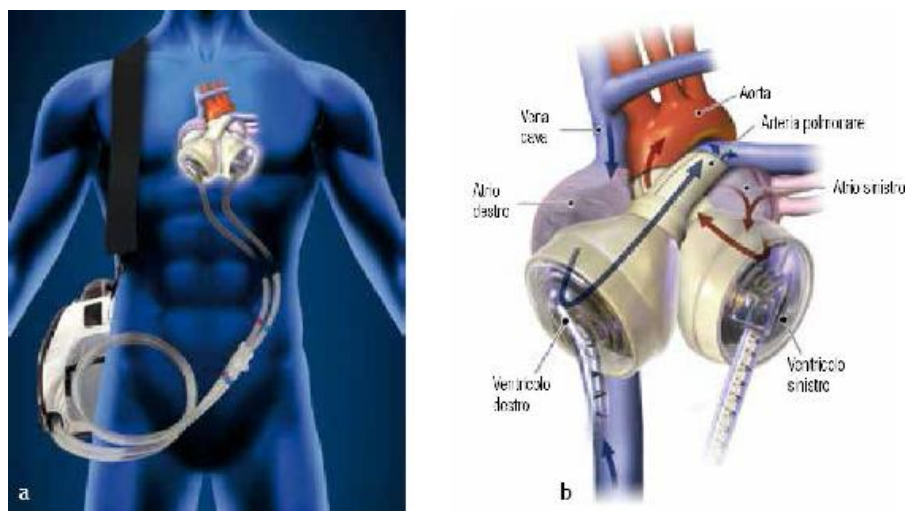


**Fig. 56.10.** SynCardia CardioWest. (a) Configurazione di impianto: pompa, driveline, controller/compressore e batterie; (b) dettaglio della pompa. (Per gentile concessione di SynCardia Systems Inc.)

Le valvole meccaniche sono poste all'interno dei ventricoli artificiali con la funzione di assicurare la direzione del flusso sanguigno in ingresso e in uscita dai ventricoli stessi.

La componente esterna del SynCardia CardioWest TAH è la *drive unit* composta: dal sistema pneumatico che fornisce l'aria compressa ai due ventricoli; dal controller per monitorare i parametri e il funzionamento del TAH; dalla console esterna per l'interfaccia con l'operatore e il paziente e dalle batterie che permettono il funzionamento anche quando il TAH non è collegato alla rete elettrica.

Attualmente sono disponibili due versioni del CardioWest:

- Il 70 cc (Fig. 56.11a), dal peso complessivo di circa 240 grammi, occupa internamente un volume di 400 cm<sup>3</sup>. Le dimensioni del dispositivo limitano l'impianto a pazienti che hanno una superficie

corporea minima, calcolata come *BSA* (Body Surface Area) di  $1,7 \text{ m}^2$  e con una distanza tra il piatto sternale e la colonna vertebrale a livello di T10  $> 11 \text{ cm}$ .

- Il nuovo modello SynCardia CardioWest 50 cc (Fig. 56.11b), disponibile dal 2015, grazie al peso (200 g) e alle dimensioni ridotti, consente l'impianto in pazienti di taglia più piccola con superficie corporea compresa tra  $1,1$  e  $1,7 \text{ m}^2$  e con una distanza tra il piatto sternale e la colonna vertebrale a livello di T10  $> 7,5 \text{ cm}$ .



**Fig. 56.11.** (a) SynCardia CardioWest 70 cc; (b) SynCardia CardioWest 50 cc. (Per gentile concessione di SynCardia Systems Inc.)

Il dispositivo 70 cc sviluppa una portata cardiaca media di  $9 \text{ L/min}$  e una gittata sistolica massima di  $70 \text{ mL}$ , mentre il 50 cc una portata media di  $6 \text{ L/min}$  e una gittata sistolica massima di  $50 \text{ mL}$ . Il funzionamento per entrambi avviene normalmente a una frequenza di  $120\text{-}130 \text{ bpm}$  con una pressione arteriosa media di  $70\text{-}90 \text{ mmHg}$ .

Il CardioWest è un dispositivo di vecchia concezione che ha mantenuto negli anni la struttura originale a eccezione dello sviluppo di nuove *drive unit*. I primi dispositivi erano molto ingombranti (Big Blue) e costringevano il paziente all'ospedalizzazione, mentre nelle sue ultime versioni le dimensioni sono state notevolmente ridotte. La *drive unit* ospedaliera di ultima generazione, denominata *Companion*, ha dimensioni più ridotte, è tecnologicamente superiore ed è dotata di quattro ruote che permettono brevi spostamenti all'interno di aree ospedaliere come la terapia intensiva e il reparto di degenza. Da qualche anno i pazienti con CardioWest possono essere dimessi dall'ospedale e domiciliarizzati grazie allo sviluppo di *drive unit* completamente portatili, di piccole dimensioni, generalmente allocate

all'interno di uno specifico zainetto. Il compressore di ultima generazione si chiama *Freedom* e offre al paziente maggiore mobilità e minori limitazioni nell'attività quotidiana dopo la dimissione.

A Padova nel dicembre 2007 il professor Gerosa ha eseguito per la prima volta in Italia l'impianto del TAH CardioWest 70 cc e nell'aprile 2015 l'impianto del CardioWest 50 cc. Il paziente impiantato nel 2007 è a tutt'oggi quello che ha vissuto più a lungo al mondo con cuore artificiale totale prima di essere sottoposto con successo a trapianto cardiaco nel settembre 2011 (1.374 giorni).

L'**Abiocor** è un dispositivo totalmente impiantabile con due camere di pompaggio (ventricoli) in plastica e titanio che utilizzano un meccanismo elettroidraulico per permettere l'eiezione del sangue. Quattro valvole *trileaflet* in poliuretano mantengono l'unidirezionalità del flusso. La pompa, la batteria interna e il controller sono tutti componenti impiantabili. L'energia per la carica della batteria è trasmessa per via transcutanea (Transcutaneous Energy Transfer, TET) e dunque non è richiesto alcun cavo di alimentazione esterno. Il limite di questo dispositivo era rappresentato dalle dimensioni cospicue, che lo rendevano adatto solo a individui con torace molto ampio; inoltre l'incidenza di eventi tromboembolici fu così alta da determinare la sospensione del suo utilizzo.

Lo sviluppo del cuore artificiale totale **CARMAT TAH** iniziò nel 1993 a Parigi dalla collaborazione tra l'équipe medica guidata da Alain Carpentier e il team di ingegneri della Matra Defense, una filiale di Airbus Group.

Il **CARMAT TAH** (Fig. 56.12) è formato da due gusci in titanio che presentano al loro interno una membrana che separa il compartimento ematico dal compartimento contenente un fluido viscoso (silicone). Il silicone viene movimentato da due pompe elettroidrauliche che, agendo sulla membrana, producono un flusso pulsatile. Valvole biologiche sono poste negli inlet e negli outlet dei ventricoli. Il TAH viene collegato agli atri nativi mediante una sutura alla cuffia atriale del CARMAT; due protesi vascolari in Dacron vengono inoltre anastomizzate all'aorta e all'arteria polmonare. Il dispositivo è parzialmente rivestito da una camera flessibile che contiene il fluido attuatore. Una *driveline* percutanea alimenta il CARMAT TAH e recupera informazioni sulle prestazioni del dispositivo. Le camere a contatto con il sangue sono rivestite da pericardio, permettendo al device di essere altamente biocompatibile. Attualmente il CARMAT ha superato la prima fase di sperimentazione clinica con l'impianto di quattro cuori artificiali in Francia.





**Fig. 56.12.** CARMAT TAH. (a) Dettaglio della pompa; (b) modalità di funzionamento. (Per gentile concessione di CARMAT SA.)

## Finalità di impianto

L'ampio ventaglio di dispositivi di MCS in commercio ha determinato l'identificazione di specifiche finalità di impianto e il subset di pazienti cui ciascun impianto è destinato:

- *bridge to recovery* (BTR);
- *bridge to transplant* (BTT);
- *bridge to candidacy* (BTC);
- *bridge to bridge* (BTB);
- *destination therapy* (DT).

### Bridge to recovery (BTR): ponte al recupero della funzione contrattile

La prima applicazione dei dispositivi di MCS era finalizzata al supporto cardiocircolatorio nei casi in cui, durante un intervento cardiocirurgico, non si era in grado di svezzare il paziente dalla circolazione extracorporea (shock postcardiotomico). In questo caso, il trattamento con un sistema di MCS dovrebbe essere temporaneo, nell'attesa del recupero di un'efficace funzione contrattile cardiaca. La grossa esperienza derivante dall'utilizzo dei device nello shock postcardiotomico ha portato alla loro applicazione anche nei casi di shock cardiogeno di altra natura in cui l'*insulto* è *acuto e potenzialmente reversibile*, per esempio in seguito a un esteso infarto miocardico, una miocardite acuta o fulminante, una miocardiopatia *peri partum* o una disfunzione acuta dell'allograft cardiaco post-trapianto.

### Bridge to transplant (BTT): ponte al trapianto cardiaco

Il numero di pazienti in lista d'attesa per trapianto è di gran lunga superiore al numero di trapianti eseguiti ogni anno e la mortalità in questo gruppo di malati è significativa. L'utilizzo dei sistemi di MCS come BTT è destinato ai pazienti in lista attiva per trapianto cardiaco che potrebbero non sopravvivere o sviluppare un progressivo danno d'organo a causa della bassa portata cardiaca. In questa popolazione, il supporto meccanico potrebbe apportare un beneficio in termini di sopravvivenza, funzionalità e qualità di vita.

I pazienti potenzialmente candidabili all'impianto di un VAD come BTT sono:

- quelli ai quali è prospettato *un lungo tempo d'attesa* per l'arrivo dell'organo adatto (soprattutto nei casi di elevato BMI, gruppo sanguigno con limitata compatibilità AB0 o sensibilizzazione);
- quelli con *marcata sintomatologia* da scompenso cardiaco non più controllabile con terapia medica;
- quelli con incipiente ma ancora reversibile *disfunzione multiorgano*.

L'obiettivo dell'utilizzo dei VAD come BTT è quello di mantenere in vita il paziente fino al trapianto cardiaco, prevenendo, o quanto meno stabilizzando, la disfunzione degli altri organi, condizione essenziale per mantenere la candidabilità del paziente.

D'altro canto, esistono anche degli svantaggi nell'utilizzo degli MCS come BTT:

- esecuzione di un intervento cardiocirurgico per l'impianto dell'assistenza meccanica, con rischio chirurgico a esso connesso;
- possibilità che il paziente sia sottoposto a trasfusioni ematiche o di emoderivati (e conseguente aumento del rischio di sensibilizzazione HLA);
- esposizione a possibili complicanze legate ai dispositivi di MCS come infezioni, trombosi, ischemie ed emorragie.

L'ottimizzazione nell'identificazione del paziente adatto all'impianto di un LVAD di lunga durata (*long-term*) e nel timing di impianto è la chiave per massimizzare i benefici e, contemporaneamente, per minimizzare i rischi dell'applicazione di tali dispositivi come BTT.

### **Bridge to candidacy (BTC): ponte alla candidabilità**

L'indicazione all'impianto di un'assistenza meccanica è definito BTC nel caso in cui i pazienti presentino segni di scompenso cardiaco refrattario, non siano ancora inseriti in lista di attesa per trapianto cardiaco e non presentino controindicazioni assolute al trapianto. Si tratta di pazienti che necessitano di un periodo di valutazione per assicurare la candidabilità al trapianto, ma in condizioni cliniche che non permettono la sopravvivenza senza un supporto meccanico al



circolo, per esempio:

- la sicura remissione da malattie oncologiche;
- il recupero da uno stato di denutrizione o, viceversa, la necessità di un calo ponderale;
- il miglioramento funzionale di un organo o di un apparato;
- la valutazione di una potenziale riduzione delle resistenze polmonari (il LVAD attraverso l'*unloading* del ventricolo permette una riduzione del postcarico del ventricolo destro tale, in alcuni casi, da ridurre le resistenze polmonari).

L'assistenza stessa molto spesso è d'ausilio per l'inserimento in lista, favorendo il recupero funzionale d'organo e migliorando la qualità di vita.

### **Bridge to bridge (BTB): ponte all'impianto di un'altra assistenza meccanica**

Nei pazienti in shock cardiogeno refrattario trattati con un sistema di MCS di breve durata per i quali non è possibile procedere allo svezzamento dal device (BTR) e per i quali non è possibile la diretta candidabilità a trapianto cardiaco (BTT), una soluzione terapeutica è rappresentata dal passaggio a un sistema di MCS di lunga durata (BTB). Il paziente portatore di un VAD come BTB può successivamente essere candidato a trapianto cardiaco o utilizzare il dispositivo come *destination therapy*.

### **Destination therapy (DT): terapia definitiva alternativa al trapianto cardiaco**

Sull'onda dei buoni risultati ottenuti con l'utilizzo di LVAD come BTT in termini di sopravvivenza e di qualità di vita, si iniziarono ad applicare tali sistemi come DT. I primi dispositivi utilizzati in tal senso furono l'HeartMate XVE e il Novacor, mentre attualmente i device più diffusi sono l'HeartMate II e il Jarvik 2000 in Europa. Fondamentale per convalidare l'applicazione dei sistemi di MCS come DT fu il REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart failure) trial. Questo studio randomizzato, pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, valutò una popolazione di 129 pazienti affetti da scompenso cardiaco avanzato non candidabili a trapianto, dividendola in un gruppo trattato con sola terapia medica ottimale e un altro con l'impianto dell'HeartMate XVE. I risultati furono significativamente migliori per il gruppo trattato con LVAD non solo in termini di sopravvivenza a 1 e a 2 anni (52 vs. 25%; 23 vs. 8%), ma anche in termini di miglioramento dello stato funzionale (classe NYHA) e della qualità di vita (SF-36). Le evidenze dimostrate dal REMATCH trial portarono la

FDA ad approvare nel 2002 l'utilizzo dell'HeartMate XVE come DT.

Attualmente le indicazioni per l'utilizzo degli LVAD come DT sono:

- l'età avanzata (> 70 anni);
- la presenza di plurime comorbidità tali da controindicare il trapianto cardiaco.

## Risultati di MCS

Il trattamento dello scompenso cardiaco avanzato con i sistemi di MCS è oggi una realtà attuale e concreta. I pazienti portatori di LVAD intracorporei rappresentano una tipologia di “nuovi pazienti” che si affacciano in misura sempre maggiore nel panorama sanitario nazionale e internazionale e che per la loro gestione richiedono competenze specifiche.

Il registro americano INTERMACS conta oggi oltre 15.000 casi; da qualche anno con la stessa finalità sono nati in Europa il registro EUROMACS, che contiene quasi 2.000 pazienti, e in Italia l'ITAMACS, che raccoglie i dati di oltre 500 pazienti.

I registri non sono solo contenitori di dati, ma rappresentano strumenti validi e affidabili che permettono di fotografare la realtà VAD in Italia, in Europa e nel mondo in termini sia di sopravvivenza sia di caratteristiche preimpianto, finalità di impianto, complicanze e qualità di vita.

I report dell'INTERMACS che si sono susseguiti negli anni hanno evidenziato come la tipologia di paziente candidato a impianto di un VAD si sia modificata: se nel 2006 il 40,8% dei pazienti veniva impiantata in INTERMACS classe 1 (*crush and burn*), nell'ultimo report del 2015 è emerso che solo il 14,3% dei pazienti è trattata in questa classe di rischio mentre quasi il 70% è in classe 2 o 3 (36% in profilo 2 e 29,6% in profilo 3, rispettivamente). Il cambio di strategia nel trattamento dei pazienti è strettamente correlato alle molteplici evidenze scientifiche che hanno dimostrato come il profilo INTERMACS 1 si associa a una maggiore mortalità e quindi anche all'insuccesso della procedura.

Se il REMATCH trial ha validato il trattamento dello scompenso cardiaco avanzato con i sistemi di LVAD rispetto alla sola terapia medica e nell'era post-REMATCH si è evidenziato come la *selezione del paziente* e il *timing di impianto* fossero cruciali per il miglioramento della sopravvivenza, l'era post-post-REMATCH ha avuto come obiettivo principale l'ottimizzazione della *qualità di vita* abbattendo le complicanze VAD-correlate.

È fondamentale pertanto identificare la finestra di impianto ottimale e selezionare al meglio il paziente da trattare (“*to avoid INTERMACS*”).

*class I*") non esponendo, da un lato, al rischio di *mortalità* e di *complicanze VAD-correlate* il paziente che può ancora beneficiare della terapia medica ottimale e, dall'altro, non dilazionando (se la condizione del paziente è nota) l'impianto, rendendolo futile a causa di condizioni cliniche ormai irreversibili.

Il settimo report INTERMACS ha dimostrato l'efficacia del trattamento dello scompenso cardiaco avanzato con VAD: l'80% dei pazienti è vivo a 1 anno dall'impianto dell'assistenza, il 70% a 2 anni e il 48% a 4 anni; circa un terzo degli adulti con VAD giunge al trapianto cardiaco entro l'anno e ormai in quasi il 50% dei pazienti il sistema di LVAD viene impiantato come terapia alternativa al trapianto cardiaco (*destination therapy*).

A questi dati si sono aggiunti i risultati dei pazienti portatori di LVAD come BTT una volta raggiunto il trapianto cardiaco. A 2 anni dal trapianto, poco meno dell'80% dei pazienti è ancora vivo, e questa percentuale sale all'88% a 1 anno e all'80% a 2 anni per coloro che non si trovavano in shock cardiogeno (INTERMACS profilo 1) al momento dell'impianto del VAD. Accanto a questo dato, c'è anche quello dei pazienti con VAD come DT, che presentano una sopravvivenza a 2 anni paragonabile ai pazienti trapiantati quando la *selezione del paziente* e il *timing di impianto* vengono ottimizzati.

## Complicanze VAD-correlate

Nell'era post-post-REMATCH l'obiettivo principale è stato quello di *migliorare la qualità di vita* del paziente portatore di VAD, cercando di prevenire o quanto meno minimizzare le complicanze cui può andare incontro.

### Scompenso ventricolare destro

Lo spettro dello scompenso ventricolare destro è molto temuto. Sebbene infatti sia possibile un supporto biventricolare, questo non è praticabile nelle DT e complica il trattamento dei BTT con device long-term.

Lo scompenso ventricolare destro aumenta la durata dell'ospedalizzazione qualora si verifichi subito dopo l'impianto di un VAD sinistro long-term, e comporta anche frequenti riospedalizzazioni se si verifica più tardivamente. In aggiunta è stato identificato come fattore predittivo di mortalità durante e dopo l'impianto di un LVAD. È pertanto fondamentale un'accurata valutazione della funzionalità ventricolare destra prima di candidare il paziente all'impianto di un LVAD; eventualmente, nei casi in cui è presente un'insufficienza tricuspide di grado severo è possibile eseguire un'anuloplastica,

oppure ci si può avvalere di farmaci vasodilatatori polmonari (come l'ossido nitrico) o ancora optare per l'applicazione anche di un VAD destro temporaneo.

È stato altresì notato come nei pazienti con ipertensione polmonare, sottoposti a impianto di un VAD sinistro, con il passare del tempo si riduca il grado di ipertensione fino a valori anche di normalità, con risultati post-trapianto cardiaco paragonabili a quelli di pazienti che non hanno mai sofferto di ipertensione polmonare.

## **Infezioni**

Nonostante l'incidenza di infezioni della *driveline* si sia ridotta con l'avvento delle pompe a flusso continuo, questa complicanza rappresenta tuttora il tallone d'Achille dei VAD. Al giorno d'oggi il problema coinvolge il 15-20% dei pazienti. La maggior parte di queste infezioni è superficiale ed è causata da batteri che costituiscono la normale flora cutanea. In una piccola percentuale di casi sono dovute a bastoncelli Gram-. Le misure terapeutiche adottate spaziano da cicli di terapia antibiotica, spesso prolungati, alla messa a piatto dei siti infetti, agli interventi di riposizionamento del sito di esternalizzazione cutanea della *driveline*, fino all'utilizzo di sistemi di cicatrizzazione a pressione negativa.

È stato dimostrato che l'infezione della *driveline* ha un impatto negativo sulla sopravvivenza del paziente portatore di LVAD.

L'infezione del device, che coinvolge la pompa o gli elementi della macchina a contatto con il sangue, è meno comune, ma con conseguenze catastrofiche: batteriemie, sepsi ed emboli settici caratterizzano questa complicanza. Le terapie sono rappresentate dalla sostituzione del device, associata a una lunga terapia antibiotica eradicante o dal trapianto cardiaco qualora possibile.

Diventa quindi fondamentale la prevenzione delle infezioni, grazie all'attenta cura del sito di esternalizzazione della *driveline*, a medicazioni meticolose e a evitare trazioni indebite del cavo di connessione del VAD all'unità di controllo.

## **Complicanze tromboemboliche**

Importanti cause di mortalità e morbidità sono rappresentate dalle complicanze trombotiche, quali lo stroke ischemico e la trombosi di pompa. L'attrito tra le componenti ematiche e le strutture del device innescano una risposta infiammatoria con conseguente attivazione del sistema della coagulazione che predispone alla trombosi. I device di terza generazione con lo sviluppo di pompe centrifughe a levitazione magnetica o idrodinamica hanno l'obiettivo di ridurre al minimo questo contatto.

Nella maggior parte dei casi di stroke ischemico non si è in grado di

determinare il sito di formazione del trombo: se all'interno del device oppure nell'auricola sinistra o in ventricolo sinistro.

Nei casi di una trombosi di pompa si assiste a un quadro di emolisi, aumento della lattico-deidrogenasi, della bilirubina e dell'emoglobina libera plasmatica con riduzione dell'aptoglobina.

Dal punto di vista clinico, i segni e i sintomi di un inadeguato output cardiaco e di congestione ventricolare sono una disfunzione epatica e renale e una ritenzione idrica associata a dispnea. Il device evidenzia un aumento del consumo di energia associato a una riduzione di flusso. La terapia della trombosi di pompa consiste in un'anticoagulazione aggressiva con eparina o inibitori diretti della trombina, cui associare spesso una terapia trombolitica. Se questi farmaci non avessero l'effetto sperato, l'unica soluzione è la sostituzione del dispositivo.

### **Complicanze emorragiche**

Sanguinamenti ed emorragie possono complicare la vita del paziente con VAD in diversi modi. In primis, il sanguinamento perioperatorio, in particolare in quei pazienti già precedentemente sottoposti a interventi cardiocirurgici o con stati di discoagulopatia correlati a disfunzione epatica. Accanto a questo tipo di emorragie, altri tipi di sanguinamento non correlato alla procedura di impianto possono complicare il periodo perioperatorio: sanguinamenti delle mucose come quella gastrointestinale, gengivale e nasale sono presenti nei pazienti con VAD ed è stato riscontrato come l'incidenza di complicanze emorragiche sia maggiore nei pazienti portatori di VAD a flusso continuo rispetto al flusso pulsatile. Revisioni dei dati di pazienti portatori dell'HeartMate II hanno evidenziato un'incidenza di sanguinamento del tratto gastrointestinale del 25-55% per anno, che arriva al 65% per sanguinamento gastrointestinale combinato a epistassi. Queste osservazioni hanno spinto i ricercatori a identificarne la causa: i livelli di fattore di von Willebrand ad alto peso molecolare nei pazienti con HeartMate II sono ridotti o assenti, mentre si normalizzano dopo il trapianto. Si pensa che il meccanismo d'azione di questa forma di sindrome di von Willebrand acquisita sia simile alla sindrome di Heyde che interessa i pazienti affetti da stenosi aortica: lo stress di parete generato dalla pompa rotante è paragonabile alla turbolenza di flusso generato dalla valvola aortica stenotica.

Il sanguinamento delle mucose aumenta il rischio di trasfusioni e nei pazienti portatori di LVAD come BTT anche il rischio di sensibilizzazione. Inoltre, la presenza di discoagulopatia al momento del trapianto aumenta il rischio di sanguinamento e, quindi, la necessità di emotrasfusioni.

Un altro potenziale fattore di rischio per sanguinamento nei pazienti

portatori di VAD a flusso continuo è la predisposizione alla formazione di malformazioni artero-venose gastrointestinali (in particolare dell'intestino tenue) legate alla riduzione della variazione sistolo-diastolica della pressione arteriosa.

Accanto a questi sanguinamenti, bisogna anche aggiungere il rischio di stroke emorragico che può portare alla morte del paziente. Questa problematica è associata alla terapia anticoagulante e, spesso, anche a quella antiaggregante, necessarie per il corretto funzionamento del device.

## Conclusioni

L'ottimizzazione della *selezione dei pazienti* e del *timing di impianto* di un dispositivo di MCS ha portato nel tempo a un sensibile miglioramento della sopravvivenza. Una volta ottenuto questo risultato, negli ultimi anni, tutti gli sforzi si sono indirizzati al miglioramento della *qualità di vita* dei pazienti portatori di LVAD, grazie all'identificazione, alla prevenzione e al trattamento delle possibili complicanze VAD-correlate, oltre allo sviluppo di device sempre più performanti e sicuri.

Da ultimo, ma non meno importante, l'attenzione è stata rivolta all'impatto psicologico che questi dispositivi possono avere sui pazienti e sui rispettivi caregiver. Il contenimento del disagio psicologico è un elemento cruciale per il miglioramento della *qualità di vita*.

Oggi, grazie alla disponibilità di device sempre meno ingombranti, l'impianto può essere eseguito con tecnica mininvasiva, riducendo di molto l'impatto chirurgico sul paziente.

A Padova, dalla classica sternotomia o toracotomia estesa sinistra, si è passati all'impianto di LVAD attraverso una *ministernotomia-minitoracotomia sinistra* (incisione del terzo superiore dello sterno e a livello del IV-V spazio intercostale sinistro), attraverso una *doppia minitoracotomia* (in V spazio intercostale sinistro e in II spazio intercostale destro) e, infine, attraverso una *minitoracotomia* (IV-V spazio intercostale sinistro) associata a un'incisione *sottoclavicolare sinistra* per l'anastomosi del graft di outflow non più in aorta, bensì in arteria ascellare. In casi selezionati, quando possibile, per ridurre al minimo l'invasività chirurgica, l'intervento viene eseguito senza l'ausilio della CEC e a cuore battente.

## Lettere suggerite

Aaronson KD, Slaughter MS, Miller LW et al. For the HeartWare Ventricular Assist Device (HVAD) Bridge to Transplant ADVANCE Trial Investigators. Use of an intrapericardial, continuous-flow, centrifugal pump in patients awaiting heart

- transplantation. *Circulation* 2012;125:3191-200.
- Alba AC, Rao V, Ivanov J et al. Usefulness of the INTERMACS scale to predict outcomes after mechanical assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:827-33.
- Baughman KL, Jarcho JA. Bridge to Life – Cardiac Mechanical Support. *N Engl J Med* 2007;357(9):846-9.
- Bejko J, Guariento A, Bortolussi G et al. Minimally invasive surgical Jarvik 2000 off-pump implantation. *MMCTS* 2015. doi: 10.1093/mmcts/mmvt020.
- Bortolussi G, Lika A, Bejko J et al. Left ventricular assist device end-to-end connection to the left subclavian artery: an alternative technique. *Ann Thorac Surg* 2015;100(4):e93-5.
- Copeland JG, Smith RG, Arabia FA et al. Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:859-67.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
- Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A et al. 2010 Focused update of ESC guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2010;31:2677-87.
- Enciso JS. Mechanical circulatory support: current status and future directions. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;58:444-54.
- Gerosa G, Gallo M, Bottio T et al. Successful heart transplant after 1374 days living with a total artificial heart. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49(4):e88-9.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 2005;112:e154-235.
- Jessup M, Abraham WT, Casey DE et al. 2009 Focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009;119:1977-2016.
- Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(12):1495-504.
- Lund LH, Matthews J, Aaronson K. Patient selection for left ventricular assist devices. *Eur J Heart Fail* 2010;12:434-43.
- Mapelli D, Cavazzana A, Cavalli C et al. Clinical psychological and neuropsychological issues with left ventricular assist devices (LVADs). *Ann Cardiothorac Surg* 2014;3(5):480-9.
- Metra M, Ponikowski P, Dickstein K et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Advanced chronic heart failure: a position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2007;9:684-94.
- Milano CA, Simeone AA. Mechanical circulatory support: devices, outcomes and complications. *Heart Fail Rev* 2013;18:35-53.
- Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ et al. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assistance device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-43.

- Stevenson LW, Pagani FD, Young JB et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:535-41.
- Stewart GC, Givertz MM. Mechanical circulatory support for advanced heart failure. Patients and technology in evolution. *Circulation* 2012;125:1304-15.
- Tarzia V, Bortolussi G, Bianco R et al. Extracorporeal life support in cardiogenic shock: Impact of acute versus chronic etiology on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150(2):333-40.
- Tarzia V, Braccioni F, Bortolussi G et al. Cardiopulmonary exercise testing responses to different external portable drivers in a patient with a CardioWest Total Artificial Heart. *J Artif Organs* 2015 Oct 23.
- Tarzia V, Buratto E, Dal Lin C et al. Jarvik 2000: evolution of surgical implantation from conventional to minimally invasive technique. *Ann Thorac Surg* 2014;3(6):621-3.
- Tarzia V, Buratto E, Gallo M et al. Implantation of the HeartWare HVAD: from full sternotomy to less invasive techniques. *Ann Cardiothorac Surg* 2014;3(5):535-7.
- Tarzia V, Buratto E, Gallo M et al. Surgical implantation of the CardioWest Total Artificial Heart. *Ann Cardiothorac Surg* 2014 Nov;3(6):624-5.
- Tarzia V, Di Giammarco G, Di Mauro M et al. From bench to bedside: Can the improvements in left ventricular assist device design mitigate adverse events and increase survival? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151(1):213-7.
- Wilson SR, Givertz MM, Stewart GC et al. Ventricular Assist Device. The challenges of outpatient management. *JACC* 2009;54(18):1647-59.



# Aritmie cardiache

C. Muneretto, F. Rosati, L. Di Bacco

Le aritmie di interesse cardiocirurgico sono rappresentate dalla fibrillazione atriale (FA) e dalle tachiaritmie ventricolari (TV). Le procedure chirurgiche per il trattamento delle TV oggi occupano un ruolo marginale e sono applicate in rari casi selezionati. Per quanto concerne il trattamento della FA, il cardiocirurgo continua ad avere un ruolo di fondamentale importanza nel trattamento delle forme persistenti, delle forme parossistiche refrattarie a trattamento transcateretere e di tutte le FA secondarie a cardiopatia strutturale (valvulopatie, coronaropatia, cardiopatie congenite) che richiedono un trattamento chirurgico. In questo capitolo verranno discussi tecniche e risultati del trattamento chirurgico della FA e successivamente brevi cenni delle tecniche chirurgiche utilizzate per il trattamento delle TV.

### Fibrillazione atriale

#### Definizione e classificazione

La fibrillazione atriale è caratterizzata da:

- attivazione elettrica atriale disorganizzata;
- contrazione atriale desincronizzata;
- assenza di *onde p* all'elettrocardiogramma sostituite da onde di oscillazione intorno alla linea isoelettrica e definite *onde f* di fibrillazione, rapide e con morfologia variabile;
- conduzione atrioventricolare (AV) e conseguente frequenza cardiaca caratterizzata da intervallo R-R irregolare.

La frequenza cardiaca (conduzione AV) durante fibrillazione atriale può essere ampiamente variabile in dipendenza del tono autonomico,

delle proprietà elettrofisiologiche del nodo AV e dell'eventuale effetto di terapie farmacologiche che agiscono rallentando la conduzione AV, ma è normalmente superiore ai 100 bpm (tachiaritmia da FA).

La fibrillazione atriale può essere classificata secondo le più recenti linee guida dell'American Heart Association e American College of Cardiology and Heart and Rhythm Society (AHA/ACC/HRS):

- parossistica:
  - episodio di FA che termina spontaneamente o con un intervento;
  - (CVE-CVF) entro 7 giorni dall'inizio;
  - gli episodi possono ripetersi con una frequenza variabile;
- persistente:
  - episodio continuo di FA che si mantiene per una durata  $> 7$  giorni ma  $< 1$  anno;
- persistente di lunga durata:
  - episodio continuo di FA che si mantiene per una durata  $> 1$  anno;
- permanente:
  - forma di FA per cui sia il paziente sia il clinico convengono di *non* intraprendere altri tentativi di ripristino/mantenimento del ritmo sinusale.

È altresì importante distinguere le forme di fibrillazione atriale “isolate” dalle forme che si rilevano in presenza di una concomitante cardiopatia, sia essa di natura ipertensiva, valvolare o ischemica, che pertanto vengono definite “concomitanti”.

## **Epidemiologia ed eziopatogenesi**

La prevalenza della fibrillazione atriale nella popolazione generale varia dallo 0,5 al 2%, colpisce circa l'8% delle persone con età superiore ai 65 anni e rappresenta l'aritmia più frequente a livello mondiale. In Europa si stima che colpisca all'incirca 4,5 milioni di persone e, a causa del progressivo invecchiamento della popolazione generale e dell'aumento della prevalenza delle patologie cardiache, si è assistito negli ultimi 20 anni a un graduale aumento dell'incidenza di questa aritmia.

I principali fattori di rischio associati alla possibilità di sviluppo di fibrillazione atriale sono rappresentati principalmente da ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica e scompenso cardiaco congestizio. In caso di fibrillazione atriale concomitante a una cardiopatia, la prevalenza di questa aritmia aumenta: può raggiungere il 50% nei pazienti in cui coesiste indicazione chirurgica per il trattamento di una valvulopatia mitralica, il 5-6% nei pazienti affetti da patologia valvolare aortica, il 6% nelle forme concomitanti a cardiopatia ischemica cronica.

I meccanismi coinvolti nella patogenesi della fibrillazione atriale non sono ancora del tutto spiegati. Tuttavia è diffusamente accettata l'ipotesi che questo tipo di aritmia sia sostenuto da due elementi fondamentali: un fattore di innesco definito “trigger” e uno o più fattori in grado di “perpetuare” l'aritmia. I meccanismi di innesco sono rappresentati dalla presenza di foci singoli di attività ectopica o da circuiti di micro-rientro.

■ **Foci ectopici di stimolazione:** sono caratterizzati dalla presenza di cellule a rapido innesco e sono aree anatomiche caratterizzate da tessuto miocardico con caratteristiche di automaticità, cui si associa un breve periodo refrattario, e sono in grado di generare impulsi elettrici che possono indurre fibrillazione atriale.

Anche se da un punto di vista teorico sia l'atrio sinistro sia l'atrio destro possono essere sede di foci ectopici, sembra che l'atrio sinistro sia anatomicamente maggiormente predisposto a esserne la sede, poiché il periodo refrattario in quest'area è minore rispetto alla refrattarietà dell'atrio destro, come è stato dimostrato da Haissaguerre. Inoltre è stato visto come le sedi preferenziali di foci ectopici siano localizzate in vicinanza dello sbocco delle vene polmonari. Tuttavia, sebbene questa localizzazione sia responsabile del 90% degli impulsi trigger della fibrillazione atriale, non è la sola e unica fonte di ectopia. Focolai isolati sono stati ritrovati anche nella vena cava superiore, nel legamento di Marshall, nella parete posteriore dell'atrio sinistro, a livello della *crista terminalis* e del seno coronarico.

■ **Circuiti di micro-rientro:** altri studi hanno dimostrato come l'azione trigger possa essere esercitata da cosiddetti *circuiti di micro-rientro*. Sono aree a elevata disomogeneità elettrica con un raggio di azione talmente stretto da riverberare in maniera circolare e innescare la fibrillazione atriale. Laddove predominino elementi trigger sotto forma di micro-rientro, è molto più probabile che i pazienti possano sviluppare una forma di fibrillazione atriale autolimitante e quindi definita parossistica.

La presenza di circuiti di macro-rientro risulta essere il meccanismo predominante in pazienti affetti da forme “non autolimitantesi” di fibrillazione atriale. Essi sono in grado di perpetuare a livello del tessuto miocardico atriale impulsi elettrici generati a livello del trigger e sostenere la fibrillazione atriale soprattutto nelle sue forme non parossistiche. La presenza di circuiti di macro-rientro dipende dalle proprietà elettrofisiologiche del tessuto sottostante, le cui caratteristiche in termini di periodo refrattario e velocità di conduzione devono essere necessariamente disomogenee e alterate rispetto alla norma affinché questi circuiti possano generarsi senza

auto-limitarsi. L'ampiezza della lunghezza d'onda di un impulso elettrico a livello cardiaco è determinata dal prodotto tra periodo refrattario e velocità di conduzione (lunghezza d'onda = periodo refrattario  $\times$  velocità di conduzione). Pertanto, una riduzione della durata del periodo refrattario o della velocità di conduzione è potenzialmente in grado di determinare una riduzione proporzionale della lunghezza d'onda. Una caratteristica fondamentale dei circuiti di macro-rientro è determinata proprio dalla loro proprietà di svilupparsi in aree miocardiche tipicamente disomogenee dove si verifica, a causa di un substrato anatomico o funzionale, una riduzione della lunghezza d'onda sia essa indotta da una riduzione del periodo refrattario o da una riduzione della velocità di conduzione. Per attivare un circuito di macro-rientro è sempre necessario un fattore trigger. Gli esperimenti prodotti da Allesie et al. hanno fornito evidenze sulla teoria dei circuiti di rientro da cui poi sono derivate le intuizioni di Cox et al. per cui, attraverso un frazionamento/interruzione di questi circuiti di macro-rientro e fronti d'onda era possibile trattare la fibrillazione atriale anche nelle forme di maggiore durata (croniche).

Le alterazioni elettrofisiologiche che servono da substrato per la formazione di aree di disomogeneità sono in gran parte legate a meccanismi di rimodellamento miocardico. Lo stretching di parete, che può essere in parte imputabile all'invecchiamento del tessuto miocardico atriale, in parte a tutti quei fattori in grado di indurre e sostenere una dilatazione atriale come per esempio la concomitante presenza di valvulopatie, è in grado di innescare riarrangiamenti a livello molecolare che inducono fibrosi miocardica, cui si associa disomogeneità elettrofisiologica in termini di periodo refrattario e velocità di conduzione, con sviluppo di circuiti di rientro. Inoltre, bisogna considerare che la fibrillazione atriale è responsabile a sua volta della produzione di stretching di parete, sostenendo così come in un circolo vizioso il ciclo dilatazione-rimodellamento-fibrillazione atriale e dando credito al detto anglosassone "*atrial fibrillation begets atrial fibrillation*" (la fibrillazione atriale mantiene la fibrillazione atriale).

Recentemente, da un punto di vista sperimentale, è stato dimostrato come il progressivo rimodellamento strutturale atriale in pazienti affetti da fibrillazione atriale sia in grado di determinare una dissociazione endo-epicardica del pattern di attivazione elettrica. A causa di questa dissociazione le onde di fibrillazione atriale assumono un fronte di propagazione transmurale che si "muove" tra l'endocardio e l'epicardio. Questo meccanismo aggiunge stabilità e complessità alla conduzione e propagazione della fibrillazione atriale con andamento che diventa tridimensionale.

Inoltre, nel tessuto atriale di pazienti affetti da fibrillazione non

parossistica, i processi avanzati di rimodellamento strutturale risultano nella presenza di onde di fibrillazione atriale con velocità di conduzione che risulta maggiore a livello delle fibre epicardiche piuttosto che a livello endocardico. Tali dati, se confermati da ulteriori studi anche in ambito clinico, potrebbero suggerire come una modalità di trattamento endo-epicardico combinato rappresenti una strategia di particolare efficacia terapeutica soprattutto in pazienti affetti da forme di fibrillazione atriale isolata.

È stata studiata con l'utilizzo di protocolli di risonanza magnetica *delayed enhancement* l'entità della fibrosi atriale in pazienti con FA e sembra esserci correlazione statistica tra il grado di fibrosi, soprattutto quando di grado severo, e la recidiva di FA in pazienti sottoposti ad ablazione endocardica. Questi risultati potrebbero dunque avere un valore in termini di stratificazione del rischio di recidive e potrebbero fornire utili indicazioni per la pianificazione delle strategie di ablazione più adeguate.

La prognosi dei pazienti con diagnosi di fibrillazione atriale è gravata dal fatto che tale patologia si associa ad aumento dei tassi di mortalità, di ictus e altri eventi tromboembolici, insufficienza cardiaca e ricoveri ospedalieri, riduzione della qualità di vita, riduzione della tolleranza all'esercizio fisico e disfunzione ventricolare sinistra. I tassi di mortalità risultano infatti raddoppiati, indipendentemente da altre patologie concomitanti. Questi pazienti hanno una qualità di vita molto più scadente rispetto ai controlli sani, la popolazione generale o i pazienti con malattia coronarica in ritmo sinusale. La funzione ventricolare sinistra è spesso compromessa dalla frequenza ventricolare rapida e irregolare, dalla perdita della funzione contrattile atriale e da una maggiore pressione telediastolica di riempimento ventricolare.

## **Alterazioni emodinamiche e sintomatologia**

L'instaurarsi della fibrillazione atriale ha conseguenze emodinamiche negative a causa di:

- perdita della contrazione atriale e perdita dell'accoppiamento AV con *impairment* del riempimento telediastolico del ventricolo sinistro;
- irregolarità dell'intervallo R-R e quindi del ciclo cardiaco con variazione della durata della diastole, del riempimento ventricolare sinistro e della successiva gittata sistolica;
- conduzione ventricolare eccessivamente rapida (tachiaritmia da FA) che, per valori di conduzione AV (frequenza cardiaca) > 130-140 bpm, determina una riduzione della fase di riempimento ventricolare con caduta della gittata sistolica, della portata cardiaca e della pressione arteriosa.

Queste alterazioni emodinamiche possono determinare un quadro sintomatologico alquanto variabile da paziente a paziente in relazione alla frequenza di attivazione ventricolare e alla coesistenza di fattori che limitano ulteriormente il riempimento ventricolare sinistro (ipertrofia ventricolare sinistra in cardiopatia ipertensiva, stenosi mitralica). In assenza di cardiopatia strutturale, pazienti con frequenza cardiaca non eccessivamente elevata possono risultare del tutto asintomatici o paucisintomatici. Nei pazienti con cardiopatia strutturale e in particolare in quelli con alterazioni della funzione diastolica del ventricolo sinistro (cardiopatia ipertensiva) e nei pazienti tachiaritmici con risposta ventricolare elevata, i sintomi legati alle alterazioni emodinamiche indotte dalla FA sono rappresentati in ordine di importanza dalla semplice sensazione di cardiopalmo aritmico alla dispnea per sforzi medi o lievi (II-III classe funzionale NYHA per lo scompenso cardiaco).

L'improvvisa insorgenza di FA a elevata risposta ventricolare può essere accompagnata a crisi lipotimiche e, in rari casi, a sincope. Nei pazienti con normale funzione cardiaca la persistenza per lunghi periodi di tachiaritmia con frequenza elevata può generare un progressivo scadimento della funzione cardiaca fino allo sviluppo di una vera e propria cardiopatia strutturale denominata "tachicardiomiopatia" caratterizzata da un progressivo sviluppo di cardiomiopatia dilatativa secondaria al perdurare di elevate frequenze cardiache. In pazienti con cardiopatia strutturale e in particolare in pazienti con preesistente riduzione della funzione cardiaca sistolica e/o diastolica, l'insorgenza di FA può aggravare le condizioni cliniche ed emodinamiche e precipitare il paziente in una condizione di scompenso cardiaco.

La fibrillazione atriale determina quindi nella maggior parte dei pazienti un peggioramento della qualità di vita, una riduzione dello stato funzionale e una riduzione dell'aspettativa di vita. Quest'ultima appare principalmente correlata a un aumento di incidente insufficienza cardiaca e alla maggiore incidenza di eventi tromboembolici a genesi cardiogena.

Questi ultimi trovano la loro genesi nell'auricola sinistra, area cardiaca caratterizzata da un'anatomia muscolare estremamente trabecolata, in cui in corso di fibrillazione atriale, con la perdita della contrazione atriale, si ha un flusso ematico estremamente rallentato che predispone alla generazione di formazioni trombotiche che possono embolizzare a livello cerebrale e periferico.

## **Indicazioni chirurgiche**

Le indicazioni per il trattamento chirurgico della FA secondo le più recenti linee guida della American Heart Association and American

College of Cardiology sono le seguenti:

- il trattamento chirurgico della FA è indicato per pazienti con FA concomitante per i quali è stata posta indicazione a sottoporsi ad altro intervento cardiocirurgico (per es. plastica/sostituzione valvolare mitralica) (classe IIa, livello di evidenza C);
- il trattamento chirurgico delle forme di FA isolate può essere considerato in pazienti sintomatici per i quali altri approcci (farmacologici e/o percutanei) sono risultati inefficaci (classe IIb, livello di evidenza B).

Riportiamo per completezza nella [Tabella 57.1](#) le linee guida della Società Europea di Cardiologia del 2012 che esprimono in maniera più chiara e dettagliata le indicazioni al trattamento chirurgico della fibrillazione atriale sia per le forme concomitanti sia per quelle isolate.

**Tab. 57.1.** Linee guida della Società Europea di Cardiologia per il trattamento chirurgico della fibrillazione atriale concomitante e isolata.

| FA concomitante                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Classe     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| FA sintomatica in pazienti refrattari/intolleranti a farmaci antiaritmici di classe I o III                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Parossistica</li> <li>■ Persistente</li> <li>■ Persistente di lunga durata</li> </ul> | La terapia chirurgica è indicata in pazienti che si sottopongono a intervento cardiocirurgico per altre indicazioni                                                                                                                                                                                 | IIa        |
| FA sintomatica prima dell'utilizzo di farmaci antiaritmici di classe I o III                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Parossistica</li> <li>■ Persistente</li> <li>■ Persistente di lunga durata</li> </ul> | La terapia chirurgica è indicata in pazienti che si sottopongono a intervento cardiocirurgico per altre indicazioni.<br>La terapia chirurgica può essere considerata in pazienti che si sottopongono a intervento cardiocirurgico per altre indicazioni.                                            | IIa<br>IIb |
| FA isolata                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |
| FA sintomatica in pazienti refrattari/intolleranti a farmaci antiaritmici di classe I o III                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Parossistica</li> <li>■ Persistente</li> <li>■ Persistente di lunga durata</li> </ul> | La terapia chirurgica può essere considerata in pazienti che non sono mai stati sottoposti ad ablazione per via transcateterica ma che esprimono preferenza alla terapia chirurgica oppure in pazienti per i quali almeno un tentativo di ablazione per via transcateterica è risultato inefficace. | IIb        |
| FA sintomatica prima dell'utilizzo di farmaci antiaritmici di classe I o III                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Parossistica</li> <li>■ Persistente</li> <li>■ Persistente di lunga durata</li> </ul> | La terapia chirurgica non è indicata.                                                                                                                                                                                                                                                               | III        |

## Tecniche chirurgiche

### Obiettivi

L'obiettivo primario nel trattamento della fibrillazione atriale è naturalmente quello di ripristinare in maniera stabile il ritmo sinusale, migliorando l'emodinamica del paziente, il suo stato funzionale e prevenendo l'insorgenza di insufficienza cardiaca ed evitando il rischio di patologia cardioembolica (tromboembolie cerebrali). Ulteriore scopo del trattamento è quello di portare alla sospensione della terapia farmacologica, ovvero la terapia anticoagulante (necessaria per la prevenzione del rischio tromboembolico), così come l'uso di farmaci antiaritmici, molti dei quali presentano effetti collaterali sistemici rilevanti.

### **Cenni storici**

Negli anni Ottanta-Novanta l'inefficacia e gli inconvenienti della terapia medica per trattamento della FA hanno spinto verso lo sviluppo di nuove tecniche chirurgiche ed elettrofisiologiche volte al ripristino del ritmo sinusale. Nel 1980 Williams et al. introdussero la procedura di isolamento atriale sinistro (*left atrial isolation procedure*); nel 1982 venne sviluppata la "folgorazione del fascio di His" di Scheinman e nel 1985 della *corridor procedure* di Guiraudon: si trattava di tecniche in grado di eliminare la comunicazione elettrica tra atrio e ventricoli, eliminando così la trasmissione di un ritmo irregolare con ripristino di una normale emodinamica. Tuttavia il confinamento della FA a livello dell'atrio sinistro non eliminava il rischio tromboembolico in questi pazienti, inoltre nell'ablazione del fascio di His si rendeva necessario l'impianto di un pacemaker permanente.

Nel 1987 Cox et al. svilupparono una nuova metodica chirurgica in grado di isolare e interrompere i circuiti di macro-rientro atriali che sostengono la fibrillazione atriale. A differenza delle precedenti metodiche, tale tecnica era in grado di ripristinare efficacemente la sincronia atrioventricolare e un'attività regolare a livello atriale, in modo tale da ridurre il rischio di tromboembolismo cerebrovascolare e migliorare l'emodinamica.

Il principio fondamentale si basava dunque sulla necessità di determinare un frazionamento del tessuto atriale in segmenti di dimensioni minori così da poter interrompere i circuiti di rientro, cercando tuttavia di mantenere una continuità tissutale tale da permettere la depolarizzazione e la contrazione di una sufficiente massa atriale. La Cox-Maze I era composta da linee di lesione prodotte da vere e proprie incisioni chirurgiche (tecnica del *cut & sew*) a livello dell'atrio destro e sinistro, disposte in maniera tale da consentire all'impulso originato a livello del nodo SA di propagarsi correttamente a livello di entrambi gli atri: le linee di incisione erano così disposte a formare un vero e proprio labirinto (Maze) e consentivano inoltre una corretta attivazione del miocardio atriale con successivo ripristino della *transport function* atriale.

La tecnica originale venne dunque introdotta nella pratica clinica nel 1991 e presto modificata come MAZE-II, poiché la MAZE-I era gravata da elevata incidenza di incompetenza cronotropa e dissincronia atrioventricolare per aumento dei tempi di conduzione interatriale, con conseguente necessità di impianto di pacemaker. Anche questa evoluzione tuttavia non venne universalmente accettata poiché caratterizzata da elevata difficoltà tecnica e fu ulteriormente modificata nella Cox-MAZE-III: essa consisteva nell'isolamento *en bloc* delle vene polmonari e della parete posteriore dell'atrio di sinistra,



escissione dell'auricola di sinistra con linea di lesione di connessione tra la base dell'auricola sinistra, sutura a livello del "blocco" delle vene polmonari e linea di lesione dalle vene polmonari verso l'anello mitralico. A queste si associavano linee di lesione dell'atrio di destra tra cui una lesione intercavale, escissione dell'auricola di destra, lesione settale e a livello dell'istmo tricuspidalico.

Questa procedura divenne presto il gold standard per il trattamento chirurgico della fibrillazione atriale. Infatti il ripristino del ritmo sinusale in pazienti trattati veniva ottenuto nel 97% dei casi nel follow-up a lungo termine. Tuttavia con l'introduzione di nuove fonti di energia applicate al trattamento delle aritmie cardiache, le linee di lesione vennero sostituite da linee di ablazione, ovvero lesioni prodotte dall'erogazione di energia (generalmente radiofrequenza o crioenergia): nel 2002 quindi fu introdotta la tecnica Cox-Maze IV.

### **Fonti di energia**

L'isolamento elettrico atriale è da sempre considerato il principale *end-point* nel trattamento chirurgico della fibrillazione atriale. Questo obiettivo si ottiene determinando una lesione continua che deve avere caratteristiche di transmuralità, ovvero isolare contemporaneamente tutti gli strati della parete atriale sinistra, dall'epicardio all'endocardio.

La procedura di isolamento (linea di ablazione) può essere effettuata per via endocardica, per via epicardica o combinando i due approcci. L'accesso endocardico è stato storicamente il primo a essere stato utilizzato nella pratica clinica e implica l'apertura dell'atrio di sinistra o di entrambi gli atri e pertanto l'impiego di circolazione extracorporea. L'approccio epicardico non richiede la necessità di aprire le cavità cardiache pertanto può essere effettuato a cuore battente e senza l'uso di circolazione extracorporea, con una riduzione di morbilità e dell'invasività della procedura.

Tra le diverse fonti di energia disponibili quelle attualmente utilizzate sono le fonti ipertermiche (radiofrequenza) e le fonti ipotermiche (crioablazione).

■ **Radiofrequenza:** i dispositivi a **radiofrequenza** (RF) utilizzano una corrente non modulata alternata per emettere energia elettromagnetica alla frequenza della banda radio (350-1000 kHz). Poiché la corrente alternata passa attraverso una piccola sonda, i tessuti circostanti (fino a 1 mm) vengono riscaldati direttamente da un effetto resistivo, mentre gli strati più profondi del tessuto sono riscaldati per conduzione. Nella pratica clinica le sonde ablativiche che utilizzano RF possono essere unipolari o bipolari; queste ultime hanno dimostrato una maggiore efficacia nel produrre lesioni transmurali

poiché migliorano l'uniformità e la velocità dell'ablazione.

■ **Crioablazione:** è stata in passato la fonte energetica più comune come alternativa alla tecnica originale di isolamento chirurgico (*cut & sew*). Mentre i primi dispositivi utilizzavano protossido di azoto per raggiungere le basse temperature, i nuovi modelli utilizzano argon ed elio. Il fluido refrigerato viene erogato ad alta pressione a livello dell'elettrodo distale attraverso il lume interno della sonda con la punta mantenuta sotto vuoto. Il fluido a livello della punta subisce una rapida espansione che induce un raffreddamento a  $-55/-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  e dopo un intervallo di 2 minuti si rende visibile una linea di tessuto congelato composto da cristalli di ghiaccio. Le lesioni create mediante la crioterapia non sono aritmogene. Questa tecnica è sostanzialmente limitata a un approccio endocardico, poiché la sua efficacia può essere compromessa in caso di approccio epicardico per effetto del riscaldamento indotto dal sangue circolante.

## Tecnica chirurgica

Le procedure che attualmente vengono eseguite per la terapia chirurgica della fibrillazione atriale possono essere essenzialmente raggruppate in tre categorie: la procedura Cox-Maze, l'isolamento bilaterale delle vene polmonari e l'isolamento in blocco delle vene polmonari (*box lesion*) eventualmente associata a trattamento transcatetere (Muneretto et al.).

### **Cox-Maze IV**

Nel 2002 Damiano et al. introdussero la procedura Cox-Maze IV, in cui molte delle linee di lesione prodotte dall'originale *cut & sew technique* (Cox-Maze III) venivano sostituite da linee di ablazione prodotte con vari tipi di energia, tra cui principalmente le radiofrequenze e la crioenergia, permettendo una riduzione significativa dei tempi chirurgici pur mantenendo l'elevata efficacia dell'originale Cox-Maze III.

La procedura necessita dell'ausilio della circolazione extracorporea ed è generalmente utilizzata per il trattamento della fibrillazione atriale concomitante (pazienti candidati a chirurgia cardiaca valvolare e/o coronarica), ma viene utilizzata anche in casi selezionati di fibrillazione atriale isolata. Con l'obiettivo di ridurre il tempo di clampaggio e di utilizzo della circolazione extracorporea, alcune parti dell'intervento possono essere eseguite *off-pump*.

L'intervento di Cox-Maze può essere eseguito sia attraverso una sternotomia mediana completa sia per via mininvasiva, attraverso una minitoracotomia al quarto spazio intercostale destro spesso in associazione con il trattamento chirurgico di patologie valvolari mitraliche.

■ **Accesso sternotomico:** la procedura inizia con l'instaurazione della circolazione extracorporea in condizioni di normotermia attraverso cannulazione dell'aorta ascendente (linea arteriosa) e della vena cava superiore e inferiore (linee venose).

Il primo set di lesioni riguarda le linee di ablazione dell'atrio destro che generalmente possono essere condotte a cuore battente: dopo avere praticato

un'incisione nella parete libera dell'atrio (atriotomia verticale) si introduce un clamp a radiofrequenza bipolare (AtriCure Isolator, Medtronic Gemini) con il quale è possibile eseguire una linea di ablazione intercavale (dal margine inferiore dell'atriotomia verso la vena cava superiore e successivamente verso la cava inferiore) e le lesioni dell'auricola destra. La stessa atriotomia destra verticale rappresenta una linea di lesione che all'occorrenza può essere sostituita da una linea di ablazione prodotta con clamp a RF bipolare inserito attraverso una piccola incisione, che successivamente viene chiusa mediante borsa di tabacco (evitando l'esecuzione dell'atriotomia). Questa soluzione viene adottata soprattutto durante il trattamento della fibrillazione atriale concomitante a chirurgia mitralica eseguita per via mininvasiva.

Le linee di ablazione che interessano l'annulus tricuspidalico vengono generalmente eseguite per via endocardica con l'utilizzo della criotermia usando una sonda lineare che raffredda l'endocardio fino a  $-60^{\circ}\text{C}$  (Fig. 57.1a).

La procedura viene poi completata con le lesioni dell'atrio sinistro, con l'obiettivo di eseguire un isolamento in blocco delle vene polmonari e della parete posteriore dell'atrio sinistro: dopo aver eseguito per via smussa una dissezione delle vene polmonari in circolazione extracorporea e a cuore battente mediante l'utilizzo di un clamp a radiofrequenza bipolare, si esegue l'ablazione delle vene polmonari di destra e di sinistra, clampando le vene a coppie. Vengono poi eseguiti il clampaggio aortico, l'arresto cardioplegico del cuore e un'atriotomia sinistra estesa inferiormente fino al margine della vena polmonare inferiore destra e superiormente fino al margine della vena polmonare superiore destra. Mediante l'utilizzo di un clamp bipolare a RF si eseguono linee di ablazione tra le vene polmonari superiori destra e sinistra e le vene polmonari inferiori (*connecting lesions*), creando una linea di lesione endo-epicardica (transmurale) con l'obiettivo di ottenere un isolamento delle vene polmonari e della parete posteriore dell'atrio sinistro. L'ultima linea che deve essere eseguita, sempre con RF bipolare, inizia dal margine inferiore dell'atriotomia sinistra e si dirige verso l'annulus mitralico generalmente verso il lembo posteriore mitralico (P2) (Fig. 57.1b).

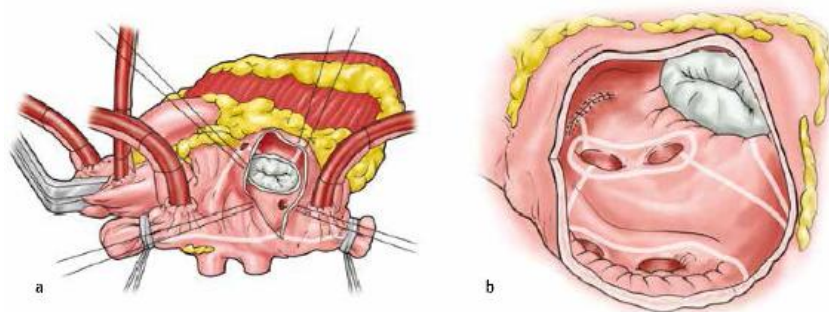


**Fig. 57.1.** Set di lesioni a livello dell'atrio destro nella tecnica Cox-MAZE IV (a) e a livello dell'atrio sinistro (b).

Successivamente, si utilizza una sonda criotermica per eseguire l'ablazione endocardica dell'annulus mitralico. La procedura può essere anche completata mediante crioablazione epicardica a livello del seno coronarico per ultimare l'ablazione dell'istmo mitralico. L'esclusione dell'auricola sinistra viene infine eseguita mediante doppia sutura continua in prolene 4/0.

■ **Accesso minitoracotomico:** questo approccio rappresenta un'ulteriore evoluzione della metodica, dettata dalla tendenza crescente verso la chirurgia mininvasiva, soprattutto quando la procedura viene associata alla chirurgia della valvola mitrale. Il set di lesioni prodotto è uguale a quello eseguito per via sternotomica e richiede ugualmente l'ausilio di circolazione extracorporea, installata però in questo caso attraverso sedi di cannulazione periferica (arteria e vena femorale/vena giugulare interna destra).

Le linee di lesione destre vengono eseguite attraverso tre incisioni atriali destre, chiuse poi con un sutura a borsa di tabacco:

- la prima incisione tra vena cava superiore e quella inferiore consentirà di inserire e ruotare un clamp per eseguire la linea intercavale e la linea di lesione verticale a "T" della parete libera dell'atrio destro;
- la seconda incisione a livello del margine superiore di quest'ultima linea consentirà di utilizzare la sonda per la crioablazione endocardica verso l'anello tricuspidalico;
- la terza incisione alla base dell'auricola di destra consentirà in ultimo di eseguire un'ablazione a RF bipolare verso la parete libera dell'atrio di destra, attraverso la vena cava superiore, seguendo il profilo aortico dell'auricola di destra e successivamente l'inserimento della criosonda per eseguire la lesione endocardica verso la posizione a "ore 10" dell'annulus tricuspidalico.

Dopo avere eseguito l'isolamento epicardico delle vene polmonari di destra "in coppia" con clamp bipolare a RF, in arresto cardioplegico e clampaggio aortico, vengono completate le linee di lesione dell'atrio sinistro; in alternativa al clamp a RF può essere utilizzata una sonda mono-bipolare appositamente progettata per chirurgia mininvasiva che sia in grado di avanzare nel seno trasverso e obliquo a circondare le vene polmonari e isolare la parete posteriore dell'atrio di sinistra.

In seguito, dopo avere eseguito un'atriotomia sinistra standard e le linee di connessione con RF tra vene polmonari di destra e vena polmonare inferiore e superiore di sinistra (come nell'approccio sternotomico), una sonda da crioablazione endocardica viene utilizzata per formare una linea di connessione che passi dietro lo sbocco delle vene polmonari di sinistra e che possa connettere queste due linee (superiore e inferiore) a chiudere l'isolamento della parete posteriore dell'atrio sinistro.

### ***Isolamento dell'atrio sinistro (mini-Maze)***

A differenza della Cox-Maze IV, il cui obiettivo è ottenere il più ampio isolamento biatriale per il trattamento della fibrillazione atriale, esistono altre procedure per il trattamento chirurgico di questa aritmia che prevedono l'esecuzione di un set di lesioni più limitato mantenendo comunque un'efficacia elevata.

Considerato che le vene polmonari e l'atrio sinistro sono stati identificati come i principali foci da cui originano gli impulsi che inducono la fibrillazione atriale, le lesioni necessarie e più importanti che devono essere eseguite sono quelle prodotte a livello dell'atrio sinistro: da questo prende spunto il concetto della mini-Maze.

Tale strategia consente di ridurre i tempi di clampaggio aortico e di circolazione extracorporea. Le lesioni prodotte con clamp a RF bipolare, sia *off-pump* sia *on-pump*, riproducono quelle eseguite nella Cox-Maze IV a livello dell'atrio sinistro con un isolamento epicardico bilaterale delle vene polmonari associate ad almeno una linea di ablazione di connessione a livello inferiore e superiore, tra le vene polmonari sinistre e destre isolate a coppie. L'isolamento atriale sinistro è completato con una linea di ablazione, generalmente endocardica prodotta mediante una sonda criotermica o con clamp a RF bipolare, che metta in

comunicazione la linea di ablazione tra le vene polmonari destre e sinistre con l'annulus mitralico. Si aggiungono in ultimo un'ablazione endocardica mediante criotermia a livello del seno coronarico e l'esclusione dell'auricola sinistra mediante sutura diretta.

### **Isolamento delle vene polmonari**

La necessità di ridurre l'invasività chirurgica della Cox-Maze IV, gold standard terapeutico nel ripristino e nel mantenimento del ritmo sinusale, e quindi l'eliminazione dell'arresto cardioplegico e della circolazione extracorporea, ha reso necessaria una semplificazione della tecnica affinché potesse essere ampiamente utilizzata soprattutto nei casi di fibrillazione atriale isolata.

Questo si è tradotto in una riduzione del numero di linee di ablazione fino al raggiungimento di un *lesion set* essenziale limitato all'isolamento delle vene polmonari, il quale può essere ottenuto creando una linea di ablazione a livello epicardico che comprenda e circonda le vene polmonari e la parete posteriore dell'atrio di sinistra (*box lesion*), oppure attraverso un isolamento epicardio bilaterale delle vene polmonari a coppie associato a linee di connessione per via epicardica (Fig. 57.2).

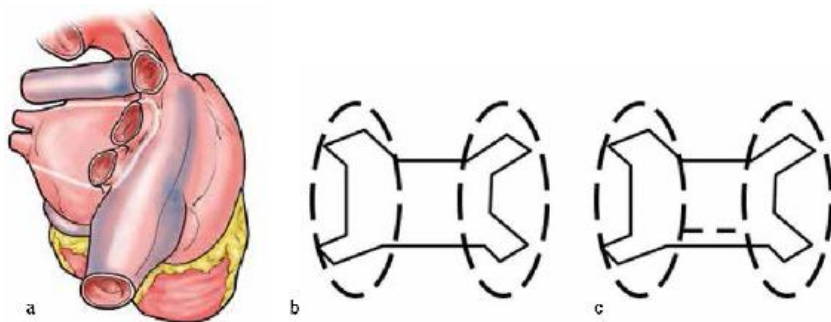


**Fig. 57.2.** Rappresentazione schematica di tecniche di isolamento delle vene polmonari: *box lesion set* che circonda *en bloc* le quattro vene polmonari (a); isolamento epicardico delle vene polmonari omolaterali (b); isolamento epicardico delle vene polmonari con linea di connessione inferiore (c).

Questo tipo di procedura può essere eseguita senza l'utilizzo di CEC e attraverso accessi chirurgici mininvasivi quali per esempio minitoracotomia destra, toracosopia destra e/o toracosopia bilaterale.

### **Approccio toracoscopico con isolamento delle vene polmonari “in blocco” (*box lesion*)**

Questa tecnica rappresenta un'ulteriore evoluzione delle moderne tecniche di ablazione e isolamento atriale sinistro e biatriale per il trattamento della fibrillazione atriale. Questa metodica introdotta nella pratica clinica da Muneretto et al. (2005) è basata su un approccio totalmente toracoscopico, a cuore battente e senza necessità di utilizzo della circolazione extracorporea con l'obiettivo di ridurre al minimo invasività e trauma chirurgico garantendo al tempo stesso un'elevata percentuale di successo nell'eradicazione dell'aritmia e nel ripristino del ritmo sinusale. Il principio base è la riproduzione delle linee di lesione essenziali della Cox-Maze, producendo una linea di isolamento intorno alle vene polmonari, la *box-lesion*, che isoli contemporaneamente le quattro vene polmonari e l'intera

parete posteriore dell'atrio sinistro, isolando e/o interrompendo focus ectopici e circuiti di macro- e micro-rientro ([Fig. 57.3](#)).

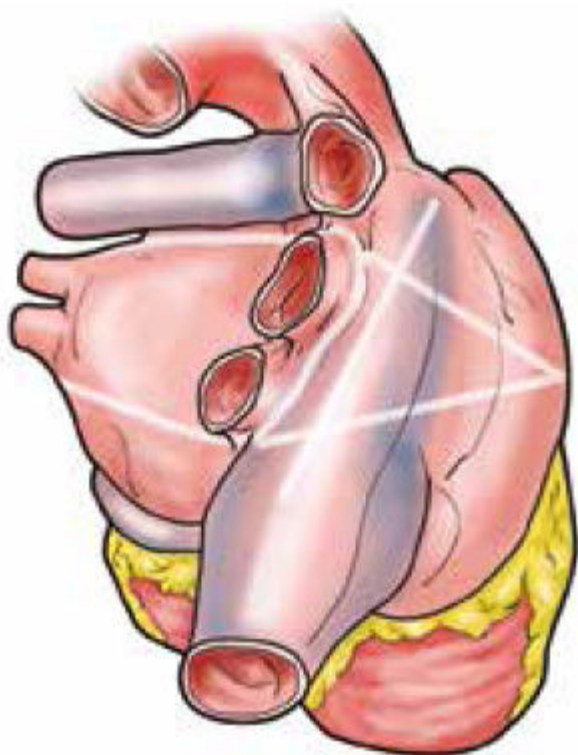


**Fig. 57.3.** Rappresentazione schematica della “Brescia lesion set”.

In breve, in anestesia generale e con intubazione polmonare selettiva del polmone sinistro (ottenuta mediante esclusore bronchiale tipo tubo di Carlens) con l'emitorace di destra lievemente sollevato di circa 30° per mezzo di sacca a pressione, vengono inseriti tre *working-port* di cui uno all'incirca a livello del IV spazio intercostale destro sulla linea ascellare media, utilizzato per l'inserimento della telecamera per la visione endoscopica, mentre gli altri due sono inseriti rispettivamente al III e V spazio intercostale sulla linea ascellare anteriore destra a formare un triangolo con apice posto a livello del punto di inserimento della telecamera come mostrato in [Figura 57.4](#).

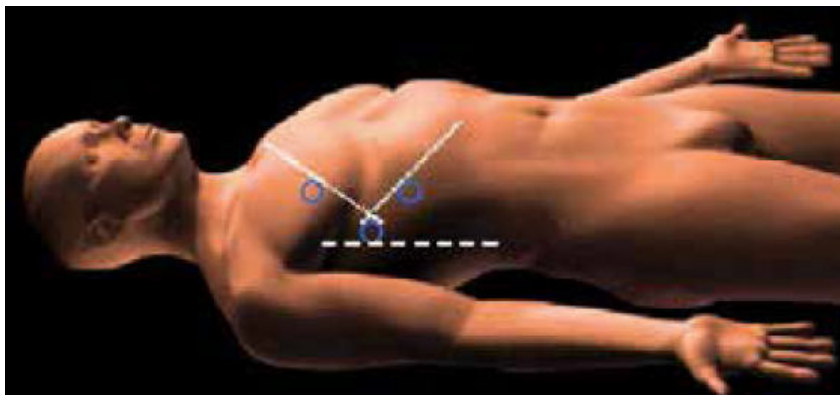


**Fig. 57.4.** Posizione dei port per approccio toracoscopico destro.

Nel cavo pleurico destro viene insufflata di CO<sub>2</sub> per ottenere un'esposizione ottimale facendo collassare completamente il polmone destro.

Previa pericardiotomia con apertura dei seni pericardici trasverso e obliquo, la sonda di ablazione viene posizionata intorno alle quattro vene polmonari. Con un meccanismo a suzione la sonda a RF mono-bipolare eroga energia garantendo la completa transmuralità dell'intera lesione. Con un semplice scorrimento la sonda di ablazione può essere utilizzata per produrre anche linee di lesione destra come la lesione intercavale e la lesione della vena cava superiore e inferiore.

La procedura toracoscopica, inoltre, al fine di aumentare ulteriormente l'efficacia, già elevata, può essere associata nel quadro di una procedura ibrida a un'ablazione transcatetere.

La *box lesion* eseguita per via toracoscopica è oggi considerata la procedura ablativa che meglio coniuga un'elevata efficacia con una ridotta invasività, riducendo rischi e complicanze del trattamento chirurgico e aumentando i potenziali candidati per la procedura.

## Risultati

Le moderne tecniche di ablazione chirurgica garantiscono eccellenti risultati clinici nel ripristino del ritmo sinusale, nella prevenzione di recidive della fibrillazione atriale e nel recupero di una contrattilità atriale. Quest'ultima appare determinante nei pazienti sintomatici per migliorare l'emodinamica e prevenire lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Diversi fattori anatomici ed elettrofisiologici influenzano le percentuali di successo della procedura. Fattori prognostici negativi appaiono la forma persistente rispetto alla parossistica della fibrillazione atriale, la durata dell'aritmia, lo sviluppo di un substrato patologico atriale sinistro o bi-atriale caratterizzato da aumento volumetrico dell'atrio sinistro (diametro AP > 55 mm) e/o sviluppo di fibrosi. In assenza di particolari fattori di rischio le percentuali di successo e mantenimento del ritmo sinusale a 5 anni sono superiori al 90% e si riducono a circa il 70% nei pazienti con molteplici fattori di rischio. La procedura ibrida di ablazione che associa l'uso di ablazione



transcatetere appare utile in particolare in quest'ultimo gruppo di pazienti, nei quali l'approccio ablativo combinato epicardico (toracoscopico) ed endocardico (transcatetere) permette di ottenere elevate percentuali di guarigione, simili a quelle di pazienti senza fattori di rischio associati (Figg. 57.5 e 57.6).

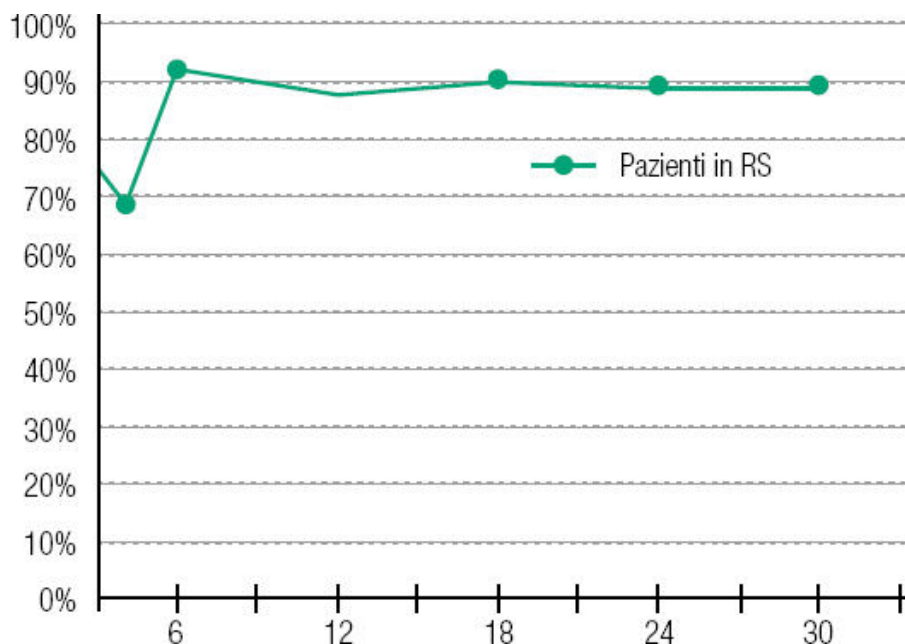


**Fig. 57.5.** Percentuale di pazienti in ritmo sinusale (RS) dopo procedura di ablazione ibrida. (Da: Muneretto et al. EJCTS 2013;44:919-23, modificata.)



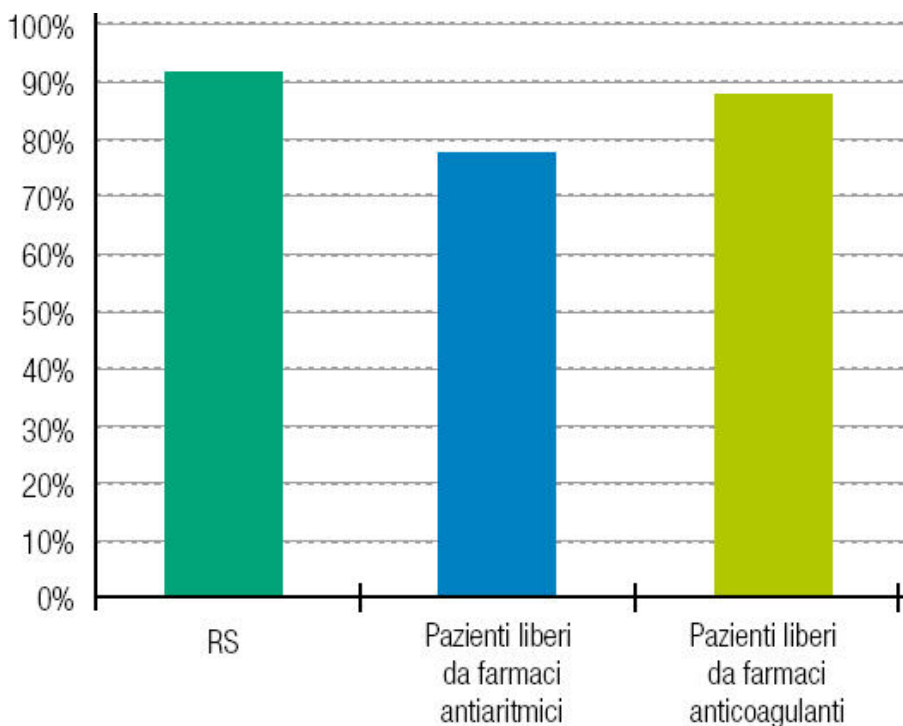


**Fig. 57.6.** Pazienti in ritmo sinusale (RS), liberi da farmaci antiaritmici e farmaci anticoagulanti. (Da: Muneretto et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;144:1460-5, modificata.)

## Tachicardia ventricolare

### Epidemiologia e definizione

La tachicardia e la fibrillazione ventricolare sono responsabili della gran parte delle morti cardiache improvvise (circa 300.000 morti per anno negli Stati Uniti). L'incidenza aumenta con l'aumentare dell'età poiché aumenta anche l'incidenza di malattie cardiovascolari.

La tachicardia ventricolare (TV) è un disturbo del ritmo cardiaco che si manifesta con una frequenza cardiaca superiore a 100-120 bpm e si caratterizza per la presenza di 3 o più battiti ectopici irregolari in sequenza, originanti al di sotto del fascio di His. I battiti ectopici possono insorgere dal miocardio ventricolare, dal tessuto di conduzione distale o da entrambi.

Può essere definita monomorfica se i complessi QRS all'ECG sono uniformi tra loro oppure polimorfica se la loro morfologia varia da battito a battito. Nel primo caso origina in genere da un unico focolaio o si associa a un substrato anatomico stabile che rappresenta la base di un circuito rientrante in caso di malattia cardiaca strutturale; la

tachicardia polimorfica suggerisce invece la presenza di un processo instabile ed è generalmente indotta da ischemia miocardica acuta, miocarditi, alterazioni dinamiche dell'intervallo QT, aumento della dispersione della refrattarietà ventricolare.

Inoltre la tachicardia ventricolare si può distinguere in sostenuta e non sostenuta a seconda della sua durata, rispettivamente superiore o inferiore a 30 secondi; rientra nelle forme sostenute anche la TV emodinamicamente instabile che richiede di essere interrotta prima dei 30 secondi.

La cardiopatia ischemica rappresenta il principale setting di insorgenza della tachicardia ventricolare, in cui il tessuto miocardico cicatriziale può fungere da substrato per meccanismi di rientro elettrico. Altre patologie che portano alla formazione di tessuto miocardico cicatriziale con conseguente possibile insorgenza di tachicardia ventricolare sono rappresentate dalla cardiomiopatia dilatativa e ipertrofica, displasia aritmogena del ventricolo destro, malattia di Chagas.

La tachicardia ventricolare tuttavia può insorgere anche in assenza di alterazioni strutturali del ventricolo, come un incremento dell'attività elettrica intrinseca dei ventricoli stessi oppure in pazienti con patologie ereditarie dei canali ionici.

Altre condizioni che possono scatenare una tachicardia ventricolare sono rappresentate da alterazioni sieriche degli elettroliti (ipocalcemia, ipomagnesiemia, ipokaliemia), patologie sistemiche che causano danno miocardico (sarcoidosi, LES, emocromatosi), abuso di sostanze stupefacenti, tossicità da farmaci (digossina o farmaci che aumentano il QT).

## **Cenni storici di terapia**

Prima dell'avvento dei defibrillatori impiantabili (Implantable Cardioverter Defibrillator, ICD) la terapia chirurgica delle tachicardie ventricolari rappresentava un'importante opzione terapeutica. Negli anni Sessanta, prima che l'eziologia della TV fosse completamente chiarita, la terapia chirurgica era rappresentata dalla simpaticectomia senza però ottenere risultati soddisfacenti.

Parkinson et al. furono i primi a ipotizzare nel 1938 la stretta correlazione tra gli aneurismi del ventricolo sinistro e le tachicardie ventricolari intrattabili. In seguito, quando divenne più evidente la diretta relazione tra le aritmie ventricolari e l'infarto/ischemia miocardica e le aree cicatriziali del miocardio postinfartuali, la rivascolarizzazione miocardica e la resezione delle aree infartuali hanno assunto un ruolo rilevante nella terapia di queste patologie. Entrambi questi approcci comunque avevano limitate percentuali di successo ed elevato tasso di mortalità poiché non si basavano su una

chiara comprensione del meccanismo alla base della genesi della TV. Il primo approccio chirurgico alle tachicardie ventricolari pericolose per la vita dei pazienti affetti ischemia miocardica fu riportato da Couch nel 1959, che descrisse l'intervento di aneurismectomia del ventricolo sinistro.

Negli anni Settanta studi elettrofisiologici hanno dimostrato che l'eziologia della TV era legata alla presenza di circoli rientranti di aritmia, localizzati maggiormente a livello subepicardico nei territori di confine tra il miocardio ischemico e zone di miocardio vitale; tale scoperta ha permesso di sviluppare procedure terapeutiche endovascolari.

Il tasso di successo della terapia chirurgica si attesta intorno al 70%, tuttavia il tasso di mortalità di queste procedure oscilla tra il 10 e il 20%, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 60%.

La mortalità legata alla terapia chirurgica della TV nell'era dei defibrillatori impiantabili è significativamente inferiore rispetto alle prime esperienze chirurgiche. Il miglioramento dei risultati è legato in gran parte alla migliore selezione dei pazienti per queste procedure e il maggiore utilizzo degli ICD: pazienti con funzione ventricolare sinistra molto ridotta, aneurismi ventricolari di grandi dimensioni e tachicardie ventricolari polimorfe non sono considerati candidabili per la chirurgia e vengono deviati verso l'impianto di defibrillatore intracavitario.

Inoltre, i risultati della chirurgia sono stati ulteriormente migliorati dalla combinazione di chirurgia e impianto di ICD. Il tasso di mortalità quindi si è ridotto drasticamente con l'applicazione di queste due strategie, arrivando a valori inferiori al 4,9% e percentuali di successo maggiori del 90%.

## **Indicazioni chirurgiche**

In relazione al crescente impiego degli ICD e delle terapie transcateretere, il numero di pazienti sottoposti a intervento chirurgico per la terapia delle tachicardie ventricolari si è drammaticamente ridotto.

Tuttavia, nonostante l'impiego dei defibrillatori impiantabili abbia migliorato la sopravvivenza dei pazienti affetti da aritmie ventricolari prevenendo la morte improvvisa, questi dispositivi non trattano il substrato aritmogenico di base, esponendo i pazienti a ripetute cardioversioni elettriche da parte degli ICD impiantati, peggiorandone la qualità di vita.

Le procedure transcateretere possono trattare in maniera efficace i foci aritmogenici, ma non possono in alcun modo correggere la disfunzione ventricolare sinistra sottostante che frequentemente si associa a queste aritmie.

In pazienti con una qualità di vita scadente, sottoposti precedentemente a procedure transcateretere inefficaci nell'eliminazione delle aritmie e/o con disfunzione ventricolare severa, la terapia chirurgica gioca ancora un ruolo importante.

Molti pazienti che sopravvivono a infarto miocardico con sviluppo di aneurismi ventricolari, con segmenti di miocardio acinetici e cardiopatia ischemica vanno incontro allo sviluppo di aritmie ventricolari e insufficienza cardiaca congestizia. In questi casi, la rivascularizzazione miocardica, la ricostruzione del ventricolo sinistro o il *remodeling* ventricolare e la riparazione della valvola mitrale possono avere un impatto significativo sulla sopravvivenza.

Secondo le linee guida del 2013 dell'ACCF/AHA per la gestione dello scompenso cardiaco, il trattamento chirurgico o percutaneo è indicato nei seguenti casi.

- La rivascularizzazione miocardica chirurgica o percutanea è indicata per pazienti con scompenso cardiaco che assumono già terapia medica massimale che presentino angina, con anatomia coronarica favorevole, specialmente in caso di lesioni del tronco comune o equivalenti (I C).
- La rivascularizzazione miocardica chirurgica è motivata in pazienti con disfunzione ventricolare lieve moderata e coronarosclosi multivasale o lesioni prossimali dell'arteria interventricolare anteriore in presenza di aree di miocardio che potenzialmente possono recuperare (IIa B).
- La rivascularizzazione miocardica chirurgica o terapia medica è motivata per migliorare la morbilità e la mortalità in pazienti con disfunzione ventricolare severa ( $FE < 35\%$ ), scompenso cardiaco o coronarosclosi significativa (IIa B).
- La sostituzione valvolare aortica è motivata in pazienti con stenosi aortica severa in caso di disfunzione ventricolare severa e una mortalità chirurgica predetta non superiore al 10% (IIa).
- La rivascularizzazione miocardica chirurgica può essere considerata in pazienti con cardiopatia ischemica e disfunzione ventricolare sinistra severa e anatomia coronarica favorevole in presenza o no di miocardio vitale (IIb B).
- La riparazione chirurgica della valvola mitrale o procedure transcateretere possono essere utilizzate in caso di insufficienza mitralica a eziologia postischemica con benefici dubbi (IIb B).
- Il *remodeling* del ventricolo sinistro o l'aneurismectomia possono essere considerate in caso di scompenso cardiaco con ridotta FE in pazienti selezionati, inclusi quelli con scompenso intrattabile e quelli affetti da aritmie ventricolari (IIb B).

## Tecnica chirurgica

### ***Rivascolarizzazione miocardica***

Esistono evidenze che il bypass coronarico (Coronary Artery Bypass Grafting, CABG) può determinare una modificazione del substrato aritmogenico in pazienti selezionati qualora l'ischemia rappresenti il fattore scatenante principale per lo sviluppo della TV. Da alcuni centri è riportato che il 40-60% dei pazienti sottoposti a bypass con un'anamnesi personale di pregressi episodi di aritmia ventricolare, dopo l'intervento, non abbia più aritmie ventricolari inducibili dimostrabili a test elettrofisiologici.

Dagli studi condotti da Lee e Folsom è emerso che solo il 25% dei pazienti sottoposti a CABG che ricevevano anche l'impianto di un ICD avevano recidiva di aritmie ventricolari inducibili.

Tuttavia la rivascolarizzazione miocardica chirurgica da sola non si è dimostrata così efficace nel trattare la TV. Nella maggioranza dei pazienti con TV scatenata da una sottostante cardiopatia ischemica cronica, il risultato del bypass si è dimostrato troppo imprevedibile per escludere a priori la necessità di impiantare un ICD.

Questi dispositivi hanno un ruolo importantissimo in termini prognostici in particolare in pazienti con funzione ventricolare bassa.

Trial scientifici randomizzati come il MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II) hanno infatti evidenziato un ruolo profilattico in pazienti con pregresso infarto e FE < 30%.

Gli unici pazienti che quindi possono beneficiare di una rivascolarizzazione miocardica isolata sono quelli che non presentano dilazioni aneurismatiche del ventricolo sinistro e soffrono di aritmie ventricolari documentate e indotte da sforzo-ischemia. In questi pazienti studi elettrofisiologici sono necessari per valutare la necessità di impiantare successivamente un ICD.

### ***Resezione endocardica***

Questa procedura, introdotta da Harken nel 1979, è diventata in breve il gold standard e la procedura più spesso utilizzata per la TV; era stata preceduta dalla ventricolotomia endocardica di Guiraudon che mirava alla creazione di lesioni cicatriziali a livello endocardico capaci di contenere gli impulsi anomali alla base della TV. Da un punto di vista tecnico questa procedura chirurgica richiede la resezione di tutto il tessuto cicatriziale visibile a livello endocardico.

Anche se il mappaggio intraoperatorio garantisce la raccolta di un gran numero di informazioni riguardo al meccanismo delle aritmie ventricolari, la discutibile efficacia e la difficile maneggevolezza degli strumenti con cui vengono eseguiti i mappaggi hanno impedito la loro ampia adozione nella chirurgia delle tachicardie ventricolari.

Caratteristiche anatomiche del tessuto endomiocardico cicatriziale, come esteso coinvolgimento del muscolo ventricolare e localizzazione vicino al muscolo papillare posteriore, possono limitare la radicalità della resezione chirurgica.

In questi casi, l'ablazione di queste zone di endocardio usando sonde chirurgiche criotermiche (-60 °C) può essere usata per completare la resezione chirurgica.

L'efficacia chirurgica di questa procedura aumenta se associata ad altre procedure per il trattamento delle tachiaritmie ventricolari, come la rivascolarizzazione miocardica o procedure di ricostruzione del ventricolo sinistro.

### ***Tecniche di ricostruzione del ventricolo sinistro***

La prima tecnica ricostruttiva del ventricolo sinistro fu descritta da Dor nel 1985 tramite l'utilizzo di un patch endoventricolare per rimodellare il ventricolo sinistro dilatato in pazienti con cardiopatia ischemica cronica o aneurismi ventricolari

secondo la sua normale geometria ellittica. Con la riduzione del volume del ventricolo sinistro viene ridotto lo stress di parete e l'ischemia miocardica che ne deriva, con un conseguente recupero della funzione ventricolare sinistra.

Il substrato aritmogenico della TV risiede nei territori di confine tra le aree cicatriziali e le zone di miocardio vitale in pazienti affetti da cardiopatia ischemica. Il principio della procedura di Dor è quindi quello di resecare completamente la cicatrice postinfartuale o l'aneurisma.

Questa tecnica combinata con la resezione endomiocardica o la rivascolarizzazione miocardica ha avuto ottimi risultati clinici. In un gran numero di pazienti è stata ottenuta una sopravvivenza libera da TV inducibile del 90% dopo resezione endomiocardica e procedura di Dor.

Nel 2004 Mickleborough ha pubblicato i risultati a lungo termine dopo ricostruzione ventricolare sinistra e bypass in pazienti con ipocinesia o acinesia ventricolare e malattia coronarica diffusa in un quadro di bassa funzione del ventricolo sinistro, associate o no a TV. In questi pazienti, è stata riportata una sopravvivenza libera da morte improvvisa del 99, 97 e 94% a 1, 5 e 10 anni. Tuttavia, malgrado i risultati promettenti di queste procedure, l'efficacia della ricostruzione ventricolare sinistra rimane controversa.

In molte esperienze i risultati migliori di queste metodiche sono stati ottenuti in associazione con la resezione endomiocardica o l'impianto postoperatorio di ICD. Per massimizzare quindi i risultati dell'intervento ideato da Dor è importante associare a questa procedura la rivascolarizzazione miocardica, la chirurgia riparativa della valvola mitrale e la resezione endomiocardica completata da procedure di crioablazione.

I candidati migliori per questo intervento sono tipicamente pazienti con scompenso con frazione di eiezione < 40%, coronarosclosi, grandi aree acinetiche aneurismatiche a livello del ventricolo sinistro. È generalmente raccomandato uno studio elettrofisiologico postoperatorio per la valutazione in previsione di eventuale impianto di ICD in pazienti in cui la procedura non sia curativa.

### ***Device per l'assistenza meccanica cardiaca e trapianto cardiaco***

Raramente il quadro clinico dei pazienti con scompenso cardiaco è rappresentato da aritmie ventricolari incontrollabili refrattarie ai farmaci convenzionali o alle normali strategie interventistiche.

Questo substrato di pazienti è tipicamente rappresentato da pazienti con cardiopatie in fase terminale con continue TV. Se non candidabili a una rivascolarizzazione o altre procedure chirurgiche convenzionali, il trattamento di queste aritmie maligne è rappresentato da dispositivi di assistenza meccanica cardiaca, sia come terapia *bridge* verso il trapianto cardiaco sia come *destination therapy*. Questi dispositivi diminuiscono la domanda di ossigeno da parte del miocardio riducendo lo stimolo proaritmogenico.

## **Conclusioni**

Gli ICD e le strategie ablativie transcatetere hanno significativamente ridotto il ruolo della chirurgia nel trattamento delle aritmie ventricolari. Nei pazienti appropriati, la chirurgia ha tassi di successo abbastanza alti. Nel caso di uno scompenso cardiaco avanzato postischemico con riduzione della funzione ventricolare sinistra, riduzione dello spessore parietale e aree aneurismatiche voluminose, la procedura di Dor associata alla resezione endomiocardica con

crioablazione dovrebbe essere la terapia di scelta. Questa terapia dovrebbe essere la prima scelta anche in pazienti con frequenti inappropriate scariche dell'ICD.

### **Lettere suggerite**

- Bisleri G, Curnis A, Cheema FH, Muneretto C. Sequential hybrid ablation for persistent atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2012;94:689-90.
- Cox JL, Ad N, Palazzo T. Impact of the maze procedure on the stroke rate in patients with atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118(5):833-40.
- Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB et al. Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110(2):473-84.
- Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101(3):406-26.
- Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:569-83.
- Cox JL. Intraoperative options for treating atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:S24-7.
- Cox JL. The minimally invasive Maze-III procedure. *Op Techn Thorac Cardiovasc Surg* 2000;5:79.
- Cox JL. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101(4):584-92.
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.
- January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:e199-e267.
- Kumar N, Pison L, La Meir M, Maessen J, Crijns HJ. Hybrid approach to atrial fibrillation ablation using bipolar radiofrequency devices epicardially and cryoballoon endocardially. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19:590-4.
- Muneretto C, Bisleri G, Bontempi L et al. Successful treatment of lone persistent atrial fibrillation by means of a hybrid thoracoscopic-transcatheter approach. *Innovations* 2012;7:254-8.
- Muneretto C, Bisleri G, Bontempi L et al. Durable staged hybrid ablation with thoracoscopic and percutaneous approach for treatment of long-standing atrial fibrillation: a 30-month assessment with continuous monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:1460-5.
- Sarkozy A, La Meir M, Rodríguez-Mañero M, Brugada P. Endocardial completion of epicardial linear ablation during hybrid thoracoscopic and catheterablation of persistent atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013;66:822-3.

# Patologia dell'aorta ascendente e dell'arco aortico

A. Leone, L. Di Marco, R. Di Bartolomeo

L'aorta è l'arteria principale che decorre nella cavità toracica e addominale. L'*aorta toracica* va dal piano valvolare aortico, o giunzione aorto-ventricolare, sino allo iato diaframmatico, dove è comunemente detta *aorta toraco-addominale*, e continua fino alla biforcazione delle arterie iliache comuni con il nome di aorta addominale.

L'aorta toracica è ulteriormente suddivisa in *aorta ascendente*, *arco aortico* e *aorta toracica discendente*. L'aorta è biologicamente un vero e proprio organo la cui parete è costituita istologicamente da tre tonache: intima, media e avventizia.

La **tonaca intima** è la più interna delle tre e rappresenta circa un sesto dello spessore della parete. È costituita da cellule endoteliali, che poggiano su una lamina basale, e da uno strato subendoteliale, costituito da connettivo con fibre elastiche e collagene intrecciate, rari fibroblasti e macrofagi.

La **tonaca media** è la tonaca di spessore maggiore nella parete aortica ed è essenzialmente costituita da lamine elastiche e da sostanza fondamentale in cui si trovano cellule muscolari lisce, connesse alle lamelle elastiche adiacenti per mezzo di microfibrille e collagene.

L'**avventizia** è la tonaca più esterna, è relativamente sottile e non altamente organizzata. Contiene fasci di fibre collagene, poche fibre elastiche, fibroblasti, mastociti e rare cellule muscolari lisce. Ingloba inoltre piccole arterie, vene, linfatici e nervi. I *vasa vasorum* sono presenti a livello della metà esterna della tonaca media che risulta irrorata quindi sia dal lume sia dai *vasa vasorum* dell'avventizia.

L'aorta è il **vaso di conduttanza** per eccellenza. Infatti la parete



aortica è dotata di elasticità che le consente, al pari del cuore, una diastole (riempimento) e una sistole (svuotamento), opposte a quelle dei ventricoli, atte a mantenere un flusso sanguigno pulsato.

Durante la sistole ventricolare l'aorta viene distesa dalla forza del sangue espulso in essa dal ventricolo di sinistra e, in questo modo, parte dell'energia cinetica generata dalla contrazione ventricolare di sinistra viene trasformata in energia potenziale immagazzinata nella parete aortica stessa. Durante la diastole, questa energia potenziale viene ritrasformata in energia cinetica quando la parete aortica torna alle normali dimensioni e spinge il sangue nel lume aortico e distalmente nel letto arterioso periferico. La pressione che si sviluppa nell'aorta dipende essenzialmente dal volume di sangue espulso nell'aorta stessa, dalla compliance o distensibilità della parete aortica e dalla resistenza al flusso ematico, quest'ultima determinata principalmente dal tono delle arterie periferiche e dalle arteriole e, in misura minore, dall'inerzia della colonna di sangue presente nell'aorta all'inizio della sistole.

Le **fibre elastiche** sono le principali componenti della tonaca media dell'aorta. Nel processo di formazione delle fibre elastiche, si ha prima la comparsa di una componente microfibrillare, in seguito alla quale si accumula la componente amorfa. Le microfibrille servono come impalcatura su cui si deposita l'elastina nell'assemblaggio delle fibre elastiche. Microfibrille e componente amorfa hanno una composizione differente. La proteina delle microfibrille è la *fibrillina*, una glicoproteina extracellulare costituita principalmente da aminoacidi idrofilici. In una malattia ereditaria piuttosto comune, la sindrome di Marfan, sono presenti nelle fibrilline difetti che provocano la formazione di fibre elastiche anomale. La componente amorfa è costituita da *elastina*, una proteina insolubile che è costituita principalmente da aminoacidi idrofobici non polari. L'elastina è resistente all'azione di molti enzimi, a eccezione delle elastasi. Ha un'organizzazione strutturale tale da conferirle la proprietà di essere facilmente distendibile e tornare alla lunghezza originale quando cessa la forza deformante. Le fibre elastiche supportano la parete arteriosa rendendola uniformemente elastica e distensibile.

Le **fibre collagene** limitano la distensione dell'aorta in risposta all'aumento di pressione intramurale, conferendo resistenza alla parete arteriosa.

Nell'aorta normale sono presenti il collagene di tipo I, III, IV. Esso rappresenta il principale costituente dell'avventizia ed è, anche se presente in minore quantità, un'importante componente della tonaca media dell'aorta. Con il passare degli anni, l'elasticità dell'aorta si riduce. La perdita della compliance aortica è probabilmente responsabile dell'aumento della pressione differenziale che si osserva

normalmente negli anziani. Istologicamente, l'invecchiamento della parete aortica è caratterizzato da una frammentazione dell'elastina e dalla necrosi delle miocellule (medionecrosi) con aumento del collagene. L'aumento del rapporto collagene-elastina contribuisce alla perdita di distensibilità osservata fisiologicamente. Si assiste inoltre all'invecchiamento dell'intima, contraddistinto dall'insediamento di monociti (cellule schiumose o *foam cells*), che danno luogo alla formazione di ateromi e placche aterosclerotiche, con successiva ulcerazione e incrostazioni di trombi e precipitati di calcio.

## Aneurismi dell'aorta toracica

Gli aneurismi rappresentano la seconda causa più frequente di malattia dell'aorta dopo l'aterosclerosi e vengono convenzionalmente suddivisi in *aneurismi dell'aorta toracica* e *aneurismi dell'aorta addominale*. Differiscono tra loro non solo per la diversa localizzazione, ma anche per l'eziologia e per il differente approccio terapeutico.

Da un punto di vista anatomico, gli aneurismi dell'aorta toracica vengono tradizionalmente divisi in base alla porzione di aorta toracica che interessano, per cui si parlerà di *aneurismi dell'aorta ascendente*, di *aneurismi dell'arco aortico* e di *aneurismi dell'aorta toracica discendente* che spesso interessano anche l'*aorta toraco-addominale*.

## Disordini congeniti

Gran parte degli aneurismi che coinvolgono soprattutto l'aorta ascendente sono attribuibili a malattie ereditarie, la maggior parte delle quali associate a disordini del tessuto connettivo.

### Valvola aortica bicuspid

La valvola aortica bicuspid è uno dei disordini cardiaci congeniti più comuni, che colpisce l'1-2% della popolazione.

La valvola aortica bicuspid è costituita da due cuspidi tra loro non uguali, e al centro della più grande è presente un rafe che rappresenta il sito di fusione congenita tra le cuspidi malformate. La variante anatomica di valvola aortica bicuspid più comune è caratterizzata dalla fusione delle cuspidi valvolari destra e sinistra, ma esistono altre varianti rappresentate in misura minore (Fig. 58.1).

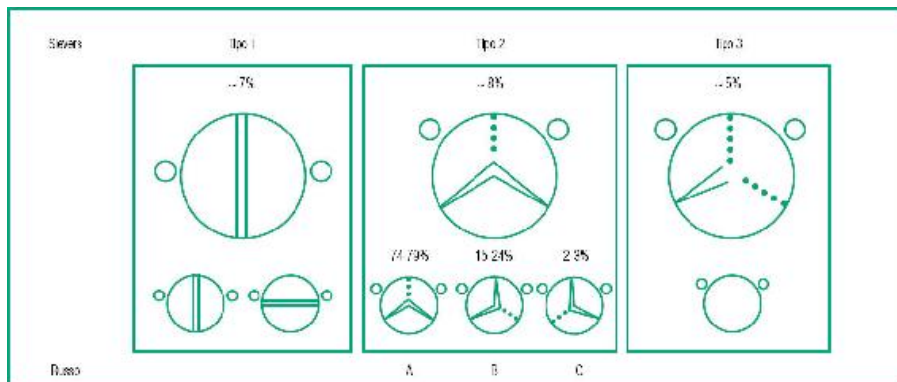


**Fig. 58.1.** Varianti anatomiche della valvola aortica bicuspid. I punti neri indicano la posizione del rafe sulla valvola (classificazione secondo Sievers e Schmidtke e Russo et al.).

La bicuspidia, inoltre, si associa principalmente ad aneurisma della radice aortica o dell'aorta ascendente, ma anche ad altre patologie, come la coartazione istmica, il difetto interventricolare o interatriale e ad anomalie anatomiche delle coronarie.

La ricorrenza familiare della bicuspidia si verifica nel 9% circa dei casi e l'ereditarietà con un quadro autosomico dominante a penetranza ridotta è la più comune. Su queste basi si fonda la raccomandazione di controlli ecocardiografici nei parenti di primo grado dei pazienti affetti.

Lo specifico prodotto genetico responsabile della formazione della valvola aortica bicuspid non è ancora stato scoperto.

Inoltre, è stato riconosciuto che l'associazione con l'aneurisma della radice aortica è relativamente frequente, anche quando le funzioni emodinamiche della valvola sono normali.

Tali anomalie della parete aortica che si associano alla valvola aortica bicuspid hanno condotto molti a teorizzare la presenza di un comune difetto di sviluppo sottostante a entrambe le condizioni, rappresentato dalla medionecrosi cistica.

La medionecrosi cistica è una lesione che consiste nella degenerazione delle fibre elastiche e del collagene della tonaca media, con il conseguente accumulo di materiale mucoide. L'aggettivo "cistica" è, però, inappropriato perché le lesioni non appaiono come effettive cisti capsule, ma rappresentano piuttosto una lacuna nella media, ripiena di sostanza mucoide. Anche il termine "necrosi" è ingiustificato, essendo più opportuno parlare di deplezione di elementi cellulari. L'apoptosi emerge come il maggiore processo non infiammatorio coinvolto nella patologica perdita di cellule muscolari lisce (Fig. 58.2).

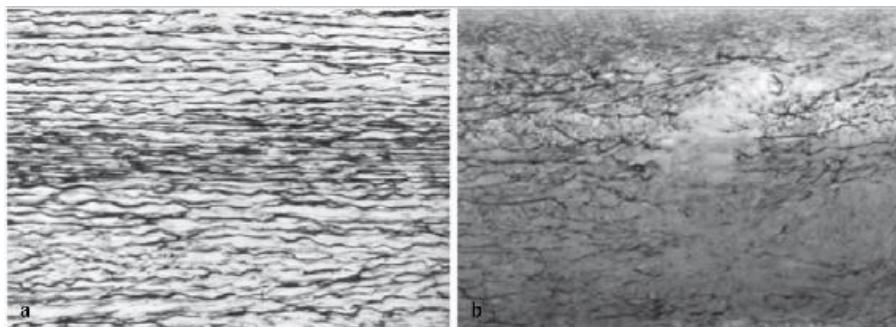


**Fig. 58.2.** Medionecrosi cistica. (a) Sezione di parete aortica normale; (b) s ezione di parete aortica patologica. Appare evidente lo sconvolgimento della normale architettura, tipico della medionecrosi cistica.

Nella tonaca media della parete aortica dei pazienti con bicuspidia, anche se privi di un aneurisma significativo, sono stati dimostrati: la degenerazione e la frammentazione della fibre elastiche, la perdita di cellule muscolari lisce e l'accumulo di sostanza basofila nelle aree di deplezione cellulare.

### Sindrome di Marfan

La sindrome di Marfan è un disordine del tessuto connettivo, causata da una mutazione del gene della fibrillina-1, sul cromosoma 15.

L'incidenza è di circa 1 caso ogni 9800 nati. Il 73% dei pazienti è affetto dalla forma ereditaria, a trasmissione autosomica dominante e penetranza variabile. Il rimanente 27% dei casi deriva da mutazione *de novo*.

Comunemente, il sospetto diagnostico sorge nei confronti di soggetti giovani, alti, con habitus longilineo, arti lunghi, aracnodattilia, deformità del torace e, talvolta, scoliosi.

Per rendere la diagnosi della sindrome di Marfan più rigorosa e di maggiore valore prognostico, sono stati codificati dei parametri clinici per la malattia, nel 1996, quelli che oggi sono definiti i criteri nosologici di Ghent ([Tab. 58.1](#)). Secondo i criteri di Ghent, la diagnosi di sindrome di Marfan può essere effettuata in presenza di segni maggiori a carico di due “sistemi” del corpo, con il coinvolgimento di un terzo. Le caratteristiche oculari della sindrome di Marfan includono: l'ectopia lentis (40-56%), la miopia (28%) e il distacco della retina (0,78%).

**Tab. 58.1.** Caratteristiche cliniche della sindrome di Marfan, per organi e apparati.

- Dilatazione della radice aortica o dissecazione aortica
- Prolasso valvolare mitralico
- Dilatazione del tronco dell'arteria polmonare
- Calcificazione dell'anello mitralico in pazienti di età < 40 anni
- **Scheletro**
  - Pectus excavatum e/o carinatum
  - Ridotto rapporto segmento superiore/inferiore o rapporto apertura alare/altezza > 1,05
  - Segno del polso o del pollice e ipermobilità delle articolazioni
  - Scoliosi o spondilolistesi
  - Ridotta estensione del gomito
  - Dislocazione mediale del malleolo e/o piede piatto
  - Protrusione dell'acetabolo
  - Palato arcuato
  - Caratteristiche facciali
- **Occhio**
  - Ertopia lentis
  - Aumentata lunghezza del globo oculare
- **Respiratorio**
  - Pnemothorace spontaneo
  - Presenza di bolle apicali
- **Cutaneo**
  - Lesioni cutanee
  - Ernie ricorrenti
- **Neurologico**
  - Ectopia della dura madre

Le anomalie scheletriche si sviluppano, e progrediscono, in giovane età. La scoliosi colpisce circa il 60% dei pazienti con Marfan, portando a marcata deformità, dolore e deficit ventilatori restrittivi. Le articolazioni eccessivamente mobili sono di comune riscontro nei soggetti affetti da Marfan; molti soffrono di artralgia, mialgia o lesioni ai legamenti. La crescita anormale delle coste può deformare il torace, causando il *pectus excavatum* o il *pectus carinatum*. Nei soggetti affetti, la lunghezza degli arti può risultare sproporzionata rispetto al tronco, conferendo così il tipico aspetto esteriore, mentre le dita di mani e piedi si presentano affusolate (aracnodattilia). Il coinvolgimento cardiovascolare prevede: il prollasso della valvola mitrale con insufficienza, la dilatazione del ventricolo sinistro con eventuale insufficienza cardiaca e la dilatazione dell'arteria polmonare. Tuttavia la dilatazione della radice aortica è la causa più comune di morbilità e mortalità, imputabile alla medionecrosi cistica che nei pazienti con sindrome di Marfan risulta molto accentuata. L'insufficienza valvolare aortica può avere una patogenesi funzionale, dipendendo non da una patologia degenerativa a carico dei lembi, ma da quella che viene oggi definita come ectasia anuloaortica, una dilatazione aneurismatica della radice aortica e una dilatazione dell'*anello valvolare* aortico, che causa una mancata coaptazione dei lembi valvolari, per aumento della loro distanza, con conseguente insufficienza a cui si associa un aneurisma dei seni di Valsalva.

Il rischio di dissecazione nei soggetti affetti da sindrome di Marfan aumenta quando il diametro dei seni di Valsalva supera i 5 cm, quando il tasso di crescita della dilatazione è maggiore di 1,5 mm/

anno e quando c'è una storia familiare positiva per dissecazione aortica.

### **Sindrome di Loeys-Dietz**

La sindrome di Loeys-Dietz è un disordine genetico recentemente scoperto (2005), caratterizzato da un'ereditarietà di tipo autosomico dominante, dovuto a mutazioni a carico del gene per i recettori, tipo 1 o tipo 2, del fattore di crescita trasformante  $\beta$  (TGF $\beta$ R1/2). All'istologia si osservano disorganizzazione dell'elastina, perdita dell'architettura delle fibre elastiche e incrementata espressione di collagene nella tonaca media dell'aorta.

La sindrome di Loeys-Dietz è associata a un'arteriopatia molto aggressiva, con un elevato rischio di dissecazione e rottura.

I soggetti affetti esibiscono diverse caratteristiche, che principalmente coinvolgono i sistemi cardiovascolare, muscolo-scheletrico e nervoso centrale.

Il quadro clinico è caratterizzato da anomalie cardiovascolari, craniofacciali, neurocognitive e dello sviluppo scheletrico. Le caratteristiche fenotipiche dei soggetti affetti si sovrappongono con quelle di altri disordini del tessuto connettivo, come la sindrome di Marfan. Tuttavia, la diagnosi di certezza viene confermata dalla presenza di una triade di aspetti patologici: tortuosità delle arterie e aneurismi, ipertelorismo e uvula bifida o palatoschisi.

La prevalenza di questa sindrome genetica non è stata ancora stabilita, e potrebbe essere più elevata di quanto ci si aspetti. Infatti sinora la sindrome di Loeys-Dietz potrebbe essere stata confusa soprattutto con le sindromi di Marfan, Beals, Ehlers-Danlos e altre.

Nei soggetti affetti, la dilatazione e la tortuosità vascolare tendono a manifestarsi prima e a progredire più rapidamente, e la dissecazione della radice aortica sopraggiunge a valori di diametro inferiori, se comparati con i pazienti affetti da sindrome di Marfan. Come ultima considerazione, nei pazienti affetti da sindrome di Loeys-Dietz si osservano dilatazioni dell'aorta anche in epoca prenatale.

### **Sindrome di Ehlers-Danlos**

La sindrome di Ehlers-Danlos comprende un gruppo eterogeneo di disturbi del connettivo, le cui caratteristiche cliniche principali sono l'iperestensibilità della cute, l'iperlassità delle articolazioni e una fragilità generalizzata del connettivo. L'ultima classificazione della sindrome di Ehlers-Danlos riconosce sei diversi sottotipi, ognuno caratterizzato da specifici criteri diagnostici:

- *classico* (cute iperestensibile, estese cicatrici atrofiche e articolazioni snodate);
- *iperlasso* (manifestazioni cutanee, articolazioni snodate);

- *vascolare o tipo IV*;
- *cifoscoliotico*;
- *artroclasico* (generalizzata ipermobilità articolare severa);
- *dermatosparassico* (cute ridondante, severamente fragile).

Il sottotipo vascolare, o tipo IV, è un disordine ereditario autosomico dominante, causato da un'anomalia del collagene di tipo III. Questo è il maggior componente della matrice extracellulare cardiaca e vascolare.

Il sottotipo IV differisce dagli altri sottotipi non solo per un maggior rischio di rottura, aneurisma o dissecazione dell'aorta, ma anche per una maggiore incidenza di perforazione gastrointestinale e di rottura uterina durante la gravidanza, tutte condizioni a elevato rischio di morte.

Oltre alle manifestazioni vascolari, i soggetti affetti da questo particolare sottogruppo della sindrome di Ehlers-Danlos presentano altre caratteristiche cliniche. La cute è sottile e traslucida, segnata da estesi lividi. Si può riscontrare una facies tipica: naso affilato, labbra sfuggenti, guance scavate e occhi prominenti a causa dello scarso tessuto adiposo, orecchie rigide e senza lobo.

## Aneurismi aterosclerotici

---

Gli aneurismi che coinvolgono l'aorta ascendente e l'arco aortico sono spesso rappresentati dalle forme *arterosclerotiche*, che si manifestano soprattutto su maschi con oltre 60 anni d'età. Per quanto riguarda l'aorta ascendente, sono aneurismi fusiformi cronici che si sviluppano parallelamente con l'avanzare dell'età in pazienti con valvola aortica tricuspidale. In questi casi, l'intima del vaso presenta numerose placche ateromasiche, spesso ulcerate, con distruzione più o meno completa delle componenti muscolare liscia ed elastica della tonaca media, che diventa atrofica, più rigida e può andare incontro quindi a dilatazione e, infine, a rottura. Tuttavia in alcuni casi questo processo può coinvolgere anche l'arco aortico in toto.

Un'altra possibile evoluzione della patologia aterosclerotica consiste nell'evoluzione della placca aterosclerotica in ulcera penetrante. Essa può presentarsi in forma acuta o cronica, formando quindi un aneurisma di tipo sacciforme, principalmente nell'arco aortico o nell'aorta toracica discendente.

## Aneurismi infettivi e infiammatori

---

Altre forme, più rare, sono invece gli *aneurismi infettivi*, spesso

conseguenza di infezioni sifilitiche e micotiche. Tali forme, soprattutto le sifilitiche, prediligono l'aorta ascendente e l'arco e si manifestano con un'endoarterite obliterante dei *vasa vasorum* dell'avventizia, dovuta a proliferazione delle cellule endoteliali e a un infiltrato perivasale di linfociti, macrofagi e plasmacellule che costituiscono il tipico granuloma sifilitico. Ciò comporta aree di necrosi nell'avventizia e nella media, con evoluzione fibrosa e formazioni di cicatrici retraenti, in tali casi l'intima viene stirata e deformata, e possono sovrapporsi placche ateromasiche.

Infine, esistono forme altrettanto rare non infettive ma di origine *infiammatoria*, quali l'*arterite di Takayasu* e l'*arterite a cellule giganti*. Queste, che hanno come sede preferenziale l'arco, si manifestano con una periarterite dovuta ad addensamenti linfocitari attorno ai *vasa vasorum*, che si estendono alla media. La guarigione del processo porta alla formazione di fibrosi, soprattutto a livello della media.

## Storia naturale

Per meglio comprendere la storia naturale degli aneurismi dell'aorta toracica, non si può non considerare i normali tassi di crescita di un'aorta considerata "normale". Nel soggetto adulto e in salute, in genere, i diametri aortici non eccedono i 40 mm a livello dell'aorta ascendente, gradualmente decrescendo nelle porzioni di aorta più a valle. I diametri aortici sono variamente influenzati da diversi fattori che includono l'età, il sesso, l'altezza, il peso, la superficie corporea e la pressione sistemica. A questo proposito, il tasso di crescita aortico è di circa 0,9 mm negli uomini e 0,7 mm nelle donne per ogni decade di vita.

Questa lenta ma progressiva dilatazione aortica si pensa che sia conseguenza dell'invecchiamento, correlato alle modificazioni del rapporto collagene-elastina a livello della parete aortica, con conseguente aumento di rigidità di parete e di pressione arteriosa.

Inoltre, per le forme di aneurismi dell'aorta toracica legate alle connettivopatie, il tasso di crescita può superare anche i 10 mm all'anno, causando il decesso del paziente anche in giovane età.

Sempre riguardo alla velocità di crescita degli aneurismi in termini di rischio di rottura, è universalmente accettato che una velocità di crescita di circa 1 cm/anno deve suggerire un intervento chirurgico in elezione. Anche la sede dell'aneurisma può essere un fattore prognostico importante poiché, a parità di dimensione, si rompe più facilmente un aneurisma dell'aorta ascendente rispetto a uno dell'aorta discendente, anche se, in generale, gli aneurismi dell'aorta toracica discendente crescono più velocemente (3 mm/anno) rispetto



a quelli dell'aorta ascendente (1 mm/anno).

## Indicazioni chirurgiche

### ***Aneurismi dell'aorta ascendente***

Le nuove linee guida della task force sulla diagnosi e sul trattamento della patologia aortica della Società Europea di Cardiologia stabiliscono, per i pazienti affetti da sindrome di Marfan, l'indicazione chirurgica per un diametro massimo dell'aorta ascendente superiore o uguale a 50 mm. Nei pazienti con fattori di rischio aggiuntivi, come per esempio storia familiare di dissecazione aortica, tassi di crescita superiori a 3 mm/anno, insufficienza aortica severa o desiderio di gravidanza, *cut off* per l'indicazione chirurgica è un diametro uguale o superiore a 45 mm. Nei pazienti con sindrome di Loeys-Dietz, l'atteggiamento è ancora più aggressivo tanto da considerare l'intervento chirurgico per diametri dell'aorta ascendente uguali o superiori a 42 mm.

I pazienti con sindrome di Ehlers-Danlos sono anch'essi esposti a un rischio maggiore di complicanze aortiche, anche se un limite ben preciso circa l'indicazione chirurgica non esiste. Le nuove linee guida sulla diagnosi e il trattamento della patologia aortica della Società Europea di Cardiologia, relativamente all'indicazione chirurgica, equiparano i pazienti con valvola aortica bicuspidale a quelli con aorta tricuspidale, considerando come *cut off* per l'intervento chirurgico diametri dell'aorta ascendente uguali o superiori a 55 mm. Il limite si abbassa a 50 mm di diametro massimo nel caso fossero presenti fattori di rischio aggiuntivi come per esempio storia familiare, coartazione aortica, ipertensione arteriosa, incrementi di diametro superiore a 3 mm/anno oppure in presenza di condizioni particolari legate all'età dei pazienti, alla presenza di patologie associate, alla superficie corporea e al tipo di chirurgia.

L'indicazione al trattamento chirurgico degli aneurismi dell'arco aortico risulta, rispetto all'aorta ascendente, di maggiore complessità soprattutto per i rischi relativi alla protezione cerebrale durante l'intervento chirurgico. Ugualmente agli aneurismi dell'aorta ascendente, la chirurgia dovrebbe essere considerata per diametri uguali o maggiori di 55 mm o in caso di sintomi o segni di compressione locale, come disfonia o disfagia.

## Sindromi aortiche acute

Il termine sindrome aortica acuta (AAS) descrive una varietà di patologie aortiche che comprende l'ematoma intramurale (IMH), l'ulcera aortica penetrante (PAU) e la dissecazione acuta dell'aorta, considerate urgenze/emergenze chirurgiche. Questa sindrome coinvolge un gruppo eterogeneo di pazienti con una sintomatologia clinica simile caratterizzata principalmente da dolore toracico anteriore e/o posteriore, acuto, migrante e trafittivo, cui si associa una lunga storia di ipertensione arteriosa. Sia l'ematoma intramurale sia l'ulcera aortica penetrante possono evolvere in dissecazione aortica.

### Introduzione e classificazione

La dissecazione è la più comune e seria complicazione tra le malattie che colpiscono l'aorta. Si manifesta in maniera improvvisa ed è caratterizzata dalla formazione di una lacerazione intimale attraverso la quale si verifica fuoriuscita di sangue che abbandona il normale lume aortico e rapidamente disseca, dall'interno all'esterno gli strati della tonaca media, causando la formazione di un falso lume (Fig. 58.3a,b,c).

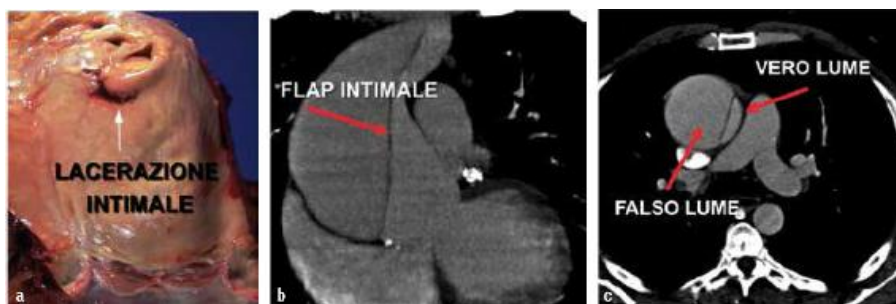


**Fig. 58.3.** Dissecazione aortica acuta: immagine intraoperatoria di una lacerazione intimale o *intimal tear* (a), che genera il flap intimale che divide il vero dal falso lume come si evidenzia dalle immagini TC (b-c).

Da un punto di vista clinico, la dissecazione aortica si divide in due tipi, in base alla durata dei sintomi: acuta e cronica. La prima è presente quando la diagnosi viene fatta entro 2 settimane dall'insorgenza dei sintomi, mentre la seconda è presente quando i sintomi iniziali hanno una durata di più di 2 settimane. L'aorta ascendente rappresenta il sito più colpito da questo tipo di patologia (50-70%), seguito dalla porzione di aorta localizzata al di sotto dell'emergenza dell'arteria succlavia sinistra (aorta sottoistmica, 20-30% dei casi). Dal punto di vista anatomico esistono due tipi di classificazione per la dissecazione aortica: quella di Stanford e quella di DeBakey (Fig. 58.4). La prima divide la dissecazione aortica in due tipi: A e B. La dissecazione aortica di tipo A coinvolge l'aorta ascendente, mentre quella di tipo B coinvolge l'aorta toracica discendente, distalmente all'origine dell'arteria succlavia di sinistra senza l'interessamento dell'aorta ascendente. La classificazione di DeBakey comprende tre tipi: tipo 1 quando sono interessate sia l'aorta ascendente che quella discendente; tipo 2 quando è coinvolta solo l'aorta ascendente; tipo 3 quando a essere interessato dalla dissecazione è solo il tratto discendente.

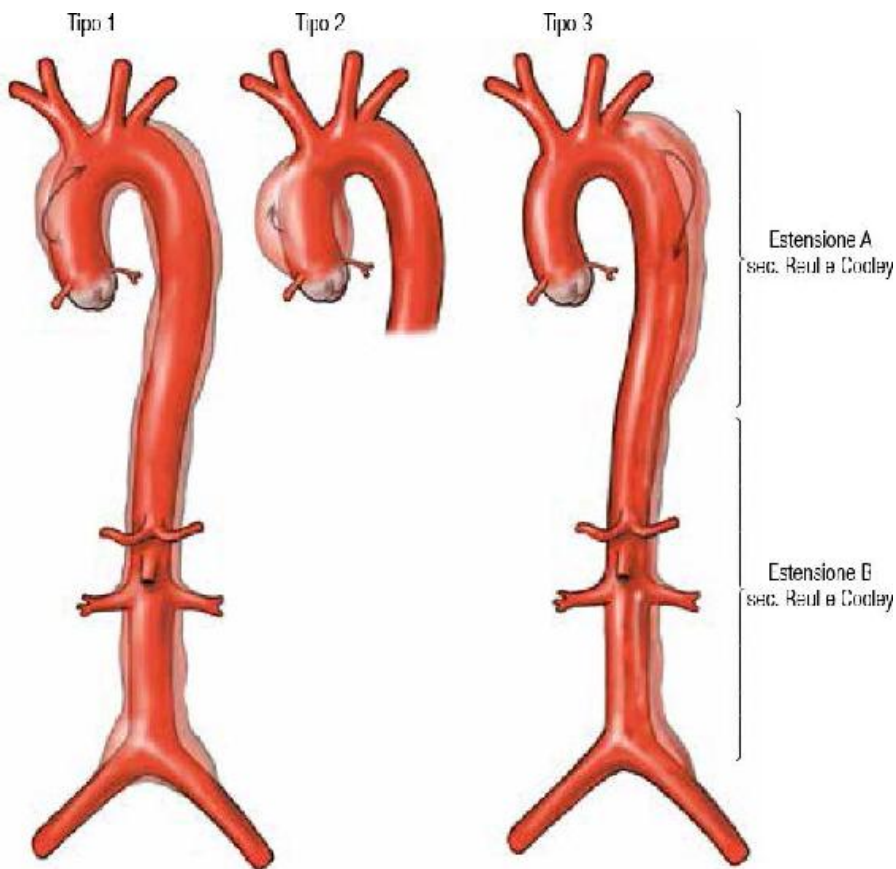


**Fig. 58.4.** Classificazione di DeBakey per le dissecazioni acute.

### **Incidenza e storia naturale**

L'incidenza della dissecazione aortica si attesta tra i 5 e i 30 casi per milione di persone per anno. Gli uomini sono molto più colpiti rispetto alle donne, con un rapporto compreso tra 2:1 e 5:1. L'età media per la dissecazione, a livello della porzione aortica prossimale, è tra i 50 e i 55 anni, mentre quella a livello del tratto distale si attesta tra i 60 e i 70 anni. Individui giovani al di sotto dei 40 anni d'età, colpiti da dissecazione aortica, nella maggior parte dei casi sono pazienti affetti da sindrome di Marfan. La dissecazione aortica di tipo A ha una mortalità molto elevata e rappresenta nella quasi totalità dei casi un'emergenza chirurgica. Una gestione di tipo medico nelle dissecazioni di tipo A è associata a una mortalità del 20% dopo 24 ore dall'insorgenza, 30% dopo 48 ore, 40% dopo 1 settimana e 50% dopo 1 mese. Anche con un trattamento di tipo chirurgico la mortalità rimane elevata: 10% dopo 24 ore, 13,5% dopo una settimana e 20% dopo un mese. La dissecazione acuta di tipo B ha una mortalità

inferiore rispetto a quella di tipo A, anche se il quadro clinico di esordio è simile. Pazienti con dissecazione di tipo B non complicata hanno una mortalità a 30 giorni del 10%, mentre nei pazienti con dissecazioni di tipo B complicate, da ischemia degli arti inferiori, insufficienza renale, ischemia viscerale o segni di rottura imminente, la mortalità si attesta intorno al 20% a 2 giorni e al 25% a 30 giorni.

## **Eziologia**

Le principali cause alla base della dissecazione aortica sono le patologie di tipo congenito o acquisito. Al primo gruppo appartengono la sindrome di Marfan, la sindrome di Loeys-Dietz, la sindrome di Ehlers-Danlos, ectasia anuloaortica e storia familiare di dissecazione. Tra le patologie acquisite, è importante l'ipertensione arteriosa, che è la causa principale di fibrosi della parete arteriosa con conseguente calcificazione, ispessimento della tonaca intima e deposito extracellulare di grasso, con derivante accelerazione dei processi di degradazione, apoptosi ed elastolisi della componente elastica della parete dei vasi. Se l'ipertensione arteriosa rappresenta un fattore che aumenta sensibilmente il rischio di dissecazione, un picco ipertensivo può rappresentare la causa della lacerazione intimale. Ulteriori cause di dissecazione aortica possono essere traumi del torace, cause iatrogene come cateterismo arterioso, angioplastica, clampaggio aortico, sede di anastomosi prossimali in caso di bypass aorto-coronarico e posizionamento di contropulsatore aortico.

## **Aspetti clinici**

Il tipico sintomo di dissecazione aortica è rappresentato da un dolore acuto e istantaneo, che si irradia anteriormente e/o posteriormente al torace, il più delle volte di tipo trafittivo e di natura migrante. Il dolore iniziale causato dalla dissecazione aortica può non manifestarsi, dopo il primo episodio, per alcune ore o addirittura giorni, sino alla ricomparsa, che, in genere, coincide con un'imminente rottura. Dopo l'iniziale presentazione caratterizzata da dolore toracico e intrascapolare, il principale sintomo che può sopraggiungere è rappresentato da un'insufficienza cardiaca acuta conseguente a un'insufficienza aortica severa. L'insufficienza aortica si presenta nel 20-50% dei casi di dissecazione aortica del tratto prossimale ed è spesso causata dal flap intimale che si estende verso un lembo valvolare provocandone il prolasso. La presenza di valori pressori notevolmente differenti al livello degli arti è uno dei segni specifici di dissecazione aortica ed è riportato nel 40% dei pazienti. Manifestazioni cerebrovascolari e paraplegia possono verificarsi qualora siano coinvolti dalla dissecazione i vasi epiaortici o le arterie intercostali. Ischemia cerebrale e stroke sono le più comuni

manifestazioni neurologiche associate alla dissecazione aortica (5-10%). L'ischemia del midollo spinale è molto frequente nelle dissecazioni aortiche distali e si presenta in più del 10% dei pazienti a causa dell'occlusione delle arterie intercostali, delle arterie radicolari toraciche o dell'arteria di Adamkiewicz. Dolori addominali sono sintomo di un interessamento del tronco celiaco o dell'arteria mesenterica superiore, mentre un coinvolgimento delle arterie renali dà luogo a un'insufficienza renale acuta con oliguria fino all'anuria.

## Terapia

La terapia delle dissecazioni acute di tipo A è esclusivamente chirurgica e consiste generalmente nella sostituzione dell'aorta ascendente, risospensione della valvola aortica o della sua riparazione/sostituzione protesica e di sostituzione parziale o di tutto l'arco aortico. L'intervento è sempre considerato "salva-vita" e rappresenta sempre un'emergenza chirurgica.

Il principale scopo della terapia chirurgica nella dissecazione aortica acuta di tipo A è quello di prevenire la rottura dell'aorta (nel pericardio o nel cavo pleurico), riparare l'eventuale insufficienza valvolare aortica, eliminare il falso lume, ricompattando la parete aortica dissecata.

## Ematoma intramurale

---

### Patogenesi, classificazione e incidenza

Definito come un sanguinamento della tonaca media, probabilmente da attribuire a una lesione dei *vasa vasorum*. L'ematoma intramurale si differenzia dalla dissecazione aortica acuta per l'assenza di diretta comunicazione tra il trombo presente nello spessore di parete e il lume aortico. L'ematoma intramurale quindi non prevede, differentemente dalla dissecazione, la presenza di un vero e falso lume né della lacerazione intimale (Fig. 58.5). Come per la dissecazione aortica classica, anche per l'ematoma intramurale aortico viene utilizzata la classificazione di Stanford (tipo A-B) secondo cui la patologia aortica di tipo A coinvolge l'aorta ascendente (e l'arco aortico) e quella di tipo B l'aorta discendente, distalmente all'emergenza dell'arteria succlavia sinistra. Questo tipo di classificazione riveste una certa importanza anche nella gestione della patologia. Infatti l'ematoma aortico intramurale di tipo A viene solitamente trattato chirurgicamente, mentre per quello di tipo B, nella maggior parte dei casi, in assenza di segni che documentino la rottura imminente o la progressione è sufficiente una terapia medica ipotensivante. L'incidenza degli ematomi intramurali è variabile, ma si attesta approssimativamente tra il 5 e il 20% dei pazienti, che generalmente entrano in ospedale con diagnosi di sindrome aortica

acuta o dissecazione aortica.

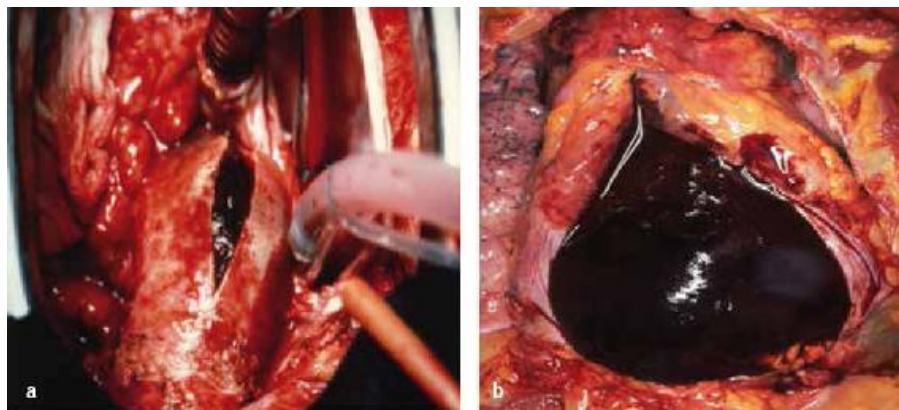


**Fig. 58.5.** (a-b) Ematoma intramurale, immagini intraoperatorie.

### **Storia naturale**

La storia naturale degli ematomi intramurali non è ancora ben conosciuta, anche se sembra essere meno infausta rispetto a quella della dissecazione aortica.

Da un punto di vista clinico, l'ematoma intramurale non è facilmente distinguibile dalla dissecazione aortica. Nella maggior parte dei casi, il suo esordio è caratterizzato da dolore toracico (50-70%) e interscapolare (40-80%), con le “stigmati” tipiche di quello che usualmente caratterizza l'esordio della dissecazione aortica. Quadri clinici meno frequenti possono essere complicazioni neurologiche o vascolari, come per esempio la sincope o l'attacco ischemico transitorio, la paraplegia, l'ischemia mesenterica e l'insufficienza renale acuta.

Nel 40% dei pazienti è coinvolta l'aorta ascendente. Solitamente il decorso clinico è variabile: alcuni pazienti hanno un'emorragia limitata e rispondono bene alla terapia medica e, anche se non sono da trascurare casi di progressione dell'ematoma o di evoluzione in dissecazione franca, la completa risoluzione dell'ematoma si verifica nel 50-80% dei casi.

### **Diagnosi**

La risonanza magnetica, l'angio-TC e l'ecografia transesofageo rappresentano il gold standard per la diagnosi definitiva.

### **Terapia**

La terapia ottimale per gli ematomi intramurali a tutt'oggi non è certa. In alcuni pazienti, come quelli che abbiano uno spessore di parete di pochi mm, o quelli

stabili clinicamente e che non presentino segni di evoluzione della patologia, sembra sufficiente il trattamento medico con antipertensivi, mentre in altri, soprattutto quelli instabili clinicamente e con chiari segni di rottura imminente, è preferibile la terapia chirurgica o endovascolare.

## Ulcera aortica penetrante

### Definizione, patogenesi ed evoluzione

L'ulcera aortica penetrante è una lesione focale che si verifica, di solito, a livello di una placca aterosclerotica ulcerata intimale infiltrando la tonaca media aortica e che il più delle volte si localizza a livello dell'aorta toracica discendente. I pazienti affetti da questo tipo di patologia sono di solito più anziani di quelli colpiti da dissecazione aortica ed ematoma intramurale e hanno in genere maggiori comorbidità cardiovascolari. Rappresenta circa il 2-8% delle sindromi aortiche acute. Essa si caratterizza per una progressiva erosione dell'intima con conseguente passaggio di sangue nella media e nell'avventizia e successiva emorragia mediastinica o pleurica. Anch'essa può evolvere in dissecazione, che generalmente rimane più localizzata rispetto a quella classica, in ematoma intramurale e in pseudoaneurisma. Nei pazienti con ulcera aortica penetrante, una spontanea e completa rottura dell'aorta si verifica in più del 40% dei casi nel mediastino, anche se sono riportati casi di rottura nella pleura sinistra. Molti autori hanno riportato una spiccata propensione per l'ulcera aortica di sviluppare una dilatazione aneurismatica, anche se la progressione è in genere lenta (Fig. 58.6).

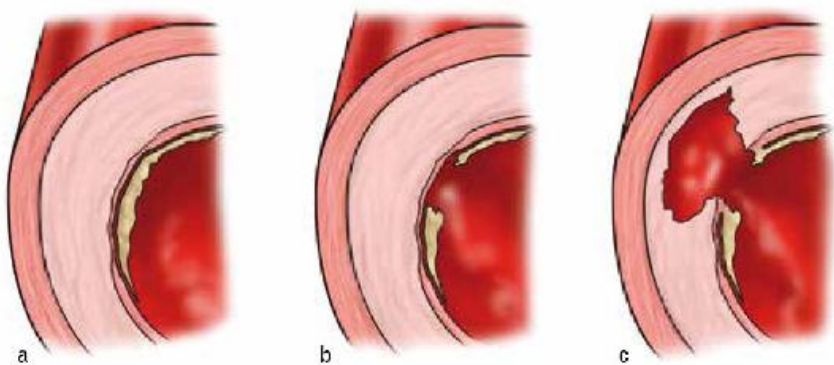


**Fig. 58.6.** (a-c) Ulcera aortica penetrante, meccanismo patogenetico. La progressiva erosione intimale può causare l'entrata di sangue nella media con conseguente emorragia.

## Diagnosi



La TC è considerata il gold standard per la diagnosi delle ulcere penetranti. La TC senza mezzo di contrasto può evidenziare la presenza di un ampio ateroma, mentre quella con mezzo di contrasto è utile nella visualizzazione della profondità del cratere ulcerato (Fig. 58.7).



**Fig. 58.7.** Immagine angio-TC di un'ulcera aortica penetrante.

## Terapia

A tutt'oggi, per la terapia dell'ulcera aortica penetrante non esiste un piano terapeutico universalmente accettato. Di solito i pazienti asintomatici con diagnosi casuale di ulcera aortica penetrante vengono seguiti con TC o RM periodiche per valutare eventuali modifiche delle dimensioni dell'ulcera, mentre nei pazienti sintomatici ma clinicamente ed emodinamicamente stabili con coinvolgimento dell'aorta toracica discendente, ma in assenza di segni di rottura imminente, è consigliato un controllo periodico della pressione arteriosa, purché il dolore presente all'esordio si risolva con terapia medica. Nel caso in cui però sia presente un dolore persistente, e/o evidenti modificazioni dimensionali dell'ulcera alla TC, e/o un aumento del versamento pleurico, si rende necessario un intervento immediato. Il trattamento di scelta per questo tipo di lesione è rappresentato dall'impianto di stent per via endovascolare, dal momento che l'ulcera penetrante nella maggioranza dei casi si localizza a livello dell'aorta toracica discendente e coinvolge una piccola porzione di aorta.



## Lecture suggerite

- Albornoz G, Coady MA, Roberts M et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections: incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1400-5.
- Beighton P, De Paepe A, Steinmann B et al. Ehlers-Danlos syndrome: revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet* 1998;77:31-7.
- Braveman AC, Thompson RW, Sanchez LA. Diseases of the aorta. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P (eds). *Braunwald's Heart Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012; pp. 1309-1337.
- Dailey PO, Trueblood HW, Stinson EB et al. Management of acute aortic dissections. *Ann Thorac Surg* 1970;10:237-45.
- Dapunt OE, Galla JD, Sadeghi AM et al. The natural history of thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1323-33.
- De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996;62:417-26.
- Detaint D, Michelena HI, Nkomo VT et al. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy. *Heart* 2014;100:126-34.
- Devereux RB, De Simone G, Arnett DK et al. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons  $\geq 15$  years of age. *Am J Cardiol* 2012;110:1189-94.
- Eggebrecht H, Baumgart D, Schmermund A et al. Penetrating atherosclerotic ulcer of the aorta: treatment by endovascular stent-graft placement. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:431-5.
- Elefteriades JA. Indications for aortic replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:S5-S9, discussion S45-S51.
- Erbel R, Aboyans V, Boileau C et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014 Nov 1;35(41):2873-926.
- Fernandes SM, Sanders SP, Khairy P et al. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1648-51.
- Ganaha F, Miller C, Sugimoto K et al. Prognosis of aortic intramural haematoma with and without penetrating atherosclerotic ulcer. A clinical and radiological analysis. *Circulation* 2002;106:342-8.
- Girardi LN. The natural history of thoracic aortic aneurysms: implications for surgical intervention. *Am Heart Hosp J* 2006 Spring;4(2):131-4.
- Groenink M, Lohuis TAJ, Tijssen JG et al. Survival and complication free survival in Marfan's syndrome: implications of current guidelines. *Heart* 1999;82:499-504.
- Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007 May;133(5):1226-33.
- Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA* 2000;283:897-903.
- Isselbacher EM, Eagle KA, Desantis RW. Disease of the aorta. In: Braunwald E (ed). *Heart Disease: a textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 2001; 1484-1515.
- Jondeau G, Detaunt D, Tubach F et al. Aortic event rate in the Marfan population: a color study. *Circulation* 2012;125:226-32.
- Loeys BL, Chen J, Neptune ER et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005; 37:275-81.

- Mehta RH, Suzuki T, Hagan PG et al. Predicting death in patients with acute type A aortic dissection. *Circulation* 2002;105:200-6.
- Nienaber CA, Eagle KA. Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management. Part I. From etiology to diagnostic strategies [see comment]. *Circulation* 2003;108:28-35.
- Nishigami K, Tsuchiya T, Shono H et al. Disappearance of aortic intramural hematoma and its significance to the prognosis. *Circulation* 2000;102 (19 Suppl 3):III243-III247.
- Russo CF, Cannata A, Lanfranconi M et al. Is aortic wall degeneration related to bicuspid aortic valve anatomy in patients with valvular disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008 Oct;136(4):937-42.
- Shimizu H, Yoshino H, Udagawa H et al. Prognosis of aortic intramural hemorrhage compared with classic aortic dissection. *Am J Cardiol* 2000;85:792-5.
- Song JK, Kim HS, Song JM et al. Outcomes of medically treated patients with aortic intramural hematoma. *Am J Med* 2002;113:181-7.
- Suzuki T, Mehta RH, Ince H et al. Clinical profiles and outcomes of acute type B aortic dissection in the current era: lessons learned from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *Circulation* 2003;108 Suppl 1:II312-7.
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. Joint Task Force on the management of valvular heart disease of the European Association for cardio-thoracic Surgery. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451-2496.
- Vilacosta I, San Roman JA. Acute aortic syndrome. *Heart* 2001;85:365-8.
- vonKodolitsch Y, Schwartz AG, Nienaber CA. Clinical prediction of acute aortic dissection. *Arch Intern Med*. 2000;160:2977-82.
- Vriz O, Driussi C, Bettio M et al. Aortic root dimensions and stiffness in healthy subjects. *Am J Cardiol* 2013;112:1224-9.

# Tumori cardiaci e malattie del pericardio

F.G. Arlati, E. Merati, E. Al Jaber, G. Polvani

## Tumori cardiaci

### Epidemiologia

L'esatta incidenza delle neoplasie cardiache è incerta; secondo studi retrospettivi e autoptici la stima varia tra lo 0,0017 e lo 0,33% della popolazione.

Il 75% dei tumori cardiaci è di natura benigna, principalmente mixomi. Il restante 15% è composto da tumori maligni, di cui il 95% sarcomi e il 5% linfomi. Le metastasi del cuore e del pericardio sono decisamente più comuni (100-1000 volte più frequenti) rispetto ai tumori primitivi.

### Quadro clinico

I tumori cardiaci si manifestano con quadri clinici correlati a ostruzione al riempimento delle camere cardiache, embolizzazione di frammenti della massa o produzione di sostanze responsabili di sintomi costituzionali (febbre, artralgie, calo ponderale, astenia, affaticamento).

Le modalità di presentazione dipendono da diversi fattori: dimensioni della massa, posizione anatomica, velocità di crescita, invasività e friabilità.

Sintomi tipici sono dispnea e ortopnea dovuti a ipertensione venosa polmonare o edema polmonare conclamato. Sincope o presincope sono spesso associate a tumori dell'atrio sinistro che impegnano l'orifizio mitralico e causano un ostacolo al riempimento ventricolare

sinistro. Allo stesso modo, masse infiltranti il ventricolo sinistro sono in grado di causare compromissione emodinamica.

Masse peduncolate mobili e friabili possono embolizzare nel circolo coronarico, cerebrale, splancnico e periferico. I tumori delle sezioni destre possono causare scompenso destro da ostruzione al riempimento ventricolare o dell'efflusso polmonare con edemi periferici, epatomegalia, ascite, dispnea, turgore giugulare ed eventualmente morte improvvisa.

In alcuni casi i tumori alterano il funzionamento delle valvole cardiache dando stenosi o rigurgito.

L'esordio della patologia si accompagna spesso a sintomi costituzionali (febbre, artralgie, calo ponderale, astenia, affaticamento).

Circa il 12% dei tumori cardiaci viene riscontrato casualmente durante uno screening cardiovascolare o un'autopsia.

## Diagnosi

Il corretto inquadramento di una massa cardiaca richiede indagini strumentali volte a:

- identificare la presenza della massa;
- definirne la posizione, l'estensione e le relazioni con le strutture adiacenti;
- distinguere tra lesione benigna e maligna.

L'*ecocardiogramma* è l'esame con cui solitamente si identifica un tumore cardiaco. Ha la migliore risoluzione spaziale e temporale e fornisce eccellenti informazioni anatomiche e funzionali. Nel caso in cui la finestra acustica sia inadeguata o la massa sia piccola, l'*ecocardiogramma* transesofageo offre una risoluzione spaziale migliore. Il limite di questa metodica sta nel non consentire una distinzione tra trombi e lesioni tumorali benigne o maligne e nel non definire il grado di infiltrazione della massa e un'eventuale espansione extracardiaca.

La *RM cardiaca* è l'esame di scelta per caratterizzare una massa cardiaca; grazie a un ottimo contrasto dei tessuti molli è l'esame più sensibile nel definire il grado d'infiltrazione della massa e la sua vascolarizzazione.

La *TC* ha caratteristiche intermedie tra i due esami sopra descritti; allo stesso tempo consente una valutazione del circolo coronarico.

In alcuni casi, specie nelle masse infiltranti i ventricoli, è necessaria una biopsia della lesione per poter impostare un adeguato iter terapeutico.

## Tumori benigni

---

■ **Mixoma (Figg. 59.1-59.3):** è il tumore cardiaco più frequente, rappresenta il 29% delle neoplasie cardiache. Ha localizzazione atriale (la più comune), ventricolare e valvolare. Può essere peduncolato o avere una larga base d'impianto. È una formazione endocavitaria costituita da cellule mucoidi con scarso stroma connettivo e aree emorragiche. Il mixoma atriale ha quasi sempre origine a livello del setto interatriale, in prossimità della fossa ovale. L'85% dei mixomi atriali si localizza all'interno dell'atrio sinistro. Il mixoma ventricolare si localizza più frequentemente a destra. I mixomi valvolari sono rarissimi, ma sono stati riportati casi originanti dalla valvola mitrale, tricuspide o polmonare. La massa si manifesta di solito tra i 30 e i 60 anni con quattro possibili quadri sintomatologici:

- stenosi mitralica quando ostacola il passaggio di sangue verso il ventricolo sinistro;
- embolia arteriosa da sfaldamento;
- sincope da completo ostacolo al flusso trans-mitralico;
- extrasistolia sopraventricolare.

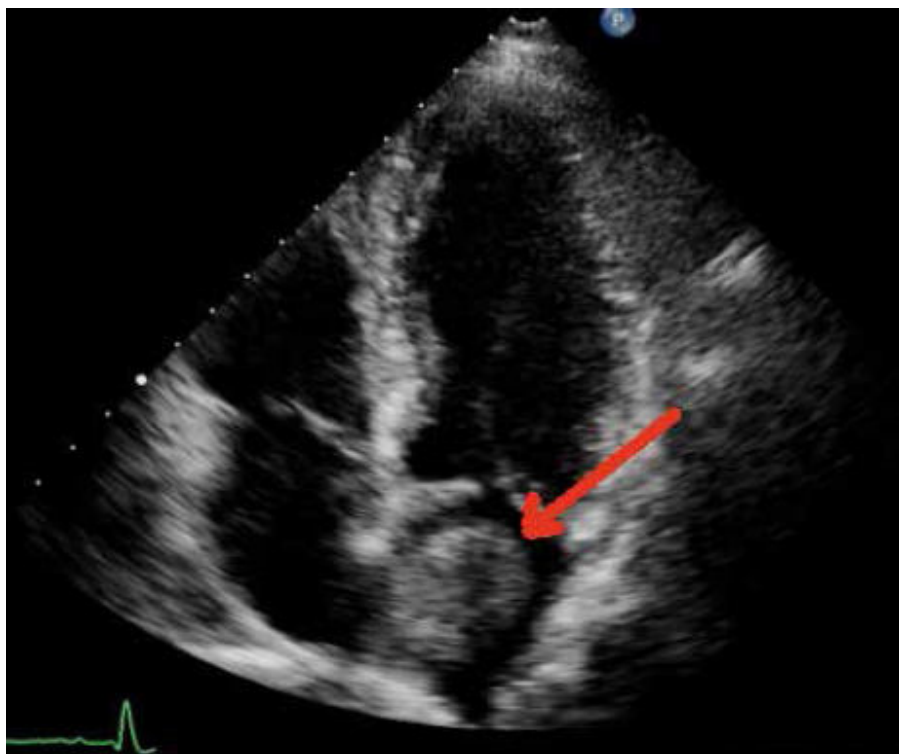


**Fig. 59.1.** Immagine ecocardiografica di mixoma atriale sinistro.

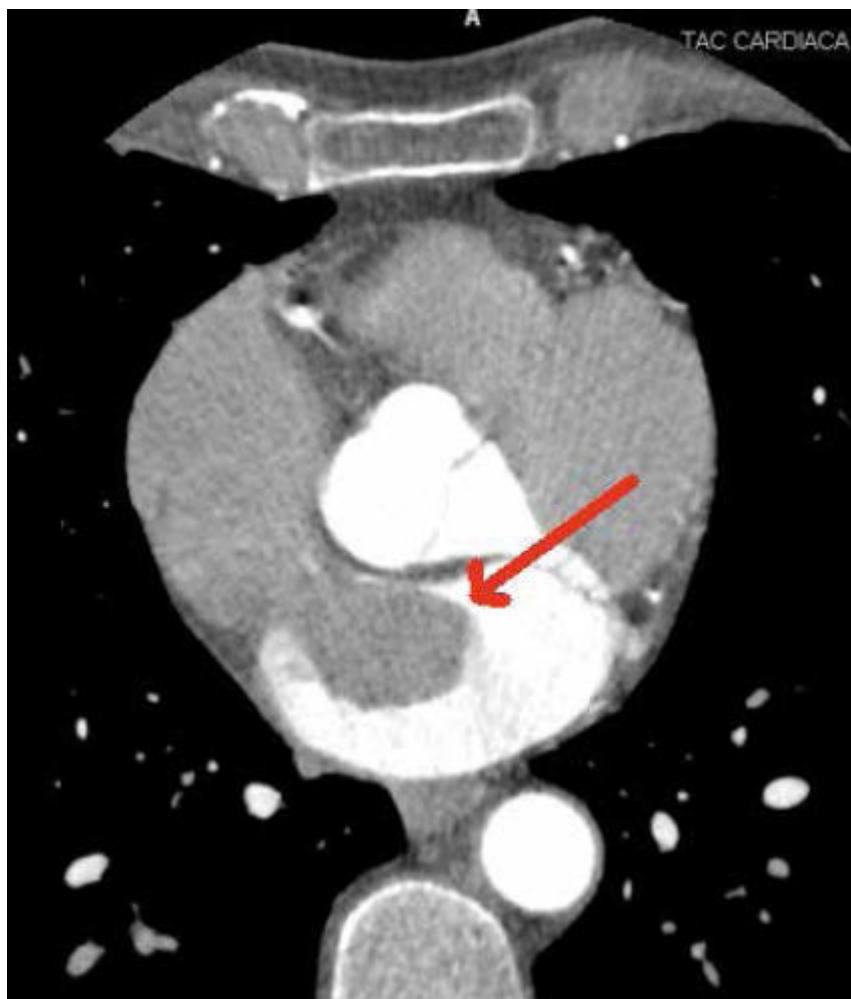


**Fig. 59.2.** Immagine TC multistrato HR di mixoma atriale sinistro con base d'impianto su setto interatriale.



**Fig. 59.3.** Mixoma atriale sinistro con base di impianto su setto interatriale (freccia) resecato per via transettale destra.

■ **Fibroelastoma papillare:** meno del 9% dei tumori cardiaci è rappresentato dal fibroelastoma papillare. Questa neoplasia ha un *core* centrale fibroso con strutture che assomigliano alle corde tendinee; si localizza più frequentemente sui lembi mitralici o sulle cuspidi aortiche. Presenta un elevato rischio di embolizzazione coronarica o cerebrale.

■ **Rabdomioma, fibroma, lipoma:** sono tumori cardiaci benigni più rari.

## Tumori maligni

---

■ **Sarcoma:** il principale gruppo di tumori cardiaci maligni primari nell'adulto è costituito dai sarcomi. L'incidenza è la seguente: angiosarcomi 37%, sarcomi indifferenziati 24%, istiocitomi fibrosi maligni 11-24%, leiomiomasarcomi 8-9% e osteosarcomi 3-9%.

A seconda della sede di localizzazione, i sarcomi possono dare sintomi respiratori, dolore toracico, alterazioni dell'ECG (tachiaritmie atriali o ventricolari, blocchi, alterazioni aspecifiche del tratto ST e dell'onda T). Spesso si accompagnano a sintomi costituzionali (malessere e febbre) e, in alcuni casi, vista la loro tendenza emorragica, a emopericardio.

I sarcomi cardiaci hanno atteggiamento aggressivo, sovente invadono

le strutture contigue (vene cave, valvole atrioventricolari).

■ **Linfoma:** sebbene i linfomi primitivi cardiaci siano rari, la loro incidenza è in aumento in relazione alle infezioni da Epstein Barr virus nei pazienti affetti da HIV o sottoposti a trapianto.

■ **Metastasi cardiaca:** i progressi nel campo dell'oncologia hanno portato a un incremento della longevità dei pazienti neoplastici e delle metastasi cardiache.

Il melanoma è il tumore che più frequentemente presenta secondarismi cardiaci con un'incidenza pari al 50% in alcune serie autoptiche. Tra i tumori primari che metastatizzano al cuore, rivestono un ruolo importante i timomi e i carcinomi gastrico, epatico, ovarico e del colon-retto.

I tumori primitivi raggiungono il cuore tramite diverse vie: estensione diretta di masse mediastiniche, disseminazione ematogena o linfatica, diffusione intracavitaria dalla vena cava inferiore o dalle vene polmonari.

## **Terapia**

In caso di elevato rischio di embolizzazione od occlusione di una valvola l'intervento chirurgico deve essere eseguito in urgenza (mixomi di grosse dimensioni e fibroelastomi).

In altre situazioni l'intervento può essere effettuato in elezione con lo scopo di migliorare la prognosi o i sintomi. Qualora la massa non sia completamente resecabile, un debulking palliativo, ovvero una resezione parziale, deve essere preso in considerazione in caso di compromissione emodinamica.

L'intervento chirurgico ha come obiettivo la completa rimozione della massa con margini sufficienti. Ciò è quasi sempre fattibile per i tumori benigni, mentre nei casi di infiltrazione cardiaca massiva è impossibile.

La rimozione della massa cardiaca può dare origine a difetti interatriali (mixomi) o della parete ventricolare (sarcomi) o a perdita di sostanza dei lembi valvolari (fibroelastomi). Frequente è l'utilizzo di patch in pericardio autologo o bovino per riparare DIA, soluzione di continuità dei lembi valvolari o per effettuare plastiche ventricolari.

### ***Radioterapia e chemioterapia***

I pazienti affetti da linfomi cardiaci sono trattati con chemioterapia e radioterapia, dopo le quali sono stati registrati casi di remissione completa.

La radioterapia è un efficace adiuvante nel trattamento dei sarcomi extracardiaci. Il limite di questa metodica in caso di lesioni cardiache risiede nell'elevata possibilità di cardiomiopatia e pericardite attinica.

La chemioterapia trova spazio come trattamento palliativo o citoreducente in previsione dell'intervento chirurgico.

La recidiva di lesioni benigne è solitamente legata a incompleta resezione della massa, multicentricità della lesione, origine da localizzazione diversa dalle camere atriali, tumori familiari o sindromi complesse.



Praticamente tutti i tumori maligni sono rapidamente fatali con una sopravvivenza media dal momento della diagnosi di 3-12 mesi.

## Malattie del pericardio

Il pericardio è una sottile membrana fibroelastica che stabilizza, lubrifica e protegge il cuore e ne previene la rapida dilatazione in caso di sovraccarico volumetrico. È costituito da uno strato viscerale interno e uno strato esterno parietale, separati da una cavità che contiene da 15 a 50 mL di ultrafiltrato plasmatico.

La patologie del pericardio comprendono: pericarditi ([Tab. 59.1](#)) e relative complicanze (versamento, tamponamento, costrizione), patologie congenite (cisti pericardiche, assenza congenita del pericardio), cisti infiammatorie e tumori del pericardio.

**Tab. 59.1.** Eziologia delle pericarditi.

- Pericardite idiopatica
- Pericarditi infettive:
  - virali: Coxsackie A9, B1-4, Echovirus 8, morbillo, EBV, CMV, varicella, rosolia, HIV, Parvovirus B19
  - batteriche: tubercolosi (4-5%), pneumococco, meningococco, gonococco, *Hemophilus*, *Treponema pallidum*, *Borrelia*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*
  - fungine e parassitarie: istiociti, aspergillo, candida, echinococco, toxoplasma
- Pericarditi autoimmuni:
  - sindrome di Sjögren, lupus eritematoso sistemico, sclerosi sistemica, artrite reumatoide, sindrome di Behcet, sarcoidosi
- Pericarditi metaboliche:
  - uremia, mixedema
- Pericarditi da sindromi post-traumatiche:
  - sindrome postinfartuale, pericardite reattiva dopo procedura percutanea di angioplastica coronarica, ablazione, impianto di PM, procedure cardiocirurgiche
- Pericarditi traumatiche:
  - traumi diretti o indiretti del torace, perforazione esofagea, radiazioni
- Pericarditi neoplastiche:
  - tumori primitivi (mesotelioma)
  - secondarismi/metastasi da tumore del polmone, seno, linfomi, melanomi
- Pericarditi da farmaci:
  - procainamide, idralazina, isoniazide, fenitoina, ipersensibilità alle penicilline, doxorubicina, terapia immunosoppressiva

## Pericarditi

Salvo complicanze (versamento, tamponamento e costrizione), le pericarditi sono di pertinenza medica. In caso di pericardite acuta deve essere sospettata la presenza di un versamento pericardico,

ovvero un accumulo di trasudato, essudato o sangue nel sacco pericardico. Tale condizione si identifica mediante ecocardiografia, esame che ne definisce l'entità, la localizzazione e l'impegno emodinamico che determina.

Nei casi più gravi il versamento può provocare *tamponamento cardiaco*, una condizione emodinamica caratterizzata da aumento della pressione pericardica, ridotto riempimento delle camere cardiache e ipotensione. L'importante diminuzione del precarico provoca riduzione della gittata cardiaca, resistenze sistemiche elevate e di conseguenza riduzione della pressione arteriosa fino allo shock cardiogeno e all'arresto cardiaco. Si manifesta con dispnea, tachicardia, distensione venosa giugulare, precordialgie, oliguria. È contraddistinto dal tipico polso paradossale, da una scomparsa dell'onda Y discendente al polso venoso centrale causato dalla compressione del cuore da parte del liquido pericardico, bassi voltaggi al tracciato ECG e collasso diastolico delle camere cardiache destre all'ecocardiogramma.

La **pericardite costrittiva** è una forma subacuta o cronica di tamponamento cardiaco causata da ispessimento e retrazione fibrosa del pericardio. Clinicamente si manifesta con astenia, dispnea, nausea, edemi declivi, epato-splenomegalia, distensione addominale e ascite. Si associa spesso a fibrillazione atriale. La valutazione ecocardiografica spesso è insufficiente: al completamento diagnostico sono necessari una TC o una RM e il cateterismo destro.

Nei pazienti che presentano versamento pericardico emodinamicamente significativo o recidivante, tamponamento cardiaco, pericardite costrittiva e nei casi in cui vi sia il sospetto di un'eziologia batterica o neoplastica devono essere considerati trattamenti invasivi quali il drenaggio, la creazione di una finestra plero-pericardica o pericardico-peritoneale, la pericardiotomia o la pericardiectomia. La pericardiectomia è la terapia standard per la pericardite costrittiva.

## Cisti pericardiche

Le cisti pericardiche si dividono in congenite, infiammatorie e infettive (echinococco). È importante distinguerle da tumori maligni o ernie diaframmatiche. La valutazione ecocardiografica è utile per distinguere la cisti da altre strutture solide, ma è spesso necessario procedere all'esecuzione anche di una TC o di una RM. La maggior parte dei pazienti portatori di queste lesioni è asintomatica; alcuni soggetti possono manifestare dolore toracico, dispnea, tosse o palpitazioni, a causa della compressione del cuore.

La terapia delle cisti congenite e infiammatorie prevede l'aspirazione percutanea o la sclerosi con etanolo; nei casi più complessi si rende necessaria la resezione in toracotomia videoassistita o chirurgica.

## **Tumori del pericardio**

Il tumore primitivo del pericardio più comune è il **mesotelioma**. I tumori maligni secondari originano più comunemente dal cancro ai polmoni o al seno, melanoma, linfomi e leucemie.

La maggior parte dei pazienti con patologia maligna è asintomatica, in particolare se l'accumulo di versamento pericardico è graduale. Il versamento è presente in circa i due terzi dei casi e l'insorgenza di dispnea, tosse, dolore toracico, tachicardia, distensione venosa giugulare si osserva quando il suo volume supera i 500 mL. Possono inoltre essere presenti astenia, disfagia, sincope, cardiopalmo, sfregamento pericardico, versamento pleurico, epatomegalia, oliguria, edema, e infine ipotensione e shock cardiogeno in caso di tamponamento cardiaco.

La diagnosi si basa sulla presenza di infiltrazione all'interno del sacco pericardico. La radiografia del torace, la TC e la RM possono mostrare ingrandimento del mediastino, masse ilari e versamento pleurico. Le analisi del liquido pericardico e la biopsia pericardica sono essenziali per la diagnosi di malattia pericardica maligna.

La terapia prevede pericardiocentesi in caso di versamento o tamponamento, trattamento antineoplastico sistemico, iniezione intrapericardica di agenti citotossici, immunomodulatori e sclerosanti. La radioterapia si è mostrata efficace (93%) nel controllo del versamento pericardico maligno per tumori radiosensibili come linfomi e leucemie. La pericardiotomia o la pleuro-pericardiotomia è utile in caso di versamenti pericardici severi e nei tamponamenti ricorrenti, ma presenta un potenziale rischio di diffusione delle cellule neoplastiche.

## **Assenza congenita di pericardio**

L'assenza del pericardio parietale interessa prevalentemente il pericardio di sinistra (70%), è più frequente nella popolazione maschile e si associa nel 30% ad altre anomalie congenite quali difetto interatriale, valvola aortica bicuspidale e cisti broncogenica.

La maggior parte dei pazienti è asintomatica. La dislocazione cardiaca e l'aumento della mobilità del cuore portano a un aumentato rischio per dissezione aortica di tipo A. La parziale assenza di pericardio può invece portare a un'erniazione dell'auricola sinistra, dell'atrio o del ventricolo sinistro che si manifesta con dolore toracico, dispnea, sincope o morte improvvisa.

La diagnosi deve essere confermata tramite indagine ecocardiografica, TC o RM.

La terapia è rappresentata, in caso di erniazioni strozzate, dall'escissione dell'auricola o pericardioplastica.

## **Lecture suggerite**

- Butany J, Nair V, Naseemuddin A et al. Cardiac tumors: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2005;6:219-28.
- ECS Guidelines on the Diagnosis and management of pericardial diseases. Task Force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2004;1-28.
- Hoey E, Ganeshan A, Nader K et al. Cardiac neoplasm and pseudotumors: imaging findings on multidetector CT angiography. *Diagn Interv Radiol* 2012;18:67-77.
- Imazio M, Spodick DH, Brucato A et al. Controversial issue in the management of the pericardial diseases. *Circulation* 2010 Feb;121(7):916-28.

# Capitolo 60

## Parete toracica

A. Imperatori, N. Rotolo, M. Castiglioni

### Malformazioni

Le malformazioni congenite della parete toracica sono convenzionalmente distinte in anomalie congenite scheletriche e muscolari. Possono essere semplici o complesse e più frequentemente si localizzano a livello della regione condro-sternale.

Le anomalie congenite della parete toracica sono riassunte nella [Tabella 60.1](#).

**Tab. 60.1.** Malformazioni della parete toracica.

- Petto scavato (o torace a imbuto, o torace da calzolaio)
- Petto carenato
- Difetti dello sterno
- Sindrome di Poland (ipoplasia/aplasia di parte della parete toracica)
- Sindrome di Jeune (distrofia/condrodistrofia toracica asfittica)
- Coste soprannumerarie
- Condizioni miste (difetti vertebrali, costali, displasia costale, malattia di Spengel o sopraelevazione congenita della scapola)

### Petto scavato

Il petto scavato (*pectum excavatum*), noto anche come torace a imbuto o torace da calzolaio, è la malformazione più frequente della parete toracica, con una frequenza di un caso ogni 300-500 nati vivi. È un'anomalia congenita complessa, caratterizzata dalla depressione dello sterno e delle cartilagini costali ([Fig. 60.1](#)). La prima e la seconda costa e il manubrio dello sterno appaiono generalmente

normali. Al contrario, il corpo sternale e le cartilagini costali inferiori sono depressi. Questa malformazione colpisce più frequentemente il sesso maschile, con un rapporto M:F di 4:1 ed è raro nella popolazione afroamericana. È clinicamente presente già alla nascita o si rende evidente nel primo anno di vita in oltre l'80% dei pazienti. Ha la tendenza ad aggravarsi, diventando progressivamente più marcato e profondo durante la crescita del bambino. Può associarsi ad anomalie muscolo-scheletriche come scoliosi, cifosi, rachitismo, miopatie, prolasso mitralico, sindrome di Marfan, e anomalie cromosomiche come la sindrome di Turner e la sindrome di Noonan. Nel 2-4% si associa a malformazioni cardiache congenite. Studi scientifico-epidemiologici hanno dimostrato una correlazione familiare per anomalie della parete toracica nel 40% dei casi, suggerendo una possibile predisposizione genetica.



**Fig. 60.1.** Petto escavato in decubito supino.

Sebbene l'eziologia non sia nota, la causa del *pectus excavatum* è uno sviluppo eccessivo delle cartilagini costali, che spingono e deformano il corpo dello sterno posteriormente. Le ipotesi eziopatogenetiche proposte sono:

- un'aberrante crescita condro-costale che deforma l'asse sterno-condro-costale; le cartilagini eccedenti spingerebbero quindi posteriormente lo sterno;
- una primitiva malformazione dello sterno;
- un'anomalia di sviluppo del diaframma.

Il *pectus excavatum* è classificato in:

- *tipo I*, caratterizzato da depressione simmetrica a carico dei due terzi inferiori dello sterno, con spostamento posteriore delle strutture retro-sternali;
- *tipo II*, caratterizzato da depressione simmetrica della porzione superiore del corpo sternale e del manubrio, con aspetto della gabbia toracica appiattita in senso antero-posteriore;
- *tipo III*, caratterizzato da depressione asimmetrica con torsione dello sterno sul suo asse longitudinale, e conseguente spostamento delle strutture retro-sternali postero-lateralmente (la depressione maggiore interessa più frequentemente l'emitorace destro).

Il *pectus excavatum* è generalmente paucisintomatico durante l'infanzia e l'adolescenza. Quando sono presenti, i sintomi più frequenti sono modica dispnea da sforzo, il dolore a livello della depressione sterno-condro-costale, le precordialgie dopo esercizio fisico e, più raramente, le palpitazioni presumibilmente dovute ad aritmie atriali transitorie o al prollasso mitralico talvolta associato. Questi sintomi sono legati alla riduzione dei diametri della gabbia toracica e alla dislocazione del cuore nell'emitorace sinistro con rotazione sul proprio asse verticale. In casi particolarmente gravi, possono associarsi significative modificazioni emodinamiche e respiratorie (Fig. 60.2). Tuttavia, gli effetti del *pectus excavatum* sul sistema cardiopolmonare sono ancora discussi, sebbene sia stato dimostrato un miglioramento della funzione cardiaca e di quella respiratoria nel 5-15% dei pazienti sottoposti a correzione chirurgica di questa malformazione.



**Fig. 60.2.** TC torace di paziente con grave petto escavato (indice di Haller di 3,3).

I disturbi più gravi sono comunque di natura psicologica, poiché l'aspetto estetico della malformazione condiziona questi giovani pazienti spesso in modo rilevante.

La diagnosi di *pectus excavatum* è clinica; tuttavia, per valutare il quadro, la gravità e l'eventuale indicazione al trattamento chirurgico, è necessario eseguire un approfondimento radiologico mediante radiografia o tomografia computerizzata (TC) del torace (preferenzialmente a basso dosaggio con ricostruzioni). Tali esami consentono di calcolare l'*indice di pectus excavatum* (o indice di Haller) dato dal rapporto fra il diametro trasverso e il diametro antero-posteriore della gabbia toracica nel suo punto più scavato. Un indice di Haller superiore a 2,5 è considerato significativo; se il valore è superiore a 3,25 il *pectus excavatum* è definito grave e vi è indicazione alla correzione chirurgica (Fig. 60.3).

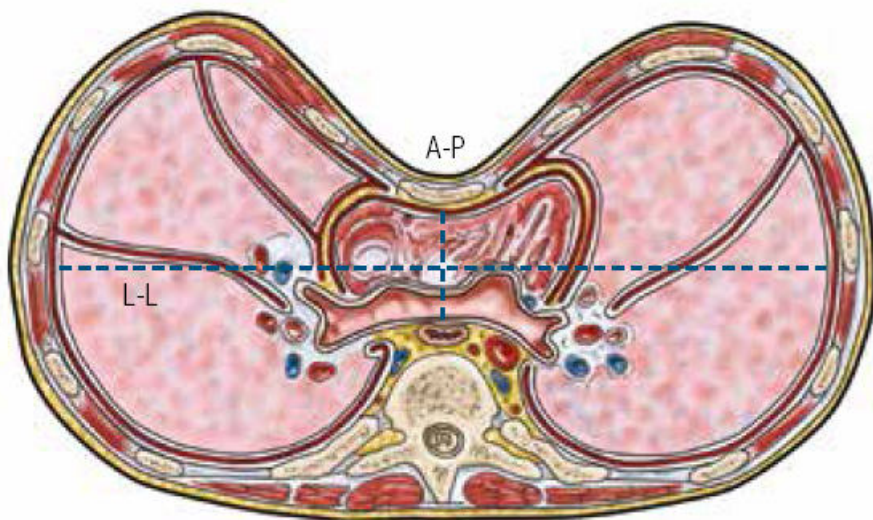


**Fig. 60.3.** Il valore dell'indice di Haller viene calcolato in base al rapporto del diametro latero-laterale (L-L) con il diametro antero-posteriore (A-P) della gabbia toracica. Un indice > 2,5 è considerato significativo.

Per definire il danno funzionale cardiorespiratorio, è utile eseguire la pletismografia, l'elettrocardiogramma e l'esame ecocardiografico, soprattutto nei pazienti pediatrici e in quelli con sospetta sindrome di Marfan.

La terapia chirurgica migliora significativamente la qualità di vita dei pazienti, riducendone i sintomi e il disagio psicosociale. Poiché alcune deformazioni del torace possono essere presenti in età neonatale in forma transitoria, l'intervento chirurgico deve essere procrastinato idealmente all'età di 10-15 anni; tuttavia, non



pochi pazienti si presentano al chirurgo anche oltre i 20 anni. L'intervento tradizionale consiste nella sterno-condroplastica (intervento di Ravitch, [Fig. 60.4](#)), che si realizza mediante rimozione delle cartilagini costali interessate e liberazione dello sterno, che viene sospinto e fissato anteriormente.

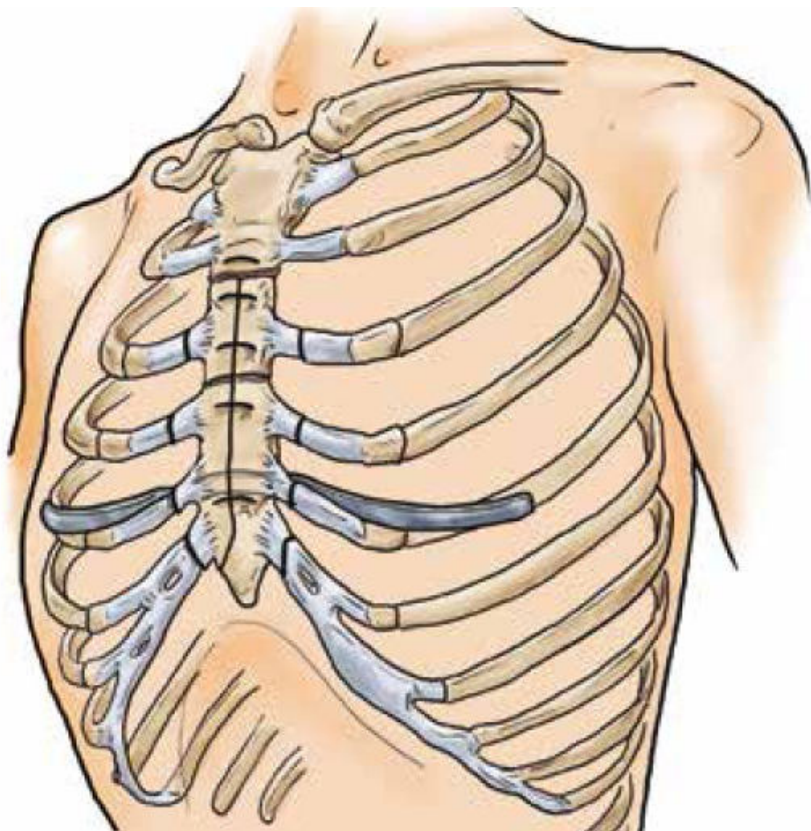


**Fig. 60.4.** Rappresentazione schematica della tecnica chirurgica di Ravitch di sterno-condroplastica attraverso rimozione delle cartilagini costali interessate e liberazione dello sterno, sospinto e fissato anteriormente mediante barra metallica.

In alternativa, con tecnica mininvasiva videotoracoscopica, l'impianto di una barra metallica in sede retrosternale, anteriormente al cuore, permette di sollevare lo sterno e le cartilagini costali, fornendo così un supporto rigido per il corretto sviluppo della gabbia toracica (intervento di Nuss, [Fig. 60.5](#)); la barra di metallo viene mantenuta in sede per 1-3 anni e poi rimossa.



**Fig. 60.5.** Radiografia del torace di paziente sottoposto a intervento di Nuss con impianto di barra metallica retrosternale.

Nel caso in cui la malformazione sia asintomatica e l'indice di Haller sia nella norma, è possibile intervenire per soli fini estetico-psicologici, mediante l'inserzione presternale di materiali sintetici o autologhi, come il grasso.

## Petto carenato

---

È caratterizzato dalla protrusione dello sterno e della porzione mediale delle cartilagini costali anteriormente. Ha una frequenza 10 volte inferiore rispetto al *pectus excavatum* ed è la seconda malformazione della parete toracica per incidenza. Il sesso maschile risulta più frequentemente colpito rispetto a quello femminile con un rapporto M:F di 3:1. La protrusione dello sterno viene classificata in quattro categorie differenti (Tab. 60.2). La forma più frequente è quella condro-gladiolare simmetrica che si presenta in associazione a una protrusione delle cartilagini costali più inferiori (Fig. 60.6). La malformazione, di eziologia sconosciuta, è dovuta a un abnorme allungamento delle cartilagini costali e alla conseguente protrusione dello sterno anteriormente. Si sospetta comunque una base genetica

dato che in circa il 25-30% dei casi è presente familiarità per deformità della gabbia toracica. Al petto carenato si associano frequentemente altre malformazioni muscolo-scheletriche, quali la scoliosi e anomalie cardiache congenite. Il petto carenato compare generalmente nell'infanzia. L'anomalia può anche essere riscontrata alla nascita, in forma lieve, ma spesso progredisce, in particolare durante la fase di crescita rapida che si riscontra con la pubertà. Il petto carenato è solitamente asintomatico. Talora compare dolore causato dai frequenti traumatismi a livello della regione sternale protuberante. La radiografia del torace in proiezione laterale è utile per confermare e valutare la gravità della malformazione.

**Tab. 60.2. Varietà di petto carenato.**

|                                  |                                                                                                                                                     |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Controgladioleasimmetrico</b> | Il petto carenato, mentre la porzione anteriore delle coste interessate forma una depressione simmetrica ai lati dello sterno                       |
| <b>Controgladioleasimmetrico</b> | Il petto carenato sul suo asse maggiore o è nella sua posizione naturale; il punto più sporgente è dato dalla protrusione delle cartilagini costali |
| <b>Misto escavato-carenato</b>   | Il petto carenato e torace a imbuto. Lo sterno è in posizione mediana ruotato sul suo asse maggiore                                                 |
| <b>Sindrome pangebrale</b>       | Lo sterno si piega bruscamente all'indietro per poi riprendere la direzione anteriore                                                               |

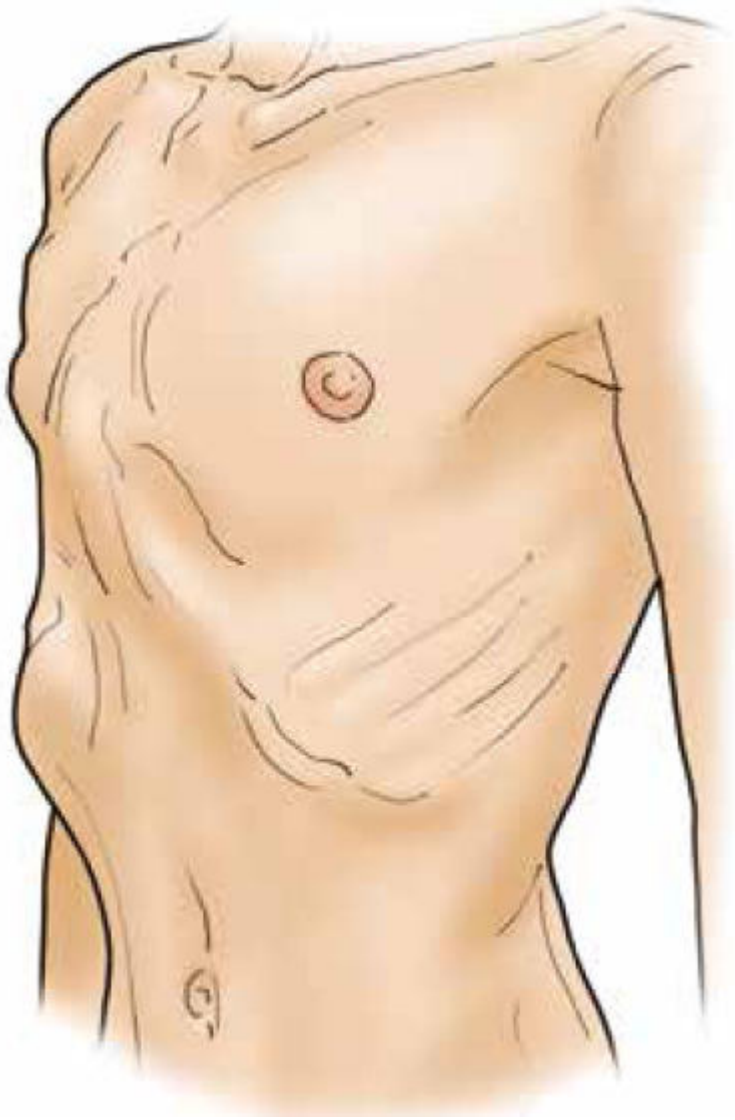


**Fig. 60.6.** Petto carenato condro-gladiolare simmetrico.

La terapia chirurgica, mostratasi risolutiva nella quasi totalità dei pazienti, prevede l'asportazione delle cartilagini ipertrofiche e l'osteotomia sternale.

## **Sindrome di Poland**

---

Si tratta di una malformazione congenita della parete toracica, descritta da Alfred Poland nel 1841, caratterizzata dalla mancanza monolaterale dei muscoli grande e piccolo pettorale, associata ad

anomalie dell'arto superiore omolaterale, la più frequente delle quali è la sindattilia. Altre componenti della sindrome includono: assenza o malformazioni delle coste (II-III-IV-V), depressione della parete toracica e anomalie a carico della mammella e del capezzolo. Ciascuna delle componenti della sindrome può presentarsi con gravità variabile, dall'ipoplasia all'agenesia. Le malformazioni a carico della mano possono includere la brachidattilia o la sindattilia, interessanti più frequentemente il secondo, terzo e quarto dito. La sindrome di Poland si manifesta già alla nascita e ha una prevalenza di 1 su 30.000-32.000 nati. L'eziologia è sconosciuta. È stata proposta l'ipotesi circa la possibile ipoplasia dell'arteria succlavia omolaterale, che causerebbe un ridotto apporto ematico durante lo sviluppo fetale. Tuttavia, il ridotto apporto ematico alle estremità potrebbe essere una conseguenza, piuttosto che la causa delle alterazioni ipoplastiche muscolari e ossee. La sindrome di Poland è generalmente sporadica e l'ereditarietà genetica è rara.

La terapia chirurgica, estremamente variabile, è legata alla gravità e all'estensione delle malformazioni presenti. Lo scopo fondamentale dell'intervento è quello di riparare il difetto funzionale, migliorando la meccanica respiratoria, oltre a quello estetico. L'intervento del chirurgo plastico si rende necessario per ricostruire la ghiandola mammaria nella donna o, nelle manifestazioni più complesse, la parete toracica tramite trasposizione di lembi muscolari.

## **Difetti dello sterno**

---

Si tratta di malformazioni congenite rare, dovute alla mancata fusione ventrale dello sterno, e sono potenzialmente mortali. Il cuore può trovarsi in posizione normale, protetto unicamente dal piano fascio-muscolare, oppure dislocato anteriormente (o cranialmente) attraverso un difetto della parete toracica, o in addome attraverso un difetto del diaframma.

Ove possibile, l'intervento chirurgico di ricostruzione della parete toracica è generalmente risolutivo, ma nelle forme più complesse, spesso associate a difetti cardiaci e dei grossi vasi, è gravato da elevata mortalità.

## **Sindrome di Jeune**

---

La condrodistrofia toracica asfittica, descritta da Jeune nel 1954, si manifesta già alla nascita con un piccolo torace immobile a concavità laterale. È una malattia ereditaria a carattere autosomico recessivo, caratterizzata da un significativo deficit dello sviluppo della parete

toracica nella fase gestazionale intrauterina. Le dimensioni del torace e il grado di ipoplasia polmonare condizionano in modo significativo l'aspettativa di vita di questi piccoli malati e la mortalità nei primi giorni di vita è assai elevata.

La diagnosi prenatale può consentire in alcuni neonati la correzione chirurgica allo scopo di permettere la crescita della parete toracica.

## **Coste soprannumerarie**

---

È una malformazione poco frequente che si manifesta con un'incidenza dell'1‰. Le coste soprannumerarie possono essere distinte nella forma cervicale e in quella lombare. La costa soprannumeraria cervicale è generalmente singola; origina dall'ultima vertebra cervicale ed è di lunghezza variabile. Quando occupa la fossa sopraclaveare, la costa cervicale può comprimere il fascio neurovascolare e causare la sindrome dello stretto toracico superiore, nel 10% dei pazienti. La costa soprannumeraria lombare origina dalla prima vertebra lombare, rappresentando la tredicesima costa; essa è generalmente asintomatica e viene diagnosticata incidentalmente.

## **Ernie diaframmatiche congenite**

Sono caratterizzate dal passaggio di visceri addominali (stomaco, colon, intestino tenue, omento, fegato, milza) in torace attraverso difetti congeniti del muscolo diaframma ([Fig. 60.7](#)). Possono manifestarsi già alla nascita o in età adulta per progressivo allargamento del difetto. Il quadro clinico è variabile; può essere silente e il riscontro dell'ernia occasionale, oppure caratterizzato da fenomeni subocclusivi o occlusivi per torsione o incarceramento dei visceri erniati. L'iter diagnostico, dopo accurata anamnesi, anche per escludere la genesi post-traumatica, include la radiografia del torace in duplice proiezione, la radiografia diretta dell'addome e studi radiografici con contrasto del colon o del tratto gastrointestinale superiore. La TC di torace e addome con mezzo di contrasto è l'esame che conferma la diagnosi e localizza la sede del difetto diaframmatico.

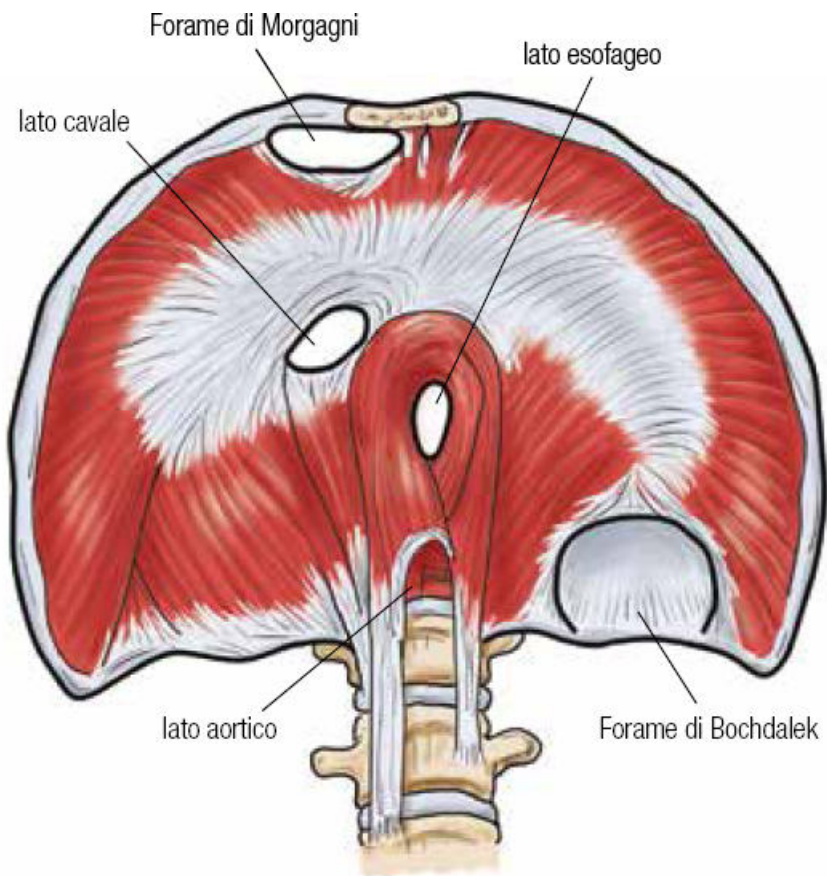


**Fig. 60.7.** Forami diaframmatici (di Morgagni e di Bochdalek), sede di erniazioni congenite, causati da una mancata fusione delle fibre muscolari del diaframma.

L'intervento chirurgico consiste nella riduzione in addome dei visceri erniati e nella plastica del difetto diaframmatico. Quest'ultima può essere eseguita direttamente con sutura chirurgica del diaframma o, più spesso, con apposizione di rete protesica se la porta erniaria è ampia o il tessuto muscolare sottile o insufficiente.

### **Ernia di Morgagni-Larrey (ernia diaframmatica anteriore)**

I visceri addominali erniano attraverso il forame di Morgagni, un piccolo difetto muscolare collocato nel punto di inserzione anteriore del muscolo diaframma sul processo xifoideo dello sterno e sulla settima cartilagine costale, in sede retrosternale. Tale difetto è normalmente occupato da grasso e attraversato dai rami arteriosi e venosi dei vasi epigastrici superiori, ma può allargarsi in senso latero-posteriore con la crescita. L'ernia di Morgagni-Larrey rappresenta il 3-4% delle ernie diaframmatiche e, nonostante la natura congenita, si



manifesta più frequentemente nell'età adulta che in quella pediatrica; colpisce più spesso il sesso femminile e la popolazione obesa. Tipicamente si presenta a destra, ma può essere anche bilaterale. L'ernia può contenere il fegato, l'omento, il colon e/o lo stomaco e, talvolta, è contenuta in un sacco peritoneale. È asintomatica in un terzo dei casi; i pazienti con sintomi descrivono più frequentemente disturbi gastrointestinali cronici, come il dolore o la stipsi da ostruzione intermittente del colon. I sintomi causati da erniazione gastrica o ostruzione dell'intestino tenue, meno frequenti, sono un vago senso di peso epigastrico, o retrosternale, e turbe digestive accentuate dai pasti e dal decubito. Anche i disturbi cardiorespiratori (dispnea, cianosi, dolore toracico, tachicardia e palpitazioni) sono poco frequenti tranne che nei bambini. Raramente la diagnosi avviene per occlusione, incarceramento o strangolamento dei visceri erniati. Tipicamente, alla radiografia del torace si evidenziano livelli idroaerei nello spazio retrosternale o un'opacità rotondeggiante nell'angolo cardiorenico.

### **Ernia di Bochdalek (ernia diaframmatica postero-laterale)**

---

I visceri addominali erniano in torace attraverso un difetto del trigono costo-vertebrale, area fibrosa posta superiormente e lateralmente al legamento arcuato laterale. Nel periodo embrionale quest'area è membranosa, povera di fibre muscolari, e contiene il canale pleuro-peritoneale (o forame di Bochdalek), la cui mancata chiusura è causa dell'ernia congenita di Bochdalek. Con la crescita il difetto può allargarsi fino a interessare l'intero emidiaframma. L'ernia di Bochdalek si riscontra con una frequenza di 1 ogni 2.500 nati vivi. Si presenta unilateralmente nel 97% dei casi, con maggiore frequenza a sinistra (75-90%). Il sacco è presente nel 10-15% dei casi. I visceri che erniano più frequentemente sono l'intestino tenue, lo stomaco, il colon e la milza. Più rara è l'erniazione di pancreas e fegato. L'ernia può causare grave insufficienza respiratoria già alla nascita e sintomi da compressione delle strutture circostanti (deviazione del mediastino controlateralmente, atelettasia polmonare) o da torsione dei visceri erniati. Si possono associare altre malformazioni congenite come cranio-rachidoschisi, fistola tracheo-esofagea e anomalie cardiache. L'associazione con l'ipoplasia polmonare anche se infrequente, è gravata da elevata mortalità.

### **Altre patologie**

### **Sindrome di Tietze**

---



La sindrome di Tietze è una patologia infiammatoria della cartilagine articolare costo-condrale e condro-sternale. Meno frequentemente colpisce le articolazioni sterno-claveari o le articolazioni manubrio-sternali o sterno-xifoidea. È considerata una patologia reumatica caratterizzata da ripetuti episodi dolorosi recidivanti. L'eziologia non è conosciuta, ma condizioni correlate sono le infezioni delle alte vie respiratorie, la tosse persistente, traumatismo toracico. La clinica è caratterizzata da dolore, parestesie e da tumefazione locale. Il dolore generalmente localizzato può insorgere sia in modo graduale sia improvvisamente; è solitamente unilaterale ed è accentuato dagli atti respiratori e dal decubito prono; si può irradiare verso la spalla e il braccio omolaterali. Palpatoriamente, la tumefazione è generalmente fusiforme, di consistenza morbida e dolente alla digitopressione. Talvolta può presentare aspetti suppurativi. La diagnosi clinica può essere eventualmente confermata dall'esame ecografico. L'evoluzione della sindrome è generalmente benigna con tendenza alla remissione dopo 2-3 settimane.

La terapia farmacologica è sintomatica e prevede l'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei.

## Traumi

La sezione dei traumi viene discussa in dettaglio nel [Capitolo 40](#).

## Tumori

La parete toracica è costituita da diversi tessuti (osseo, cartilagineo, muscolare e adiposo), da cui possono trarre origine neoplasie sia benigne sia maligne. I tumori della parete toracica rappresentano circa il 4-8% della patologia neoplastica del torace e comprendono: tumori *primitivi* (benigni o maligni), *secondari o metastatici* (da organi contigui o da organi distanti). Rari sono i tumori primitivi (1-2%), di natura prevalentemente benigna. Fra questi i più frequenti sono: l'ostecondroma, il condroma, il tumore desmoide e l'elastofibroma. Tra i tumori maligni, invece, i più comuni sono: il condrosarcoma, il sarcoma di Ewing, l'osteosarcoma e il sarcoma dei tessuti molli. La maggior parte dei tumori della parete toracica è di natura maligna secondaria. Questi comprendono metastasi di neoplasie primitive extratoraciche (per es. metastasi costali di cancro della prostata o della tiroide), o possono derivare dalla diffusione per contiguità o per continuità di neoplasie toraciche (per es. tumore del polmone, della

pleura, della mammella, e tumori del mediastino) o dei tessuti molli. Nella [Tabella 60.3](#) è riportata la classificazione delle neoplasie primitive della parete toracica.

**Tab. 60.3.** Classificazione dei tumori della parete toracica.

#### **Benigni**

- Elastofibroma fibroelastico benigno
- Osteosarcoma
- Condrosarcoma
- Desmoadenoma
- Blastoma fibroso
- Liposarcoma
- Neurofibrosarcoma
- Linfangiosarcoma
- Leiomiosarcoma
- Emangiosarcoma
- Emangioendotelioma
- Mieloma
- Linfoma

### **Quadro clinico**

Il segno di esordio dei tumori della parete toracica è solitamente la presenza di una massa palpabile, cui può associarsi dolore, inizialmente generalizzato e incostante, poi localizzato e continuo a livello della zona interessata, con la progressione della crescita neoplastica. Il dolore si può accompagnare ad altri sintomi o segni quali: febbre, astenia, calo ponderale, linfadenopatia, leucocitosi ed eosinofilia.

### **Diagnosi**

L'iter diagnostico deve iniziare con un'accurata raccolta dell'anamnesi, volta a indagare la presenza di neoplasie pregresse, la storia oncologica familiare, o i possibili fattori di rischio quali, per esempio, l'esposizione a radiazioni ionizzanti ([Fig. 60.8](#)). Successivamente, un attento esame obiettivo permetterà di identificare sede e dimensioni della neoplasia e i suoi rapporti con i piani superficiali e profondi. Le indagini radiologiche di ausilio nel fornire informazioni più specifiche riguardanti la morfologia della neoplasia e i suoi rapporti con le strutture circostanti comprenderanno la radiografia del torace in duplice proiezione, l'ecografia, la TC del torace e/o la risonanza magnetica (RM). La diagnosi cito/istologica di certezza è indispensabile e può essere eseguita tramite agoaspirato o biopsia (incisionale o escissionale) della neoformazione.

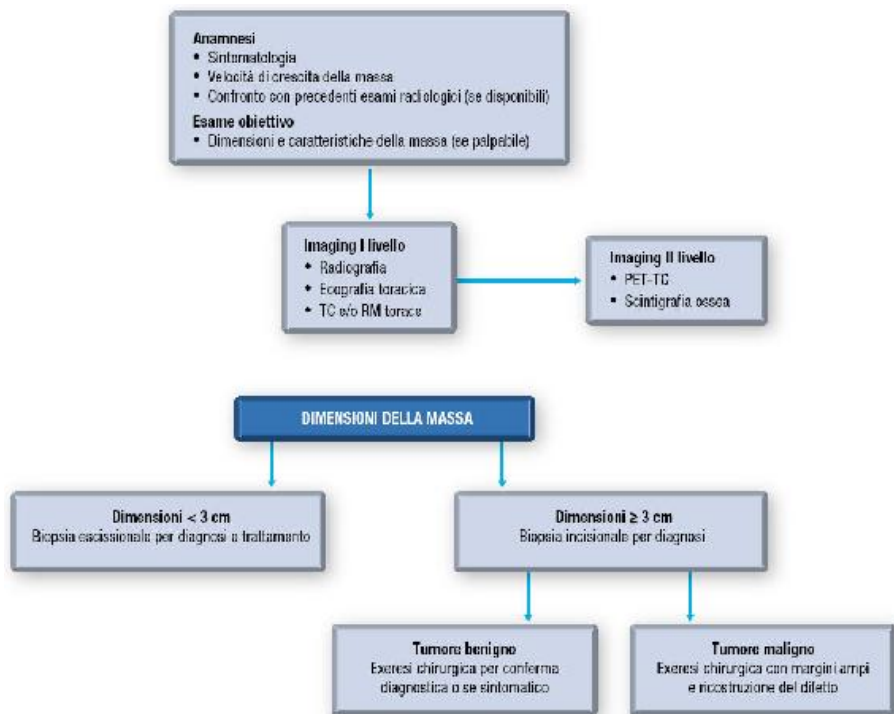


**Fig. 60.8.** Algoritmo diagnostico-terapeutico dei tumori primitivi della parete toracica.

Il trattamento, quando possibile, prevede l'intervento chirurgico, che consiste nell'asportazione della neoplasia, eventualmente associata a parte della parete toracica, e una successiva ricostruzione di quest'ultima, se necessario. Nei pazienti con tumore maligno può trovare indicazione il trattamento multimodale, associando alla chirurgia la chemioterapia e la radioterapia sia di induzione sia adiuvante.

## Tumori benigni

### Elastofibroma dorsi

L'elastofibroma dorsi è una neoformazione benigna poco frequente, a crescita lenta, che origina dalle parti molli del torace; è costituito da un'aggregazione di fibre collagene, elastiche e tessuto adiposo. Si presenta usualmente come una massa solida in sede sottoscapolare, tenacemente adesa al piano profondo e che si estende sino al piano costale. Più spesso è monolaterale, ma talora può essere bilaterale. La sede elettiva è rappresentata dalla regione infrascapolare, profondamente al piano dei muscoli grande romboide, grande rotondo e grande dorsale (Fig. 60.9). La sua istogenesi è riconducibile a un'iperplasia delle fibre elastiche, ben evidenziabili con le opportune

colorazioni istologiche. L'elastofibroma ha tendenza al progressivo aumento volumetrico e può raggiungere dimensioni rilevanti. Clinicamente si può evidenziare una massa sottoscapolare o infrascapolare che si rende più evidente ai movimenti dell'articolazione scapolo-omeroale. La sintomatologia, quando presente, è caratterizzata da dolore gravativo. Alla palpazione si può apprezzare una tumefazione sottofasciale di consistenza aumentata, a superficie liscia. La prima indagine di imaging è generalmente l'ecografia della parete toracica; tuttavia, l'indagine più indicata nella diagnosi è la RM, che è in grado di caratterizzare la lesione, riconoscendo le caratteristiche proprie del tessuto fibroelastico. La diagnosi differenziale va posta con la fibromatosi, il tumore desmoide e i sarcomi delle parti molli. Il trattamento prevede generalmente, nei casi sintomatici o in quelli con accrescimento volumetrico l'exeresi chirurgica (Figg. 60.10 e 60.11). Questo tumore può recidivare localmente se non asportato radicalmente.

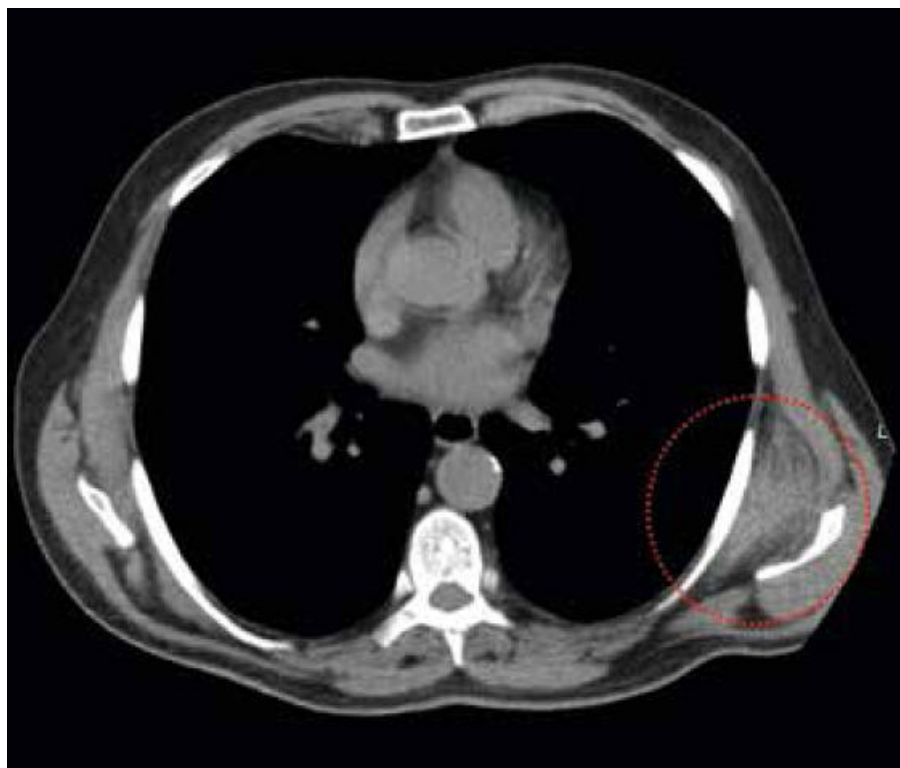


**Fig. 60.9.** TC torace di paziente con elastofibroma dorsali sottoscapolare sinistro (evidenziato con il cerchio rosso).

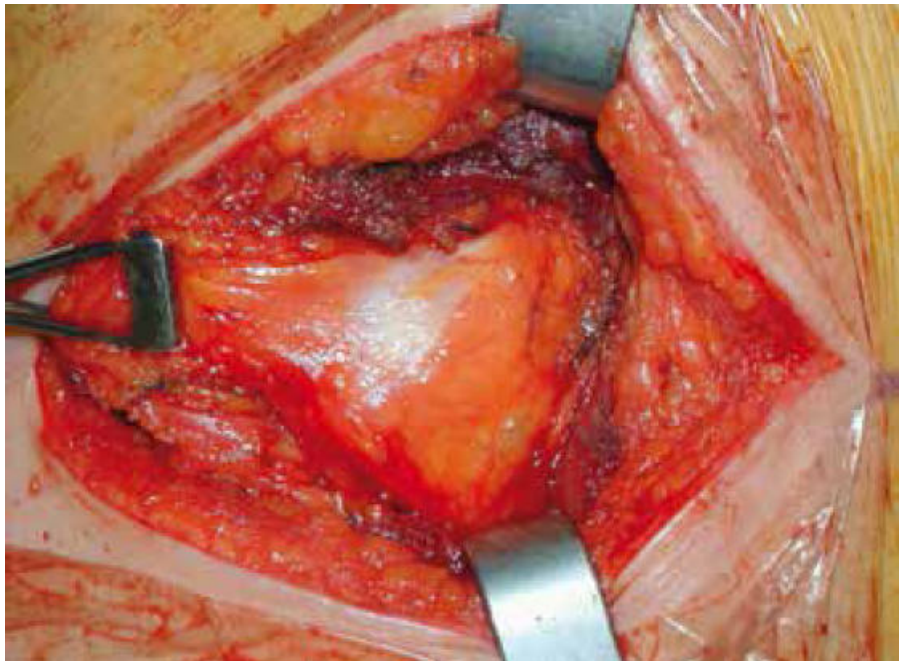


**Fig. 60.10.** Immagine intraoperatoria di asportazione di elastofibroma dorsi. Identificazione e isolamento di neoformazione solida, capsulata, adesa al piano costale.

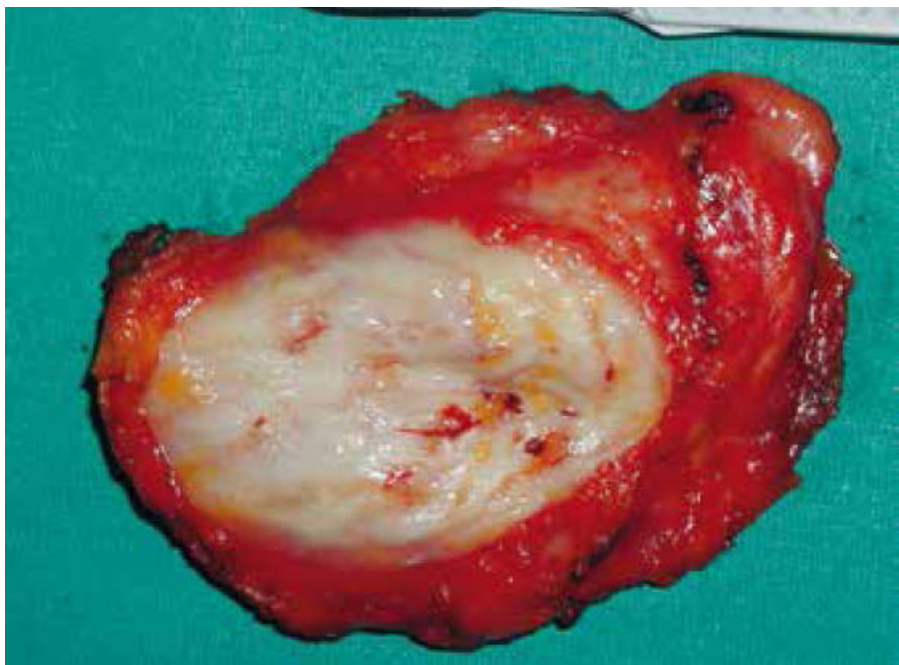


**Fig. 60.11.** Elastofibroma dorsi dopo asportazione chirurgica. Neoformazione a margini ben definiti. Macroscopicamente al taglio sono ben identificabili l'alternarsi

delle fibre collagene-elastiche (area biancastra) con il tessuto adiposo (lacune giallastre centrali).

## **Osteocondroma**

È il più frequente dei tumori benigni dello scheletro, costituendo il 50% circa di tutte le neoplasie benigne della parete toracica. Origina dalle cartilagini di accrescimento delle ossa lunghe, tra diafisi ed epifisi, e si presenta come una neoformazione di consistenza dura. Microscopicamente è caratterizzato da una proliferazione ossea, parzialmente calcifica, ricoperta da un guscio fibro-cartilagineo vascolarizzato e di spessore variabile. Si manifesta prevalentemente nel sesso maschile (rapporto M:F di 3:1) nella seconda-terza decade di vita, aumentando di volume per tutto il periodo dell'accrescimento, in modo progressivo finché la crescita ossea non si è completata. Il tumore può crescere sia verso l'interno del torace, rimanendo asintomatico, sia verso l'esterno, rendendosi manifesto come massa palpabile. Il progressivo accrescimento causa dolore, o per compressione di un nervo o per lo sfregamento dei tessuti molli adiacenti o per infiammazione della borsa mucosa che si forma sull'estremità dell'esostosi. Inoltre, la comparsa di dolore in una lesione in precedenza asintomatica ne indica la potenziale degenerazione maligna, evento piuttosto raro che accade più frequentemente nelle forme a localizzazione multipla.

L'intervento chirurgico consiste nell'asportazione completa della neoplasia. Esso è indicato nei tumori che insorgono dopo la pubertà o in età adulta, mentre, prima della pubertà, unicamente nei casi sintomatici o in quelli in cui il tumore è cresciuto rapidamente, dato il rischio di degenerazione maligna.

## **Displasia fibrosa**

È una malattia scheletrica benigna e rappresenta circa il 30% dei tumori benigni della parete toracica. Si tratta di una lesione cistica originata dalla sostituzione fibrosa della componente midollare ossea. Coinvolge le coste, localizzandosi generalmente in sede laterale o posteriore. Microscopicamente il tumore appare composto da elementi ossei, fibrosi e, occasionalmente, calcifici. Abitualmente le lesioni costali sono monostotiche e asintomatiche. Possono associarsi a dolore se determinano segni di compressione su strutture adiacenti o talvolta a fragilità ossea, fino alla comparsa di frattura. Tale neoplasia si inserisce a volte nella triade di Albright, associandosi a pigmentazione cutanea, pubertà precoce nel sesso femminile e lesioni ossee multiple prive di potenziali rischi metastatici, a differenza dei condromi multipli. La diagnosi si basa sull'imaging e, quando necessario, sull'esame istologico.

L'approccio terapeutico tipico è essenzialmente sintomatico (analgesici) e ortopedico (prevenzione e trattamento delle complicazioni scheletriche). La terapia chirurgica di exeresi è indicata solo nelle forme sintomatiche.

## **Condroma**

Costituisce il 15% di tutte le neoplasie benigne della parete toracica e origina dalle cartilagini costali, generalmente a livello della giunzione condro-costale anteriore. Microscopicamente il condroma è composto da tessuto cartilagineo ben differenziato e di aspetto tipico, caratterizzato da lobuli di cartilagine ialina. Colpisce entrambi i sessi, più comunemente nella seconda o terza decade di vita. Si presenta come una massa a lenta crescita di consistenza duro-elastica, in genere asintomatica o, meno frequentemente, causa di modesto dolore. All'imaging radiologico si presenta come massa lobulata con assottigliamento della corticale. La diagnosi differenziale tra condroma e condrosarcoma non sempre è possibile con l'agoaspirato, in modo particolare per le forme più differenziate a basso grado di condrosarcoma.

Per questo motivo, allo scopo di prevenire le recidive è indicata sempre un'ampia escissione chirurgica con margini di sicurezza di almeno 2 cm.

## **Tumore desmoide**

Il tumore desmoide, o fibromatosi desmoide, si configura come una rara neoplasia benigna delle strutture muscolo-aponeurotiche, causata dalla proliferazione di miofibroblasti ben differenziati. Esso colpisce giovani individui di entrambi i sessi. La crescita è lenta e progressiva, localmente invasiva, con tendenza alla recidiva locale dopo asportazione chirurgica, ma senza dare metastasi a distanza. Si manifesta come una massa dura sottocutanea, a margini mal definiti. Generalmente nelle fasi iniziali è asintomatico e con la crescita progressiva del tumore si possono manifestare sintomi legati alla compressione delle strutture nervose adiacenti come dolore, parestesia, iperestesia e debolezza muscolare.

La terapia è chirurgica e prevede l'exeresi radicale. Dato l'elevato rischio di recidiva locale, la resezione chirurgica deve essere con margini di sicurezza di almeno 2 cm.

## **Tumori maligni**

---

### **Condrosarcoma**

È una neoplasia maligna che origina dalle cellule cartilaginee,



nell'80% dalla cartilagine costale, nel restante 20% dallo sterno. Pur rappresentando il 50% di tutte le neoplasie maligne della parete toracica è un tumore poco frequente. Colpisce maggiormente il sesso maschile, nella terza o quarta decade. L'eziologia è sconosciuta, ma è possibile che il condrosarcoma origini dalla degenerazione maligna di un tumore benigno della cartilagine (condroma). Esistono diverse modalità per classificare il condrosarcoma, ma in genere le diverse tipologie del tumore della cartilagine prendono il nome dal tipo di cellule che lo compongono e dall'aspetto che il tumore assume agli esami strumentali:

- condrosarcoma convenzionale: il più comune (circa 90% dei casi);
- dedifferenziato: circa il 10%;
- mesenchimale: raro, biologicamente molto aggressivo;
- a cellule chiare: raro, prende origine da cellule immature della cartilagine.

È anche possibile individuare diverse tipologie di condrosarcoma in base al grado di differenziazione delle cellule tumorali, parametro che generalmente indica l'aggressività biologica della malattia:

- grado I (basso grado);
- grado II (grado intermedio);
- grado III (alto grado).

Il condrosarcoma si manifesta come una massa di consistenza dura a margini irregolari, a crescita lenta. Il dolore è il sintomo più comune di questa neoplasia, ma si presenta spesso nelle fasi più avanzate. La presenza del condrosarcoma può rendere più fragile l'area di parete interessata, aumentando di conseguenza il rischio di fratture e di emorragia anche in seguito a traumi lievi. Con l'accrescimento la neoplasia può infiltrare le strutture intratoraciche adiacenti quali il timo, il pericardio e il polmone.

La prima fase diagnostica è radiologica mediante esecuzione di una radiografia della zona interessata; tale esame radiologico può mettere in luce la presenza di una neoformazione sospetta. TC, RM e scintigrafia ossea sono utili per una diagnosi più precisa e per valutare l'eventuale diffusione della malattia agli organi mediastinici o intratoracici (Fig. 60.12). Tuttavia, solo la biopsia garantisce una diagnosi di certezza.



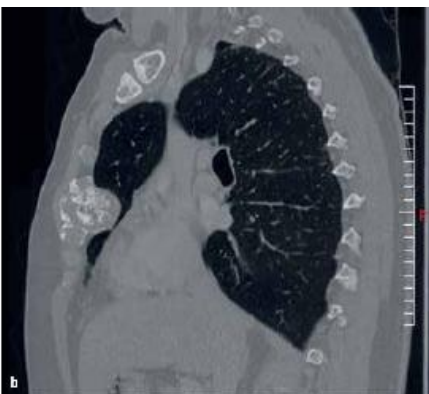
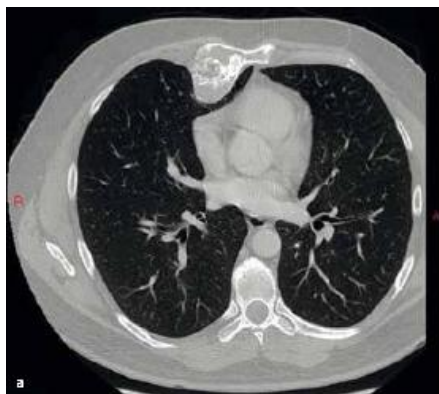


**Fig. 60.12.** TC torace di condrosarcoma sternale: (a) taglio assiale; (b) taglio sagittale.

L'exeresi chirurgica in caso di condrosarcoma risulta senza dubbio il trattamento di elezione; i margini di resezione devono essere ampi (3-5 cm), qualunque sia la sede della neoplasia. Tra le altre opzioni terapeutiche, chemioterapia e radioterapia hanno un ruolo per lo più palliativo, per ridurre cioè i sintomi della malattia, essendo caratteristicamente queste neoplasie chemio- e radio-resistenti.

La sopravvivenza a 10 anni dopo intervento chirurgico resettivo è variabile dal 40% al 95%. Importanti fattori prognostici sono il grado di differenziazione istologica (la sopravvivenza è migliore nei pazienti con condrosarcoma a basso grado rispetto a quelli con tumore ad alto grado) e l'estensione della resezione chirurgica (la sopravvivenza è migliore nei pazienti sottoposti a exeresi ampia, con margini istologicamente liberi).

## Tumori di Ewing

Rappresentano il 12-15% di tutte le neoplasie maligne della parete toracica. I tumori della famiglia di Ewing comprendono il sarcoma di Ewing (il più frequente), il tumore di Askin (forma particolarmente aggressiva) e i tumori primitivi neuroectodermici. I tumori di Ewing originano da cellule neuroectodermiche che si trovano nella cavità midollare delle metafisi delle ossa lunghe e delle ossa piatte. Colpiscono prevalentemente i maschi con un rapporto M:F di 2:1, e l'età pediatrica (il 75% dei pazienti è di età inferiore ai 18 anni). La neoplasia è quasi sempre sintomatica, manifestandosi come una tumefazione dolente a rapido accrescimento, accompagnata da febbre, malessere generale, anemia, leucocitosi e incremento della velocità di eritrosedimentazione (VES). L'iter diagnostico si avvale di esami di imaging per ottenere immagini delle ossa e dei tessuti molli potenzialmente interessati dalla malattia. Può quindi essere utile

eseguire una radiografia che presenterà l'immagine caratteristica a "bulbo di cipolla", dovuta a neoformazione reattiva di osso a strati concentrici intorno al tumore. La RM o la TC devono essere eseguite in seguito per definire meglio la massa e i suoi rapporti con le strutture circostanti. La scintigrafia ossea e la tomografia a emissione di positroni associata alla TC (PET-TC) sono utili per valutare l'eventuale diffusione metastatica a distanza del tumore. Alla diagnosi circa il 20-25% dei pazienti presenta già metastasi a distanza, localizzate più frequentemente a polmone e altri distretti scheletrici, condizionandone la prognosi in modo sfavorevole. Microscopicamente il tumore è costituito da una distesa di piccole cellule rotondeggianti e uniformi, spesso in mitosi, che rendono difficile la diagnosi differenziale con il linfoma e il neuroblastoma.

La terapia del tumore di Ewing è multidisciplinare. Il ruolo del chirurgo è innanzitutto quello di fornire materiale biotico adeguato per la definizione diagnostica anatomico-patologica, tramite una biopsia diretta della neoformazione. L'intervento chirurgico resettivo è indicato *d'emblée* se non sono presenti metastasi o, in associazione a chemioterapia e radioterapia, per il trattamento della malattia in fase avanzata. La sopravvivenza a 5 anni è del 40-70% dopo trattamento multimodale.

## **Osteosarcoma**

È un tumore osseo maligno che si manifesta più frequentemente nel sesso maschile, durante l'adolescenza o in giovani adulti. Rappresenta solo il 6-10% delle neoplasie maligne della parete toracica. Sono riportati anche casi dopo prolungata esposizione a radiazioni ionizzanti a carico della parete toracica, come dopo radioterapia per tumore della mammella.

Il tumore si presenta come una massa di consistenza aumentata (duro-ligneo), a rapida crescita, associata a dolore di vario grado a seconda della dimensione e dello stadio della malattia. In alcuni casi, il tumore rende fragile l'osso e causa fratture patologiche. Tipicamente, il livello della fosfatasi alcalina sierica è elevato. Per la diagnosi, il primo esame è l'esecuzione di una radiografia della regione interessata dalla neoformazione. Per un miglior studio morfologico sono impiegate TC e RM e, successivamente, scintigrafia ossea o PET-TC. Questi ultimi due esami contribuiscono a definire con migliore precisione la sede di origine della lesione e a identificare la presenza di eventuali metastasi a distanza. La biopsia ossea è tuttavia l'unico esame che consente di effettuare una diagnosi di certezza della neoplasia. Dal punto di vista anatomico-patologico, la componente predominante può essere quella ossea, quella cartilaginea o quella fibrosa. Circa un terzo dei pazienti presenta metastasi a distanza già al momento della diagnosi e il 50% le svilupperà durante il corso della malattia.

La terapia dell'osteosarcoma è la resezione chirurgica ampiamente estesa alle strutture ossee e muscolari adiacenti. A essa si possono associare chemioterapia e radioterapia, singolarmente o associate come terapia multimodale. La prognosi è generalmente infausta: infatti la sopravvivenza globale a 5 anni è solo del 15%.

## **Sarcomi dei tessuti molli**

Si tratta di tumori relativamente rari, che traggono origine dalle diverse componenti dei tessuti molli (tessuto muscolare, connettivo, adiposo, legamenti, nervi, vasi sanguigni o linfatici). Colpisce maggiormente il sesso maschile (rapporto M:F di 2:1) in età adulta, a eccezione del rabdomiosarcoma che si manifesta più frequentemente in pazienti in età pediatrica o comunque con età inferiore a 45 anni.

Il quadro microscopico è variabile a seconda dell'istotipo cellulare da cui il tumore origina:

- tumore a differenziazione adiposa: liposarcoma;
- tumore a differenziazione muscolare liscia: leiomioma;
- tumore a differenziazione muscolare striata: rabdomiosarcoma;
- tumore a differenziazione delle guaine nervose: schwannoma maligno;
- tumore a differenziazione nervosa: neurofibrosarcoma;
- tumore a differenziazione della parete dei vasi: emangiosarcoma, linfangiosarcoma o emangioendotelioma.

Tali neoplasie si manifestano generalmente come masse a lento accrescimento, a eccezione del rabdomiosarcoma che cresce rapidamente, e diventano assai voluminose poiché rimangono spesso asintomatiche. L'evoluzione è strettamente correlata al grado istologico e alla differenziazione del tumore. Quest'ultimo, in particolare, rappresenta un fattore prognostico importante dal momento che i sarcomi indifferenziati mostrano una più spiccata tendenza alla recidiva locale e alla metastatizzazione rispetto ai tumori ben differenziati (Fig. 60.13). Ciò si riflette in una peggiore sopravvivenza dei pazienti con tumori indifferenziati (30-40% a 10 anni) rispetto a quelli con tumori ben differenziati (80-90% a 10 anni) anche dopo resezione chirurgica.



**Fig. 60.13.** Voluminoso liposarcoma indifferenziato recidivo della regione scapolare destra.

In genere il sarcoma dei tessuti molli della parete toracica viene diagnosticato con ecografia, TC e/o RM.

Ecografia e TC consentono anche di effettuare delle biopsie mirate. Le radiografie classiche sono in genere poco utili, tranne che per le forme polmonari. La PET-TC viene invece impiegata soprattutto per identificare eventuali metastasi a distanza. In generale, il riscontro di una tumefazione dei tessuti molli delle dimensioni di almeno 5 cm, localizzata in sede intramuscolare, deve fare sospettare la diagnosi di sarcoma dei tessuti molli.

L'approccio terapeutico di scelta è l'exeresi chirurgica, che deve garantire

l'asportazione in toto della massa tumorale, garantendo dei margini di sicurezza, al fine di ridurre il rischio di recidiva locale e a distanza (Fig. 60.14). La chemioterapia e la radioterapia possono essere utili al fine di ridurre il rischio di recidiva locale o di metastasi a distanza.

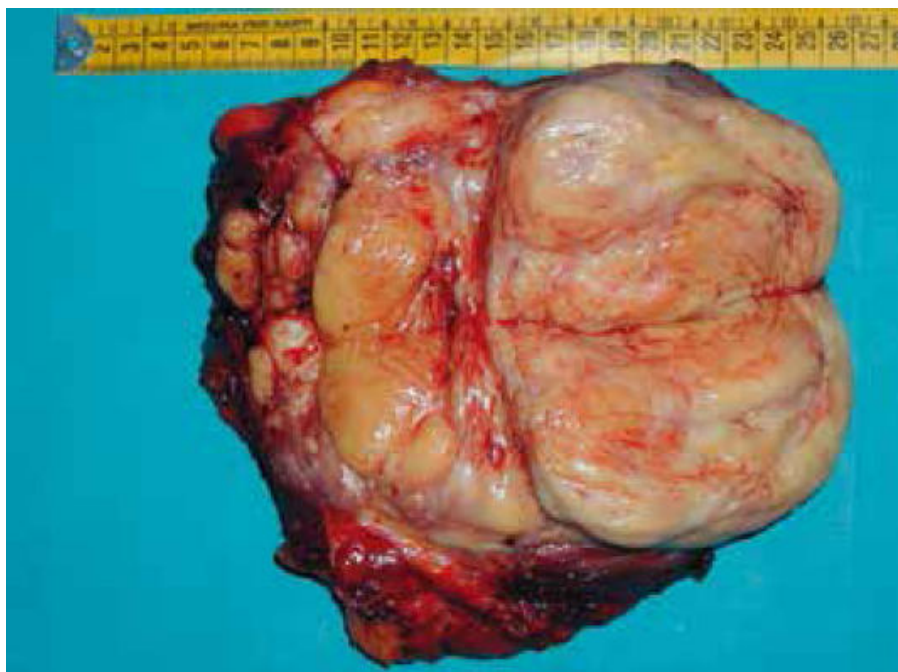


**Fig. 60.14.** Voluminoso liposarcoma indifferenziato recidivo della regione scapolare destra dopo asportazione chirurgica. Neoformazione a margini mal definiti, di consistenza dura, del diametro di 20 cm.

### **Istiocitoma fibroso maligno**

L'istiocitoma fibroso maligno, o *sarcoma polimorfo*, è una forma di sarcoma delle parti molli di cui costituisce il 10-30%; origina dalle fasce profonde, dai muscoli striati e raramente dall'osso. Colpisce più spesso il sesso maschile nell'età adulta, prevalentemente nella quinta-sesta decade. Il tumore contiene cellule a differenziazione fibroblastica e istiocitaria in proporzioni variabili e ne sono stati descritti cinque sottotipi istologici:

- storiforme pleomorfo (più comune);
- mixoide;
- a cellule giganti;
- infiammatorio;
- angiomatoide.

In genere si presenta come una tumefazione in graduale accrescimento, pur rimanendo a lungo asintomatica; solo

tardivamente compare dolore locale. La diagnosi è effettuata mediante esame clinico e mediante l'ausilio di indagini radiologiche quali: ecografia, TC del torace, RM. La TC può evidenziare una lesione espansiva o infiltrante, con disomogenea presa di contrasto; si localizza nel ventre muscolare e ha la tendenza all'invasione della fascia e delle strutture adiacenti. La natura istologica del tumore deve essere sempre confermata con biopsia con ago tranciante o con biopsia chirurgica. La storia naturale di questa neoplasia è generalmente caratterizzata da una rapida e aggressiva crescita locale; inoltre, nel 30-50% dei pazienti si assiste alla comparsa di metastasi, che si localizzano soprattutto a livello polmonare. La prognosi generalmente infausta di questa neoplasia è correlata significativamente con le grandi dimensioni ( $> 5$  cm) e con la localizzazione sottofasciale.

La terapia è chirurgica e consiste nell'asportazione in blocco della neoplasia con margine di sicurezza di 5 cm, per essere oncologicamente radicale. Sono frequenti le recidive locali qualora la resezione chirurgica non abbia rispettato questi principi. Il trattamento chirurgico può essere integrato con la radioterapia e, negli attuali protocolli, anche con la chemioterapia.

## **Tumori secondari o metastatici**

---

La parete toracica è spesso sede di tumori metastatici, che originano da neoplasie di organi extratoracici (prostata, rene, tiroide, mieloma multiplo) o derivanti dall'infiltrazione da parte di neoplasie del torace (polmone, pleura, mammella). Relativamente frequente è l'invasione per contiguità da parte delle neoplasie polmonari primitive. Un caso meritevole di menzione è il tumore di Pancoast, neoplasia maligna dell'apice polmonare che tipicamente infiltra le prime coste, la catena simpatica (determinando la sindrome di Bernard-Horner caratterizzata da enoftalmo, miosi, ptosi palpebrale e anidrosi dell'emifaccia) e la prima radice del plesso brachiale, causando parestesie e dolori al braccio lungo il territorio del nervo ulnare. Anche i tumori della mammella possono infiltrare la parete toracica per contiguità o per continuità.

La terapia delle metastasi è fondamentalmente palliativa, cioè volta al trattamento del sintomo principale che è il dolore; radioterapia, chemioterapia, terapia ormonale e terapia antalgica sono impiegate in associazione a tale scopo. Un caso a parte è rappresentato dall'infiltrazione per contiguità del tumore polmonare o dalla recidiva locale del tumore della mammella, per cui l'intervento chirurgico resettivo può offrire un beneficio anche in termini di sopravvivenza.

## **Terapia**

La chirurgia ha un duplice ruolo nei tumori della parete toracica poiché è utilizzata sia nella fase diagnostica sia nel trattamento (cfr. Fig. 60.8). La diagnosi istologica di certezza può essere ottenuta tramite agobiopsia, ma è preferibile la biopsia chirurgica incisionale o escissionale in quanto fornisce un campione più idoneo. L'asportazione chirurgica dei *tumori benigni* è indicata quando essi sono particolarmente voluminosi, antiestetici, sintomatici o per escludere con certezza la natura maligna della lesione. Nei *tumori maligni* l'intervento chirurgico è indicato: (1) con intento curativo nei pazienti affetti da neoplasia primitiva della parete toracica e idonei a intervento chirurgico; (2) con lo scopo di migliorare la sopravvivenza nei pazienti con infiltrazione metastatica o recidiva locale del tumore del polmone e della mammella; (3) con intento palliativo nei casi non responsivi al trattamento chemio- o radioterapico in presenza di dolore incontrollato, infezioni e ulcerazioni locali. Mentre i pazienti con osteosarcoma e sarcoma di Ewing si giovano di trattamenti multimodali (chemioterapia di induzione, chirurgia e radioterapia postoperatoria), neoplasie quali l'istiocitoma fibroso, il liposarcoma, il neurofibrosarcoma e il condrosarcoma devono essere asportati chirurgicamente con ampi margini di resezione poiché non sono generalmente né radio- né chemiosensibili. L'asportazione chirurgica dei tumori maligni deve essere sempre ampia, facendo cadere il margine di resezione a distanza di 5 cm dalla lesione e asportando tutte le strutture potenzialmente infiltrate. La fase ricostruttiva successiva può richiedere la mobilizzazione e la trasposizione di lembi muscolari adiacenti o liberi, oppure dell'omento. Quando il difetto di parete toracica supera il diametro di 10 cm, vengono impiegati anche materiali protesici artificiali (poli-tetra-fluoro-etilene, o PTFE, rete di polipropilene, protesi "a scudo" in cemento plastico), unitamente a lembi muscolari toracici e addominali che permettono il consolidamento e la stabilizzazione della parete stessa. La scelta chirurgica di effettuare o meno la ricostruzione è influenzata dalle dimensioni e dalla sede del difetto di parete. Tra le opzioni protesiche disponibili per la ricostruzione, deve essere menzionata la stabilizzazione costale con barre in titanio associata eventualmente a protesi in PTFE. Infine, un'ulteriore opzione che si è resa recentemente disponibile è il trapianto di osso prelevato da cadavere, soprattutto per la ricostruzione dello sterno.

## Lettere suggerite

- Akiba T, Marushima H, Nogi H et al. Chest wall reconstruction using Gore-Tex(R) dual mesh. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2012;18(2):166-9.
- Berthet JP, Canaud L, D'Annunzio T et al. Titanium plates and Dualmesh: a modern combination for reconstructing very large chest wall defects. *Ann Thorac Surg* 2011;91(6):1709-16.
- Brochhausen C, Turial S, Müller FK et al. Pectus excavatum: history, hypotheses and treatment options. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;14(6):801-6.
- Chapelier AR, Missana MC, Couturaud B et al. Sternal resection and reconstruction for primary malignant tumors. *Ann Thorac Surg* 2004;77(3):1001-6.
- David EA, Marshall MB. Review of chest wall tumors: a diagnostic, therapeutic, and reconstructive challenge. *Semin Plast Surg* 2011;25(1):16-24.
- de Oliveira Carvalho PE, da Silva MV, Rodrigues OR et al. Surgical interventions for treating pectus excavatum. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD008889. doi: 10.1002/14651858.CD008889.pub2
- Fokin AA, Steuerwald NM, Ahrens WA et al. Anatomical, histologic, and genetic characteristics of congenital chest wall deformities. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009;21(1):44-57.
- Girotti P, Leo F, Bravi F et al. The "riblike" technique for surgical treatment of

- sternal tumors: lessons learned from 101 consecutive cases. *Ann Thorac Surg* 2011;92(4):1208-15.
- Haller JA Jr, Colombani PM, Humphries CT et al. Chest wall constriction after too extensive and too early operations for pectus excavatum. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1618-25.
- Jeung MY, Gangi A, Gasser B et al. Imaging of chest wall disorders. *Radiographics* 1999;19(3):617-37.
- Kelly RE Jr. Pectus excavatum: historical background, clinical picture, preoperative evaluation and criteria for operation. *Semin Pediatr Surg* 2008;17(3):181-93.
- Kim JY, Hofstetter WL. Tumors of the mediastinum and chest wall. *Surg Clin North Am* 2010;90(5):1019-40.
- Kotzot D, Schwabegger AH. Etiology of chest wall deformities. A genetic review for the treating physician. *J Pediatr Surg* 2009;44(10):2004-11.
- La Quaglia MP. Chest wall tumors in childhood and adolescence. *Semin Pediatr Surg* 2008;17(3):173-80.
- Maagaard M, Tang M, Ringgaard S et al. Normalized cardiopulmonary exercise function in patients with pectus excavatum three years after operation. *Ann Thorac Surg* 2013;96:272-8.
- Malek MH, Berger DE, Housh TJ et al. Cardiovascular function following surgical repair of pectus excavatum: a metaanalysis. *Chest* 2006;130:506-16.
- Mátrai Z, Tóth L, Szentirmay Z et al. Sporadic desmoid tumors of the chest: long-term follow-up of 28 multimodally treated patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40(5):1170-6.
- Nam SJ, Kim S, Lim BJ et al. Imaging of primary chest wall tumors with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2011;31(3):749-70.
- Nasr A, Fecteau A, Wales PW. Comparison of the Nuss and the Ravitch procedure for pectus excavatum repair: a meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2010;45:880-6.
- Netscher DT, Izaddoost S, Sandvall B. Complications, pitfalls, and outcomes after chest wall reconstruction. *Semin Plast Surg* 2011;25(1):86-97.
- Nuss D, Kelly RE Jr. Indications and technique of Nuss procedure for pectus excavatum. *Thorac Surg Clin* 2010;20(4):583-97.
- Obermeyer RJ, Goretsky MJ. Chest wall deformities in pediatric surgery. *Surg Clin North Am* 2012;92(3):669-84.
- Phillips JD, van Aalst JA. Jeune's syndrome (asphyxiating thoracic dystrophy): congenital and acquired. *Semin Pediatr Surg* 2008;17(3):167-72.
- Robicsek F, Watts LT. Pectus carinatum. *Thorac Surg Clin* 2010;20(4):563-74.
- Shah AA, D'Amico TA. Primary chest wall tumors. *J Am Coll Surg* 2010;210(3):360-6.
- Smith SE, Keshavjee S. Primary chest wall tumors. *Thorac Surg Clin* 2010;20(4):495-507.
- Tateishi U, Gladish GW, Kusumoto M et al. Chest wall tumors: radiologic findings and pathologic correlation: part 2. Malignant tumors. *Radiographics* 2003;23(6):1491-508.
- Torre M, Rapuzzi G, Carlucci M et al. Phenotypic spectrum and management of sternal cleft: literature review and presentation of a new series. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(1):4-9.
- Tukiainen E. Chest wall reconstruction after oncological resections. *Scand J Surg* 2013;102(1):9-13.
- van Geel AN, Wouters MW, Lans TE et al. Chest wall resection for adult soft tissue sarcomas and chondrosarcomas: analysis of prognostic factors. *World J Surg* 2011;35(1):63-9.



# Patologia della trachea e dei bronchi

N. Rotolo, A. Imperatori, M. Cattoni

Le malattie della trachea di interesse chirurgico sono di non comune riscontro, ma di rilevanza clinica notevole, poiché responsabili della compromissione della funzionalità respiratoria. Generalmente associate a sintomi respiratori quali dispnea, sono spesso misconosciute poiché la loro sintomatologia può essere erroneamente attribuita, almeno nella fase iniziale, ad altre patologie, come per esempio l'asma bronchiale, con conseguente ritardo diagnostico. Pertanto, la conoscenza delle patologie della trachea e dei grossi bronchi aiuta nel formulare una diagnosi appropriata al fine di intraprendere tempestivamente un trattamento adeguato.

In questo capitolo tratteremo le patologie a carico della trachea e dei bronchi principali, poiché quelle a carico dei bronchi lobari saranno trattate nelle patologie del polmone, di cui rappresentano un'entità anatomica.

### Cenni di anatomia

La trachea fa seguito alla laringe (cartilagine cricoide) e si estende fino all'altezza della quarta vertebra toracica, dove si biforca nei bronchi principali destro e sinistro. È un condotto rigido e la sua rigidità è dovuta alla presenza, sulle pareti anteriore e laterale, di un'impalcatura di anelli cartilaginei (da 15 a 20) tenuti tra loro da legamenti anulari. Gli anelli cartilaginei ricoprono i due terzi della circonferenza tracheale e sono incompleti nella parte posteriore (hanno una forma a "C"), dove si distende la *pars membranacea* che non è rigida, poiché costituita unicamente da fibre muscolari lisce. La trachea si estende per circa 11-13 cm, dalla cartilagine cricoide alla

carena e ha un diametro variabile dai 18 ai 22 mm. Ha andamento antero-posteriore, nel suo decorso dall'alto verso il basso. Ha rapporti con l'esofago posteriormente, con l'istmo tiroideo anteriormente e i lobi tiroidei lateralmente, con le vene tiroidee inferiori. Nel solco tra trachea ed esofago decorrono i nervi laringei ricorrenti (nel suo segmento cervicale). Inoltre, la trachea toracica ha rapporti con i grossi vasi: vena cava superiore (antero-laterale destra); aorta ascendente e arco dell'aorta (antero-laterale sinistra); vena anonima sinistra (anteriormente); arteria anonima (anteriormente) e arteria succlavia sinistra (parete laterale sinistra). La vascolarizzazione arteriosa è assicurata prevalentemente dai rami dell'arteria tiroidea inferiore (che origina dall'arteria succlavia), nonché da rami delle arterie bronchiali (che originano direttamente dall'aorta discendente) e da rami provenienti dalla succlavia, dall'arteria intercostale suprema e arteria toracica interna; la parte posteriore della trachea è vascolarizzata da piccoli rami arteriosi di pertinenza esofagea; tali rami arteriosi, postero-lateralmente alla trachea, danno vita a una fitta rete di anastomosi con vasi a decorso longitudinale e trasversale (questi ultimi irrorano la superficie anteriore della trachea). Il sistema venoso, attraverso la vena cervicale discendente drena nella vena giugulare interna e quindi nella vena cava superiore (Fig. 61.1).

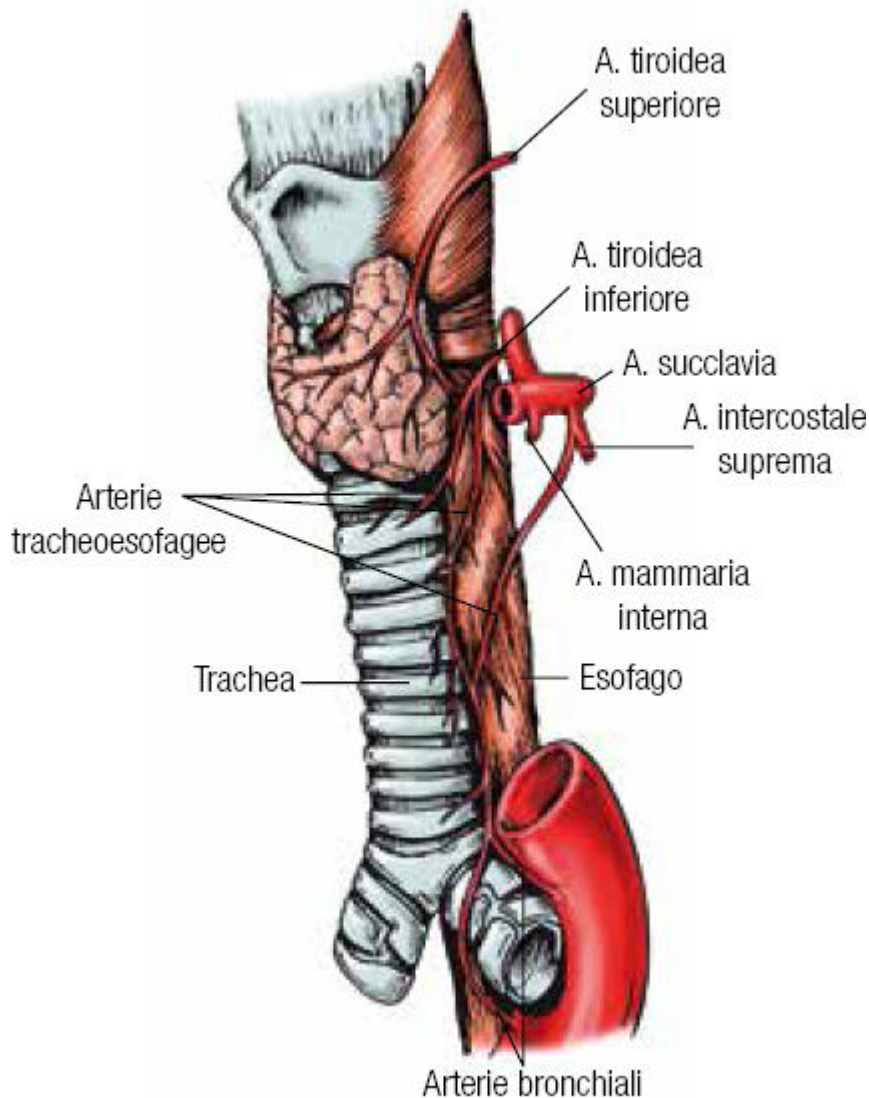


**Fig. 61.1.** Anatomia, rapporti e vascolarizzazione della trachea.

## Traumi della trachea

Le lesioni tracheali post-traumatiche sono trattate nel [Capitolo 40](#) dedicato ai traumi del torace.

## Malformazioni tracheali

Le malformazioni tracheali rappresentano un insieme di patologie

rare, *congenite o acquisite*; le congenite spesso sono associate ad anomalie malformative interessanti altri organi e apparati (cardiocircolatorio, gastroenterico, genitourinario). Le principali malformazioni tracheali sono di seguito elencate.

■ **Agenesia della trachea:** consiste nel mancato sviluppo della trachea, con conseguente assenza di comunicazione tra laringe e alveoli polmonari. L'agenesia della trachea può essere totale o parziale. Se parziale può coesistere una fistola esofago-bronchiale o esofago-tracheale. Tale malformazione, rarissima, è incompatibile con la vita.

■ **Diaframmi a membrana della trachea:** sono setti fibrosi che, sviluppatisi all'interno del lume tracheale, determinano stenosi di grado variabile. La sintomatologia è in relazione al grado di stenosi e si caratterizza per la presenza di dispnea, stridore bifasico (ossia che si rileva sia in inspirazione sia in espirazione) e respiro affannoso e sibilante. Nel sospetto di tale malformazione, la diagnosi si ottiene mediante fibrotracheobroncoscopia.

La terapia è endoscopica (in tracheoscopia flessibile o rigida) e consiste nell'asportazione o nella divulsione meccanica di tali membrane.

■ **Diverticolo tracheale:** è un'estroflessione della parete tracheale, di dimensioni variabili, repleta di aria e talora di muco; esso è rivestito, all'interno, da normale epitelio mucociliare. Può essere *congenito* o *acquisito*. Quello *congenito* è di piccole dimensioni, presenta un orifizio stretto e la sua parete ha la stessa struttura di quella delle vie aeree. È localizzato più frequentemente a livello della parete laterale destra della trachea, 4-5 cm al di sotto delle corde vocali o in regione precarenale, e può essere associato alla presenza di anomalie malformative del tratto digestivo superiore quali la fistola tracheoesofagea. Esso si ritiene essere il risultato dell'aborto di un'iniziale divisione anomala delle vie aeree o di un difetto di sviluppo dello scheletro cartilagineo o della *pars membranacea* (Fig. 61.2).

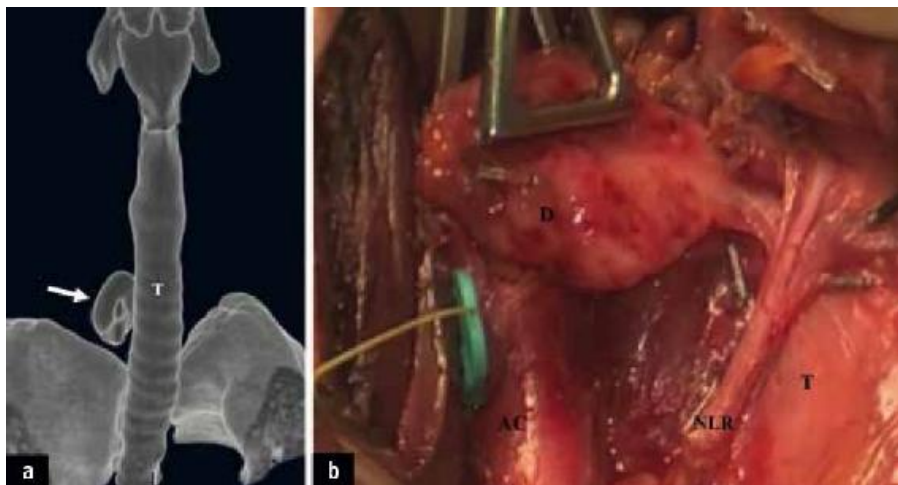


**Fig. 61.2.** Diverticolo tracheale congenito. (a) TC torace in ricostruzione tridimensionale che mostra l'origine del diverticolo tracheale (freccia), con colletto stretto, dalla parete postero-laterale destra della trachea (T); (b) immagine intraoperatoria in cui sono visibili il diverticolo (D), la trachea (T), il nervo laringeo ricorrente (NLR) e l'arteria carotide (AC).

Il diverticolo tracheale *acquisito* ha solitamente dimensioni maggiori, con un orifizio ampio e la sua parete è costituita unicamente da mucosa respiratoria e sottomucosa, in assenza di muscolatura liscia o tessuto cartilagineo. Può svilupparsi a qualsiasi livello della trachea ed è il risultato dell'erniazione della parete tracheale nelle aree di minor resistenza, dovuta a un prolungato incremento pressorio intraluminale come accade in patologie associate a tosse cronica (per es. la bronchite cronica ostruttiva). Il diverticolo tracheale acquisito viene generalmente identificato con il termine di **tracheocele** (**broncocele** se a localizzazione bronchiale) (Fig. 61.3).

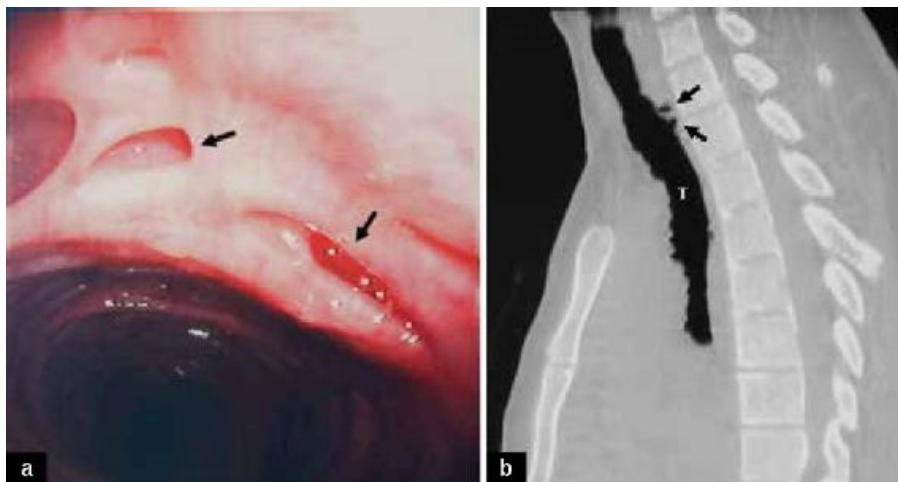


**Fig. 61.3.** Diverticoli tracheali acquisiti o tracheoceli. (a) Immagine tracheoscopica degli orifizi di tracheoceli (frecche); (b) immagine di TC torace (sezione sagittale) dei due tracheoceli (frecche) (T trachea); nei tracheoceli si osservi l'orifizio di dimensioni più ampie a differenza di quello del diverticolo tracheale congenito.

Il diverticolo tracheale sia congenito sia acquisito è generalmente asintomatico, soprattutto quando di piccole dimensioni, e la sua diagnosi è spesso incidentale. Qualora di dimensioni maggiori può essere correlato a sintomi quali disфонia (per compressione sul nervo laringeo ricorrente) e tracheobronchiti ricorrenti, dovute, queste ultime, al ristagno di secrezioni. Rara è la sua perforazione.

La diagnosi è radiologica mediante esecuzione di una tomografia computerizzata (TC) del torace, che mostra la presenza di una raccolta di aria in regione paratracheale, in comunicazione con il lume tracheale. Al suo interno può essere presente un livello idroaereo qualora vi fosse ritenzione di muco.

La fibrotracheobroncoscopia, nonostante sia mandataria, non sempre è in grado di porre in evidenza l'orifizio del diverticolo, soprattutto se di piccole dimensioni.

La terapia è chirurgica e consiste nella resezione del diverticolo qualora sintomatico o di grosse dimensioni ([Fig. 61.2](#)).

■ **Stenosi congenite della trachea:** consistono in una riduzione del diametro del lume tracheale dovuta alla fusione degli anelli cartilaginei posteriormente. Sono di raro riscontro e possono essere associate ad anomalie bronchiali, vascolari e del tratto digestivo superiore.

I sintomi compaiono nel 50% dei casi entro il primo mese di vita. Caratteristici sono lo stridore bifasico, il respiro affannoso e sibilante e la dispnea con una prolungata fase espiratoria. La gravità di tali sintomi è legata alla lunghezza e soprattutto al grado della stenosi. La procedura diagnostica di scelta nel sospetto di stenosi tracheali congenite è la fibrotracheobroncoscopia.

La terapia consiste nella resezione-anastomosi del tratto tracheale coinvolto, che deve essere eseguita qualora si sia già ottenuto il completo sviluppo della trachea. Nel frattempo, si può ricorrere alla dilatazione endoscopica del tratto stenotico mediante l'ausilio di palloni dilatatori (cfr. paragrafo "[Tracheobroncoscopia interventistica](#)").

■ **Fistole tracheali:** sono una soluzione di continuo a tutto spessore della parete tracheale, che pone in comunicazione il lume tracheale con il mediastino.

Le principali cause di fistola tracheale sono iatrogene (intubazioni

difficili, decubito di cannule o tubi tracheali), traumatiche e neoplastiche. Qualora la comunicazione avvenga tra il lume tracheale e il lume esofageo si parlerà di **fistola tracheoesofagea**. La fistola tracheoesofagea può essere *congenita* o *acquisita*:

- quella *congenita* è solitamente associata all'*atresia esofagea* e si manifesta sin dalla nascita (alla prima poppata) con tosse persistente, rigurgito e cianosi, associati a frequenti episodi di polmonite *ab ingestis*;
- quella *acquisita* è dovuta prevalentemente a neoplasie esofagee che infiltrano la trachea creando una comunicazione diretta tra i due organi. Anche in tal caso il sintomo principale è la tosse dovuta al passaggio di saliva e/o di cibo nell'albero tracheo-bronchiale e può complicarsi con la polmonite *ab ingestis*. L'iter diagnostico nel sospetto di fistola tracheoesofagea prevede: l'esofagografia con mezzo di contrasto idrosolubile, l'esofagoscopia e la fibrotracheobroncoscopia. Le fistole tracheoesofagee solitamente sono ben tollerate, ma frequentemente si associano a complicanze di tipo infettivo polmonare (polmoniti, talora a evoluzione suppurativa).

La terapia si avvale di diverse metodiche sia chirurgiche sia endoscopiche e la scelta talora è alquanto difficile; le modalità di trattamento devono necessariamente tenere conto dell'eziologia (e quindi della prognosi, come per esempio le fistole di natura neoplastica), della sede della lesione, nonché delle condizioni locali del tessuto esofageo/tracheale e delle condizioni cliniche del paziente.

La terapia può essere anche chirurgica e prevede o sutura diretta di esofago e di trachea o una sutura esofagea associata a resezione-anastomosi tracheale. In casi selezionati, trova utilità il posizionamento di un doppio stent, uno posizionato in trachea e l'altro in esofago, entrambi nella sede della fistola.

■ **Tracheomalacia:** detta anche broncomalacia o tracheobroncomalacia (a seconda del tratto tracheobronchiale interessato), consiste nell'indebolimento della parete tracheale che perde la propria rigidità per scarso sviluppo (durante la fase embriogenica) o per degenerazione degli anelli cartilaginei che, in una trachea normale, conferiscono rigidità alla trachea. Tali alterazioni strutturali della parete tracheale determinano un cedimento strutturale responsabile del collasso del lume tracheale agli atti del respiro. Può essere classificata in *congenita (tracheomalacia primaria)* o *acquisita (tracheomalacia secondaria)*:

- la *tracheomalacia primaria*, verificandosi in 1 su 2000 bambini circa, costituisce l'anomalia tracheale congenita di più frequente riscontro ed è dovuta a un incompleto sviluppo dello scheletro cartilagineo della trachea durante l'embriogenesi;
- la *tracheomalacia secondaria* è il risultato invece della

degenerazione o necrosi della cartilagine degli anelli tracheali conseguente a lesioni mucose determinate, per esempio, dall'intubazione prolungata con pressione di ventilazione positiva, dalla tracheostomia, dalle malattie respiratorie croniche come la bronchite o la silicosi, dai traumi, dalla persistente compressione ab estrinseco (da gozzo tiroideo, da neoplasia o da aneurismi vascolari), dalle infezioni respiratorie ricorrenti e dall'inalazione di sostanze tossiche.

Indipendentemente dalla causa che lo determina, l'indebolimento della parete tracheale comporta, durante gli atti respiratori o il colpo di tosse, un "appiattimento" del lume tracheale in cui la *pars membranacea* collassa sulla *pars cartilaginea*, che tende ad allargarsi (per allargamento degli spazi intercartilaginei che diventano cedevoli), mentre il lume tracheale si riduce a una fessura a semiluna. Più raramente l'appiattimento avviene in senso latero-laterale con acquisizione della forma a *fodero di sciabola* della trachea. Affinché la riduzione del calibro del lume tracheale possa essere significativa da un punto di vista aerodinamico e quindi sintomatica, deve essere maggiore del 60%.

La sintomatologia è caratterizzata da respiro corto, dispnea, tosse, episodi di apnea e di cianosi (esacerbati questi ultimi, durante i colpi di tosse). A questi, possono associarsi sintomi legati a polmoniti ostruttive dovute all'incapacità di espellere le secrezioni, per tosse inefficace.

La diagnosi è endoscopica, in particolar modo, durante la fibrobroncoscopia si osserva un tipico "sbandieramento" della *pars membranacea* in una trachea che appare appiattita.

La terapia è riservata unicamente ai casi sintomatici e prevede inizialmente la cura della causa che ha determinato la tracheomalacia (per es. l'introduzione di broncodilatatori qualora la causa sia la bronchite cronica ostruttiva). Vi è indicazione, in seconda istanza, al posizionamento in trachea di uno stent tracheale retto o tracheo-bronchiale in silicone a "Y" o di stent in silicone a "T" di Montgomery se il paziente necessita di una tracheostomia (Fig. 61.4). Qualora i sintomi peggiorassero, vi è indicazione a intervento chirurgico di tracheoplastica mediante il posizionamento di anelli a forma di "C" in titanio, suturati, a mo' di anello cartilagineo, sulla superficie antero-laterale della trachea, allo scopo di rinforzare le pareti tracheali.



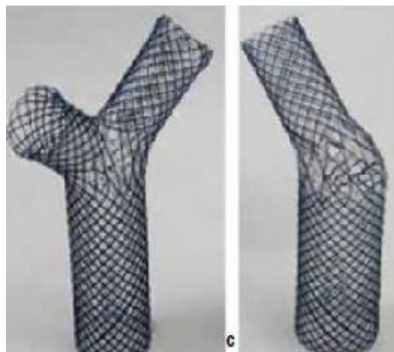
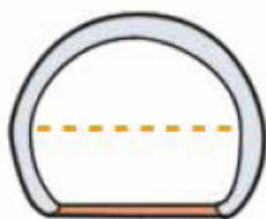


**Fig. 61.4.** Tipologie di stent in silicone (a) e autoespansibile (b) collocati in trachea per patologia stenosante; (c) tipologia di stent tracheobronchiale autoespansibile metallico, rivestito in silicone a “Y” e a “J” per la terapia di stenosi interessanti la biforcazione carenale; (d) tipologie di stent in silicone a “T” di Montgomery, biforcuto tracheobronchiale a “Y” e retto.

## Stenosi tracheobronchiali

Il diametro della trachea di un adulto varia mediamente tra i 16 e i 20 mm. Per stenosi tracheale si intende la riduzione progressiva del diametro della trachea; tale quadro subostruttivo/ostruttivo darà luogo a una sintomatologia dispnoica tanto più severa quanto più ridotto è il calibro della trachea stessa (Fig. 61.5).



Dispnea da sforzo



Dispnea a riposo



Insufficienza respiratoria

**Fig. 61.5.** Fisiopatologia delle stenosi tracheali: la progressiva riduzione di diametro della trachea dai valori normali (16-20 mm) porta a un livello crescente di dispnea dapprima sotto sforzo (diametro fino a 8 mm), successivamente anche a riposo (diametro inferiore a 8 mm), fino all'insufficienza respiratoria di grado severo (stenosi inferiore a 4 mm).

Esse sono genericamente distinte in **stenosi neoplastiche** (meno frequenti) (cfr. paragrafi “[Tumori primitivi della trachea](#)” e “[Tumori secondari della trachea](#)”) e **non neoplastiche** (più frequenti); sono inoltre classificate come *estrinseche*, *intrinseche* o *miste* (sussistenza di entrambe le situazioni) ([Fig. 61.6](#)).

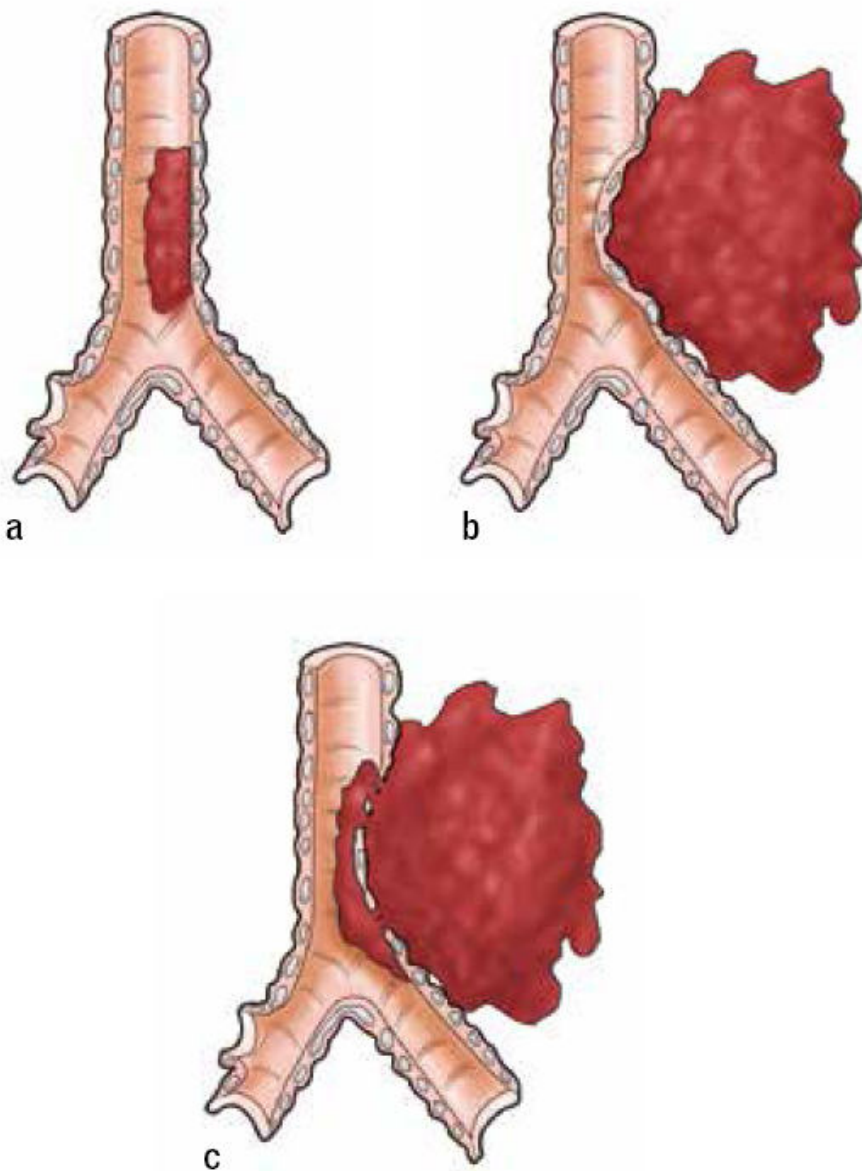


**Fig. 61.6.** Tipi di stenosi. (a) Intrinseca; (b) estrinseca; (c) mista, consistente nella combinazione delle prime due.

Le *stenosi estrinseche* sono dovute a una compressione esterna della trachea, da gozzo tiroideo, soprattutto se *plongeant* retrosternale, neoplasie della tiroide, neoplasie dell'esofago, aneurisma severo dell'aorta toracica e, raramente, da anomalie vascolari. Le *stenosi intrinseche* dovute a ostruzione interna alla trachea sono causate da

patologie neoplastiche quali neoplasie primitive (rare), sia benigne sia maligne (Fig. 61.7), e neoplasie secondarie, ovvero metastatiche da tumori insorti in altre sedi (Fig. 61.8). Altre cause di *stenosi intrinseca* sono le stenosi cicatriziali post-tracheostomia, postintubazione prolungata (Fig. 61.8b) e, raramente, dopo intervento chirurgico di resezione-anastomosi tracheale o di trapianto di polmone. Le principali cause di stenosi tracheali sono elencate nella [Tabella 61.1](#).

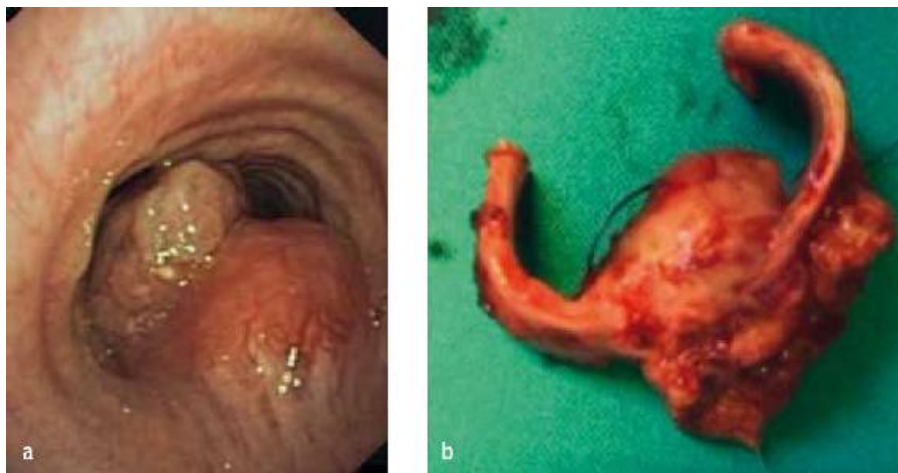


**Fig. 61.7.** Tumore primitivo della trachea. (a) Visione endoscopica di neoplasia maligna primitiva della trachea determinante stenosi di grado severo (tumore mucoepidermoide); (b) pezzo operatorio di neoplasia tracheale asportata in toto mediante intervento chirurgico di resezione-anastomosi tracheale.

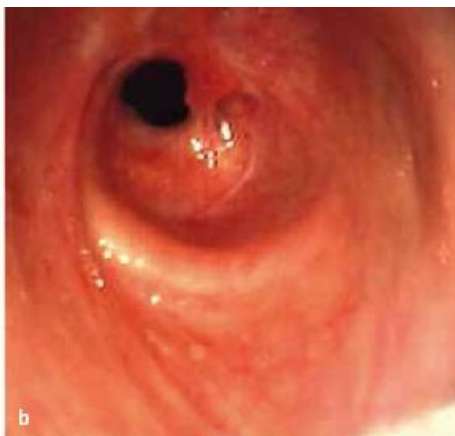


**Fig. 61.8.** Immagini tracheoendoscopiche di stenosi tracheobronchiali di varia origine: (a) da infiltrazione tracheale da cancro dell'esofago; (b) stenosi cicatriziale severa postintubazione; (c) da infiltrazione tracheale da cancro della tiroide; (d) da cancro broncogeno.

**Tab. 61.1.** Principali cause delle stenosi tracheali.

### **Stenosi neoplastiche**

Neoplasie primitive della trachea (benigne e maligne)

- Carcinoma squamoso
- Carcinoma adenoido-cistico
- Papilloma/fibroma/lipoma/condroma

Neoplasie secondarie della trachea

- Neoplasia polmonare
- Neoplasia esofagea
- Neoplasia tiroidea
- Neoplasia del laringe
- Neoplasia mammaria, renale, colo-rettale

### **Stenosi non neoplastiche**

Processo infiammatorio locale

- Tracheostomia

- Intubazione
- Trauma
- Trapianto polmonare

#### Malattie infiammatorie sistemiche

- Granulomatosi di Wegener
- Sarcoidosi
- Amiloidosi
- Policondrite ricorrente

#### Infezioni

- Tubercolosi
- Aspergilliosi

#### Stenosi dinamiche

- Malacia focale
- Tracheobroncomalacia

#### Miscellanea

- Tracheobroncopatia osteocondroplastica
- Bronchiolite
- Idiopatica

## Tumori della trachea

I tumori tracheali possono essere distinti in *tumori primitivi* (maligni o benigni) e *tumori secondari* o *metastatici*. Essi sono responsabili di stenosi tracheali di vario grado.

### Tumori primitivi

Le neoplasie tracheali primitive sono rare, rappresentando il 2% di tutti i tumori delle vie respiratorie nelle forme sia maligne sia benigne. I **tumori benigni** traggono origine da tessuto epiteliale o mesenchimale e sono più frequenti nei bambini; i **tumori maligni** sono rari, prevalentemente a carico degli adulti e traggono origine da tessuto ghiandolare, epitelio di superficie o cellule mesenchimali. I *tumori secondari* o *metastatici* originano da neoplasie maligne a carico di altri organi.

■ **Tumori benigni:** rappresentano circa l'1% di tutti i tumori della trachea e appaiono generalmente solidi, singoli con base di impianto pedunculata o ampia; essi solitamente sono a lenta crescita, asintomatici e sono quasi sempre diagnosticati incidentalmente ovvero nel corso di esami effettuati per altri motivi. Tra i tumori benigni della trachea, il più rappresentato è il *papilloma squamoso* in forma solitaria; esiste anche una forma di papillomatosi diffusa, prevalentemente nei bambini, legata a infezioni da forma di papilloma virus; altri tipi di tumori benigni sono rappresentati dall'*amartoma*, dal *lipoma* (Fig. 61.9), dal *condroma*, dal *leiomioma*, dall'*emangioma* e dal *fibroma*.



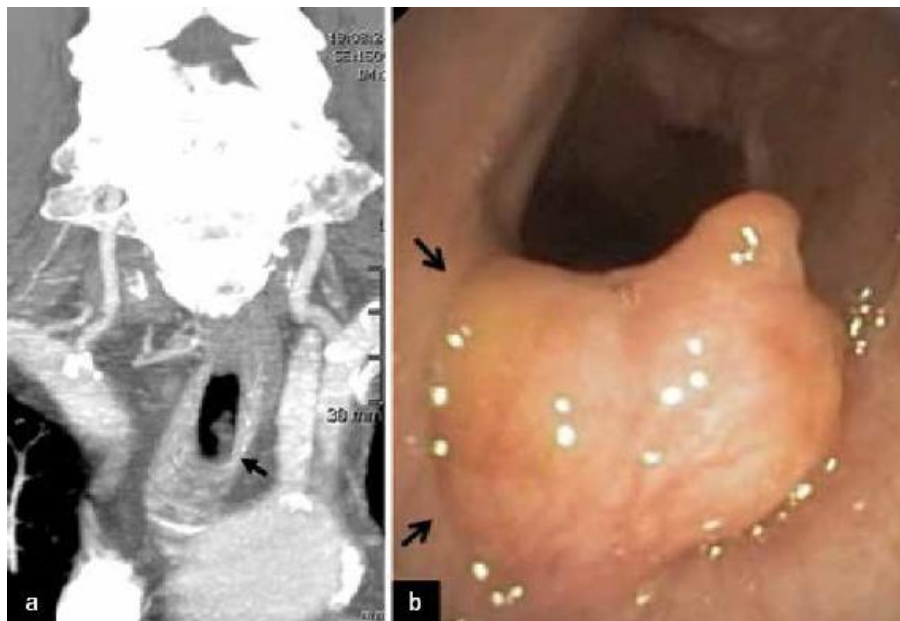


**Fig. 61.9.** Neoplasia tracheale benigna parzialmente stenosante: lipoma tracheale. (a) Immagine di TC torace (sezione coronale) che mostra la presenza di neoformazione vegetante a partenza dalla *pars cartilaginea* della trachea (freccia); (b) immagine endoscopica del lipoma tracheale (freccia).

■ **Tumori maligni:** quello di più frequente riscontro è il *carcinoma squamoso* che rappresenta il 50% di tutti i casi di neoplasia tracheale. Trae origine dalle cellule epiteliali e può localizzarsi anche a livello dei bronchi principali, lobari e segmentari. Tale neoplasia è l'analogo del carcinoma spinocellulare bronchiale. Si manifesta più comunemente nel maschio, nella quinta-sesta decade di vita, forte fumatore. La prognosi non è favorevole, in relazione alla rapida crescita del tumore e alla tendenza alla metastatizzazione ai linfonodi mediastinici. Variante rarissima del carcinoma squamoso è il carcinoma mucoepidermoide (cfr. Fig. 61.7).

Il secondo tumore tracheale più frequente è il *carcinoma adenoidistico* o *cilindrismo*, che rappresenta il 35% di tutti i casi di neoplasia tracheale, equamente distribuito tra il sesso maschile e femminile, intorno alla quinta decade di vita. Esso trae origine dalle cellule mucose ghiandolari e si presenta capsulato, liscio, madreperlaceo talora moriforme ed è a lenta crescita. Tale neoplasia è a basso grado di malignità: cresce lentamente aggettando nel lume tracheale e solo in stadio avanzato determina infiltrazione degli organi circostanti alla trachea o dà metastasi a distanza (polmoni, fegato, ossa).

Raro (0,2-3% di tutti i tumori primitivi della trachea) è il *linfoma non-Hodgkin* a partenza dai linfonodi delle prime vie aeree.

La *prognosi* del tumore adenoido-cistico post-resezione chirurgica radicale è relativamente favorevole con una sopravvivenza del 60-70% a 5 anni. Più infausta è la prognosi del carcinoma spinocellulare che presenta una sopravvivenza a 5 anni del 10-15%.

## Tumori secondari

I tumori maligni secondari o metastatici della trachea traggono origine prevalentemente da neoplasie a carico di altri organi quali mammella, rene e colon retto e sono di non frequente riscontro. A questa categoria appartengono anche le infiltrazioni per contiguità da cancro dell'esofago e della tiroide.

Tali neoplasie possono decorrere asintomatiche ed essere diagnosticate nell'ambito di follow-up del tumore primitivo da cui originano (cfr. [Fig. 61.8](#)). Se sintomatiche, determinano quadri clinici ostruttivi di entità variabile dipendente dal grado di stenosi associati spesso a emoftoe.

## Stenosi non neoplastiche

Le stenosi intrinseche acquisite, non neoplastiche, comprendono prevalentemente le *stenosi cicatriziali post-traumatiche*, post-intubazione prolungata e post-tracheostomia.

Il *meccanismo patogenetico* che è alla base della lesione cicatriziale stenosante è la prolungata pressione esercitata sulla mucosa tracheale nelle zone di decubito di cannule tracheostomiche o di tubi oro-tracheali. In tali punti, vi sarà dapprima necrosi della mucosa per devascularizzazione e, successivamente, si instaureranno fenomeni riparativi-rigenerativi mediante formazione di tessuto di granulazione. La successiva proliferazione di fibroblasti porta alla formazione di cicatrice che tende a contrarre la zona lesa con crescita endotracheale di sostanza ([Fig. 61.10](#)). Anche le ricorrenti infezioni sul sito tracheostomico contribuiscono alla genesi delle stenosi per stimolazione dei processi riparativi. La stenosi può manifestarsi anche a distanza di tempo dalla rimozione dei presidi endotracheali. L'incidenza delle stenosi tracheali post-intubazione si attesta tra il 6 e il 21% e, dopo tracheostomia, tra lo 0,6 e il 21%. Tuttavia, l'utilizzo di tubi anestesiologici a bassa pressione di cuffiaggio e di alti valori di volumi di ventilazione si è mostrato un rilevante fattore di prevenzione di tali complicanze.



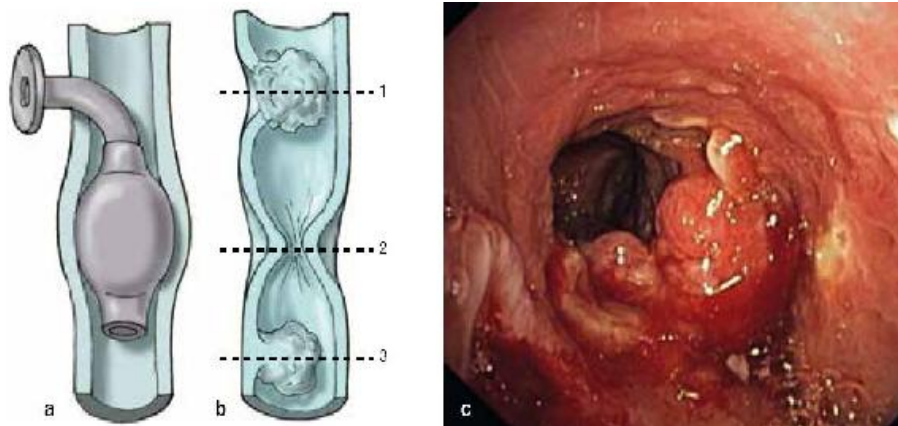


**Fig. 61.10.** Lesioni provocate dai tubi per la ventilazione meccanica prolungata e da cannule tracheostomiche. (a) Un gonfiamento eccessivo della cuffia della cannula può provocare necrosi ischemica e stenosi tracheale. (b) Granuloma stenosante a livello della tracheostomia (1); stenosi cicatriziale a livello della cuffia (2); granuloma da decubito della punta della cannula (3). (c) Immagine endoscopica di granulazione da decubito dell'estremità distale della cannula.

Nelle stenosi post-tracheostomia le lesioni insorgono solitamente a livello dell'orifizio di ingresso della cannula in trachea, o a livello della mucosa su cui viene gonfiata la cuffia di tenuta, o a livello dell'estremità distale della cannula. Il tipo di lesione che si riscontra può essere il *granuloma*, ossia tessuto infiammatorio (Fig. 61.10c), la *stenosi cicatriziale* (Figg. 61.11b e 61.12) semplice o complessa, l'*infezione necrotizzante*, l'*erosione della trachea*: quest'ultima può determinare fistole tracheoesofagee e la *tracheomalacia*.



**Fig. 61.11.** Stenosi tracheale cicatriziale postintubazione prolungata. (a) TC torace (sezione coronale) che documenta stenosi cicatriziale complessa (a "S") nel tratto prossimale della trachea; (b) visione tracheoscopica della lesione (riduzione significativa del lume tracheale); (c) intervento di dilatazione meccanica della stenosi tramite pallone dilatatore (tracheoscopia operativa).

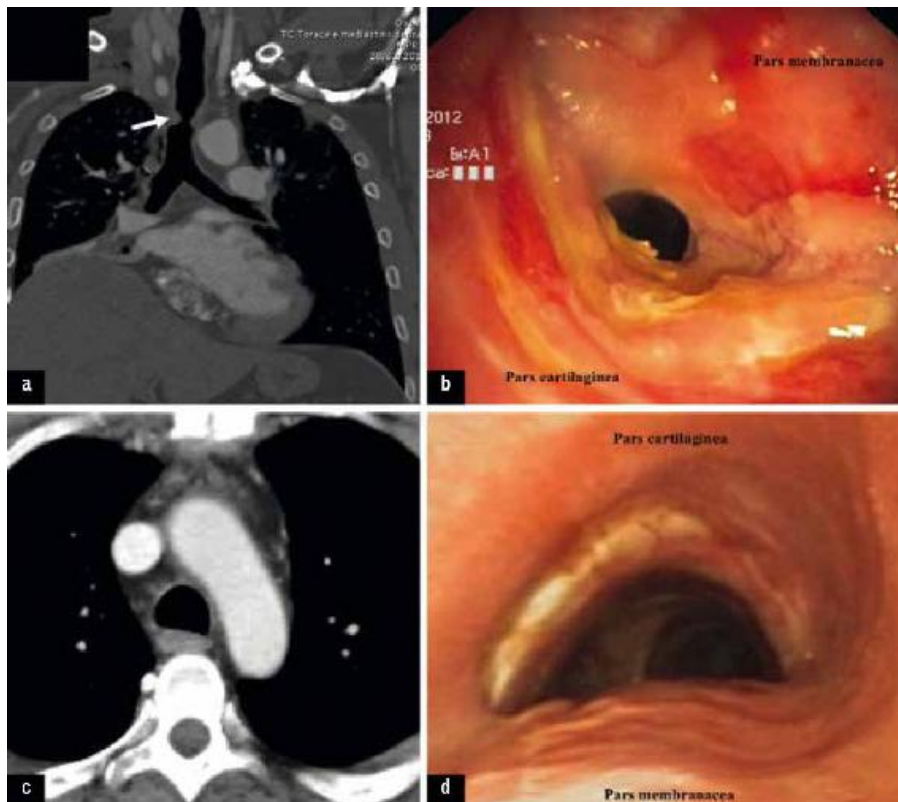


**Fig. 61.12.** Stenosi cicatriziale postintubazione prolungata, trattata chirurgicamente con intervento di resezione-anastomosi tracheale in cervico-sternotomia parziale. (a) TC torace (sezione coronale) che evidenzia il tratto tracheale stenotico (freccia); (b) immagine endoscopica preoperatoria della severa stenosi cicatriziale (diametro tracheale minore di 8 mm); (c) TC torace (sezione assiale) postoperatoria che mostra la ricanalizzazione del lume tracheale; (d) immagine endoscopica postoperatoria con esiti regolari dell'anastomosi tracheale.

Altre cause di stenosi non neoplastiche sono:

- le infezioni, come per esempio la tubercolosi (causa molto comune), la difterite, la sifilide, o infezioni fungine;
- le infiammazioni non infettive, quali la granulomatosi di Wegener, la sarcoidosi, l'amiloidosi e le policondriti croniche;
- cause iatrogene, dovute cioè al posizionamento di stent endotracheali (formazione di granulomi), cicatriziali post-trapianto di polmone o la radioterapia cervicale.

### Quadro clinico

I sintomi delle patologie stenosanti a carico della trachea dipendono dalla sede della lesione e dal grado di severità della stenosi stessa. Il sintomo più frequente, nelle patologie ostruttive, è la *dispnea*

dapprima sotto sforzo, successivamente a riposo, nei casi di progressione della stenosi (diametro inferiore ai 10 mm); alla dispnea si associa la *tosse*. Tali sintomi possono fuorviare la diagnosi mimando un quadro sintomatologico tipico dell'asma bronchiale. Se l'ostruzione avviene nelle vie aeree distali (bronchi principali o lobari) spesso sono presenti *sintomi* che derivano da fenomeni *infettivi* (per es. le polmoniti, che complicano il quadro clinico) dovuti a ristagno di secrezioni tracheobronchiali la cui eliminazione è ridotta per la presenza di stenosi. Altri sintomi correlati alle patologie tracheali sono l'*emoftoe* (nei casi di patologia ostruttiva neoplastica) e la *disfonia* (nei casi di tumore maligno infiltrante il nervo laringeo ricorrente). Il *tirage* (dispnea inspiratoria con evidente depressione del giugulo) e *cornage* (soffio laringo-tracheale molto intenso che si ascolta durante la fase inspiratoria) sono sintomi di stenosi tracheale severa (diametro tracheale inferiore agli 8 mm) (cfr. [Fig. 61.5](#)).

## Diagnosi

La diagnosi di stenosi tracheale oltre che clinica è agevolata dai seguenti esami strumentali.

- *La radiografia del torace in duplice proiezione*: esame di primo livello ma di sensibilità non elevata, è in grado tuttavia di fornire informazioni prevalentemente sulle complicanze che una patologia ostruttiva della via aerea, soprattutto se ostruente i bronchi principali, può determinare (atelettasia parziale o completa del polmone interessato, segni radiologici di polmonite).
- *TC di collo e torace*: esame con maggiore sensibilità per la maggior parte delle patologie tracheobronchiali, fornisce informazioni sulla sede, sull'estensione e sul grado di severità di una stenosi. Inoltre, può fornire immagini tridimensionali (elaborate dopo l'acquisizione) e ricostruzioni coronali o sagittali che permettono di definire il sito, l'estensione e l'eventuale coinvolgimento extratracheale della lesione stenotizzante (cfr. [Fig. 61.11a](#) e [61.12a](#)). Infine, l'elaborazione delle immagini mediante un software dedicato costituisce la "broncoscopia virtuale" utile nello studio delle vie aeree a valle delle stenosi.
- *La fibrotracheobroncoscopia*: esame a elevata sensibilità, consente la diretta visualizzazione della neoformazione tracheale e, quindi, la precisa valutazione della sede, dell'estensione e delle caratteristiche della lesione. Inoltre, permette la determinazione della natura della lesione mediante l'esecuzione di un prelievo biotico e, in taluni casi, anche la terapia delle stenosi stesse.
- *Test di funzionalità respiratoria*: utile soprattutto nelle ostruzioni tracheobronchiali, attraverso l'elaborazione di un diagramma del flusso e dei volumi respiratori, consente di determinare il grado di

severità della stenosi.

## Terapia

La terapia delle stenosi delle vie aeree è in prima istanza chirurgica e trova indicazione principalmente nelle stenosi cicatriziali (post-intubazione, post-tracheostomia) e in quelle neoplastiche maligne primitive, ove tecnicamente possibile. Meno indicazioni chirurgiche hanno le stenosi causate da tumore benigno che, in relazione alla natura stessa, possono giovare di trattamenti resettivi endoscopici (cfr. paragrafo "[Tracheoscopia interventistica](#)").

L'intervento chirurgico consiste nella resezione circonfferenziale del tratto di trachea stenosato e nella successiva anastomosi termino-terminale dei monconi tracheali ([Fig. 61.13](#)). I primi casi di interventi chirurgici di resezione-anastomosi tracheali sono datati 1884 (Kuester); nell'era moderna tale chirurgia è legata a nomi quali Grillo e Pearson. A oggi si può resecare la metà della lunghezza della trachea così come la carena principale ottenendo la ricostruzione della via aerea anastomizzando i due monconi, dopo averli opportunamente mobilizzati distalmente e cranialmente.

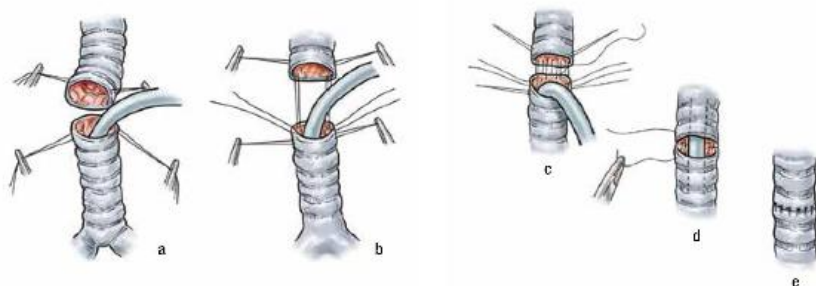


**Fig. 61.13.** Intervento di resezione-anastomosi tracheale. Dopo sezione del segmento tracheale da asportare e previo posizionamento di quattro punti di reperi laterali, si procede a intubazione tracheale intraoperatoria per garantire la ventilazione polmonare (a); si confeziona la sutura a punti staccati (o in sutura continua) dapprima della parete posteriore (b, c) e, successivamente, ripristinata la ventilazione mediante tubo anestesilogico oro-tracheale (d), della *pars cartilaginea* a punti staccati (e).

Le vie chirurgiche di accesso per gli interventi di resezione tracheale sono: la via cervicotomica (con incisione a collare sopraggiugulare secondo Kocher, o cervicotomica a "V"); la via cervico-sternotomica (totale o parziale) con eventuale ulteriore estensione mediante toracotomia in IV spazio intercostale destro (tali accessi consentono la terapia delle lesioni della metà prossimale della trachea); la via toracotomica destra con incisione in quarto spazio intercostale (per i tumori del terzo distale della trachea e della carena tracheale).

Le complicanze dell'intervento di resezione-anastomosi possono essere le stenosi cicatriziali (tardive) o le deiscenze anastomotiche (precoci). Le prime possono tuttavia essere trattate mediante broncoscopia operativa; meno possibilità di terapia hanno invece le deiscenze anastomotiche per la grave e compromettente mediastinite che ne consegue. La morbidità dell'intervento di resezione-anastomosi della trachea è variabile tra il 12 e il 44%, la mortalità è al di sotto del 2%.

Il 5% delle complicanze richiede ulteriori interventi quali, per esempio, tracheostomie definitive.

La riduzione delle complicanze e degli insuccessi nella chirurgia della trachea si ottiene rispettando alcuni principi fondamentali, quali la tensione dell'anastomosi, la conservazione della vascolarizzazione, l'assenza di fenomeni flogistici locali o infettivi (in tal caso questi ultimi devono essere trattati prima dell'intervento chirurgico di resezione-anastomosi).

Nei casi di tumori endotracheali/bronchiali inoperabili (ovvero nei casi in stadio avanzato) trova indicazione, in casi selezionati, la tracheoscopia interventistica (vedi oltre). Più rari sono i trattamenti mediante *brachiterapia intraluminale* (forma di radioterapia in cui la sorgente di radiazione è collocata all'interno o vicino alla zona da trattare).

Le lesioni tracheali più estese rappresentano un limite alla resezione-anastomosi e per pazienti con tali lesioni le opzioni terapeutiche a disposizione sono limitate. Tuttavia i recenti progressi nella bioingegneria tissutale stanno aprendo nuove prospettive per la ricostruzione delle vie aeree; diversi sono i casi già pubblicati in letteratura di *trapianto di trachea* (anche da ricercatori e clinici italiani). L'organo, prelevato da cadavere, subisce un processo di lavaggio al fine di eliminare le cellule dell'epitelio respiratorio e mesenchimali; la trachea del donatore, così *decellularizzata* viene ripopolata con cellule staminali autologhe al fine di riprodurre le cellule dell'epitelio respiratorio e mesenchimali. Al termine di tale processo di *ripopolamento cellulare*, essa viene trapiantata nel ricevente. Tuttavia, anche se la terapia mediante ingegneria cellulare a base di *cellule staminali* può rappresentare nel prossimo futuro un passo in avanti sul trapianto di tale organo, sono necessari ulteriori studi al fine di migliorare i risultati a medio-lungo termine.

### ***Tracheobroncoscopia interventistica***

Qualora la resezione-anastomosi tracheale non fosse indicata per le condizioni generali del paziente o per patologia neoplastica infiltrante o metastatica, è possibile ricorrere a trattamenti endoscopici palliativi. Tali terapie prevedono l'utilizzo del fibrotracheobroncoscopio flessibile o tracheobroncoscopio rigido (Fig. 61.14), attraverso il quale si possono effettuare interventi disostruttivi mediante l'utilizzo di una varietà di tecniche endoscopiche come la disostruzione meccanica (coring out o palloni dilatatori, cfr. Fig. 61.11c), mediante laser e vaporizzazione, la crioterapia, la terapia fotodinamica, la brachiterapia, il posizionamento di stent (cfr. Fig. 61.4). Le principali indicazioni all'utilizzo di interventi disostruttivi endoscopici, laddove non indicato il trattamento di resezione-anastomosi tracheale, sono:

- tumore del polmone;
- tumori primitivi o metastatici della trachea;
- tumori dell'esofago;
- cancro della tiroide;
- tumore del laringe;
- stenosi postintubazione;
- lesioni infiammatorie;
- tracheomalacia;
- compressioni vascolari.



**Fig. 61.14.** (a) Tracheobroncoscopio flessibile; (b) tracheoscopio rigido.

Nei casi di lesioni benigne peduncolate si può ricorrere all'exeresi endoscopica mediante l'impiego del laser, dell'elettrocoagulazione o della crioterapia.

Inoltre, lo sviluppo di diversi tipi di stent ha permesso all'operatore di risolvere situazioni di stenosi critiche anche a esordio drammatico (stenosi severe); nei casi di stenosi neoplastiche (sia primitive sia secondarie) inoperabili, l'impianto di stent tracheobronchiali consente di ripristinare la pervietà della via respiratoria con sollievo immediato della sintomatologia dispnoica al fine di permettere al malato la terapia complementare alla chirurgia quale trattamento chemio/radioterapico. Esistono diverse tipologie di stent tracheobronchiale in commercio; quelli più comunemente usati sono quelli di silicone e quelli autoespansibili costituiti da un'impalcatura di metallo (nitinol) ricoperti da un sottile strato di silicone. Gli stent sono prodotti di vari diametri e lunghezze nonché di varie forme al fine di poterli adattare alla conformazione dell'albero tracheobronchiale nel segmento da trattare. Ne esistono infatti, oltre che in forma retta, anche biforcati (cosiddetti a "Y" rovesciata) per la terapia di stenosi che coinvolgono la carena principale; quelli a "J", che permettono di "escludere" dalla respirazione un emisistema bronchiale; quelli a "T", utili per esempio in stenosi post-tracheostomiche (cfr. [Fig. 61.4](#)).

Recentemente sta trovando impiego lo *stent tracheobronchiale riassorbibile*; trattasi di uno stent costruito con un polimero biodegradabile (polydioxanone) a lento riassorbimento. Esso trova indicazione soprattutto nella patologia ostruttiva tracheo-bronchiale in età pediatrica, nelle stenosi bronchiali post-trapianto di polmone, nelle stenosi benigne dell'adulto, in casi selezionati.

La maggior parte degli stent tracheobronchiali è di facile impiego, di materiale ben tollerato dal paziente e con buona clearance mucociliare e possono essere facilmente rimossi, nei casi in cui sussiste tale indicazione. Tuttavia l'indicazione

all'impiego degli stent tracheobronchiali nella patologia stenotica benigna è ancora dibattuta in considerazione delle complicanze a medio-lungo termine che essi possono dare. Per tali patologie, ove possibile, è indicato un intervento chirurgico di resezione-anastomosi tracheale. Le complicanze dopo posizionamento di stent sono rappresentate dalla migrazione dello stesso (a impedire che ciò avvenga è necessario scegliere il giusto calibro dello stent da inserire in relazione anche alla severità della stenosi) e le re-stenosi alle estremità dello stent stesso (il decubito può infatti favorire la formazione di granulomi localizzati a valle e a monte dello stent).

L'impiego della broncoscopia interventistica, con le numerose opzioni terapeutiche che consente di attuare talora anche combinate tra loro, è svolta nei centri di provata esperienza endoscopica tracheobronchiale (sia flessibile sia rigida) in collaborazione con un'équipe anestesiológica esperta nel management della via aerea principale.

## Corpi estranei tracheobronchiali

L'inalazione/aspirazione di corpi estranei nelle vie aeree è un evento non raro, soprattutto in età pediatrica e può rappresentare un evento molto grave dalle conseguenze a volte fatali. Il 20% dei bambini inala corpi estranei in età compresa tra 0 e 3 anni. Nei bambini è frequente l'inalazione di un alimento o di un frammento di giocattolo, una biglia. Invece, negli adulti, nei quali l'evento è più raro, sono maggiormente coinvolti denti (Fig. 61.15) o componenti di protesi dentali, pezzi di alimenti e i soggetti interessati sono prevalentemente adulti con disturbi della deglutizione, psicopatici, tossicomani e alcolisti.





**Fig. 61.15.** Corpo estraneo intrabronchiale inalato (impianto dentale). (a) Rx torace che documenta radiopacità in campo polmonare basale sinistro (cerchio); (b) il corpo estraneo inalato estratto in fibrobroncoscopia.

L'inalazione di corpi estranei può essere asintomatica oppure associata alla sintomatologia tipica dell'ostruzione acuta delle vie aeree, la cui gravità può variare, in relazione al grado di ostruzione e alla localizzazione della stessa, dalla *tosse* alla sensazione di *soffocamento* con *dispnea* e *rumori respiratori* fino all'*asfissia*. Nelle localizzazioni più periferiche (bronchi lobari, segmentari o sub-segmentari) compaiono i sintomi legati alla complicità dell'ostruzione (polmoniti ostruttive);



in tal caso, i sintomi e, di conseguenza, la diagnosi sono tardivi. La diagnostica strumentale prevede la *radiografia del torace* in due proiezioni (evidenza di corpo estraneo radiopaco o segni radiologici di ostruzione come l'atelettasia); la *TC del torace* ha elevata sensibilità nei casi per corpi estranei metallici. Nel sospetto di inalazione di corpo estraneo, utilità maggiore è fornita dalla tracheobroncoscopia flessibile che consente, nella maggior parte dei casi, di formulare la diagnosi.

La terapia consiste nella rimozione del corpo estraneo mediante l'ausilio di pinze o cestelli in tracheobroncoscopia flessibile o rigida. Quest'ultima, pur essendo una metodica più invasiva, permette di operare attraverso un canale operatorio di diametro maggiore con possibilità di utilizzo di pinze di dimensioni più grandi.

### **Lecture suggerite**

- Allen MS. Surgery of the trachea. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2015;48:231-7.
- Alraiyes AH, Machuzak MS. Rigid bronchoscopy. Semin Respir Crit Care Med 2014;35:671-80.
- Bacon JL, Patterson CM, Madden BP. Indications and interventional options for non-resectable tracheal stenosis. J Thorac Dis 2014;6:258-70.
- Hardavella G, George J. Interventional bronchoscopy in the management of thoracic malignancy. Breathe 2015;11:202-12.
- Okiror L, Jiang L, Oswald N et al. Bronchoscopic management of patients with symptomatic airway stenosis and prognostic factors for survival. Ann Thorac Surg 2015;99:1725-30.

# Patologie della pleura

N. Rotolo, A. Imperatori, M. Cattoni

Nella classificazione delle malattie coinvolgenti la pleura è convenzione comprendere sia le affezioni che interessano i foglietti pleurici (infiammatorie, infettive, neoplastiche), sia quelle caratterizzate dalla formazione di raccolte di aria e/o liquido nello spazio pleurico (pneumotorace; idrotorace; versamento pleurico di tipo sieroso, purulento, ematico, chiloso).

### Cenni di anatomia

La **pleura** è una sottile membrana sierosa costituita da un foglietto parietale e da uno viscerale che si continuano l'uno nell'altro all'ilo polmonare a forma di sacco. Esse delimitano uno spazio "virtuale", il **cavo pleurico**, che in condizioni fisiologiche ha una pressione negativa che mantiene il polmone espanso. La *pleura viscerale*, sottile e trasparente, avvolge il polmone fino all'ilo, introflettendosi nelle scissure interlobari; la *pleura parietale* riveste la cavità toracica interna nel suo insieme a livello mediastinico, diaframmatico, parieto-costale. Essa in basso si riflette sul diaframma, a formare il seno costo-diaframmatico; a livello posteriore e anteriore si riflette sul mediastino formando il seno costo-mediastinico posteriore e anteriore. La pleura viscerale è irrorata da rami delle arterie bronchiali con drenaggio venoso tributario delle vene polmonari; la pleura parietale è irrorata da arterie intercostali, diaframmatiche e da rami dell'aorta con drenaggio verso le vene emiazygos e azygos. In condizioni fisiologiche, i due foglietti pleurici scivolano l'uno sull'altro durante gli atti respiratori, movimento favorito dalla presenza, tra i due foglietti, di un sottile film liquido costantemente prodotto e riassorbito dalle stesse membrane pleuriche. Nel cavo pleurico vige una pressione negativa (mediamente da  $-2$  a  $-5$  cmH<sub>2</sub>O, che giunge fino a  $-12$

cmH<sub>2</sub>O nell'inspirazione): tale pressione negativa fa sì che il cavo pleurico richiami aria dall'ambiente esterno (pneumotorace) attraverso soluzioni di continuo della parete toracica (ferite penetranti) o delle vie respiratorie con conseguente collasso del polmone all'ilo (per retrazione elastica).

## Pneumotorace

Lo pneumotorace (PNX) è una condizione patologica caratterizzata dalla presenza di aria nel cavo pleurico ovvero tra i due foglietti pleurici viscerali e parietali (Fig. 62.1).



**Fig. 62.1.** Pneumotorace destro.

Lo PNX può essere spiegato attraverso tre meccanismi patogenetici:

- l'instaurarsi di una comunicazione tra alveoli e spazio pleurico (lacerazione del parenchima polmonare o delle vie aeree);
- attraverso la comunicazione tra atmosfera e spazio pleurico (soluzione di continuo della parete toracica, come per esempio nei traumi aperti del torace);
- in caso di infezioni del cavo pleurico con la presenza di microrganismi produttori di gas.

## Eziologia

Lo PNx è classificato in **primitivo**, o *spontaneo idiopatico*, e in **secondario**, o *acquisito*. Lo PNx spontaneo idiopatico si manifesta in assenza di sottostante patologia polmonare, mentre lo PNx secondario si verifica in pazienti in cui è già presente un'affezione polmonare (Tab. 62.1).

**Tab. 62.1.** Cause di pneumotorace.

**Pneumotoraci spontanei (idiopatici)** – Solitamente a questa categoria appartengono gli pneumotoraci secondari a rotture di microscopiche bolle subpleuriche)

### Ensemble moteur secondaire

BPCO, asma bronchiale

Fibrosi cistica, bronchiectasie

## Cancro del polmone

Interstiziopatie (sarcoidosi, fibrosi polmonare, istiocitosi X, linfangioleiomiomatosi, alveolite allergica)

Polmoniti da pneumocisti o stafilococco, tubercolosi

## Sindrome di Marfan

## Pneumotorace catameniale

## Artrite reumatoide

## Trauma al torace aperto o chiuso

**Tiraggio** = incannulamento del sistema venoso centrale, drenaggi pleurici, agobiopsie transtoraciche, toracotomie

BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Lo PNX spontaneo è una condizione piuttosto frequente, che colpisce soggetti giovani (18-40 anni), di sesso maschile (M:F = 6:1), alti e magri, ed è solitamente dovuto alla rottura di bolle subpleuriche o parenchimali polmonari (Fig. 62.2), nonostante non siano ancora stati identificati chiari fattori eziologici. Si è osservata correlazione con le variazioni meteorologiche (pressione atmosferica, concentrazione atmosferica di agenti inquinanti) e l'associazione con il fumo di sigaretta. Esso può insorgere sia a riposo sia sotto sforzo e determina il *collasso* del polmone verso l'ilo (per l'abolizione della pressione negativa endopleurica); il collasso polmonare può essere *parziale* o *completo*: è parziale allorquando la quantità di aria che è entrata nel cavo pleurico è di modesta entità; è completo se il polmone è completamente collassato verso il mediastino ovvero verso il

peduncolo bronco-vascolare che lo sostiene.



**Fig. 62.2.** Esame TC torace con evidenza di distrofia bollosa dell'apice polmonare destro.

Fra le varie forme di PNK va menzionata la forma *catameniale*. Esso insorge in genere entro i primi 3 giorni del ciclo mestruale e la patogenesi è legata alla presenza di isole di endometrio a livello pleurico (prevalentemente diaframmatico) e polmonare in donne spesso portatrici di endometriosi addominale (Fig. 62.3). Non infrequente è lo *PNK iatrogeno*, causato cioè da incannulamento di vena centrale (sugliavica o, più raramente, giugulare), da agobiopsie transtoraciche, da toracentesi, da posizionamento di pacemaker o port-a-cath, da ventilazione meccanica nei casi di utilizzo di alte pressioni di insufflazione (barotrauma).



**Fig. 62.3.** Isole di endometrio in attività sulla pleura diaframmatica, causa di pneumotorace.

In base alla patogenesi, si distinguono uno PNX **aperto** e uno **chiuso**. Il primo è generalmente post-traumatico: si instaura in presenza di una soluzione di continuo della parete toracica (cfr. [Capitolo 40](#)), in cui la quantità di aria che entra nel torace è uguale a quella che ne esce attraverso la ferita. In tal caso, all'auscultazione si reperirà il tipico segno della *ferita soffiante* (sibilo inspiratorio ed espiratorio provocato dall'aria che attraversa la ferita lacero-contusa del torace con gli atti del respiro).

Lo PNX aperto talora comporta un *movimento pendolare del mediastino*: durante l'inspirazione, l'aria atmosferica che entra nel cavo pleurico attraverso la ferita comporterà, oltre al collasso polmonare, lo sbandieramento del mediastino verso il polmone sano, impedendone la normale espansione; al contrario, durante l'espirazione, il mediastino si sposta verso il lato dello PNX impedendo al polmone sano di liberarsi dei gas ([Fig. 62.4](#)). Ciò può comportare un'insufficienza respiratoria di grado severo associata a insufficienza cardiocircolatoria (per alterato ritorno venoso) che può mettere a rischio la vita del paziente.

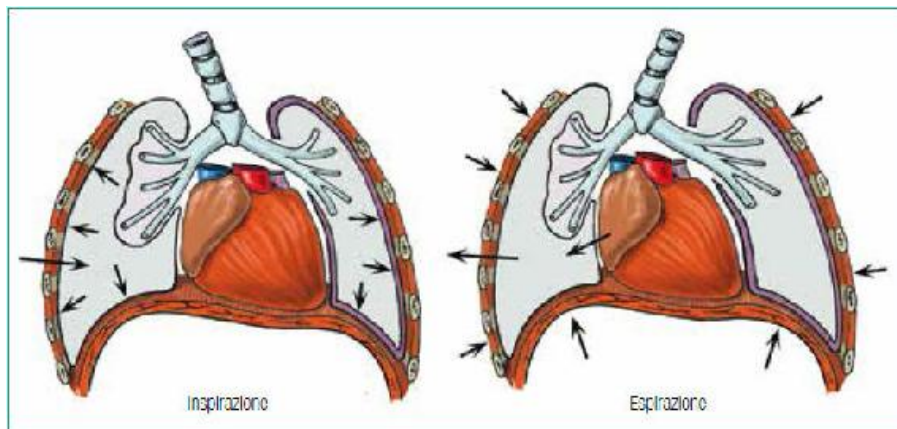


**Fig. 62.4.** Modificazioni della meccanica ventilatoria nello pneumotorace aperto.

Nello PNX aperto potrebbe verificarsi che la ferita si comporti da “valvola”, ovvero che l’aria atmosferica entri nel cavo pleurico attraverso la ferita durante l’inspirazione, ma non ne esca durante l’espirazione; si realizza in tal caso uno **PNX iperteso** (Fig. 62.5), nel quale si assiste a un aumento costante della pressione intrapleurica, che fa collassare il polmone all’ilo e tende a spostare il mediastino verso l’emitorace sano; ne consegue un ridotto ritorno venoso al cuore per angolazione delle vene cave e riduzione della gittata cardiaca; si osserveranno ipotensione, cianosi e polipnea, sintomi di un’insufficienza cardiorespiratoria progressivamente ingravescente che metterà in pericolo la sopravvivenza del paziente. Si rende necessario in tal caso, un intervento di urgenza con lo scopo di detendere la cavità pleurica inserendo un tubo di drenaggio nel cavo pleurico collocato ad aspirazione o, in assenza di esso, un agocannula allo scopo di favorire la fuoriuscita di aria e di stabilizzare il paziente da un punto di vista della meccanica cardiorespiratoria.

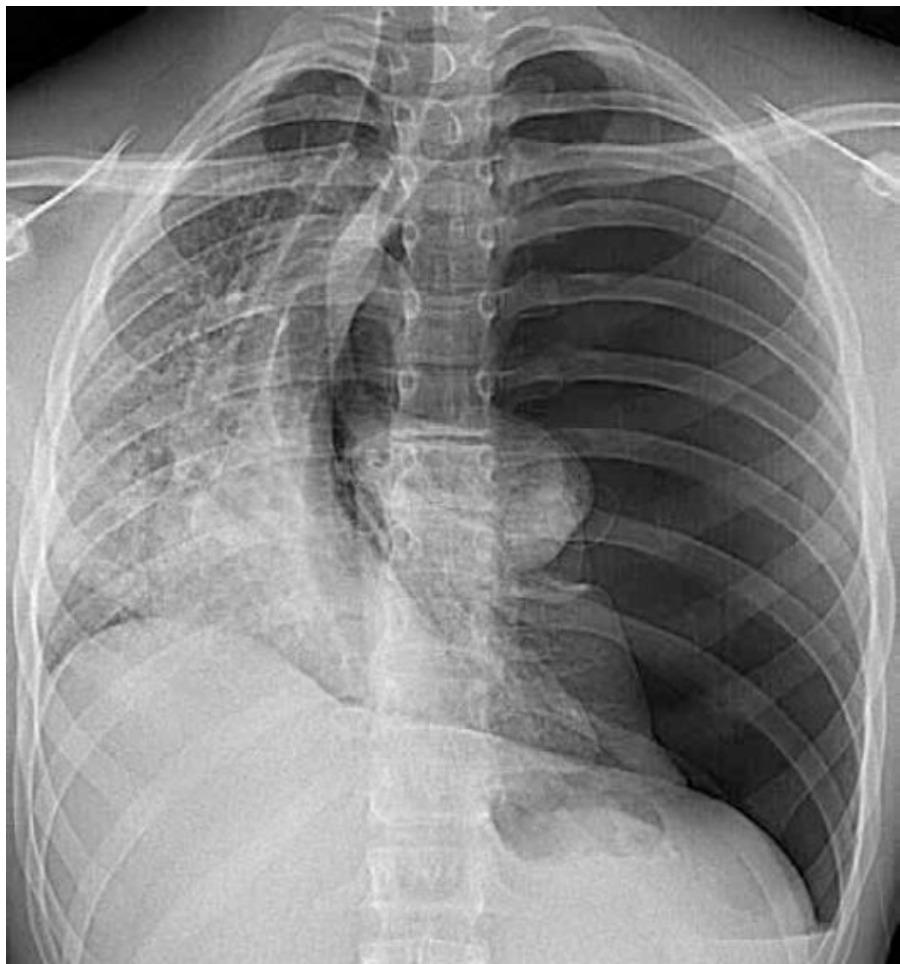


**Fig. 62.5.** Pneumotorace sinistro, completo, iperteso. Si notino il collasso del polmone verso l'ilo e lo spostamento controlaterale del mediastino.

Lo **PNX chiuso** è causato generalmente da lacerazioni parenchimali che possono causare passaggio di aria in cavo pleurico, determinando PNX parziale o completo in relazione all'entità della lesione che, se di piccole dimensioni, tende a ripararsi spontaneamente; in tal caso, il rifornimento aereo si limita rapidamente per cui la falda stessa non viene continuamente rifornita con gli atti respiratori.

### **Quadro clinico**

Lo PNX, soprattutto se di modesta entità, può decorrere in modo asintomatico. Se sintomatico si associa a dolore violento, improvviso, localizzato alla spalla omolaterale, cui si associa dispnea di grado variabile in relazione all'entità del collasso polmonare. Nei casi di collasso massivo del polmone possono concomitare tachipnea,



tachicardia, fino ad arrivare a un quadro di insufficienza respiratoria con cianosi, ipossia e shock. All'esame obiettivo i segni clinici repertati sono la diminuzione o assenza del murmure vescicolare, la diminuzione/abolizione del fremito vocale tattile, l'iperfonesi plessica.

## Diagnosi

La diagnosi di PNx, oltre che clinica, è principalmente strumentale mediante *radiografia del torace* che evidenzierà una zona iperdiafana, in cui non è riconoscibile la trama bronco-vascolare (segno dell'aria accumulatasi all'interno del cavo pleurico); a essa possono associarsi l'iperespansione dell'emitorace corrispondente e l'appiattimento dell'emidiaframma omolaterale (cfr. [Figg. 62.1](#) e [62.5](#)). Una radiografia del torace eseguita sia in fase espiratoria sia in fase inspiratoria può aiutare a identificare una falda di PNx di modesta entità, non rilevata alla radiografia del torace standard.

Utile a scopo diagnostico è l'*ecografia della parete toracica*, utilizzata frequentemente nei pazienti pediatrici o nel sospetto di PNx post-traumatico (in urgenza); la presenza di un segno ecografico dinamico, lo *sliding pleurico*, rappresentato dallo scivolamento del foglietto pleurico viscerale su quello parietale caratterizza un polmone normoespanso (assenza di PNx). Indagine di secondo livello è rappresentata dalla *tomografia computerizzata (TC) del torace*, utile anche nella diagnosi delle cause di pneumotoraci secondari (cfr. [Fig. 62.2](#)).

Lo PNx bilaterale, fortunatamente raro (prevalentemente in esiti di gravi traumi del torace), è una condizione clinica assai grave, che pone a rischio la vita del paziente.

Allo PNx, se inveterato, può associarsi un versamento pleurico di solito di lieve entità (**idro-PNx**) o un versamento ematico (**emo-PNx**) nei casi di PNx traumatico.

## Terapia

Piccole falde di PNx non richiedono alcuna terapia poiché tendono a risoluzione spontanea. Negli altri casi, la terapia dello PNx consiste nell'inserzione di un drenaggio nel cavo pleurico che ha lo scopo di evacuare l'aria accumulatasi e di ottenere la riespansione polmonare ([Fig. 62.6](#)). Il *drenaggio pleurico* viene raccordato a un sistema di raccolta con una valvola ad acqua antireflusso, che permette all'aria di uscire dal cavo pleurico durante la fase espiratoria impedendone l'ingresso durante l'inspirazione.

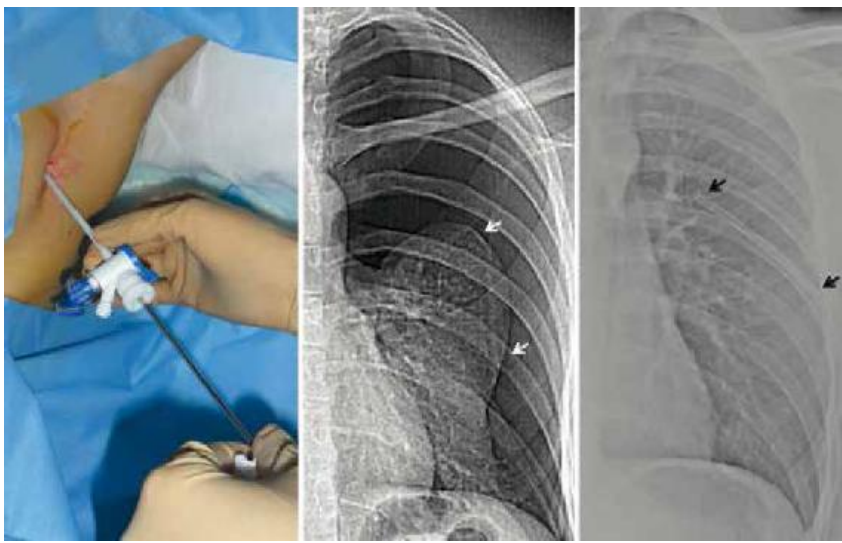


**Fig. 62.6.** Nella sequenza si noti l'intervento di posizionamento di drenaggio pleurico sinistro in un caso di pneumotorace massivo e successiva riespansione del parenchima polmonare.

Elettivamente il drenaggio viene posizionato in secondo spazio intercostale sulla linea emiclaveare o, alternativamente, nel quinto-sesto spazio intercostale sulla linea ascellare anteriore. Nel 90% dei casi di PNX spontaneo, il drenaggio pleurico è risolutivo con totale riespansione polmonare. Nei casi in cui esso persiste o recidiva, si deve prendere in considerazione l'ipotesi di terapia chirurgica che prevede un intervento atto a ottenere l'aerostasi, ovvero trattare la causa che determina il rifornimento aereo nel cavo pleurico. Nello PNX primitivo, dovuto a rottura di bolle enfisematose subpleuriche, l'intervento chirurgico consiste nella resezione polmonare dell'area di parenchima, comprendente le bolle pleuriche, associata a tecniche chirurgiche che favoriscano l'adesione dei foglietti pleurici (parietale e viscerale); esse consistono nell'abrasione pleurica, nella pleurectomia parietale apicale o, in casi selezionati (adulti con PNX persistente secondario a enfisema bolloso o a patologia neoplastica), a pleurodesi mediante somministrazione intracavitaria di talco sterile (a scopo sclerosante).

Tali terapie chirurgiche si eseguono di solito in videotoracosopia. Le indicazioni all'intervento chirurgico nei casi di PNX persistente o recidivo sono elencate in [Tabella 62.2](#). Lo PNX spontaneo trattato con drenaggio pleurico è gravato da un'alta probabilità di recidiva variabile tra il 30 e il 60%; dopo terapia chirurgica, la percentuale di recidiva è notevolmente ridotta e si attesta tra il 2 e il 6%.

**Tab. 62.2.** Indicazioni alla terapia chirurgica nello pneumotorace.

- Persistenza di perdite aeree nonostante la presenza di drenaggio (perdite aeree prolungate)
- Pneumotorace ricorrente (secondo episodio)
- Al primo episodio se rischio professionale (per es. piloti, subacquei)
- Al primo episodio se presenti bolle pleuriche bilaterali documentate alla TC torace

Il **versamento pleurico** (raccolta di liquido nel cavo pleurico) rappresenta un problema medico comune: nel mondo ne sono affette più di 3.000 persone per milione di abitanti all'anno e la sua peculiarità, che pone problemi di tipo diagnostico, è che concorrono alla sua genesi più di 50 cause: tra esse malattie a carico della pleura o del polmone, nonché condizioni sistemiche, disfunzioni d'organo e farmaci. Per meglio comprendere la patogenesi del versamento pleurico è opportuno conoscere i meccanismi fisiologici che governano la formazione del liquido pleurico.

### Fisiopatologia della pleura

In condizioni fisiologiche, le superfici pleuriche sono ricoperte da un sottile strato di liquido sieroso (circa 10-20 mL) che facilita lo scorrimento dei due foglietti pleurici durante gli atti respiratori. La maggior parte del fluido proviene per filtrazione dalla circolazione capillare parietale (arterie intercostali) e in misura minore dalla circolazione della pleura viscerale (arterie bronchiali); esso viene poi riassorbito dalle terminazioni venose dei capillari stessi e, in caso di aumentata produzione, dal sistema linfatico della pleura parietale. La produzione e il riassorbimento del liquido pleurico sono regolati dalla legge di Starling: la pressione idrostatica all'interno dei capillari favorisce la fuoriuscita del liquido nel cavo pleurico, mentre la pressione colloid-osmotica delle proteine plasmatiche dei capillari venosi richiama il liquido all'interno dei capillari stessi. In condizioni normali tale circolazione di liquido pleurico (produzione/riassorbimento tra comparti intravascolare ed extravascolare) si bilancia e mantiene costante la quantità di liquido nel cavo pleurico. L'alterazione di tale bilanciamento è alla base della genesi del versamento pleurico; in tal caso, la cavità pleurica da virtuale diventa reale, poiché il liquido che si accumula in essa separa i due foglietti pleurici parietale e viscerale.

Il versamento pleurico può essere classificato in base alla sua composizione in **essudato** e in **trasudato**. Il *versamento essudatizio* è legato all'aumento della permeabilità capillare che determina trasferimento di liquido ad alto contenuto proteico ( $> 3$  g/dL) nel cavo pleurico (ridotto/mancato riassorbimento). Il *versamento trasudatizio* è legato a un aumento della pressione idrostatica dei capillari che favorisce la fuoriuscita e il conseguente accumulo di liquido nel cavo pleurico a basso contenuto proteico ( $< 3$  g/dL). Le cause più frequenti dei versamenti trasudatizi ed essudatizi sono elencati in [Tabella 62.3](#). La diagnosi differenziale tra versamenti essudativo e trasudativo può essere fatta mediante la *prova di Rivalta*

(utilizzata in passato, basata sulla precipitazione visibile [essudato] o meno [trasudato] delle proteine del liquido pleurico in soluzione acquosa) o tramite il dosaggio di proteine e lattato deidrogenasi (LDH) nel liquido pleurico e nel siero (*criteri di Light per la diagnosi di essudato*) (Tab. 62.4).

**Tab. 62.3.** Principali cause di versamento pleurico.

#### **Essudato**

- **Strepococchi** (sarcoidosi, colicilia, amebiasi, micoplasma, miceti, AIDS)
- **Citroidi** (epatite)
- **Strepococchi** (sarcoidosi sistemica)
- **Sarcoidosi** (nefrosi, amiodarone, fentoina,  $\beta$ -bloccanti, nitrofurantoina)
- **Micoplasma** pleuro-polmonari primitive e secondarie
- **Endostiti** (polmonari)
- **Paradontite** (perforazione intestinale)
- **Ostruzione** (aortale, bypass aorto-coronari)
- **Embolia** (polmonare)
- **Sindromi** (di Meigs (rara))
- **Linfangioleiomiomatosi**

**Tab. 62.4.** Metodiche di laboratorio per la diagnosi eziologica del versamento pleurico.

#### **Criteri di Light per la diagnosi di essudato**

Il versamento pleurico sarà essudato se si riscontrano uno o più dei seguenti criteri:

- Rapporto tra proteine del liquido pleurico e quello sierico  $> 0,5$
- Rapporto tra livelli di LDH nel versamento e livelli di LDH nel siero  $> 0,6$
- Livelli di LDH nel versamento superiori ai 2/3 del limite superiore di norma dei livelli di LDH nel siero

#### **Altre indagini di laboratorio per la definizione eziologica dei versamenti pleurici**

- **Glucosio** (tumori, versamento parapneumonico, malattia reumatica e tubercolosi hanno una concentrazione di glucosio  $> 60$  mg/dL)
- **LDH** (indica la gravità del processo infiammatorio pleurico)
- **pH** (valore normale del liquido pleurico è pari a 7,6; i trasudati hanno pH tra 7,40-7,55, gli essudati tra 7,30-7,45)
- **Amilasi** (si deve sospettare una pancreatite, un tumore o la rottura esofagea se la concentrazione è superiore ai limiti maggiori delle amilasi sieriche)
- **CEA** (può aumentare in caso di adenocarcinoma)
- **Marker tubercolosi** (dosaggio adenosina deaminasi, interferone- $\gamma$  o PCR per il DNA dei micobatteri)
- **Ematocrito** ( $> 50\%$  rispetto al sangue periferico trattasi di emotorace)
- **Concentrazione lipidica** (chilotorace)
- **Livello del fattore reumatoide, anticorpi antinucleo** (malattie autoimmuni)

CEA: antigene carcino-embriionario; LDH: lattato deidrogenasi; PCR: reazione a catena della polimerasi.

Il versamento pleurico può inoltre essere causato da sottostanti

patologie neoplastiche o traumatiche. Altre forme di versamento pleurico sono il chilotorace (vedi oltre) e l'emotorace.

## Quadro clinico

La sintomatologia correlata alla presenza del versamento pleurico varia a seconda della quantità di liquido presente nel cavo pleurico e alla patologia di base che lo determina. A parte i casi asintomatici (modesta quantità di liquido pleurico), il sintomo più frequente è la *dispnea*, dapprima sotto sforzo poi anche a riposo, se la quantità del liquido pleurico aumenta; la dispnea è in relazione alla compressione esercitata dal liquido sul parenchima polmonare che altera la funzionalità respiratoria. Altro sintomo è rappresentato dal *dolore toracico* (per irritazione flogistica della pleura parietale); il dolore può esacerbarsi con gli atti del respiro e questo si ripercuote sulla dinamica respiratoria e può irradiarsi alla spalla e al collo. Sovente il dolore tende a ridursi nei casi di versamento pleurico abbondante, per allontanamento dei foglietti pleurici. Anche la *tosse*, secca e stizzosa, è un sintomo caratteristico, di solito su base irritativa. L'esame obiettivo del torace, di fondamentale importanza, reperirà reperirà ipomobilità dell'emitorace colpito, in paziente con "respiro corto" (frequente e superficiale); diminuzione/abolizione del fremito vocale tattile e del murmure vescicolare; area di ottusità plessica alla percussione. I pazienti con versamento pleurico abbondante assumono un decubito sul lato interessato al fine di limitare la compressione sul mediastino e sul polmone sano, situazione che aumenta il grado di dispnea. Nei versamenti di modesta entità che provocano intenso dolore (puntorio, ben localizzato) il decubito, al contrario, sarà sul lato sano a scopo antalgico.

## Diagnosi

La *radiografia del torace* in duplice proiezione e possibilmente in ortostatismo è l'indagine di primo livello che permette di confermare la presenza di liquido pleurico e di stimarne l'entità. La metodica consente di diagnosticare anche minime quantità di versamento (200 cc), visibile in tal caso dall'obliterazione del seno costodiframmatico/mediastinico. Il versamento si presenterà come un'area radiopaca omogenea, che dalla base polmonare si porta in alto descrivendo una curva a concavità rivolta verso l'alto ([Fig. 62.7](#)); può avere un livello idroaereo, in presenza di bolla aerea o PNX concomitante. L'*ecografia toracica* consente una valutazione sia quantitativa sia morfologica del versamento pleurico, in grado cioè di evidenziare sia eventuali sacature (come negli empiemi pleurici o nei versamenti maligni) sia nodularità o ispessimenti di entrambi i foglietti pleurici. Inoltre, consente di guidare eventuali manovre di

toracentesi (soprattutto nei versamenti di modesta entità), biopsie pleuriche e inserzione di drenaggio pleurico, se indicato. L'ecografia è una procedura semplice e ripetibile eseguibile anche in urgenza. La *TC del torace* rappresenta un'indagine integrativa che permette di evidenziare, oltre alla quantità del liquido e a eventuali sacature, anche eventualmente la causa che determina il versamento stesso (polmoniti, neoplasie polmonari, pleuriche o mediastiniche, ascessi) (Fig. 62.8).



**Fig. 62.7.** Versamento pleurico sinistro, con disposizione a concavità verso l'alto.

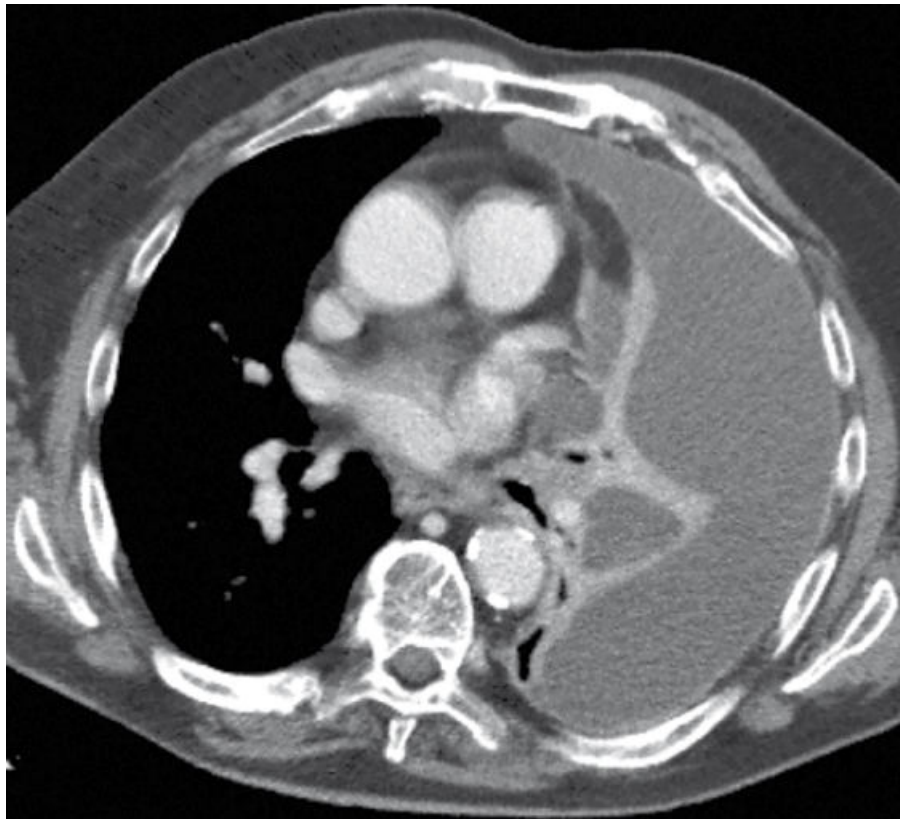


**Fig. 62.8.** Esame TC torace con presenza di abbondante versamento pleurico sinistro con conseguente collasso del parenchima polmonare omolaterale.

Al fine di determinare l'eziologia del versamento pleurico è utile la *toracentesi*. Tale procedura ha scopo sia diagnostico sia terapeutico. Essa infatti consente di prelevare, mediante un ago inserito direttamente nella cavità pleurica, campioni di liquido per l'esecuzione di esami colturali, chimico-fisici e/o citologici; permette inoltre di valutarne l'aspetto (per es. citrino, purulento, sangue, torbido-lattescente) e l'odore (putrido, in caso di sovrainfezione batterica, come nell'empiema). La toracentesi consente inoltre di alleviare i sintomi dovuti al versamento stesso. Di solito si tende a evacuare la maggiore quantità di liquido possibile, pungendo il torace nella parte più declive del versamento. Le complicanze più frequenti legate alla toracentesi sono rappresentate da puntura dei vasi intercostali (con conseguente rischio di emotorace) e lo PNX (per puntura del parenchima polmonare). L'eziologia del liquido pleurico può essere indagata dosando, a seconda del sospetto diagnostico, i livelli delle sostanze elencate in [Tabella 62.4](#).

Inoltre, completano il percorso diagnostico, l'*esame citologico* del



liquido pleurico (ricerca di cellule neoplastiche positiva in circa il 50% dei pazienti affetti da tumore pleurico), l'*esame microbiologico* (su striscio o per esame colturale), il *conteggio leucocitario* e il *conteggio dei linfociti*.

Nei casi di versamenti pleurici indeterminati e recidivanti, al fine di giungere a una diagnosi certa, si può ricorrere a indagini più invasive quali la *pleuroscopia*, che prevede l'introduzione di un endoscopio a fibre ottiche nel cavo pleurico attraverso una piccola incisione sul torace; tramite questa procedura è possibile ispezionare gran parte del cavo pleurico e di eseguire biopsie mirate nel punto ritenuto più idoneo a effettuare una diagnosi istologica. La *fibro-broncoscopia* può essere presa in considerazione nella diagnosi dei versamenti pleurici indeterminati in presenza di segni clinici/radiologici suggestivi per ostruzione bronchiale.

Per un riepilogo dell'algoritmo diagnostico di versamento pleurico si rimanda alla [Figura 62.9](#).

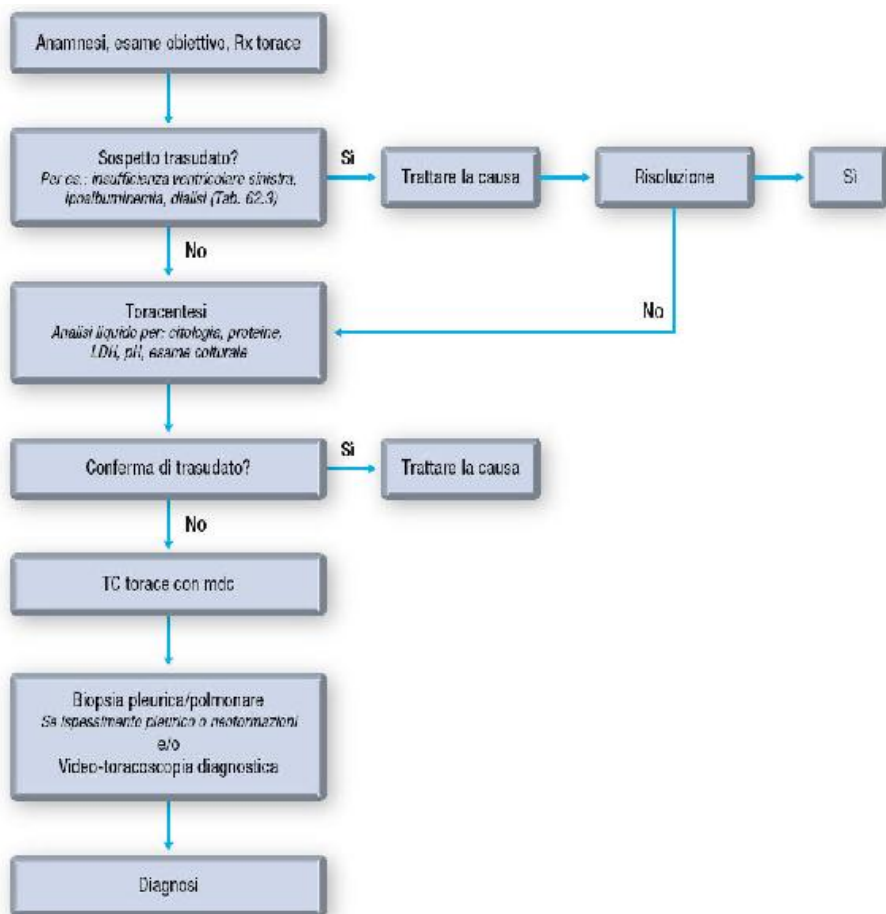


**Fig. 62.9.** Algoritmo diagnostico del versamento pleurico monolaterale.



I versamenti pleurici maligni sono la complicanza più frequente di alcuni tumori in fase avanzata, insorti in altri organi e che diffondono al cavo pleurico per via ematogena, linfatica o per contiguità (cancro del polmone, della mammella, della parete toracica, della pleura). Il riscontro di cellule tumorali nel liquido pleurico è indicatore di una malattia tumorale avanzata (stadio IV) e di una ridotta aspettativa di vita per il paziente. I tumori maligni che con maggior frequenza determinano versamento pleurico di tipo secondario sono elencati in [Tabella 62.5](#).

**Tab. 62.5.** Eziologia dei versamenti pleurici maligni.

| <b>Benigno</b> | <b>Primitivo</b>         |
|----------------|--------------------------|
| 75-80%         | del polmone              |
| 15-30%         | carcinoma della mammella |
| 11-17%         | di origine               |
| 2-5%           | gastroenterico           |
| 6-20%          | urinario                 |
| 1-5%           | altri tumori             |
| 1-10%          | di origine occulto       |

### Quadro clinico

La *dispnea* costituisce il sintomo più frequente, associato talvolta a *tosse* e *dolore toracico*. Altri sintomi sistemici presenti in caso di versamento neoplastico sono: *calo ponderale*, *astenia* e *anoressia*, comuni questi ultimi a tutte le neoplasie in fase avanzata.

### Diagnosi

La *radiografia del torace* conferma la presenza e stima la quantità del versamento. La dimostrazione citologica di presenza di cellule tumorali nel liquido pleurico si può ottenere mediante *toracentesi*, che può essere pertanto diagnostica e terapeutica (l'evacuazione del liquido consente un miglioramento importante della sintomatologia dispnoica). La toracentesi consente di esaminare le caratteristiche del liquido pleurico (un liquido essudativo e/o emorragico fa fortemente sospettare un versamento maligno) e di campionare il liquido su cui effettuare l'esame citologico; cellule neoplastiche vengono riscontrate in circa il 50% dei versamenti pleurici maligni. La *TC del torace* può dare informazioni complementari quali la morfologia saccata del versamento ed eventuali neoplasie locali. Nei casi in cui non si sia raggiunta la diagnosi con tali metodiche e, verificato il carattere recidivante del versamento dopo toracentesi evacuativa, può essere indicato il ricorso a tecniche diagnostiche di tipo chirurgico come per

esempio la *videotoracosopia*. Tale procedura mininvasiva permette di eseguire prelievi multipli della pleura parietale o di altre lesioni endotoraciche ritenute sospette neoplastiche (pleura, polmone, linfonodi), consentendo di ottenere una diagnosi istologica in oltre il 95% dei casi.

## Terapia

La terapia del versamento pleurico maligno mira al miglioramento della qualità di vita del paziente controllando il quadro sintomatologico a esso associato: è quindi di tipo *palliativo*. Le *toracentesi* ripetute rappresentano un'opzione terapeutica per l'immediato beneficio in termini di controllo dei sintomi, ma nel 90% dei casi il versamento neoplastico tende a recidivare. L'indicazione a toracentesi ripetute si pone se il paziente è responsivo al trattamento chemioterapico o se il tempo intercorso tra le toracentesi è particolarmente lungo oppure se non è in grado di sopportare altri tipi di terapie (vedi oltre).

Il *posizionamento di drenaggio pleurico* (o toracostomia) trova indicazione in pazienti con scarsa aspettativa di vita (da 1 a 3 mesi) o pazienti terminali al fine di migliorare la sintomatologia. Un tempo prolungato di drenaggio pleurico in sede, infatti, espone il paziente a infezioni e/o empiemi.

La *pleurodesi* è il processo mediante il quale lo spazio pleurico è oblitterato da un processo infiammatorio indotto attraverso mezzi chimici o meccanici, che determina l'adesione tra i due foglietti pleurici con conseguente controllo del versamento pleurico. Le sostanze chimiche in grado di causare la pleurodesi sono: tetracicline, bleomicina, doxiciclina, *Corynebacterium parvum*, nitrato d'argento (utilizzate prevalentemente in passato), iodopovidone e talco sterile (utilizzati tuttora). Le sostanze per pleurodesi vengono somministrate nel cavo pleurico o attraverso il drenaggio pleurico precedentemente inserito (*talc slurry*) o in corso di videotoracosopia (*talc poudrage*), metodica quest'ultima più efficace (Fig. 62.10). Bisogna ricordare che tale procedura non è priva di complicanze quali febbre, leucocitosi e dolore toracico e, nell'1% dei casi, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome). La pleurodesi chimica risulta inefficace in caso di concomitante PNx da polmone "intrappolato" (per anelasticità dovuta al versamento pleurico di vecchia data).



**Fig. 62.10.** Intervento chirurgico video-toracoscopico di pleurodesi chimica mediante insufflazione sui foglietti pleurici, parietale e viscerale, di talco sterile (il talco è rappresentato dalla sostanza bianca polverizzata).

La *videotorascopia*, nel versamento pleurico maligno, è strumento diagnostico e terapeutico poiché permette l'osservazione del cavo pleurico, l'esecuzione di biopsie mirate e la distribuzione uniforme dell'agente sclerosante rendendo la pleurodesi chimica più efficace. Gli interventi di *pleurectomia/decorticazione in videotorascopia o in torcotomia* (asportazione della pleura parietale e diaframmatica), di efficacia migliore, devono essere riservati a pazienti con buona riserva funzionale, con polmone "intrappolato" e con buona aspettativa di vita poiché gravato da alta morbidità (perdite aeree prolungate e sanguinamento) e mortalità di circa il 10%.

## Emotorace

Si definisce *emotorace* l'accumulo di sangue nel cavo pleurico. In base all'eziologia si identificano due tipologie di emotorace.

- **Emotorace post-traumatico:** l'accumulo di sangue si produce a seguito di un trauma toracico chiuso o aperto (per l'aspetto eziopatogenetico si rimanda al [Capitolo 40](#)).
- **Emotorace non traumatico:** causato da malattia neoplastica maligna sia primitiva (tumore pleurico o polmonare) sia secondaria (per impianto di lesione metastatica sulla superficie pleurica); da aneurisma o dissezione dell'aorta e suoi rami maggiori; da anomalie

polmonari congenite (sequestro polmonare, teleangectasie, malformazioni artero-venose); emorragie addominali. Possiamo includere in tale categoria anche l'*emotorace iatrogeno* da *posizionamento di catetere venoso centrale* (CVC), *toracentesi*, *biopsie transtoraciche*, *intervento di chirurgia toracica o cardiocirurgica*.

## Quadro clinico

La gravità dell'emotorace è determinata dall'entità del versamento ematico e dalla velocità con cui si instaura. Due sono le principali conseguenze fisiopatologiche: *emodinamiche* e *respiratorie*. Da un punto di vista emodinamico, un accumulo di sangue nel cavo pleurico di circa 500-700 cc non determina ripercussioni significative a carico dell'emodinamica; un accumulo di quantità maggiori di sangue (fino a 1500 cc) può portare a *shock* con sintomi tipici quali *tachicardia*, *tachipnea*, *bassi valori pressori arteriosi* per ipovolemia e *ipossia* fino a ipoperfusione periferica nei casi di accumulo di sangue intrapleurico di oltre 2000 cc di sangue. Da un punto di vista respiratorio, l'accumulo abnorme di sangue determinerà un collasso polmonare che altererà la dinamica respiratoria e, di conseguenza, la ventilazione e l'ossigenazione del sangue. Compariranno *dispnea*, *tachipnea* e *desaturazione periferica*.

## Diagnosi

La diagnostica si avvarrà dell'utilizzo in prima istanza della *radiografia del torace* che, in presenza di emotorace, evidenzierà un'opacizzazione del campo polmonare coinvolto. Nel caso di trauma toraco-addominale instabile, trova particolare indicazione l'*EFAST* (Extended Focused Assessment with Sonography for Trauma). Tale metodica consiste in un'ecografia effettuata al letto del paziente traumatizzato direttamente dal medico all'arrivo in Pronto Soccorso. L'esame è in grado di identificare la presenza sia di *liquido (emotorace)* sia di *aria (PNX)* nel cavo pleurico. Nel paziente emodinamicamente stabile, può essere utile l'esecuzione della *TC torace-addome*, laddove la radiografia del torace sia di dubbia interpretazione o per inefficacia della terapia già in atto. Tale indagine, infatti, è più accurata nell'identificazione di eventuali lesioni toraciche o extratoraciche e di possibili fonti di sanguinamento utilizzando la somministrazione di mezzo di contrasto; inoltre consente di valutare eventuali loculazioni (saccature) di sangue ([Fig. 62.11](#)). Nei casi di emotorace non traumatici può essere di aiuto la determinazione dell'*ematocrito* nel liquido pleurico che, se maggiore di oltre il 50% rispetto al sangue periferico, è indicativo di emotorace.

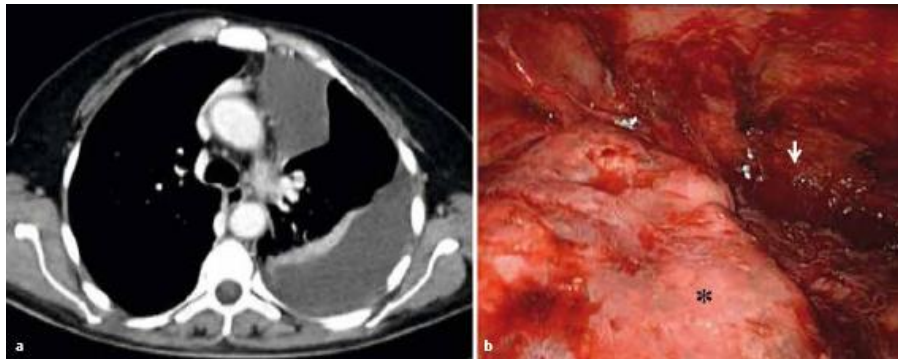


**Fig. 62.11.** (a) TC torace che evidenzia emotorace sinistro in trauma chiuso del torace; (b) all'ispezione videotoracoscopica del cavo pleurico sinistro si notino il reperto di sangue (freccia) e multiple aree contusive polmonari (asterisco).

## Terapia

Il tipo di approccio terapeutico dell'emotorace dipende non solo dall'entità delle perdite ematiche, ma anche dalla causa che lo ha determinato. Scopo della terapia sono l'arresto dell'emorragia e la reintegrazione della volemia. Se l'emotorace è limitato al seno costo-frenico e non c'è sanguinamento attivo, il paziente viene posto in osservazione. Di fronte invece a un sanguinamento nel cavo pleurico di entità stimata superiore ai 500 mL si procede a posizionamento di un tubo di *drenaggio pleurico* che consente l'evacuazione del versamento ematico e la riespansione del polmone (Fig. 62.12). In presenza di un sanguinamento attivo > 200 mL/ora o di un versamento ematico  $\geq 1500$  mL viene posta indicazione a intervento chirurgico d'urgenza con lo scopo di controllare l'emorragia. Esso può essere effettuato sia in *videotoracoscopia* (nei pazienti emodinamicamente stabili) (cfr. Fig. 62.11) sia in *toracotomia* (procedura di scelta in caso di emotorace massivo e rifornito). L'intervento chirurgico ha lo scopo inoltre di prevenire le complicanze quali *empiema* (per sovrainfezione) che può evolvere in *fibrotorace* (presenza di tenaci aderenze di tessuto fibroso tra i due foglietti pleurici per cui la cavità pleurica può risultarne completamente oblitterata; tali aderenze, andando incontro a progressiva retrazione, determinano un restringimento dell'emitorace: gli spazi intercostali si riducono, lo sterno devia verso il lato colpito, la colonna vertebrale si incurva [scoliosi], l'emidiaframma si solleva e il mediastino viene attratto verso il lato colpito. Il polmone, compresso e fibrotico, riduce la funzionalità respiratoria, mentre il polmone sano sviluppa un enfisema compensatorio). Emotoraci stabili, non riforniti, che residuano nonostante posizionamento di drenaggio pleurico possono essere trattati mediante *instillazione intrapleurica di fibrinolitici* (streptochinasi o urochinasi).

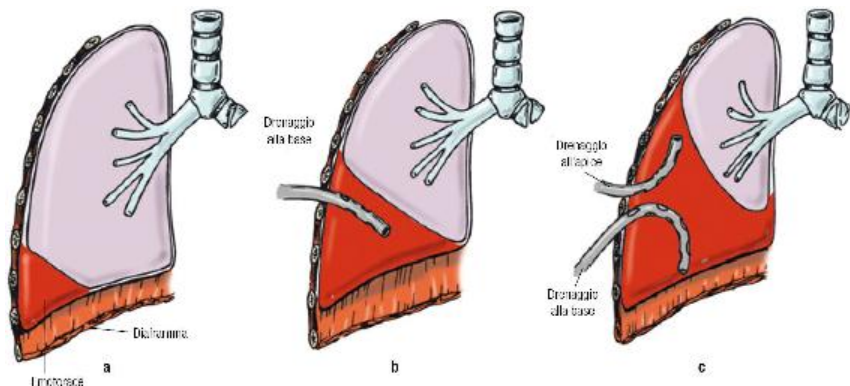


**Fig. 62.12.** Modalità di terapia dell'emitorace di minima entità, media entità (un drenaggio pleurico) o massivo (due drenaggi pleurici).

## Chilotorace

Con il termine di *chilotorace* si indica un accumulo di linfa all'interno del cavo pleurico secondario a perdite dal dotto toracico o da suoi rami collaterali (Fig. 62.13). In un adulto normale, il dotto toracico trasporta fino a 4 litri di chilo al giorno che, potenzialmente, potrebbero raccogliersi nel cavo pleurico con serie alterazioni della dinamica respiratoria. Si tratta di un fluido lattescente contenente un'elevata concentrazione di grassi (trigliceridi e chilomicroni) e una predominanza linfocitica alla conta cellulare. Le cause più frequenti sono le neoplasie maligne (50% dei casi di chilotorace) in particolar modo il linfoma, causa più comune (60%). Il trauma rappresenta la seconda causa di chilotorace (25%) e tra questi si classificano sia quelli iatrogeni (in seguito a interventi chirurgici a carico dell'esofago, del cuore, del polmone) sia i traumi penetranti del torace. Rare sono le forme di chilotorace congenito causate da anomalie dello sviluppo del sistema linfatico presente in età neonatale. La perdita del liquido linfatico determina un importante deficit di linfociti, di proteine e di lipidi compromettendo il quadro nutrizionale e immunologico del paziente, principali complicanze del chilotorace; la mortalità correlata a questa situazione è circa del 10%.

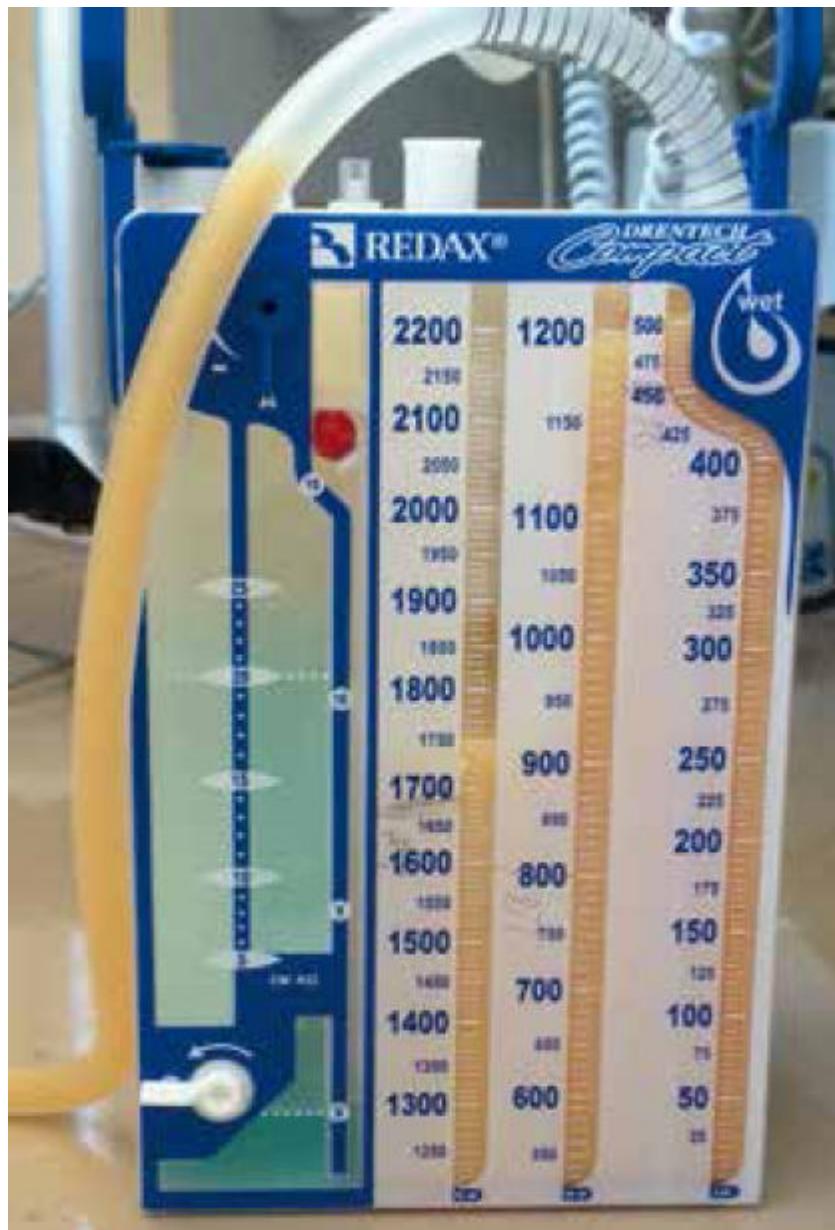


**Fig. 62.13.** Chilotorace raccolto nel sistema di drenaggio del cavo pleurico.

### **Quadro clinico**

I pazienti di solito sono asintomatici fino a quando il quantitativo di chilo nel cavo pleurico raggiunge entità importanti; in tal caso, i sintomi principali sono: dispnea e tachipnea. Nei casi di accumulo importante di chilo ( $> 3$  litri al giorno), il quadro clinico sarà complicato da instabilità emodinamica e respiratoria.



## Diagnosi

La *diagnosi differenziale* del chilotorace si pone con l'emotorace, i versamenti metapneumonici, l'empima pleurico. Utili possono essere il *dosaggio degli elettroliti sierici, dell'albumina* e la *valutazione della conta linfocitaria* nel sangue. La *radiografia del torace*, pur quantificando l'entità del versamento, non è un esame specifico poiché non permette di differenziare le altre forme di versamento pleurico. La *TC del torace* permette di evidenziare eventuali patologie neoplastiche responsabili del chilotorace. La *linfangiografia* (iniezione di mezzo di contrasto nei dotti linfatici collettori periferici) consente di visualizzare il sito della perdita di linfa; tuttavia, attualmente, più che utilizzata a scopo diagnostico, trova utilità nell'identificazione anatomica della breccia prima dell'intervento chirurgico riparativo. Esame che gioca un ruolo primario nella diagnosi di chilotorace è la *toracentesi*, che consente di identificare, tramite esame chimico-fisico del fluido, la presenza di linfociti e di trigliceridi nel versamento. Il chilotorace deve essere differenziato dal *versamento pleurico chiliforme* o *pseudochilotorace* mediante la ricerca dei cristalli di colesterolo che sono assenti nel chilotorace. Lo pseudochilotorace si riscontra nei versamenti di lunga data, spesso dovuto a pleurite reumatoide o a tubercolosi (TBC).

## Terapia

La terapia del chilotorace può essere conservativa o chirurgica. Il posizionamento di drenaggio pleurico consente l'evacuazione del cavo pleurico e la decompressione dello spazio stesso; a esso si associa la riduzione della produzione di chilo che si può ottenere mediante il digiuno o una dieta priva di grassi, unitamente a supporto nutrizionale parenterale totale (con apporto di trigliceridi a catena media, liquidi ed elettroliti). Tale atteggiamento conservativo permette la risoluzione del chilotorace nel 50% dei casi con chiusura della breccia sul dotto toracico. Le indicazioni alla *terapia chirurgica* sono in relazione alla causa che determina il chilotorace e sono elencate nella [Tabella 62.6](#). Le opzioni chirurgiche, in relazione alla sede e all'eziologia del chilotorace sono: la *legatura del dotto toracico* (tra l'ottava e la dodicesima costa) mediante approccio *videotoracoscopico* destro o *toracotomico*; la *pleurectomia*; la *pleurodesi* (utilizzata prevalentemente per chilotorace maligno ma poco efficace nei casi di chilotorace loculato o polmone intrappolato); lo *shunt pleuroperitoneale* (nei casi di chilotorace refrattario o recidivante). La *radioterapia del mediastino* si è rivelata utile nel trattamento del chilotorace secondario a un linfoma.

**Tab. 62.6.** Indicazioni alla terapia chirurgica del chilotorace.

- Accumulo di oltre 1 litro al giorno per 5 giorni consecutivi
- Perdita persistente per oltre 2 settimane nonostante terapia conservativa
- Complicanze nutrizionali o metaboliche (eccesso di perdite di elettroliti o immunodepressione)
- Chilotorace saccato; polmone intrappolato (*trapped lung*)



## Empiema pleurico

Si definisce *empiema pleurico* la raccolta di materiale purulento nel cavo pleurico. Esso è il risultato di un'infezione di versamento pleurico esistente, dovuta prevalentemente a polmoniti (empiema metapneumonico). L'infezione determina una reazione fibrinosa con formazione di essudato purulento, di aspetto torbido, cremoso, maleodorante che tende progressivamente ad accumularsi nel cavo pleurico.

### Eziopatogenesi

La principale causa di empiema pleurico è la polmonite batterica (pneumococco, streptococco, stafilococco aureo), responsabile del 70% circa degli empiemi. Altri microrganismi chiamati in causa sono i Gram – (*Pseudomonas*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, *Salmonella*); comuni sono anche la flora batterica anaerobia (*Bacteroides*) e la flora mista, così come il bacillo di Koch. Gli empiemi pleurici possono essere complicanze di interventi di chirurgia toracica polmonare ed esofagea (30% dei casi). Altre cause di empiemi pleurici possono essere: traumi aperti o chiusi del torace, infezioni di pregressi emotoraci, propagazione in cavo pleurico di infezioni sottodiaframmatiche (attraverso i linfatici del diaframma), mediastiniti, pericarditi, osteomieliti, colangiti.

L'evoluzione di un versamento parapneumonico a empiema si svolge in tre fasi.

- 1. Fase essudativa:** il liquido è fluido, limpido, sterile e si accumula rapidamente; ha scarsa componente cellulare; tale fase dura all'incirca da 2 a 5 giorni.
- 2. Fase fibrino-purulenta:** è la fase dell'invasione batterica con comparsa di pus e fibrina che si deposita su entrambi i foglietti pleurici; inizia la formazione di loculazioni e setti; in tale fase, il liquido ha un'alta concentrazione di leucociti polimorfonucleati, materiale necrotico e batteri; dura all'incirca dai 5 ai 10 giorni.
- 3. Fase organizzativa:** comparsa di fibroblasti che favoriscono il deposito di fibrina su entrambi i foglietti pleurici che tendono a ispessirsi come "cotenna" con conseguente "incarceramento" del polmone (*trapped lung*) che diviene anelastico. Inoltre, la formazione di fibrina tende a circoscrivere e a isolare la raccolta empiematosa dal resto del cavo pleurico. Il liquido pleurico è molto denso e, se non trattato, può drenare spontaneamente (*empiema necessitatis*) attraverso la parete toracica verso l'esterno

oppure all'interno delle vie aeree (con espettorazione del materiale dalla bocca: vomica). Tale fase può durare 2 o 3 settimane.

## Quadro clinico

Il sintomo comune nei pazienti con empiema pleurico è la *febbre*, che tuttavia può mancare se la cavità empiematica è ben delimitata. Compaiono inoltre dolore toracico, tachipnea e dispnea, associati a malessere generale, astenia e calo ponderale. La *tosse* in questi pazienti è molto spesso produttiva e, se accompagnata da sputo di materiale purulento, è segno di fistola broncopleurica (comunicazione tra l'albero bronchiale e il cavo pleurico). All'esame obiettivo l'emitore affetto appare ipoespansibile; nella sede di raccolta si riscontra ipofonesi plessica, riduzione del fremito vocale tattile e riduzione/abolizione del murmure vescicolare.

## Diagnosi

La *radiografia standard* del torace mostra ipodiafania dell'emitore interessato. L'opacamento pleurico può essere localizzato in una porzione circoscritta del cavo pleurico, oppure può coinvolgerlo interamente. Può altresì documentare un *livello idroaereo*, segno radiologico di cavità contenente aria (che si dispone in alto) e di liquido (pus, che si dispone in basso) ([Fig. 62.14a](#)); l'aria è generalmente prodotta da microrganismi anaerobi. L'*ecografia toracica* mostra ecogenicità del liquido ed eventuali concamerazioni dello stesso e permette di guidare la toracentesi esplorativa/diagnostica. La *toracentesi* esplorativa dell'empiema confermerà la presenza del pus; l'esame microbiologico colturale (inviato al laboratorio per ricerca di germi aerobi e anaerobi) e l'antibiogramma consentono di identificare l'agente eziologico al fine di instaurare un trattamento antibiotico mirato che determinerà l'attenuazione della virulenza dei microrganismi patogeni e il pus diventa sterile (per tale motivo l'antibiogramma va eseguito alla prima toracentesi e prima di intraprendere trattamenti antibiotici). Anche il *bacillo di Koch* deve essere sempre ricercato: la tubercolosi di cui è responsabile può essere causa di empiema pleurico (i numeri di casi di tubercolosi nel mondo e in Italia sono in costante aumento). La *TC del torace* trova utilità per l'esatta localizzazione dell'empiema, per la diagnosi di eventuali patologie concomitanti e può essere preliminare, in casi selezionati, all'intervento chirurgico di empiemectomia ([Fig. 62.14b](#)).



**Fig. 62.14.** Rx torace: evidenza di versamento pleurico destro con livello idroaereo e setti (a); TC torace che conferma versamento empiematico con loculazioni e flogosi polmonare (b).

## Terapia

Il trattamento di scelta nella prima fase (fase essudativa) si basa sull'*antibioticoterapia* associata alla *toracentesi evacuativa*. Contestualmente, è utile instaurare terapia nutrizionale di supporto. In caso di essudato massivo, vi è indicazione a *drenaggio pleurico* (mediante inserimento di un tubo toracostomico) che comporta di solito la riduzione del versamento empiematico e la riespansione del parenchima polmonare. Nella fase fibrino-purulenta precoce può essere attuata una terapia mediante farmaci fibrinolitici instillati nel cavo pleurico attraverso il drenaggio toracostomico. I farmaci più utilizzati sono le *streptochinasi* o l'*urochinasi* (alla dose rispettivamente di 250.000 UI e 100.000 IU entrambi in 100 mL di soluzione salina sterile). La persistenza di empiema nel cavo pleurico non responsivo alle precedenti terapie e l'empiema in fase avanzata, costituisce indicazione a *intervento chirurgico* di empiemectomia (evacuazione dell'empiema) solitamente in *videotoracosopia*.

Nell'empiema organizzato e nell'empiema cronico, la formazione di sepoli e setti porta al *fibrotorace*; inoltre, il conseguente ispessimento di entrambi i foglietti pleurici (che in taluni casi può superare 1 cm di spessore) determina l'anelasticità del polmone che, intrappolato nella cotenna pleurica, non si espande agli atti del respiro. In tal caso, si ricorre a intervento chirurgico di *pleurectomia* e *decorticazione* (asportazione della pleura parietale e della pleura viscerale) in *videotoracosopia* o *toracotomia* al fine di liberare il polmone e di ottenere la riespansione del parenchima polmonare.

## Evoluzione e complicanze

Le complicanze dell'empiema non tempestivamente trattato, oltre all'empiema *necessitatis* e all'empiema cronico con conseguente fibrotorace, possono essere *osteomielite*, *mediastinite*, *pericardite*, *infezione disseminata del sistema nervoso centrale*, *sviluppo di fistola broncopleurica*, evenienze rare ma gravi con conseguenze talora irreversibili. L'empiema pleurico è gravato da un tasso di mortalità di circa il 7%; il tasso di mortalità nei bambini è dello 0,5%.

Per fistola broncopleurica si intende una comunicazione tra l'albero bronchiale e il cavo pleurico. Rappresenta una grave e temibile complicanza dopo interventi resettivi polmonari, ed è gravata da un'alta mortalità. Le fistole, in base alla sede, sono distinte in *centrali* (a carico dei bronchi di grosso e medio calibro) o *periferiche* (perdite aeree parenchimali).

A seconda della presentazione clinica, la fistola broncopleurica postchirurgica può essere *acuta* (se insorge dopo pochi giorni dall'intervento), *precoce* (entro il primo mese), *tardiva* (dopo il primo mese). Le **cause** più frequenti di fistola broncopleurica sono elencate in [Tabella 62.7](#).

**Tab. 62.7.** Cause di fistola bronco-pleurica.

### **Cause favorevoli concomitanti**

Dissepeccia, diabete mellito, terapia corticosteroidica, sutura chirurgica non eseguita correttamente (punti troppi distanti o ischemizzanti, eccessiva scheletrizzazione del moncone), errato utilizzo di suturatrici bronchiali meccaniche, resezioni bronchiali dopo chemio-radioterapia, ventilazione meccanica prolungata  
Deficit di difensori paracellari, non corretta sutura chirurgica  
Riduzione del ricambio del pleura, ascesso polmonare, tubercolosi, neoplasie polmonari, traumi toracici contusivi e penetranti, errato posizionamento di drenaggio pleurico, infezione in paziente immunodepresso o sottoposto a chemio-radioterapia  
Senza apparente causa

## Quadro clinico

La *febbre*, la *tosse produttiva con espettorato maleodorante* e il *dolore toracico* sono i sintomi tipici della fistola broncopleurica. Se è ancora presente un drenaggio pleurico, si manifesta importante fuoriuscita d'aria.

## Diagnosi

La fibrobroncoscopia risulta essere l'esame fondamentale per poter identificare la sede della lesione, dando inoltre importanti informazioni per poter decidere la strategia terapeutica più adeguata.

## Terapia

Il posizionamento di *drenaggio pleurico* è la terapia iniziale delle fistole broncopleuriche. A esso si può associare il *lavaggio continuo del cavo pleurico* con soluzione salina sterile e iodopovidone. Nell'eventualità in cui il drenaggio del cavo pleurico e la sua detersione fallissero, la terapia è chirurgica con intervento di *fenestrazione del cavo pleurico (open window)* che permette di ripetere le manovre

di toilette pleurica. Tali terapie hanno lo scopo di controllare l'infezione del cavo pleurico.

Seguono successivamente gli interventi di chiusura della fistola che saranno in prima istanza *endoscopici* (in broncoscopia possono essere posizionati sul tramite fistoloso o iniettati nella sottomucosa del margine della fistola particolari materiali biologici e colle di fibrina o sclerosanti, così come possono essere posizionati stent bronchiali ricoperti). In caso di insuccesso possono essere indicati interventi chirurgici risolutivi ma complessi quali la *sutura del moncone bronchiale per via mediastinica trans-sternale, trans-pericardica* (intervento di Abruzzini) o interventi di *toracoplastiche* che prevedono l'abbattimento della parete toracica contro il mediastino. Questi interventi sono indicati in casi selezionati poiché complessi e gravati da alta morbilità e mortalità postoperatoria.

## Tumori della pleura

La pleura può essere sede di neoplasie *benigne* e *maligne*. I tumori pleurici si dividono in *primitivi* (10%) e *secondari* o *metastatici* (90%).

### Tumori benigni

I tumori pleurici primitivi benigni sono frequenti. Hanno una buona prognosi e di solito è possibile la loro asportazione completa con bassissima possibilità di recidiva. Essi originano sia dal mesotelio sia dal connettivo sottomesoteliale e possono presentarsi in forma *localizzata* o *diffusa*.

Tra essi la forma istologica di più frequente riscontro è il *tumore fibroso solitario della pleura*. È a lenta crescita, ben circoscritto e peduncolato (Fig. 62.15). È asintomatico e di solito diagnosticato incidentalmente; può, tuttavia, raggiungere dimensioni notevoli (anche oltre i 40 cm) e in tal caso dà sintomi da massa occupante spazio per conseguente collasso del polmone (saranno presenti dispnea, tosse, dolore toracico) (Fig. 62.16). Tale tumore può essere asintomatico oppure può manifestarsi con *artralgia*, *ippocratismo digitale*, *febbre* e, talvolta, *ipoglicemia*. Il trattamento prevede l'asportazione completa del tumore con approccio videotoracoscopico (Fig. 62.17) riservando l'approccio toracotomico a forme di tumore gigante.

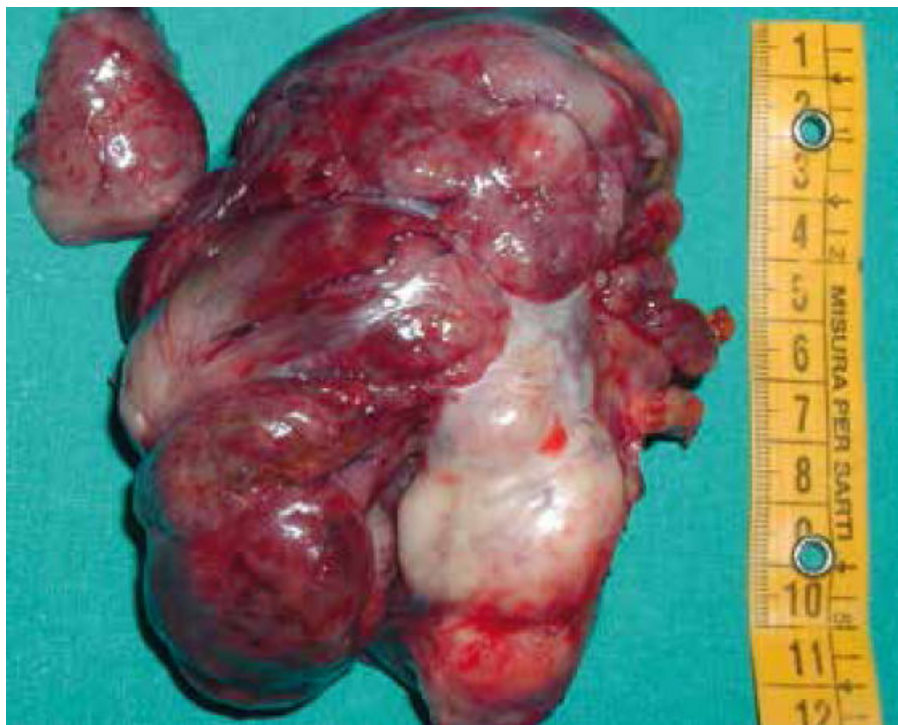


**Fig. 62.15.** Pezzo operatorio di tumore fibroso solitario della pleura parietale.

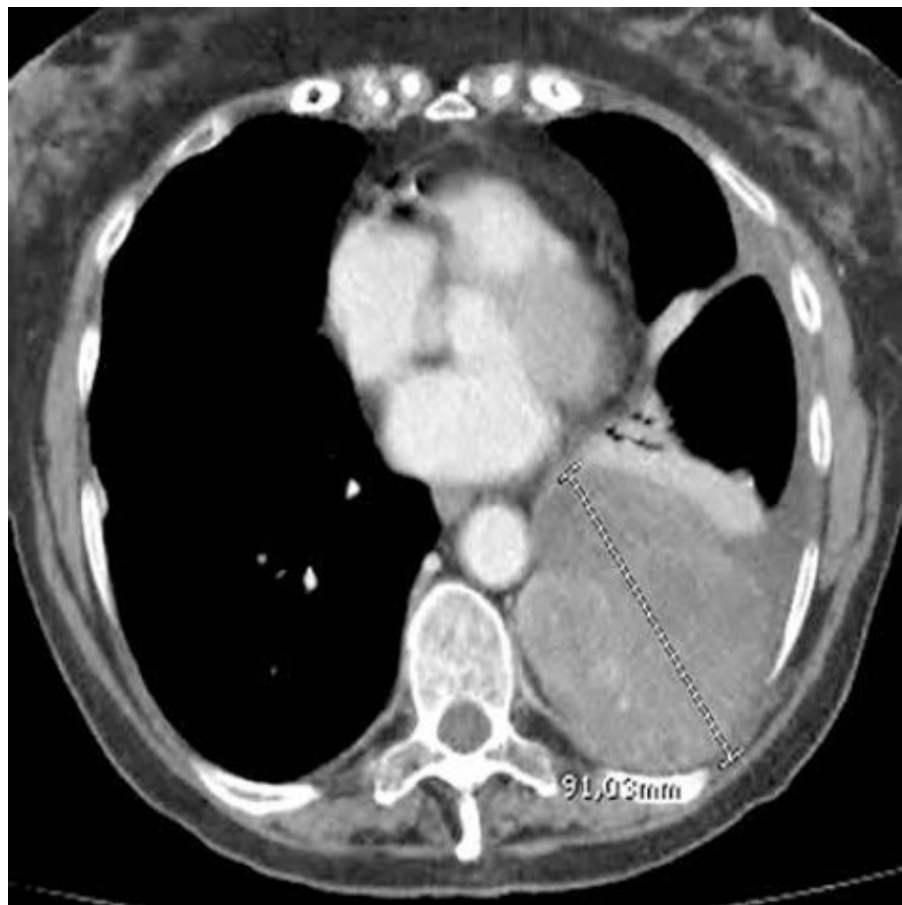


**Fig. 62.16.** TC torace che documenta neoformazione alla base del cavo pleurico sinistro in un caso di tumore fibroso solitario della pleura parietale.



**Fig. 62.17.** Aspetto intraoperatorio di tumore fibroso solitario originato dalla pleura viscerale e disposto tra due lobi polmonari.

Di frequente riscontro sono le *placche pleuriche*, che appaiono come nodularità rilevate di varie dimensioni e forme, di colorito biancastro e consistenza dura, bilaterali; esse si riscontrano sia in corso di esami radiologici sia in corso di interventi di chirurgia toracica e la loro presenza è correlata a esposizione all'asbesto.

## Tumori maligni

I tumori maligni della pleura possono originare sia dalle cellule mesoteliali del rivestimento pleurico (*mesotelioma*), sia dai tessuti sottomesoteliali (*fibrosarcoma*, *angiosarcoma* o altri *sarcomi rari*).

### Mesotelioma pleurico maligno

Il mesotelioma pleurico maligno è una neoplasia di raro riscontro tuttavia molto aggressiva. Esso trae origine dalle cellule mesoteliali di rivestimento della pleura, così come del peritoneo, del pericardio e della tunica vaginale del testicolo; quello pleurico è il più frequente (circa il 90% dei casi), seguito dal peritoneale (circa 8% dei casi); rara è la primitività a livello del pericardio e della vaginale del testicolo (2%). Il mesotelioma pleurico è una neoplasia altamente aggressiva,



che quasi sempre si presenta in *forma diffusa*, con tendenza cioè a infiltrare estesamente sia il foglietto pleurico parietale sia quello viscerale polmonare, mediastinico e diaframmatico; rara è la *forma solitaria localizzata* che presenta un'evoluzione meno aggressiva.

## Epidemiologia ed eziologia

In Italia si diagnosticano 3,4 casi di mesotelioma ogni 100.000 abitanti per gli uomini e 1,1 ogni 100.000 abitanti per le donne, prevalentemente nella fascia di età compresa tra i 65 e i 74 anni (dati ReNaM – Registro Nazionale Mesotelioma, 2012); in alcune aree geografiche l'incidenza aumenta drasticamente, per la presenza di fattori di elevato rischio ambientale o lavorativo. La malattia, infatti, è strettamente associata all'*esposizione all'asbesto (amianto)* sicché l'eziologia del mesotelioma è direttamente attribuita a esso; rarissime (1/1.000.000) sono le forme di mesotelioma pleurico idiopatiche ovvero non correlate all'asbesto. In Italia, così come in Unione Europea, l'uso dell'asbesto è stato bandito dal 1992, ma i decessi per mesotelioma pleurico sono in costante aumento con picco massimo atteso tra gli anni 2015-2020; questo è in relazione al lungo periodo di latenza intercorso tra esposizione e manifestazione di malattia, stimato in 45 anni (mediana di latenza). In [Tabella 62.8](#) sono elencate le principali attività lavorative maggiormente esposte all'amianto; sono considerate altresì a rischio le persone che vivono a stretto contatto con i lavoratori esposti. L'amianto, molto utilizzato per l'elevato potere isolante e coibentante che lo caratterizza, è una famiglia di minerali presenti in natura, formati da fibre estremamente sottili di tipologie differenti che, se inalate, possono esercitare azione cancerogena sulle cellule mesoteliali; esse sfuggono alle ciglia vibratili e ai macrofagi, raggiungendo la pleura attraverso l'endotelio, dove danno luogo all'insorgenza di una catena di eventi responsabili della cancerogenesi. La crocidolite e la tremolite sono alcune di queste fibre. Controverso è il ruolo eziologico del *Simian virus SV-40* (un virus della scimmia, utilizzato nelle vaccinazioni antipolio tra il 1955 e il 1963) tra gli agenti eziologici del mesotelioma pleurico: rimane poco chiaro quale sia il suo effettivo ruolo nella cancerogenesi. L'*erionite* è un altro minerale presente in natura che, in caso di esposizione prolungata e ripetuta, può portare a mesotelioma; l'esposizione all'erionite è principalmente ambientale, a differenza dell'amianto che è professionale. In alcuni villaggi turchi della Cappadocia, situati vicino ai giacimenti di questo minerale, si registrano alti tassi di mortalità per mesotelioma pleurico.

**Tab. 62.8.** Esposizione professionale nei casi di mesotelioma pleurico diagnosticati in Italia.

## Professione

Edilizia

Industria metalmeccanica

Costruzioni navali

Industria tessile

Applicazione di prodotti in metallo

Industria militare

Officine di auto-motoveicoli

Industria metallurgica

Industria del cemento-amianto

Opere ferroviarie

## Morfologia

*Macroscopicamente* il mesotelioma genera un ispessimento diffuso dei foglietti pleurici determinando nodularità di consistenza dura, di forma talora irregolare, di colorito biancastro; il coinvolgimento diffuso dei foglietti pleurici determinerà un incarcerationamento del polmone da parte di questa “cotenna” ispessita che ne impedisce la normale espansione (Fig. 62.18). Concomita spesso un versamento pleurico sieroso-emorragico, di quantità variabile. Nei rari casi di riscontro in fase iniziale, la placca tumorale è sottile e limitata nella sua estensione. Nei casi avanzati le nodularità sono distribuite su tutta la superficie pleurica, parietale, viscerale mediastinica e diaframmatica. *Microscopicamente* si distinguono tre tipi istologici di mesotelioma pleurico in relazione alla quantità delle cellule epiteliali e fusate che lo costituiscono:

- epiteliale (a prevalente componente tubulare o papillare o tubulo-papillare) che rappresenta la forma più comune (50%);
- sarcomatoso (fasci intrecciati di cellule fusate) riscontrabile nel 25% dei casi insieme a forme di altra architettura;
- misto o bifasico (con entrambe le forme cellulari, epiteliale e a cellule fusate) che rappresenta il 25% dei mesoteliomi.



**Fig. 62.18.** Aspetto operatorio (videotoracoscopico) di nodularità diffuse, biancastre, a carico di entrambi i foglietti pleurici in un caso di mesotelioma pleurico.

### Quadro clinico

Il mesotelioma decorre nella prima fase in modo *asintomatico* e la diagnosi in tale fase è incidentale, nel corso di esami radiologici eseguiti per altri motivi. Il quadro clinico si caratterizza per la comparsa di *dolore toracico*, *dispnea*, o entrambi. Il dolore toracico si presenta sordo e continuo ma, se presente versamento pleurico, è di tipo pleuritico. In taluni casi può manifestarsi tosse. La dispnea è dovuta sia all'ispessimento dei foglietti pleurici che, diffusamente coinvolti dalla malattia, intrappolano il polmone, sia dal versamento pleurico concomitante. Con la progressione della malattia e il coinvolgimento delle strutture mediastiniche possono insorgere disfonia (infiltrazione dei nervi ricorrenti), disfagia e sintomi legati al possibile tamponamento cardiaco (se c'è infiltrazione del pericardio). Nelle fasi avanzate compariranno febbre, astenia, anoressia, sindromi mediastiniche da compressione e cachessia, fino al decesso.

### Diagnosi

L'*anamnesi* è il primo passo verso una corretta diagnosi di mesotelioma pleurico al fine di identificare un'eventuale esposizione all'amianto. L'esame obiettivo rileva i segni del versamento pleurico (ipomobilità dell'emittoce interessato, ipofonesi plessica, riduzione/abolizione del murmure vescicolare e del fremito vocale tattile). Possibile il riscontro di dita a bacchetta di tamburo.

Tra gli esami strumentali la *radiografia del torace* mostra prevalentemente la presenza di versamento pleurico. La *TC del torace con mdc* è lo studio radiologico di primo livello nel sospetto di

mesotelioma pleurico; essa permette di visualizzare l'intera superficie pleurica e il diaframma (sede talvolta di estensione addominale della malattia) nonché di valutare eventuali coinvolgimenti linfonodali mediastinici; segni radiologici indicativi di probabile mesotelioma sono: le nodularità pleuriche multiple associate o meno a ispessimento pleurico circonferenziale  $> 1$  cm (Fig. 62.19).



**Fig. 62.19.** TC torace: ispessimento pleurico destro circonferenziale in un caso di mesotelioma pleurico maligno.

Inoltre, la TC guida una *biopsia percutanea a scopo diagnostico* delle nodularità pleuriche nel caso che il prelievo del liquido pleurico alla toracentesi risultasse negativo per cellule maligne.

La *toracentesi*, infatti, anch'essa è indagine di primo livello (eseguibile dopo il riscontro di versamento pleurico sospetto alla radiografia del torace); l'esame citologico su campioni di liquido pleurico (di tipo solitamente sieroemorragico) consente in un terzo dei pazienti di diagnosticare cellule tumorali maligne. Qualora la ricerca di cellule tumorali maligne risultasse negativa alla toracentesi, così come infruttuosa risultasse la biopsia transparietale sotto guida TC è indicata una *biopsia pleurica chirurgica* con approccio *videotoracoscopico*. La videotoracosopia permette di formulare una valutazione circa l'estensione della malattia e di effettuare prelievi bioptici multipli sulla superficie pleurica per esame istologico. Per distinguere con certezza il mesotelioma da altri tipi di tumore, i

campioni prelevati con la biopsia possono essere sottoposti ad analisi immunoistochimiche: i marcatori indicativi di mesotelioma sono cheratina, calretinina, citocheratina, D2-40 e WT1.

Un ruolo importante è svolto dalla tomografia a emissione di positroni (PET) il cui valore di captazione standardizzato (SUV, Standardized Uptake Value) è significativamente superiore nel mesotelioma che in altre malattie pleuriche benigne e nelle pleuriti (sensibilità del 96,8% e specificità dell'88,5% nella diagnosi differenziale tra patologie benigne e maligne della pleura). Essa inoltre permette di valutare il coinvolgimento linfonodale mediastinico (utile a scopo stadiale) e fornisce indicazione sul sito di malattia metabolicamente più attivo su cui effettuare biopsie pleuriche. Altra utilità della PET è nel follow-up dei pazienti trattati (indicatore di risposta al trattamento chemioterapico).

La *risonanza magnetica* (RM) può contribuire a fornire informazioni supplementari, in particolar modo per lo studio del coinvolgimento diaframmatico o della parete toracica.

A oggi non esistono *marcatori sierici* nella diagnosi di mesotelioma pleurico maligno; numerosi studi si sono concentrati in particolare sul ruolo di *osteopontina*, *mesotelina* e *MPF* (Megakaryocyte Potentiating Factor); in particolare gli ultimi due sembrano avere un relativo ruolo nella diagnosi precoce di malattia e nel follow-up della stessa dopo terapia.

## Stadiazione

Formulata la diagnosi di mesotelioma pleurico, momento essenziale al fine di decidere il programma terapeutico è la stadiazione del tumore. Diversi sono i sistemi di stadiazione proposti per il mesotelioma pleurico maligno, ma nessuno di essi si è mostrato accurato per predire la sopravvivenza. La stadiazione più in uso è la TNM, proposta dal International Mesothelioma Interest Group (IMIG) e quella secondo Sugarbaker ([Tab. 62.9](#)).

**Tab. 62.9.** Stadiazione del mesotelioma pleurico.

### Stadiazione

#### **Classificazione secondo l'International Mesothelioma Interest Group (1995)**

T0 Tumore confinato alla pleura parietale omolaterale, compresa quella mediastinica e diaframmatica senza coinvolgimento della pleura viscerale

T1 Tumore coinvolgente la pleura parietale, compresa quella mediastinica e diaframmatica, con foci isolati sulla pleura viscerale

T2 Tumore coinvolgente le superfici pleuriche omolaterali (parietale, viscerale, diaframmatica, mediastinica) con almeno una delle seguenti condizioni

- Interessamento della muscolatura diaframmatica
- Estensione dalla pleura viscerale al parenchima sottostante

T3 Tumore localmente avanzato ma resecabile. Tumore coinvolgente l'intera pleura

omolaterale (parietale, viscerale, diaframmatica, mediastinica) con almeno una delle seguenti condizioni

- Coinvolgimento della fascia endotoracica
- Tumore solitario completamente resecabile coinvolgente i tessuti molli della parete toracica
- Non interessamento trasmurale del pericardio

**T4** Tumore avanzato non tecnicamente resecabile. Tumore coinvolgente tutte le superfici pleuriche con una delle seguenti condizioni

- Estensione diretta alla parete toracica con o senza erosione costale
- Estensione diretta alla pleura controlaterale o a uno degli organi mediastinici o al rachide o sottoperitoneale
- Tumore che diffonde alla superficie interna del pericardio senza versamento o che infiltra il miocardio

**N0** Non interessamento linfonodale

**M1** Metastasi ai linfonodi omolaterali broncopulmonari o ilari

**M2** Metastasi ai linfonodi sottocarenali o mediastinici omolaterali

**M3** Metastasi ai linfonodi controlaterali mediastinici, sovraclaveari omo- e controlaterali

**M0** Non metastasi a distanza

**M1** Metastasi a distanza

**S1** ~~AdM0~~

**S2** ~~AdM0~~

**S3** ~~AdM0~~; ogni T con N1-2 M0

**S4** ~~AdM0~~; ogni T con N3 M0; ogni M1

**Classificazione secondo Sugarbaker (1999)**

**Stadio I** Tumore completamente resecabile confinato nella pleura parietale senza linfadenopatie: pleura omolaterale, pericardica, diaframmatica o parete toracica con tumore confinato ai siti di biopsia in tali zone

**Stadio II** Le caratteristiche dello Stadio I con margini di resezione positivi e/o coinvolgimento dei linfonodi intrapleurici

**Stadio III** Estensione locale del tumore alla parete toracica, al mediastino, al cuore, al peritoneo (per via transdiaframmatica), o coinvolgimento dei linfonodi extrapleurici

**Stadio IV** Metastasi a distanza

## Terapia

Nonostante i progressi nella terapia delle neoplasie maligne, il mesotelioma è uno dei tumori meno curabili, con prognosi comunemente infausta. La sopravvivenza media dei pazienti non sottoposti a terapia si aggira tra 4 e 12 mesi, a seconda dello stadio della malattia al momento della diagnosi.

La scelta della terapia dipende dallo stadio del tumore al momento della diagnosi, dal sottotipo istologico del tumore, dall'età e dalle condizioni generali del paziente. Il trattamento si basa sulla *chirurgia*, sulla *radioterapia* e sulla *chemioterapia*, da sole o in combinazione.

Il ruolo della **chirurgia** nella terapia del mesotelioma maligno è ancora dibattuto. Le procedure chirurgiche più comuni sono:

- la *pleurodesi videotoracoscopica* (per il controllo del versamento pleurico recidivante);
- la *pleurectomia/decorticazione* (definita chirurgia citoriduttiva parziale o maggiore, allo scopo di asportare il più possibile la malattia, eventualmente associata a pericardiectomia e asportazione di diaframma) (Fig. 62.20);
- la *pleuro-pneumonectomia extrapleurica estesa* (chirurgia con intento radicale), tecnica che comprende la resezione in blocco del sacco pleurico contenente il



polmone, del pericardio e del diaframma, associata ad asportazione dei linfonodi mediastinici (Figg. 62.21 e 62.22).

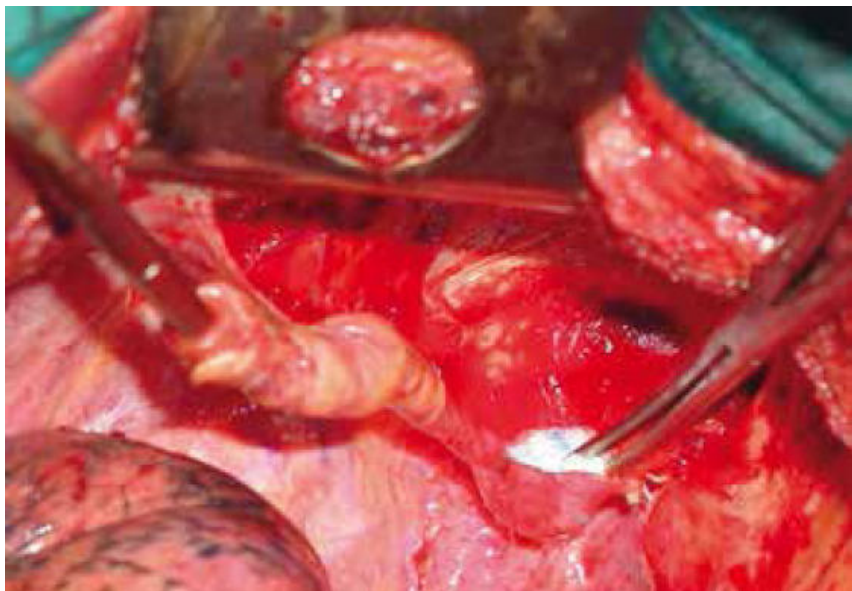


**Fig. 62.20.** Campo operatorio di pleurectomia parietale in toracotomia.

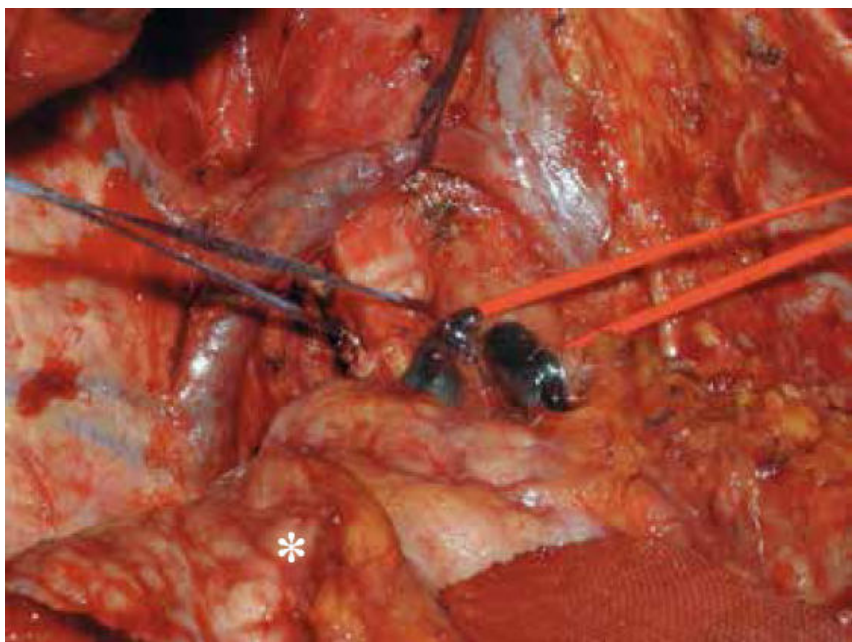


**Fig. 62.21.** Intervento di pleuro-pneumonectomia extrapleurica estesa destra (scollamento del sacco pleurico [asterisco] comprendente il tumore).

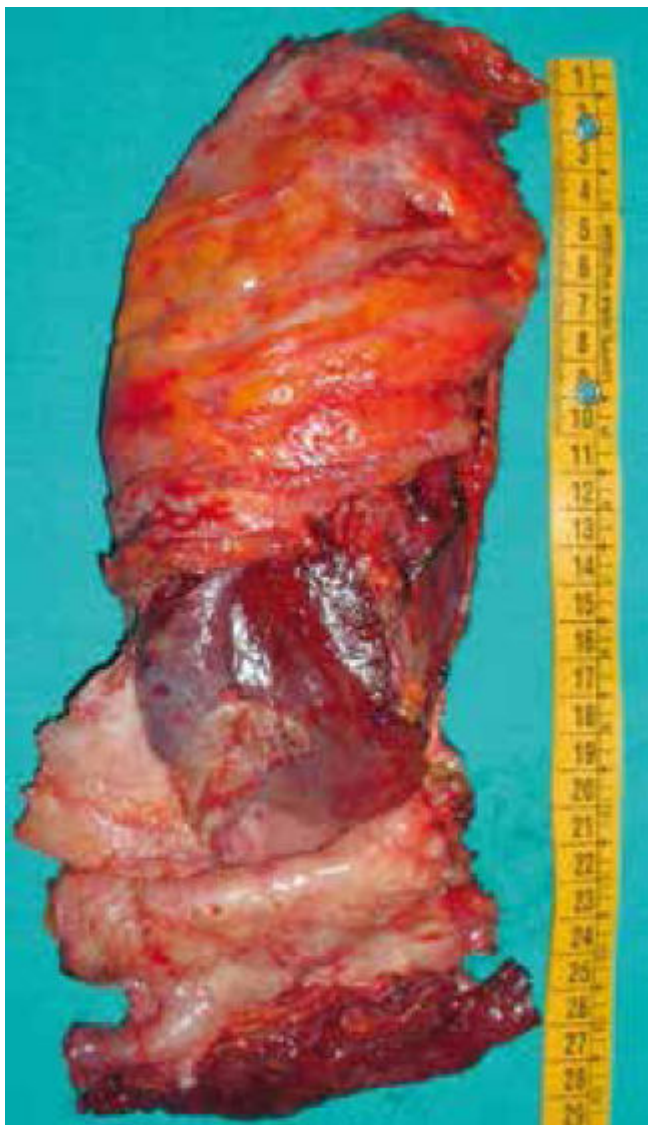


**Fig. 62.22.** Mesotelioma pleurico: pezzo operatorio dopo pleuro-pneumectomia extrapleurica estesa. Si notino l'ispessimento della pleura sezionata che coarta il polmone.

La chirurgia con intento curativo trova indicazione nei primi stadi (I e II) in pazienti con buon *performace status* poiché gravata da alta morbidità e mortalità postoperatoria. La pleurectomia, pur tuttavia meno radicale, ha tassi di mortalità relativamente accettabili (< 5%) e modesto vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto alla pleuro-pneumectomia.

La **radioterapia** può essere somministrata dopo l'intervento chirurgico (adiuvante), anche in combinazione con la chemioterapia per distruggere i piccoli gruppi di cellule tumorali non visibili e quindi non asportabili nel corso dell'operazione.

La **chemioterapia** può contribuire a rallentare la progressione della malattia,



anche se difficilmente riesce a curarla in modo definitivo. I farmaci comunemente usati, singolarmente o, più spesso, in combinazione sono il pemetrexed, il cisplatino, carboplatino, vinorelbina e gemcitabina.

In pazienti altamente selezionati, a istologia epiteliale e nei primi (stadi I e II), è potenzialmente indicata la terapia trimodale (chemioterapia/chirurgia/radioterapia) che offre una prognosi migliore (circa 33 mesi).

Questa prevede diverse modalità:

- chemioterapia neoadiuvante: 3-4 cicli (associazione cis-platino + pemetrexed);
- pleuro-pneumonectomia extrapleurica estesa;
- radioterapia mirata alle aree più a rischio di recidiva locale.

Oppure:

- pleurectomia/decorticazione;
- chemioterapia adiuvante: 3 cicli (associazione cis-platino + pemetrexed);
- eventuale radioterapia.

## Tumori pleurici metastatici

---

I tumori pleurici metastatici sono di più frequente riscontro rispetto a quelli primitivi. I tumori primitivi che frequentemente danno metastasi alla pleura sono il cancro della mammella, dell'apparato gastroenterico, dell'ovaio, del rene e il linfoma, che diffondono alla pleura per via ematica o linfatica, oltre al cancro del polmone e al timoma invasivo che diffondono alla pleura per contiguità.

### Quadro clinico

Clinicamente i tumori pleurici metastatici si manifestano con la comparsa di *versamento pleurico* (che generalmente è la prima manifestazione della metastasi) cui si associa *dispnea* nel 50% dei casi e tosse. Si associano talora sintomi sistemici quali astenia, calo ponderale e anoressia.

### Diagnosi

Oltre al dato anamnestico di pregresso tumore, a fini diagnostici trovano utilità la *radiografia del torace* che permette di confermare la presenza del versamento e/o di neoformazioni e la *TC del torace* che è l'esame di scelta per lo studio delle metastasi. Essa è in grado di evidenziare nodularità pleuriche (tipica manifestazione delle metastasi, singole o in forma diffusa) e l'ispessimento pleurico; inoltre, consente di valutare l'eventuale coinvolgimento del processo neoplastico dei linfonodi ilo-mediastinici.

Utile a scopo diagnostico e di follow-up è anche la *PET*. Altre indagini diagnostiche sono state trattate nel paragrafo "Versamento pleurico maligno".

## Terapia

La chirurgia nella terapia delle metastasi pleuriche ha un ruolo diagnostico e terapeutico di palliazione mirato a limitare il rifornimento del versamento metastatico. In particolare, la *videotoracosopia* ha utilità nell'effettuare prelievi biotipici adeguati e consente l'evacuazione del versamento. Consente inoltre di effettuare interventi di *pleurodesi chimica* (cfr. paragrafo "[Versamento pleurico maligno](#)") o, in casi selezionati, di *pleurectomia* al fine di limitare il riformarsi del versamento pleurico e di migliorare la qualità di vita del paziente.

### Lettere suggerite

British Thoracic Society, Pleural Disease Guideline Group. BTS Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65(SII):1-76.

Imperatori A, Rotolo N, Spagnoletti M et al. Risk factors for postoperative recurrence of spontaneous pneumothorax treated by video-assisted thoracoscopic surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;20:647-51.

Porcel JM, Azzopardi M, Koegelenberg CF et al. The diagnosis of pleural effusion. *Expert Rev Respir Med* 2015;9:801-15.

Thieke C, Nicolay NH, Sterzing F et al. Long-term results in malignant pleural mesothelioma treated with neoadjuvant chemotherapy, extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiotherapy. *Radiat Oncol* 2015;10:267.

Williams T, Duraid H, Watson S et al. Extended pleurectomy and decortication for malignant pleural mesothelioma is an effective and safe cytoreductive surgery in the Elderly. *Ann Thorac Surg* 2015;100:1868-74.

# Patologia del mediastino

A. Imperatori, N. Rotolo, E. Nardecchia, D. Sambucci

Si definisce mediastino lo spazio mediano della cavità toracica compreso tra i due polmoni, più precisamente fra le due pleure mediastiniche. Per un corretto inquadramento diagnostico e una classificazione topografica delle neoformazioni mediastiniche è utile la suddivisione di tale spazio in tre compartimenti (classificazione secondo Shields): **antero-superiore, medio e posteriore** (Fig. 63.1). Ogni compartimento contiene organi e strutture anatomiche ben precise (Tab. 63.1). Fra le masse mediastiniche quelle più comunemente riscontrabili sono: i timomi e i carcinomi timici (20-30%), i tumori neurogeni (20%), le cisti primarie (18%), i tumori germinali (15%), i linfomi (10%) e i tumori mesenchimali (5-7%). In circa la metà dei casi, le neoformazioni mediastiniche sono evidenziate incidentalmente agli esami radiologici (radiografia o TC), poiché spesso tali patologie decorrono asintomatiche fino a quando non causano compressione o infiltrazione delle strutture adiacenti o sindromi paraneoplastiche associate.

Mediastino  
antero-superiore

Mediastino  
posteriore

Mediastino  
medio

**Fig. 63.1.** Classificazione del mediastino in compartimenti secondo Shields.

**Tab. 63.1.** Strutture comprese nei compartimenti mediastinici secondo Shields.

- **Mediastino antero-superiore:** timo, tessuto connettivo di sostegno, linfonodi, vasi mammari interni
- **Mediastino medio:** pericardio, cuore e grossi vasi (arco aortico e suoi rami, v. cava, v. anonime), nervi frenici, nervi vaghi (porzione superiore), trachea e ili polmonari, linfonodi, connettivo di sostegno
- **Mediastino posteriore:** esofago, dotto toracico, vena azygos ed emiazygos, aorta discendente, catene simpatiche, nervi vaghi (porzione inferiore), linfonodi, connettivo areolare

A causa della sovrapposizione di diverse strutture anatomiche e della radiopacità dello sterno e della gabbia toracica, il mediastino è difficilmente indagabile con gli esami radiologici di routine. Tuttavia la **radiografia del torace** in due proiezioni resta l'indagine iniziale, in quanto può evidenziare voluminose masse, che modificano il profilo mediastinico e/o dislocano strutture ben riconoscibili, quali la trachea o gli ili polmonari (Fig. 63.2). La **TC del torace**, senza e con mezzo di contrasto, è l'indagine fondamentale (Fig. 63.3). Essa permette di caratterizzare la neoformazione, definire il compartimento interessato, valutare i rapporti di contiguità della massa e l'eventuale infiltrazione delle strutture anatomiche adiacenti; può anche consentire l'agobiopsia della lesione (Fig. 63.4). La **RM** è di ausilio nello studio del plesso brachiale, dei forami vertebrali e del diaframma. In alcuni casi, permette una maggiore differenziazione dei tessuti (fibrosi, neoplasia, raccolta fluida) e di ottenere immagini multiplanari che consentono una migliore definizione della massa.

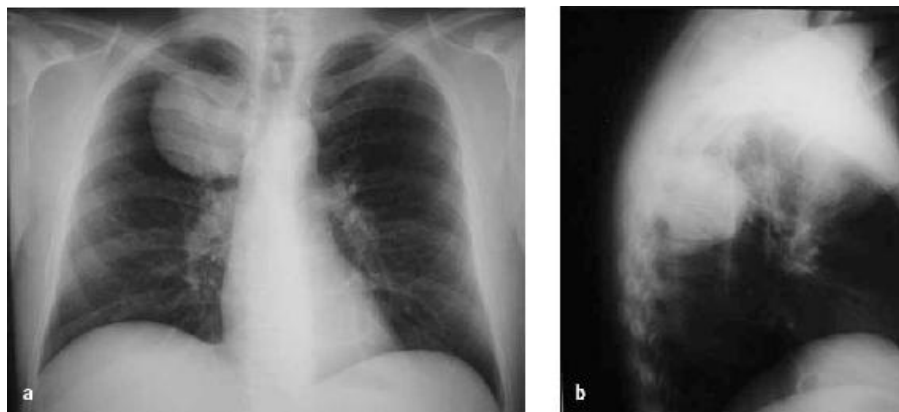


**Fig. 63.2.** Radiografia del torace in proiezione postero-anteriore (a) e latero-laterale (b) che evidenzia una voluminosa neoformazione mediastinica (schwannoma del mediastino posteriore).



**Fig. 63.3.** Immagine TC di voluminoso timoma. Si noti come l'utilizzo delle ricostruzioni delle immagini TC permetta di studiare al meglio la neoformazione: (a) proiezione assiale; osservando la ricostruzione sagittale (b) si visualizzano i rapporti che la neoformazione instaura anteriormente con lo sterno e la parete costale e posteriormente con il cuore e i grossi vasi mediastinici.



**Fig. 63.4.** Immagine TC con mdc di neoformazione del mediastino (a) sottoposta a biopsia TC-guidata (b); si noti l'ago che penetra la parete toracica e giunge in corrispondenza della lesione da biopsiare.

Tra le altre metodiche per lo studio degli organi o delle strutture mediastiniche troviamo:

- l'**aortografia** per lo studio delle alterazioni morfologiche dell'aorta e dei suoi rami;
- la **tracheo-broncoscopia** per valutare l'eventuale infiltrazione neoplastica o la compressione della trachea e dei bronchi principali;
- l'**esofagografia**, l'**esofagoscopia** e l'**ecografia transesofagea** per la valutazione di masse o di altre lesioni che coinvolgono l'esofago e il cuore;
- la **scintigrafia con tecnezio e con MIBI** per l'individuazione di paratiroidi ectopiche mediastiniche e di gozzo retrosternale;
- la **PET** per la differenziazione tra benignità e malignità delle lesioni, la loro caratterizzazione metabolica e stadiazione, e il monitoraggio in corso di terapie antitumorali;
- la **scintigrafia OctreoScan** (con octreotide marcato) impiegata nella diagnosi delle neoplasie neuroendocrine.

In presenza di una massa mediastinica è fondamentale ottenere una **tipizzazione cito-istologica**, al fine di valutare la scelta terapeutica più adeguata (chirurgia, chemioterapia, radioterapia). Esistono numerose metodiche per l'esame biotico delle neoformazioni mediastiniche, diverse per tecnica e per via di accesso (**Tab. 63.2**). Nella maggioranza dei casi è possibile ottenere la diagnosi attraverso l'**agobiopsia eco-guidata o TC-guidata**, che fornisce un frammento di tessuto sul quale effettuare l'**esame citologico** (Fine Needle Aspiration Cytology, FNAC) o l'**esame istologico** (Fine Needle Aspiration Biopsy, FNAB). Nei casi in cui non sia possibile eseguire la biopsia percutanea, possono essere utilizzate tecniche chirurgiche mininvasive (**videotoracoscopia**, **mediastinotomia**, **mediastinoscopia**). Di recente è stata introdotta una nuova procedura diagnostica delle neoformazioni e dei linfonodi mediastinici: l'**EBUS-TBNA** (Endo-Bronchial UltraSound guided TransBronchial Needle Aspiration). Tale procedura permette attraverso il broncoscopio flessibile e sotto guida ecografica di pungere con ago sottile un linfonodo o massa che è in rapporto con l'albero tracheo-bronchiale e di ottenere campioni di tessuto per l'esame cito-istologico (**Fig. 63.5**). Metodica simile è l'**EUS-FNA** (Endoscopic UltraSound guided Fine Needle Aspiration), che differisce dalla precedente per la via di accesso in quanto prevede l'utilizzo di un endoscopio digestivo introdotto nell'esofago.

**Tab. 63.2.** Tecniche biotiche delle neoformazioni mediastiniche.

#### **Via di accesso**

- Percutanea (per cito-guidata)
- EBUS-TBNA per esame istologico (FNAB)
- EBUS-FNA
- Videotoracoscopia
- Mediastinoscopia transcervicale
- Toracotomia

EBUS-TBNA: Endo-Bronchial UltraSound guided TransBronchial Needle Aspiration;

EUS-FNA: Endoscopic UltraSound guided Fine Needle Aspiration.

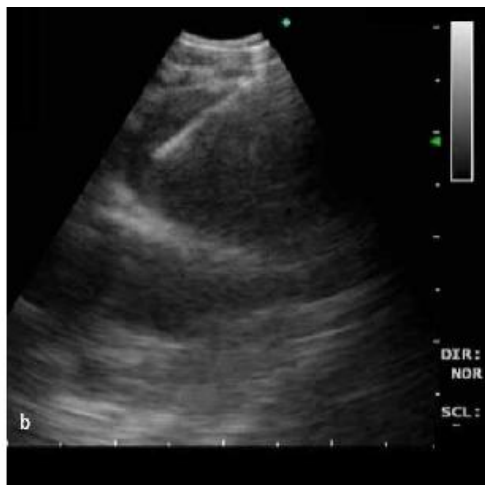


**Fig. 63.5.** EBUS-TBNA di linfonodo della stazione 7 (sottocarenale): visione endoscopica con allargamento della carena principale (a); visione ecografica dell'ago biotipico che penetra nel linfonodo oggetto dell'indagine (b).

## Sindromi mediastiniche

Per sindromi mediastiniche si intendono complessi quadri clinici con sintomi e segni causati da compressione e/o infiltrazione delle strutture mediastiniche.

### Sindrome della vena cava superiore

È causata dall'ostruzione parziale o totale del lume della vena cava superiore (VCS) che determina un ostacolo al deflusso di sangue dal distretto cavale superiore al cuore destro. I segni caratteristici della sindrome includono: *turgore delle vene giugulari* (Fig. 63.6) che non si modifica con il ciclo respiratorio, congestione ed edema dei tessuti molli del capo, del collo e delle estremità superiori associato a cianosi (*edema a mantellina*).





**Fig. 63.6.** Sindrome della vena cava superiore. Si noti il turgore delle vene giugulari.

Dipendentemente dalla sede in cui avviene l'ostruzione venosa, specialmente in rapporto all'ostio della vena azygos, si determinano varie possibilità di compenso del deflusso venoso (Fig. 63.7). Un fattore importante nel definire la gravità del quadro clinico è rappresentato dalla pervietà o meno del sistema azygos-emiazygos:

- l'ostruzione della VCS in sede distale o prossimale rispetto allo sbocco dell'azygos consente un buon compenso emodinamico;
- l'ostruzione della VCS con ostruzione delle vene azygos ed emiazygos determina una stasi venosa marcata con edema a mantellina, in quanto i vasi mammari e della parete toracica non sono in grado di garantire un ritorno venoso compensatorio.

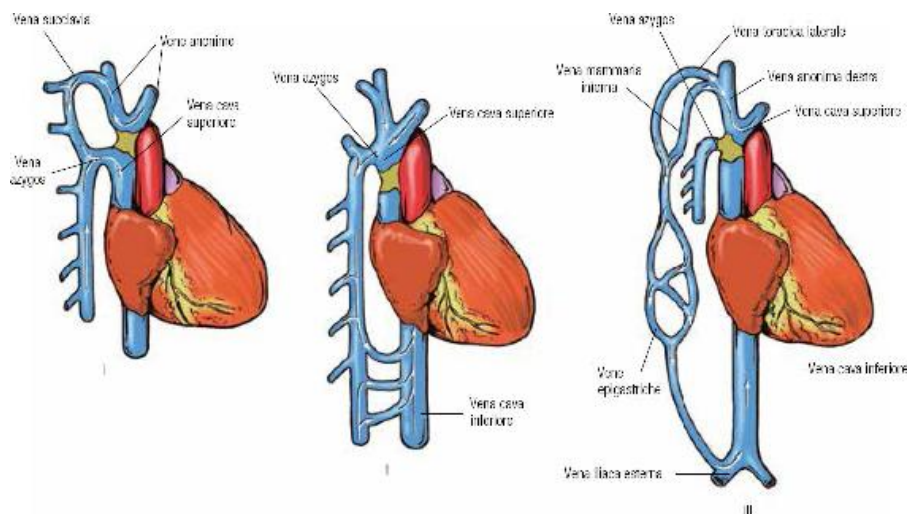


**Fig. 63.7.** Sindrome della vena cava superiore (VCS). In questa immagine sono rappresentate le tre principali varianti: (I) ostruzione della VCS cranialmente all'ostio della vena azygos; (II) ostruzione della VCS distalmente all'ostio della vena azygos; (III) ostruzione della VCS con ostruzione della vena azygos.

Le cause più frequenti di tali ostruzioni sono: linfadenopatie per lo più neoplastiche o infiammatorie (metastasi linfonodali da carcinoma broncogeno, linfoma, TBC e sarcoidosi); tumori maligni primitivi (carcinoma broncogeno, carcinoma del timo); voluminoso gozzo plongeant; trombosi della VCS da sindrome paraneoplastica; raramente aneurisma dell'aorta ascendente.

La sintomatologia può esordire in modo brusco oppure gradualmente a seconda della pervietà dei circoli collaterali. Un altro segno è la scomparsa delle depressioni cutanee alla base del collo (collare di Stokes). Da segnalare infine l'aumento della pressione venosa a carico degli arti superiori, che in posizione orizzontale può raggiungere valori 3-4 volte superiori al limite di normalità (10 mmHg). Per la diagnosi della sede dell'ostruzione è utile l'angio-TC.

## Sindrome da compressione tracheale

La struttura semirigida della trachea, caratterizzata per i due terzi della sua circonferenza da anelli cartilaginei, determina la comparsa tardiva della sintomatologia da compressione.

La trachea può subire uno schiacciamento in senso laterale, dando origine alla *trachea a fodero di sciabola*, oppure in senso antero-posteriore dando luogo alla configurazione della *trachea piatta*. La stenosi tracheale al di sotto di una soglia critica (meno della metà del diametro normale) determina l'insorgenza di stridore respiratorio

(*cornage*) e di dispnea inspiratoria con evidente depressione del giugulo e della fossetta epigastrica (*tirage*). L'aggravarsi della stenosi può portare al ristagno di secrezioni, tosse, cianosi, sino all'asfissia. Le alterazioni tracheali sono visibili anche alla semplice radiografia del torace, ma la TC fornisce maggiori informazioni in merito all'estensione della riduzione del lume nonché sulla causa determinante. L'esame tracheoscopico permette di valutare in modo preciso il grado di stenosi e di quantificare lo spazio respiratorio residuo e, in caso di necessità, di essere di ausilio per il posizionamento di stent endotracheale per il ripristino della via aerea.

## Sindrome disfagica

---

La compressione a carico dell'esofago da parte di una massa a sviluppo mediastinico posteriore può causare la sindrome disfagica. Tra le cause più frequenti vi sono le metastasi linfonodali mediastiniche paraesofagee da carcinoma polmonare. Clinicamente i pazienti presentano difficoltà a deglutire i cibi solidi o liquidi, associata talvolta a rigurgito, odinofagia, pirosi e inalazioni ab ingestis. La diagnosi si ottiene mediante esofagogramma, esofagoscopia e TC del torace.

## Sindromi neurologiche

---

Sono causate dalla compressione o dall'infiltrazione neoplastica delle strutture nervose che decorrono nel mediastino.

Tra queste ricordiamo:

- sindrome di Claude Bernard-Horner: conseguente a paralisi della catena del simpatico toracico prossimale; è caratterizzata da miosi, enoftalmo e ptosi palpebrale;
- sindrome da paralisi del nervo frenico: innalzamento dell'emidiaframma omolaterale e dispnea;
- sindrome da paralisi del nervo vago: comparsa di tosse stizzosa e bradicardia;
- sindrome da paralisi del nervo laringeo ricorrente: caratterizzata da disfonia.

La rimozione della compressione o dell'infiltrazione può risolvere tali sindromi. Le scelte terapeutiche includono l'exeresi chirurgica, la radioterapia, la chemioterapia, l'utilizzo di stent endovascolari, endotracheali o endoesofagei, terapia corticosteroidica (malattie infiammatorie granulomatose, linfomi), terapia fibrinolitica o anticoagulante in caso di trombosi della vena cava superiore.

Le cisti rappresentano circa il 20% delle masse mediastiniche. La maggior parte è di origine congenita e in genere esse sono diagnosticate occasionalmente in età adulta. La loro classificazione avviene in base all'eziologia ([Tab. 63.3](#)).

**Tab. 63.3.** Classificazione eziologica delle cisti del mediastino.

Cisti di origine mesoteliale

- Cisti pleuro-pericardica
- Cisti mesoteliale semplice

Cisti a origine dall'intestino primitivo

- Cisti broncogena
- Cisti esofagea
- Cisti neuroenterica

Cisti di origine linfatica

- Linfangioma cistico
- Cisti del dotto toracico

Cisti timica

Cisti dermoide (teratoma cistico)

Cisti tiroidea

Cisti paratiroidea

■ **Broncogene:** cfr. [Capitolo 65](#).

■ **Pleuro-pericardiche:** malformazioni benigne dovute ad anomalia di sviluppo del celoma pericardico. Si presentano come formazioni rotondeggianti, a margini regolari, raramente in comunicazione con la cavità pericardica. Si localizzano più frequentemente all'angolo costofrenico. Rara è la localizzazione nel mediastino antero-superiore, dove le cisti possono accrescersi notevolmente e causare complicanze temibili quali infezioni, rottura della cisti e tamponamento cardiaco. In genere, sono asintomatiche. I sintomi, quando presenti, sono: dolore toracico, dispnea, tosse o tachiaritmie parossistiche. Una volta riscontrata alla radiografia del torace, per confermarne la diagnosi, sono di ausilio la TC e la RM. L'ecocardiografia bidimensionale consente con metodo non invasivo di identificare l'esatta localizzazione della cisti nonché di differenziarla da altre strutture/anomalie cardiache.

La terapia conservativa mediante monitoraggio stretto è prevista nei pazienti asintomatici; l'exeresi chirurgica per via videotoroscopica o toracotomica o l'aspirazione percutanea eco-guidata sono indicate invece nei pazienti sintomatici o nelle cisti a elevato rischio di rottura.

■ **Enterogene:** sono dovute alla mancata canalizzazione di un

segmento dell'intestino primitivo e si localizzano in genere a livello del terzo distale dell'esofago. Appaiono come neoformazioni tondeggianti a contenuto mucoso o liquido. Se di notevoli dimensioni possono causare sintomatologia digestiva (disfagia, piroisi, dolore toracico).

L'escissione chirurgica è indicata nei pazienti sintomatici.

■ **Timiche:** cfr. “[Neoformazioni del timo](#)”.

■ **Linfangioma cistico:** è una rara malformazione congenita dovuta a un'anomalia di sviluppo del tessuto linfatico. Si localizza per lo più nel mediastino anteriore, talvolta nei solchi paravertebrali ([Fig. 63.8](#)). In genere è asintomatica e raramente può provocare sintomatologia per compressione delle strutture attigue.



**Fig. 63.8.** Immagine TC di linfangioma cistico, localizzato a livello del mediastino posteriore, nel solco paravertebrale destro.

La terapia nella maggior parte dei casi è conservativa, se sintomatici possono essere asportati chirurgicamente o trattati con metodica sclerosante.

■ **Del dotto toracico:** sono molto rare; si localizzano sia nel solco costo-vertebrale sia nel compartimento viscerale del mediastino. Sono descritte due varianti: *degenerativa* e *linfangiomatosa*. Originano per difetti congeniti di parete del dotto che determinano la formazione di dilatazioni aneurismatiche e successivamente di cisti. I pazienti sono

## Neoplasie primitive benigne e maligne

**Tab. 63.4.** Sindromi sistemiche causate da produzione ormonale da neoplasia mediastinica.

**F** Fibrinoma, chemodectoma, ganglioneuroma, neuroblastoma  
**G** Ganglioma, fibrosarcoma, neurosarcoma  
**H** Hepatocarcinoma, paratiroideo/carcinoma, malattia di Hodgkin  
**I** Iliaco neuroma, neuroblastoma, neurofibroma  
**A** Adenocarcinoma, paratiroideo/carcinoma  
**C** Cistoma, carcinoma  
**E** Embrioma, testicoli germinali non seminomatosi

## Sindooene

- **Miastenia gravis**
- Aplasia dei globuli rossi o bianchi
- Aplasia aplastica
- Sclerosi sistemica progressiva
- Anemia emolitica
- Megaesofago
- Dermatomiomiotite
- LES
- Ipogammaglobulinemia
- **Anemia**, miastenia gravis
- **Mullerford** von Recklinghausen

## Anormalità eritrocitaria

**Tab. 63.6.** Classificazione topografica dei tumori del mediastino.

## Mediastino anteroiore

- ## Carcinoide

## Tumori neurogeni

Rappresentano circa il 20% dei tumori mediastinici nell'adulto e sono più frequentemente di natura benigna (80%). Tali neoplasie sono classificate a seconda del tessuto nervoso da cui originano (guaina nervosa, tessuto gangliare simpatico, tessuto paragangliare). In genere si collocano nel mediastino posteriore, in particolare nella doccia costo-vertebrale e in circa il 10% dei casi possono estendersi al canale spinale attraverso i forami di coniugazione intervertebrali e assumere il tipico aspetto a clessidra (*dumb-bell tumors*). La maggior parte dei pazienti affetti da tali neoplasie è asintomatica. La sintomatologia qualora presente è rappresentata da: dolore toracico e/o sintomi neurologici (paralisi o irritazione nervosa midollare o vegetativa, nevralgia frenica). Più raramente possono presentarsi sintomi aspecifici quali: dispnea, tosse da irritazione, disfagia o associati a sindromi paraneoplastiche endocrine (in caso di paragangliomi, feocromocitomi o blastomi). La diagnosi è effettuata con la TC o la RM; quest'ultima risulta più utile nel valutare l'estensione della componente intraspinale della neoplasia. L'asportazione chirurgica risulta il trattamento di elezione poiché, pur essendo nella maggior parte dei casi di natura benigna, il loro lento ma graduale accrescimento porta alla comparsa di sintomatologia. Nella maggior parte dei casi, l'intervento può essere condotto in *videotoracosopia*.

Nelle forme maligne, il carattere invasivo della neoplasia rende difficoltosa la radicalità oncologica. Per tale motivo si può ricorrere a una terapia multimodale affiancando alla chirurgia l'utilizzo di radioterapia e/o di chemioterapia.

Dai nervi periferici originano i seguenti tumori.

■ **Schwannoma (neurinoma, neurilemmoma):** tumore benigno, che origina dalle guaine nervose a livello della doccia costo-vertebrale, raramente dal nervo frenico e dal vago. Sono ben circoscritti, con capsula definita e a crescita lenta (Fig. 63.9). Non hanno tendenza alla degenerazione maligna. Il picco di incidenza di questi tumori è dalla terza alla quinta decade di età, con uguale incidenza fra maschi e femmine. La diagnosi è effettuata mediante TC torace o, meglio, con RM (Fig. 63.10).

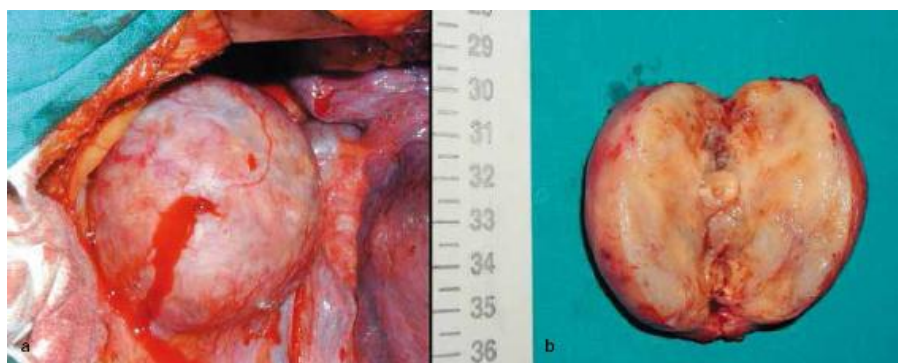


**Fig. 63.9.** Voluminoso schwannoma (a), stesso caso illustrato in Figura 63.2. Si noti il margine ben definito della neoformazione determinato dalla presenza di una capsula ben visibile al taglio (b).

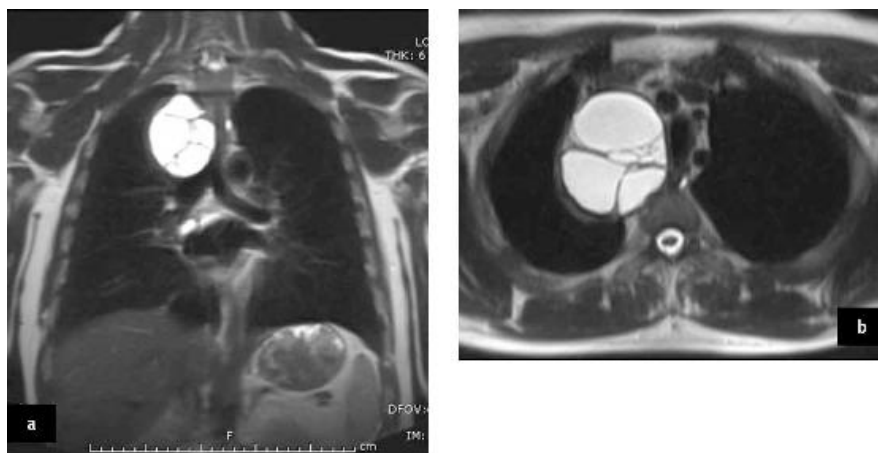


**Fig. 63.10.** Immagine RM: (a) proiezione coronale e (b) proiezione assiale di schwannoma del solco paravertebrale superiore destro.



■ **Schwannosarcoma:** variante maligna dello schwannoma. Ha un'incidenza maggiore nei soggetti giovani ed è caratterizzato da prognosi infausta.

■ **Neurofibroma:** tumore benigno, raro. Prende origine dai fibrociti delle guaine nervose dei nervi periferici. Può essere associato alla *neurofibromatosi* di tipo 1 (NF1 o malattia di von Recklinghausen), che è caratterizzata dalla presenza di macchie caffelatte a livello cutaneo, neurofibromi plessiformi a livello del palmo delle mani e dei piedi, gliomi del nervo ottico, neurofibromi benigni e disturbi neurologici.

■ **Neurofibrosarcoma:** variante maligna del neurofibroma, talvolta evoluzione di un neurofibroma nel corso della neurofibromatosi. Istologicamente è caratterizzato da aspetti simili al fibrosarcoma o al mixosarcoma, con tendenza all'infiltrazione e alla metastatizzazione. Dalle cellule gangliari e dalle catene simpatiche originano le neoplasie elencate di seguito.

■ **Ganglioneuroma:** tumore benigno, origina dalle cellule neuronali. Colpisce maggiormente giovani al di sotto dei 30 anni. È ben capsulato (Fig. 63.11) e, quando sezionato, frequentemente mostra aree di degenerazione cistica. Si accresce lentamente e provoca disturbi solo quando determina fenomeni compressivi.

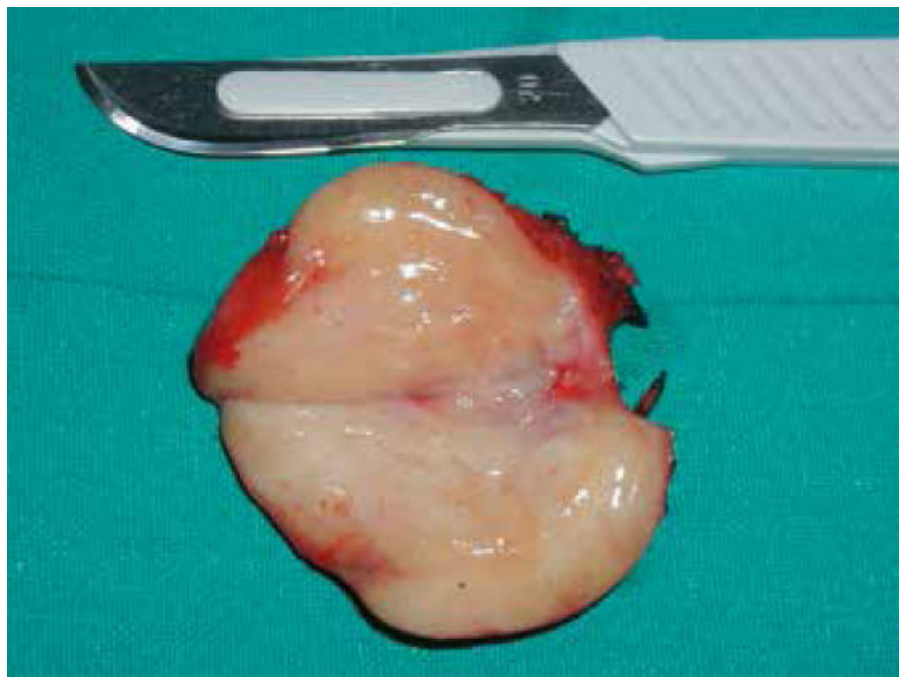


**Fig. 63.11.** Ganglioneuroma del mediastino posteriore; al taglio il pezzo appare di

aspetto lardaceo e di consistenza molle-elastica.

■ **Ganglioneuroblastoma:** tumore composto da cellule gangliari immature e mature (grado di differenziazione intermedio tra i ganglioneuromi e i neuroblastomi). Pur essendo dotato di malignità ridotta ha tendenza a metastatizzare.

■ **Neuroblastoma:** tumore neuroendocrino maligno embrionario prevalentemente infantile: due terzi dei pazienti affetti hanno meno di 5 anni. Deriva da cellule della cresta neurale, da cui prendono origine la midollare del surrene e i gangli del sistema nervoso simpatico. Il neuroblastoma è caratterizzato da elevata malignità e invasività. La sede più frequente del neuroblastoma è il retroperitoneo, mentre la localizzazione toracica è tipica nei bambini di età inferiore a 1 anno. Al momento della diagnosi, le forme metastatiche (linfonodi, encefalo, polmone, fegato, osso) rappresentano circa il 50% dei casi. I sintomi delle lesioni secondarie, come il dolore osseo, la claudicatio, la paralisi, l'epatomegalia (sindrome di Pepper) e l'esoftalmo (sindrome di Hutchinson) sono evocativi del neuroblastoma metastatizzato. La malattia si associa anche a ipertensione arteriosa, febbre, alterazione dello stato generale (perdita di peso, dolore, irritabilità, anemia), che ne influenzano la prognosi. Tale neoplasia inoltre può determinare una varietà di sindromi paraneoplastiche: diarrea acquosa profusa e dolore addominale (correlata alla secrezione anomala del peptide vasoattivo intestinale, VIP); sudorazione e vampate cutanee causate da secrezione di catecolamine; la sindrome opsoclone-polimioclone, un sintomo inspiegabile e complesso caratterizzato da atassia troncale e del cervelletto con rapidi movimenti degli occhi (*dancing eyes*) che è verosimilmente collegato a un meccanismo autoimmune. I pazienti affetti da neuroblastoma devono pertanto essere sottoposti a monitoraggio degli acidi omovanillico e vanilmandelico.

■ **Feocromocitoma (paraganglioma cromaffine, catecolamina secernente):** tumore generalmente benigno che origina dalle cellule cromaffini del neuroectoderma, parte del sistema simpatico; ha la capacità di sintetizzare e immagazzinare le catecolamine. La localizzazione mediastinica è rara. La sintomatologia associata è dovuta al rilascio di catecolamine ed è caratterizzata da ipertensione arteriosa periodica o prolungata, spesso accompagnata da ipotensione ortostatica, ipermetabolismo con perdita di peso, iperidrosi, palpitazioni, mal di testa. La diagnosi è basata sostanzialmente sul riscontro di laboratorio di un'eccessiva o comunque alterata secrezione di catecolamine e dei loro metaboliti (adrenalina, noradrenalina, metanefrine urinarie e acido vanilmandelico). Il

sospetto clinico e laboratoristico va confermato attraverso la TC del torace (o la RM) e la scintigrafia con MIBG (meta-iodo-benzil-guanidina) marcata con iodio-131. Recentemente è stato introdotto l'utilizzo della PET con somministrazione di fluorodopa (marker tumorale specifico), particolarmente utile nei tumori a secrezione continua.

■ **Paraganglioma non secernente (chemodectoma):** tumore raro, origina dal plesso simpatico dei grandi vasi arteriosi che decorrono nel mediastino. Pur caratterizzato da crescita lenta, può raggiungere notevoli dimensioni determinando l'incarceramento dei vasi e del pericardio.

## Neoformazioni del timo

---

Le neoformazioni timiche sono le neoplasie più frequenti del mediastino antero-superiore e rappresentano il 20-30% di tutti i tumori che nell'adulto interessano il mediastino.

Le principali sono: il *timoma* (più frequente), l'*iperplasia timica*, il *timolipoma*, la *cisti timica*, il *carcinoma*, il *carcinoide*, i *disembrioni*, i *linfomi* (Hodgkin e non-Hodgkin) e i *tumori metastatici*.

■ **Timoma:** è la lesione del mediastino anteriore più comune nell'adulto (20%), che origina dalle cellule epiteliali del timo. Il picco di incidenza si riscontra tra i 40 e i 60 anni, senza significativa differenza fra maschi e femmine. Si tratta di una neoplasia a lenta crescita, che tende all'invasività locoregionale, ma con scarsa tendenza alla metastatizzazione per via ematogena e linfatica. La prognosi è generalmente buona, ma può recidivare a livello loco-regionale. Macroscopicamente i timomi possono presentarsi in forma solida o mista solido-cistica. Le forme non invasive sono caratterizzate da margini ben delimitati, presentano una capsula e hanno scarsa tendenza a infiltrare le strutture circostanti (Fig. 63.12). Le forme invasive invece presentano limiti sfumati e irregolari, sono prive di capsula e sono caratterizzate dalla tendenza a infiltrare le strutture adiacenti, diffondendo per contiguità alla pleura, al polmone, ai grossi vasi mediastinici e al pericardio. Più raramente determinano diffusione metastatica a distanza (polmone e fegato). Istologicamente i timomi possono essere distinti a seconda della predominanza delle cellule che lo costituiscono in:

- predominanza di cellule epiteliali (45%);
- predominanza linfocitaria (25%);
- misto (linfoepiteliale) (30%).

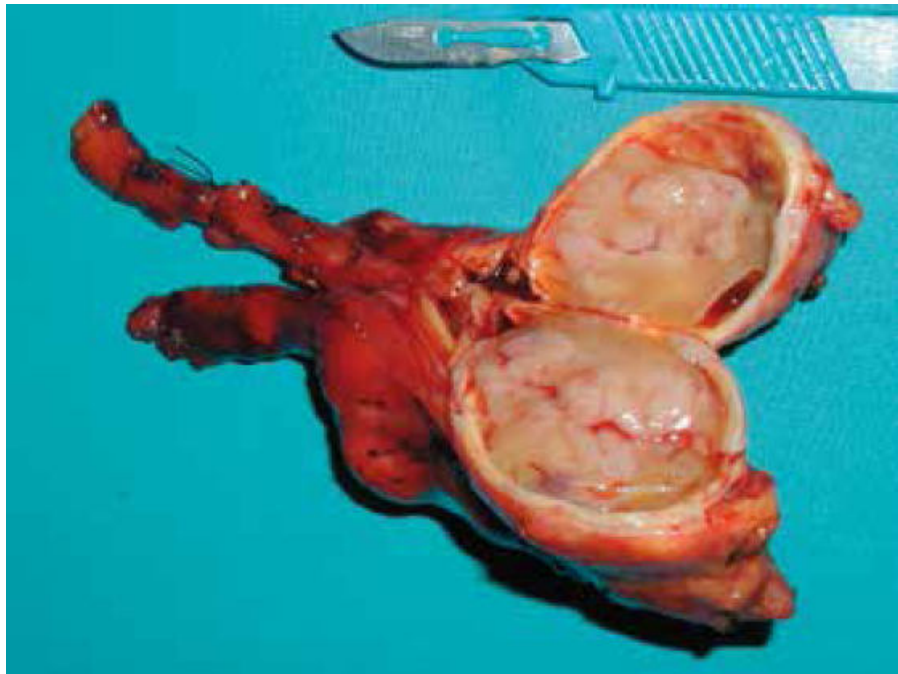


**Fig. 63.12.** Voluminoso timoma B1. Al taglio si osserva l'aspetto solido lardaceo con aree emorragico-necrotiche. Si noti inoltre la capsula fibrotica con diffuse calcificazioni tipica di queste lesioni.

Il sistema di classificazione istopatologica è quello proposto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ([Tab. 63.7](#)): si basa sulla valutazione istologica della morfologia delle cellule epiteliali neoplastiche e della componente linfocitaria non neoplastica associata.

**Tab. 63.7.** Classificazione istologica dei tumori epiteliali del timo (OMS).

#### **Classificazione OMS**

- Timoma tipo A (midollare; timoma a cellule fusate)
- Timoma tipo AB (misto)
- Timoma tipo B1 (prevalentemente corticale, linfocitico organoide)
- Timoma tipo B2 (corticale)
- Timoma tipo B3 (epiteliale, squamoso, timoma atipico, carcinoma timico differenziato)
- Timoma micronodulare con stroma linfoide
- Timoma metaplastico
- Altri rari timomi
- Carcinoma timico
- Carcinoma squamocellulare
- Carcinoma basaloide
- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma a cellule chiare
- Carcinoma sarcomatoide

- Adenocarcinoma
- Carcinoma *NUT*
- Carcinoma indifferenziato
- Altri rari carcinomi timici
- Tumore neuroendocrino del timo
- Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule
- Carcinoma a piccole cellule
- Carcinoma timico combinato

Molti sono stati i sistemi di stadiazione dei tumori del timo proposti negli anni passati, ma il solo che abbia raggiunto un'ampia diffusione è quello di Masaoka. Si tratta di una classificazione basata sull'evidenza di invasione micro- o macroscopica da parte del tumore della capsula, del grasso mediastinico e delle strutture circostanti (Tab. 63.8).

**Tab. 63.8.** Timoma: stadiazione clinico-patologica di Masaoka.

**Stadio** **Caratteristiche di invasività locoregionale o diffusione sistemica**

**Stadio 0** Tumore microscopicamente e macroscopicamente capsulato

**Stadio I A** Transcapsulare microscopica

**Stadio I B** Macroscopica del grasso mediastinico peritimico o aderente macroscopicamente alla pleura mediastinica

**Stadio II** Invasione degli organi circostanti

**Stadio III A** Invasione pleurica o pericardica

**Stadio III B** A distanza linfatiche o ematiche

I fattori prognostici del timoma sono: lo stadio di malattia, il tipo istologico, la radicalità oncologica della resezione chirurgica, la recidiva di malattia. Il timoma A e AB in stadio I e II spesso ha un atteggiamento indolente, con crescita lenta. Il sottotipo B1 ha un potenziale di malignità sostanzialmente basso, sebbene siano state dimostrate recidive locali e metastasi a distanza anche dopo molti anni. I sottotipi B2, B3 e C sono tumori con comportamento biologico francamente maligno.

La *sintomatologia* è variabile. Una rilevante quota di timomi risulta asintomatica ed è diagnosticata incidentalmente. Quando presenti, i sintomi sono dovuti per lo più all'effetto massa intramediastinico: dolore toracico, tosse, dispnea, emottisi e sindromi mediastiniche nei casi più avanzati. Oltre a questi sintomi locali, ne esistono altri sistemici, ematologici o immunologici: sindrome di Lambert-Eaton, miosite, distrofia miotonica, mieloma multiplo, pancitopenia, aplasia delle cellule rosse, lupus eritematoso sistemico (LES), sindrome di Sjögren, tiroidite di Hashimoto, miocardite.

La sindrome più comunemente associata al timoma è la *miastenia gravis*, malattia autoimmune della parte post-sinaptica della giunzione neuromuscolare, la cui patogenesi consiste in un attacco anticorpo-

mediato al recettore dell'acetilcolina sito sulla membrana post-sinaptica della giunzione neuromuscolare. Tuttavia solo una bassa percentuale di pazienti affetti da timoma presenta la sindrome miastenica e solo nel 15-20% dei pazienti con miastenia vi è presenza di timoma. Caratteristica della malattia è l'esauribilità muscolare ai movimenti ripetuti, con andamento tipicamente fluttuante. Questa può interessare diversi gruppi muscolari quali: muscoli oculari, muscoli deputati alla fonazione, alla deglutizione, alla respirazione. Le paralisi respiratorie sono la causa più frequente di morte. I *sintomi* iniziali comprendono: ptosi, diplopia o offuscamento della vista in circa il 50% dei pazienti; ipostenia e astenia generalizzate nel 10%; disfagia, ipostenia dei muscoli facciali o rinolalia nel 5%. Il test diagnostico più sensibile e accurato è il dosaggio quantitativo degli anticorpi anti-recettore acetilcolinico. Questi anticorpi sono aumentati nell'85-90% dei pazienti con miastenia gravis generalizzata e in circa il 90% dei pazienti con timoma. È possibile effettuare la *diagnosi* mediante radiografia standard del torace, che, nella proiezione postero-anteriore, evidenzia una radiopacità nel mediastino antero-superiore e nella proiezione laterale tra sterno e pericardio ([Fig. 63.13](#)). Tuttavia la TC è considerata la tecnica di elezione per la diagnosi e la stadiazione della malattia, consentendo di determinare le dimensioni e l'estensione del tumore, la presenza di invasione locale e l'eventuale presenza di metastasi ([Fig. 63.14](#)). La PET non è dirimente nel determinare la malignità del timoma; inoltre non consente la diagnosi differenziale tra il timoma e altre neoplasie timiche. La biopsia (agobiopsia o biopsia chirurgica) è l'unica metodica che permette di fare diagnosi di certezza.

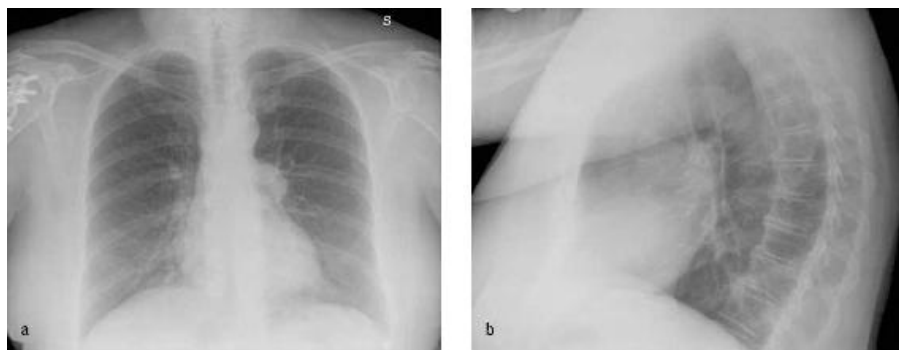


**Fig. 63.13.** Radiografia del torace in proiezione postero-anteriore (a) e latero-laterale (b) che evidenzia opacità tondeggiante parailare sinistra parzialmente calcifica (stesso caso della [Figura 63.12](#)).

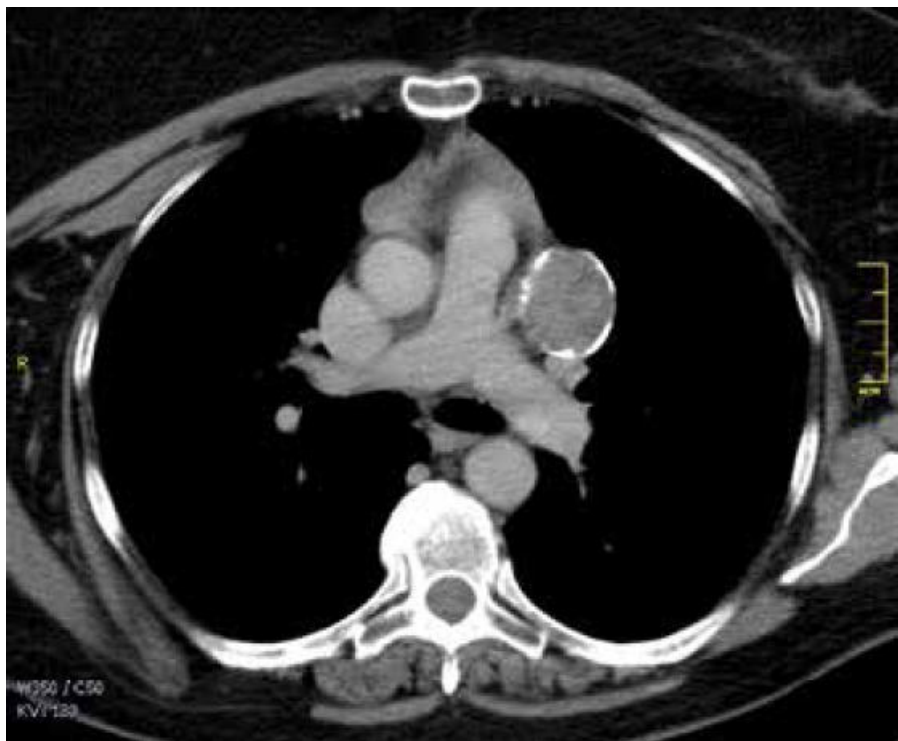


**Fig. 63.14.** Immagine TC che documenta un timoma ben capsulato (stesso caso delle [Figure 63.12](#) e [63.13](#)). Si notino le caratteristiche calcificazioni della capsula ben evidenziabile con tale metodica di imaging.

La terapia del timoma è chirurgica: l'exeresi completa è il principio fondamentale in termini di sopravvivenza. L'approccio chirurgico può essere per via sternotomica mediana o, meno frequentemente, per via mininvasiva (videotorascopica o robotica). L'approccio sternotomico consente l'asportazione di timo, grasso mediastinico peritimico e di tutte le strutture anatomiche asportabili invase dal tumore. Per lo stadio I di Masaoka l'asportazione chirurgica rappresenta un trattamento sufficiente, garantendo una sopravvivenza a 5 e a 10 anni rispettivamente del 90% e del 60%. L'uso aggiuntivo della radioterapia (adiuvante) è il trattamento raccomandato per il secondo e il terzo stadio della malattia. I tumori localmente avanzati, i tumori non resecabili e i tumori metastatici devono essere trattati con protocolli includenti chemioterapia e/o radioterapia neoadiuvante, seguita dalla completa exeresi chirurgica, e successivamente da radioterapia adiuvante. In caso di recidiva, le opzioni terapeutiche prevedono la chirurgia o la radioterapia. La timectomia per via mininvasiva è tecnicamente fattibile, ma i risultati a distanza sono ancora da valutare.

■ **Iperplasia timica:** può presentarsi in due forme distinte: *iperplasia vera* e *iperplasia follicolare*. L'iperplasia vera è definita come incremento dimensionale del timo in presenza di una normale architettura istologica. Talvolta avviene secondariamente all'atrofia determinata da un trattamento chemioterapico oppure può essere



associata a una condizione di ipercortisolismo; tuttavia, frequentemente, non vi è alcuna correlazione con altre condizioni. Colpisce prevalentemente bambini o giovani adulti. Non richiede nessun trattamento.

L'iperplasia timica follicolare rappresenta la reazione istologica in circa il 65% dei pazienti affetti da miastenia gravis. In tale forma vi è un aumento del numero dei linfociti che sono disposti a formare noduli, simili a quelli dei linfonodi. L'aumento è dovuto alla presenza di linfociti B, che normalmente non sono presenti nel timo.

La timectomia determina la risoluzione del quadro clinico miastenico associato (Fig. 63.15).



**Fig. 63.15.** Pezzo operatorio di iperplasia timica associata a miastenia gravis. Risoluzione del quadro clinico dopo timectomia.

■ **Timolipoma:** è un tumore benigno raro, a crescita lenta, costituito da tessuto adiposo maturo e da tessuto timico linfoepiteliale. Non ha predilezione per il sesso e si può presentare a ogni età. Macroscopicamente ha dimensioni cospicue, consistenza soffice ed è capsulato, a margini lobulati. Quando la componente adiposa è predominante può essere confuso con un lipoma mediastinico.

L'exeresi chirurgica è risolutiva.

■ **Cisti timiche:** sono lesioni rare. Possono essere congenite o acquisite; le prime derivano probabilmente dai residui del dotto timofaringeo fetale e, pertanto, sono localizzate lungo la linea di



migrazione embriologica del timo, dal collo sino al mediastino anteriore. Possono decorrere asintomatiche o determinare sintomatologia compressiva delle strutture adiacenti. Le cisti acquisite sono dovute a infiammazione o sono in associazione con patologie neoplastiche come linfoma di Hodgkin, seminoma o carcinoma timico. Queste cisti derivano verosimilmente da una dilatazione della componente epiteliale secondaria all'inflammazione del parenchima timico e si associano ad aree di flogosi e di fibrosi.

L'asportazione chirurgica è la terapia di scelta (Fig. 63.16).



**Fig. 63.16.** Voluminosa cisti timica (pezzo operatorio).

■ **Carcinoma del timo:** è una neoplasia epiteliale caratterizzata da un elevato potenziale maligno. Rappresenta circa l'1% dei tumori maligni del timo. Si compone di cellule atipiche di natura invasiva ed è privo di cellule T immature (o corticali). Esistono diverse varianti: il carcinoma squamoso, il carcinoma linfoepitelioma-like, il carcinoma mucoepidermoide, il carcinoma anaplastico. Sono neoplasie rare e caratterizzate da prognosi infausta poiché hanno tendenza all'invasione locale. I pazienti di solito presentano sintomi toracici (tosse, dolore toracico), paralisi dei nervi frenici oppure la sindrome della vena cava superiore. A differenza dei pazienti affetti da timoma,

la miastenia gravis o le sindromi paraneoplastiche sono rare. La diagnosi si basa sul quadro clinico e sulle indagini radiologiche. La radiografia del torace rivela una massa a livello del mediastino antero-superiore. La TC, la RM e la TC-PET sono utili per l'analisi morfologica e metabolica della lesione. La diagnosi di malignità è confermata dalla biopsia tissutale.

Il trattamento consiste nell'escissione completa del tumore, di solito associata a terapia neoadiuvante o adiuvante, isolate o in associazione (Figg. 63.17 e 63.18).

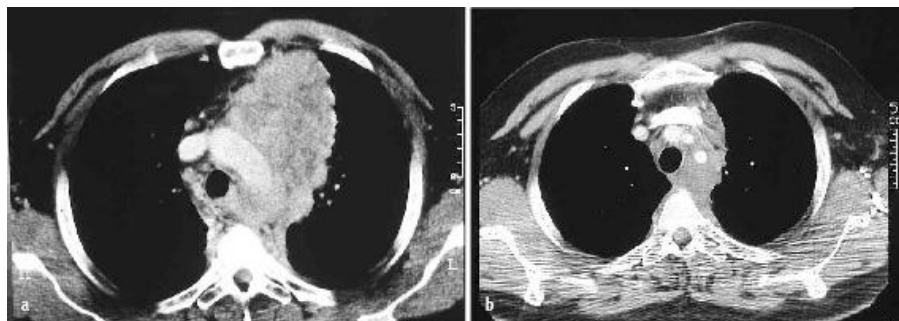


**Fig. 63.17.** Immagine TC di voluminoso carcinoma timico (a). Si noti la buona risposta della neoplasia alla chemioterapia neoadiuvante (b) con significativa riduzione dimensionale.



**Fig. 63.18.** Voluminoso carcinoma del timo. Si noti la presenza di margini poco definiti e di aree necrotico-emorragiche all'interno della lesione (stesso caso della Figura 63.17).

La prognosi è infausta per l'elevata frequenza di recidive e di metastasi a livello della pleura, dei polmoni, dei linfonodi, delle ossa, del cervello e del fegato. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni è del 35%.

■ **Carcinoide timico:** è una rara neoplasia maligna (2% dei tumori del timo), che origina dalle cellule neuroectodermiche presenti nel contesto del timo. Appartiene al gruppo dei tumori APUD, così denominati perché in grado di decarbossilare i precursori delle amine.

I maschi sono più frequentemente colpiti, con picco di incidenza tra la quarta e quinta decade. Il carcinoide timico (tipico e atipico) è identico nell'istologia a ogni altra presentazione extratimica, ma risulta più aggressivo per la tendenza alla metastatizzazione per via linfatica ed ematica. In molti casi, è asintomatico e la diagnosi è incidentale in corso di accertamenti radiologici eseguiti per altri motivi. Quando presenti, i segni e i sintomi sono da compressione e invasione locale, o correlati a sindromi paraneoplastiche, la più frequente delle quali è quella di Cushing (25% dei casi). La sindrome da carcinoide è raramente associata con la localizzazione timica. Infine, circa il 5% dei pazienti sono portatori di sindrome MEN di tipo 2.

La chirurgia, anche se raramente è radicale a causa dell'invasività del tumore, è la terapia di scelta, in quanto la neoplasia non è chemio/radiosensibile.

■ **Tumori a cellule germinali del timo (seminoma, teratoma):** sono neoplasie rare (Fig. 63.19). Costituiscono un gruppo di tumori identici per aspetto istologico ad alcune neoplasie del testicolo e dell'ovaio che si ritiene possano derivare da elementi germinali primitivi comuni.

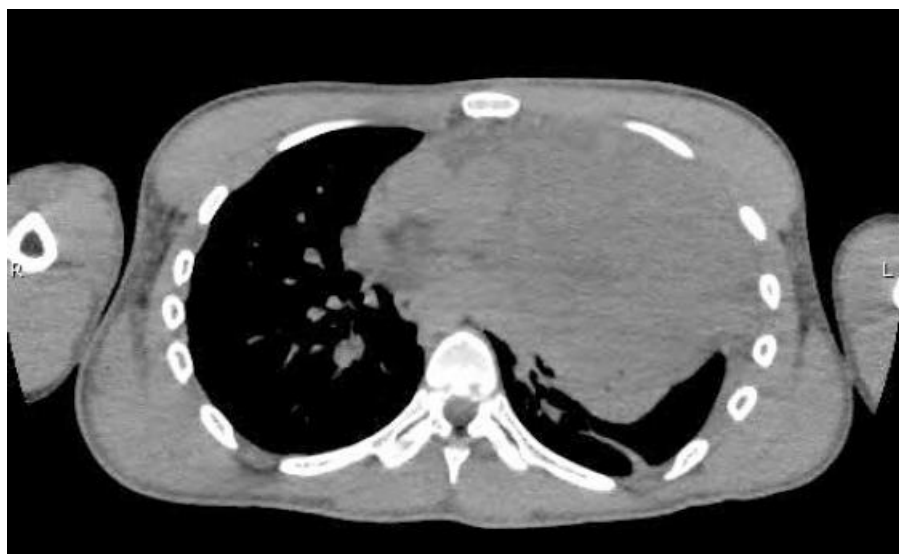


**Fig. 63.19.** Immagine TC di voluminoso teratoma del timo.

La chirurgia è la terapia di scelta (Fig. 63.20).



**Fig. 63.20.** Voluminoso teratoma del timo. Si noti il contenuto comprendente abbozzi di denti e peli.

■ **Linfoma timico primitivo (Hodgkin e non-Hodgkin):** è raro; più frequentemente origina dal tessuto linfonodale mediastinico e si estende per contiguità al timo.

Come per i linfomi insorti in altre sedi, la polichemioterapia e la radioterapia possono offrire buoni risultati.

Infine, rare sono le **metastasi al timo** di tumori a primitività in altre sedi.

## **Tumori mesenchimali**

---

I tumori mesenchimali mediastinici rappresentano il 5-7% di tutte le masse mediastiniche e nel 50% dei casi sono benigni. Il mediastino anteriore costituisce la sede più frequente ([Fig. 63.21](#)).



**Fig. 63.21.** Immagine radiografica del torace (proiezione postero-anteriore) (a) e TC (b) di voluminoso lipoma mediastinico a estrinsecazione nell'emitorace destro.

Nelle forme benigne la terapia chirurgica è risolutiva (per es. fibroma, lipoma, angioma, linfangioma).

Nelle forme maligne (per es. fibrosarcoma, liposarcoma, angiosarcomi, linfangiosarcoma) la prognosi è infausta poiché tali lesioni sono caratterizzate da un elevato tasso di recidiva dopo exeresi chirurgica, anche dopo trattamento adiuvante polichemioterapico e/o radioterapico.

## Tumori a cellule germinali (disembriomi)

Costituiscono un insieme eterogeneo di lesioni, benigne e maligne, a localizzazione mediastinica come conseguenza di un errore disembrionogenetico o per interruzione della migrazione, o per la colonizzazione delle gonadi di elementi staminali lungo la cresta urogenitale. Si riscontrano pertanto lungo la linea mediana del corpo, dalla ghiandola pineale all'area presacrale, poiché questa linea corrisponde alla cresta urogenitale embrionale. Il mediastino è sicuramente la sede più interessata dalle localizzazioni extragonadiche e, in particolare, il compartimento anteriore. Tra le classificazioni disponibili la più diffusa si basa sugli elementi anatomici da cui originano le neoformazioni. Sono quindi distinti come di seguito descritto.

■ **Disembriomi omoplastici:** cisti originate dal tubo digerente primitivo e dai suoi derivati. Comprendono: cisti broncogene, cisti celomatiche o pleuropericardiche, cisti enterogene e i linfangiomi cistici. Sono neoformazioni benigne (cfr. **Cisti primarie**



■ **Disembriomi eteroplastici:** sono neoformazioni costituite da cellule derivanti dai diversi foglietti embrionali primitivi (ectoderma, entoderma e mesoderma). I disembriomi eteroplastici sono, nella maggior parte dei casi, tumori benigni senza tendenza a trasformazione maligna, ma che possono determinare compressione delle strutture adiacenti fino a fistolizzare negli organi vicini, caratteristiche che rendono l'exeresi completa di questi tumori molto difficoltosa. Tali tumori hanno tendenza alla recidiva locale, soprattutto in caso di asportazione incompleta.

Tra le varianti benigne annoveriamo le *cisti epidermoidi* (a derivazione ectodermica), le *cisti dermoidi* (a derivazione ectodermica e mesodermica), i *teratomi* (che possono contenere tutte le strutture dell'organismo). Macroscopicamente possono presentarsi come: forme regolari, tondeggianti, di aspetto omogeneo, e al taglio mostrano alternanza di aree solide e pseudocistiche; forme irregolari, a margini bozzoluti, eterogenee e mostrano al taglio isole gelatinose, compatte e di cavitazione. All'interno di queste isole si possono riscontrare elementi di tessuto osseo, cartilagineo, denti, peli, capelli (riscontro tipico del teratoma) (Fig. 63.20).

Tra i disembriomi eteroplastici esistono varianti maligne quali: il teratocarcinoma (Figg. 63.22, 63.23), il seminoma, il corioncarcinoma, il carcinoma embrionario e il carcinoma del sacco vitellino.

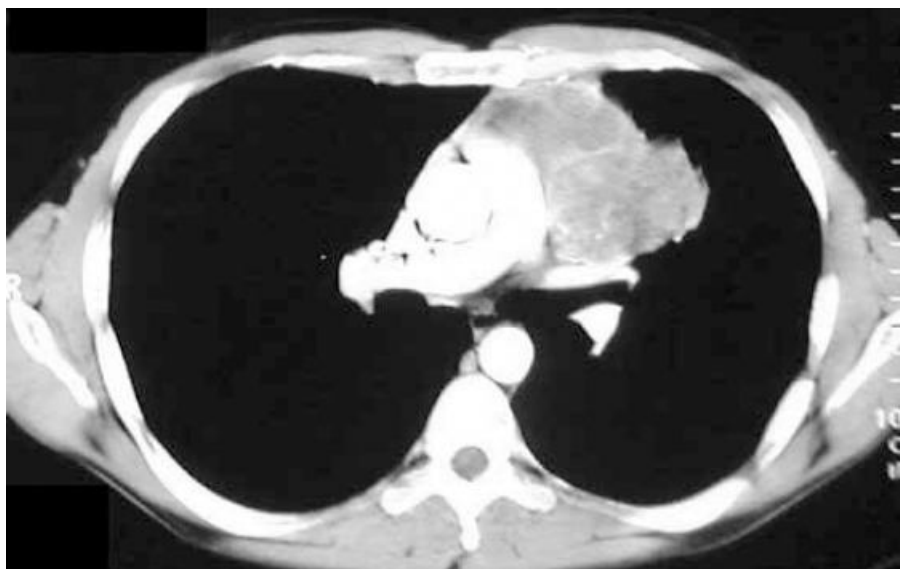


Fig. 63.22. Immagine TC di teratocarcinoma mediastinico.



**Fig. 63.23.** Teratocarcinoma mediastinico (stesso caso della [Figura 63.22](#)).

Tra questi ha una particolare rilevanza il corioncarcinoma mediastinico che presenta la peculiarità di secernere gonadotropina corionica (HCG), il cui riscontro nel sangue e nelle urine permette la diagnosi. La sua prognosi è infausta.

I disembrioni eteroplastici, in generale, sono caratterizzati da grave prognosi a causa della progressiva compressione mediastinica, con fistolizzazione del tumore a livello esofageo o dell'albero respiratorio, e gravi complicanze infettive; la neoplasia può erodere anche i vasi mediastinici con conseguente emorragia massiva.

La terapia di scelta è chirurgica. Radioterapia e chemioterapia sono utilizzate come terapia di completamento. Il seminoma è particolarmente sensibile alla chemioterapia e alla radioterapia; tuttavia, nelle forme maligne la prognosi è molto grave, con sopravvivenza inferiore a 1 anno.



I linfonodi del mediastino possono essere interessati da processi patologici locoregionali o sistemici, di natura infettivo-infiammatoria, granulomatosa o neoplastica (primitiva o metastatica).

Tra le cause frequenti di linfadenopatia primitiva mediastinica vi sono i linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin (Fig. 63.24) e la sarcoidosi. Tuttavia le adenopatie del mediastino secondarie ad altra neoplasia sono le più comuni (per es. da tumore della mammella, cancro del polmone, dell'esofago). Al fine di ottenere una diagnosi cito-istologica e pianificare la strategia terapeutica più appropriata, è necessario effettuare il prelievo biotico delle linfadenopatie sospette. Tali biopsie possono essere eseguite mediante: EBUS-TBNA, EUS-FNA, agoaspirato TC-guidato, oppure mediante biopsia incisionale in mediastinoscopia o in videotoracosopia.

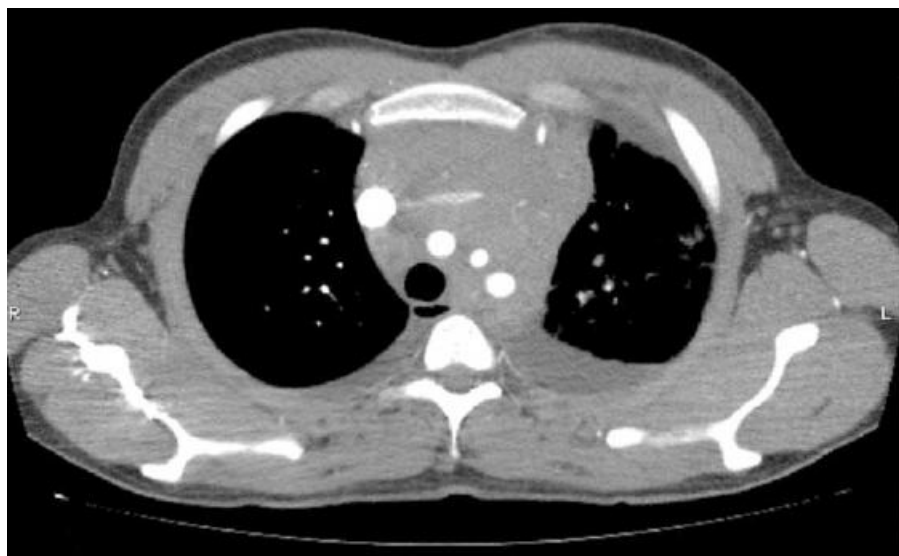


**Fig. 63.24.** Immagine TC di voluminosa adenomegalia mediastinica inglobante l'esofago, la trachea e i grossi vasi mediastinici e condizionante sindrome mediastinica da compressione e versamento pleurico sinistro. Esame istologico: linfoma non-Hodgkin a cellule T.

Il trattamento è correlato alla malattia di base; chemioterapia e/o radioterapia giocano un ruolo importante nel trattamento. In casi sporadici, l'approccio chirurgico ha intento curativo (per es. nella malattia di Castleman, iperplasia linfonodale gigante angiofollicolare). Nelle linfadenopatie su base infiammatoria (per es. la sarcoidosi) trova indicazione la terapia medica basata sull'impiego dei corticosteroidi.

Con il termine struma o gozzo tiroideo si indica un aumento di volume della ghiandola tiroidea, di consistenza dura, quasi lignea, in cui l'epitelio ghiandolare è stato completamente sostituito da tessuto fibroso cicatriziale. Un gozzo generatosi a livello della tiroide che si estrinseca nel torace fino a livello mediastinico viene definito *struma ptosico*, *plongeant* o *aberrante*. Questo presenta connessioni anatomiche e vascolari con il gozzo a sede cervicale poiché ne rappresenta una migrazione a sede mediastinica. Il gozzo *plongeant* va distinto dallo *struma ectopico mediastinico*, disturbo raro su base congenita, caratterizzato dallo sviluppo di una matrice tiroidea in sede ectopica che non presenta rapporti anatomici e vascolari con la tiroide a sede cervicale.

La maggior parte dei pazienti con struma intratoracico è asintomatica. Quando presenti, i sintomi e i segni riferiti sono causati dalla compressione della massa sulle strutture adiacenti, come trachea ed esofago. Si riscontrano: senso di soffocamento, tosse stizzosa, disfagia specialmente per i liquidi, difficoltà a dormire in posizione supina dalla parte di maggior sviluppo dello struma. Nei casi più gravi può comparire dispnea associata a stridore inspiratorio per compressione della massa sulla trachea. Rara è la presenza di disfonia da paralisi del nervo ricorrente o la paresi del nervo frenico o della catena del simpatico cervicale. In questo caso, bisogna sempre sospettare una neoplasia tiroidea. All'esame obiettivo è possibile apprezzare un gozzo cervicale o una massa che affiora alla base del collo. La radiografia del torace in caso di struma intratoracico mostrerà l'allargamento del mediastino superiore, l'eventuale presenza di calcificazioni all'interno della massa e la presenza di dislocazione tracheale. La TC e la RM consentono la visualizzazione dettagliata della componente retrosternale o intratoracica di uno struma e permettono di studiare i rapporti che questo contrae con le strutture adiacenti (Fig. 63.25). Infine la scintigrafia tiroidea e il ricorso alla biopsia permettono di confermare il sospetto diagnostico, specialmente nei rari casi di struma ectopico mediastinico.

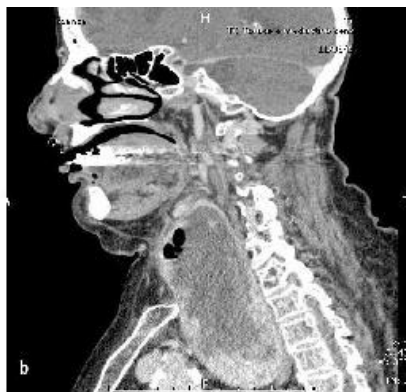


**Fig. 63.25.** Immagine TC di gozzo plongeant colloido-cistico. Si noti la riduzione del calibro del lume tracheale e la sua dislocazione a destra condizionante una sindrome da compressione tracheale. Scansione assiale (a) e ricostruzione sagittale (b).

La presenza dei disturbi da compressione a carico della trachea, dell'esofago o dei nervi rappresenta l'indicazione a sottoporre il paziente a exeresi chirurgica della neoformazione.

## Mediastiniti

È definita mediastinite il processo infiammatorio che coinvolge lo spazio mediastinico. In genere si classificano in **acute** e **croniche**.

La **mediastinite acuta** è un grave processo infettivo, potenzialmente fatale, sia perché può evolvere rapidamente in sepsi sistemica, sia perché, diffondendo nel tessuto connettivo mediastinico e nello spazio pleurico, determina la progressiva compromissione dell'apparato respiratorio e di quello cardiocircolatorio. Le cause determinanti sono diverse, ma senza dubbio la perforazione dell'esofago e della trachea sono tra le più frequenti. La perforazione esofagea può essere conseguenza di lesioni traumatiche (trauma penetrante, bolo alimentare tagliente), di malattia diverticolare, di neoplasie, di ingestione di sostanze caustiche (accidentale o a scopo suicidario) oppure può essere su base iatrogena in corso di procedure endoscopiche (Fig. 63.26). Inoltre, tra le cause di perforazione annoveriamo la sindrome di Boerhaave, in cui il brusco incremento della pressione endoesofagea in genere associata allo sforzo del vomito causa la lacerazione a tutto spessore della parete esofagea, più frequentemente la porzione postero-laterale sinistra del terzo tratto dell'esofago. La mediastinite acuta può rappresentare inoltre una grave complicanza della sternotomia mediana (*mediastinite suppurativa postoperatoria*) o essere la conseguenza della propagazione di processi

suppurativi a origine dalle strutture vicine, come per esempio: ascessi dentari, infezioni del collo, ascessi polmonari, empiemi pleurici, ascesso retrofaringeo o da un focolaio di tiroidite suppurativa.



**Fig. 63.26.** Immagine TC di mediastinite flemmonosa da perforazione iatrogena dell'esofago con presenza di bolle d'aria nel mediastino anteriore (enfisema mediastinico).

La mediastinite suppurativa può essere classificata in due forme:

- **mediastinite flemmonosa:** spesso si associa a pleurite con versamento pleurico purulento e a pericardite con tendenza a diffondersi nei vari compartimenti mediastinici;
- **ascesso mediastinico:** tendenzialmente si accresce e può fistolizzare verso il polmone, i bronchi e l'esofago.

A parte i sintomi e i segni associabili al focolaio infettivo principale da cui ha avuto origine, la mediastinite si manifesta con: una *sintomatologia settica di ordine generale* come febbre intermittente o remittente, tachicardia, ipotensione, sudorazione, rapida compromissione dello stato generale, astenia, tosse e dispnea; e una *sintomatologia di ordine locale*, in rapporto alla causa scatenante (disfagia, dolore toracico profondo, pulsante, localizzato dal paziente in regione retrosternale se mediastino anteriore o infrascapolare se mediastino posteriore, dolorabilità alla pressione dello sterno). Nei casi in cui la mediastinite derivi da perforazione di un viscere cavo (esofago e trachea) avremo spesso associato importante **enfisema mediastinico** (Fig. 63.26).

La *diagnosi* dovrà essere suffragata dalle indagini strumentali. La radiografia del torace in duplice proiezione può fornire segni caratteristici che possono tuttavia comparire tardivamente ed essere di

difficile interpretazione: allargamento dell'ombra mediastinica, pneumomediastino, opacità retrosternale e/o retrocardiaca, versamento pleurico e versamento pericardico. Fondamentale, ai fini di una migliore definizione diagnostica e per la programmazione dell'intervento chirurgico, è l'esecuzione della TC collo-torace. Questa, nel sospetto di mediastinite acuta derivante da un processo suppurativo cervicale, permette di evidenziare l'infiltrazione dei tessuti molli cervicali associata a enfisema con conseguente perdita dei normali piani anatomici, lo spandimento e la discesa a colata nel mediastino del processo necrotizzante e la presenza di raccolte ascessualizzate più o meno localizzate con bolle d'aria nel loro interno.

Nell'era preantibiotica le **mediastiniti croniche** presentavano la stessa incidenza delle forme acute. Per la maggior parte erano causate da tubercolosi evolutiva, sifilide, ascessi peritonsillari e angina di Ludwig (nota anche come infezione dello spazio sottomandibolare). L'utilizzo degli antibiotici ha determinato una riduzione significativa dei casi di origine tubercolare e la scomparsa completa delle forme associate alla sifilide. Tuttavia negli ultimi anni la diffusione di quadri di immunodeficienza acquisita e il sempre più largo utilizzo di terapie immunosoppressive hanno agevolato la comparsa di processi infettivi, a carico del mediastino, causati da infezioni opportunistiche, specialmente di origine micotica (*Aspergillus*, *Candida*, *Criptococcus*). Tra i possibili fattori eziologici bisogna ricordare inoltre l'istoplasmosi (malattia infettiva causata da un fungo, *Histoplasma capsulatum*), post-chemio/radioterapia (rara), la sarcoidosi, l'organizzazione di emomediastino. Le mediastiniti croniche sono caratterizzate da un processo granulomatoso con proliferazione fibrosa e sclerosi progressiva del connettivo mediastinico che causa compressione e incarcerationamento delle strutture mediastiniche. La sintomatologia è per lo più quella della sindrome mediastinica: dolore toracico, calo ponderale, febbre e astenia.

Le mediastiniti sono eventi rari ma che se non diagnosticati e trattati rapidamente possono evolvere verso l'exitus. I principi di un corretto trattamento devono prevedere quindi:

- impostazione di opportuna terapia antibiotica e di supporto;
- correzione della causa scatenante;
- drenaggio e toilette delle raccolte fluide purulente.

Ai fini di ottenere una completa toilette del tessuto necrotico e di drenare il focolaio settico, la terapia chirurgica deve prevedere il posizionamento di *drenaggi pleuro-mediastinici* in caso di piccole raccolte circoscritte o *l'intervento chirurgico* di toilette nei casi più gravi (Fig. 63.27). A oggi oltre alla tecnica tradizionale attraverso mediastinotomia cervicale, parasternale o toracotomia, trova indicazione in casi selezionati anche la videotoracosopia. Tale metodica consente di eseguire

le manovre di toilette e posizionamento di drenaggio, apportando vantaggi in termini di riduzione dello stress e della morbidità postoperatoria, permettendo la terapia anche in pazienti defedati.

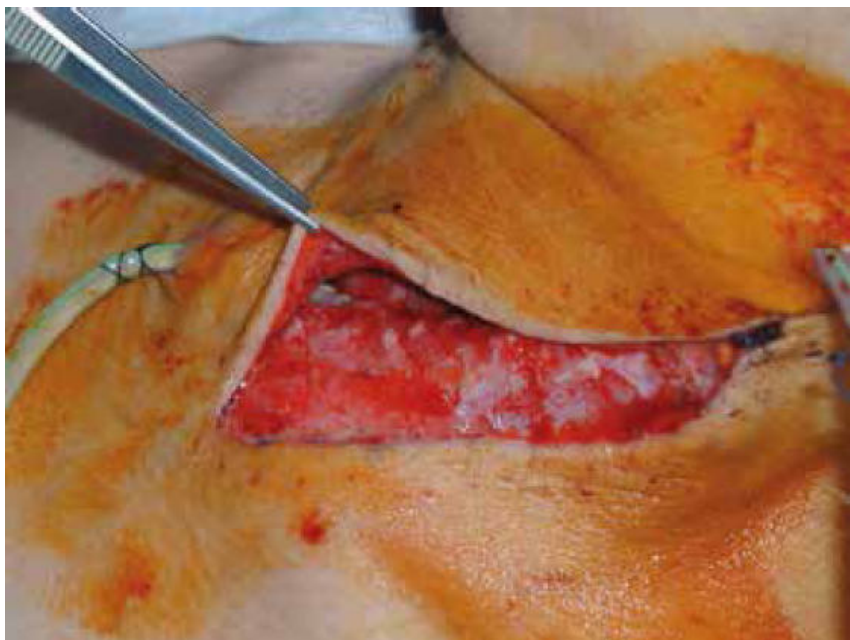


**Fig. 63.27.** Mediastinite flemmonosa a estensione cervicale da perforazione iatrogena di esofago. Paziente sottoposto a mediastinotomia cervicale e posizionamento di drenaggio mediastinico per via cervicale (a contenuto purulento).

## Pneumomediastino

Si definisce pneumomediastino, o enfisema mediastinico, la presenza di aria nello spazio mediastinico. Molto spesso si associa a enfisema sottocutaneo della regione cervicale e sopraclaveare. La classificazione eziopatogenetica individua tre gruppi distinti di pneumomediastino.

■ **Pneumomediastino spontaneo primitivo o idiopatico o criptogenetico (Fig. 63.28):** è così definito poiché non è possibile individuarne la causa. Si ipotizza sia dovuto a piccole soluzioni di continuo dell'apparato respiratorio.

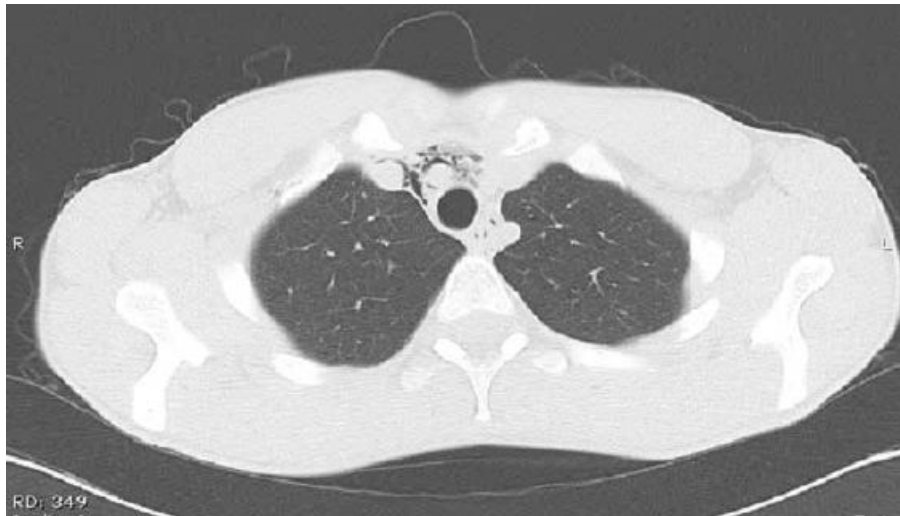


**Fig. 63.28.** Immagine TC di pneumomediastino spontaneo. Si osservi la presenza di aria nel mediastino anteriore (enfisema mediastinico).

■ **Pneumomediastino spontaneo secondario:** rappresenta la complicanza di patologie che colpiscono organi mediastinici. Tra le più frequenti vi sono le perforazioni esofagee e tracheobronchiali spontanee da patologia neoplastica.

■ **Pneumomediastino traumatico:** il più frequente, è descritto in circa il 10% dei pazienti con grave trauma toracico. Può essere secondario a una lesione tracheobronchiale o, più raramente, essere causato da una perforazione dell'esofago. In tutti questi casi, si verifica una continua perdita aerea in grado di dissociare i tessuti e di diffondersi oltre che nei comparti mediastinici anche a livello cervicale, diffondendosi a livello sottocutaneo e dando così origine all'enfisema sottocutaneo.

I meccanismi fisiopatologici che sostengono l'enfisema mediastinico sono descritti qui di seguito.

- Meccanismo diretto: comunicazione diretta tra ambiente esterno e mediastino.
- Meccanismo di Hamman-Macklin: causato da rottura degli alveoli marginali posti nelle vicinanze dei vasi polmonari e dei piccoli bronchi e bronchioli. La rottura sarebbe causata da un aumento pressorio intralveolare (asma, tosse persistente, manovra di Valsalva ed esercizio fisico intenso). Una volta verificatasi la rottura alveolare l'aria, con un percorso anterogrado, penetra nell'interstizio e lungo le guaine perivasali e i piani peribronchiali giungendo fino all'ilo polmonare dove dà origine al pneumomediastino.
- Per via sottosierosa: l'aria passa sotto l'aponeurosi cervicale media



del collo come può avvenire in caso di tracheotomia o in seguito a intervento chirurgico al collo. In alternativa, in seguito a perforazione di un viscere cavo addominale, può risalire attraverso gli orifizi diaframmatici.

- Per via pleurica mediastinica: per esempio in caso di pneumotorace iperteso, l'aria può raggiungere il mediastino.

I segni clinici sono evidenti se l'aria raggiunge i piani cutanei, poiché all'esame obiettivo si può facilmente apprezzare il rigonfiamento della cute (può interessare anche il volto, il tronco, gli arti e lo scroto) e il classico segno del crepitio dell'aria sottocutanea ("come la neve fresca"). Tuttavia il quadro clinico può non essere così eclatante. L'enfisema mediastinico deve essere comunque sospettato in caso di dispnea associata a dolore toracico, turgore delle giugulari, alterazione del tono della voce (rinolalia o voce nasale) per infiltrazione dell'aria nello spazio retrofaringeo, tirage e agitazione psicomotoria.

Nel caso di pneumomediastino spontaneo primitivo o idiopatico la terapia è basata sull'osservazione clinica del paziente, sul trattamento della patologia associata, sull'impostazione di idonea terapia antalgica e antitussigena e ossigenoterapia. Nelle forme secondarie il trattamento è rivolto alla lesione primitiva. La terapia chirurgica permette di correggere la causa dello pneumomediastino (per es. lesioni tracheobronchiali o esofagee).

## Patologia del dotto toracico

Le soluzioni di continuo del dotto toracico, sottile dotto fibromuscolare, che trasporta il chilo dalla *cisterna chyli* alla vena succlavia sinistra (Fig. 63.29), sono caratterizzate dalla formazione di *chilotorace* con allargamento dello spazio mediastinico, stravasamento di linfa e successivo spandimento nello spazio pleurico. La lesione del dotto è di solito associata a una neoplasia linfatica mediastinica, primitiva o secondaria. Più raramente la sezione del dotto è conseguenza di un trauma accidentale o iatrogeno intraoperatorio (cfr. [Capitolo 62](#)).



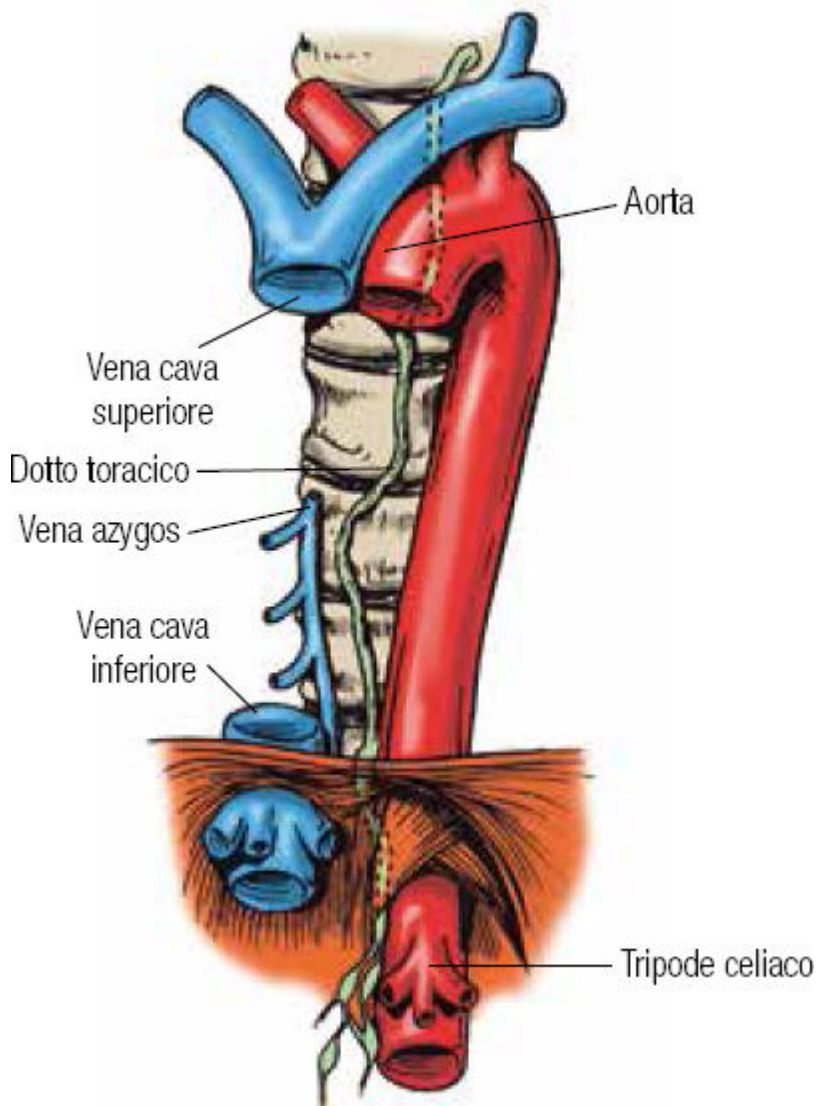


**Fig. 63.29.** Rapporti anatomici e decorso del dotto toracico.

### Lettere suggerite

- Bolton WD, Johnson R, Banks E et al. Utility and accuracy of endobronchial ultrasound as a diagnostic and staging tool for the evaluation of mediastinal adenopathy. *Surg Endosc* 2013;27:1119-23.
- Friedant AJ, Handorf EA, Su S, Scott WJ. Minimally Invasive versus open thymectomy for thymic malignancies: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2016;11:30-8.
- Kouritas VK, Papagiannopoulos K, Lazaridis G et al. Pneumomediastinum. *J Thorac Dis* 2015;7(Suppl 1):S44-9.
- Liu R, Adler DG. Duplication cysts: diagnosis, management, and the role of endoscopic ultrasound. *Endosc Ultrasound* 2014;3:152-60.

- Marom EM. Advances in thymoma imaging. J Thorac Imaging 2013;28:69-80.
- Marx A, Ströbel P, Badve SS et al. ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. J Thorac Oncol 2014;9:596-611.
- Peterson CM, Buckley C, Holley S, Menias CO. Teratomas: a multimodality review. Curr Probl Diagn Radiol 2012;41:210-9.
- Ridder GJ, Maier W, Kinzer S et al. Descending necrotizing mediastinitis. Contemporary trends in etiology, diagnosis, management and outcome. Ann Surg 2010;251:528-34.
- Ruffini E, Detterbeck F, European Society of Thoracic Surgeons et al. Thymic Working Group. Thymic carcinoma: a cohort study of patients from the European society of thoracic surgeons database. J Thorac Oncol 2014;9:541-8.
- Travis WD, Brambilla E, Burke AP et al. WHO Classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th ed. Vol 7, 2015.

# Patologia polmonare neoplastica

A. Imperatori, N. Rotolo, M. Castiglioni, E. Nardecchia

La patologia neoplastica del polmone è assai frequente sia nella forma primitiva sia in quella metastatica. Le neoplasie primitive si dividono in tumori benigni e in tumori maligni; questi ultimi sono molto frequenti e costituiscono la prima causa di morte per neoplasia.

### Tumori benigni

I tumori benigni polmonari sono neoplasie poco frequenti; rappresentano meno dell'1-2% di tutte le neoplasie polmonari sottoposte a intervento chirurgico resettivo e meno del 5% di tutti i tumori del polmone. La diagnosi è molto spesso occasionale, in corso di accertamenti eseguiti per altro motivo. Solitamente si presentano come noduli solitari del polmone, mentre è raro il riscontro di lesioni benigne multiple. È importante ricordare che meno del 15% di tutti i noduli polmonari riscontrati occasionalmente e per i quali è necessario accertarne la natura è rappresentato da tumori benigni. Non esiste alcuna classificazione standardizzata; ciò è dovuto sia alla rarità di osservazione sia all'eterogeneità con cui questi tumori sono stati classificati dai vari autori nel tempo. Inoltre, l'istogenesi di alcune neoplasie non è ben definita e la prognosi è variabile. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) distingue nell'ultima classificazione del 2015 le neoplasie benigne a seconda dell'origine cellulare in tumori epiteliali, mesenchimali e di origine ectopica ([Tab. 64.1](#)). I tumori benigni possono avere una localizzazione sia periferica sia centrale con evidenti implicazioni cliniche; mentre i tumori periferici sono quasi sempre asintomatici, quelli endobronchiali o a sviluppo ilare possono causare sintomi e segni da compressione e/o

ostruzione delle vie aeree. Come per le altre neoplasie polmonari, l'iter diagnostico include inizialmente l'esecuzione della radiografia del torace in duplice proiezione, seguita dalla tomografia computerizzata (TC) con lo scopo di caratterizzare morfologicamente e topograficamente la neoformazione. Si tratta in genere di noduli radiopachi, rotondeggianti, a margini netti, talvolta plurilobati. Nei tumori centrali la fibrobroncoscopia è fondamentale per identificare il tumore, valutarne sede, estensione ed eventuale compressione estrinseca; contestualmente è inoltre possibile effettuare il campionamento di materiale per esame cito-istologico (per es. mediante spazzolato, biopsia diretta o agoaspirato transbronchiale). Nei tumori a localizzazione periferica, invece, le modalità di esecuzione della biopsia includono:

- agoaspirato o agobiopsia percutanea sotto guida TC per le lesioni con diametro maggiore di 1 cm;
- resezione a cuneo del parenchima polmonare comprendente la lesione neoplastica;
- agoaspirato/agobiopsia diretta o biopsia incisionale intraoperatoria per le neoplasie situate nel parenchima polmonare in profondità.

**Tab. 64.1.** Classificazione istologica dei tumori del polmone (OMS-IARC, 2015).

### **Tumori epiteliali**

#### **Adenocarcinoma**

- 3 ■ Adenocarcinoma lepidico
- 3 ■ Adenocarcinoma acinare
- 3 ■ Adenocarcinoma papillare
- 3 ■ Adenocarcinoma micropapillare
- 3 ■ Adenocarcinoma solido
- 3 ■ Adenocarcinoma mucinoso invasivo
- 3 – Adenocarcinoma invasivo misto m
- 3 ■ Adenocarcinoma colloide
- 3 ■ Adenocarcinoma fetale
- 3 ■ Adenocarcinoma enterico
- Adenocarcinoma minimamente inva:
- 2 – Non mucinoso
- 3 – Mucinoso
- Lesioni preinvasive
- 0 – Iperplasia adenomatosa atipica
- 2 – Adenocarcinoma *in situ*
- 2 • Non mucinoso
- 2 • Mucinoso

#### **Carcinoma squamoso**

- 3 ■ Carcinoma squamoso cheratinizzant
- 3 ■ Carcinoma squamoso non cheratiniz
- 3 ■ Carcinoma squamoso basaloide
- Lesione preinvasiva
- 2 – Carcinoma squamoso *in situ*

### *Tumori neuroendocrini*

- 3 ■ Carcinoma a piccole cellule
- 3 – Carcinoma a piccole cellule combi
- 3 ■ Carcinoma neuroendocrino a grandi
- 3 – Carcinoma neuroendocrino a gran
- Carcinoide
- 3 – Carcinoide tipico
- 3 – Carcinoide atipico
- Lesione preinvasiva
- 0 – Iperplasia polmonare diffusa idiop.

### *Carcinoma a grandi cellule*

### *Carcinoma adenosquamoso*

### *Carcinoma pleomorfo*

### *Carcinoma a cellule fusate*

### *Carcinoma a cellule giganti*

### *Carcinosarcoma*

### *Blastoma polmonare*

### *Altri carcinomi o carcinomi non classifica*

- 3 ■ Carcinoma linfoepitelioma-simile

- 3 ■ NUT carcinoma

### *Tumori tipo ghiandole salivari*

- 3 ■ Carcinoma mucoepidermoide
- 3 ■ Carcinoma adenoido-cistico
- 3 ■ Carcinoma epiteliale-mioepiteliale
- 0 ■ Adenoma pleomorfo

### *Papilloma*

- 0 ■ Papilloma a cellule squamose
- 0 – Esofitico
- 0 – Invertito
- 0 ■ Papilloma ghiandolare
- 0 ■ Papilloma misto a cellule squamose

### *Adenomi*

- 0 ■ Pneumocitoma sclerosante
- 0 ■ Adenoma alveolare
- 0 ■ Adenoma papillare
- 0 ■ Cistoadenoma mucinoso
- 0 ■ Adenoma ghiandolare mucinoso

### **Tumori mesenchimali**

### *Amartoma polmonare*

### *Condroma*

### *Tumori PEComatosi*

- 1 ■ Linfangioleiomiomatosi
- 0 ■ PEComa benigno
- 0 – Tumore a cellule chiare
- 3 ■ PEComa maligno

### *Tumore miofibroblastico peribronchiale c*

### *Linfangiomatosi polmonare diffusa*

### *Tumore infiammatorio miofibroblastico*

### *Emangioendotelioma epitelioide*

### *Blastoma pleuropolmonare*

### *Sarcoma sinoviale*

### *Sarcoma intinale dell'arteria polmonare*

**Sarcoma polmonare mixoide**

*Tumori mioepiteliali*

0 ■ Mioepitelioma

3 ■ Carcinoma mioepiteliale

### **Tumori linfoistiocitici**

*Linfoma extranodale della zona marginale mucosa (linfoma MALT)*

*Linfoma diffuso a grandi cellule B*

*Granulomatosi linfomatoide*

*Linfoma intravascolare a grandi cellule E*

*Istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans*

*Malattia di Erdheim-Chester*

### **Tumori di origine ectopica**

*Tumori a cellule germinali*

0 ■ Teratoma maturo

1 ■ Teratoma immaturo

*Fibroma intrapolmonare*

*Melanoma*

*Meningioma*

### **Tumori metastatici**

0: tumore benigno; 1: tumore non classificabile; 2: carcinoma *in situ*; 3: tumore maligno.

L'intervento chirurgico è curativo ed è indicato solo nei pazienti sintomatici o a scopo diagnostico. Nei tumori a localizzazione periferica esso consiste generalmente nella resezione cuneiforme con approccio videotoracoscopico; altre tecniche includono l'enucleazione della lesione dal parenchima polmonare e resezioni anatomiche come la segmentectomia o, meno frequentemente, la lobectomia polmonare, nel caso di lesioni profonde e voluminose. Per i tumori a localizzazione centrale, le opzioni terapeutiche sono la resezione endobronchiale e la resezione bronchiale a manico (sleeve resection), che consente il risparmio del parenchima polmonare senza comprometterne la funzione respiratoria. Di seguito sono trattati i tumori benigni polmonari più frequenti.

## **Amartoma**

È un tumore mesenchimale, conosciuto anche con altri nomi tra i quali mesenchimoma misto, amartoma condroide, amartocondroma, adenocondroma e amartoma condromatoso. Rappresenta circa l'80% delle neoplasie polmonari benigne. Insorge più frequentemente nei pazienti adulti (sesta decade) e di sesso maschile. La crescita di questa neoplasia è lenta e il tempo di raddoppiamento volumetrico è in genere maggiore di 800-1000 giorni, superiore a quello dei tumori maligni (compreso tra 40 e 450 giorni). La localizzazione più comune è quella periferica e solo il 10% è endobronchiale; nel primo caso il tumore è asintomatico e il riscontro è spesso incidentale, nel secondo

la diagnosi è dovuta invece alla comparsa di sintomi da ostruzione bronchiale (emottisi, tosse e infezioni polmonari ricorrenti). All'imaging radiologico si presenta come *coin lesion*, cioè lesione nodulare solida a margini netti; possono essere presenti le specifiche calcificazioni a popcorn al suo interno (Fig. 64.1). Macroscopicamente l'amartoma è una lesione nodulare ben circoscritta, rotondeggiante, giallo-grigiastra, polilobulata, di consistenza dura (Fig. 64.2). Microscopicamente è costituito da tessuto misto mesenchimale, cartilagineo, adiposo, connettivale, osseo e muscolare liscio.



**Fig. 64.1.** Immagine TC di piccolo amartoma polmonare del lobo superiore destro a localizzazione periferica.





**Fig. 64.2.** Immagine intraoperatoria (a) della lesione polmonare mostrata in Fig. 64.1. Il nodulo è stato identificato tramite palpazione diretta e successivamente è stato asportato con resezione polmonare atipica. Al taglio la lesione si presenta di colorito grigiastro e ben circoscritta (b).

Dal punto di vista clinico entra in diagnosi differenziale con il carcinoma polmonare o con la metastasi polmonare. Sono importanti l'anamnesi (fattori di rischio oncologici), il confronto con imaging del



torace per il calcolo del tempo di raddoppiamento volumetrico e la valutazione con TC del torace che, nel caso di amartoma, documenterà la presenza di un nodulo a margini netti, elevata radiopacità dovuta alla componente cartilaginea e scarso *enhancement* dopo somministrazione di mezzo di contrasto. Qualora persista il sospetto di malignità, la biopsia del nodulo è necessaria.

La terapia chirurgica con resezione del polmone è considerata curativa. È possibile tuttavia mantenere un atteggiamento conservativo e monitorare la lesione mediante radiografia periodica del torace, qualora il paziente sia asintomatico e dopo conferma cito-istologica di amartoma.

## Condroma

---

È un tumore mesenchimale benigno, detto anche osteocondroma, costituito da cartilagine ialina o mixoialina. È tipicamente diagnosticato in giovani donne come nodulo singolo lobulato più spesso periferico; è invece multiplo nella triade di Carney (malattia rara non ereditaria caratterizzata da tumori dello stroma gastrointestinale (GIST, GastroIntestinal Stromal Tumors), paragangliomi extrasurrenali e condromi polmonari. La prognosi è ottima, poiché non è descritta alcuna tendenza alla metastatizzazione.

## Tumore miofibroblastico infiammatorio

---

Una citazione particolare merita il *tumore miofibroblastico infiammatorio* (in passato definito pseudotumore infiammatorio). Se in passato era considerato come un processo reattivo fibroistiocitario conseguente a un evento infiammatorio o infettivo, è ora considerato un tumore mesenchimale accompagnato da un importante infiltrato infiammatorio, costituito da plasmacellule e linfociti. Questo tumore tende a essere localmente invasivo, a recidivare e a metastatizzare a distanza. Inoltre sono stati documentati riarrangiamenti genetici a carico dell'oncogene ALK. Ha due picchi di incidenza: uno nel bambino (prima decade) e uno nell'adulto (quinta decade), senza predominanza di genere. Nel 50-60% dei pazienti è diagnosticato incidentalmente con esami radiologici ([Fig. 64.3](#)); quando compaiono, i sintomi sono tosse, dolore toracico, febbre e meno frequentemente emottisi, stridore e calo ponderale. Spesso si associa un incremento della velocità di eritrosedimentazione (VES), trombocitosi e ipergammaglobulinemia.

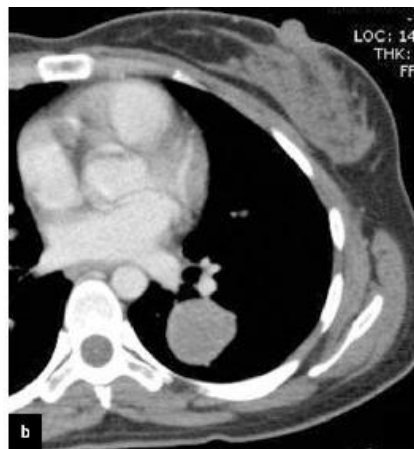


**Fig. 64.3.** Immagine radiografica (a) e TC (b) di neoformazione polmonare rotondeggiante a carico del lobo inferiore sinistro in una giovane donna di 28 anni sintomatica per febbre e malessere generale. Esame istologico: pseudotumore infiammatorio nel contesto di una malattia IgG4-correlata.

Sebbene sia considerata una forma indolente, l'intervento chirurgico resettivo è la terapia di scelta per prevenire recidive e metastasi che possono verificarsi nella variante ALK-negativa. La radioterapia è utile in presenza di margini di resezione infiltrati. Recentemente il *tumore infiammatorio miofibroblastico* è stato descritto all'interno di una sindrome di nuova definizione, chiamata malattia IgG4-correlata, malattia autoimmune caratterizzata da infiltrati plasmocellulari ubiquitari; la malattia ha una documentata risposta alla terapia immunosoppressiva.

## Papilloma

È una neoplasia benigna rara ( $< 1\%$  di tutte le neoplasie polmonari) che origina dall'epitelio respiratorio bronchiale. Esistono tre varianti istologiche: il papilloma *squamoso*, *ghiandolare* e *misto*. La prima variante è la più frequente, mentre le altre due sono molto rare. Il papilloma squamoso insorge più comunemente in età adulta (sesta decade), nei soggetti di sesso maschile, fumatori e affetti da bronchite cronica, mentre le forme ghiandolare e mista sembrano colpire entrambi i sessi. L'infezione da papillomavirus umano (HPV), in particolare i tipi 6 e 11, sembra essere l'agente eziologico correlato con l'insorgenza del papilloma squamoso. La maggior parte dei papillomi si localizza a livello endobronchiale e può essere singolo o multiplo. Microscopicamente il tumore è caratterizzato da una struttura arboriforme di tessuto connettivale rivestito da epitelio squamoso cheratinizzato o non cheratinizzato, epitelio ghiandolare o entrambi a seconda della variante istologica. Clinicamente si manifesta con tosse persistente, emottisi e segni di ostruzione

bronchiale (per es. sibili, polmoniti ricorrenti).

Nella maggior parte dei casi la neoplasia può essere asportata conservativamente per via endoscopica tramite termocoagulazione o laser. In pochi casi è necessaria la terapia chirurgica tradizionale con resezione a manico del bronco. La resezione chirurgica è generalmente curativa, mentre l'asportazione endoscopica è associata a un tasso di recidiva del 20% per exeresi incompleta della lesione.

La prognosi è favorevole nella quasi totalità dei casi; infatti, solo in circa il 2% dei pazienti si assiste a trasformazione maligna.

## **Adenoma**

---

È una neoplasia epiteliale rara. Se ne distinguono cinque diversi istotipi tra cui il pneumocitoma sclerosante, l'adenoma alveolare, l'adenoma papillare, il cistoadenoma mucinoso, il cistoadenoma bronchiale. Clinicamente sono asintomatici e, nella maggioranza dei pazienti, diagnosticati incidentalmente. Solo la variante bronchiale, crescendo all'interno del lume, può causare sintomi da ostruzione. Hanno un comportamento biologico tipico dei tumori benigni.

La resezione chirurgica o endoscopica è curativa.

## **Lesioni pseudotumorali**

---

Sono lesioni polmonari non neoplastiche che tuttavia simulano un tumore, sia clinicamente sia radiologicamente; la diagnosi differenziale con le neoplasie primitive del polmone e con le metastasi a origine extrapolmonare può essere assai difficoltosa. Esempi di lesioni pseudotumorali sono le malattie granulomatose (per es. la tubercolosi), le micosi, i tumori amiloidei, le linfangiomatosi, le parassitosi e le malformazioni vascolari.

## **Tumori maligni**

---

### **Epidemiologia**

Tra le neoplasie che colpiscono l'uomo, il tumore del polmone occupa il primo posto per incidenza e mortalità. L'OMS stima che nel 2012 nel mondo vi siano stati oltre 1.800.000 nuovi casi con 1.590.000 morti. Anche in Italia, secondo recenti dati dell'AiO-AIRTUM (2013), il cancro polmonare causa circa 34.000 decessi (20% della mortalità totale per neoplasia), pari a 57 decessi ogni 100.000

abitanti; l'incidenza stimata nell'anno 2013 è stata di circa 38.000 nuovi casi, pari a 64 nuovi casi ogni 100.000 abitanti e all'11% di nuove diagnosi di tutte le neoplasie. In Italia, l'incidenza è maggiore nel sesso maschile con un rapporto maschio:femmina di circa 3:1. Negli ultimi 30 anni, si è osservata una graduale riduzione dell'incidenza nel sesso maschile e un aumento in quello femminile dove il tumore del polmone è ora la seconda neoplasia più frequente, dopo il tumore della mammella. L'incidenza del tumore polmonare aumenta con l'età: è poco frequente in soggetti giovani di età inferiore a 40 anni, insorgendo generalmente tra la sesta e l'ottava decade.

## **Sopravvivenza**

Nonostante i progressi, lo sviluppo e la diffusione di nuove tecnologie in campo chirurgico, chemioterapico e radioterapico, il tumore del polmone rimane una neoplasia a prognosi generalmente infausta, con una sopravvivenza globale a 5 anni di circa il 15%. Il dato italiano è sovrapponibile, assestandosi al 14% con riferimento all'anno 2013. La prognosi è strettamente correlata allo stadio al momento della diagnosi. Infatti, se si considerano solo i pazienti con tumore del polmone in stadio precoce (stadio I), cioè di piccole dimensioni e senza metastasi linfonodali né a distanza, la sopravvivenza a 5 anni supera il 60% dopo intervento chirurgico radicale e può raggiungere il 100% in casi selezionati. Per contro, negli stadi più avanzati la prognosi è peggiore e la probabilità di sopravvivenza si riduce fino a meno del 5% a 5 anni in presenza di malattia metastatica a distanza (stadio IV). Solo il 20% circa di tutti i pazienti con tumore del polmone, tuttavia, è diagnosticato in stadio precoce; si tratta generalmente di pazienti asintomatici, in cui la lesione polmonare è riscontrata occasionalmente, in seguito ad accertamenti radiografici eseguiti per altri motivi. La migliore sopravvivenza che si ottiene nei pazienti asintomatici e in stadio precoce alla diagnosi sottoposti a trattamento radicale non è attribuibile né all'anticipo diagnostico né alla diagnosi di tumori maligni a decorso benigno (sovradiagnosi); a conferma di ciò, si osserva che i pazienti affetti da cancro del polmone diagnosticati in stadio I, ma non operati, hanno una prognosi generalmente infausta (Fig. 64.4). Ogni sforzo dovrebbe quindi essere fatto per identificare precocemente i pazienti e per trattarli radicalmente. Lo screening radiografico del tumore del polmone con radiografia del torace o con TC a bassa dose si è dimostrato efficace nel raggiungere questo obiettivo nei fumatori ed ex-fumatori, soggetti a rischio per lo sviluppo di questa neoplasia, come dimostrato da studi nazionali e internazionali.

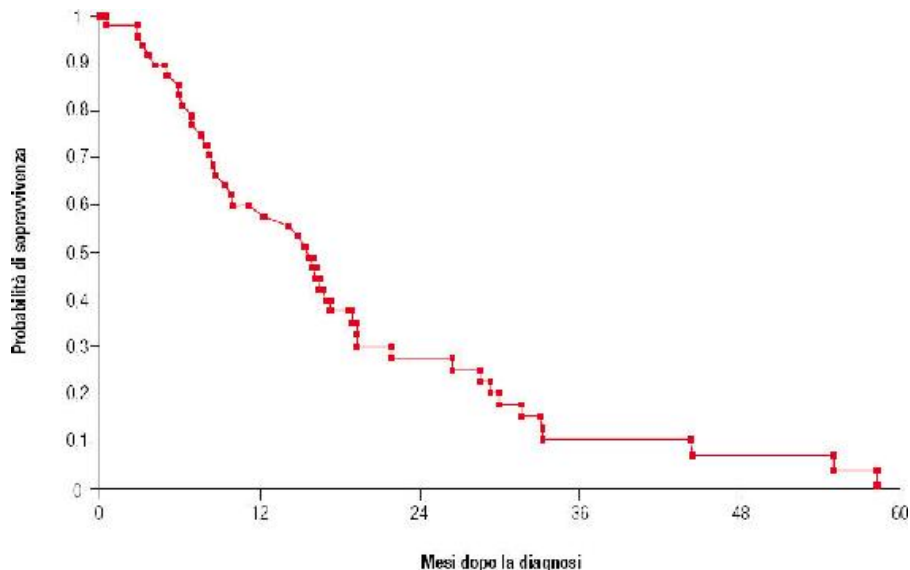


**Fig. 64.4.** Sopravvivenza di 49 pazienti con cancro del polmone in stadio I non operati.

## Eziopatogenesi

Il fumo di sigaretta è il principale fattore di rischio per lo sviluppo del tumore polmonare, essendo responsabile di oltre il 90% dei casi nell'uomo e di circa l'80% nella donna. I fumatori rispetto ai non fumatori hanno un rischio medio di ammalarsi 10 volte superiore (20-30 volte nei forti fumatori). Il rischio rimane elevato per almeno 10-15 anni dopo l'interruzione dell'abitudine tabagica, pur riducendosi progressivamente. Il rischio fumo-correlato è direttamente proporzionale al numero di sigarette fumate e alla durata in anni dell'esposizione e può essere quantificato con una misura definita *pack-years* data dal numero di sigarette fumate al giorno (diviso 20) per il numero di anni di fumo. È importante anche l'età d'inizio dell'abitudine al fumo: il rischio è significativamente più alto nei soggetti che hanno iniziato più giovani. Di conseguenza, non iniziare l'abitudine tabagica o eliminarla costituiscono forme efficaci di prevenzione primaria del cancro del polmone.

Il cosiddetto fumo passivo è anch'esso un fattore di rischio del cancro polmonare; è dimostrato che i soggetti esposti a fumo passivo a casa, in auto o sul luogo di lavoro hanno un aumento statisticamente significativo del rischio del 5-12%. In Italia, l'attenzione agli effetti del fumo passivo ha portato ad aumentare le restrizioni al tabagismo nei luoghi pubblici e sul posto di lavoro.

Altri fattori di rischio del cancro polmonare (Tab. 64.2) sono l'esposizione a radiazioni ionizzanti, a inquinanti ambientali come gli



Esistono anche condizioni patologiche associate ad aumentato rischio di sviluppare il tumore del polmone. Tra queste vi sono le malattie autoimmuni, come la sclerodermia e la fibrosi polmonare idiopatica, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (la mucosa bronchiale sottoposta a irritazione cronica può andare incontro a danni del DNA e ad alterazioni morfologiche), le cicatrici polmonari post-tubercolari e particolari trattamenti chemioterapici, come nel caso del linfoma di Hodgkin. Infine, un rischio aumentato è documentato anche in soggetti con anamnesi familiare positiva per tumore polmonare; infatti, il 10-15% dei pazienti con cancro del polmone ha familiarità per tale neoplasia.

### Anatomia patologica

Il tumore del polmone origina dall'epitelio bronchiale in oltre il 90% dei casi, motivo per cui è definito anche tumore broncogeno. Si localizza più frequentemente a destra e ai lobi superiori. Dal punto di vista anatomotopografico, si classifica in centrale e periferico. La forma centrale, o parailare, si localizza nel terzo "centrale" del polmone ed è in stretto rapporto con i bronchi principali, lobari o segmentari (Fig. 64.5). La neoplasia periferica si colloca nei due terzi esterni del polmone ed è di poco più frequente della forma centrale. I tumori periferici di piccole dimensioni sono generalmente solidi e ben circoscritti (Fig. 64.6), ma aumentando di dimensioni possono sviluppare aree centrali di necrosi, colliquazione o emorragia.

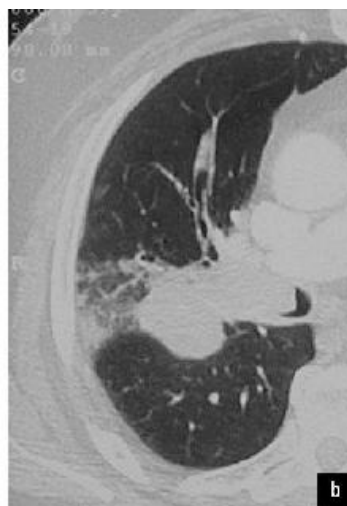


**Fig. 64.5.** Immagine TC di voluminosa neoplasia polmonare del lobo superiore destro a localizzazione centrale. Le ricostruzioni coronale (a) e assiale (b) documentano l'infiltrazione del bronco principale omolaterale.

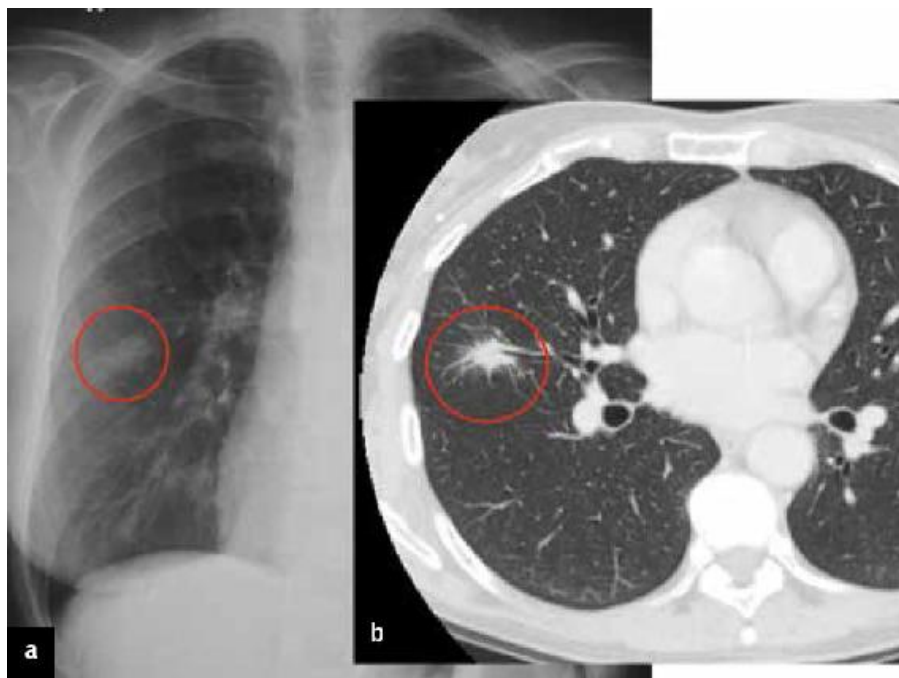


**Fig. 64.6.** Immagine radiografica (a) e TC (b) di nodulo polmonare periferico localizzato al lobo inferiore destro. Esame istologico: carcinoma squamoso.

La sintomatologia delle neoplasie centrali è generalmente precoce, caratterizzata da tosse, emoftoe, emottisi e dispnea per atelettasia delle aree polmonari a valle della neoplasia; l'atelettasia può in seguito evolvere in processi broncopneumonici recidivanti. La pleura mediastinica e i grossi vasi sono interessati tardivamente. Nella neoplasia periferica la sintomatologia è generalmente tardiva, caratterizzata da dolore toracico localizzato per interessamento infiltrativo della pleura parietale, o riferibile a un processo broncopneumonico per ascessualizzazione del tumore. Sia nei tumori periferici sia in quelli centrali, l'apporto ematico è fornito dalle arterie bronchiali.

Fino al 2004 la classificazione istologica secondo l'OMS suddivideva i tumori maligni del polmone in due gruppi: il carcinoma a piccole cellule (SCLC, Small Cell Lung Carcinoma) e il carcinoma non a piccole cellule (NSCLC, Non-Small Cell Lung Carcinoma), il gruppo istologico più numeroso; sebbene fra i NSCLC fossero descritti diversi sottotipi istologici, non vi era alcuna sostanziale implicazione clinico-



terapeutica per la mancanza di specifici trattamenti. In seguito ai notevoli progressi in campo oncologico, con lo sviluppo nell'ultimo decennio di terapie mirate (*target therapy*), è diventato invece essenziale distinguere i tumori polmonari sia dal punto di vista istologico, sia da quello molecolare. Per tale motivo, l'OMS ha recentemente elaborato la nuova classificazione anatomopatologica (cfr. [Tab. 64.1](#)) che distingue i tumori epiteliali del polmone nei seguenti istotipi: adenocarcinoma; carcinoma a cellule squamose; tumore neuroendocrino; carcinoma a grandi cellule; altri tumori rari. In questa classificazione il carcinoma a piccole cellule diventa una variante dei tumori neuroendocrini con carcinoide tipico, carcinoide atipico e carcinoma neuroendocrino a grandi cellule.

Il tumore polmonare è anche classificabile in base al grado di differenziazione cellulare (G o *grading*), cioè secondo la quantità di anormalità delle cellule e del tessuto tumorale. Si distinguono quattro gradi:

- G1: ben differenziato (basso grado);
- G2: moderatamente differenziato (grado intermedio);
- G3: scarsamente differenziato (alto grado);
- G4: indifferenziato (alto grado).

I tumori del polmone G1 hanno una modesta attività metabolica cellulare e tendono a crescere e a diffondersi lentamente. Al contrario, i tumori di grado 3 e 4 sono costituiti da cellule metabolicamente molto attive e con alto numero di mitosi; questi tumori hanno una crescita generalmente rapida e presentano un'elevata aggressività biologica. I tumori G2 hanno caratteristiche cellulari e biologiche intermedie.

## Adenocarcinoma

---

È l'istotipo tumorale maligno più frequente. Rappresenta circa il 40-50% di tutte le neoplasie maligne polmonari e la sua incidenza è progressivamente aumentata negli ultimi decenni, parallelamente alla diminuzione del carcinoma squamoso. Il tumore si localizza più frequentemente in sede periferica rispetto a quella centrale con un rapporto di circa 4:1. Origina dall'epitelio ghiandolare della mucosa bronchiale o dei bronchioli. Macroscopicamente si presenta come nodulo bianco-grigiastro con aree centrali simil-fibrotiche associate a pigmentazione antracotica ([Fig. 64.7](#)), con retrazione della pleura viscerale ([Fig. 64.8](#)); microscopicamente si riscontrano strutture morfologicamente simil-ghiandolari associate a cellule producenti mucine; talora si osservano cellule “ad anello con castone”, così definite per la presenza di citoplasma ricco di muco e di nucleo

dislocato in periferia. Il profilo immunoistochimico dell'adenocarcinoma è caratterizzato dalla positività per TTF1 (Thyroid Transcription Factor 1) e per napsina A e dalla negatività per p40 (o p63) e per CK5/6; questi ultimi marcatori immunoistochimici sono specifici del carcinoma squamoso.



**Fig. 64.7.** Immagine macroscopica di adenocarcinoma polmonare; al taglio il tumore mostra il caratteristico aspetto bianco-grigiastro con aree centrali simil-fibrotiche associate a pigmentazione antracotica.



**Fig. 64.8.** Particolare macroscopico del pezzo operatorio che mostra la retrazione della pleura viscerale a opera di un adenocarcinoma polmonare.

Il principale marcatore tumorale sierico dell'adenocarcinoma è l'antigene carcino-embriionario (CEA) che è presente in circa il 75% dei tumori ed è utilizzato nella pratica clinica per la valutazione della risposta alle terapie e per il monitoraggio delle eventuali recidive dopo trattamento.

L'adenocarcinoma dà metastasi sia per via linfatica sia per via ematica sia per via aerogena; la tendenza alla metastatizzazione ematogena è maggiore di quella del carcinoma squamoso.

La prognosi dell'adenocarcinoma è generalmente infausta poiché, analogamente al carcinoma a piccole cellule, la diagnosi è spesso tardiva quando la malattia è già metastatica; in oltre la metà dei pazienti, infatti, i primi sintomi sono quelli correlati alle metastasi a distanza. Nell'adenocarcinoma i fattori prognostici che correlano sfavorevolmente con la sopravvivenza sono le dimensioni del tumore  $\geq 2,5$  cm, e l'intensa attività metabolica della neoplasia (SUV, Standard Uptake Value  $\geq 7$ , vedi oltre).

Allo scopo di uniformare le diagnosi anatomopatologiche e di rendere confrontabili gli studi clinici, nel 2011 è stata proposta una nuova classificazione dell'adenocarcinoma polmonare (cfr. [Tab. 64.1](#)) con rilevanti cambiamenti rispetto a quella adottata dall'OMS nel 2004.

Questa proposta è stata accettata ed è diventata nel 2015 parte essenziale dell'ultima classificazione dell'OMS. Innanzitutto, sono stati aboliti il termine di carcinoma bronchiolo-alveolare e quello di adenocarcinoma misto; è stato aggiunto l'adenocarcinoma *in situ* come lesione preinvasiva (unitamente all'iperplasia adenomatosa atipica); è stato introdotto anche l'adenocarcinoma minimamente invasivo. L'adenocarcinoma invasivo è stato riclassificato secondo la componente prevalente in cinque varianti:

- adenocarcinoma lepidico;
- adenocarcinoma acinare;
- adenocarcinoma papillare;
- adenocarcinoma micropapillare;
- adenocarcinoma solido.

La nuova classificazione ha inoltre introdotto il termine di adenocarcinoma invasivo mucinoso (in precedenza detto carcinoma bronchiolo-alveolare mucinoso) e ha sostituito il cistoadenocarcinoma mucinoso con l'adenocarcinoma colloide; infine sono stati eliminati l'adenocarcinoma a cellule chiare e quello a cellule ad anello con castone.

Oltre alla rilevanza diagnostica, la nuova classificazione ha anche un'importante implicazione clinica, poiché correla in modo più preciso le varianti dell'adenocarcinoma invasivo alla prognosi, identificando la variante micropapillare e quella solida come quelle associate a una prognosi peggiore.

Tra le forme di adenocarcinoma invasivo, ha assunto particolare rilevanza clinica l'adenocarcinoma lepidico, in precedenza definito adenocarcinoma bronchiolo-alveolare. Si tratta di un istotipo tumorale caratterizzato da un decorso clinico indolente e una sopravvivenza a 5 anni dopo intervento chirurgico radicale dell'85-100%. Ciò è dovuto alla tipica tendenza delle cellule tumorali di crescere all'interno degli alveoli ricoprendone la superficie, piuttosto che infiltrarla, utilizzando i setti alveolari come impalcatura senza sovvertirne l'architettura. I fenomeni invasivi a carico dell'interstizio polmonare, dei circoli ematico e linfatico sono perciò infrequenti e compaiono solo tardivamente; è stata invece formulata l'ipotesi della possibile diffusione per via aerogena delle cellule tumorali. In una percentuale, tra il 10 e il 20%, l'adenocarcinoma lepidico si presenta come malattia multifocale, pur mantenendo un decorso clinico indolente, con sopravvivenza a 5 anni del 75-85% dopo intervento chirurgico. Questa variante è rilevante dal punto di vista epidemiologico, poiché in seguito alla diffusione dello screening del tumore polmonare con TC la sua incidenza è in costante aumento. Al di fuori delle campagne di screening, il riscontro è per lo più occasionale e in fase asintomatica;

raramente è diagnosticato per la comparsa di tosse associata a una sindrome ipersecretiva di muco e broncorrea e a dolore toracico puntorio. Alla radiografia del torace può evidenziarsi come un addensamento sfumato, simile a un processo broncopneumonico. Alla TC del torace si può presentare o come una lesione a morfologia sfumata e di densità non solida, definita anche a vetro smerigliato (GGO, Ground Glass Opacity), oppure a componente mista, cioè di densità in parte solida e in parte non solida (Fig. 64.9). L'evoluzione radiologica dalla prima forma a quella mista o a quella completamente solida è da considerarsi altamente sospetta di evoluzione tumorale: da una forma non invasiva o mininvasiva a una forma invasiva di adenocarcinoma. L'attività metabolica delle cellule tumorali dell'adenocarcinoma lepidico è modesta e la tomografia a emissione di positroni (PET) è tipicamente negativa ( $SUV < 2,5$ ) o debolmente positiva. La certezza diagnostica si ottiene tramite approfondimento biottico della lesione polmonare; la biopsia può essere eseguita per via percutanea, preferibilmente in corrispondenza dell'eventuale componente solida; in alternativa, può essere eseguita una resezione polmonare atipica. In quest'ultimo caso sarà indispensabile ricorrere alla marcatura preoperatoria della lesione polmonare con coloranti o con dispositivi metallici applicati sotto guida TC (Fig. 64.10), in modo da permetterne il riconoscimento ispettivo e palpatorio durante l'intervento chirurgico.

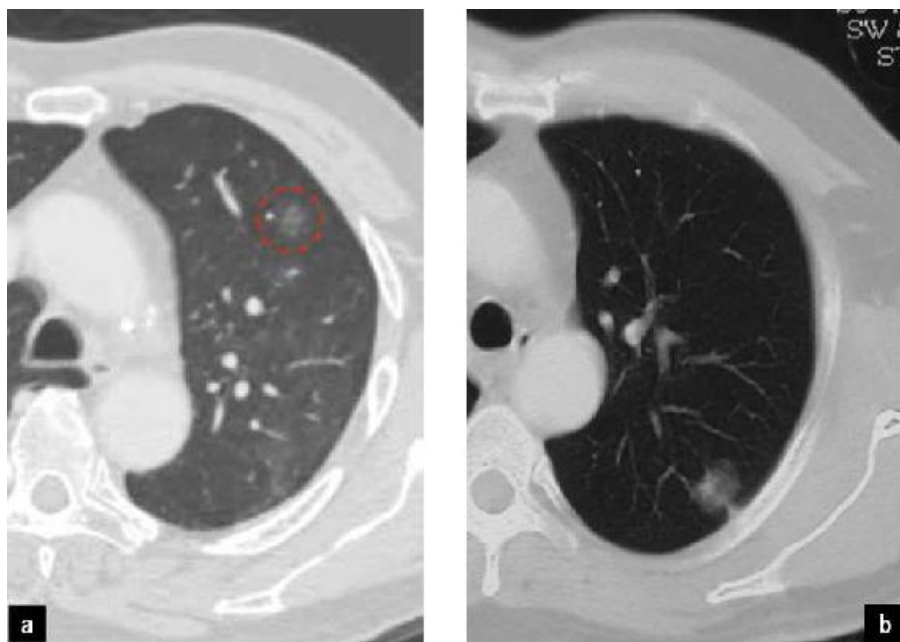


**Fig. 64.9.** Noduli polmonari con aspetto radiologico “a vetro smerigliato” (o GGO). L'immagine (a) mostra una GGO pura (a morfologia non solida), mentre l'immagine

(b) una GGO mista (con componente solida centrale).

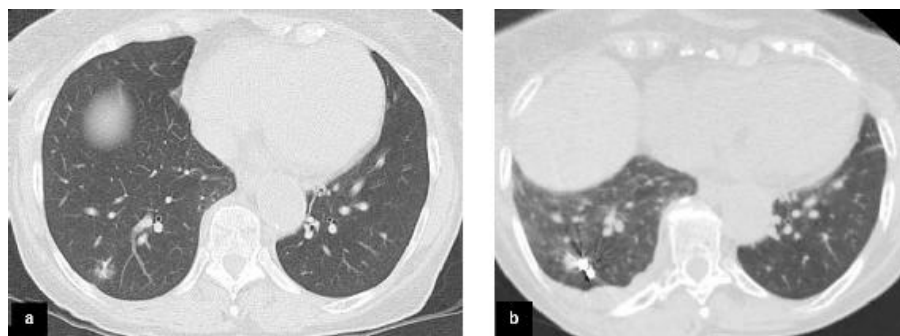


**Fig. 64.10.** Lesione a “vetro smerigliato” del lobo polmonare inferiore destro (a) e sua marcatura preoperatoria con microspiralie metalliche posizionate in prossimità del nodulo sotto guida TC (b).

Nell’ultimo decennio è cresciuto l’interesse verso la diagnosi molecolare dei tumori polmonari. In particolare, sono state identificate due alterazioni genetiche di rilevanza clinica, a carico di oncogeni responsabili dello sviluppo dell’adenocarcinoma (Tab. 64.3). La mutazione a carico del gene che codifica per EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) si riscontra più frequentemente nella popolazione asiatica (30-40% dei casi) che in quella caucasica (10-15% dei casi), e nelle donne non fumatrici; le varianti che più spesso presenta la mutazione dell’EGFR sono quella lepidica e quella acinare. La traslocazione del gene che codifica per ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) si riscontra invece nel 5% dei pazienti con adenocarcinoma, soprattutto nella variante acinare, in soggetti giovani, non fumatori e senza sostanziali differenze etniche. L’identificazione di queste mutazioni è rilevante dal punto di vista terapeutico e prognostico poiché sono disponibili trattamenti efficaci con anticorpi monoclonali specifici per le varianti EGFR mutate e ALK mutate.

**Tab. 64.3.** Mutazioni genetiche più frequenti nel cancro del polmone.



| Alterazione genetica          | Carcinoma a piccole cellule (%) | Adenocarcinoma (%) | Carcinoma squamocellulare (%) |
|-------------------------------|---------------------------------|--------------------|-------------------------------|
| <b>Mutazione</b>              |                                 |                    |                               |
| EGFR                          |                                 |                    |                               |
| ■ Pazienti caucasici          | < 1                             | 10-20              | < 1                           |
| ■ Pazienti asiatici           | < 5                             | 35-45              | < 5                           |
| KRAS                          |                                 |                    |                               |
| ■ Pazienti caucasici          | < 1                             | 15-35              | < 5                           |
| ■ Pazienti asiatici           | < 1                             | 5-10               | < 5                           |
| HRB                           | > 90                            | 5-15               | 5-15                          |
| TP53                          | > 90                            | 30-40              | 60-80                         |
| BRAF                          | 0                               | < 5                | 0                             |
| DRG2/NCIP2                    | 0                               | < 5                | 0                             |
| PIK3CA                        | < 5                             | < 5                | 5-15                          |
| <b>Amplificazione</b>         |                                 |                    |                               |
| EGFR                          | < 1                             | 5-10               | 10                            |
| HER2/NEF2                     | < 1                             | < 5                | < 1                           |
| MET                           | < 1                             | < 5                | < 5                           |
| MVC                           | 20-30                           | 5-10               | 5-10                          |
| FGFR1                         | < 1                             | < 5                | 15-25                         |
| <b>Riarrangiamento genico</b> |                                 |                    |                               |
| ALK                           | 0                               | 5                  | < 1                           |
| RET                           | 0                               | 1-2                | 0                             |
| ROS1                          | 0                               | 1-2                | 0                             |
| NTRK1                         | 0                               | < 1                | 0                             |
| NFG1                          | 0                               | < 1                | 0                             |

\*Da: OMS 2015, modificata.

## Carcinoma a cellule squamose (o epidermoide)

È attualmente il secondo istotipo tumorale più frequente, rappresentando una percentuale variabile dal 20 al 35% di tutte le neoplasie maligne polmonari. Negli ultimi decenni l'incidenza di questo istotipo si è ridotta progressivamente a favore dell'adenocarcinoma, probabilmente per la differente tipologia delle sigarette (per es. l'aggiunta di filtro), la diversa composizione e lavorazione del tabacco e il tipo di inalazione, diventata più profonda. Due terzi dei carcinomi squamosi si localizzano in sede centrale, ilare o periferica, causando sintomi da infiltrazione e/o compressione delle vie aeree di calibro maggiore. Il sintomo più comune è rappresentato dalla tosse, generalmente stizzosa, talora associata a emottoe. Nelle forme a localizzazione periferica, meno frequenti, la neoplasia assume un aspetto radiologico tipico "a palla", che nel 10-20% dei casi va incontro a necrosi centrale e cavitazione, dando luogo alla formazione del cancro-ascenso (Figg. 64.11 e 64.12); entra in diagnosi differenziale con l'ascenso polmonare. Il tumore squamoso può anche essere diagnosticato incidentalmente come piccola lesione della mucosa a crescita endobronchiale; la localizzazione può essere sia centrale sia periferica, ma la neoplasia è radiologicamente occulta e solo la lesione centrale può essere riconosciuta tramite esame broncoscopico come area di mucosa alterata circondata da mucosa bronchiale indenne. In alcuni casi si tratta di carcinomi *in situ*, in altri di tumori invasivi che tuttavia non si estendono oltre la parete

bronchiale; in entrambi i casi la prognosi è favorevole se la neoplasia è asportata radicalmente. Poiché le forme multifocali non sono infrequenti, è necessario un attento monitoraggio endoscopico di questi pazienti.

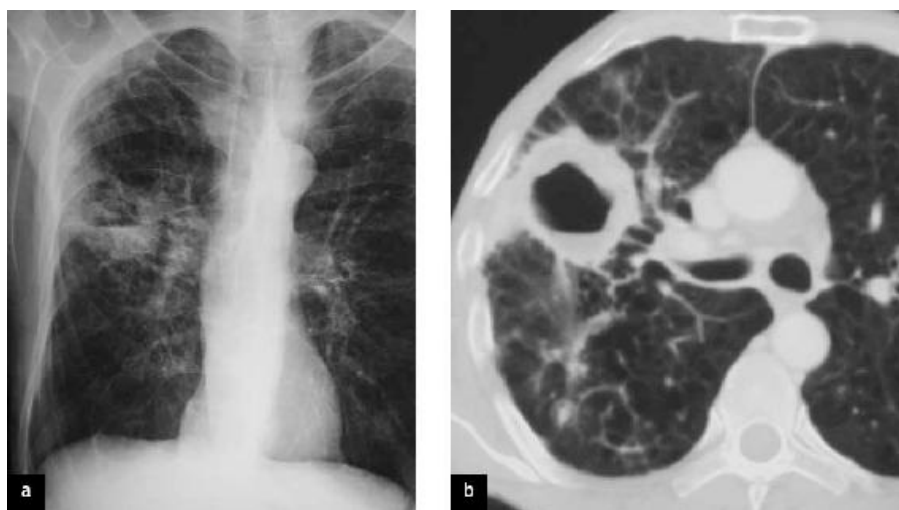


**Fig. 64.11.** Immagine radiografica (a) e TC (b) che mostra una massa polmonare escavata del lobo superiore destro con livello idroaereo associato. Esame istologico: carcinoma squamoso.

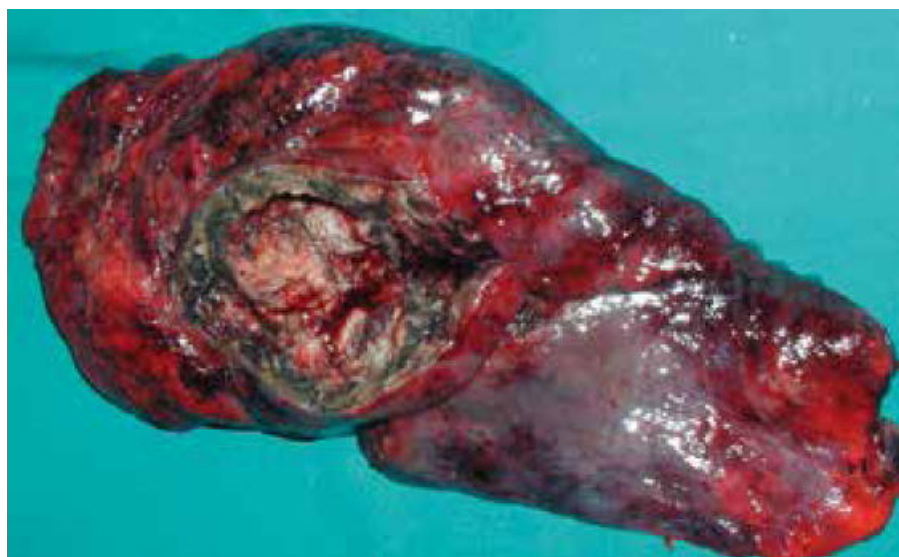


**Fig. 64.12.** Lobo polmonare superiore destro contenente il cancro-ascesso descritto in [Figura 64.11](#).

Rispetto agli altri istotipi si tratta di tumori a crescita relativamente



più lenta e con tendenza a metastatizzare più tardivamente. La diffusione metastatica delle cellule tumorali avviene per via sia linfatica sia ematica; le metastasi linfatiche interessano inizialmente i linfonodi intrapolmonari, ilari e mediastinici omolaterali e in seguito quelli controlaterali e quelli extratoracici. Nella fase più avanzata della malattia la caratteristica comparsa di linfadenopatia a livello sovraclaveare palpabile rappresenta evidenza di progressione, e quindi di inoperabilità. Le metastasi per via ematogena interessano più frequentemente lo scheletro, il sistema nervoso centrale, i surreni e il fegato. La prognosi del tumore squamoso dipende principalmente dallo stadio di malattia e dal performance status del paziente. Non sono stati ancora validati fattori clinici o biomarcatori che possano predire la risposta del carcinoma squamoso alle terapie sia locali sia sistemiche.

Il modello di cancerogenesi del carcinoma squamoso ipotizza i seguenti passaggi (Fig. 64.13): epitelio normale → iperplasia → metaplasia squamosa → displasia → carcinoma squamoso *in situ* → carcinoma squamoso invasivo.

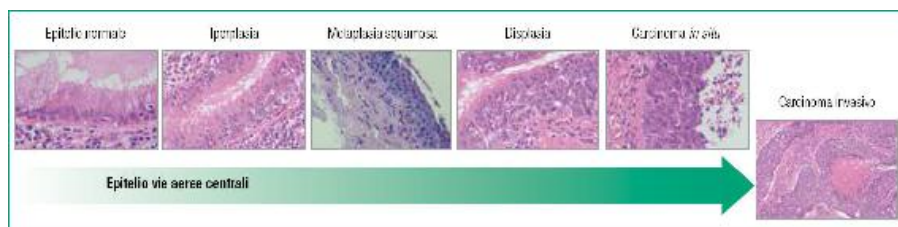


**Fig. 64.13.** Modello di cancerogenesi del carcinoma squamoso secondo Kadara e Wistuba (2014).

Nel carcinoma squamoso invasivo si riscontrano cellule tumorali squamose a disposizione pluristratificata unite da ponti intercellulari; è inoltre tipica la presenza di cheratinizzazione. Queste caratteristiche si osservano in modo variabile, a seconda del grado di differenziazione cellulare, come riportato di seguito:

- *carcinoma squamoso ben differenziato (G1)*: le cellule tumorali tendono a cheratinizzazione e/o a formare perle cornee epiteliali; sono inoltre evidenti i ponti intercellulari;
- *carcinoma squamoso moderatamente differenziato (G2)*: il grado di cheratinizzazione cellulare è modesto, così pure la presenza di perle cornee epiteliali;
- *carcinoma squamoso scarsamente differenziato (G3)*: è costituito prevalentemente da cellule tumorali anaplastiche con rari ponti intercellulari e/o perle cornee.

Il profilo immunoistochimico del carcinoma squamoso è caratterizzato dalla positività per p40 (o p63) e per CK5/6, e dalla negatività per TTF1 e per napsina A.

Analogamente al CEA nell'adenocarcinoma, alcune citocheratine (CK4, CK8, CK13, CK18, CK19) sono comunemente espresse sulla superficie delle cellule tumorali a differenziazione squamosa e possono essere utilizzate come marcatori tumorali nel siero; il più diffusamente utilizzato a tale scopo è il frammento 21-1 della CK19 o CYFRA 21-1.

## Tumori neuroendocrini

I tumori neuroendocrini del polmone sono una famiglia di tumori con caratteristiche comuni dal punto di vista morfologico, ultrastrutturale, immunoistochimico e molecolare. I quattro sottotipi dei tumori neuroendocrini del polmone sono: il carcinoma a piccole cellule, il carcinoma neuroendocrino a grandi cellule, il carcinoide tipico e il carcinoide atipico (cfr. [Tab. 64.1](#)).

### Carcinoma a piccole cellule

Detto anche microcitoma, è un tumore epiteliale maligno costituito da piccole cellule che esprimono nella maggior parte dei pazienti marcatori neuroendocrini. Fra i tumori maligni del polmone è il terzo istotipo più frequente, rappresentando il 12-15% di tutte le nuove diagnosi. L'incidenza di questa neoplasia è in continuo calo dopo aver raggiunto negli anni Ottanta-Novanta il picco massimo. È più frequente nella popolazione maschile (rapporto maschi:femmine di 2:1) e nei forti fumatori con un rischio 100 volte maggiore in quelli con *pack-year* > 30 rispetto ai non fumatori ([Tab. 64.4](#)). Nell'80-95% dei pazienti la localizzazione è centrale.

**Tab.64.4.** Caratteristiche clinico-patologiche dei tumori neuroendocrini del polmone.

|                                   | Carcinoide tipico   | Carcinoide atipico  | Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule | Carcinoma a piccole cellule |
|-----------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|
| Età media                         | Sesta decade        | Sesta decade        | Settima decade                            | Settima decade              |
| Genere prevalente                 | Femminile           | Femminile           | Maschile                                  | Maschile                    |
| Associazione con il fumo          | No                  | Variabile*          | Sì                                        | Sì                          |
| Criteri diagnostici               |                     |                     |                                           |                             |
| Mitosi per 2 mm <sup>2</sup>      | 0-1                 | 2-10                | > 10 (mediana: 70)                        | > 10 (mediana: 60)          |
| Isocromi                          | No                  | Focale, se presente | Sì                                        | Sì                          |
| Morfologia neuroendocrina         | Sì                  | Sì                  | Sì                                        | Sì                          |
| Indice di proliferazione Ki-67    | < 6%                | < 20%               | 40-80%                                    | 50-100%                     |
| Espressione di TTF-1              | Per lo più negativa | Per lo più negativa | Positiva 80%                              | Positiva 85%                |
| Sinaptofisina/cromogranina        | Positivo            | Positivo            | Positivo 80-90%                           | Positivo 80-90%             |
| CD56                              | Positivo            | Positivo            | Positivo 80-90%                           | Positivo 80-90%             |
| Combinazione con componente NSCLC | No                  | No                  | Possibile                                 | Possibile                   |

\* La maggior parte dei pazienti con carci-noide non è fumatore o lo è debolmente, tuttavia la forma atipica è maggiormente associata al fumo di sigaretta (fumatori o ex-fumatori) rispetto a quella tipica.

NSCLC: carcinoma polmonare non a piccole cellule.

La clinica è caratterizzata dalla rapida insorgenza di segni e sintomi correlati alla crescita intratoracica, alla diffusione metastatica e alle sindromi paraneoplastiche che si associano frequentemente. Fra queste ultime devono essere ricordate l'iponatriemia, la sindrome di Cushing, la sindrome miastenica di Lambert-Eaton, la neuropatia periferica. Alla diagnosi la presentazione clinico-radiologica è caratteristicamente quella di una massa ilare che comprime, infiltra e occlude i bronchi principali o lobari, associata a linfadenopatie mediastiniche voluminose (*bulky*) spesso colliquate (Fig. 64.14). Raramente, in corso di esami TC di screening o di follow-up, può essere diagnosticato in forma di nodulo polmonare senza interessamento linfonodale mediastinico; questi sono i soli pazienti con microcitoma candidabili a intervento chirurgico con intento curativo. La storia naturale è caratterizzata dall'aggressività biologica con diffusione metastatica precoce sia per via linfatica sia per via ematogena (fegato, encefalo, scheletro, surreni, polmone controlaterale). Precoci e comuni sono anche la diffusione pleurica e pericardica. La stadiazione del carcinoma a piccole cellule si basa sulla classificazione TNM (vedi oltre), ma è ancora ampiamente utilizzata la stadiazione semplificata che distingue la malattia limitata a un solo emitorace (con o senza coinvolgimento linfonodale) da quella estesa. I principali marcatori tumorali sierici sono l'enolasi neurono-specifica (NSE), la sinaptofisina, la cromogranina A e la serotonina. Rappresenta il tumore polmonare con prognosi peggiore e la sopravvivenza mediana dalla diagnosi è di 6-12 mesi.

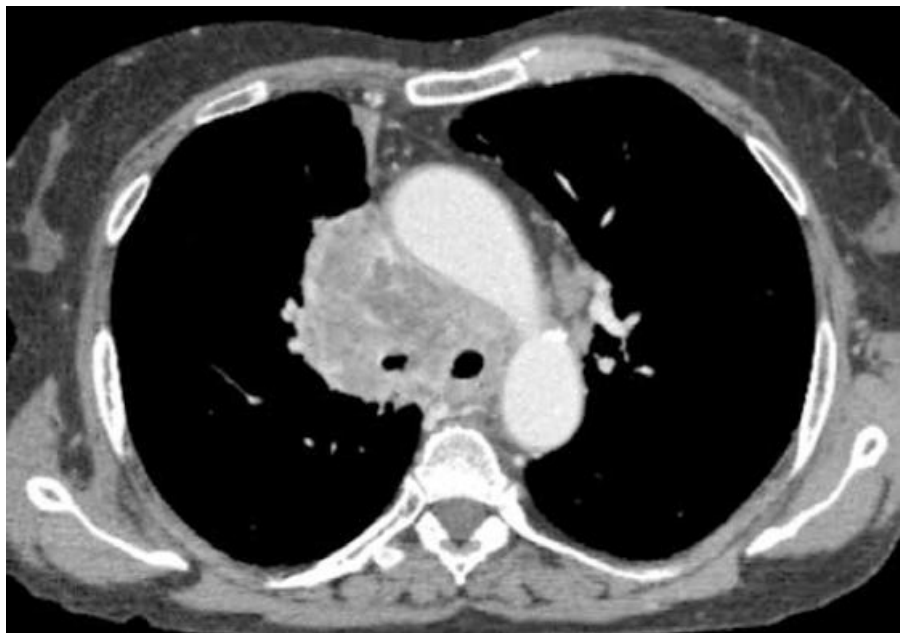


**Fig. 64.14.** Coinvolgimento linfonodale mediastinico massivo (*bulky*) di tumore neuroendocrino a piccole cellule del polmone destro.

## Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule

Si tratta di un tumore a grandi cellule con caratteristiche morfologiche e immunoistochimiche neuroendocrine (cfr. [Tab. 64.4](#)). È un istotipo poco frequente, associato al fumo di sigaretta in oltre il 90% dei casi. Si presenta con localizzazione periferica nell'80-85% dei pazienti, prevalentemente ai lobi superiori, con una precoce tendenza all'infiltrazione di pleura, parete toracica e strutture adiacenti ([Fig. 64.15](#)). La clinica è caratterizzata da tosse, emottisi, dispnea e dolore toracico, oltre che da sintomi correlati alla diffusione linfonodale quali disfonia da interessamento del nervo laringeo ricorrente e sindrome della vena cava superiore. Le sindromi paraneoplastiche sono rare. Raramente questa neoplasia può essere riscontrata incidentalmente durante esami radiologici del torace eseguiti per altri motivi. Microscopicamente si osservano grandi cellule con basso rapporto nucleo/citoplasma e nucleolo prominente. L'attività mitotica è elevata e spesso sono presenti ampie aree di necrosi. Le cellule contengono granuli neurosecretori con occasionali aree di differenziazione cellulare ghiandolare o squamosa. I principali marcatori tumorali sierici sono l'enolasi neurono-specifica, la cromogranina A e la sinaptofisina. Rispetto agli altri tumori non a piccole cellule a parità di stadio la prognosi è peggiore per la spiccata tendenza alla recidiva.

Questi pazienti possono trarre beneficio da schemi chemioterapici per il carcinoma neuroendocrino a piccole cellule.

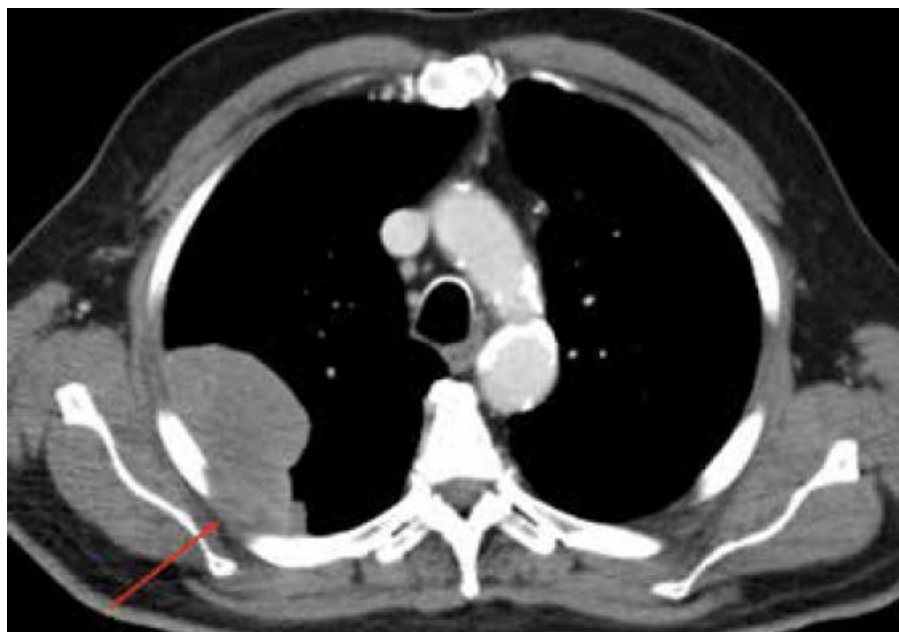


**Fig. 64.15.** Tumore neuroendocrino a grandi cellule del lobo polmonare superiore destro infiltrante la parete toracica (freccia).

## Carcinoide polmonare

Si tratta di un tumore epiteliale maligno neuroendocrino poco frequente; rappresenta, infatti, lo 0,4-3% di tutte le neoplasie polmonari. Per molti anni è stato controverso se classificare questo tumore tra le neoplasie benigne o maligne (da qui il nome ambiguo di carcinoide); tuttavia, data la sua tendenza a metastatizzare, seppur lentamente, il carcinoide è attualmente classificato tra le neoplasie maligne. Il carcinoide insorge più frequentemente in pazienti con età inferiore ai 60 anni e di sesso femminile. L'età mediana dei pazienti con carcinoide polmonare è di circa 50 anni, ed esistono due picchi di incidenza, a 35 e 55 anni (cfr. [Tab. 64.4](#)).

Il carcinoide è un tumore che si ritiene possa originare a livello bronchiale dalle cellule neuroendocrine del Kulchitsky; l'OMS distingue due varianti: il carcinoide tipico ( $< 2$  mitosi per  $2 \text{ mm}^2$  e assenza di necrosi) e il carcinoide atipico ( $2-10$  mitosi per  $2 \text{ mm}^2$  e/o foci di necrosi). Se il numero delle mitosi per campo è  $\geq 11$  il tumore viene invece classificato come carcinoma neuroendocrino a grandi o a piccole cellule. Il carcinoide tipico è la variante più frequente (85%) e

insorge in giovane età (35-45 anni) in soggetti non fumatori; il carcinoido atipico, variante più rara (15%), colpisce prevalentemente pazienti più anziani e fumatori.

Il carcinoido cresce lentamente e nel 70% dei casi si localizza in sede centrale (Fig. 64.16).

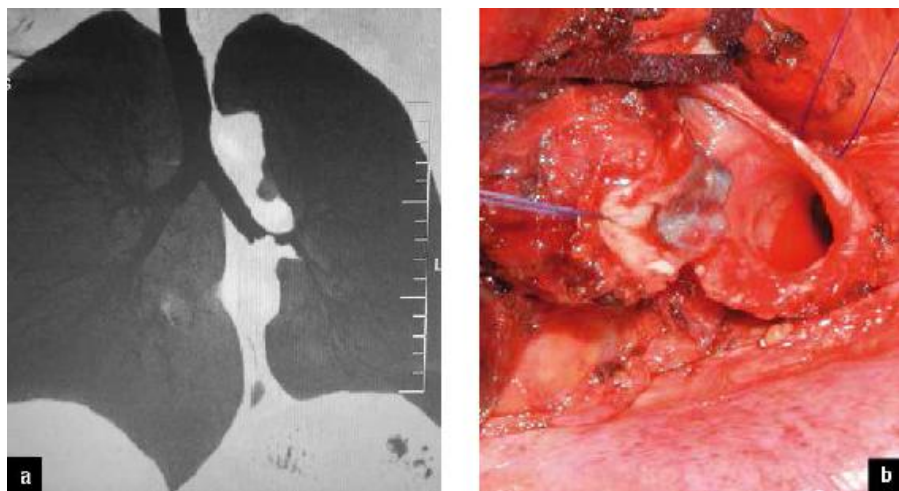


**Fig. 64.16.** Quadro TC (a) e pezzo operatorio (b) di carcinoido polmonare tipico sinistro a localizzazione endobronchiale.

I sintomi e i segni della malattia si manifestano in circa due terzi dei pazienti e includono tosse, polmoniti ricorrenti ed emottisi. I carcinoidi a localizzazione periferica sono invece più spesso asintomatici (Fig. 64.17). La sindrome paraneoplastica “da carcinoido”, caratterizzata da arrossamenti cutanei improvvisi (*flushing*), diarrea, crisi asmatiche ed elevati livelli di acido 5-idrossi-indolacetico (5HIAA) (metabolita della serotonina) nelle urine, non è comune nel carcinoido polmonare (1% dei casi), ma può manifestarsi con frequenza superiore (5-10%) nei pazienti con variante atipica e/o in presenza di metastasi a distanza. Meno frequente è l’associazione con la sindrome di Cushing (da secrezione ectopica di ACTH), l’insufficienza valvolare cardiaca, l’acromegalia e le alterazioni neuropsichiche. La *crisi da carcinoido* rappresenta una temibile complicanza acuta della sindrome da carcinoido; è caratterizzata da *flushing*, stato confusionale, coma, ipertensione (o ipotensione) e può essere indotta dalle procedure diagnostiche e terapeutiche come la chemioterapia. Il processo di metastatizzazione è in genere tardivo e più frequente nel carcinoido atipico; le metastasi possono essere per via linfatica ai linfonodi ilari e mediastinici, o per via ematogena a fegato e ossa. Non esiste un quadro radiologico caratteristico. L’esame diagnostico nell’iter del carcinoido è la TC di torace e addome



superiore, che consente di caratterizzare la neoplasia per la tipica ipervascolarizzazione di questo tumore, e di identificare eventuali metastasi linfonodali o epatiche. Può essere utile eseguire la scintigrafia con octreotide radiomarcato, molecola analoga alla somatostatina che si lega a specifici recettori presenti nel carcinoide evidenziando sia il tumore primitivo sia eventuali metastasi. Tuttavia, solo un terzo dei carcinoidi esprime i recettori per la somatostatina; inoltre l'accuratezza della metodica è limitata dalla presenza di falsi positivi (per es. polmonite, sarcoidosi, NSCLC). La PET non sembra avere maggiore utilità della TC dal momento che la captazione di FDG da parte dei carcinoidi è generalmente bassa. La fibrobroncoscopia è l'esame di scelta nelle forme a localizzazione centrale; essa permette l'identificazione del tumore e consente la diagnosi cito-istologica. Nei carcinoidi localizzati in periferia, la biopsia viene invece effettuata tramite agobiopsia transcutanea. Tuttavia, la diagnosi cito-istologica è spesso difficile da ottenere e ancor più la differenziazione istologica tra le due forme tipica e atipica. Le determinazioni dei marcatori tumorali del carcinoide (NSE e cromogranina A) e della concentrazione dell'acido 5-idrossi-indolacetico nell'urina delle 24 ore sono indicative solo nelle forme che producono ormoni peptidici attivi. Il trattamento standard dei carcinoidi tipici e della maggior parte di quelli atipici senza metastasi è la resezione chirurgica radicale. Il carcinoide a localizzazione centrale può essere asportato endoscopicamente o tramite interventi di resezione-anastomosi bronchiale (*sleeve resection*). In caso di localizzazione metastatica linfonodale può essere intrapresa una terapia neoadiuvante seguita dall'intervento chirurgico. La sopravvivenza a 10 anni dopo intervento chirurgico è del 90% per i carcinoidi tipici, mentre per le forme atipiche è del 75% a 5 anni e del 50% a 10 anni. Data la natura indolente di questi tumori, il monitoraggio clinico, volto a identificare eventuali recidive di malattia, andrebbe protratto per 20 anni dalla diagnosi.



## Carcinoma a grandi cellule

---

Detto anche carcinoma a grandi cellule indifferenziato o anaplastico, rappresenta una piccola quota dei tumori polmonari, che si è progressivamente ridotta al 3-5% sia per il miglioramento diagnostico sia per l'avvento dell'immunoistochimica, che hanno consentito il più preciso inquadramento dell'adenocarcinoma. Questo istotipo colpisce più frequentemente la popolazione maschile, con età media alla diagnosi di 60 anni. Il tumore può localizzarsi sia centralmente sia in periferia sebbene quest'ultima sia la localizzazione più comune. Macroscopicamente è una neoplasia solida con aree di necrosi centrali, raramente con segni di cavitazione. Da un punto di vista microscopico sono tumori scarsamente differenziati o anaplastici, che sono privi di elementi morfologici riconducibili a una differenziazione squamosa o a una ghiandolare. Per la conferma anatomopatologica è necessario che risultino negativi sia per TTF1 che per p40 (o p63), marcatori immunoistochimici dell'adenocarcinoma e del carcinoma squamoso rispettivamente.

Il decorso clinico è caratterizzato dall'aggressività biologica del tumore, con spiccata tendenza a metastatizzare precocemente per via sia linfatica sia ematogena. Ha una prognosi particolarmente sfavorevole con sopravvivenza inferiore sia all'adenocarcinoma sia al carcinoma squamoso.

## Tumori rari

---

### Carcinoma adenosquamoso

---

Si tratta di un tumore raro che rappresenta circa lo 0,4-4% di tutti i tumori maligni del polmone. È un tumore fumo-correlato, più frequente nel sesso maschile. Si localizza preferenzialmente in periferia e frequentemente invade il microcircolo ematico e linfatico. Microscopicamente è riconoscibile una duplice componente cellulare, squamosa e ghiandolare, in cui la prima è generalmente più rappresentata. L'ipotesi patogenetica prevede un meccanismo di instabilità nei processi di differenziazione cellulare che porta alla coesistenza di entrambi gli istotipi tumorali. Il tumore ha un comportamento biologicamente aggressivo e, a parità di stadio, ha una prognosi peggiore rispetto all'adenocarcinoma e al carcinoma squamocellulare.



## **Carcinoma mucoepidermoide**

---

È un tumore poco frequente ( $< 1\%$ ), a basso grado di malignità, che appartiene al gruppo dei tumori tipo ghiandole salivari, unitamente al carcinoma adenoido-cistico. Non è dimostrata alcuna correlazione con il fumo; colpisce pazienti di tutte le età, ma più frequentemente nella quarta-quinta decade, senza differenze di sesso. Poiché questa neoplasia si localizza spesso in sede centrale, a livello della trachea e dei grossi bronchi, la sintomatologia è caratterizzata da tosse, emottisi, respiro sibilante e da segni di ostruzione delle vie aeree e di polmonite ostruttiva. Sono generalmente lesioni solide ben demarcate di 2-3 cm di diametro, costituite da elementi misti, squamosi, ghiandolari e intermedi. La diagnosi cito-istologica si ottiene tramite biopsia endobronchiale. La resezione chirurgica è curativa nella maggior parte delle lesioni a basso grado. L'associazione di radioterapia con intento adiuvante sembra invece migliorare la sopravvivenza nelle forme ad alto grado di malignità, che hanno un'elevata tendenza alla diffusione linfonodale.

## **Carcinoma adenoido-cistico (o cilindroma)**

---

Si tratta di un tumore poco frequente ( $< 1\%$ ), a basso grado di malignità, osservato a tutte le età con picco di incidenza nella quinta-sesta decade, senza prevalenza di genere. È caratterizzato da lento accrescimento e si localizza preferenzialmente nelle vie aeree centrali secondo tre tipologie di accrescimento: tubulare, cribriforme e solida. Tende a infiltrare la sottomucosa e i linfatici perineurali. La diagnosi istologica si ottiene tramite biopsia endobronchiale. La sintomatologia è tipica delle lesioni delle vie aeree centrali con dispnea, tosse, respiro sibilante, emottisi. Il tumore ha un comportamento indolente, con ottima sopravvivenza a 5 anni; tuttavia, tende alla recidiva locale anche a distanza di 10-15 anni dalla resezione chirurgica.

## **Carcinosarcoma**

---

È un tumore raro (0,1-0,4%) che colpisce più frequentemente la popolazione maschile nella sesta-settima decade, prevalentemente nei soggetti fumatori. È caratterizzato da una componente epiteliale e da una sarcomatosa. Si tratta di una neoplasia biologicamente aggressiva, a localizzazione centrale, con precoce tendenza alla metastatizzazione a distanza; ha generalmente una prognosi sfavorevole.

La diffusione metastatica al polmone è un evento che avviene in molti carcinomi e sarcomi. Studi autoptici hanno dimostrato una prevalenza di metastasi in oltre il 10% dei casi. Prevalentemente, la metastatizzazione è per via ematogena attraverso il circolo polmonare; nel cancro del polmone le metastasi possono essere anche per via linfatica o aerea. I tumori primitivi che più spesso danno metastasi polmonari sono i carcinomi del tratto gastroenterico, della mammella, dell'urotelio, le neoplasie ginecologiche, i tumori squamosi del distretto testa-collo, i sarcomi, il melanoma e i tumori a cellule germinali. La distribuzione per sesso ed età dipende dalla neoplasia primitiva. Le metastasi polmonari possono essere singole, ma più spesso sono multiple e bilaterali; generalmente interessano il parenchima periferico e meno frequentemente hanno una localizzazione endobronchiale (soprattutto quelle da carcinoma di mammella, rene, colon-retto ed endometrio).

La maggior parte dei pazienti con localizzazione metastatica polmonare è asintomatica e la diagnosi avviene in corso di follow-up oncologico; se le metastasi sono massive o endobronchiali possono causare tosse, dispnea, emottisi, febbre e talora associarsi a versamento anche da disseminazione pleurica. Radiologicamente le metastasi polmonari sono lesioni nodulari solide e ben circoscritte ([Fig. 64.18](#)), come anche macroscopicamente ([Fig. 64.19](#)).



**Fig. 64.18.** Immagine TC di una metastasi polmonare singola da carcinoma del colon.



**Fig. 64.19.** Pezzo operatorio dopo resezione polmonare atipica del nodulo mostrato in [Figura 64.18](#).

Le caratteristiche isto-patologiche sono simili a quelle del tumore primitivo; talvolta la diagnosi differenziale con i tumori primitivi del polmone è difficile e le colorazioni immunoistochimiche specifiche si sono dimostrate assai utili per la corretta diagnosi.

In generale, la presenza di metastasi polmonari è indicativa di malattia diffusa che come tale richiede una terapia sistemica (chemioterapia o terapia biologica con anticorpi monoclonali); la prognosi è generalmente sfavorevole, a eccezione dei casi di metastasi singole o multiple (sino a 3) localizzate allo stesso parenchima, se sottoposti a resezione polmonare. L'indicazione alla resezione chirurgica delle metastasi polmonari è posta quando:

- la metastasi polmonare è unica o fino a 3 (multiple in caso di sarcoma);
- vi è (o è possibile) il controllo della neoplasia primitiva;
- vi è assenza di lesioni metastatiche extratoraciche;
- vi è preferibilmente un lungo intervallo libero di malattia (per es.  $\geq 36$  mesi nel carcinoma del colon-retto);
- le condizioni cliniche del paziente consentono l'intervento chirurgico con rischio accettabile.

L'intervento chirurgico di metastasectomia polmonare deve avere intento curativo, cioè di asportazione completa della lesione metastatica, ma con criteri di risparmio parenchimale poiché la resezione può anche essere successivamente ripetuta. A tale scopo la tecnica adottata più frequentemente è la resezione polmonare atipica comprendente la metastasi. Questo intervento può essere eseguito sia in toracotomia sia con tecnica mininvasiva videotoracoscopica. Le resezioni chirurgiche maggiori come la segmentectomia, la lobectomia e la pneumonectomia vengono eseguite di rado. La radicale exeresi chirurgica delle metastasi polmonari è un evento infrequente (< 5-10%) e nella maggioranza dei casi è necessario associare un trattamento sistemico adiuvante. L'approccio deve essere multidisciplinare con trattamento multimodale, locale e sistemico, che include, oltre alla resezione chirurgica, l'ablazione, la radioterapia e la chemioterapia.

### Quadro clinico

L'80% dei pazienti con tumore polmonare presenta sintomi al momento della diagnosi; solo gli stadi precoci, quelli associati a prognosi migliore, sono più frequentemente asintomatici. Il quadro clinico con cui si può presentare un paziente con tumore del polmone può variare notevolmente (Tab. 64.5). I sintomi e i segni possono dipendere da:

- invasione delle strutture contigue;
- diffusione linfatica locoregionale;
- diffusione metastatica a distanza;
- effetti sistemici della malattia neoplastica (*sindromi paraneoplastiche*).

**Tab. 64.5.** Segni e sintomi del cancro del polmone.

#### Locali

- Tosse, dispnea, respiro sibilante, stridore, emoftoe, emottisi
- Dolore toracico
- Polmonite ostruttiva (con o senza cavitazione)
- Versamento pleurico

#### Sistemici

- Calo ponderale, anoressia, malessere generale, febbre

#### Effetti da infiltrazione delle strutture mediastiniche

- Infiltrazione nervosa: nervo laringeo ricorrente (disfonia), nervo frenico (paralisi diaframmatica), sistema simpatico (sindrome di Bernard-Horner), plesso brachiale (sindrome di Pancoast)
- Ostruzione della vena cava: sindrome della vena cava superiore
- Pericardio: versamento, tamponamento cardiaco
- Miocardio: aritmia, insufficienza cardiaca
- Esofago: disfagia, fistola broncoesofagea
- Linfonodi mediastinici: versamento pleurico

- Effetti da malattia metastatica
- Effetti diretti in base all'organo coinvolto

### **Sindromi paraneoplastiche**

- Dermatomiosite/polimiosite
- Ippocratismo digitale
- Osteoartropatia polmonare ipertrofica
- Encefalopatia
- Neuropatie periferiche
- Sindromi miasteniche (Lambert-Eaton)
- Mielite trasversa
- Leucoencefalopatia multifocale progressiva

### **Sindromi endocrine da secrezione ormonale**

- Ipercalcemia (ormone PTH-simile)
- Iponatriemia (ADH)
- Sindrome di Cushing e iperpigmentazione (ACTH)
- Sindrome da carcinoide (serotonina)
- Ginecomastia (GNRH)
- Iperpigmentazione (MSH)
- Diarrea (VIP)
- Iperglicemia
- Ipoglicemia
- Ipercalcitoninemia
- Aumento GH
- Prolattinemia
- Difetti ematologici e della coagulazione
- Coagulazione disseminata intravascolare (DIC)
- Trombosi venose ricorrenti
- Endocardite trombotica non-batterica
- Anemia
- Disproteïnemia
- Granulocitosi
- Eosinofilia
- Ipoalbuminemia
- Leucoeritroblastosi
- Plasmacitosi midollare
- Trombocitopenia

### **Altre (molto rare)**

- Porpora di Schönlein-Henoch
- Glomerulonefrite
- Sindrome nefrosica
- Ipouricemia
- Iperamilasemia
- Amiloidosi
- Acidosi lattica
- Lupus eritematoso sistemico (LES)

Tosse e dispnea sono i sintomi più frequenti, seguiti da dolore toracico, calo ponderale, anoressia e astenia. Se la localizzazione del tumore è centrale, prevalgono tosse, emoftoe, dispnea e febbre, soprattutto qualora si associno complicanze broncopneumoniche. L'emottisi non è frequente e fa sospettare l'invasione di grossi vasi. La stenosi o l'ostruzione bronchiale può causare atelettasia con

spostamento del mediastino, ridotta espansione dell'emitorace e scomparsa del murmure vescicolare nel lato colpito.

In caso di localizzazione periferica della neoplasia, il paziente ha tipicamente sintomi come tosse irritativa, dispnea e dolore toracico persistente, profondo o costrittivo da infiltrazione pleurica; può talora associarsi febbre da ascessualizzazione del tumore. In presenza di malattia avanzata, la sintomatologia è caratterizzata da: dispnea da ostruzione tracheo-bronchiale o da paralisi del nervo frenico con innalzamento dell'emidiaframma, disfagia da compressione esofagea, disfonia da paralisi del nervo laringeo ricorrente. Si possono anche osservare sindromi e condizioni cliniche specifiche.

- *Sindrome di Bernard-Horner*: caratterizzata da miosi, enoftalmo, ptosi palpebrale e anidrosi dell'emivolto, dovuta a infiltrazione del ganglio stellato.

- *Sindrome di Pancoast*: associata a tumore polmonare del solco superiore (tumore di Pancoast), dovuta a infiltrazione del plesso brachiale (C7, C8, D1), delle coste e delle vertebre adiacenti, è contrassegnata da dolore nevritico, parestesie, deficit funzionale e atrofia dei muscoli dell'arto superiore omolaterale.

- *Sindrome della vena cava superiore*: contraddistinta da edema della testa, del collo, della porzione superiore del tronco e degli arti superiori (edema a mantellina), da sensazione di pesantezza e, più tardivamente, da circoli venosi collaterali a livello cervico-toracico; tali segni peggiorano in clinostatismo, con comparsa di turgore delle vene giugulari; inoltre, è presente un aumentato rischio trombotico della vena cava superiore per compressione e/o infiltrazione della stessa da parte della neoplasia polmonare o delle metastasi linfonodali.

- *Versamento pleurico*: tipicamente unilaterale, essudato, sieroematico, spesso abbondante e recidivante; può essere causato dall'aumentata permeabilità capillare pleurica, dal sanguinamento diretto da parte di metastasi pleuriche, dalla diminuita pressione oncotica (ipoproteinemia) e dall'ostruzione linfatica a opera del tumore; può anche essere reattivo all'atelettasia e/o alle complicanze broncopneumoniche postostruttive.

- *Versamento pericardico*: raramente segno di esordio, dovuto all'invasione diretta del pericardio da parte della neoplasia o a insemnamento metastatico; è generalmente emorragico e si associa a una prognosi infausta per tamponamento cardiaco.

Nei pazienti con cancro del polmone, le metastasi a distanza sono molto frequenti e presenti già alla diagnosi nel 50% dei pazienti. Potenzialmente tutti gli organi possono essere interessati da metastasi, tuttavia le sedi più frequenti sono: fegato (45%), sistema nervoso

centrale (45%), ghiandole surrenaliche (35%), apparato scheletrico (30%), cavo pleurico (20%) e polmone omolaterale e/o controlaterale (15%). L'entità e la gravità delle manifestazioni cliniche delle metastasi sono correlate alla loro sede, alle dimensioni e al numero; qualora sia interessato il sistema nervoso centrale, il paziente presenta la clinica della sindrome da ipertensione endocranica con cefalea, nausea, diplopia, alterazioni del sensorio o deficit focali (Fig. 64.20); qualora le metastasi siano ossee, il sintomo più importante è il dolore per lisi ossea o per fratture patologiche. Le metastasi surrenaliche e quelle epatiche sono generalmente asintomatiche, a eccezione di quando vi sia un sovvertimento massivo dell'organo interessato; nel primo scenario il paziente può presentare i segni della sindrome di Addison, nel secondo ittero, ascite, anoressia, dolori addominali sino al quadro di insufficienza epatica.



**Fig. 64.20.** In sede temporale corticale destra lesione metastatica cerebrale da adenocarcinoma polmonare del lobo superiore destro.



Infine, le metastasi linfonodali a distanza interessano in genere i linfonodi sovraclaveari e quelli del mediastino controlaterale.

Meritano menzione le sindromi paraneoplastiche che non infrequentemente sono diagnosticate nei pazienti con cancro polmonare (7-15%), e possono regredire dopo il trattamento del tumore. Costituiscono la prima manifestazione clinica nel 2-5% dei pazienti con tumore del polmone (cfr. [Tab. 64.5](#)) e ciò accade più frequentemente nel tumore a piccole cellule, nel carcinoma neuroendocrino e in quelli scarsamente differenziati. Queste sindromi, numerose, sono causate da molecole con attività endocrina secrete dalle cellule tumorali che provocano segni e sintomi caratteristici, talora prima che la neoplasia sia radiologicamente diagnosticabile, ma non indicano necessariamente che il tumore sia diffuso al di fuori del torace.

Anoressia, iperpiressia (tipicamente febbricola), progressivo decadimento organico (cachessia neoplastica), anemia normocitica normocromica e sindromi endocrine da increzione di paratormone, di ormone antidiuretico (ADH) con iponatremia e di ACTH sono le più frequenti sindromi paraneoplastiche. Alcune sono più tipiche in alcuni istotipi: per esempio, l'ipercalcemia si riscontra più frequentemente nel carcinoma squamoso; il carcinoide polmonare può associarsi all'omonima sindrome. Si possono presentare anche alterazioni scheletriche come l'osteartropatia di Bamberger-Marie (ippocratismo digitale, periostite delle ossa lunghe e artrite) ([Fig. 64.21](#)), manifestazioni neurologiche e miopatie come la sindrome di Eaton-Lambert, neuropatie periferiche, polimiositi, degenerazione cerebellare e degenerazione corticale. Sono poco frequenti le sindromi trombotiche (sindrome di Trousseau o tromboflebite recidivante migrante), le dermatomiositi, le sindromi ematologiche con anemia, agranulocitosi, leucoeritroblastosi e le sindromi renali con glomerulonefrite o con sindrome nefrosica.





**Fig. 64.21.** Ippocratismo digitale in paziente portatore di adenocarcinoma polmonare.

## Diagnosi

Il sospetto diagnostico di cancro del polmone può insorgere in seguito alla comparsa di segni e sintomi specifici, oppure in seguito al riscontro occasionale, in un soggetto asintomatico, di una lesione polmonare (nodulo o addensamento) documentata da un esame radiologico eseguito per altri motivi o nell'ambito di un programma di screening.

Lo screening del tumore del polmone nei soggetti a rischio fumatori o ex-fumatori si può eseguire con esame radiografico del torace in duplice proiezione o con TC spirale a basso dosaggio (ridotta dose di radiazioni ionizzanti) con intervallo annuale. La diffusione dei programmi di screening e l'introduzione di apparecchiature TC di ultima generazione hanno permesso di identificare noduli polmonari di dimensioni sempre più ridotte, aumentando in modo significativo i casi di tumore polmonare diagnosticati precocemente, cioè quelli che se operati radicalmente hanno una prognosi migliore. L'identificazione di noduli polmonari di piccole dimensioni rende però più complesso l'iter diagnostico, poiché queste lesioni sub-centimetriche sono difficilmente tipizzabili dal punto di vista morfologico, metabolico e istologico. Nella pratica clinica, i noduli polmonari, tranne quelli calcifici e quelli con caratteri radiologici francamente benigni, sono

precauzionalmente da ritenere sospetti per neoplasia sino a prova contraria. Di conseguenza, è necessario sottoporre ad approfondimento diagnostico ogni neoformazione polmonare anche se di dimensioni inferiori al centimetro e in soggetti asintomatici (Fig. 64.22).

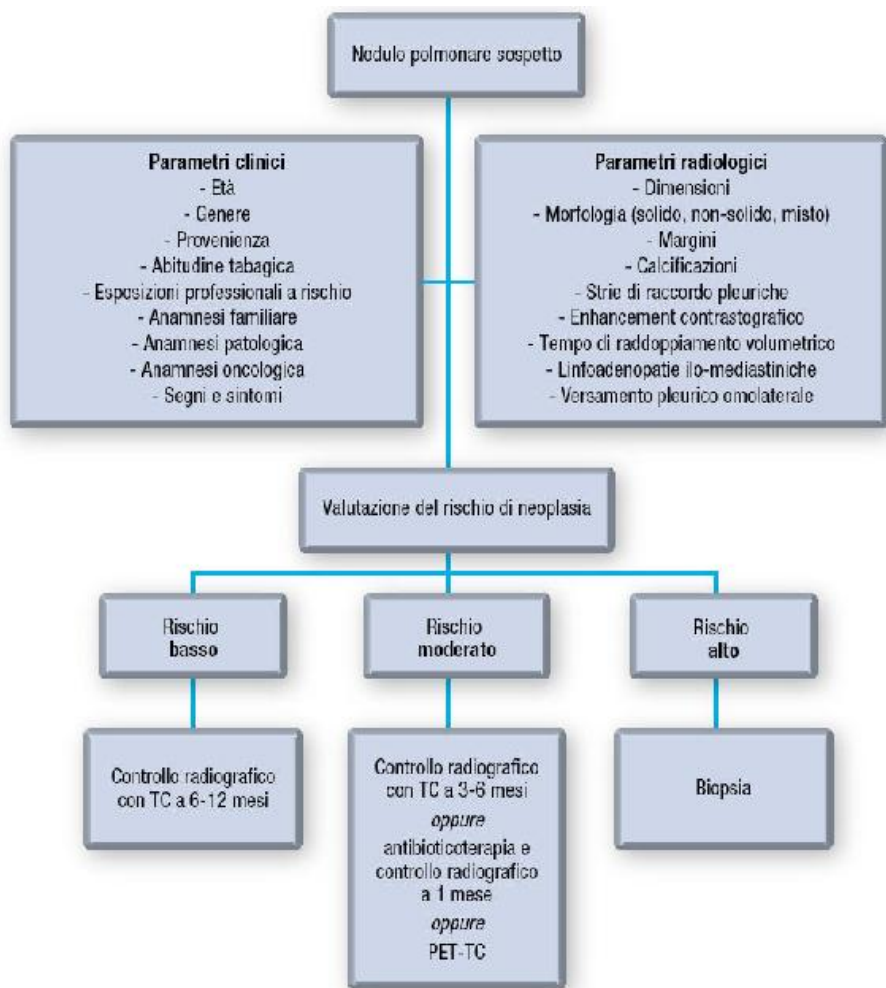


**Fig. 64.22.** Iter diagnostico del nodulo del polmone.

Nella valutazione del nodulo polmonare è importante lo studio dell'incremento dimensionale o volumetrico, documentato con esami radiografici o TC eseguiti a intervallo di tempo di almeno 3 mesi; il calcolo del tempo di raddoppiamento del volume tumorale (TVDT, Tumour Volume Doubling Time), misurato in giorni, costituisce infatti uno dei criteri più significativi per sospettarne la natura maligna, qualora sia compreso fra i 40 e i 450 giorni (Fig. 64.23) (Tab. 64.6).

Un ulteriore dato meritevole di attenzione è quello relativo all’attività metabolica del nodulo, misurata con esame FDG-PET, che, se positiva, rende necessario procedere all’accertamento diagnostico citologico (come di seguito indicato).

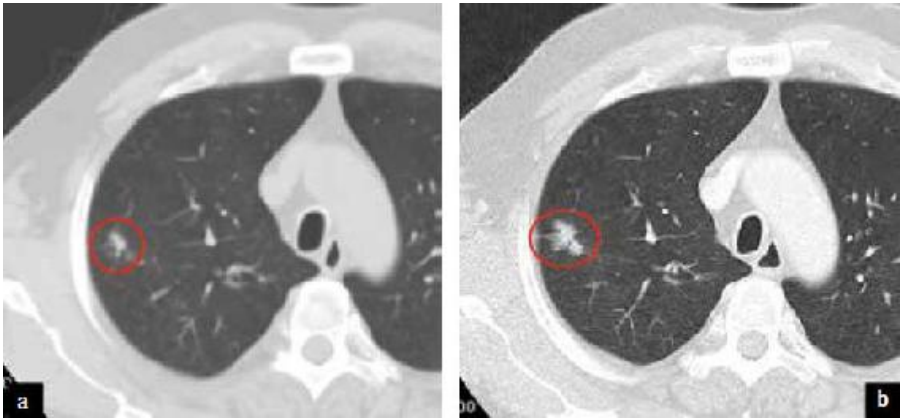


**Fig. 64.23.** TC torace che mostra un nodulo polmonare (diametro 12 mm) localizzato al lobo superiore destro (a). Il confronto dopo 6 mesi (b) documenta la crescita dimensionale della lesione (diametro 20 mm). Il tempo di raddoppiamento volumetrico è pari a 101 giorni. Esame istologico: adenocarcinoma polmonare (pT1a N0, G2).

**Tab. 64.6.** Tempo di raddoppiamento volumetrico, misurato in giorni, dei principali istotipi tumorali del polmone diagnosticati tramite radiografia del torace.

| Autore    | Adenocarcinoma | Carcinoma squamocellulare | Carcinoma a grandi cellule | Carcinoma a piccole cellule |
|-----------|----------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Sprett    | 118            | 70                        | 93                         | -                           |
| Weiss     | 214            | 78                        | 109                        | -                           |
| Schwarz   | 71             | 79                        | -                          | -                           |
| Chantill  | 207            | 80                        | -                          | -                           |
| Stoppo    | 144            | 92                        | -                          | 64                          |
| Chahinian | 61             | 95                        | -                          | 39                          |
| Weiss     | 239            | 107                       | -                          | -                           |
| Garland   | 219            | 126                       | 128                        | -                           |
| Mallison  | 267            | 141                       | 86                         | 46                          |
| Arel      | 222            | 115                       | -                          | 80                          |
| Usuda     | 223            | 105                       | -                          | 81                          |
| Dominioni | 146            | 87                        | 123                        | 76                          |

L’iter diagnostico del tumore del polmone si può dividere in due fasi: la *prima fase diagnostica* ha lo scopo di accertare la presenza del tumore e di determinarne la natura benigna o maligna tramite la tipizzazione cito-istologica; la *seconda fase diagnostica* ha lo scopo di stadiare la malattia, con finalità prognostica e terapeutica (Fig. 64.24).

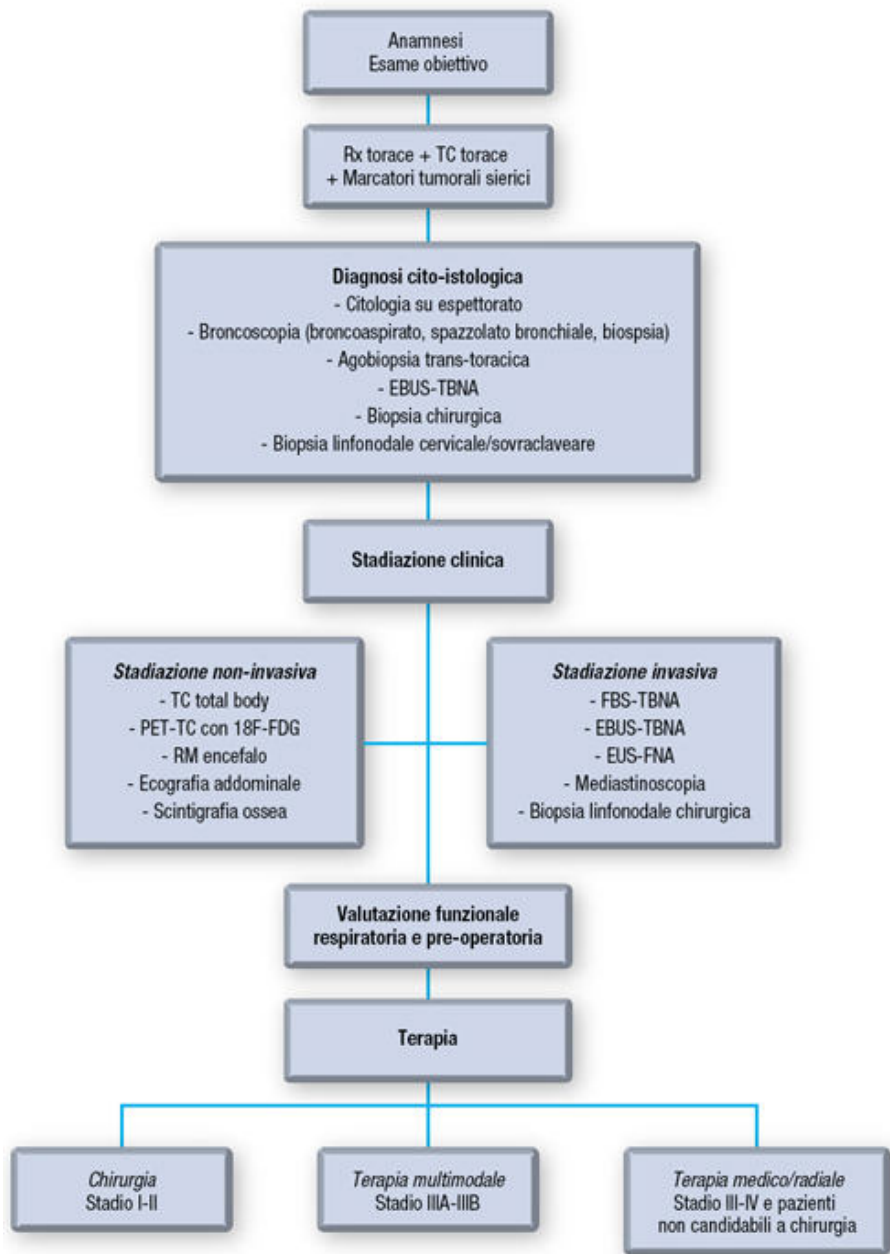


**Fig. 64.24.** Iter diagnostico-terapeutico del cancro del polmone.

### ***Fase diagnostica I***

Sono necessari innanzitutto un'accurata raccolta anamnestica e un attento esame obiettivo del paziente con sospetta neoplasia del polmone. Per una valutazione clinica adeguata, devono essere raccolti i dati anamnestici e indagati i fattori di rischio di cancro quali età,

sesto, abitudine tabagica, esposizione professionale. Alla valutazione clinica segue quella radiologica della lesione polmonare che si avvale inizialmente della *radiografia del torace in duplice proiezione* (postero-anteriore e latero-laterale) e della *TC del torace con mezzo di contrasto* con lo scopo di confermare e meglio definire la morfologia, la sede e i rapporti della lesione polmonare identificata con la radiografia. Parametro importante da valutare è la storia radiografica della lesione; se questa era già presente a un precedente esame radiologico del torace di molti mesi o anni prima, la probabilità che si tratti di un tumore maligno è relativamente bassa. Viceversa, se la lesione ha caratteri evolutivi con incremento dimensionale, di densità o di morfologia, il sospetto è alto ed è doveroso procedere all'accertamento diagnostico biptico. Ulteriori aspetti radiologici sospetti di malignità includono il diametro della lesione  $> 6$  mm, i margini irregolari, la presenza di strie di raccordo con la pleura parietale, l'*enhancement* contrastografico, la presenza di linfadenopatie ilo-mediastiniche con diametro assiale minore  $> 1$  cm e la presenza di versamento pleurico omolaterale.

Nella diagnosi di cancro del polmone ricoprono un ruolo importante anche i marcatori tumorali; sono routinariamente dosati nel siero il CEA, il CYFRA 21-1, l'enolasi neurono-specifica, la cromogranina A, che quando risultano elevati sono correlati rispettivamente all'adenocarcinoma, al carcinoma squamoso, al carcinoma neuroendocrino a piccole cellule e al carcinomide. È tuttavia necessario ricordare che la loro sensibilità è piuttosto bassa. Per tale motivo, l'utilità del dosaggio dei marker non è tanto nella fase diagnostica, quanto nel follow-up per monitorare l'eventuale insorgenza di recidive o l'eventuale progressione della malattia.

La diagnosi cito-istologica è essenziale per definire la natura della lesione e può essere ottenuta con diverse metodiche; la scelta della tecnica biptica è condizionata dal tipo di lesione (per es. periferica o centrale), dalle comorbidità del paziente (per es. l'enfisema grave controindica l'esecuzione di agobiopsia percutanea) e dalle disponibilità delle diverse tecniche nel centro di riferimento. Di seguito si riportano le principali metodiche per la diagnosi cito-istologica.

- *Esame citologico su espettorato*: la sensibilità diagnostica è assai variabile (50-90%) ed è correlata al numero dei campioni esaminati (in genere 3), alla localizzazione del tumore (più alta in caso di neoplasia centrale), al grado di esfoliazione dei diversi istotipi tumorali. I falsi positivi sono rari ( $< 1\%$ ).
- *Fibrobroncoscopia flessibile*: l'endoscopia bronchiale ha un ruolo diagnostico fondamentale poiché ha il vantaggio di esplorare rispettivamente l'albero bronchiale. La procedura è eseguita

ambulatorialmente, con blanda sedazione endovenosa, con anestesia locale della mucosa faringea, laringea e bronchiale e con il monitoraggio continuo dei parametri vitali. L'endoscopio flessibile consente l'esplorazione delle vie aeree fino ai rami bronchiali di quarto ordine, mentre con lo strumento rigido l'esplorazione è limitata ai bronchi principali e a quelli lobari. Lo strumento è dotato di un canale operatore che consente di eseguire il prelievo di materiale per esame citologico e istologico con le tecniche di: lavaggio bronchiale (*washing*), spazzolato bronchiale (*brushing*), biopsia endobronchiale, agoaspirato transbronchiale (TBNA) e biopsia endoscopica transbronchiale eco-guidata (EBUS-TBNA). È la procedura di scelta in caso di localizzazione centrale del tumore, con elevata accuratezza diagnostica (95%). Il tasso di complicanze post-procedura è molto basso (< 1%), includendo tosse, ipossiemia, aritmia cardiaca, sanguinamento, pneumotorace, febbre e infezione. Se la neoplasia si localizza in periferia, al di fuori della visione diretta del broncoscopio, si possono impiegare tecniche di imaging di supporto come la *fluoroscopia*, l'*ecografia radiale* e la *navigazione elettromagnetica*.

- **Agospirato** (FNAC, Fine Needle Aspiration Cytology) e **agobiopsia del polmone** (FNAB, Fine Needle Aspiration Biopsy) per via transcutanea: è la procedura di scelta in presenza di lesioni polmonari periferiche e l'accuratezza diagnostica dell'esame è superiore al 90%. La tecnica prevede l'utilizzo di aghi sottili (21-25 G per FNAC, 19-22 G per FNAB) posizionati per via percutanea sotto controllo ecografico o TC (Fig. 64.25). La scelta della metodica è legata alle caratteristiche della lesione e all'esperienza dell'operatore. In generale, la procedura è eseguita per lesioni di almeno 1 cm. Le complicanze più comuni, che possono raggiungere un tasso complessivo del 20-50%, includono il sanguinamento (emorragia intraparenchimale, emottisi, emotorace) e lo pneumotorace. Sebbene siano frequenti, richiedono spesso solo un periodo di osservazione e monitoraggio e, in meno del 10%, un trattamento specifico. Lo pneumotorace, che complica il 15-25% delle procedure, richiede il drenaggio pleurico in meno del 10% dei casi. Tali procedure possono essere eseguite in regime ambulatoriale e prevedono l'esecuzione di una radiografia del torace 2-3 ore dopo la biopsia. L'indicazione alla biopsia transtoracica deve essere concordata con il gruppo multidisciplinare che si occupa della patologia polmonare e, di regola, essere eseguita qualora l'esame broncoscopico non sia stato diagnostico.

- **Biopsia chirurgica**: qualora il sospetto clinico-radiologico di tumore sia molto elevato e il paziente sia stato adeguatamente informato, l'esecuzione di agobiopsia percutanea può essere sostituita dalla biopsia chirurgica con resezione polmonare a cuneo in



videotoracosopia o in minitoracotomia (Fig. 64.26) o, nel caso di lesioni polmonari profonde o parailari, con agoaspirato. Inoltre, qualora sussistano le condizioni cliniche e stadialive, la diagnosi intraoperatoria permette di eseguire nella stessa seduta l'intervento resettivo radicale.

- *Biopsia sovraclaveare*: quando siano presenti e palpabili linfadenopatie sovraclaveari superficiali, si può eseguire un prelievo biotptico (incisionale o escissionale) a tale livello.

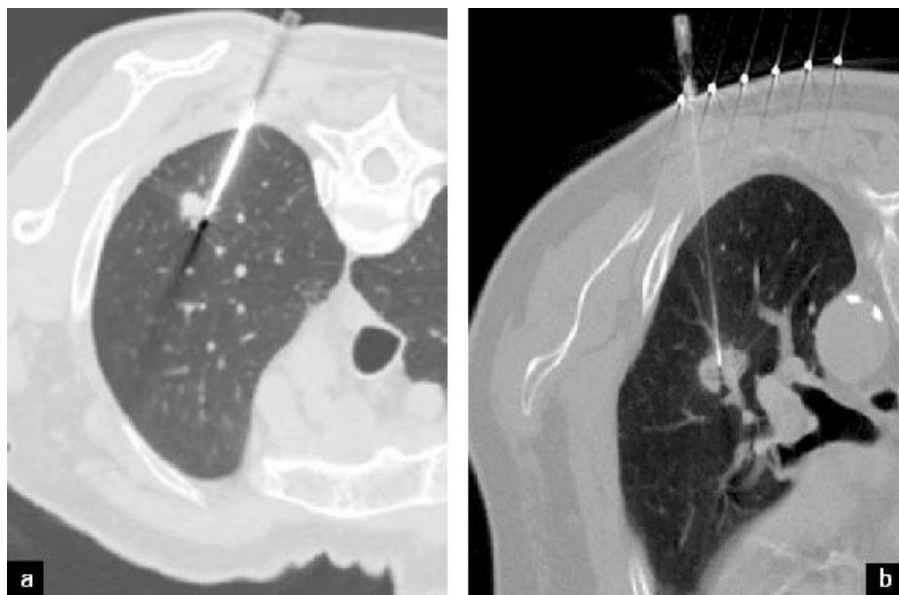


**Fig. 64.25.** Esempi di agobiopsia transparietale TC-guidata di un nodulo periferico (a) e di lesione centrale (b), entrambi localizzati al lobo superiore sinistro (paziente prono).

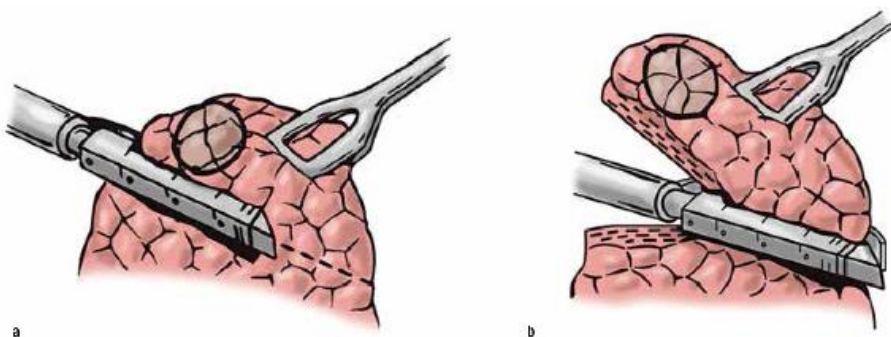


**Fig. 64.26.** Resezione polmonare cuneiforme (*wedge resection*) comprendente un piccolo nodulo periferico; la procedura viene eseguita tramite suturatrice meccanica (*stapler*).

## Fase diagnostica II: stadiazione

Definire con precisione l'estensione della malattia neoplastica è fondamentale per selezionare la terapia appropriata per i pazienti con cancro del polmone. Questo processo, detto di stadiazione (cfr. Fig. 64.24), deve valutare i tre parametri oncologici: (1) l'estensione del tumore primitivo (parametro T); (2) la presenza di malattia metastatica linfonodale (parametro N); (3) la presenza di metastasi a distanza (parametro M). Per il cancro del polmone si utilizza la VII edizione della classificazione TNM (Tab. 64.7) e la combinazione dei diversi gradi di T, N e M determina lo stadio di malattia (Tab. 64.8) (Figg. 64.27-64.30).

**Tab. 64.7.** Classificazione TNM del cancro del polmone (VII edizione, UICC-AJCC, 2010).

### T – Tumore primitivo

~~T~~ Tumore primitivo non può essere valutato oppure la diagnosi di tumore è basata sulla presenza di cellule maligne nell'espettorato o nell'aspirato bronchiale, ma non è radiologicamente o endoscopicamente visibile

~~N~~ Nessuna evidenza di tumore primitivo

~~C~~ Carcinoma *in situ*

~~T~~ Tumore con dimensione massima  $\leq 3$  cm, circondato da parenchima polmonare o pleura viscerale, senza evidenza endoscopica di invasione più prossimale al bronco lobare (senza invadere il bronco principale)\*

~~T~~ Tumore con dimensione massima  $\leq 2$  cm

~~T~~ Tumore con dimensione massima  $> 2$  cm ma  $\leq 3$  cm

~~T~~ Tumore con dimensione massima  $> 3$  cm ma  $\leq 7$  cm o tumore con almeno una delle seguenti caratteristiche:

- invasione del bronco principale a più di 2 cm di distanza dalla carena principale
- invasione della pleura viscerale
- associazione ad atelettasia polmonare o polmonite ostruttiva a estensione ilare, ma senza coinvolgimento dell'intero polmone

~~T~~ Tumore con dimensione massima  $> 3$  cm, ma  $\leq 5$  cm

~~T~~ Tumore con dimensione massima  $> 5$  cm, ma  $\leq 7$  cm

~~T~~ Tumore con dimensione massima  $> 7$  cm o che invade direttamente una delle seguenti strutture: parete toracica (inclusi i tumori del solco superiore), diaframma, nervo frenico, pleura mediastinica, pericardio parietale; oppure tumore che invade il bronco principale a  $< 2$  cm dalla carena principale\*, ma senza il suo coinvolgimento; oppure tumore associato ad atelettasia polmonare o polmonite ostruttiva dell'intero polmone; oppure presenza di uno o più noduli satelliti, ma all'interno dello stesso lobo del tumore primitivo

~~T~~ Tumore di qualsiasi dimensione con invasione di mediastino, cuore, grossi vasi, trachea, esofago, corpi vertebrali, nervi ricorrenti o carena o con presenza di noduli satelliti in altro lobo omolaterale

### N – Linfonodi regionali

~~N~~ Linfonodi regionali non valutabili

~~N~~ Assenza di metastasi nei linfonodi regionali

~~M~~ Metastasi nei linfonodi delle regioni peribronchiale e/o ilare omolaterale e intrapolmonari compresa l'invasione diretta



Metastasi nei linfonodi mediastinici controlaterali, ilari controlaterali, omo- o controlaterali scalenici, o sovraclaveari

**MS** senza di metastasi a distanza

Presenza di uno o più noduli tumorali nel polmone controlaterale rispetto al tumore primitivo; oppure tumore con noduli pleurici o versamento pleurico o pericardico maligno#

## Metastasi a distanza

Il raro tumore a diffusione superficiale, che può estendersi prossimalmente al bronco principale, viene classificato come T1a se la sua componente invasiva non si estende oltre la parete bronchiale, indipendentemente dalle dimensioni.

# In presenza di neoplasia polmonare, la maggior parte dei versamenti pleurici e pericardici è dovuta al tumore. Tuttavia, in alcuni pazienti i molteplici esami citologici eseguiti sul versamento non documentano la presenza di cellule tumorali maligne e il versamento non ha caratteristiche ematiche né di essudato. Quando tali elementi e il giudizio clinico indicano che il versamento non è correlato con il tumore, il paziente dovrebbe essere classificato come M0, non tenendo conto, per la stadiazione, del versamento stesso.

**Tab. 64.8.** Stadiazione TNM del cancro del polmone.

| Stadio            |        |        |     |
|-------------------|--------|--------|-----|
| Carcinoma occulto | Tx     | N0     | M0  |
| Stadio 0          | Tis    | N0     | M0  |
| Stadio IA         | T1a    | N0     | M0  |
|                   | T1b    | N0     | M0  |
| Stadio IB         | T2a    | N0     | M0  |
| Stadio IIA        | T1a    | N1     | M0  |
|                   | T1b    | N1     | M0  |
|                   | T2a    | N1     | M0  |
|                   | T2b    | N0     | M0  |
| Stadio IIB        | T2b    | N1     | M0  |
|                   | T3     | N0     | M0  |
| Stadio IIIA       | T1     | N2     | M0  |
|                   | T2     | N2     | M0  |
|                   | T3     | N1     | M0  |
|                   | T3     | N2     | M0  |
|                   | T4     | N0     | M0  |
|                   | T4     | N1     | M0  |
| Stadio IIIB       | T4     | N2     | M0  |
|                   | Ogni T | N3     | M0  |
| Stadio IV         | Ogni T | Ogni N | M1a |
|                   | Ogni T | Ogni N | M1b |

Da: UICC-AJCC 2010, VII edizione.

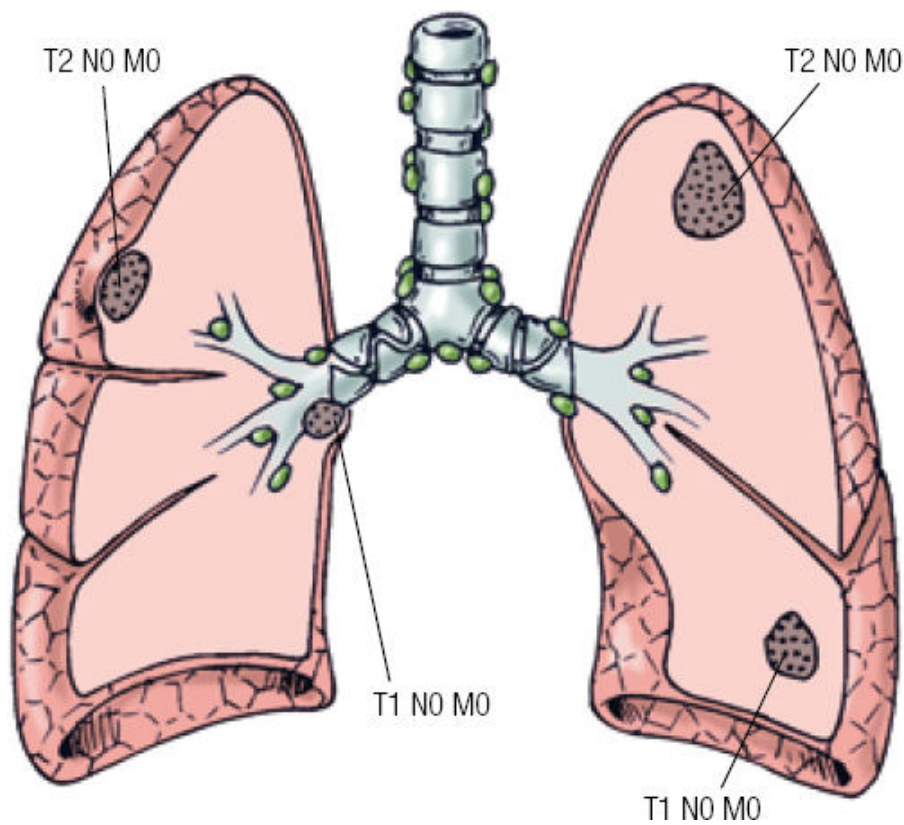


**Fig. 64.27.** Stadio I del tumore del polmone secondo stadiazione TNM.

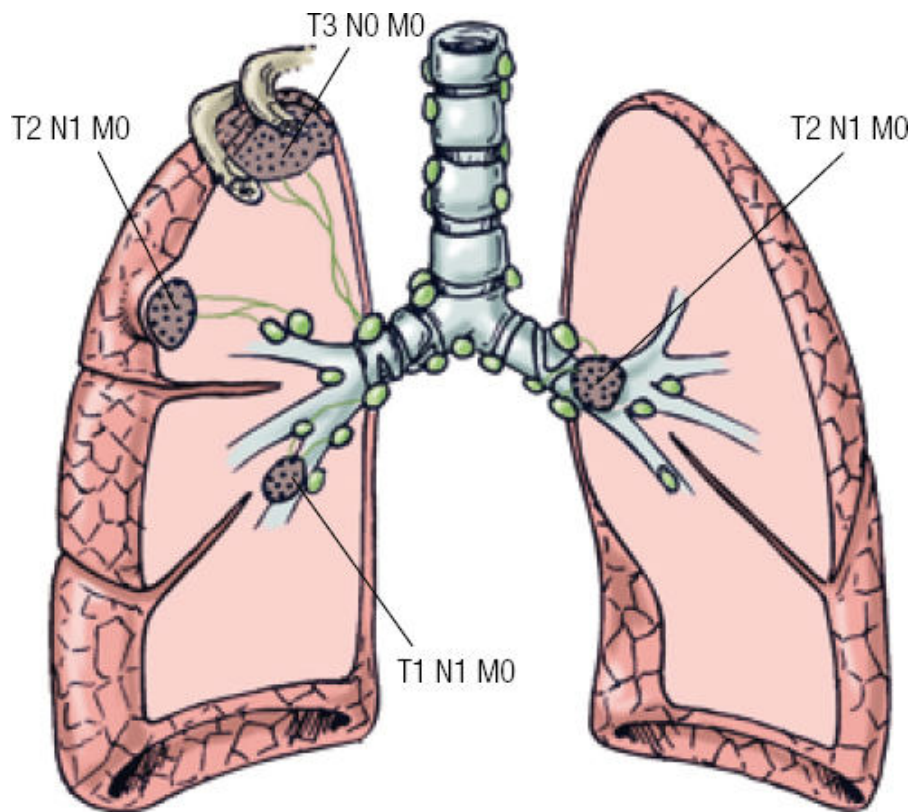


**Fig. 64.28.** Stadio II del tumore del polmone secondo stadiazione TNM.

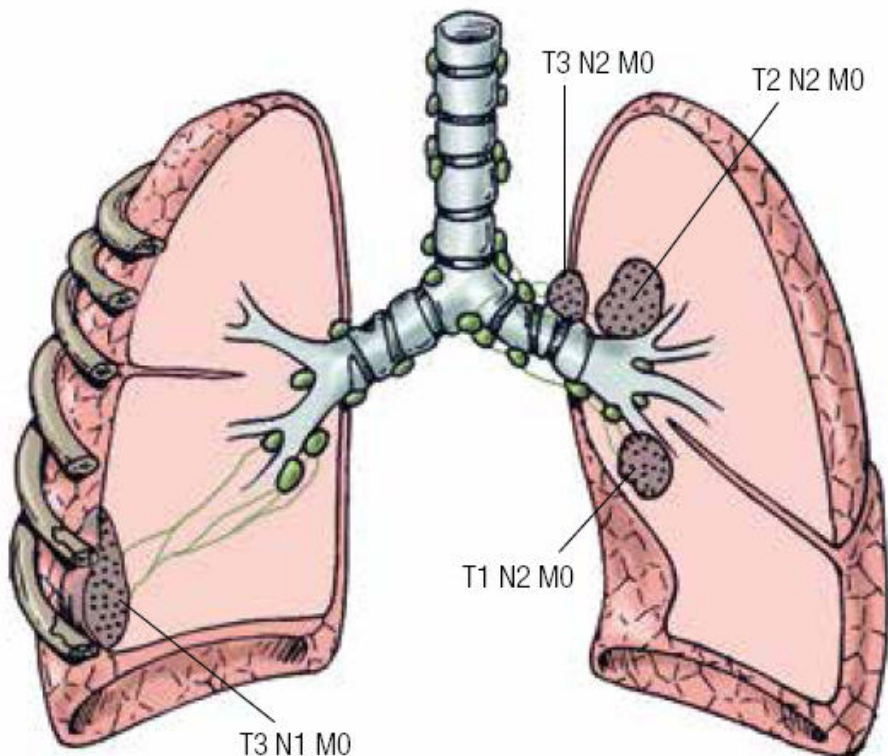


**Fig. 64.29.** Stadio IIIA del tumore del polmone secondo stadiazione TNM.

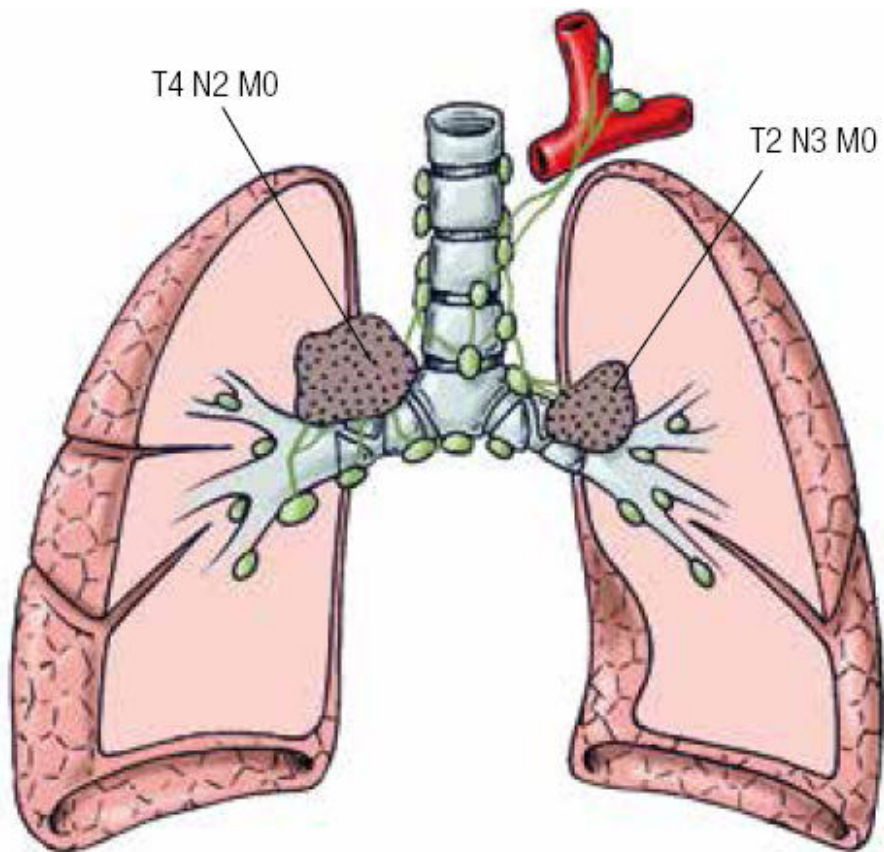


**Fig. 64.30.** Stadio IIIB del tumore del polmone secondo stadiazione TNM.

La stadiazione definitiva deve tenere in considerazione i risultati delle indagini clinico-strumentali preoperatorie, del reperto intraoperatorio e dell'esame istologico del pezzo anatomico asportato. A questo scopo sono disponibili sia metodiche di diagnostica per immagini sia esami invasivi.

#### ■ Esami di diagnostica per immagini per la stadiazione.

- *Tomografia computerizzata (TC) total body con mezzo di contrasto:* rappresenta la metodica più frequentemente utilizzata per la stadiazione del tumore del polmone e include lo studio di encefalo, torace e addome. Permette di caratterizzare la neoplasia primitiva, identificare le eventuali linfadenopatie mediastiniche sospette (diametro assiale minore > 1 cm) e le metastasi a distanza. Sensibilità e specificità nella stadiazione del mediastino sono tuttavia limitate, 50 e 86% rispettivamente, mentre la sensibilità è nettamente superiore (90-95%) nella valutazione delle metastasi a distanza.

- *Tomografia a emissione di positroni (PET)*: rappresenta l'innovazione più significativa nella stadiazione della patologia oncologica introdotta negli ultimi anni. È un esame di medicina nucleare che utilizza il 18-fluorodesossiglucosio radiomarcato (18F-FDG) per identificare le cellule a elevata attività metabolica, tra cui quelle tumorali. Il criterio specifico di positività include un SUV > 2,5. La PET permette di caratterizzare la neoplasia primitiva, studiare il mediastino e identificare metastasi a distanza, a esclusione delle metastasi cerebrali, per la fisiologica captazione di 18F-FDG a livello dell'encefalo che maschera la captazione di un'eventuale metastasi in tale sede. Sensibilità e specificità sono superiori all'80%. L'associazione PET-TC migliora ulteriormente l'accuratezza poiché unisce il dato metabolico al dato morfologico in un'unica immagine (Fig. 64.31); tuttavia, poiché la PET non offre la certezza diagnostica di neoplasia, non deve essere considerata sostitutiva della conferma cito-istologica.

- *Risonanza magnetica (RM)*: è una metodica che può essere utilizzata in caso di tumori che invadono la parete toracica o il mediastino. In particolare, nel tumore di Pancoast la RM è utile nella valutazione del coinvolgimento di plesso brachiale, midollo spinale, parete toracica e arteria succlavia. La metodica è utilizzata anche nella valutazione delle metastasi cerebrali ove offre una sensibilità maggiore rispetto alla TC.

- *Ecografia addominale*: questa metodica a basso costo è impiegata come alternativa all'esame TC nello studio degli organi addominali e in particolare nella valutazione delle metastasi epatiche.

- *Scintigrafia ossea*: esame di medicina nucleare utilizzato per ricercare eventuali metastasi ossee tipicamente litiche; può essere sostituita dalla PET, che ha tuttavia costi superiori.



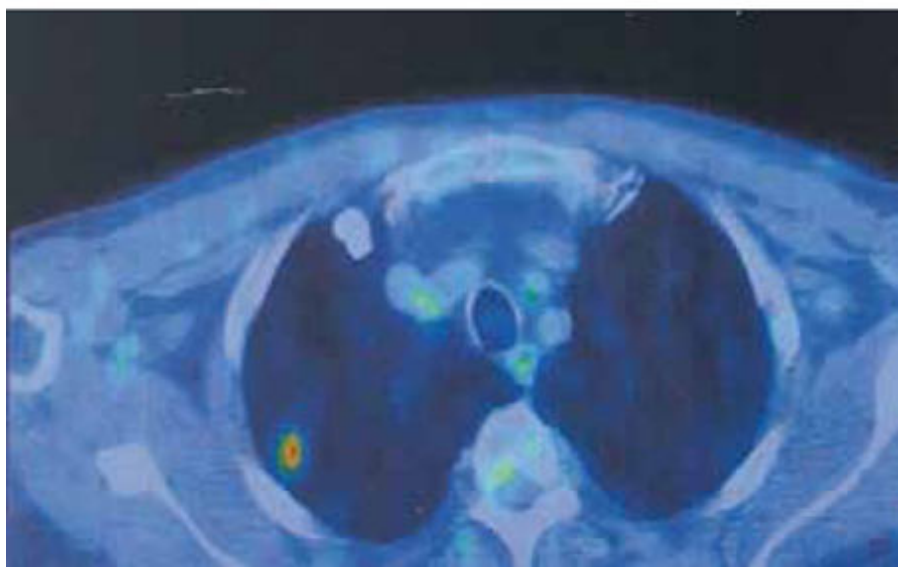


**Fig. 64.31.** PET-TC che documenta ipercaptazione del tracciante (<sup>18</sup>F-FDG) da parte di un nodulo sub-centimetrico localizzato al lobo superiore destro.

Nonostante la tendenza a eseguire sistematicamente tutti gli accertamenti radiologici necessari a escludere la presenza di metastasi a distanza, l'indicazione alla loro esecuzione dovrebbe essere riservata ai seguenti casi:

- pazienti con sintomi riferibili a malattia d'organo (per es. cefalea sospetta per metastasi cerebrale) o malattia sistemica (per es. anoressia, calo ponderale);



- pazienti con malattia metastatica ai linfonodi.

■ **Esami invasivi di stadiazione.** Le metodiche invasive di stadiazione del tumore polmonare hanno lo scopo di escludere prevalentemente la presenza di metastasi a livello dei linfonodi mediastinici (N2 o N3) poiché il loro coinvolgimento metastatico alla diagnosi controindica generalmente l'intervento chirurgico come primo atto terapeutico a favore di un trattamento multimodale. La scelta di campionare i linfonodi mediastinici in tutti i pazienti con tumore del polmone è ancora controversa, ma la biopsia linfonodale è raccomandata in caso di:

- sospetto radiologico (TC o PET) di malattia linfonodale N2-3;
- sospetto radiologico di malattia linfonodale N1;
- tumore primitivo centrale;
- tumore primitivo con diametro > 3 cm (specie se adenocarcinoma a elevata captazione di 18F-FDG).

Le metodiche invasive stadiative attualmente a disposizione sono le seguenti.

- **Biopsia endoscopica transbronchiale eco-guidata (EBUS-TBNA):** eseguita in broncoscopia flessibile con l'ausilio di una sonda ecografica permette di identificare e biopsiare linfadenopatie mediastiniche nelle stazioni in prossimità delle vie aeree principali (2R-2L, 4R-4L, 7, 10R-10L). L'accuratezza della metodica è molto elevata (> 90%).
- **Biopsia endoscopica transbronchiale (TBNA):** la procedura, simile alla precedente, avviene senza l'identificazione ecografica e la biopsia viene eseguita "alla cieca", dopo accurato studio delle immagini radiologiche. L'accuratezza è buona (70-80%), ma inferiore all'EBUS-TBNA.
- **Biopsia endoscopica transesofagea eco-guidata (EUS-FNA):** analogamente all'EBUS-TBNA, questa tecnica consente di biopsiare linfadenopatie mediastiniche che in questo caso sono periesofagee (stazioni 5, 7, 8R-8L e 9R-9L). La sensibilità è superiore al 90% e l'associazione di EBUS-TBNA e EUS-FNA, chiamata anche mediastinoscopia medica migliora ulteriormente l'accuratezza.
- **Biopsia in mediastinoscopia:** rappresenta l'esame di scelta per la valutazione delle metastasi linfonodali localizzate nel mediastino superiore. Si distingue in cervicale (o sec. Carlens) e anteriore (o sec. Chamberlain). Entrambe le procedure sono eseguite in sala operatoria e in anestesia generale. Nel primo caso il mediastinoscopio è introdotto a livello giugulare e, incisa la fascia pretracheale, lo strumento è fatto scivolare al di sopra del piano pretracheale consentendo di visualizzare e biopsiare i linfonodi 2R-2L, 3a-3p, 4R-4L e 7. Nella mediastinoscopia anteriore,

l'incisione è eseguita a livello del secondo spazio intercostale sinistro, in sede parasternale; si scolla la pleura mediastinica fino al piano bronchiale, permettendo la visualizzazione e la biopsia delle stazioni linfonodali 5 e 6. La sensibilità della metodica raggiunge il 97%. La mediastinoscopia non è tuttavia scevra da complicanze, talora anche gravi, quali emorragie massive, lesioni del nervo laringeo ricorrente o esofagee.

- **Biopsia chirurgica videotoracoscopica:** è una valida alternativa alla mediastinoscopia perché consente di biopsiare la maggior parte delle stazioni linfonodali mediastiniche (Fig. 64.32) e di valutare contemporaneamente la diffusione di malattia a livello pleuro-polmonare. La sensibilità è quasi del 100%.

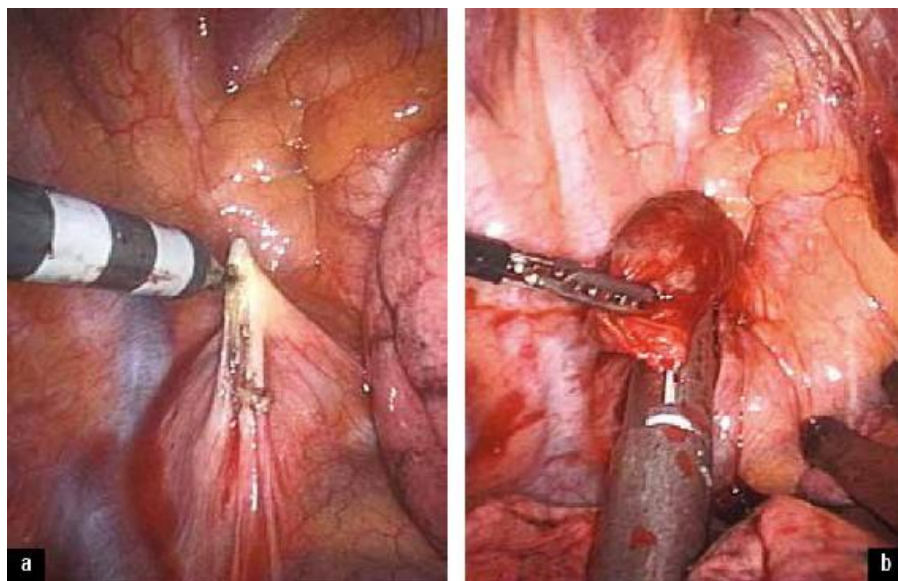


**Fig. 64.32.** Immagini intraoperatorie che mostrano la biopsia videotoracoscopica di un linfonodo paratracheale a destra (stazione 4R); previa apertura della pleura mediastinica in corrispondenza della linfadenopatia (a), si procede ad asportazione della stessa (b).

Nella [Figura 64.33](#) è riportata la distribuzione per stadi (VII edizione, 2010) di 260 pazienti con cancro del polmone, diagnosticati in provincia di Varese nel 2011, che dimostra la prevalenza di stadi avanzati.

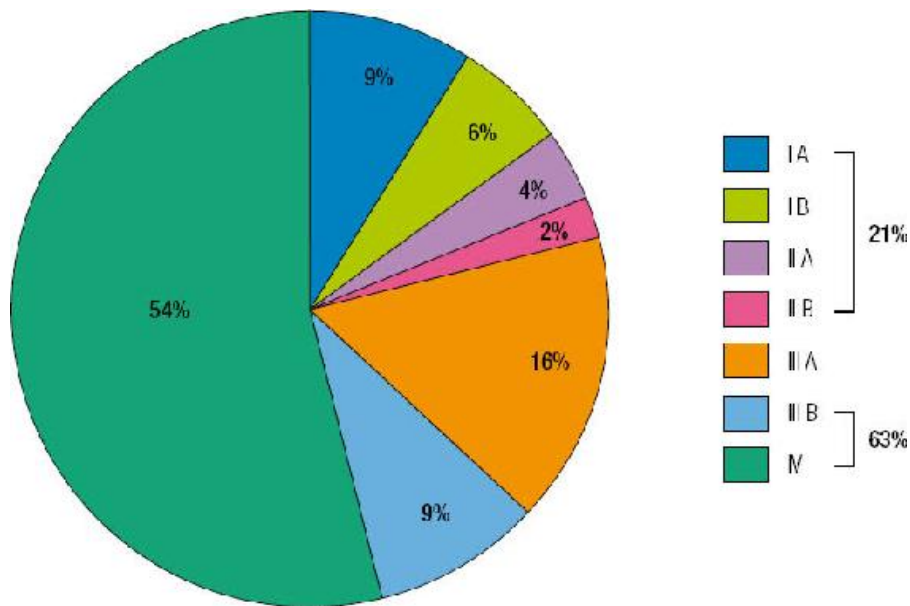


**Fig. 64.33.** Distribuzione per stadi (TNM VII edizione, 2010) del tumore del polmone in Provincia di Varese (dati del Centro di Ricerca in Chirurgia Toracica, Università degli Studi dell'Insubria).

#### ***Valutazione preoperatoria del paziente candidabile a intervento chirurgico***

Dopo aver completato l'iter diagnostico e stadiativo, i pazienti con tumore del polmone candidati all'intervento chirurgico devono essere sottoposti a un'attenta valutazione del rischio operatorio, poiché gli interventi di chirurgia toracica maggiore sono associati a tassi non trascurabili di morbidità (10-30%) e di mortalità (1-5%). Le complicanze più gravi sono prevalentemente respiratorie (insufficienza respiratoria, sindrome da distress respiratorio acuto), cardiovascolari (aritmie cardiache, infarto miocardico, embolia polmonare) e infettive (polmonite, empiema pleurico, fistole, infezione di ferita). Negli ultimi anni si è registrata una progressiva e marcata riduzione delle complicanze e della mortalità perioperatoria per il miglioramento delle tecniche chirurgiche e anestesilogiche; un ruolo significativo è svolto anche dalla gestione nel periodo postoperatorio con la precoce mobilitazione del paziente, con la corretta ossigenazione e con una buona toilette bronchiale, eventualmente anche con ricorso alla broncoscopia. Essenziale è l'accurata valutazione preoperatoria del paziente che contribuisce in modo altrettanto importante alla corretta selezione del paziente chirurgico e alla sua adeguata preparazione.

■ **Riserva funzionale respiratoria:** è fondamentale per la stima

preoperatoria del rischio. *Pletismografia* ed *emogasanalisi arteriosa* sono sufficienti per esprimere un giudizio di operabilità. Il parametro più importante è il volume polmonare espiratorio forzato in un secondo (FEV1), dotato di maggiore sensibilità rispetto alla capacità vitale. Tale volume è espresso in litri o in percentuale del valore atteso per età, sesso, etnia, peso e altezza del paziente. Un valore percentuale di FEV1 < 60-70% del teorico è associato ad aumentato rischio di complicanze postoperatorie. Molto importante è il valore di FEV1 predetto postoperatorio (ppoFEV1), calcolato sulla base dei segmenti polmonari residui dopo l'intervento chirurgico; un valore di ppoFEV1 inferiore al 40% del teorico classifica il paziente ad alto rischio di complicanze respiratorie nel periodo postoperatorio.

In casi dubbi, possono completare la valutazione funzionale respiratoria la *scintigrafia polmonare* perfusionale e il test di diffusione polmonare del monossido di carbonio (DLCO, Diffusion Lung CO); valori di DLCO < 60-70% e di DLCO predetto postoperatorio (ppoDLCO) < 40% sono indici prognostici sfavorevoli. La prova da sforzo respiratorio è un test utilizzato nella valutazione della tollerabilità di un'eventuale resezione polmonare, quando la scintigrafia polmonare non è dirimente; è valutato il massimo consumo di O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub> max), che esprime le riserve del sistema cardiorespiratorio durante uno sforzo fisico. Se il VO<sub>2</sub> max è < 20 mL/kg/min la pneumonectomia è sconsigliata; se il VO<sub>2</sub> max è < 10 mL/kg/min il rischio postoperatorio è molto elevato.

Infine, la funzione cardiorespiratoria può essere complessivamente valutata con il *test da sforzo*. I più comunemente utilizzati sono il test del cammino in 6 minuti (*6-minute walking test*) e il test delle scale (*stair climbing test*). Nel primo caso il paziente è invitato a camminare il più lontano e velocemente possibile; se la distanza percorsa è superiore a 300 metri il rischio di complicanze postoperatorie è basso. Nel secondo caso, il paziente è giudicato in grado di tollerare una lobectomia, bi-lobectomia o pneumonectomia se riesce a salire rispettivamente una, due o tre rampe di scale senza fermarsi.

Altri fattori che devono essere valutati preoperatoriamente sono l'eventuale *ipertensione polmonare* che rappresenta una controindicazione all'intervento chirurgico di resezione polmonare che comporta di per sé un aumento delle resistenze vascolari polmonari. Generalmente un esame ecocardiografico è sufficiente per una precisa stima della pressione polmonare. La valutazione preoperatoria è completata graduando il performance status del paziente secondo Karnofsky o secondo la scala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) con un punteggio da 0 (paziente asintomatico, completamente autonomo) a 4 (paziente allettato). Ogni punto di incremento si associa a un rischio di mortalità postoperatoria di 1,7 volte superiore.

Completata questa fase di valutazione clinico-funzionale, il paziente deve essere adeguatamente preparato per l'intervento chirurgico adottando le seguenti procedure, che devono essere continuate anche nel periodo postoperatorio.

■ **Abolizione del fumo:** è stato a lungo considerato un fattore importante nella preparazione del paziente candidato a intervento resettivo polmonare. Sebbene siano scarse le evidenze scientifiche che dimostrino una significativa riduzione delle complicanze nei pazienti che abbiano recentemente cessato di fumare (< 1 mese) rispetto a quelli fumatori, è stato comunque documentato il miglioramento della clearance mucociliare, l'aumento della fluidità dell'espettorato e la riduzione dell'ostruzione bronchiale dopo poche settimane dalla cessazione dell'abitudine tabagica. È pertanto consigliabile l'abolizione del fumo prima dell'intervento chirurgico.

■ **Fisioterapia respiratoria:** a eccezione dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico in regime di urgenza o emergenza, è raccomandato un periodo di preparazione respiratoria preoperatoria da continuarsi nel periodo postoperatorio. Essa prevede l'utilizzo di diverse tecniche fisioterapiche:

- *incentivazione della respirazione diaframmatica;*
- *manovre drenanti:* consistono nel posizionare il paziente in vari decubiti, invitandolo a compiere escursioni respiratorie forzate e colpi di tosse; in aggiunta si può ricorrere a tecniche di assistenza alla tosse, associandovi manovre di spremitura, battitura (*clapping*) e vibrazione del torace, con lo scopo di favorire l'espettorazione delle secrezioni bronchiali;
- *incentivatori respiratori:* si tratta di strumenti portatili per esercizi respiratori (Coach® , Triflo® , C-PAP – Continuous Positive Airway Pressure), che il paziente può utilizzare in modo autonomo, per aumentare il volume polmonare e migliorare il rapporto ventilazione-perfusione;
- *terapia antibiotica:* indispensabile nei pazienti ad alto rischio di infezione postoperatoria (per es. pazienti con colonizzazione cronica delle vie aeree, polmonite ostruttiva o cancro-ascesso);
- *terapia farmacologica:* i mucolitici possono essere impiegati con lo scopo di fluidificare il muco favorendone l'espettorazione, mentre i broncodilatatori, per via inalatoria (per es.  $\beta_2$ -agonisti e anticolinergici), sono indispensabili nei pazienti affetti da malattia polmonare ostruttiva.

## Prognosi

Il cancro del polmone ha una prognosi sfavorevole. In media, i pazienti con carcinoma broncogeno non trattato sopravvivono 6-8 mesi; complessivamente la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è approssimativamente del 14%.

Solo il 15-25% dei tumori è resecabile, poiché in stadio precoce; in questi pazienti la sopravvivenza a 5 anni del carcinoma del polmone operato è essenzialmente legata al TNM postchirurgico. Come è possibile rilevare dalla [Tabella 64.9](#), i pazienti operati in stadio I, cioè quelli senza metastasi linfonodali (N0) né a distanza (M0), hanno una sopravvivenza a 5 anni assai elevata; la sopravvivenza diminuisce negli stadi II e IIIA. Il fattore che più influenza la sopravvivenza sembra essere, oltre all'interessamento linfonodale, la dimensione del tumore. Dopo exeresi chirurgica, i tumori non a piccole cellule a parità di stadio hanno una prognosi simile, indipendentemente dall'istotipo; i microcitomi hanno invece una prognosi peggiore (sopravvivenza globale a 5 anni: 3-10%); ottima risulta invece la prognosi del carcinoide tipico e dell'adenocarcinoma *in situ*, mininvasivo o lepidico (sopravvivenza a 5 anni > 90%).

**Tab. 64.9.** Sopravvivenza in relazione allo stadio al momento della diagnosi del carcinoma polmonare non a piccole cellule.

| Sopravvivenza a 5 anni |                 |
|------------------------|-----------------|
| IA                     | 93% N0 M0       |
| IB                     | 82% N0 M0       |
| IIA                    | 70% b-T2a N1 M0 |
| IIb                    | 57% T2b N0 M0   |
| IIIA                   | 46% N1 M0       |
| IIIB                   | 33% T3 N0 M0    |
| IIIA                   | 44% T4 N2 M0    |
| IIIB                   | 37% T3 N1-2 M0  |
| IIIC                   | 34% T4 N0-1 M0  |
| IIIA                   | 43% N2 M0       |
| IIIB                   | 34% N3 M0       |
| IIIC                   | 29% T, N, M1    |

Da: Goldstraw P et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (7th) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. J Thorac Oncol 2007;2:706-14.

## Terapia

Le opzioni terapeutiche del tumore del polmone comprendono la chirurgia negli stadi precoci, la chemioterapia in caso di malattia metastatica e la radioterapia nei pazienti con malattia localmente avanzata. Ciascuna delle modalità sopra citate può essere utilizzata singolarmente o con approccio multimodale, seguendo linee guida internazionali. La scelta terapeutica si basa sullo stadio clinico della malattia alla diagnosi e sulla valutazione clinica del paziente. Attualmente solo il 15% di tutti i tumori del polmone e il 30% dei tumori non a piccole cellule è diagnosticato in

stadio precoce. La chirurgia rappresenta la terapia più efficace per questi pazienti. Il miglioramento delle tecniche chirurgiche e anestesiológicas consente di eseguire interventi resettivi polmonari riducendo in modo significativo la mortalità e la morbidità postoperatoria. I tre tempi principali di ogni intervento chirurgico per neoplasia polmonare sono descritti qui di seguito.

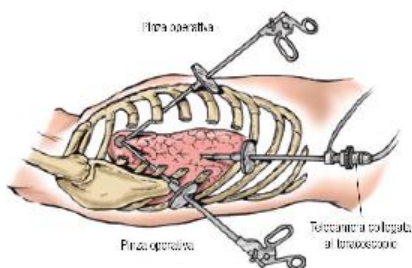
**1. Stadiazione intraoperatoria:** accurata ispezione del polmone e del cavo pleurico alla ricerca di possibili metastasi (per es. pleuriche), controindicazione alla resezione polmonare.

**2. Resezione completa del tumore:** asportazione oncologicamente radicale del tumore (R0); qualora vi siano residui microscopici o macroscopici di neoplasia al termine dell'intervento, la resezione è definita rispettivamente R1 o R2. Gli interventi chirurgici comunemente eseguiti sono la lobectomia polmonare, la lobectomia con broncoplastica (o *sleeve lobectomy*), la bi-lobectomia e la pneumonectomia. La segmentectomia (resezione anatomica di uno o più segmenti polmonari) ha risultati simili alla lobectomia in termini di sopravvivenza ma un tasso di recidiva locale circa tre volte superiore; pertanto deve essere utilizzata solo in presenza di un piccolo tumore periferico, in pazienti con scarsa riserva respiratoria e, soprattutto, in presenza di tumori a decorso indolente (adenocarcinoma *in situ*, adenocarcinoma minimamente invasivo e quello lepidico). Infine, la resezione polmonare non anatomica (cuneiforme o atipica o *wedge resection*) offre risultati inferiori del 15-25% a 5 anni e deve essere presa in considerazione solo in pazienti anziani e con funzionalità cardiorespiratoria insufficiente a tollerare una resezione più ampia. In conclusione, la lobectomia polmonare rappresenta l'intervento di scelta per il trattamento del tumore polmonare e prevede i seguenti tempi chirurgici essenziali:

- accesso al cavo pleurico tramite toracotomia o approccio mininvasivo videotoracoscopico (Fig. 64.34);
- isolamento e sutura-sezione dei rami arteriosi e venosi lobari;
- isolamento e sutura-sezione del bronco lobare.

**3. Linfadenectomia ilo-mediastinica:** consiste nell'asportazione dei linfonodi ilari e mediastinici. La linfadenectomia può essere eseguita secondo due tecniche: il campionamento (*sampling*) o la dissezione linfonodale.

Con il campionamento si asportano le stazioni linfonodali drenanti il tumore (*sampling linfonodale sistematico*). In alternativa, il campionamento può includere solo le linfadenopatie sospette sulla base della stadiazione pre- e intraoperatoria (*sampling linfonodale selettivo*). La dissezione linfonodale consiste invece nell'asportazione in blocco dei compartimenti linfonodali, comprensiva del tessuto adiposo circostante i linfonodi. La linfadenectomia ha lo scopo di ottenere l'accurata stadiazione del fattore N che correla significativamente con la prognosi.



a



b



Di seguito sono analizzate le principali indicazioni terapeutiche per stadio clinico di malattia al momento della diagnosi.

■ **Stadio I:** l'intervento chirurgico è la terapia di scelta; dopo resezione, la sopravvivenza globale a 5 anni nei pazienti in stadio IA è compresa tra il 63 e l'85%, mentre nei pazienti in stadio IB tra il 43 e il 78%. Al momento non è stato dimostrato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza derivanti dall'aggiunta di chemioterapia neoadiuvante o adiuvante.

■ **Stadio II:** anche in questo stadio di malattia la chirurgia è la terapia di scelta. L'estensione della resezione dipende dal T; la lobectomia polmonare e quella associata a broncoplastica o a resezione e ricostruzione della parete toracica rappresentano le soluzioni chirurgiche più comunemente adottate. La sopravvivenza a 5 anni per gli stadi IIA è compresa tra 33 e 65%, mentre per gli stadi IIB tra 33 e 56%. Appartengono a questo stadio anche i *tumori del solco superiore (tumore di Pancoast)*.

Si tratta di tumori polmonari che occupano parzialmente o per intero l'apice del torace; possono infiltrare le prime due coste, i corpi vertebrali, il fascio neurovascolare dell'arto superiore (*sindrome di Pancoast*) e il ganglio stellato (*sindrome di Bernard-Horner*). Nella terapia dei tumori del solco superiore l'intervento chirurgico da solo è talvolta limitato dalle difficoltà tecniche e dall'impossibilità di ottenere la radicalità oncologica; in questi casi è pertanto indicato il trattamento combinato con radioterapia neoadiuvante (secondo Paulson) e/o chemioterapia. La sopravvivenza a 5 anni del tumore di Pancoast dopo terapia multimodale è tra il 18% e il 56%.

■ **Stadio III:** la malattia è avanzata a livello locoregionale ed è caratterizzata da invasione diretta degli organi circostanti e/o da metastasi linfonodali mediastiniche, in assenza di metastasi a distanza. La sopravvivenza globale a 5 anni dei pazienti in stadio IIIA è del 20% circa, mentre è inferiore al 10% nei pazienti in stadio IIIB. Si tratta di un gruppo di pazienti estremamente eterogeneo per cui il trattamento ottimale è tuttora controverso. Da una parte vi sono i pazienti con tumore in stadio IIIA e coinvolgimento linfonodale N2 limitato a una singola stazione linfonodale per i quali la chemioterapia neoadiuvante seguita da intervento chirurgico offre una sopravvivenza globale a 5 anni sovrapponibile a quella dello stadio IIB.

All'estremo opposto vi sono i pazienti con malattia in stadio IIIB avanzato, con coinvolgimento linfonodale mediastinico massivo (malattia *bulky*) e controlaterale o latero-cervicale (N3); in questo sottogruppo l'intervento chirurgico è controindicato. L'associazione di chemioterapia e/o radioterapia a scopo palliativo rappresenta invece il trattamento di scelta per questi pazienti. Tra i due estremi si collocano altri sottogruppi di pazienti con diversa estensione del tumore e coinvolgimento linfonodale metastatico, con specifiche raccomandazioni terapeutiche.

A tal proposito la gestione multidisciplinare del paziente è di cruciale importanza nella pratica clinica. In sintesi, le opzioni terapeutiche disponibili per i pazienti in stadio III includono:

- chemioterapia e/o radioterapia neoadiuvante + chirurgia;
- chirurgia + chemioterapia e/o radioterapia adiuvante;
- chemioterapia e/o radioterapia.

■ **Stadio IV:** è definita malattia avanzata, metastatica e disseminata. Non esiste alcun beneficio in termini di sopravvivenza derivante dalla resezione chirurgica del



tumore primitivo in presenza di metastasi (M1), a eccezione di casi in cui la metastasi sia singola e resecabile radicalmente. La terapia deve essere sistemica con lo scopo di prolungare la sopravvivenza, migliorare la qualità di vita, palliare i sintomi. Le opzioni terapeutiche sono: la chemioterapia, la radioterapia, la metastasectomia, le procedure endoscopiche volte a risolvere i sintomi da ostruzione delle vie aeree (per es. disostruzione laser, posizionamento di stent). La sopravvivenza mediana è di 6-12 mesi e quella a 5 anni è assai modesta (< 1%).

### **Chemioterapia**

La chemioterapia ha un ruolo importante nel cancro del polmone in stadio avanzato. Una buona risposta obiettiva con un miglioramento della sopravvivenza di alcuni mesi si ottiene con le molecole attualmente disponibili, soprattutto se utilizzate in associazione. I farmaci chemioterapici impiegati sono: cisplatino, carboplatino, gemcitabina, taxolo, taxotere, vinorelbina, pemetrexed. Le indicazioni più frequenti alla chemioterapia sono: la chemioterapia adiuvante postoperatoria, la chemioterapia neoadiuvante preoperatoria e la chemioterapia negli stadi avanzati.

■ **Chemioterapia adiuvante postoperatoria:** dopo exeresi del tumore con interessamento metastatico linfonodale postoperatorio (pN1 o pN2) la chemioterapia a base di derivati del platino offre un miglioramento della sopravvivenza a 5 anni.

■ **Chemioterapia neoadiuvante preoperatoria:** ha lo scopo di ridurre la massa tumorale e linfonodale, rendendo il paziente operabile, e successivamente di controllare le micrometastasi a distanza, migliorando significativamente la prognosi.

La terapia di induzione si basa generalmente su 3 cicli di polichemioterapia a base di derivati del platino associati a un secondo farmaco (gemcitabina, vinorelbina, taxolo, taxotere). La successiva ristadiazione del paziente consente di valutarne la risposta (Fig. 64.35).

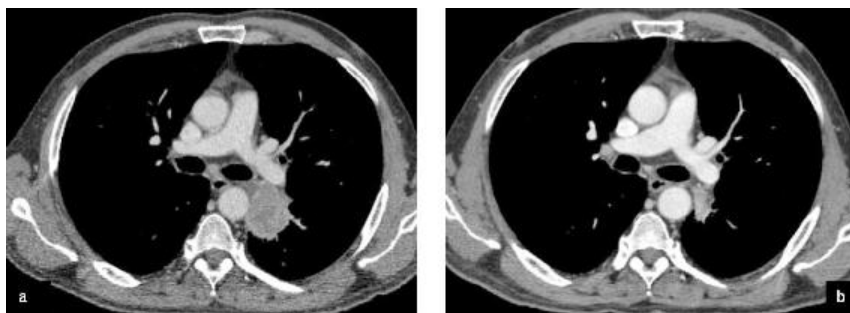


**Fig. 64.35.** Immagini TC in paziente con tumore polmonare squamoso in stadio avanzato (stadio IIIA) (a) trattato con tre cicli di chemioterapia (carboplatino e gemcitabina); si osserva la buona risposta terapeutica (b).

■ **Chemioterapia negli stadi avanzati:** impiegata nel carcinoma polmonare localmente avanzato (stadio IIIB) e disseminato (stadio IV) allo scopo di controllo della malattia e dei sintomi, anche in associazione alla radioterapia.

### **Terapie biologiche “target”**

Nell'ultimo decennio sono state identificate due alterazioni genetiche di rilevanza clinica a carico di oncogeni responsabili dello sviluppo dell'adenocarcinoma e sono stati messi a punto anticorpi monoclonali inibitori della tirosin-chinasi, specifici per le varianti EGFR mutate (gefitinib e irlotinib) e ALK mutate (crizotinib) rispettivamente. Queste nuove molecole, inibendo l'attività tirosin-chinasica, inducono l'arresto della proliferazione delle cellule neoplastiche e ne favoriscono l'apoptosi.

## **Radioterapia**

Come per la chemioterapia, anche la terapia radiante necessita della diagnosi citohistologica. Solo il trattamento palliativo può essere effettuato senza conferma istologica. Le complicanze e gli effetti collaterali della radioterapia sono temibili (polmonite con evoluzione fibrotica polmonare, esofagite, disturbi cardiaci, infezioni) e possono essere evitati con un'accurata scelta delle modalità di terapia.

■ **Radioterapia radicale:** trattamento con intento curativo, alternativo alla chirurgia in pazienti con tumore del polmone in stadio I e II, in presenza di controindicazioni cliniche all'intervento; i risultati sono discreti (sopravvivenza a 5 anni del 20%); questo risultato migliora sino al 50% quando è impiegata la radioterapia stereotassica in pazienti con tumori fino a 2 cm di diametro.

■ **Radioterapia preoperatoria:** in caso di tumori non resecabili per volume o per infiltrazione delle strutture adiacenti, come nel tumore di Pancoast.

■ **Radioterapia postoperatoria:** dopo intervento chirurgico in casi selezionati per il controllo locale di malattia localmente avanzata (pN2, pT4), in caso di mancata radicalità oncologica (R1, R2) o in presenza di un esteso interessamento linfonodale ilo-mediastinico.

■ **Radioterapia palliativa e sintomatica:** in pazienti con neoplasia localmente avanzata, o con sindrome mediastinica, o con metastasi scheletriche; ha scopo antalgico, di controllo di sintomi quali tosse, emottisi, dispnea o di prevenzione di fratture patologiche.

■ **Associazione chemio-radioterapia:** è la terapia di scelta per pazienti con malattia in stadio IIIA-IIIB non operabili per il trattamento locale e per il controllo a distanza della malattia eradicando le micrometastasi; inoltre, grazie all'azione radiosensibilizzante della chemioterapia, l'attività tumoricida della radioterapia è potenziata. La tossicità è tuttavia incrementata e rende difficile completare il piano terapeutico programmato.

## **Tecniche ablative**

L'ablazione costituisce un'alternativa alla resezione chirurgica delle neoplasie del polmone in stadio I (fino a 5 cm di diametro), solo qualora vi siano controindicazioni assolute all'intervento chirurgico, poiché i risultati non sono sovrapponibili né in termini di controllo locale della malattia né di sopravvivenza. Possono essere trattate con queste tecniche anche lesioni polmonari metastatiche a scopo palliativo. Come per la chemio- e la radioterapia, il trattamento ablativo deve essere preceduto dalla diagnosi cito-istologica di neoplasia. Sono attualmente disponibili la termoablazione con radiofrequenza, la tecnica più diffusa, la crioablazione, l'ablazione con etanolo, l'ablazione con laser. Recentemente, è stato introdotto il trattamento ablativo con microonde che offre alcuni vantaggi, quali i volumi di necrosi cellulare più ampi, la riduzione del tempo

di procedura, le maggiori temperature raggiunte a livello della lesione trattata, l'efficacia in sicurezza anche su lesioni in prossimità di strutture vascolari, il minore dolore. Le tecniche ablativo sono generalmente eseguite in anestesia locale.

### ***Terapie palliative endobronchiali***

Si rimanda al [Capitolo 47](#) per quanto riguarda la disostruzione con laser e stent.

### **Lettere suggerite**

- Black WC, Gareen IF, Soneji SS et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2014;371(19):1793-802.
- Burdett S, Pignon JP, Tierney J et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD011430.
- Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015;70:ii1-ii54.
- Cui P, Huang Y, Han J et al. Ambient particulate matter and lung cancer incidence and mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Public Health* 2015; 25(2):324-9.
- de Hoyos A, DeCamp MM. Surgery for small cell lung cancer. *Thorac Surg Clin* 2014;24(4):399-409.
- De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45(5):787-98.
- Debieuvre D, Oster JP, Riou R et al. The new face of non-small-cell lung cancer in men: Results of two French prospective epidemiological studies conducted 10 years apart. *Lung Cancer* 2016;91:1-6.
- Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R et al. Executive summary: diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):7S-37S.
- Dominioni L, Poli A, Mantovani W et al. Assessment of lung cancer mortality reduction after chest X-ray screening in smokers: a population-based cohort study in Varese, Italy. *Lung Cancer* 2013;80(1):50-4.
- Dominioni L, Rotolo N, Mantovani W et al. A population-based cohort study of chest x-ray screening in smokers: lung cancer detection findings and follow-up. *BMC Cancer* 2012;12:8.
- Dominioni L, Rotolo N, Poli A et al. Self-selection effects in smokers attending lung cancer screening: a 9.5-year population-based cohort study in Varese, Italy. *J Thorac Oncol* 2010;5(4):428-35.
- Field JK, Devaraj A, Duffy SW, Baldwin DR. CT screening for lung cancer: Is the evidence strong enough? *Lung Cancer* 2016;91:29-35.
- Imperatori A, Harrison RN, Dominioni L et al. Resection rate of lung cancer in Teesside (UK) and Varese (Italy): a comparison after implementation of the National Cancer Plan. *Thorax* 2016;71(3):230-7.
- Infante M, Cavuto S, Lutman FR et al. Long-term follow-up results of the DANTE trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(10):1166-75.
- Lim E, Baldwin D, Beckles M et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* 2010;65(Suppl 3):1-27.
- Nakamura H. Systematic review of published studies on safety and efficacy of thoracoscopic and robot-assisted lobectomy for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2014;20(2):93-8.

- National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.
- Pertile P, Poli A, Dominioni L et al. Is chest X-ray screening for lung cancer in smokers cost-effective? Evidence from a population-based study in Italy. *Cost Eff Resour Alloc* 2015;13:15.
- Ricardi U, Badellino S, Filippi AR. Stereotactic body radiotherapy for early stage lung cancer: History and updated role. *Lung Cancer* 2015;90(3):388-96.
- Rindi G, Klersy C, Inzani F et al. Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. *Endocr Relat Cancer* 2013;21(1):1-16.
- Ripley RT, Rusch VW. Role of induction therapy: surgical resection of non-small cell lung cancer after induction therapy. *Thorac Surg Clin* 2013;23(3):273-85.
- Rivera MP. Lung cancer in women: differences in epidemiology, biology, histology, and treatment outcomes. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34(6):792-801.
- Rotolo N, Floridi C, Imperatori A et al. Comparison of cone-beam CT-guided and CT fluoroscopy-guided transthoracic needle biopsy of lung nodules. *Eur Radiol* 2016;26(2):381-9.
- Rudin CM, Ismaila N, Hann CL et al. Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. *J Clin Oncol* 2015;33(34):4106-11.
- Taioli E, Lee DS, Lesser M, Flores R. Long-term survival in video-assisted thoracoscopic lobectomy vs open lobectomy in lung-cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44(4):591-7.
- Tanoue LT, Tanner NT, Gould MK, Silvestri GA. Lung cancer screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(1):19-33.
- Travis WD, Brambilla E, Burke AP et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Fourth edition. Geneva: WHO Press; 2015.
- Vansteenkiste J, Crinò L, Doms C et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(8):1462-74.
- Wiener RS, Gould MK, Arenberg DA et al. An official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians policy statement: implementation of low-dose computed tomography lung cancer screening programs in clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(7):881-91.
- Yu Y, Liu H, Zheng S et al. Gender susceptibility for cigarette smoking-attributable lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2014;85(3):351-60.

# Patologia polmonare non neoplastica di interesse chirurgico

N. Rotolo, A. Imperatori, M. Cattoni

### Malformazioni polmonari

Le malformazioni polmonari sono rare e dovute a un errore nello sviluppo embrionale dei componenti che concorrono alla costituzione del sistema respiratorio. Possono interessare sia il sistema bronco-tracheo-polmonare sia il circolo polmonare.

### Malformazioni bronchiali

Di natura congenita, le malformazioni bronchiali sono rare e in taluni casi letali alla nascita. Le malformazioni congenite dell'albero tracheo-bronchiale si caratterizzano per la precoce comparsa di sintomatologia legata a fenomeni flogistici prevalentemente causati da ostruzione bronchiale.

Le malformazioni più frequenti sono: l'atresia bronchiale completa (caratterizzata dalla mancata canalizzazione di un bronco che termina a fondo cieco) che può trarre origine direttamente dalla trachea o dall'esofago (fistole esofago-tracheali congenite); e l'ipoplasia di un bronco lobare (sviluppo anomalo delle cartilagini bronchiali) che determina la comparsa di enfisema lobare congenito. Interessa maggiormente il lobo superiore sinistro e il lobo medio. Clinicamente si manifestano precocemente, alla nascita, con infezioni polmonari e insufficienza respiratoria da stenosi bronchiale. I casi più favorevoli beneficiano di una terapia chirurgica.

## **Anomalie delle scissure polmonari e pseudoscissura della vena azygos**

Le *anomalie scissurali* possono essere in difetto o in eccesso. Le prime possono simulare la mancanza di un lobo polmonare e interessano più frequentemente la scissura orizzontale a destra.

Anomalia congenita di non raro riscontro è la **pseudoscissura della vena azygos**. Quest'ultima non è una vera e propria scissura, ma è il risultato della mancata medializzazione della vena azygos durante la sua discesa dall'apice polmonare verso il cuore nelle prime fasi della vita fetale, con conseguente invaginamento della pleura parietale, viscerale e del parenchima polmonare attorno a essa. Tale pseudoscissura, che presenta all'immagine TC del torace la forma di una virgola rovesciata, comprende al suo interno la vena azygos e "divide" il lobo superiore in due porzioni di cui la più mediale viene definita, nonostante non rappresenti un'entità anatomica a sé, *lobo azygos* (Fig. 65.1).

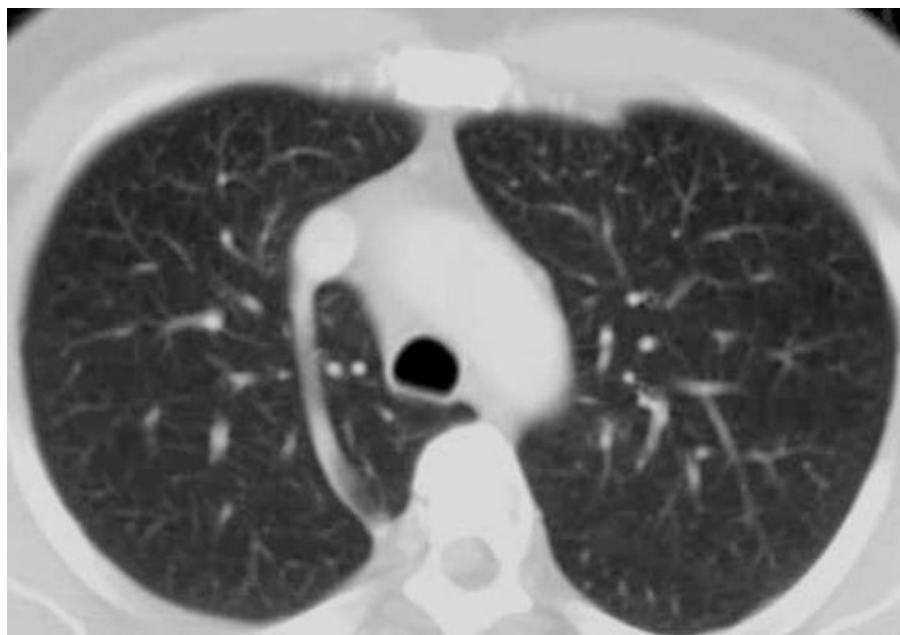


**Fig. 65.1.** Immagine TC torace della "pseudoscissura" azygos nella quale decorre la vena omonima che determina, sul versante mediastinico, il "lobo azygos".

Le anomalie scissurali sono compatibili con la vita e sono generalmente asintomatiche.

## **Cisti polmonari malformative**

Con il termine di cisti ci si riferisce a una cavità di forma

generalmente sferica, dotata di parete propria a contenuto aereo o liquido. Le cisti polmonari malformative devono la loro origine a un errore nel processo di fusione dell'intestino primitivo, del mesenchima e della rete vascolare compresa tra i due, dal quale ha origine il sistema respiratorio stesso; le loro pareti sono infatti costituite da queste tre componenti disposte, tuttavia, in rapporto disordinato tra loro. Le cisti polmonari malformative, nonostante l'origine disontogenica, possono essere presenti sin dalla nascita oppure possono svilupparsi nel corso degli anni. Per questo motivo, è preferibile impiegare, nella loro definizione, l'aggettivo *malformative* invece di congenite. Due sono i principali quadri di patologia cistica polmonare di origine disontogenica: la *cisti broncogena* e il *palmone policistico*.

Le **cisti broncogene** sono cisti a parete propria costituita degli elementi che concorrono a formare la parete bronchiale: la cartilagine, il tessuto connettivale, il tessuto muscolare liscio e, internamente, l'epitelio cilindrico ciliato (Fig. 65.2). Il contenuto può essere aereo, liquido oppure viscoso. Hanno dimensioni comprese tra 3-6 cm o più e possono localizzarsi sia a livello dell'ilo polmonare sia all'interno del parenchima polmonare. Le cisti a localizzazione ilare sono di solito uniche ed enucleabili dal parenchima polmonare al quale possono essere tuttavia adese. Invece, quelle intraparenchimali sono generalmente multiple e non facilmente enucleabili dal parenchima polmonare che le circonda; tale quadro può sfumare nel cosiddetto palmone policistico.

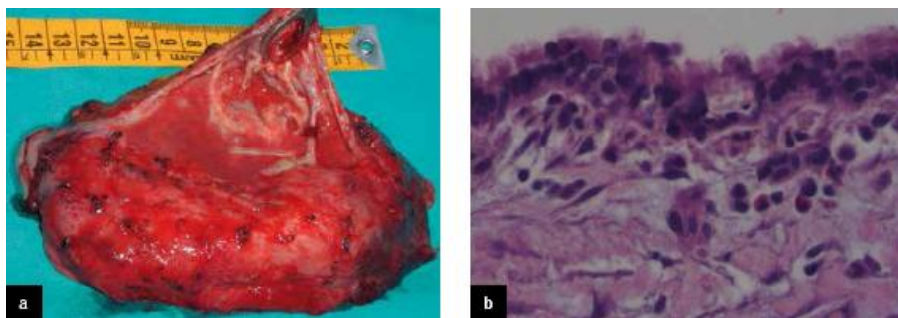


**Fig. 65.2.** Cisti broncogena suppurata. (a) Pezzo operatorio; (b) particolare dell'epitelio cilindrico ciliato che riveste la parete interna della cisti broncogena.

Il **palmone policistico** è caratterizzato dalla presenza in un segmento, in un lobo o in un intero polmone di numerose cavità cistiche, di dimensioni variabili, rivestite al loro interno da epitelio cilindrico ciliato. Sono generalmente prive di diramazioni bronchiali, caratteristica questa che le distingue dalle bronchiectasie cistiche dove i bronchi sono presenti, ma tuttavia costituiti da pareti sfiancate. Tale

patologia, qualora interessasse l'intero parenchima polmonare, può essere incompatibile con la vita e può quindi rappresentare un reperto autotipico fetale o neonatale.

### **Quadro clinico**

Le cisti malformative decorrono solitamente asintomatiche e il loro riscontro è occasionale. Diventano sintomatiche qualora insorgano complicanze infettive quali broncopolmoniti ricorrenti, infezione con ascesso e rottura della cisti stessa con conseguente pneumotorace o enfisema mediastinico. In caso di infezione il paziente può presentare febbre, tosse, espettorazione muco-purulenta. La diagnosi differenziale, clinica e radiologica, va posta con l'ascesso polmonare o le cisti parassitarie complicate.

### **Diagnosi**

La *radiografia del torace* mostra aree iperdiafane se la cisti è a contenuto aereo o ipodiafane se a contenuto liquido con livello idroaereo al suo interno, in caso di complicanza infettiva. La *TC del torace* conferma la presenza di una cavità a margini netti, sferica o ovalare, uniloculare, a contenuto aereo o liquido e consente di valutarne i rapporti con gli organi circostanti (Fig. 65.3).

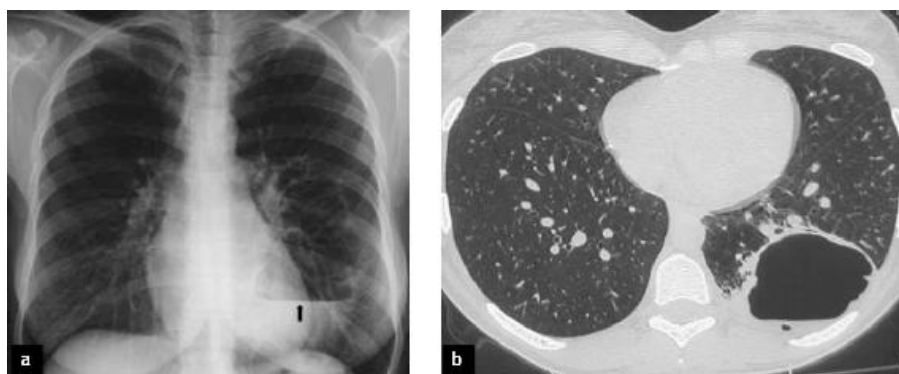


**Fig. 65.3.** Cisti broncogenica suppurata. (a) Radiografia del torace che mostra a livello del campo polmonare basale sinistro un'area iperdiafana con contorni marcati e livello idroaereo (freccia) al suo interno; (b) TC torace che conferma la presenza di una cavità a carico del lobo polmonare inferiore sinistro con livello idroaereo.

### **Terapia**

La terapia è chirurgica, in approccio toracoscopico o toracotomico, e consiste in:

- asportazione della sola cisti qualora si tratti di cisti broncogenica;
- asportazione dell'intera porzione di parenchima polmonare sostituito dalle lesioni cistiche (segmentectomia, lobectomia, pneumonectomia) in caso di polmone policistico.



In caso di complicanza infettiva o emorragica, la resezione chirurgica può assumere caratteri di urgenza.

## **Malformazioni artero-venose**

Le malformazioni artero-venose congenite sono poco frequenti. Quelle di più comune riscontro sono: le *fistole artero-venose con vascolarizzazione arteriosa polmonare, con vascolarizzazione sistemica e gli angiomi*.

La **fistola artero-venosa con vascolarizzazione arteriosa polmonare** è una malformazione vascolare dovuta a un errore nello sviluppo dei capillari polmonari con conseguente diretta comunicazione pre-capillare tra i rami dell'arteria polmonare e i rami delle vene polmonari. Questa anomala comunicazione comporta il passaggio di sangue non ossigenato dalla circolazione polmonare direttamente alla circolazione sistemica (*shunt destro-sinistro*) con conseguente ipossiemia arteriosa alla quale l'organismo risponde con l'attivazione dei seguenti meccanismi di difesa: l'aumento dell'eliminazione della CO<sub>2</sub> attraverso l'iperventilazione e la sudorazione, l'aumento della produzione di globuli rossi e l'aumento del flusso polmonare. Macroscopicamente tale malformazione ha l'aspetto di un gomitollo venoso, brunastro e pulsante, può avere localizzazione subpleurica, unica o multipla e nel 50% dei casi può essere associata alla *telangiectasia emorragica ereditaria* o *sindrome di Rendu-Osler-Weber* (malattia ereditaria autosomica dominante che comporta lo sviluppo di un'angiomatosi cutanea diffusa), della quale può essere la manifestazione polmonare.

### **Quadro clinico**

È in relazione all'entità dello shunt. Quando la portata dello shunt è modesta, i meccanismi di difesa dell'organismo sono in grado di garantire un buon compenso e il paziente si presenta asintomatico. Se la portata dello shunt è elevata il paziente presenta cianosi, dispnea (inizialmente da sforzo e successivamente anche a riposo) e, più tardivamente, ippocratismo digitale. In caso di rottura delle pareti vascolari, il paziente può sviluppare emoftoe/emottisi e, più raramente, emotorace. Inoltre, la policitemia, che consegue come risposta protettiva dell'organismo all'ipossiemia, può determinare un aumento della viscosità del sangue, con comparsa di episodi trombotici che interessano generalmente il distretto cerebrale.

### **Diagnosi**

All'esame obiettivo può essere rilevato un soffio a livello dello shunt soprattutto in inspirazione. La *radiografia del torace* mostra un'area ipodiafana, rotondeggiante, a margini sfumati o policiclici, a

localizzazione prevalentemente periferica (subpleurica).

La *TC del torace con mezzo di contrasto*, eseguita con lo scopo di approfondire la natura di tale opacità, consente di giungere a una diagnosi definitiva se evidenzia la comunicazione artero-venosa.

L'*arteriografia polmonare* è l'indagine principe per l'identificazione della sede e dei vasi coinvolti nella malformazione in previsione dell'intervento chirurgico.

## **Terapia**

La terapia delle fistole artero-venose consiste nella resezione chirurgica del parenchima polmonare che le comprende. Nel caso in cui il paziente, per le condizioni generali e per la scarsa riserva funzionale, non fosse candidabile a intervento chirurgico, si può optare per l'embolizzazione del tratto fistoloso mediante l'inserimento a tale livello di spirali metalliche o di colle chirurgiche attraverso cateterismo endovascolare al fine di occludere i vasi afferenti la fistola.

Le **fistole artero-venose a vascolarizzazione arteriosa sistemica** sono più rare e si caratterizzano dalla presenza di una comunicazione tra il circolo arterioso sistemico (arterie bronchiali, mammaria interna o aorta) e il circolo venoso polmonare. Solitamente asintomatiche, possono essere correlate alla comparsa di emoftoe o emottisi. L'esame obiettivo, la diagnostica strumentale e il trattamento sono sovrapponibili a quelli già esposti per le fistole artero-venose a vascolarizzazione arteriosa polmonare.

Gli **angiomi polmonari** sono rari e decorrono generalmente asintomatici. Qualora localizzati in prossimità dell'albero bronchiale possono comportare la comparsa di emoftoe o emottisi. Alla *radiografia del torace* hanno l'aspetto di un'opacità rotondeggiante; di maggiore utilità l'esecuzione della *TC del torace con mezzo di contrasto*.

La loro terapia, qualora sintomatiche, consiste nella resezione chirurgica del parenchima polmonare nella quale sono compresi gli angiomi ([Fig. 65.4](#)).

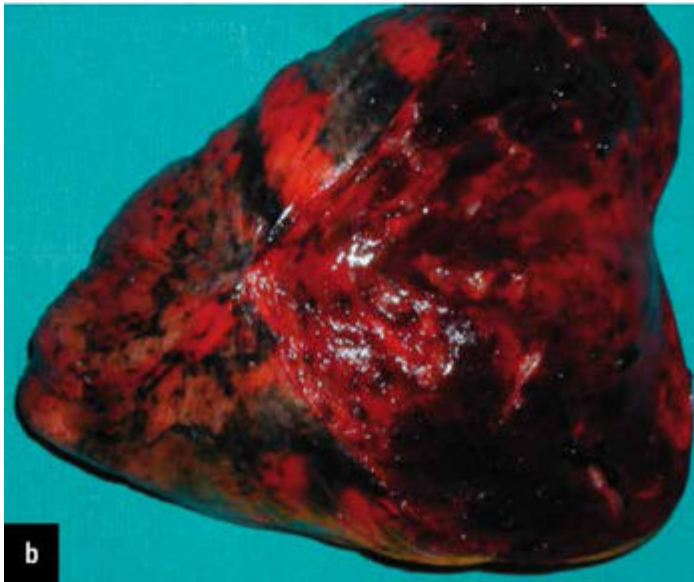


**Fig. 65.4.** Angioma polmonare. (a) Alla radiografia del torace si osserva un'area ipodiafana a carico dell'apice polmonare destro; (b) pezzo operatorio che mette in evidenza, in sezione, i vasi sanguigni costituenti l'angioma.

### Sequestrazione polmonare

Con il termine di *sequestrazione polmonare* si intende una malformazione circoscritta di parenchima polmonare, di dimensioni variabili, caratterizzata da un'irrorazione arteriosa anomala ovvero originatasi direttamente dall'aorta nel suo tratto sovra- o

sottodiaframmatico, mentre la vascularizzazione venosa può avvenire attraverso o il circolo venoso polmonare o il circolo venoso sistemico (vena azygos o emiazygos). Tale tessuto polmonare può presentarsi in sovrannumero rispetto al parenchima polmonare adiacente (sequestrazione tipo Le Brigand-Dupre) oppure può associarsi ad agenesia di uno o più bronchi segmentari e dei corrispettivi rami vascolari (sequestrazione tipo Prynce). Si distingue una sequestrazione intralobare, più frequente (75%), in cui la malformazione si trova nell'ambito del parenchima polmonare (divisa da esso da tralci fibrosi) a localizzazione prevalentemente basale sinistra; una di tipo extralobare in cui essa è collocata al di fuori del parenchima polmonare, solitamente nel mediastino posteriore o in regione sottodiaframmatica (Fig. 65.5).

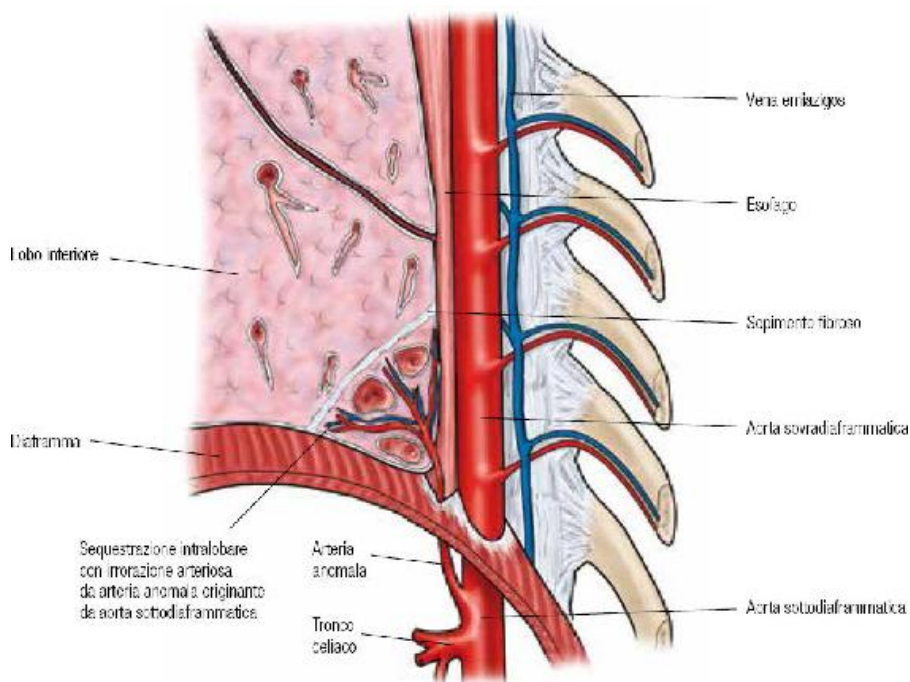


**Fig. 65.5.** Sequestrazione polmonare intralobare.

### **Quadro clinico**

Generalmente restano asintomatiche per diversi anni; qualora sintomatiche si manifestano con segni e sintomi tipici delle flogosi ricorrenti, quali febbre, tosse, dolore toracico ed emottisi.

### **Diagnosi**

La diagnosi è radiologica. Alla *radiografia del torace* si presenta come un'opacità più o meno estesa e prevalentemente localizzata a livello

del campo polmonare sinistro. La *TC del torace* con mezzo di contrasto conferma la presenza di un addensamento parenchimale la cui vascolarizzazione arteriosa ha origine sistemica da un ramo a provenienza dall'aorta toracica o addominale (Fig. 65.6).



**Fig. 65.6.** TC torace: reperto di sequestrazione polmonare irrorata da vaso arterioso a provenienza dall'aorta toracica.

### ***Terapia***

La terapia è chirurgica e consiste nella resezione chirurgica della sequestrazione polmonare con accesso *toracoscopico* o *toracotomico*, *laparoscopico*/*laparotomico*, previa identificazione, legatura e sezione dei vasi tributari della sequestrazione polmonare.

## **Cisti da echinococco**

Il polmone, dopo il fegato, rappresenta una delle principali localizzazioni dell'**echinococcosi** o **idatosi**.

È dovuta a infezione da *Echinococcus granulosus*, parassita appartenente alla classe dei cestodi, prevalentemente diffuso nei luoghi in cui si pratica la pastorizia (Sardegna, Abruzzo, Toscana, Lazio). Il parassita alberga nel cane, nel cui intestino vive

abituamente allo stadio adulto (tenia), mentre l'uomo e altri mammiferi albergano il parassita allo stato embrionale, larvale o cistico, come ospiti intermedi. La porta di ingresso del parassita nell'uomo è la via orale, attraverso l'ingestione di acqua o alimenti contaminati da feci di animali infetti (prodotti dei campi). Dall'intestino raggiunge il circolo portale (localizzandosi al fegato nel 70% dei casi) o, a seguire, il circolo sistemico e conseguentemente il parenchima polmonare (20%) e altri organi.

Di forma rotondeggiante, uniche o multiple, possono essere a localizzazione unilaterale o bilaterale e possono avere dimensioni variabili da pochi millimetri ad alcuni centimetri di diametro. Sono circondate da parenchima polmonare a reazione fibro-sclerotica connettivale (che rappresenta il *pericistio*) ricco di granulociti e plasmacellule (per reazione immunitaria), di solito affioranti alla superficie pleurica viscerale e pertanto facilmente individuabili. La parete della cisti è costituita da una membrana propria, detta *membrana chitinoso* (molle, friabile, di colore bianco, simile al bianco dell'uovo cotto); contiene liquido limpido e incolore, simile all'acqua di roccia, ricco di cloruro di sodio (infatti è di sapore salato in caso di vomica, qualora le cisti si aprissero verso l'albero bronchiale). Di solito sono a contenuto sterile oppure possono contenere le cosiddette cisti figlie (decine o centinaia) con attività proligera per gemmazione, rivestite da *membrana proligera* al cui interno vi sono le larve di echinococco granuloso (Fig. 65.7).

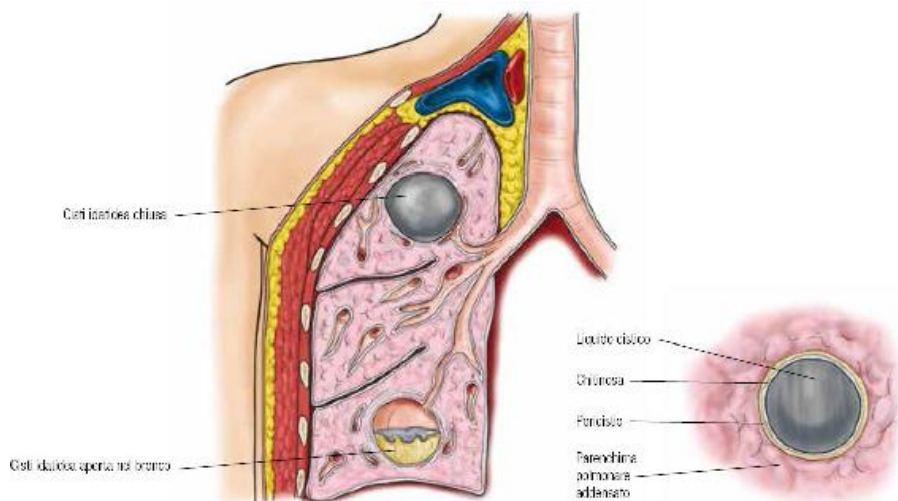


**Fig. 65.7.** Cisti da echinococco polmonare.

La cisti può regredire spontaneamente e andare incontro a calcificazione, può diffondere per via bronchiale controlateralmente

oppure può dare luogo al pio-pneumotorace in caso di rottura nel cavo pleurico.

### ***Quadro clinico***

Le cisti idatidee, nelle fasi iniziali, decorrono asintomatiche cosicché il loro riscontro avviene in modo occasionale. Divengono sintomatiche qualora raggiungono grandi dimensioni e di conseguenza determinano compressione del parenchima polmonare circostante con comparsa di sintomi respiratori quali tosse, dispnea, dolore toracico, febbricola, emoftoe, oppure quando si complicano con la rottura. In quest'ultimo caso, se non vi è comunicazione tra il pericistio e l'albero bronchiale, lo strato chitinoso e prolifero, si distaccano dalle pareti e si afflosciano all'interno della cisti (segno radiografico della falce d'aria intrapericistica); al contrario, se vi è comunicazione tra il pericistio e l'albero bronchiale, si ha la vomica idatidea ossia l'espettorazione del liquido idatideo salato e di frammenti biancastri, costituenti la membrana chitinoso (Fig. 65.7). Alla vomica idatidea può seguire la disseminazione broncogena del parassita o lo shock anafilattico dovuto alla sensibilizzazione dell'organismo nei confronti del parassita stesso. Segno di sensibilizzazione dell'organismo verso il parassita è una reazione orticarioide.

Alla rottura della cisti e al suo svuotamento nell'albero bronchiale segue la formazione di una cavità intrapolmonare con livello idroaereo, che può andare incontro a infezione con evoluzione in ascesso polmonare con conseguente febbre, tosse ed espettorazione purulenta.

### ***Diagnosi***

Alla radiografia del torace, la cisti idatidea chiusa si presenta come opacità rotondeggiante e a margini netti. Caratteristico è invece l'aspetto radiografico della cisti idatidea rotta: in caso di solo scollamento della membrana prolifera dal pericistio si presenta come un'opacità con una falce d'aria al suo interno; invece, in caso di svuotamento del contenuto cistico all'interno dell'albero bronchiale, si presenta come una cavità ripiena di aria e liquido, sul cui livello galleggia la membrana prolifera (segno del camalote). La TC del torace consente di ottenere maggiori dettagli relativi alle caratteristiche della cisti e ai suoi rapporti con i tessuti circostanti.

A completamento diagnostico utile è il reperto di ipereosinofilia e la positività all'introdermoreazione di Casoni all'inoculazione di liquido idatideo, volta a riconoscere l'esistenza di una condizione di ipersensibilità.

In caso di sospetto di cisti idatidea polmonare è da evitare la puntura diagnostica/evacuativa per possibile conseguente shock anafilattico.



## **Terapia**

La terapia della cisti idatidea polmonare è chirurgica e consiste nell'asportazione della cisti (cistectomia) che si ottiene incidendo il pericistio e determinando il "parto della cisti" avendo cura di asportarla integra. La resezione polmonare è riservata ai casi con ascessualizzazione del parenchima circostante riservando la resezione anatomica ai casi di compromissione del segmento e del lobo polmonare. La terapia farmacologica, a base di cicli ripetuti di un mese ciascuno di mebendazolo oppure flubendazolo, è attuata dopo l'asportazione chirurgica per prevenire le recidive. La prognosi in seguito all'asportazione chirurgica è buona (mortalità perioperatoria dell'1-2%).

## **Tubercolosi polmonare**

Se negli anni Sessanta, in seguito all'introduzione dei farmaci antitubercolari vi è stata un'importante riduzione nel numero di casi di tubercolosi polmonare e degli interventi chirurgici volti al trattamento delle sue complicanze, attualmente si registra un aumento dei casi di tubercolosi polmonare; questo è probabilmente dovuto all'incremento del numero degli anziani e dei flussi migratori dai Paesi del Terzo Mondo.

Sono di interesse chirurgico gli esiti della tubercolosi sul parenchima polmonare: la caverna tubercolare e il tubercoloma. La *caverna tubercolare* è una perdita di sostanza che si forma in seguito all'eliminazione per via bronchiale del materiale necrotico derivante dalla distruzione del parenchima polmonare. Essa è ben delimitata da parenchima polmonare sclerotico e, in presenza di più caverne tubercolari, possono confluire tra loro. Il *tubercoloma* è un'area di forma sferica di necrosi caseosa, di solito ben delimitata e a margini netti all'interno del parenchima polmonare sano. Esso può rimanere stabile nel tempo o regredire verso una cicatrizzazione oppure aumentare di nuovo di volume in seguito a riacutizzazione.

## **Terapia**

Com'è noto, la terapia della tubercolosi polmonare è medica e consiste nell'impiego associato di due o più farmaci con azione antimicobatterica (per es. streptomicina, isoniazide, pirazinamide, etambutolo e rifampicina). La completa guarigione è ottenuta in più del 95% dei casi; qualora ciò non avvenisse, è necessario prolungare la chemioterapia sino alla risoluzione del quadro infettivo. Tale terapia deve essere somministrata in ambiente ospedaliero in caso di paziente infettivo, ossia con espettorato o broncoaspirato positivi per ricerca del bacillo di Koch. Qualora si ottenga la negativizzazione della ricerca del bacillo di Koch su espettorato o su broncoaspirato, il paziente può proseguire la terapia presso il suo domicilio con monitoraggio ambulatoriale.

La terapia chirurgica trova indicazione solo in seconda istanza, ovvero in presenza della *caverna tubercolare* e del *tubercoloma*.



La terapia chirurgica, susseguendosi alla terapia anitimicobatterica, ha lo scopo di eliminare queste lesioni che non possono essere debellate con la sola terapia medica poiché non adeguatamente irrorate e che possono essere fonti di reinfezione.

Altre indicazioni alla terapia chirurgica sono: l'emottisi, la fistola bronco-pleurica, la stenosi bronchiale cicatriziale, il sospetto di neoplasia su lesione tubercolare, le bronchiectasie post-tubercolari sintomatiche e, più raramente, il fibrotorace in esiti di tubercolosi polmonare.

L'intervento chirurgico trova indicazione inoltre anche nei casi di infezione tubercolare resistente al trattamento medico; in tal caso, la chirurgia è considerata un ultimo tentativo per debellare il focolaio infettivo non altrimenti eliminabile.

La terapia chirurgica della tubercolosi polmonare prevede tre tipologie di intervento: la *collassoterapia*, la *toracoplastica* e la *resezione polmonare*.

■ **Collassoterapia:** oggi non più praticata, ha come obiettivo quello di ottenere il collasso del polmone interessato al fine di ottenere il collabimento delle lesioni cavitarie favorendone la cicatrizzazione (ideata da Forlanini che la propose nel 1882, si basava sulla creazione di uno pneumotorace artificiale introducendo aria nel cavo pleurico).

■ **Toracoplastica:** consente di ottenere il collasso e perciò la messa a riposo del polmone malato mediante l'abbattimento della parete toracica sul parenchima polmonare. A oggi sia lo pneumotorace terapeutico sia la toracoplastica sono stati abbandonati per l'alto rischio di complicanze come gli empiemi post-procedurali. La toracoplastica può trovare indicazione come terapia complementare alla resezione polmonare quando il polmone residuo, inespansibile, lascia un'ampia camera pleurica che può andare incontro a complicanze infettive.

■ **Resezione polmonare:** ha lo scopo di asportare la caverna o il tubercoloma risparmiando quanto più parenchima polmonare sano possibile. A seconda dell'estensione della lesione può essere praticata una resezione atipica o anatomica (lobectomia o pneumonectomia) in relazione all'entità della compromissione del parenchima polmonare.

## Ascesso polmonare

L'ascesso polmonare è una lesione parenchimale localizzata dovuta a suppurazione del parenchima polmonare con formazione di una cavità intraparenchimale contenente materiale purulento. Tale cavità può, soprattutto inizialmente, mantenersi isolata dalle vie aeree (ascesso chiuso) oppure può, erodendo le pareti bronchiali, entrare in comunicazione con esse, riversandovi parte del materiale in essa contenuto (ascesso aperto). In base alla risposta immunitaria del paziente e all'efficacia della terapia antibiotica eventualmente in corso, l'ascesso polmonare evolve o verso la guarigione con cicatrizzazione e obliterazione della sua cavità oppure verso la cronicizzazione, qualora persista il processo infettivo che lo ha determinato.

Dal punto di vista eziopatogenetico, l'ascesso polmonare può essere

classificato in *primitivo* o *secondario*. L'ascesso polmonare primitivo è raro ed è il risultato dell'evoluzione di un iniziale focolaio polmonitico per importante virulenza dell'agente microbico responsabile dell'infezione, associato solitamente a deficit immunitario del paziente (per es. anziani, diabetici, immunodepressi). Più comune è l'ascesso polmonare secondario, ossia non dovuto a forme suppurative che originano dal tessuto polmonare; le cause più comuni di ascesso polmonare secondario sono:

- la diffusione per via bronchiale di materiale infetto (proveniente da focolai suppurativi del naso e della gola);
- l'evoluzione di una polmonite *ab ingestis* (più frequente negli anziani, negli alcolisti, nei soggetti affetti da reflusso gastroesofageo o acalasia esofagea o tosse cronica);
- la diffusione per via linfatica di un processo infettivo in sede addominale (ascesso appendicolare o empiema della colecisti);
- la sovrainfezione, con conseguente colliquazione, di un'area polmonare infartuata oppure di un ematoma polmonare post-traumatico;
- l'inoculazione diretta di microbi in caso di traumi penetranti del torace;
- l'evoluzione in ascesso di una polmonite ostruttiva con collasso del parenchima a valle;
- il cancro ascesso.

Le specie batteriche responsabili dello sviluppo dell'ascesso polmonare sono diverse e variano a seconda dell'eziopatogenesi dell'ascesso stesso. I microbi più frequentemente isolati sono gli streptococchi, gli stafilococchi e gli pneumococchi; a questi seguono i batteri anaerobi, soprattutto in caso di ascesso da polmonite *ab ingestis* e, nei soggetti immunodepressi, lo *Pseudomonas* e la *Candida*.

### **Quadro clinico**

La sintomatologia dell'ascesso polmonare è caratterizzata da *febbre alta*, intermittente o remittente, e *dolore toracico*. Successivamente, soprattutto in caso di cronicizzazione dell'ascesso, si associano *astenia*, *anoressia* e *calo ponderale*. Nel caso in cui l'ascesso evolva da chiuso ad aperto (fistolizzandosi in un bronco) si ha la comparsa di *tosse con vomica* ed *emottisi*; invece, nel caso in cui la fistolizzazione avvenga nel cavo pleurico, si ha la comparsa del quadro clinico del pio-pneumotorace.

Complicanza temibile dell'ascesso è, oltre al pio-pneumotorace, l'ascesso cerebrale, dovuto a un embolo microbico che attraverso il circolo venoso polmonare raggiunge il cuore e da lì, attraverso il circolo sistemico, l'encefalo.

## Diagnosi

La diagnosi è guidata dall'anamnesi del paziente ed è clinico-radiologica. Alla *radiografia del torace* l'ascesso polmonare si presenta come un'opacità, generalmente rotondeggiante, a margini sfumati, contenente livello idroaereo qualora vi sia una comunicazione con le vie aeree. Alla *TC del torace* l'ascesso mantiene l'aspetto di un addensamento parenchimale scavato, costituito da una cavità centrale, nella quale è raccolto il materiale colliquato, circondata da parenchima non aerato (Fig. 65.8). Difficoltosa è la diagnosi differenziale clinico-radiologica con il cancro ascesso (che alla clinica si presenta con febbre meno elevata ed espettorato più scarso e alla TC del torace si presenta con pareti più spesse e irregolari) e con la cisti polmonare suppurata. Importanti per l'isolamento dei batteri coinvolti nel processo infettivo e per la scelta di una terapia antibiotica mirata sono l'esame colturale sull'espettorato e l'esame colturale sul broncoaspirato ottenuto durante la fibrobroncoscopia. Gli esami ematochimici rilevano leucocitosi, incremento della PCR e della VES e, in caso di ascesso cronicizzato, si possono osservare ipoalbuminemia, ipoproteinemia e anemia.

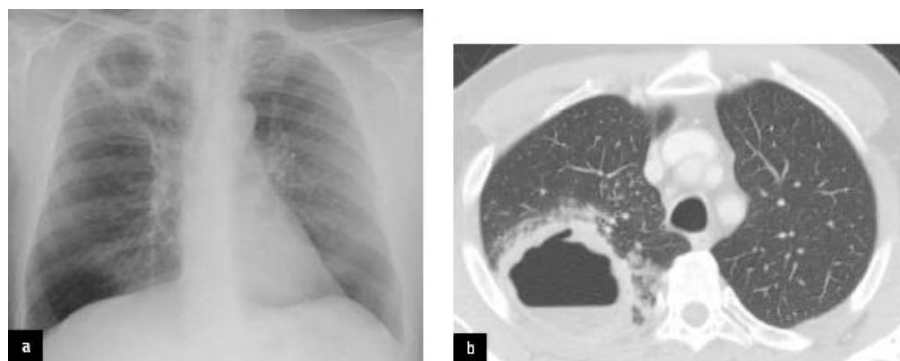


**Fig. 65.8.** Ascesso polmonare. (a) La radiografia del torace mostra a livello del campo polmonare superiore destro un'area iperdiafana a contorni ispessiti; (b) la TC torace conferma la presenza di lesione scavata a carico del lobo polmonare superiore destro contornata da parenchima non aerato e con livello idroaereo all'interno.

## Terapia

Il trattamento dell'ascesso polmonare in fase iniziale non cronicizzato prevede l'antibioticoterapia, meglio se modulata sugli esiti degli esami colturali con antibiogramma su espettorato e broncoaspirato. A ciò è necessario associare il drenaggio posturale (ponendo il paziente in una posizione tale da favorire l'evacuazione per gravità della cavità ascessuale attraverso le vie aeree), la fisioterapia respiratoria e un adeguato supporto nutrizionale. La *terapia chirurgica* trova indicazione in caso di ascesso cronicizzato, ossia non in grado di risolversi con la sola terapia medica, in caso di pio-pneumotorace e in caso di fistola bronco-

pleurica. In caso di ascesso cronicizzato vi è indicazione alla resezione del segmento o del lobo polmonare comprendente l'ascesso; poco praticato è il drenaggio transtoracico dell'ascesso mediante la pneumotomia. In caso di piod-pneumotorace è necessario procedere con intervento toracoscopico o toracotomico di toilette del cavo pleurico preceduto eventualmente da posizionamento di un drenaggio pleurico per l'evacuazione di aria e pus.

## Micosi polmonari a interesse chirurgico

Le vie aeree possono essere sede di infezioni da parte di miceti che, in condizioni di normalità, sono presenti al loro interno come saprofiti, ma che, in condizioni ambientali e immunitarie particolari, possono virulentare dando origine a un vero e proprio processo patologico. In quanto processi infettivi, le micosi polmonari necessitano di un trattamento antibiotico specifico e richiedono un intervento chirurgico unicamente quando vi è la necessità di eliminare le porzioni di parenchima polmonare con lesioni fungine irreversibili e/o con masse pseudo-tumorali di produzione micotica.

Le micosi polmonari sono rare e interessano generalmente pazienti immunodepressi (pazienti affetti da HIV, trapiantati, alcolisti, forti fumatori, diabetici). Le più comuni sono, in Europa, l'aspergillosi, l'attinomicosi, la nocardiosi, la criptococcosi, la candidosi, la mucormicosi e la sporotricosi, mentre nei Paesi extra-europei (Africa, Asia e America), la blastomicosi, la coccidiomicosi e l'istoplasmosi. In questo paragrafo tratteremo l'aspergillosi che, nonostante la sua rarità, è, tra tutte le infezioni micotiche polmonari, quella più frequentemente trattata in chirurgia toracica.

L'**aspergillosi** ha come agente eziologico l'*Aspergillus fumigatus*, un saprofita, le cui spore sono numerose nelle polveri, sulla frutta, sulla verdura e sulle graminacee. In caso di riduzione delle difese immunitarie, esso si può moltiplicare a livello delle vie aeree e in particolar modo all'interno di lesioni polmonari cavitarie già preesistenti (quali una caverna tubercolare, una cisti bronchiale, un ascesso, una bronchiectasia), dando origine a una massa grigiastra, di consistenza molle, ricca di ife fungine necrotiche, denominata *aspergilloma* o *micetoma*.

### Quadro clinico

I sintomi sono caratterizzati da tosse produttiva con escreato più o meno purulento (generalmente in caso di aspergillosi l'escreato è giallo-grigiastro e ricco di miceti), febbre, dolore toracico, astenia e, talora, emoftoe o emottisi in caso di erosione da parte delle pareti della cavità.

## **Diagnosi**

La diagnosi è clinica, radiologica e laboratoristica. Alla *radiografia del torace* e alla *TC del torace* l'aspergilloma si presenta come una radiopacità tondeggiante con una caratteristica falce d'aria a livello del suo contorno superiore (*segno di Dévé*) dovuta al mancato riempimento da parte del micete della cavità polmonare in cui si è sviluppato, con possibilità di spostamento di tale falce d'aria con il cambiamento della postura del paziente. Il segno di Dévé tuttavia non è sempre presente. L'esame colturale sull'espettorato è fondamentale per l'isolamento del micete. La diagnosi differenziale va posta con il cancro del polmone, il tubercoloma, la cisti suppurata e l'ascesso.

## **Terapia**

Il trattamento prevede la terapia antibiotica con somministrazione di amfotericina B nei casi accertati; la resezione chirurgica del parenchima polmonare contenente tale lesione è riservata ai casi in cui la diagnosi di aspergilloma necessita di approfondimento biotico (circa i 2/3 dei casi) o in caso di emottisi massiva o recidivante e nei casi di inefficacia della terapia medica.

## **Bronchiectasie**

Le bronchiectasie sono dilatazioni bronchiali anomali e permanenti dovute ad alterazioni delle componenti strutturali delle pareti bronchiali. Interessano generalmente le diramazioni bronchiali di II-III-IV ordine e condizionano, al loro livello, ristagno di secrezioni mucose che possono andare incontro a infezione comportando la comparsa di processi infettivi ricorrenti. Le bronchiectasie sono generalmente acquisite, anche se in alcuni casi bisogna supporre l'esistenza di un terreno costituzionale congenito favorente. A supporto di ciò vi è il fatto che, talora, esse si sviluppano non solo subito dopo la nascita ma anche in associazione a patologie congenite quali: il deficit di IgG, l'ipogammaglobulinemia primitiva, il deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina, la fibrosi cistica e la sindrome di Kartagener. In assenza di tale associazione, l'origine delle bronchiectasie può essere ricondotta a processi infiammatori cronici o ricorrenti delle vie aeree, all'ostruzione bronchiale dovuta a corpi estranei, a neoplasie o a stenosi cicatriziali e alla compressione estrinseca delle vie aeree come accade nel caso della sindrome adeno-bronchiale o in quella del lobo medio.

Esse possono colpire un territorio più o meno esteso del parenchima polmonare, interessano più comunemente i lobi polmonari inferiori (più frequentemente il sinistro), il lobo medio e la lingua; in un terzo dei casi la malattia è bilaterale.

### **Quadro clinico**

Possono decorrere silenti per anni. Invece, qualora sopravviene una complicanza infettiva, vi è la comparsa di tosse con espettorato mucopurulento, associato a febbre e, in taluni casi, a emoftoe. Questi fenomeni flogistici assumono il carattere di ricorrenti. Infine, nei casi più avanzati può comparire insufficienza respiratoria con dispnea, cianosi, ippocratismo digitale e astenia.

### **Diagnosi**

La diagnosi è anamnestico-clinica-radiologica. La *radiografia del torace* può mostrare i segni indiretti delle bronchiectasie quali livelli idroarei, aree iperdiafane, inspessimento “a binario” delle pareti bronchiali. La *TC del torace* consente di definirne la loro localizzazione ed estensione (Fig. 65.9). La fibrobroncoscopia consente, attraverso l'esame colturale sul broncoaspirato, di identificare i patogeni responsabili della complicanza infettiva, indirizzando così la terapia antibiotica.

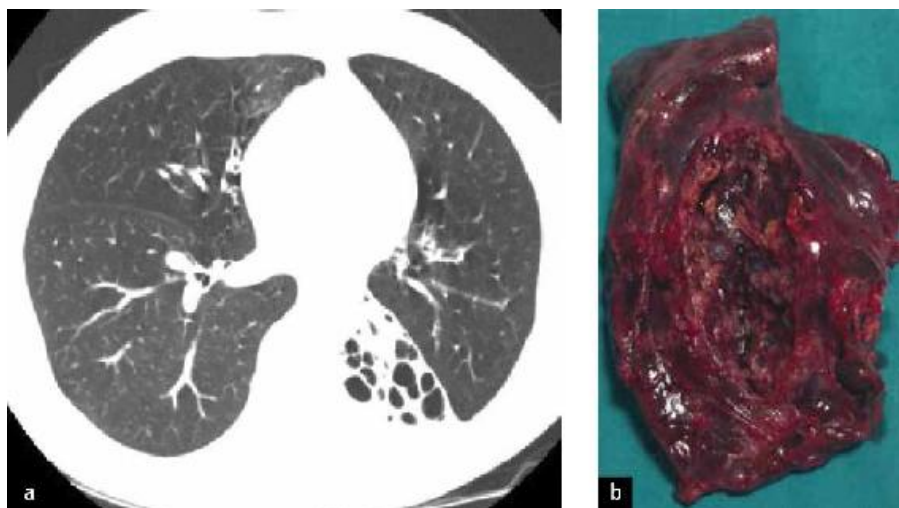


**Fig. 65.9.** Bronchiectasie. (a) TC torace che evidenzia la presenza di lesioni cistiche bronchiectasiche diffuse a tutto il lobo polmonare inferiore sinistro; (b) pezzo operatorio.

### **Terapia**

La terapia delle bronchiectasie è in prima istanza medica e prevede l'associazione alla terapia antibiotica mirata, del drenaggio posturale e della fisioterapia respiratoria. La terapia chirurgica consiste nella resezione del parenchima polmonare bronchiectasico ed è riservato unicamente a casi in cui le bronchiectasie comportano la comparsa di bronchiti ricorrenti, nei casi di fenomenologia clinica rilevante o emottisi recidivanti soprattutto se massive.

L'enfisema polmonare è un'alterazione del parenchima polmonare caratterizzata da aumento del contenuto aereo del polmone riconducibile alla dilatazione degli spazi aerei distali ai bronchioli terminali per distruzione irreversibile dei setti interalveolari. Tale fenomeno è dovuto all'associazione di fattori congeniti e acquisiti. I primi forniscono un substrato costituzionale caratterizzato da un deficit della componente elastica del parenchima polmonare, mentre i secondi contribuiscono all'indebolimento di tale componente e possono essere distinti in meccanici (iper-distensione delle vie aeree durante i frequenti e costanti colpi di tosse nel bronchitico cronico) e infiammatori (processi infettivi/infiammatori ricorrenti che comportano il sovertimento della componente elastica polmonare). Tra i fattori irritativi favorenti il primo è il fumo di tabacco, che gioca un ruolo importante sul potere di difesa del polmone.

L'enfisema polmonare può essere classificato topograficamente in:

- **centrolobulare:** dovuto alla distruzione dei bronchioli respiratori, risparmiando gli spazi respiratori più distali, localizzato generalmente ai lobi polmonari superiori e molto frequente nei forti fumatori;
- **panlobulare:** dovuto alla distruzione dei bronchioli respiratori e degli alveoli polmonari, distribuito uniformemente a livello del parenchima polmonare e associato al deficit congenito di  $\alpha_1$ -antitripsina;
- **parasettale:** dovuto alla distruzione degli alveoli polmonari, localizzato a livello sub-pleurico e caratterizzato dalla presenza di bolle aeree subpleuriche.

In tutti questi casi si ha una modificazione dell'aspetto macroscopico del parenchima polmonare che aumenta in volume, perde la propria elasticità e il proprio colorito roseo e presenta, a livello subpleurico, bolle enfisematose ossia spazi aerei di dimensioni superiori al centimetro a polmone ventilato, costituiti da pleura viscerale e tessuto connettivale residuo del parenchima polmonare distrutto. Tali bolle, qualora raggiungano dimensioni superiori agli 8-10 cm vengono definite bolle giganti.

L'enfisema polmonare comporta il progressivo interessamento di aree sempre più estese di parenchima polmonare con conseguente comparsa di insufficienza respiratoria (dovuta all'aumento dello spazio morto e alla diminuzione della superficie di scambio alveolo-capillare) e di cuore polmonare cronico con conseguente scompenso cardio-circolatorio (dovuto all'aumento delle pressioni polmonari per riduzione del letto vascolare che viene distrutto insieme ai setti

interalveolari). Tali conseguenze comportano a loro volta l'attivazione di meccanismi di compenso quali l'alcalosi metabolica come risposta all'acidosi respiratoria e la poliglobulia con aumento dell'emoglobina per migliorare l'ossigenazione tissutale.

### **Quadro clinico**

L'enfisema polmonare può decorrere silente, divenendo sintomatico solo qualora lo stato di sovvertimento del parenchima polmonare sia tale da determinare la comparsa di insufficienza respiratoria con dispnea inizialmente da sforzo e poi a riposo, cianosi, ippocratismo digitale. Qualora si abbia la rottura di una bolla subpleurica, può comparire il classico quadro clinico dello pneumotorace.

### **Diagnosi**

I pazienti enfisematosi si presentano generalmente magri, astenici e con torace a botte. Alla *radiografia del torace* si può osservare un'aumentata trasparenza della trama polmonare, l'ampliamento degli spazi intercostali, l'orizzontalizzazione delle coste, l'appiattimento delle cupole diaframmatiche, il sollevamento delle clavicole. Alla *TC del torace*, necessaria per la valutazione della localizzazione e della diffusione dell'enfisema stesso, si osserva una rarefazione del parenchima polmonare con presenza di aree bollose intraparenchimali o subpleuriche (Fig. 65.10). Le prove di funzionalità respiratoria (*pletismografia corporea*) mostrano un aumento del volume polmonare residuo con riduzione della capacità polmonare totale e aumentato rapporto di tali valori (indice di enfisema), riduzione del FEV1 e riduzione della diffusione del monossido di carbonio. Agli esami ematochimici si può osservare ipossiemia, ipercapnia, aumento compensatorio dei bicarbonati e dei globuli rossi.



**Fig. 65.10.** Bolla gigante. (a) Rx torace: reperto di ipodiafania (per assenza di trama broncovascolare) in campo polmonare superiore destro; (b) la TC torace conferma la presenza di una bolla gigante a carico del lobo polmonare superiore destro.



La terapia dell'enfisema polmonare è essenzialmente medico-riabilitativa e prevede la somministrazione di broncodilatatori, cortisonici (per il rallentamento del processo infiammatorio-distruttivo), antibiotici (se insorgono complicanze infettive) associati a ossigenoterapia (in caso di ipossiemia). A ciò si associa la fisioterapia respiratoria.

Nel trattamento dell'enfisema avanzato nei casi di scarsa efficacia della terapia medico-riabilitativa, trova indicazione una terapia chirurgica. L'intervento proposto è l'intervento di *"riduzione del volume polmonare"* che consiste nella resezione toracoscopica o toracotomica delle aree di parenchima polmonare enfisematose.

L'intervento chirurgico, resecando le aree di parenchima enfisematose (ovvero inefficaci al processo di scambi gassosi) ha lo scopo di correggere l'alterato rapporto ventilazione/perfusione dell'enfisema polmonare e trova indicazione nei casi di enfisema polmonare eterogeneo, in pazienti con funzionalità respiratoria particolarmente compromessa ma in buon *performace status*. Tuttavia si è osservato che, nonostante l'intervento di riduzione di volume polmonare comporti un miglioramento soggettivo e oggettivo della funzionalità respiratoria nell'immediato postoperatorio, tali risultati non si mantengono a lungo termine; inoltre, esso è gravato da una mortalità postoperatoria non trascurabile (circa il 16%). Di recente introduzione è l'*approccio broncoscopico*, meno invasivo, basato sullo stesso principio della riduzione chirurgica di volume. Esso consiste nel posizionamento in broncoscopia, nei bronchi segmentari afferenti al lobo da trattare, di *valvole a flusso aereo unidirezionale* (che permettono cioè ai gas contenuti nel parenchima di uscire all'esterno impedendo all'aria inspirata di entrare); questo determina il progressivo collasso del parenchima polmonare a valle delle valvole e la conseguente riduzione di volume parenchimale.

La terapia endoscopica trova indicazione in soggetti selezionati con enfisema polmonare eterogeneo e consente un miglioramento repentino della funzionalità respiratoria e della qualità di vita; sono tuttavia ancora in corso studi relativi ai risultati a lungo termine. Nei pazienti giovani, con enfisema polmonare grave, può esservi indicazione al trapianto polmonare.

La chirurgia trova indicazione nei quadri di enfisema a grosse bolle, localizzate in uno o più lobi e prevede la resezione della/e bolle stesse in toracoscopia. Altra indicazione chirurgica è la terapia delle complicanze dell'enfisema, quale lo pneumotorace, e che prevede un intervento di aerostasi (resezione del parenchima comprendente l'area enfisematosa). Solo in casi selezionati (pazienti non candidabili a intervento chirurgico) trova utilizzo la pleurodesi chimica (mediante instillazione di talco sterile nel cavo pleurico attraverso una toracostomia).

## Lettere suggerite

Gegia M, Kalandadze I, Kempker R et al. Adjunctive surgery improves treatment outcomes among patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Infect Dis* 2012;16:e391-e396.

Kempker RR, Vashakidze S, Solomon N et al. Surgical treatment of drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:157-66.

Liberator C, Shenoy K, Marchetti N et al. The role of lobe selection on FEV1 response in endobronchial valve therapy. *COPD* 2016;20:1-6.

Sciurba FC, Chandra D, Bon J. Bronchoscopic Lung Volume Reduction in COPD: Lessons in implementing clinically based precision medicine. *JAMA* 2016;315:139-41.

Weill D, Benden C, Corris PA et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 - An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1-15.

## Aorta

R. Chiesa, E.M. Marone, E. Rinaldi, G. Piffaretti, P. Castelli, M. Franchin

### Definizione

Si definisce aneurisma la dilatazione patologica permanente e irreversibile di un'arteria di entità pari o superiore al 50% del diametro trasversale normale del vaso o di un tratto di vaso adiacente non interessato da malattia.

In base alla sede coinvolta gli aneurismi aortici si distinguono in toracici, toraco-addominali e addominali. Gli aneurismi toracici (TAA) possono coinvolgere l'aorta ascendente, l'arco aortico o l'aorta toracica discendente. Gli aneurismi toraco-addominali (TAAA), invece, coinvolgono l'aorta toracica e addominale con estensione variabile ma con un costante interessamento dell'aorta allo iato diaframmatico. Gli aneurismi addominali (AAA), infine, coinvolgono l'aorta nel tratto compreso tra lo iato diaframmatico e la biforcazione aortica.

### Cenni storici

Le prime descrizioni di patologia aneurismatica si trovano nella medicina egizia, tramandate a noi grazie al papiro di Eber (1550 a.C.). Fu Antillo, chirurgo del III secolo d.C. a dare una prima descrizione morfologica ed eziologica della patologia aneurismatica e anche la prima proposta di terapia, che prevedeva la legatura a monte e a valle dell'aneurisma e il suo svuotamento. Dopo numerosi tentativi di trattamento fallimentari nel corso del XVII e XIX secolo, dobbiamo arrivare al 1900 per assistere a un vero e importante sviluppo nella terapia degli aneurismi. Molte furono le tecniche proposte, dalla legatura dell'aneurisma, all'introduzione di materiale metallico nella

sacca aneurismatica per indurne la trombosi, sino al bendaggio del vaso con l'intento di contenerne l'espansione (illustre vittima di tale metodica fu Albert Einstein). Nel 1951 Charles Dubost diede inizio all'era moderna nella terapia della patologia aneurismatica con la resezione della sacca e la sostituzione aortica con un omoinnesto di aorta toracica da cadavere (Dubost et al., 1952). Nel 1956 fu Oscar Creech a proporre la *graft inclusion* con l'utilizzo di materiale protesico, tecnica poi resa famosa da Michael E. DeBakey che nel 1958 riferiva i risultati dei primi 179 pazienti trattati per aneurisma dell'aorta toracica (DeBakey et al., 1958). Negli anni Settanta Stanley Crawford segnò un punto di svolta nella terapia chirurgica degli aneurismi toraco-addominali riferendo i risultati di 28 pazienti trattati con una tecnica che, seppur modificata, resta a tutt'oggi ancora impiegata, la *inclusion technique* (Crawford, 1974). Nel corso degli anni Ottanta, Juan Parodi e Nicholas Volodos diedero invece inizio a quello che sarebbe stato un ulteriore stravolgimento nella terapia delle lesioni aneurismatiche, la chirurgia endovascolare.

## Aneurismi toracici e toraco-addominali

R. Chiesa, E.M. Marone, E. Rinaldi

### Epidemiologia

La patologia aneurismatica è, tra le patologie di interesse chirurgico, quella più frequente a livello toracico. La diagnosi è spesso occasionale e la prevalenza degli aneurismi dell'aorta toracica e toraco-addominale è generalmente sottostimata. L'incidenza degli aneurismi toraco-addominali è aumentata nel corso degli ultimi decenni (Bickerstaff et al., 1982) e, a oggi, è riportato un tasso di incidenza negli Stati Uniti di 10,4 casi per 100.000 abitanti/anno (Clouse et al., 1998). La crescente prevalenza di tale patologia è stata attribuita a una serie di fattori tra cui l'invecchiamento della popolazione e il miglioramento delle metodiche di imaging associate a una maggiore consapevolezza della patologia (LaRoy et al., 1989).

### Eziopatogenesi

La formazione di aneurismi può essere conseguenza di processi degenerativi che coinvolgono le tonache del vaso, di un difetto congenito e/o genetico, di patologie infiammatorie (infettive e non) e può essere anche conseguenza di fattori meccanici e traumatici.

■ **Aneurismi degenerativi:** tra tutte le possibili cause, a oggi, i processi degenerativi svolgono il ruolo principale nella formazione di

aneurismi toracici e toraco-addominali e, tra questi, l'aterosclerosi è l'elemento degenerativo maggiormente diffuso. Gli aneurismi degenerativi associati ad aterosclerosi coinvolgono più frequentemente i tratti discendente e toraco-addominale dell'aorta ma possono estendersi all'arco. I fattori coinvolti nella patogenesi di questi aneurismi sono: una proteolisi abnorme, il rilascio di enzimi sierici elastolitici e difetti di collagene e dell'elastina. Numerose evidenze suggeriscono che la proteolisi abnorme sia causata da un'eccessiva degradazione della matrice extracellulare a opera di metallo-proteinasi iperespresse (MMP-2 e MMP-9). Questi elementi possono determinare un indebolimento della tonaca media e la formazione di aneurismi aterosclerotici. Un altro meccanismo di degenerazione della parete aortica che porta alla formazione di aneurismi è rappresentato, dal punto di vista anatomopatologico, dalla necrosi della tonaca media. La medionecrosi rappresenta la causa più frequente di formazioni di aneurismi dell'aorta toracica ascendente, ma è presente anche in un'ampia percentuale negli aneurismi dell'aorta toracica discendente e toraco-addominali. All'analisi istologica il quadro si presenta come una perdita di cellule muscolari lisce associata a una degenerazione delle fibre elastiche delle unità lamellari della tonaca media con l'accumulo di tessuto interstiziale, cellule infiammatorie e proteoglicani. Questa sostituzione delle componenti delle pareti del vaso ne determina una perdita di forza e di elasticità. La conseguente dilatazione del vaso e la formazione dell'aneurisma che ne risulta favoriscono a loro volta una sovrainposta evoluzione aterosclerotica della tonaca intima e un'ulteriore degenerazione della parete vasale. Le modificazioni istologiche più frequentemente implicate nel processo di invecchiamento dell'aorta includono la frammentazione dell'elastina, la fibrosi con l'aumento del collagene e la degenerazione della tonaca media. Anche se la degenerazione della media è considerata parte del processo di invecchiamento, essa è accelerata da condizioni cliniche come l'ipertensione arteriosa e l'aterosclerosi.

■ **Aneurismi su dissezione:** in ordine di incidenza, la seconda causa di formazione di aneurismi toracici e toraco-addominali è rappresentata dalle dissezioni aortiche. La dissezione consiste nella progressiva separazione degli strati concentrici che formano la parete del vaso. Generalmente ciò si verifica in seguito alla formazione di una soluzione di continuo della parete aortica (*tear*) che si viene a creare nella tonaca intima. Il sangue entra all'interno del *tear* e si fa strada determinando una progressiva separazione degli strati della tonaca media e provocando la formazione di un nuovo canale, il falso lume. La parete aortica più esterna, indebolita, è soggetta a una

progressiva dilatazione pseudoaneurismatica.

■ **Difetti congeniti/genetici:** altra causa di formazione di aneurismi è rappresentata dalle connettivopatie che sono malattie genetiche caratterizzate da difetti dei componenti della matrice extracellulare, come la fibrillina-1 (FBN1) nella sindrome di Marfan e il collagene nella sindrome di Ehlers-Danlos.

Tra tutte le connettivopatie, la sindrome di Marfan è la più diffusa. È una malattia autosomica dominante caratterizzata dalla mutazione del gene che codifica per la fibrillina che si trova sul braccio lungo del cromosoma 15. La fibrillina è una glicoproteina componente del tessuto elastico della tonaca media aortica e svolge un ruolo fondamentale nell'organizzazione e nell'orientamento dell'elastina durante lo sviluppo. La mutazione di questo gene determina un'alterazione multisistemica con frammentazione delle microfibrille di elastina presenti nei diversi tessuti o organi e rende ragione anche delle manifestazioni associate della sindrome di Marfan come la lassità dei legamenti e la lussazione del cristallino. A livello della parete aortica, la disorganizzazione e l'interruzione delle fibre elastiche determina un indebolimento con conseguente degenerazione aneurismatica. Inoltre, nei pazienti affetti da sindrome di Marfan, la parete aortica è particolarmente prona alla dissezione, che risulta essere la causa più frequente di formazione di aneurismi toracici e toraco-addominali in questi pazienti.

■ **Aneurismi micotici:** gli aneurismi possono essere causati da microrganismi, generalmente cocchi, trasportati dal flusso ematico lungo i *vasa vasorum*. Nel 1885 Osler introdusse il termine “micotico” per definire l'aneurisma che si forma su base infettiva, per medionecrosi settica. Dal punto di vista morfologico, gli aneurismi micotici possono essere fusiformi o più tipicamente sacciformi con uno stretto colletto. Con l'avvento e lo sviluppo della terapia antibiotica, l'incidenza di questi aneurismi si è ridotta drasticamente. Un tempo la sifilide era la principale causa di sviluppo di aneurismi dell'aorta toracica ascendente (aneurismi luetici); oggi è estremamente rara grazie a una tempestiva terapia antibiotica nella fase primaria della malattia.

■ **Aneurismi infiammatori:** gli aneurismi possono essere caratterizzati da un diffuso ispessimento di parete associato a una reazione fibro-avventiziale che si estende dalla tonaca avventizia della parete aneurismatica sino al retroperitoneo, visibile macroscopicamente. Questa tipologia prende il nome di “aneurisma infiammatorio” e può essere presente nel 3-10% dei casi. Istologicamente sono caratterizzati da estese cicatrici nella tonaca

avventizia e infiltrazioni linfoplasmocitarie, in genere in assenza di ulteriori modificazioni della tonaca media. La patogenesi degli aneurismi infiammatori rimane ad oggi argomento di discussione; molti autori ipotizzano comunque che la presenza di un aneurisma sia l'elemento predisponente al quale segue una risposta infiammatoria esuberante in alcuni individui predisposti.

■ **Aortiti:** si tratta di un gruppo di patologie che possono determinare una reazione infiammatoria della parete aortica. Tra le aortiti più diffuse troviamo l'aortite giganto-cellulare (o arterite di Horton), che colpisce in genere persone anziane e arterie di medio calibro, ma può determinare un interessamento dell'aorta e dei suoi rami in circa il 15% dei casi. L'arterite di Takayasu, che colpisce in genere giovani donne a livello dell'arco aortico e dei rami prossimali dei tronchi sovraortici, determina una flogosi dei vasi che esita in stenocclusioni, anche se sono stati descritti casi di dilatazione aneurismatica.

■ **Aneurismi post-traumatici:** generalmente coinvolgono il primo tratto dell'aorta toracica discendente a valle dell'istmo e dell'inserzione del ligamento arterioso. Il trauma, generalmente da decelerazione, determina tipicamente una lacerazione intimo-mediale a tutto spessore. La capacità della tonaca più esterna della parete aortica, l'avventizia, di sostenere sollecitazioni meccaniche dopo la lacerazione dell'intima e della media è alla base del conseguente sviluppo di pseudoaneurismi post-traumatici. Oltre all'avventizia, l'organizzazione di ematomi periaortici e la pleura parietale giocano un ruolo fondamentale nel supporto all'aorta indebolita dal trauma limitando l'emorragia e permettendo il processo di cronicizzazione. Spesso gli pseudoaneurismi post-traumatici vengono diagnosticati a distanza di tempo dall'evento, o casualmente o per la progressiva espansione e compressione delle strutture vicine con conseguente comparsa di sintomatologia relativa alla struttura compressa.

## Storia naturale

Sebbene i processi alla base della patologia aneurismatica possano differire tra di loro, il risultato finale è lo stesso: la storia naturale degli aneurismi prevede la loro progressiva dilatazione fino alla rottura.

Sono disponibili in letteratura solo pochi studi riguardanti la storia naturale degli aneurismi dell'aorta toracica e toraco-addominale limitati a pazienti non sottoposti a intervento per la presenza di gravi comorbidità o per rifiuto al trattamento.

I principali fattori di rischio implicati nella rottura degli aneurismi

dell'aorta toracici e toraco-addominali sono:

- diametro dell'aneurisma;
- tasso di crescita annuo;
- presenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO);
- fumo di sigaretta;
- età;
- presenza di dolore;
- insufficienza renale cronica (IRC);
- eziologia dissecante.

Studi recenti hanno dimostrato un tasso di crescita per i TAA e TAAA di circa 0,19 cm/anno. Nel caso in cui invece l'aneurisma si sviluppi in seguito a una dissezione, l'aorta cresce più rapidamente, sino a circa 0,28 cm/anno.

La crescita di un aneurisma è dipendente inoltre dalle dimensioni dell'aneurisma stesso come descritto dalla legge di Laplace per cui maggiore è il diametro e maggiore sarà il tasso di crescita.

Gli eventi avversi si sviluppano in genere quando il diametro aortico trasverso raggiunge i 6 cm; a questo livello, i tassi riportati di dissezione e rottura raggiungono il 4% per anno mentre la mortalità raggiunge il 12% anche se non esclusivamente associata alla patologia aortica. Oltre i 6 cm, l'incidenza combinata di dissezione, rottura e morte raggiunge un tasso di 16% per anno (Fig. 66.1).

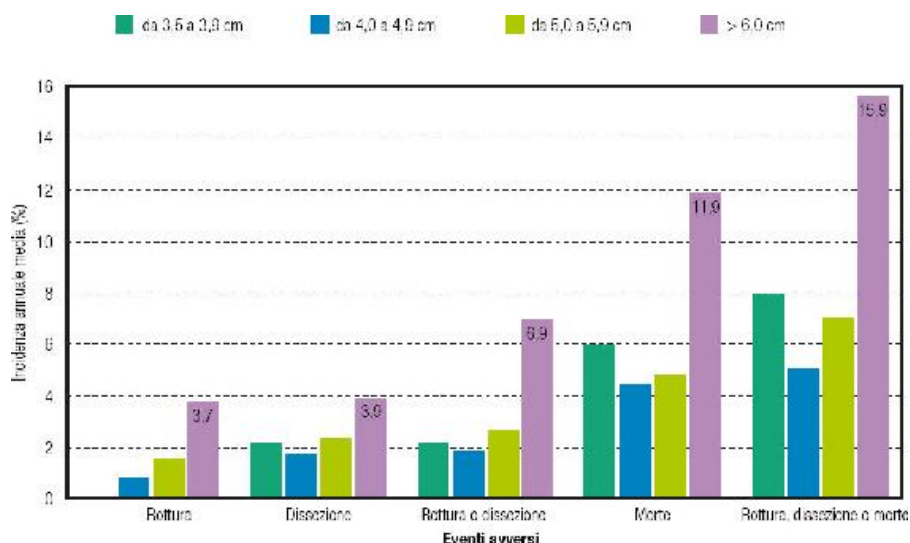


**Fig. 66.1.** Il grafico mostra il tasso di incidenza di eventi avversi in funzione del diametro dell'aneurisma.

## Quadro clinico

Gli aneurismi toracici e toraco-addominali tendono nella maggior



parte dei casi a rimanere asintomatici per lunghi periodi di tempo. Tuttavia possono dare luogo a una varietà di sintomi prima che avvenga la rottura con il conseguente decesso. Il sintomo di presentazione più comune può essere il dolore, localizzato al torace, all'addome, al fianco o posteriormente; a determinare il dolore sono la compressione sulle strutture adiacenti o la rottura tamponata. La compressione della trachea o del bronco possono provocare dispnea, tosse o polmonite nel distretto a valle dell'ostruzione. La trazione esercitata sul nervo vago e sul nervo laringeo ricorrente di sinistra a opera di un aneurisma dell'arco aortico o dell'aorta toracica discendente prossimale (tipo A-C) può provocare la paralisi della corda vocale omolaterale con conseguente disfonia. L'erosione del parenchima polmonare o delle vie aeree può determinare emottisi. Allo stesso modo, una compressione sull'esofago può determinare disfagia, mentre una sua erosione causerà ematemesi. L'erosione del duodeno può dare luogo a un sanguinamento gastrointestinale intermittente o a un'emorragia massiva. La compressione del fegato o della vena porta può dare luogo a ittero. L'aneurisma può determinare un'erosione dei corpi vertebrali causando dolore persistente al rachide e in taluni casi anche deficit neurologici. Inoltre, sintomi neurologici quali la paraplegia, la paraparesi, o entrambe, possono essere l'esito della trombosi di arterie intercostali. Infine, gli aneurismi dell'aorta toracica e toraco-addominale, come gli aneurismi in altre sedi, possono dare luogo a fenomeni embolici che possono condurre a ischemia viscerale, renale o degli arti inferiori.

## **Classificazione**

Gli aneurismi in genere possono essere classificati in base alla morfologia, alla localizzazione e all'eziologia.

La classificazione morfologica descrive due grandi categorie:

- aneurismi fusiformi, in cui l'intera circonferenza aortica è interessata dal processo dilatativo;
- aneurismi sacciformi, in cui solo una parte della parete risulta interessata da un cedimento strutturale localizzato, una dilatazione eccentrica, più rari rispetto ai primi.

La classificazione topografica degli aneurismi dipende dal segmento vascolare che interessano.

Gli aneurismi dell'aorta toracica possono interessare l'aorta toracica ascendente con eventuale coinvolgimento della valvola aortica, l'arco aortico o più frequentemente l'aorta toracica discendente.

L'arco aortico veniva classicamente suddiviso in una porzione prossimale (il segmento da cui origina l'arteria anonima) e una distale (il segmento da cui originano l'arteria carotide comune sinistra e

l'arteria succlavia sinistra). Tuttavia, con lo sviluppo delle tecniche di trattamento endovascolare, la classificazione precedente dell'arco aortico è risultata obsoleta e non idonea alla pianificazione di tali procedure. Per tale ragione l'arco aortico è stato nuovamente suddiviso, secondo la classificazione proposta da Ishimaru, in diverse porzioni dette “zone di atterraggio prossimale” (Proximal Landing Zone, PLZ). Questa classificazione fa riferimento a quelli che sono considerati i più frequenti segmenti di atterraggio prossimale durante un'esclusione endovascolare (Mitchell et al., 2002).

L'arco viene quindi suddiviso in (Fig. 66.2):

- zona 0: PLZ in aorta ascendente con copertura di tutti i tronchi sovraortici;
- zona 1: PLZ tra arteria carotide comune sinistra e arteria anonima con copertura di arteria succlavia sinistra e arteria carotide comune sinistra;
- zona 2: PLZ tra arteria succlavia sinistra e arteria carotide comune sinistra con copertura della sola arteria succlavia sinistra.

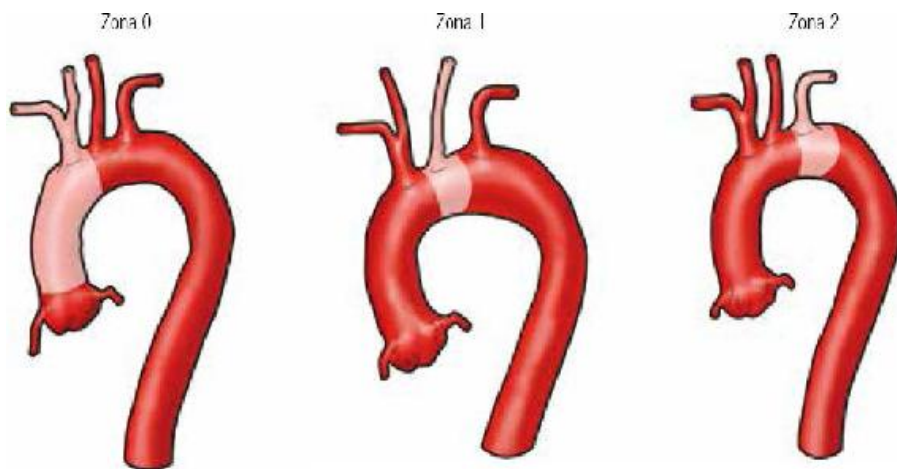


**Fig. 66.2.** Classificazione degli aneurismi dell'arco aortico secondo Ishimaru.

Gli aneurismi dell'aorta toracica discendente sono classificati in base al rischio di sviluppo di ischemia midollare postoperatoria e si dividono in tre gruppi (Estrera et al., 2005) (Fig. 66.3):

- tipo A: dall'arteria succlavia sinistra sino al tratto medio toracico (VI spazio intercostale);
- tipo B: dal tratto medio toracico sino al diaframma;
- tipo C: dall'arteria succlavia sinistra sino al diaframma.

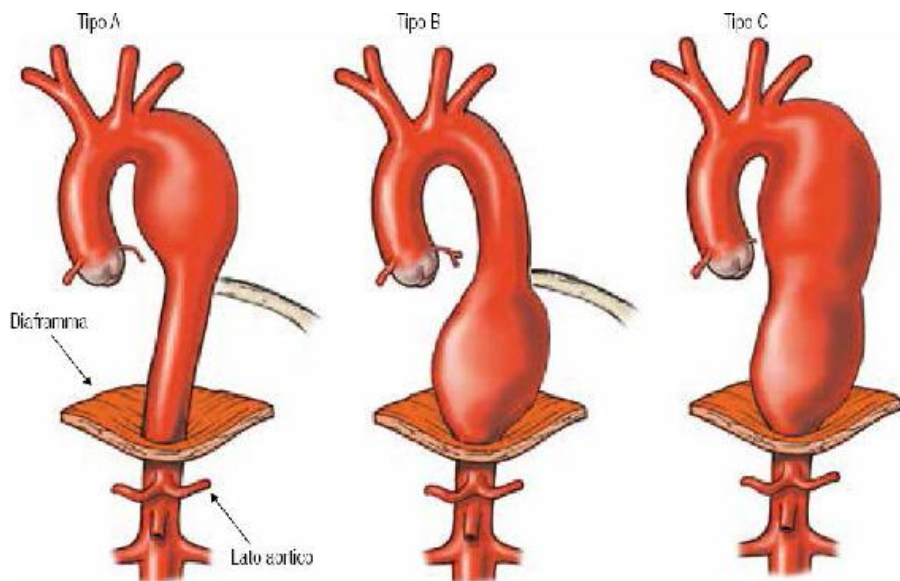


**Fig. 66.3.** Classificazione degli aneurismi toracici secondo Estrera.

Gli aneurismi toraco-addominali coinvolgono con estensione variabile l'aorta toracica discendente e l'aorta addominale. La loro classificazione, importante ai fini della terapia, si deve a Crawford che ne descrisse quattro diversi tipi (Crawford et al., 1986):

- tipo I: dall'arteria succlavia sinistra sino all'aorta soprarenale;
- tipo II: dall'arteria succlavia sinistra sino all'aorta sottorenale;
- tipo III: dall'aorta medio-toracica (VI spazio intercostale) sino all'aorta sottorenale;
- tipo IV: dallo iato diaframmatico sino all'aorta sottorenale.

Successivamente, Safi descrisse un ulteriore tipo di presentazione (Safi et al., 1999):

- tipo V: dall'aorta medio-toracica (VI spazio intercostale) sino all'aorta soprarenale (Fig. 66.4).

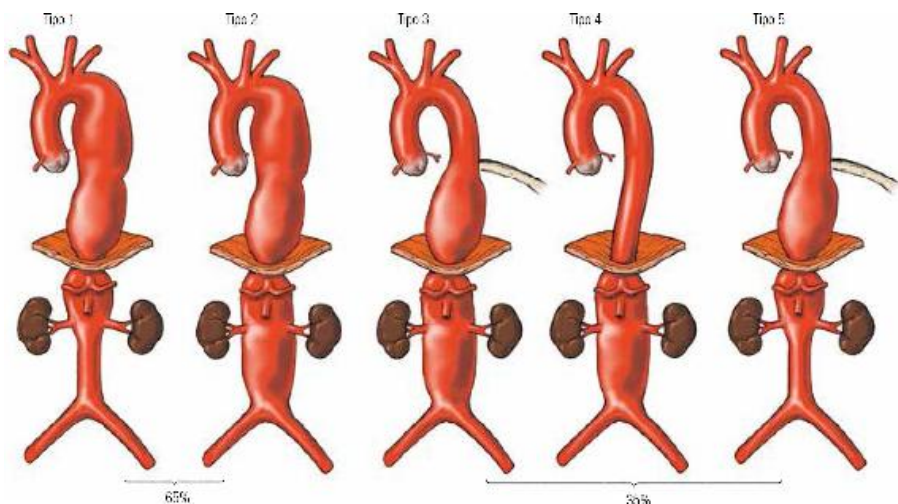


**Fig. 66.4.** Classificazione degli aneurismi toraco-addominali secondo Crawford modificata secondo Safi.

In ultimo, la classificazione eziologica divide gli aneurismi per la causa che ne ha determinato la formazione (Kouchoukos et al., 1997). Possono quindi essere conseguenti a:

- processi degenerativi;
- dissezione aortica;
- disordini del connettivo;
- patologie infiammatorie (infettive e non infettive);
- trauma.

## Diagnosi

La diagnostica strumentale svolge un ruolo fondamentale nella diagnosi, nella gestione e nel trattamento dei pazienti affetti da aneurismi toracici e toraco-addominali ed è volta alla valutazione della sede e dell'estensione della patologia e allo studio degli organi interessati in modo da poter pianificare adeguatamente la terapia con un calcolo preciso del rischio operatorio. Le metodiche più utilizzate nello studio degli aneurismi che coinvolgono l'aorta toraco-addominale sono la radiografia di torace e addome (Rx), la tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (RM), l'angiografia, l'eco-color-Doppler (ECD) e l'ecocardiogramma transesofageo (TEE).

■ **Rx:** i segni di TAA alla radiografia del torace e di TAAA alla radiografia del torace e dell'addome sono generalmente non specifici ma questi esami risultano alterati nella maggioranza dei pazienti affetti da questa patologia. I segni che si possono riconoscere sono in genere le dilatazioni aortiche, l'allargamento del mediastino e la

dislocazione delle calcificazioni aortiche.

■ **ECD:** metodica ampiamente utilizzata nello studio degli aneurismi dell'aorta addominale; può svolgere un ruolo iniziale, generalmente quale primo riscontro, negli aneurismi toraco-addominali, ma risulta non sufficiente nello studio di questa patologia se non associata a una diagnostica di II livello.

■ **Angiografia:** per molti anni considerata il gold standard nell'imaging dell'aorta toracica oggi ha perso il suo primato per la sua invasività e le informazioni diagnostiche limitate che offre. A oggi il cateterismo dell'aorta toraco-addominale viene riservato esclusivamente all'approccio terapeutico endovascolare in quanto il ruolo diagnostico viene svolto da metodiche non invasive.

■ **TEE:** caratterizzata da elevate sensibilità e specificità, è una delle metodiche più utilizzate nella diagnosi e nella terapia delle dissezioni aortiche. Decorrendo l'esofago parallelamente all'aorta all'interno del torace permette un ottimo punto di visualizzazione sia dell'aorta ascendente sia della discendente. Svolge un ruolo di fondamentale importanza anche durante la terapia chirurgica della patologia toraco-addominale andando a fornire informazioni sulla funzione globale cardiaca e in particolare del ventricolo sinistro durante gli interventi nel tentativo di minimizzare le complicanze cardiologiche.

■ **RM:** la risonanza magnetica permette un'adeguata visualizzazione dei vasi e degli organi anche fornendo informazioni sul flusso arterioso e venoso. Lo studio dei vasi viene effettuato utilizzando il gadolinio quale mezzo di contrasto. Un continuo miglioramento tecnologico ne ha fatto a oggi la metodica di scelta per lo studio della parete aortica, nello studio del trombo e negli studi di flussimetria all'interno dei vasi arteriosi (Krinsky et al., 1997), tuttavia il suo uso resta ancora limitato a causa della scarsa diffusione delle apparecchiature. Le controindicazioni alla sua esecuzione sono la claustrofobia severa e la presenza di corpi metallici impiantati (pacemaker, defibrillatori). Inoltre, la risonanza magnetica necessita di lunghi tempi di esecuzione che ne limitano l'utilizzo soprattutto in urgenza (Fig. 66.5).



**Fig. 66.5.** Angio-RM di un TAAA. Scansioni assiali (a,b,c), sagittali (d) e coronali (e) di un voluminoso aneurisma dell'aorta toraco-addominale del tipo II secondo Crawford.

■ **TC:** oggi la metodica più diffusa nello studio dell'aorta toracica e toraco-addominale si contende con l'angio-RM il primato di gold standard nello studio di questo distretto. La TC per i distretti arteriosi viene effettuata con l'utilizzo di mezzo di contrasto iodato e prende il nome di angio-TC. Questa metodica consente una valutazione estremamente accurata dell'aorta, dell'aneurisma e di tutti gli organi interessati (Rousseau et al., 2009). Il continuo ridursi dei tempi di acquisizione e la migliore risoluzione temporale hanno permesso numerosi vantaggi di impiego della TC in ambito vascolare; oggi è infatti possibile sincronizzare l'esame con il ciclo cardiaco. Le immagini sincronizzate con l'ECG sono particolarmente utili per lo studio del cuore e delle coronarie, ma offrono numerosi vantaggi anche nello studio dell'aorta permettendo una distinzione tra sistole e diastole (Chiesa et al., 2011). Esistono numerosi software dedicati che permettono di rielaborare le immagini ottenute dalla TC modificando i diversi parametri in modo da ottenere ancora ulteriori informazioni dall'esame effettuato. Questi software permettono ricostruzioni multiplanari e tridimensionali delle immagini e misurazioni dei diversi segmenti aortici, aspetti necessari e fondamentali nella pianificazione di un trattamento endovascolare (Melissano et al., 2009) ([Fig.66.6](#)).



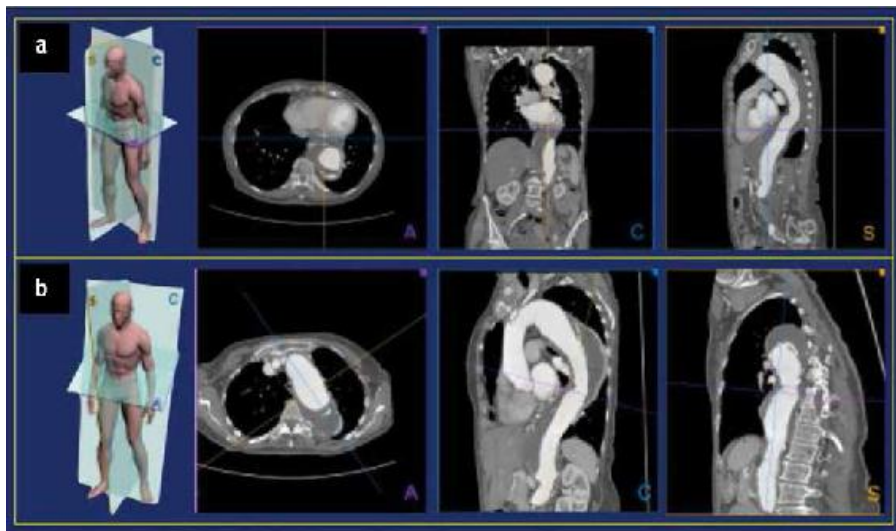


**Fig. 66.6.** Angio-TC di un TAAA. Grazie a numerosi software dedicati è possibile riformattare le immagini TC e passare da una visione classica a piani ortogonali tra loro (a) a una visione personalizzata (b) in cui si può analizzare l'aorta in tutto il suo decorso seguendo le tortuosità del vaso e individuando così le principali caratteristiche della patologia. A: piano assiale; C: piano coronale; S: piano sagittale.

## Terapia

Nei pazienti asintomatici, la decisione di proporre una terapia chirurgica è basata principalmente sul diametro dell'aneurisma. Per prevenire la rottura dell'aorta, l'intervento in elezione è raccomandato quando il diametro dell'aneurisma supera i 6 cm o quando la velocità di crescita è maggiore di 1 cm all'anno. Diversamente, i pazienti affetti da connettivopatie come la sindrome di Marfan vengono indirizzati all'intervento per diametri e tassi di crescita minori a causa del maggiore rischio di rottura associato a queste patologie (Hiratzka et al., 2010).

La terapia medica consiste nello stretto monitoraggio dei valori pressori associato all'astensione dal fumo e a controlli periodici con le tecniche di imaging ed è indicata per pazienti asintomatici con aneurismi che non raggiungono i criteri dimensionali descritti. I pazienti sintomatici, invece, sono soggetti a un maggior rischio di rottura e necessitano quindi di un approccio più aggressivo nel percorso diagnostico e terapeutico con trattamento urgente anche quando i valori soglia non sono raggiunti. L'insorgenza di dolore in pazienti precedentemente asintomatici e portatori di un aneurisma è un evento preoccupante e spesso sintomo di espansione, fissurazione e rottura imminente.

### Terapia chirurgica

La terapia chirurgica degli aneurismi dell'aorta toracica e toraco-addominale consiste nella sostituzione protesica del tratto di aorta aneurismatica con la preservazione dei principali rami aortici, in particolar modo per i TAAA.

Il paziente viene posizionato sul fianco destro con le spalle ruotate di 60° circa e il bacino ruotato di circa 30°, la posizione viene mantenuta da un cuscino a depressione (*beanbag*). Il campo operatorio comprende tutto l'emitorace sinistro, l'addome e gli inguini nel caso dei TAAA (Chiesa et al., 2012) (Fig. 66.7).



**Fig. 66.7.** Posizionamento e preparazione del campo operatorio per un paziente con aneurisma toraco-addominale. La linea di incisione inizia a livello dell'angolo inferiore della scapola sinistra e si estende sino all'ombelico con un'incisione pararettale.

Nei pazienti affetti da TAAA di tipo I, II e III, preoperatoriamente viene posizionata una derivazione spinale esterna (DSE) a livello L2-L3 per il drenaggio del liquor cefalo-rachidiano (CerebroSpinal Fluid Drainage, CSFD). Questa permette di misurare la pressione liquorale e di drenare il liquor riducendo il rischio di danno ischemico sul midollo spinale durante l'intervento e nell'immediato postoperatorio. Il drenaggio liquorale viene effettuato routinariamente a meno che non sussistano controindicazioni al suo impiego; non viene invece utilizzato in genere nei pazienti con TAAA di tipo IV perché in questo caso il rischio di danno midollare è inferiore (Fig. 66.8).

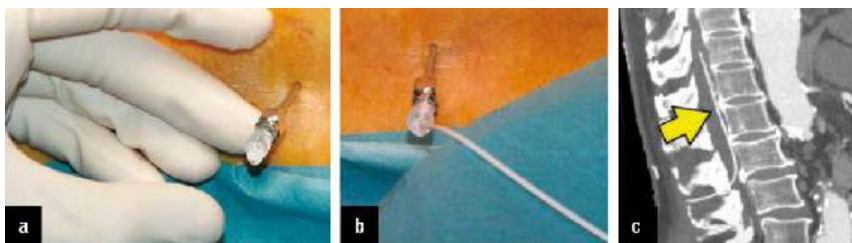


**Fig. 66.8.** Drenaggio del liquor cefalo-rachidiano. (a) L'ago viene inserito tra L2 e L3 sino a ottenere la fuoriuscita di liquor; (b) viene posizionato un catetere deputato al drenaggio controllato del liquor; (c) immagine TC di un corretto posizionamento del catetere di drenaggio liquorale.

Per i TAAA l'incisione inizia a livello dell'angolo inferiore della scapola sinistra e si estende in basso con un approccio pararettale sino all'ombelico; per i TAA l'incisione si ferma invece alla sola parte toracica risparmiando quella addominale. L'incisione toracica viene eseguita normalmente tra il IV spazio intercostale per gli aneurismi che coinvolgono l'aorta toracica più prossimale (I e II tipo) e il VII spazio intercostale per quelli che invece interessano l'aorta toracica più distale (IV tipo). La fase di isolamento è facilitata dall'esclusione del polmone sinistro che avviene grazie all'utilizzo di un tubo endotracheale bi-lume (Robertshaw) per la ventilazione



monopolmonare; il corretto posizionamento del tubo viene verificato con l'utilizzo di un fibroscopio. La ventilazione monopolmonare viene quindi mantenuta durante il periodo di sostituzione dell'aorta toracica. Nelle manovre di isolamento dell'aorta toracica si deve avere cura di non lesionare l'esofago che contrae stretto rapporto con l'aorta toracica, per tale ragione può essere inserita una sonda orogastrica di grosso calibro per facilitarne il riconoscimento. Il diaframma viene inciso con una frenotomia circonferenziale avendo cura di preservare il centro frenico, questo determina una riduzione del tasso di insufficienza respiratoria nel periodo postoperatorio (Engle et al., 1999) (Fig. 66.9).

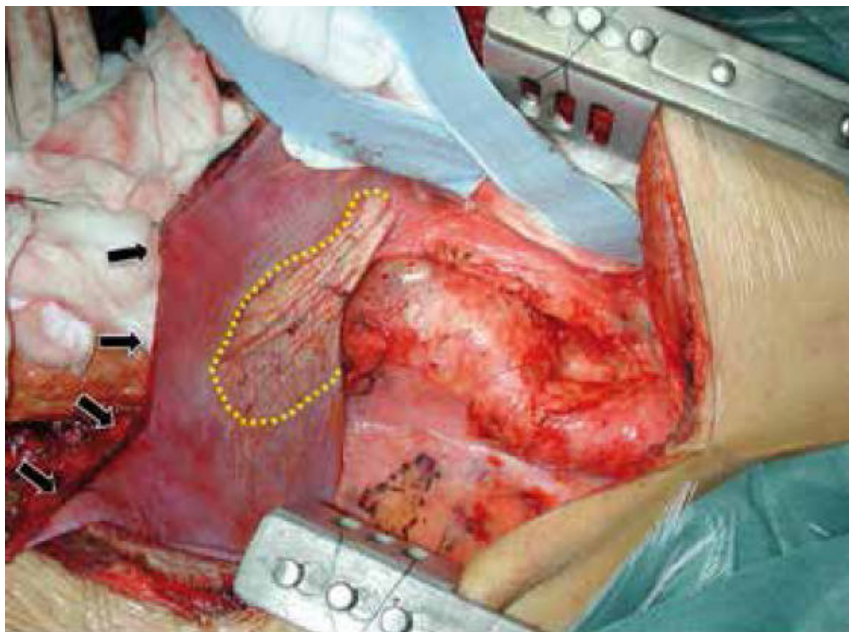


**Fig. 66.9.** Frenotomia circonferenziale: l'incisione del diaframma per preparare l'aorta toraco-addominale (frecce nere) prevede il risparmio del centro frenico (linea tratteggiata).

L'aorta addominale viene preparata scollando la doccia parieto-colica sinistra e ruotando medialmente i visceri, ottenendo così un accesso all'aorta addominale dallo iato diaframmatico alla biforcazione iliaca. La sostituzione dell'aorta toracica e toraco-addominale prevede in genere l'utilizzo di un'assistenza circolatoria sinistra con perfusione dei visceri in modo da ridurre la durata dell'ischemia d'organo e prevenire le morbidità associate.

L'assistenza circolatoria sinistra (Left Heart ByPass, LHBP) prevede un sito di cannulazione prossimale, generalmente la vena polmonare superiore sinistra (in alternativa, l'atrio sinistro e l'aorta toracica discendente) e un sito di cannulazione distale, generalmente l'arteria femorale comune sinistra preparata chirurgicamente (o aorta addominale sottorenale). Il circuito viene completato da una pompa centrifuga e da una linea arteriosa sulla quale vengono montati ulteriori cateteri per la perfusione dei visceri.

L'assistenza circolatoria sinistra, oltre a ridurre i tempi di ischemia d'organo svolge anche un ruolo protettivo a livello cardiaco andando a ridurre il precarico e, di conseguenza, lo sforzo cardiaco durante il clampaggio (Civilini et al., 2010) (Fig

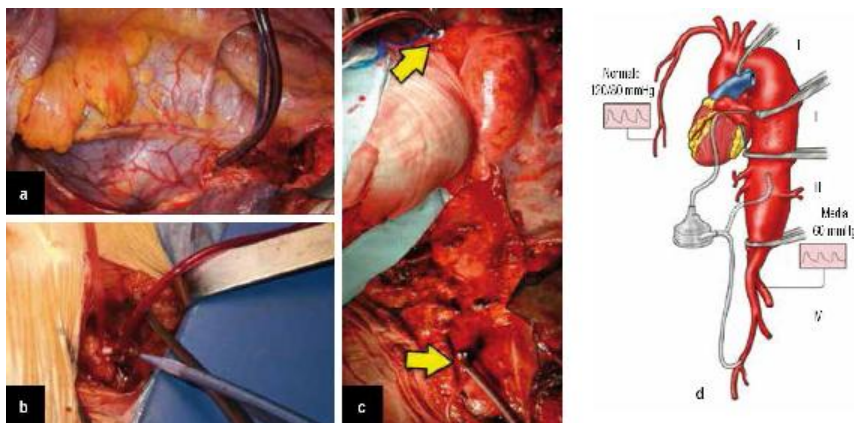


**Fig. 66.10.** Assistenza circolatoria sinistra. (a) La cannula viene posizionata in vena polmonare superiore sinistra per l'aspirazione di sangue ossigenato; (b) la cannula di perfusione viene inserita in arteria femorale comune sinistra preparata mediante un'incisione all'inguine; (c) esposizione chirurgica di un TAAA di II tipo secondo Crawford. In questo caso, la cannula di aspirazione è stata posizionata a livello dell'aorta toracica prossimale e la cannula di perfusione a livello dell'aorta addominale sottorenale; (d) schema del funzionamento del LHB.

Per la sostituzione dell'aorta vengono effettuati clampaggi sequenziali a partire dal tratto prossimale dell'aneurisma, per i TAAA di tipo I e II può rendersi necessario anche un clampaggio prossimale a livello dell'arco tra l'origine della carotide comune sinistra e l'origine dell'arteria succlavia sinistra. Il colletto aortico prossimale viene sezionato trasversalmente in modo da ridurre possibili danni all'esofago e si confeziona l'anastomosi prossimale con una protesi retta in Dacron che viene suturata con un filo in polipropilene 2/0 o 3/0 e rinforzata con pledget in teflon (Fig. 66.11).

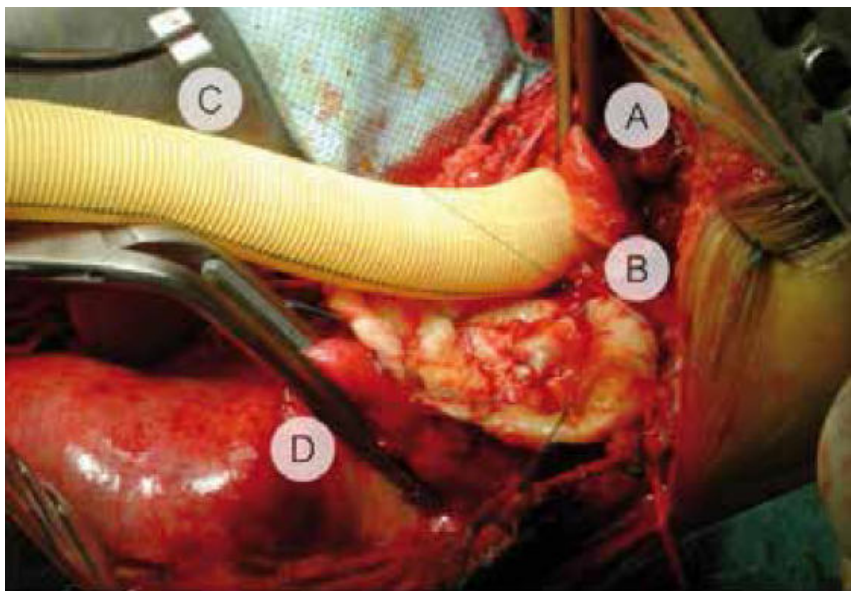


**Fig. 66.11.** Confezionamento dell'anastomosi prossimale. (A) clampaggio dell'aorta toracica prossimale; (B) confezionamento dell'anastomosi prossimale; (C) pladget in teflon per rinforzare la sutura; (D) clampaggio distale.

Completata la sutura, il clamp viene quindi spostato caudalmente e si estende l'aortotomia progressivamente sino al diaframma andando a cercare coppie di arterie intercostali beanti, nonostante la degenerazione della parete arteriosa, in modo da poterle reimpiantare sul graft. In generale, le arterie intercostali che originano tra T7 e L2 vengono reimpiantate sul graft utilizzando il patch aortico, una pastiglia di tessuto arterioso recisa in modo da contenere al suo interno l'origine dei vasi intercostali.

Successivamente si sposta il clamp caudalmente a livello dell'aorta addominale sottorenale e si estende longitudinalmente l'aortotomia identificando l'origine dei vasi viscerali e renali. In questa fase, i vasi viscerali vengono perfusi con una perfusione ematica isoterma grazie a cateteri che provengono dal LHBP; le arterie renali invece vengono perfuse con soluzioni fredde atte a preservare la funzione renale (Ringer o Custodiol a 4 °C) (Tshomba et al., 2014) ([Fig. 66.12](#)).

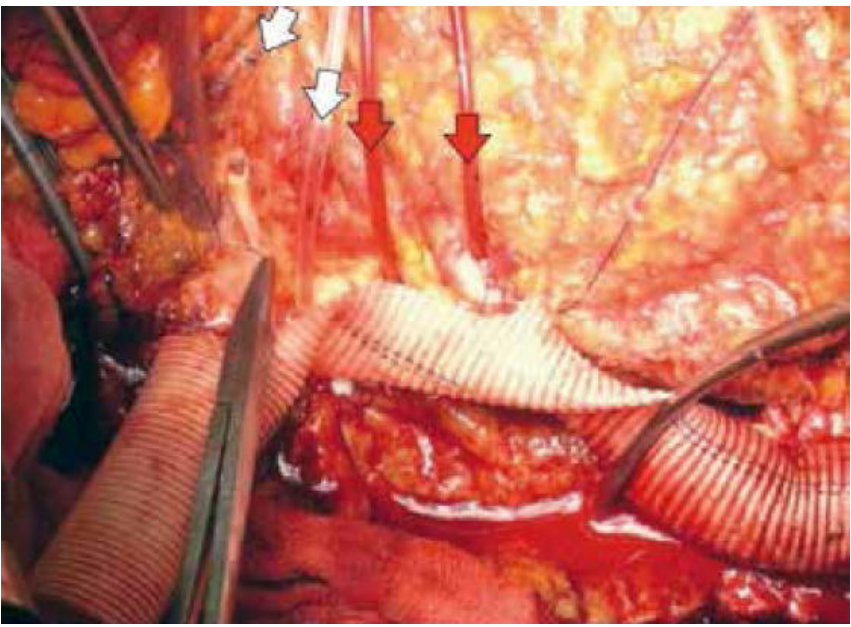


**Fig. 66.12.** Confezionamento del patch di Carrel. Gli osti dei vasi renali perfusi dalle cannule di perfusione renale (frecce bianche) e gli osti dei vasi viscerali perfusi con perfusioni ematiche (frecce rosse) vengono inclusi nel graft.

I vasi viscerali e le arterie renali vengono quindi reimpiantati sulla protesi aortica mediante una pastiglia di tessuto aortico che includa l'origine dei vasi che prende il nome di patch di Carrel ([Fig. 66.8](#)). Questa può contenere l'origine di tripode celiaco, arteria mesenterica superiore e arterie renali; nel caso in cui l'arteria renale sinistra origini distalmente agli altri vasi, come spesso accade, evitando di confezionare un patch eccessivamente grande con tessuto aortico malacico che può degenerare nel tempo, si preferisce reimpiantare separatamente l'arteria renale sinistra con un bypass singolo riducendo le dimensioni del patch ([Fig. 66.13](#)).



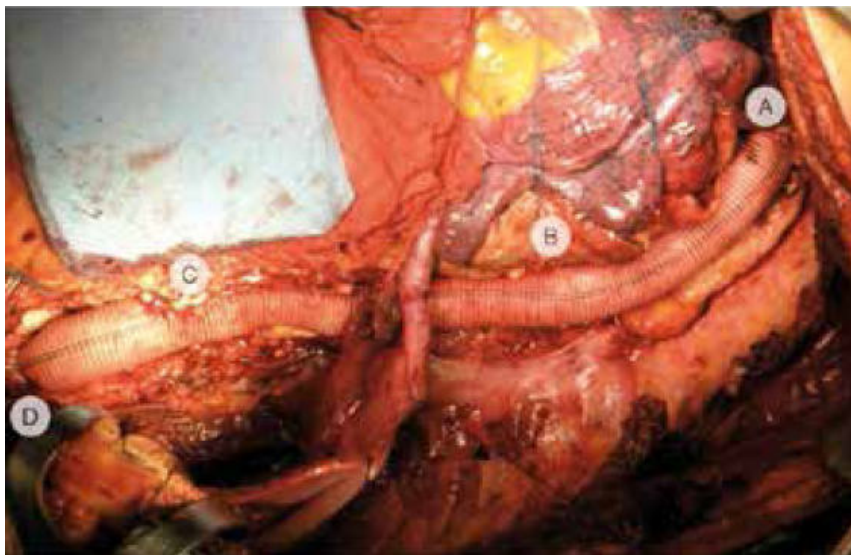


**Fig. 66.13.** Ricostruzione finale. A: anastomosi prossimale; B: patch per le arterie intercostali; C: patch di Carrel; D: anastomosi distale.

Per lo stesso motivo, nei pazienti affetti da connettivopatie, si cerca di lasciare meno tessuto aortico possibile utilizzando protesi con le branche premontate per i singoli vasi (Fig. 66.14).

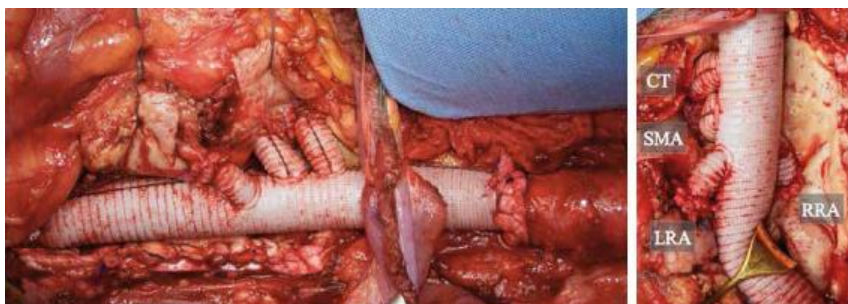


**Fig. 66.14.** Ricostruzione finale con protesi con branche. Le singole branche vengono anastomizzate ai vasi arteriosi, tripode celiaco (CT), arteria mesenterica superiore (SMA) e le arterie renali sinistra (LRA) e destra (RRA).

Durante questa fase la presenza di eventuali stenosi all'origine dei vasi viscerali può essere corretta mediante endoarterectomia, posizionamento di uno stent a cielo aperto o con l'utilizzo di protesi con stent premontati.

Infine si effettua l'anastomosi distale a livelli diversi a seconda dell'estensione dell'aneurisma.

### ***Trattamento endovascolare***

In seguito ai primi trattamenti endovascolari dell'aorta toracica avvenuti alla fine degli anni Ottanta si è assistito a un progressivo e radicale cambiamento. Potendo evitare la toracotomia e il clampaggio aortico, manovre gravate da un alto tasso di

morbilità e mortalità, il trattamento endovascolare dell'aorta toracica è caratterizzato da una minore invasività. Numerosi studi e trial hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia del trattamento endovascolare nella terapia degli aneurismi toracici con minor tasso di complicanze e di invasività rispetto all'approccio chirurgico. Per questo motivo, da circa 10 anni, l'approccio endovascolare ha superato la terapia chirurgica per l'aorta toracica diventando il trattamento di scelta e limitando l'approccio chirurgico a casi inadeguati al trattamento endovascolare. Dal punto di vista tecnico, l'endoprotesi inserita deve avere un solido aggancio prossimale e distale all'aneurisma in modo da poterlo escludere dalla circolazione. Per l'aorta toracica vengono generalmente inserite una o più endoprotesi rette a seconda dell'estensione dell'aneurisma (Fig. 66.15).



**Fig. 66.15.** Ricostruzione 3D di TC postoperatoria in seguito a esclusione endovascolare di aneurisma dell'aorta toracica discendente. L'endoprotesi è posizionata correttamente con completa esclusione dell'aneurisma toracico che appare trombizzato.

Il trattamento endovascolare dei TAAA, invece, rappresenta ancora oggi una delle sfide più complesse per il chirurgo vascolare data l'estensione della patologia con il coinvolgimento dei diversi distretti arteriosi. La percentuale di mortalità dopo terapia chirurgica tradizionale è relativamente alta con tassi che variano dal 5 al 12% nei centri ad altissimo volume per questa patologia; anche le possibili complicanze postoperatorie, quali l'insufficienza respiratoria e renale, la paraplegia e l'infarto del miocardio, sono riportate in percentuali significative. La chirurgia endovascolare dei TAAA si sta sviluppando per cercare di ridurre queste complicanze riducendo l'invasività dell'approccio. Questa terapia prevede l'utilizzo di endoprotesi che possano permettere una vascolarizzazione delle principali branche arteriose (vasi viscerali e renali) o attraverso delle branche premontate sul graft (*endoprotesi branched* o *ramificate*) o attraverso buchi nell'endoprotesi (*fenestrate*). Dal primo caso trattato nel 2001 sono comparse numerose casistiche sino a farne a oggi la terapia di scelta in alcuni centri. La complessità dell'intervento e la possibilità di sviluppare complicanze dipendono dall'estensione della patologia (Marzelle et al., 2015). Le tecniche endovascolari risultano meno invasive, riducendo il tasso di complicanze cardiologiche e respiratorie permettendo così il trattamento anche di pazienti che non potrebbero affrontare la terapia chirurgica standard per elevato rischio chirurgico (Guillou et al., 2012). La terapia chirurgica rimane comunque ancora oggi il trattamento di scelta (gold standard) nella patologia toraco-addominale riservando il trattamento endovascolare mediante endoprotesi ramificate e fenestrate a un numero di casi ristretti. A oggi, inoltre, una serie di caratteristiche anatomiche può limitare l'impiego del trattamento endovascolare riducendone il campo di utilizzo alla non totalità dei malati (Fig. 66.16).

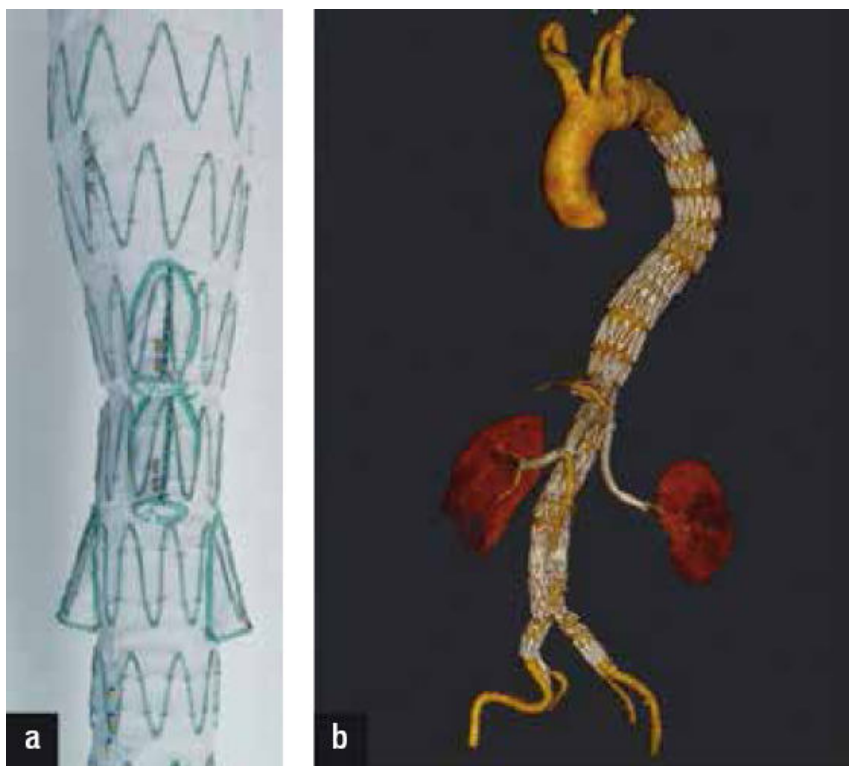


**Fig. 66.16.** (a) Esempio di endoprotesi branched; (b) ricostruzione 3D di un

impianto endovascolare per TAAA di II tipo secondo Crawford.

Dal punto di vista tecnico la conformazione delle endoprotesi ramificate o fenestrate viene strutturata in modo da poter mantenere la pervietà dei rami collaterali e dei distretti a valle. Queste endoprotesi sono costituite da un corpo principale che si aggancia all'interno dell'aorta e da fori o canali precostituiti su cui si rilasciano delle endoprotesi di piccolo calibro per la vascolarizzazione dei vasi collaterali, escludendo così la dilatazione aneurismatica dal flusso.

Nella maggioranza dei casi, data l'estrema variabilità interpersonale e lo stravolgimento dell'anatomia degli osti arteriosi causato dalla dilatazione aneurismatica, è necessario far preparare queste protesi su misura per il singolo paziente basandosi sulle informazioni che otteniamo grazie all'imaging preoperatorio.

Per l'approccio endovascolare è in genere necessario utilizzare ambedue le arterie femorali per l'accesso al sistema arterioso e una o due arterie brachiali a seconda della complessità del caso.

Nonostante i risultati a distanza di questa metodica siano ancora scarsi in letteratura per quanto riguarda il distretto toraco-addominale, i dati in termini di complicanze immediate sembrano incoraggianti e stanno rendendo il trattamento endovascolare sempre più diffuso a livello mondiale.

### ***Trattamento ibrido***

Nell'ambito della ricerca di soluzioni meno invasive nell'approccio terapeutico agli aneurismi dell'aorta toraco-addominale, nell'era in cui la terapia endovascolare si stava sviluppando ma si era ancora lontani dalle moderne opzioni endovascolari oggi disponibili, si è sviluppato il trattamento ibrido in cui si combinano terapia chirurgica ed endovascolare.

In questo tipo di procedura si effettua una rivascolarizzazione chirurgica retrograda dei vasi viscerali mediante bypass a origine dall'aorta addominale sottorenale o dalle arterie iliache in modo da escludere un aneurisma che coinvolga l'origine dei vasi viscerali potendo coprire anche l'origine naturale di questi mediante una o più endoprotesi rette (Chiesa et al., 2012).

In questo tipo di approccio la fase chirurgica è limitata a un accesso laparotomico con approccio transperitoneale o retroperitoneale all'aorta addominale per la rivascolarizzazione retrograda dei vasi viscerali, evitando così al paziente la toracotomia, la ventilazione monopolmonare e un clampaggio aortico sopraceliaco. Questa ridotta invasività negli anni passati ha fatto sì che l'approccio ibrido fosse utilizzato come alternativa all'approccio chirurgico nei pazienti considerati *unfit* per l'intervento classico. Tuttavia, anche se in maniera ridotta, questo tipo di approccio risulta essere invasivo e gravato da tassi di mortalità e morbidità significativi (Tshomba et al., 2012) (Fig. 66.17).





**Fig. 66.17.** (a) Voluminoso TAAA sottoposto a trattamento ibrido con rivascularizzazione retrograda dei vasi viscerali; (b) successiva esclusione del TAAA mediante tre endoprotesi.

Il continuo miglioramento delle tecniche e dei materiali impiegati nella chirurgia open e lo straordinario progresso fatto nel campo dell'endovascolare hanno fatto sì che attualmente il trattamento ibrido trovi sempre minor spazio di impiego e venga utilizzato solo per casi limite non approcciabili con le altre due metodiche.

## Gestione postoperatoria

Il monitoraggio del paziente nel postoperatorio prevede uno stretto controllo della pressione arteriosa, del volume ematico e di liquidi e un'ottimizzazione dell'ossigenazione.

La pressione arteriosa media viene mantenuta intorno ai 90 mmHg evitando forti sbalzi pressori: ipotensioni marcate possono determinare complicanze ischemiche midollari subentranti, mentre forti picchi ipertensivi possono causare sanguinamenti dalle anastomosi.

La pressione liquorale viene mantenuta normalmente al di sotto 15 mmH<sub>2</sub>O effettuando un monitoraggio continuo dell'obiettività neurologica del paziente. Se neurologicamente asintomatico, il drenaggio liquorale viene rimosso normalmente in terza giornata postoperatoria.

La funzionalità renale deve essere monitorata tramite il controllo della

diuresi e i valori ematici della creatinina.

I pazienti sottoposti a terapia chirurgica sono inoltre a rischio di sviluppare insufficienza respiratoria per cui devono essere sottoposti a fisioterapia respiratoria nel periodo pre- e postoperatorio e beneficiano della ventilazione non invasiva.

In tutti i pazienti è necessario monitorare e correggere tutte le alterazioni che possono subentrare, come per esempio un'eventuale anemizzazione o un sovraccarico emodinamico.

È infine opportuno cercare di rimuovere al più presto tutte le possibili fonti di infezione (drenaggi, cateteri venosi centrali, catetere vescicale) e per lo stesso motivo effettuare un'adeguata copertura antibiotica.

## **Follow-up**

La gestione a lungo termine di questi pazienti prevede un attento follow-up per evidenziare tutte le possibili complicanze che possono subentrare. Il follow-up per i pazienti chirurgici prevede lo studio dell'aorta addominale mediante eco-color-Doppler e dell'aorta toracica mediante TC a cadenza annuale. I pazienti sottoposti a trattamento endovascolare necessitano invece di un controllo mediante angio-TC toraco-addominale a cadenza annuale.

## **Aneurismi dell'aorta addominale**

G. Piffaretti, P. Castelli

### **Definizione**

Il termine aneurisma deriva dal greco ανηρυσμοζ (dilatazione). Per aneurisma si intende la dilatazione patologica, localizzata, progressiva di un segmento arterioso di almeno 50% in più rispetto a un tratto adiacente di vaso normale (Fig. 66.18).



**Fig. 66.18.** Angio-TC con ricostruzione 3D volume rendering. (a) Aorta non patologica; (b) aneurisma (frecche) sottorenale.

Quindi non tutte le dilatazioni arteriose devono considerarsi aneurisma: ectasia definisce lo stadio intermedio della dilatazione quando questa è inferiore al 50%; arteriomegalia (o “mega-aorta”) viene definita la dilatazione > 50% diffusa e continua di plurimi segmenti arteriosi, mentre aneurismatici (o “malattia multilivello”) si riferisce alla presenza di un coinvolgimento multidistrettuale della malattia aneurismatica o la presenza di degenerazioni aneurismatiche in un quadro di arteriomegalia.

## Cenni storici

La conoscenza della patologia aneurismatica è nota sin dall'antichità (papiro di Ebers, 1500 a.C.), così come i fondamenti tecnici del trattamento (legatura e asportazione della sacca aneurismatica) indicati da Antyllus nel II secolo d.C. rimasero le basi della correzione chirurgica degli aneurismi fino al 1700 (Tab. 66.1). Sebbene fu Vesalio a descrivere per primo (1543) un aneurisma dell'aorta addominale, la definizione di aneurisma si deve a Fernel (*“un aneurisma è la dilatazione di un'arteria piena di spiritus”*, 1554).

**Tab. 66.1.** Date fondamentali della terapia della patologia aneurismatica.

**1806** neurismorrafia  
**1810** craniectomia addominale  
**1811** craniectomia in urgenza  
**1855** craniectomia toraco-addominale

## Classificazione

I criteri di classificazione degli aneurismi sono quattro:

- istopatologico;
- morfologico;
- topografico;
- eziologico.

Dal punto di vista istopatologico, lo sviluppo di un aneurisma è determinato dal sovvertimento strutturale nell'architettura della parete arteriosa; le alterazioni istopatologiche coinvolgono invariabilmente tutte e tre le tonache della parete la cui continuità anatomica, tuttavia, è preservata. Questa peculiarità istologica permette di differenziare l'aneurisma vero dallo pseudoaneurisma (o falso aneurisma): in quest'ultimo, esiste una discontinuazione anatomica delle tonache per cui la dilatazione pseudoaneurismatica altro non è che un ematoma extravascolare contenuto localmente da tessuto connettivo reattivo all'ematoma perivasale.

La morfologia degli aneurismi può essere:

- fusiforme;
- sacciforme.

Da un punto di vista morfologico l'aneurisma sacciforme (o sacculare) si sviluppa a spese di una parte limitata di circonferenza del vaso espandendosi in senso concentrico o eccentrico; al contrario, la dilatazione aneurismatica fusiforme coinvolge l'intero diametro del vaso e si estende lungo il suo asse longitudinale ([Fig. 66.19](#)).

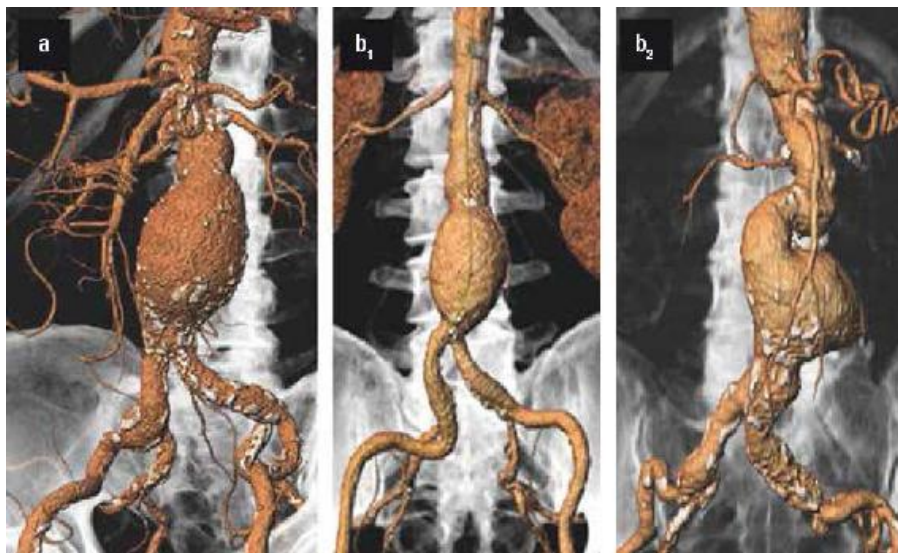


**Fig. 66.19.** Angio-TC con ricostruzione 3D volume rendering. (a) Aneurisma fusiforme; (b<sub>1</sub>) aneurisma sacciforme concentrico e (b<sub>2</sub>) eccentrico.

La localizzazione degli aneurismi può essere:

- centrale (del tronco aortico);
- viscerale (delle arterie splanchniche e renali);
- periferica (delle arterie cervicali e degli arti).

Nonostante la degenerazione aneurismatica possa interessare ciascun vaso del sistema arterioso, circa l'80% degli aneurismi interessa il segmento sottorenale dell'aorta addominale. A questo livello, un ulteriore criterio distintivo si basa sulla sede di iniziale sviluppo prossimale della dilatazione aneurismatica ("colletto prossimale") e sulla sua estensione rispetto ai vasi renali e splanchnici. Definiamo *sottorenale* l'aneurisma che origina e si estende al di sotto dell'emergenza delle arterie renali, *juxtarenale* l'aneurisma caratterizzato da un colletto prossimale  $< 5$  mm dall'emergenza delle arterie renali, *pararenale* quello che coinvolge nella sua origine e sviluppo almeno una delle arterie renali, *sovrenale* quando l'estensione si protende a coinvolgere i vasi del circolo celiaco-mesenterico (Fig. 66.20).

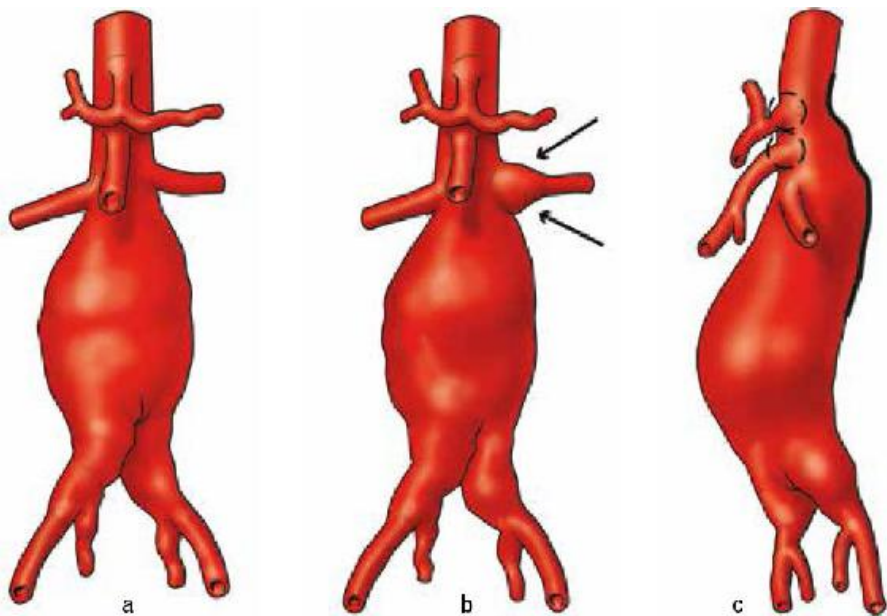


**Fig. 66.20.** Classificazione topografica e per estensione degli aneurismi dell'aorta addominale: estensione iuxtarenale (a), pararenale (b) con coinvolgimento dell'arteria renale sinistra (freccie), e sovrenale (c) con interessamento degli ostii dell'arteria mesenterica superiore e del tripode celiaco (cerchi). (Da: Ayari et al. Juxtarenal aneurysm. Comparative study with infrarenal abdominal aortic aneurysm and proposition of a new classification. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;22(2):169-74, modificata.)

Questi ultimi criteri anatomici regolano la strategia e il tipo di ricostruzione chirurgica dell'aneurisma.

Non infrequentemente, la patologia aneurismatica si presenta multilivello; in quasi il 40% dei casi, l'aneurisma addominale coinvolge la biforcazione ("carrefour") aorto-bisiliaca oppure si estende a coinvolgere uno o entrambi gli assi iliaci (iliaca comune e ipogastrica più frequentemente); nel 12% dei casi si associano ad aneurismi dell'aorta toracica. Tra gli aneurismi periferici le sedi che più frequentemente si associano all'aneurisma dell'aorta addominale sono quelli poplitei e quelli femorali (circa il 15% dei pazienti affetti da aneurisma dell'aorta addominale), mentre è più raro l'interessamento simultaneo dei vasi renali e/o viscerali.

Sul piano eziopatogenetico, prima ancora di essere definito aterosclerotico l'aneurisma va considerato l'esito di un processo degenerativo della parete, in cui fattori di diversa natura (genetici e biochimici, anatomici, ambientali e comportamentali) si associano all'aterogenesi, favorendo la progressiva distruzione della matrice extracellulare e la conseguente dilatazione della parete aortica. Oltre il 90% degli aneurismi aortici è di tipo degenerativo multifattoriale

**Tab. 66.2.** Fattori di rischio per la formazione dell'aneurisma.**Fattori di rischio primari**

- Età
- Fumo
- Sesso maschile
- Familiarità

**Fattori di rischio secondari**

- Ipertensione arteriosa
- Dislipidemia

**Meccanismi patogenetici**

- Proteolisi della parete aortica da parte delle metalloproteasi di parete
- Infiammazione a livello della parete aortica
- Stress ossidativi di parete

La riduzione dell'elastina e quella dei *vasa vasorum* sono considerati tra i principali fattori che sottendono la *formazione* dell'aneurisma. La quantità di elastina si riduce progressivamente dalla parete aortica toracica a quella addominale, soprattutto in sede sottorenale, mentre il numero dei *vasa vasorum* nella parete aortica è inferiore rispetto a quello che dovrebbe essere presente nella parete di un vaso di tali dimensioni. Tra gli altri fattori patogenetici è stata anche ipotizzata la presenza di una componente flogistica: è stata evidenziata nella parete dell'aneurisma una IgG specificamente diretta contro una microfibrilla del collagene (AAAP-40), la cui sequenza aminoacidica è curiosamente analoga ad antigeni del *Treponema pallidum* e del citomegalovirus. Non può nemmeno essere trascurata la predisposizione genetica. Il gene *DRB1* è stato identificato come possibile responsabile della tendenza alla familiarità degli aneurismi soprattutto dell'aorta addominale: tale gene è stato trovato nel cariotipo del 75-100% dei pazienti operati per aneurisma dell'aorta addominale e nei loro parenti, e si ipotizza inoltre che sia coinvolto nella genesi degli aneurismi infiammatori. In ultimo, ma non meno importante, esistono fattori anatomici ed emodinamici che possono dare spiegazione della maggior tendenza degli aneurismi a svilupparsi in sede sottorenale. L'aorta soprarenale è un segmento fisso mentre quello sottorenale è abbastanza mobile: infatti, l'aorta sottorenale ha davanti a sé soltanto il foglietto peritoneale posteriore ed è compresa fra due punti fissi rappresentati dalle arterie renali e dall'origine delle arterie iliache comuni. La biforcazione produce delle onde di riflessione che aumentano la spinta eccentrica sulla parete aortica, e poiché l'area di sezione trasversale dell'aorta decresce dall'origine al "carrefour", esse riducono la compliance del tratto distale dell'aorta addominale e favoriscono l'aumento della curvatura in senso postero-anteriore. La progressiva



*espansione* dell'aneurisma è determinata dalle sollecitazioni meccaniche applicate alla parete arteriosa dalla pressione intravasale, che la legge di **Laplace** lega in modo direttamente proporzionale al raggio dell'arteria: infatti per valori di pressione uguali, maggiore è il raggio del vaso e maggiore è la tensione applicata sulla sua parete. Le dilatazioni aneurismatiche che si sviluppano distalmente a lesioni steno-ostruttive di un segmento arterioso rispondono invece alla legge di **Bernoulli**. Le importanti sollecitazioni pressorie e le caratteristiche strutturali della parete aortica possono determinare il cedimento della tonaca media e la sua *rottura*, evento terminale e drammatico della storia evolutiva dell'aneurisma. Le ricerche in campo istologico hanno portato a ritenere che i possibili meccanismi responsabili di tale cedimento siano l'alterazione delle fibre collagene contenute nelle diverse tonache parietali unitamente all'attività litica delle proteinasi (metalloproteinasi) in essa concentrate.

Infatti, il collagene è predisposto a opporsi alla rottura della parete arteriosa, e la rottura riflette chiaramente un'alterazione di tali fibre. In conseguenza di queste alterazioni parietali, le fibrocellule muscolari dell'endotelio perdono la capacità di sintetizzare le fibre collagene ed elastiche, limitandone la capacità riparativa.

In casi più rari, l'aneurisma è uno degli elementi patologici che caratterizzano uno dei quadri sindromici determinati da una malattia del collagene (sindrome di Marfan, sindromi di Ehlers-Danlos, sindrome di Loys-Dietz, degenerazione cistica della media). Sporadiche le associazioni con arteriti (malattia di Takayasu, malattia di Behçet e poliarterite nodosa) o infezioni trasmesse per via ematogena (aneurisma micotico), in cui l'aspetto istopatologico della degenerazione aneurismatica è caratterizzato da una spiccata risposta flogistico-vasculitica secondaria all'infiltrazione dei *vasa vasorum* da parte della risposta autoimmune e/o di microrganismi patogeni (più tipicamente *Treponema pallidum*, genere *Salmonella* o streptococco). L'affinamento e l'estensione nell'utilizzo delle tecniche tomografiche hanno permesso di identificare alcune varianti di patologia dilatativa aneurismatica aortica. L'ulcera penetrante (o placca aortica ulcerata, PAU) viene descritta per la prima volta da Shannan nel 1934; è l'erosione di una placca ateromastica che, come un cratere ulcerativo, si proietta nella lamina elastica interna nella media. Differentemente dalla dissecazione classica e dall'ematoma intramurale, di cui può essere una variante, l'ulcera penetrante si sviluppa in pazienti della VI-VII decade, tipiche per la patologia aterosclerotica. L'ulcera penetrante si localizza quasi esclusivamente a livello dell'arco aortico distale-aorta toracica discendente; non infrequentemente possono essere presenti in più segmenti aortici e in particolare a livello infrarenale (originando tipicamente in prossimità



dell'arteria mesenterica inferiore). L'evoluzione verso la dissecazione classica è rara; più caratteristicamente si sviluppano come dilatazioni sacculari eccentriche focali. Differentemente da quanto accade in aorta toracica, la dissecazione spontanea isolata dell'aorta addominale è assai rara e l'aneurisma dissecante in sede addominale può essere classificato sulla base dell'eziologia come spontaneo, iatrogeno o traumatico. L'aneurisma infiammatorio è stato descritto per la prima volta nel 1972 da Walzer. Gli aneurismi infiammatori rappresentano il 2,2-18,1% degli aneurismi dell'aorta addominale e si sviluppano con maggiore frequenza a un'età media inferiore rispetto alle forme degenerative aterosclerotiche. Nell'aneurisma infiammatorio, la cui sede elettiva è l'aorta addominale, è sempre presente l'aterosclerosi che coinvolge in maniera diffusa l'intima e distrugge gravemente media e avventizia; tuttavia al processo aterosclerotico si associa una spiccata componente flogistica e fibrotica, responsabile del caratteristico aspetto macroscopico con un ispessimento biancastro-lucente fibroso perivasale e che lo rende tenacemente adeso alle strutture viciniori (duodeno, vena cava inferiore, colon-sigma, ureteri) (Fig. 66.21).

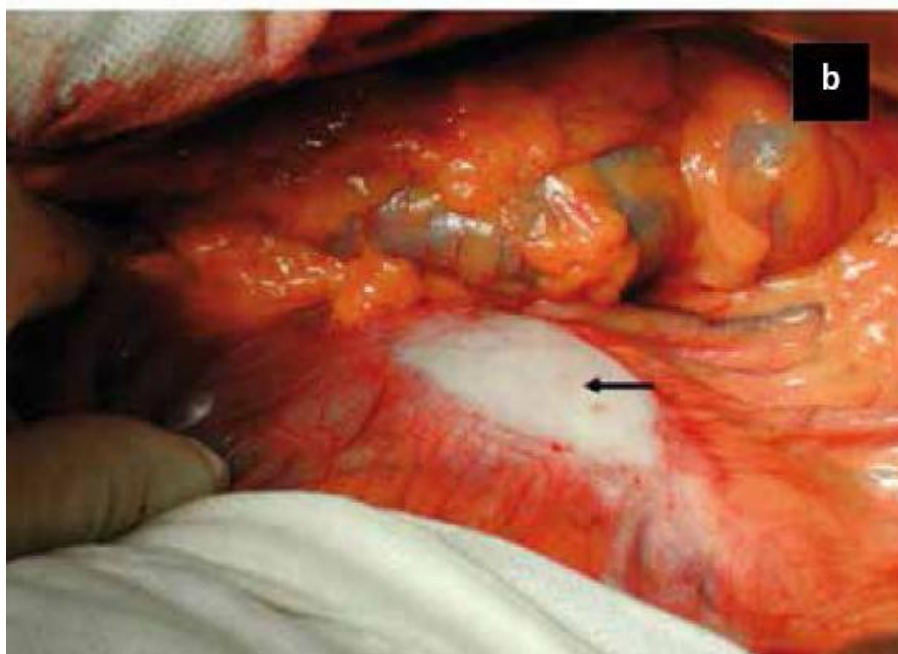


**Fig. 66.21.** Aspetto intraoperatorio di aneurisma dell'aorta addominale: (a) degenerativo aterosclerotico e (b) infiammatorio con la caratteristica immagine di piastrone fibrotico dall'aspetto bianco perlato (freccia).

## Epidemiologia

I dati epidemiologici riguardanti la patologia aneurismatica dell'aorta addominale derivano principalmente da studi di popolazione eseguiti con l'ausilio di metodiche diagnostiche non invasive oppure da studi

autoptici. La prevalenza stimata nella popolazione generale varia tra il 4 e l'8% nei soggetti di sesso maschile ed è dell'1% nei soggetti di sesso femminile. Dati recenti ricavati dal registro nazionale della Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE) riportano una prevalenza fino al 6% nella popolazione generale tra 65 e 74 anni, simile al 6,6% riscontrata in studi autoptici. Gli studi effettuati sulla predisposizione genetica dell'aneurisma dell'aorta addominale hanno evidenziato una variabilità familiare tra il 6 e il 19%; nonostante l'aneurisma dell'aorta addominale sia da 6 a 9 volte più frequente nel sesso maschile, sono le donne ad avere la maggior correlazione familiare. In sintesi, età > 65 anni, sesso maschile, fumo e ipertensione sono i fattori predominanti che, quasi invariabilmente, caratterizzano i pazienti a rischio di sviluppo dell'aneurisma aortico. Il soprannome di "killer silente" attribuito all'aneurisma aortico è correlato all'elevato tasso di mortalità di questa patologia, determinato prevalentemente dall'evento finale della storia evolutiva naturale dell'aneurisma: la rottura (Fig. 66.22). Stime recenti statunitensi confermano che la rottura dell'aneurisma dell'aorta addominale è la quindicesima causa di morte nella popolazione generale, la decima se si considerano pazienti maschi di età superiore a 55 anni. L'impatto economico della rottura aortica è impressionante: è stato stimato che si potrebbero salvare 2000 vite e circa 50 milioni di dollari annui se si prevenisse tale drammatica complicanza. A fronte dell'iniziale aumento delle osservazioni cliniche di aneurisma dell'aorta addominale grazie al diffuso utilizzo delle metodiche ecotomografiche, più recentemente è stata osservata una progressiva riduzione della prevalenza e del tasso di mortalità aneurisma-correlata. Questi dati probabilmente riflettono il beneficio dell'interazione di molteplici fattori quali migliori cure farmacologiche per il trattamento della patologia cardiovascolare, più efficaci programmi di screening delle popolazioni a rischio, nonché dell'avvento della metodica endovascolare che ha reso possibile la cura dell'aneurisma anche in pazienti prima non candidabili a una sua correzione operativa.

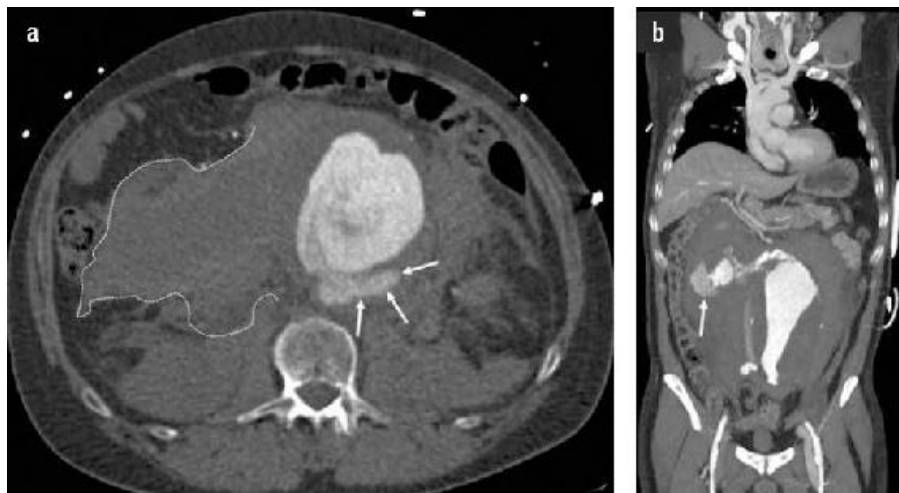


**Fig. 66.22.** (a) Angio-TC preoperatoria di una rottura aortica (frecce) in sede iuxtarenale; (b) ricostruzione multiplanare.

## Storia naturale

Valutare la tendenza espansiva di un aneurisma è di fondamentale importanza per prevenirne la rottura: la crescita e il rischio di rottura di un aneurisma hanno un andamento esponenziale. Sulla base dei più recenti dati statistici, è stato calcolato che il tasso di crescita di un aneurisma dell'aorta addominale è  $< 10\%$  annuo se il diametro è inferiore a 40 mm, ed è del 10% se il diametro è compreso tra 40 mm e 60 mm. Tuttavia, il comportamento dell'aneurisma nel singolo paziente può essere estremamente variabile: periodi di rapida espansione possono essere intervallati da altri di sostanziale stabilità, e il ritmo di tale alternanza non sembra prevedibile. Nonostante l'imprevedibilità della tendenza evolutiva della crescita e della rottura dell'aneurisma, il diametro della sacca rimane uno dei principali fattori predittivi di accrescimento e, quindi, in ultima analisi, della stima del rischio di rottura ([Tab. 66.3](#)).

**Tab. 66.3.** Relazione diametro-rottura dell'aneurisma.

| Diametro    | Rischio di rottura annuo |
|-------------|--------------------------|
| 0-0,39 cm   | 0,03%                    |
| 0,4-0,49 cm | 0,55%                    |
| 0,5-0,59 cm | 5,53%                    |
| 0,6-0,69 cm | 66,20%                   |
| 0,7-0,79 cm | 207,40%                  |
| 0,8-0,89 cm | 308,60%                  |

In epoca più recente, due grandi trial randomizzati controllati condotti a livello europeo e nordamericano hanno dimostrato che il rischio di

rottura è minimo per aneurismi di diametro < 40 mm, dello 0,5-1% annuo per diametri compresi tra 40-55 mm e del 6,5% annuo per diametro > 55 mm. Proprio quest'ultimo cut-off dimensionale rappresenta oggi il valore oltre il quale l'indicazione alla terapia chirurgica dell'aneurisma dovrebbe essere improrogabile. Tuttavia, a conferma dell'imprevedibilità evolutiva dell'aneurisma non bisogna dimenticare che, seppur più raramente, la rottura può verificarsi (fino al 20% delle rotture) anche in aneurismi di diametro < 55 mm e/o in aneurismi "piccoli" (< 50 mm). Questo importante dato suggerisce che esistano altri fattori correlati all'aneurisma stesso e/o paziente-specifici in grado di influenzare il rischio di rottura. In tal senso, è curioso ricordare quanto affermato da Wesley Moore: *"Identifying an abdominal aortic aneurysm by X-ray or ultrasound and following it to see if it will grow is of limited value. This approach is often the clinical equivalent of the Russian roulette"*.

In presenza di questi fattori, l'indicazione alla terapia chirurgica dell'aneurisma può essere valutata anche per diametri < 55 mm (Tab. 66.4).

**Tab. 66.4.** Fattori di rischio correlati alla rottura dell'aneurisma.

#### **Paziente correlato**

- Rapido BCO (crescita) (> 5 mm/anno)
- Malattia sistemica (aorta)
- Disordine genetico (aorta)
- Disordine sistemico (aorta)
- Stress parietale (analisi TC)

Sebbene più rari, l'ulcera penetrante e l'aneurisma dissecante hanno un'evoluzione particolarmente aggressiva; in queste lesioni, la progressione verso la dissecazione classica dell'ulcera, o ancor più verso la rottura in entrambe le lesioni, è stimata nel 30-50% dei casi. Attualmente, sebbene non esistano precisi criteri di indicazione alla correzione chirurgica, l'imprevedibilità dell'evoluzione e la frequente focalità di queste due forme dilatative le rendono un target ideale per il trattamento endovascolare.

## **Diagnosi clinica**

Anche se la maggior parte degli aneurismi è potenzialmente palpabile durante l'esame obiettivo, la possibilità di sospettare la presenza dell'aneurisma dipende dalla sua sede, dalle dimensioni e dalla conformazione del paziente. Nella grande maggioranza dei casi, l'aneurisma dell'aorta addominale decorre asintomatico. La fase di asintomaticità è caratterizzata sul piano istopatologico dall'integrità della parete arteriosa pur essendo in essa già presenti tutte le

alterazioni proprie della malattia; in questa fase, la diagnosi clinica si basa essenzialmente sul riscontro obiettivo di una massa centro-addominale di consistenza teso-elastica che presenta una pulsatilità espansiva e sincrona con la sistole cardiaca. Molto più frequentemente in fase asintomatica gli aneurismi vengono identificati nel corso di indagini strumentali eseguite per studiare altre patologie (patologia benigna genitourinaria, biliare, gastrointestinale, lesioni neoplastiche maligne). La fase di sintomaticità può essere ascritta al progressivo aumento del diametro dell'aneurisma che può determinare una compressione di strutture viciniori (primo segmento duodenale, tratto genito-urinario, vene iliache). Più tipicamente, la rapida o improvvisa *espansione* volumetrica della sacca aneurismatica è caratterizzata sul piano clinico da un quadro clinico dominato dal dolore, intenso e correlato alla distensione improvvisa delle terminazioni nervose del plesso periaortico e/o del retroperitoneo. A supporto dell'imprevedibilità evolutiva dell'aneurisma, la successione/progressione del quadro clinico non è costante, dato che la fase di asintomaticità può essere improvvisamente seguita addirittura dalla *rottura* dell'aneurisma, che può essere la prima e unica manifestazione della malattia. È interessante sottolineare che solo il 15% dei pazienti con aneurisma rotto sia precedentemente a conoscenza della propria patologia. La rottura avviene più frequentemente nel retroperitoneo, nel 20% dei casi è libera in peritoneo, mentre la rottura in un altro organo (fistola aorto-enterica, fistola aorto-cavale) è inferiore all'1%. Quando la rottura si verifica in sede retroperitoneale, la sintomatologia dolorosa è assolutamente tipica e riferita in sede lombare o al fianco, talora irradiata anteriormente alla regione inguinale; essa è violenta nella fase iniziale e nella maggior parte dei casi si associa a ipotensione, che può talora determinare un'improvvisa e temporanea perdita di coscienza. Questo quadro sintomatologico è assai importante: in assenza di un raccordo anamnestico che confermi la presenza dell'aneurisma, la comparsa di dolore associato a ipotensione, specialmente in pazienti asintomatici per angor cardiaco, dovrebbe rimandare immediatamente alla diagnosi differenziale di rottura di un aneurisma misconosciuto fino ad allora. Il dolore lombare non associato a ipotensione può essere determinato sia da una rapida espansione dell'aneurisma in assenza di rottura, sia dalla cosiddetta rottura tamponata, in cui l'emorragia viene tempestivamente delimitata da una reazione flogistica e fibrotica retroperitoneale che caratterizza una sintomatologia dolorosa "cronica", che può persistere anche per giorni o settimane. Quando invece la rottura si verifica anteriormente, libera in cavità peritoneale, il quadro clinico è drammatico e dominato da un tipico improvviso e violento dolore a pugnalata cui segue rapidamente lo stato di shock

emorragico. Sebbene i segni e i sintomi della rottura addominale possano non essere così specifici fin dall'inizio dell'evento, la tempestività della diagnosi è certamente determinante per la sopravvivenza del paziente: alcuni studi hanno evidenziato che una diagnosi corretta e immediata alla prima valutazione medica (diagnosi differenziale *versus* colica renale, diverticolite, ischemia intestinale) avviene solo nel 23% dei pazienti con rottura. La classica triade di dolore, ipotensione e massa pulsatile viene riscontrata solo nel 9% dei casi di mancata diagnosi contro il 34% del gruppo in cui la diagnosi avviene correttamente. In particolare, la presenza di una massa pulsatile viene identificata nel 72% dei casi diagnosticati correttamente ma solo nel 26% dei pazienti con diagnosi errata: pertanto la mancanza di una massa pulsatile può confondere la diagnosi frequentemente. Una storia clinica che evidenzia questa combinazione di sintomi in un paziente con fattori di rischio tipici per la patologia aterosclerotica in assenza di un quadro clinico che rimandi a un evento cardiaco dovrebbe imporre il sospetto di rottura di un aneurisma o per lo meno guidare la ricerca per escluderne la presenza. Un paziente con aneurisma dell'aorta addominale rotto non operato ha un tasso di sopravvivenza dell'80% a 6 ore e del 50% a 24 ore. La mortalità operatoria precoce (< 30 giorni) dell'intervento chirurgico tradizionale (laparotomia, endoaneurismectomia, innesto protesico) in condizioni di elezione è oggi inferiore al 3% nei centri di riferimento e la sopravvivenza media a 5 anni è del 70%. Dal punto di vista clinico-sintomatologico, la fase sintomatica dell'aneurisma può anche essere caratterizzata da episodi di *tromboembolia*: la formazione di piccole ulcerazioni nel contesto del tromboateroma possono determinare il distacco di piccoli frammenti e un conseguente quadro ischemico periferico distale, cioè caratterizzato tipicamente da ischemie digitali parcellari particolarmente dolenti (*blue toe syndrome* o *thrash foot syndrome*) in presenza di polsi periferici palpabili. Meno frequente è la *trombosi completa* della sacca aneurismatica, il cui corrispettivo clinico è caratterizzato sul piano sintomatologico da un quadro ischemico periferico simile a quello di un'occlusione aortica determinata da una sottostante patologia ostruttiva aorto-iliaca.

### **Diagnosi strumentale**

L'approccio diagnostico strumentale al paziente portatore di aneurisma è strettamente legato alla fase clinica della malattia. La fase di asintomaticità permette di valutare sede, morfologia e dimensioni dell'aneurisma con l'*ecografia*; è questa l'indagine di primo livello per lo studio dell'aneurisma poiché conferma l'esistenza ma nello stesso tempo stima la sede, le dimensioni e l'estensione della sacca. L'importanza della metodica ecografica risiede nella semplicità di

esecuzione, nella ripetibilità e nel costo non elevato, caratteristiche che ne hanno fatto uno strumento indispensabile dei programmi di screening. Tuttavia, la diagnosi di certezza, e la tipizzazione morfologica e dimensionale dell'aneurisma, non può prescindere dall'esame TC con mezzo di contrasto. Attualmente la possibilità di eseguire scansioni più sottili con il massimo effetto contrastografico arterioso, fanno dell'*angio-TC* l'indagine diagnostica gold-standard per gli aneurismi. Con le metodiche di ricostruzione volumetriche multiplanari (MIP e MPR) e tridimensionali "volume rendering" (VR 3D) è possibile ottenere una visione angiografica panoramica di tutti i segmenti aortici per un'ottima visualizzazione dei rapporti con le maggiori branche arteriose. La rapidità di esecuzione e le informazioni che è in grado di generare la rendono indispensabile anche nella fase di sintomaticità, quindi anche nell'urgenza clinica. Essa permette di studiare la sede, l'estensione, le dimensioni, le caratteristiche (fusiforme, sacciforme, trombocalcificazioni parietali, angolazione del colletto), la presenza di anomalie renali e del sistema arterioso e/o venoso (rene pelvico/ptosico, varianti anatomiche della vena renale, arterie renali polari), i segni di complicità dell'aneurisma (disomogeneità del trombo-*crescent sign*, ulcerazione, rottura), la valutazione del distretto iliaco-femorale. Per tutte queste informazioni, l'*angio-TC* è metodica indispensabile anche per la corretta pianificazione del tipo di intervento chirurgico sia esso open, endovascolare o con metodica "ibrida" chirurgica-endovascolare. L'*angio-RM* può fornire analoghe informazioni ed è una valida alternativa in specifiche e particolari condizioni cliniche (insufficienza renale cronica, gammopatia monoclonale, intolleranza al mezzo di contrasto iodato): oltre alla valutazione dimensionale e morfologica multiplanare e tridimensionale dell'aorta toraco-addominale, con le sequenze *cine-RM* e *phase-contrast*, è in grado di valutare la presenza e il comportamento emodinamico del *flap* in occasione di lesioni dissecative e/o il coinvolgimento della valvola aortica (stenosi o insufficienza) nelle forme di malattia aneurismatica multilivello. La maggiore limitazione dell'*angio-RM* è il tempo di esecuzione, attualmente non ideale per il paziente acuto emodinamicamente instabile. L'*angiografia* non è più utilizzata per lo studio preliminare preoperatorio in quanto metodica luminografica e non tomografica. Mantiene invece un ruolo fondamentale come metodica di scelta da eseguire durante la procedura endovascolare.

## Terapia

Proprio in considerazione della multifattorialità eziopatogenetica dell'aneurisma, attualmente non esistono terapie specifiche in grado di limitarne efficacemente



l'evoluzione. Dal momento che il fumo è associato a un significativo incremento del tasso di accrescimento dell'aneurisma e del rischio di rottura, i pazienti dovrebbero essere avvertiti dell'assoluta necessità della cessazione dell'abitudine al fumo.

Inoltre, è indicato il controllo dei fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito): sul piano farmacologico la scelta terapeutica più frequentemente utilizzata è costituita dall'associazione di farmaci antipertensivi (in particolare  $\beta$ -bloccanti o ACE-inibitori), statine e antiaggreganti piastrinici. Alcuni studi interessanti hanno dimostrato l'efficacia dei  $\beta$ -bloccanti nel limitare l'espansione dell'aneurisma: tale effetto viene ottenuto sfruttando nel miocardio l'effetto cronotropo inibitore, di rimodellamento dell'assetto fibromuscolare e di riduzione della forza di contrazione ventricolare, effetti peraltro protettivi anche verso la patologia ischemica, specialmente del periodo perioperatorio di un intervento di correzione aortica. Altri studi hanno evidenziato l'efficacia degli ACE-inibitori nel prevenire lo stress ossidativo parietale, che come ricordato è parte integrante del processo di sviluppo degli aneurismi di tipo degenerativo. I sartanici si sono dimostrati efficaci nel prevenire la progressione delle lesioni associate a patologia del connettivo e negli aneurismi a predisposizione familiare. L'utilizzo delle statine in associazione con i farmaci antiaggreganti piastrinici contribuisce alla riduzione della crescita della sacca aneurismatica sfruttando l'effetto sinergico di rimodellamento parietale indotto sul processo infiammatorio tipico delle lesioni degenerative. Tuttavia, le caratteristiche cliniche evolutive degli aneurismi impongono l'intervento chirurgico come unico trattamento risolutivo. L'indicazione al trattamento dell'aneurisma dell'aorta addominale dovrebbe essere di per sé la diagnosi stessa di aneurisma. Il trattamento è sempre indicato, indipendentemente dal diametro della lesione, in pazienti con aneurisma sintomatico e/o complicato. In presenza di aneurisma asintomatico, attualmente è in genere accettato il principio di non trattare aneurismi fusiformi con diametro massimo  $\leq 40$  mm, mentre è accettato in presenza di aneurismi con diametro  $\geq 55$  mm. Come precedentemente anticipato, una grande area di "opinabile scelta decisionale" è quella che riguarda gli aneurismi di diametro compreso tra 40-55 mm, nei quali l'indicazione al trattamento in fase asintomatica risente di molteplici fattori demografici e morfologici. In questo gruppo di aneurismi, appare interessante un dato emerso proprio dai due grandi trial anglo-americani che hanno recentemente guidato le indicazioni alla correzione dell'aneurisma asintomatico: questo dato è rappresentato dall'elevata percentuale di pazienti (oltre il 60%) randomizzati alla sorveglianza clinica che, nel corso del follow-up, sono stati comunque sottoposti a intervento chirurgico per l'accrescimento della sacca aneurismatica. Sulla base di tali dati, alcuni autori suggeriscono di trattare comunque precocemente anche aneurismi piccoli poiché, in una percentuale di casi non indifferente, dovrebbero comunque essere trattati più avanti negli anni. Il supporto a questo approccio viene dall'evidenza clinica: più i pazienti diventano anziani e più fattori di rischio sono presenti. Inoltre, la morfologia stessa dell'aneurisma si modifica con il tempo assumendo caratteristiche dimensionali e anatomiche (angolazioni, tortuosità, trombosi) che lo rendono di fatto non più trattabile per via endovascolare.

Pertanto, esistono categorie di pazienti per i quali l'indicazione chirurgica può essere giustificata anche in presenza di aneurismi con diametro  $< 55$  mm: in particolare, soggetti di sesso femminile, pazienti giovani con basso rischio chirurgico, pazienti che presentano un rapido accrescimento della lesione aneurismatica ( $> 5$  mm per semestre o  $> 10$  mm in 1 anno) e pazienti portatori di aneurismi sacciformi o con morfologia "a rischio" (disomogeneità e colliquazione del trombo, parete particolarmente sottile per scarsità di apposizione trombotica, dissezione parietale). La terapia chirurgica degli aneurismi ha due finalità:

prevenire l'insorgenza delle complicanze (rottura, trombosi, embolizzazione) e conservare o ristabilire un flusso regolare a valle della lesione. I principi di tecnica chirurgica si sono molto evoluti e attualmente l'intervento in chirurgia open è stato standardizzato nell'*endoaneurismectomia* (Fig. 66.23).

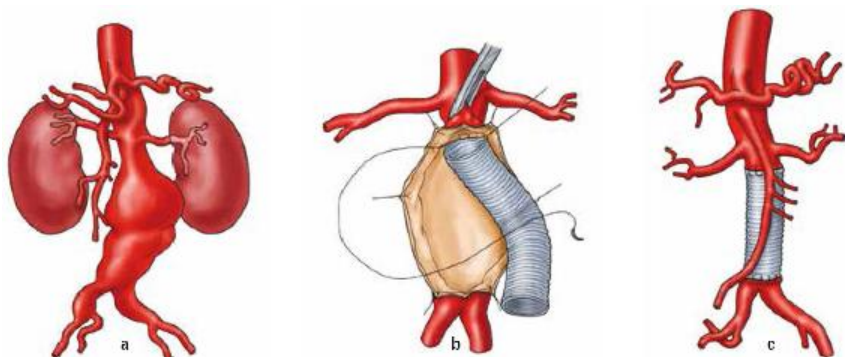


**Fig. 66.23.** Principi tecnici dell'endoaneurismectomia. (a) Isolamento dell'aorta addominale per via laparotomica; (b, c) clampaggio, apertura della sacca e ripristino dell'integrità anatomica vascolare con protesi.

I tempi salienti della correzione chirurgica con endoaneurismectomia consistono in: laparotomia, controllo mediante clampaggio dei vasi a monte e a valle della sacca aneurismatica, apertura della cocchia e asportazione del contenuto costituito da coaguli e dal tromboateroma (i rami emergenti dalla sacca come le arterie lombari e l'arteria mesenterica inferiore per l'aneurisma dell'aorta addominale vengono suturati dall'interno), ricostruzione della continuità vascolare mediante innesto protesico. Le vie chirurgiche di accesso e correzione dell'aneurisma sono essenzialmente due: quella transperitoneale con approccio laparotomico mediano o sottocostale bilaterale, oppure la via retroperitoneale attraverso un'incisione lombotomica. Da un punto di vista della ricostruzione protesica, essa dipende dall'estensione della lesione aneurismatica (Fig. 66.24). La resezione isolata dell'aneurisma (*aneurismectomia*) è possibile in tutti i casi di aneurisma sacciforme isolato, ma raramente eseguita per la tipica evoluzione delle lesioni aneurismatiche e l'imprevedibilità della ricostruzione chirurgica su una parete malacica. Più recentemente, questo tipo di correzione chirurgica è stato associato alle tecniche video-assistite (*totally laparoscopic*) o associando la laparoscopia a mini-laparotomie per mantenere l'indubbio vantaggio dell'utilizzo delle mani (*hand-assisted*). Entrambe sono procedure innovative, il cui razionale risiede nel limitare il trauma legato all'ampia dissezione chirurgica della laparotomia o lombotomia, ma che vengono attualmente riservati a casi estremamente selezionati. Alternativa tecnica alla chirurgia open è l'esclusione endovascolare dell'aneurisma, in cui il posizionamento del graft protesico, o *endoprotesi*, avviene con l'ausilio dell'angiografia (Fig. 66.25). Inizialmente riservata al trattamento di aneurismi in pazienti clinicamente compromessi e a elevato rischio anestesiologico-chirurgico per la presenza di gravi patologie associate o fattori di rischio, questa tecnica è a oggi primariamente utilizzata quando le caratteristiche dell'aneurisma rispondono a precisi requisiti morfologici: colletto uniforme di almeno 10-15 mm, limitata angolazione del colletto prossimale e/o tortuosità delle arterie iliache, assenza di estese calcificazioni/trombosi parietali.

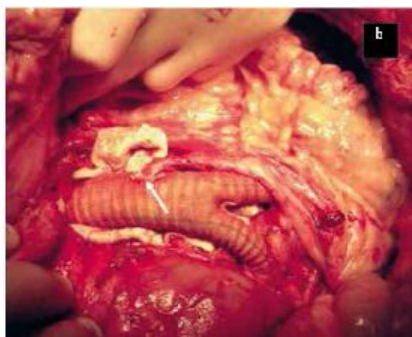


**Fig. 66.24.** Ricostruzione protesica in Dacron. (a) Innesto aorto-aortico e (b) innesto aorto-bisiliaco; in entrambi i casi l'arteria mesenterica inferiore è stata reimpiantata sul graft protesico (frecce).

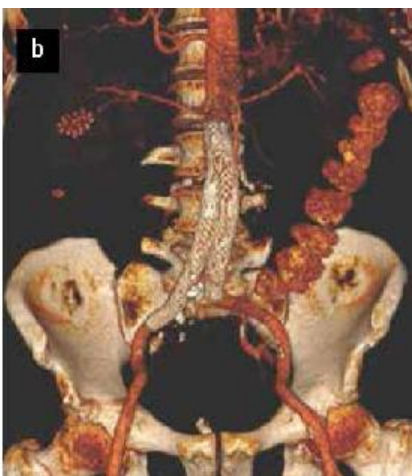
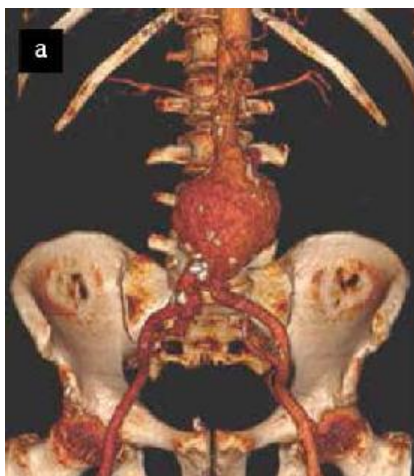


**Fig. 66.25.** (a) Angio-TC preliminare di aneurisma dell'aorta sottorenale e (b) sua esclusione endovascolare con endoprotesi biforcata con aggancio sottorenale.

Con la tecnica endovascolare viene evitato l'approccio chirurgico laparotomico e l'endoprotesi viene posizionata attraverso un accesso periferico eseguito a livello delle arterie femorali comuni. Le più recenti innovazioni tecnologiche di questa nuova tecnica hanno permesso di utilizzare l'approccio endovascolare anche per pazienti con rottura dell'aneurisma: i risultati preliminari hanno unanimemente evidenziato la riduzione del tasso di mortalità in urgenza ed emergenza. Un'ulteriore innovazione tecnologica della metodica endovascolare è rappresentata dalle endoprotesi "fenestrate": esse permettono il trattamento di aneurismi complessi coinvolgenti i vasi renali e viscerali (arteria mesenterica superiore, tripode celiaco) grazie alla presenza di multiple fenestrazioni nel graft e/o branche premontate sul corpo principale dell'endoprotesi, e orientate in prossimità dell'ostio dei vasi viscerali (Fig. 66.26). L'intervento chirurgico per aneurisma richiede un rigoroso follow-up clinico e strumentale per entrambe le tecniche chirurgiche. Ecografia, ecografia con mezzo di contrasto e/o angio-TC sono le metodiche di scelta per controllare la duratura e completa esclusione della sacca aneurismatica e l'insorgenza di eventuali complicanze protesiche (pseudoaneurisma, trombosi, infezione) o dell'endoprotesi (endoleak, migrazione,

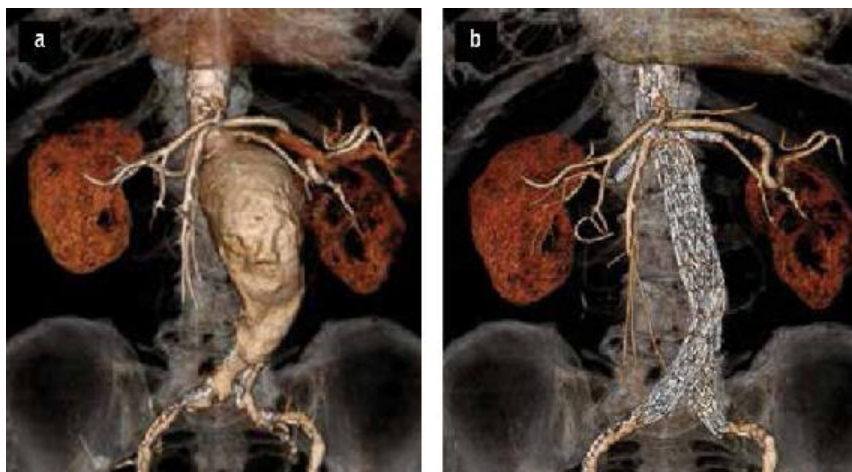


**Fig. 66.26.** (a) Esempio di aneurisma iuxtarenale trattato con endoprotesi fenestrata (b).

## Complicanze della terapia open

### *Complicanze precoci*

Le complicanze perioperatorie e/o precoci ( $< 30$  giorni) dopo chirurgia aortica aperta non sono infrequenti; i dati del registro nazionale statunitense riportano un tasso globale del 71%, di cui il 26% viene definito eventi avversi maggiori (che quindi richiedono un reintervento o terapie aggiuntive non previste, con conseguente prolungamento del periodo postoperatorio). Chiaramente più la complessità dell'intervento aumenta e maggiori sono le probabilità di sviluppare una complicanza maggiore; se da un lato l'avvento e la diffusione delle procedure endovascolari ha ridotto il tasso di morbilità/mortalità del trattamento in elezione degli aneurismi non rotti dell'aorta addominale, ha indirettamente influenzato il tasso di complicanze perioperatorie della chirurgia open. Questo dato è legato all'ampia ed efficace diffusione della metodica endovascolare in quegli aneurismi morfologicamente selezionati per questo trattamento; siffatta scelta lascia alla correzione chirurgica open quei casi morfologicamente non candidabili a chirurgia endovascolare e che purtroppo sono caratterizzati da morfologia ed estensione di malattia più complesse che pertanto si associano a procedure più complesse. Nonostante l'affinamento della tecnica e il miglioramento dei materiali protesici, e nonostante una meticolosa ricerca dell'emostasi definitiva, l'emorragia postoperatoria è una delle principali complicanze con cui confrontarsi. Le cause comprendono il sanguinamento anastomotico, da arterie lombari non adeguatamente controllate, dalle arterie renali o mesenteriche incluse nella ricostruzione, o ancora da lesioni della milza di solito secondarie al

posizionamento del divaricatore. Il sospetto diagnostico di sanguinamento deve essere escluso senza alcun ritardo e senza precludere alcun accertamento anche strumentale; qualsiasi tipo di coagulopatia deve essere corretto aggressivamente, le trasfusioni con emazie concentrate e/o plasma fresco ottimizzate per ridurre il rischio di insufficienza renale e cardiaca, infine l'eventuale reintervento per controllare definitivamente il sanguinamento non dilazionato. Le modificazioni emodinamiche del clampaggio aortico durante la chirurgia open in combinazione con i fattori di rischio cardiaco di base dei pazienti sono i principali determinanti delle *complicanze cardiache* perioperatorie; siano esse ischemiche o aritmiche, vengono riscontrate fino nel 10% dei pazienti. Gli eventi avversi cardiaci perioperatori possono essere ridotti con l'ottimizzazione dei fattori di rischio grazie anche alla terapia farmacologica con  $\beta$ -bloccanti e statine, nonché con la più appropriata selezione clinica del paziente e morfologica dell'aneurisma per la specifica procedura. Sebbene anche tra i pazienti sottoposti a riparazioni complesse oltre l'85% possa essere estubato nelle prime 48 ore dal termine dell'intervento, le *complicanze polmonari* rimangono ancora la principale (17%) problematica dopo chirurgia aperta. Sebbene il ricorso alla tracheotomia o alla terapia domiciliare di supporto con ossigeno in via definitiva sia infrequente, tali complicanze sono state associate a una ridotta sopravvivenza a lungo termine dopo chirurgia aperta. La necrosi tubulare acuta da ipoperfusione renale è la principale causa di *insufficienza renale acuta* postoperatoria; essa si verifica con un'incidenza fino al 10%, ma solo lo 0,5% richiede un trattamento emodialitico. Particolare attenzione allo stato del volume circolatorio efficace, l'ottimizzazione dell'anemia perioperatoria e l'abolizione dei farmaci nefrotossici sono le chiavi per la prevenzione dell'insufficienza renale. L'*ischemia colica* è una delle complicanze meno infrequenti ma più spesso fatali (fino al 90% dei casi se associata a infarto intestinale). A fronte dell'esteso "network" di collaterali esistente tra il circolo celiaco-mesenterico, quello ipogastrico e quello femorale, sono molteplici i fattori che possono determinare questa complicanza: modificazioni anatomiche, malattia ostruttiva coesistente dei vasi viscerali e/o iliaco-femorali, legatura dell'arteria mesenterica inferiore, mancata rivascolarizzazione delle arterie ipogastriche, ateroembolia durante le manovre di clampaggio e di ricostruzione. Sebbene infrequente sul piano epidemiologico (0,2-6%), è interessante notare che il tasso di malattia subclinica è molto più alto (fino al 13% dei reperti endoscopici e istologicamente evidente nel 30% dei casi). La correzione dello stato acidotico, l'ottimizzazione emodinamica e l'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro per la copertura preventiva della flora microbica intestinale sono il cardine della terapia medica;

questa può essere il solo gesto terapeutico delle lesioni confinate alla sola mucosa e anche in coloro che non hanno segni di insufficienza d'organo, mentre quelli con coinvolgimento della muscolare e con segni clinici di insufficienza d'organo o quelli con franca ischemia richiedono una laparotomia esplorativa (possibile in via diagnostica anche per via videolaparoscopica) urgente e la resezione colica. Altre *complicanze ischemiche* possono interessare i distretti periferici e quello midollare. In entrambi i casi, le manipolazioni aortiche durante preparazione-clampaggio-ricostruzione-declampaggio possono determinare eventi ateroembolici e condizionare un quadro di ischemia periferica degli arti inferiori o del midollo spinale. L'utilizzo dell'eparinizzazione in corso di intervento, l'accurata tecnica anastomotica, l'ottimizzazione dell'omeostasi emodinamica sono fattori importanti per limitare l'incidenza di queste due temibili complicanze. In particolare, nel caso dell'ischemia midollare, l'estensione della ricostruzione rappresenta il fattore predittivo più significativo dello sviluppo di questa complicanza: rara (1%) quando la patologia è confinata in sede sottorenale, è tanto più frequente quanto più estesa la ricostruzione (specialmente per la malattia toraco-addominale).

### ***Complicanze tardive***

Sono rare e con mortalità correlata inferiore al 2%. La complicanza più frequente è lo *pseudoaneurisma anastomotico*. Esiste una chiara evidenza epidemiologica che l'aorta addominale iuxtarenale continui a rimodellarsi nel tempo, indipendentemente dal tipo di riparazione e che pertanto possa contribuire allo sviluppo di questa complicanza. Coorti storiche con significativo follow-up riportano un'incidenza di pseudoaneurisma anastomotico tra l'1 e il 10% a 10 anni. L'*infezione* del graft è complicanza rara ma temibile, con un'associata significativa morbidità e mortalità. Essa si verifica in meno del 2% dei casi ed è generalmente caratterizzata da un quadro clinico dominato dalla febbre continua/intermittente, leucocitosi e malessere generalizzato. In funzione del tempo trascorso dall'intervento iniziale, possono essere presenti segni locali di infezione in prossimità del sito chirurgico, mentre l'imaging può rivelare la presenza di uno pseudoaneurisma anastomotico spesso adeso ai primi segmenti del duodeno o del digiuno, o ancora inclusi aerei periprotetici (Fig. 66.27). In presenza di questi ultimi reperti, non è infrequente, o in ogni caso va escluso, che si associ un sanguinamento gastrointestinale segno di un'erosione, se non una vera *fistola* indotta dal graft sulle anse. Sebbene siano stati riportati casi aneddotici di trattamento conservativo, l'espianto del graft e la ricostruzione extra-anatomica o *in situ* con materiale biologico e la concomitante resezione dell'ansa

eventualmente interessata nel processo infettivo rimangono il gold standard per il trattamento di questa grave complicanza: tuttavia, il tasso di mortalità perioperatoria non è indifferente e varia dall'8 al 44%.

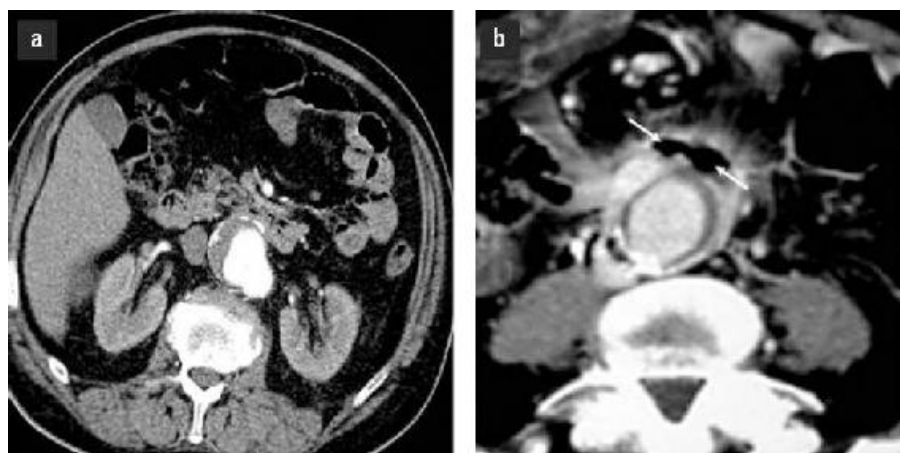


**Fig. 66.27.** Complicanze protesiche di innesto aortico addominale: (a) pseudoaneurisma e (b) infezione del graft con inclusi aerei periprotetici (freccie).

### **Complicanze della terapia endovascolare**

Molti studi hanno dimostrato tassi di complicanze più elevati nei pazienti trattati con tecnica endovascolare rispetto a quelli sottoposti a trattamento open, soprattutto nel medio-lungo termine. Questo è un dato che proviene dai risultati dei due grandi trial randomizzati anglo-americani di confronto tra le due metodiche. Tuttavia, quei risultati non sono più attuali perché espressione di una tecnologia sicuramente poco confrontabile con quanto a disposizione attualmente, basati su un'esperienza certamente non cospicua come quella attuale e in cui il 40% delle allora complicanze precoci era determinata da un inappropriato impianto dell'endoprotesi o da misurazioni approssimative non eseguite con i software dedicati di utilizzo comune nella pratica quotidiana. Ancora, le indicazioni alla potenziale correzione, che allora non erano ben codificate, e le definizioni degli *outcome* clinici sono oggi meglio definite e condivise; inoltre, nello studio non vennero calcolate le reammissioni ospedaliere nel gruppo open. Tutti questi risultati devono essere letti anche alla luce dei dati della terapia delle complicanze eventualmente sviluppatasi dopo trattamento endovascolare: le correzioni avvengono pressoché sempre in maniera minitraumatica e non determinano un peggioramento degli outcome clinici. L'*endoleak* è la riperfusione della sacca aneurismatica, determinato da una mancata esclusione dell'aneurisma o dall'inversione in sacca del flusso sanguigno di uno dei vasi efferenti



dall'aorta. Sono classificati in base al percorso del flusso tra la parete dell'endoprotesi e la parete dell'aneurisma; questa distinzione è importante perché il tipo di endoleak è associato a una più probabile causa, ed è correlato a una prognosi più o meno evolutiva nonché al suo trattamento specifico (Fig. 66.28). Il tasso di incidenza varia al variare del tipo di endoleak: il tipo 2 è quello più frequente (10-20%). Nell'80% dei casi, tende a risolversi spontaneamente, mentre nella piccola quota di casi in cui esso persista oltre i 12 mesi dall'impianto dell'endoprotesi o quando associato a un incremento/rottura della sacca aneurismatica, deve essere presa in considerazione la correzione chirurgica: open (espianto dell'endoprotesi, sacotomia, *bending* della sacca) o endovascolare (embolizzazione con spirali metalliche o agenti sigillanti/colle adesive). Il tipo 1 e il tipo 3 sono endoleak maggiormente caratterizzati da una tendenza rapidamente evolutiva verso complicanze severe: proprio per questo, quando diagnosticati devono essere sottoposti a trattamento correttivo. Il tipo 1, diviso in prossimale e distale, è correlato a un inaccurato posizionamento dell'endoprotesi o all'incapacità della stessa di sigillare la zona di atterraggio al colletto prossimale; questo evento è legato pressoché invariabilmente alle criticità morfologiche della lesione aneurismatica. Il tipo 3 è determinato dalla disembricazione di un elemento protesico rispetto agli altri o dalla rottura del materiale protesico. Il tipo 4, assai raro, è correlato alla porosità dei materiali, problema che con le attuali generazioni di endoprotesi è stato risolto. Proprio le caratteristiche tecniche strutturali delle endoprotesi di ultima generazione hanno permesso di limitare due complicanze intimamente legate alla deficitaria struttura delle endoprotesi di prima generazione: la migrazione e la trombosi. Sebbene uno dei concetti cardine su cui si erano basati lo sviluppo e la diffusione dell'endoprotesi fosse la possibilità di inserimento della stessa da accessi periferici, limitando quindi l'esposizione del materiale protesico a possibili contaminazioni correlate all'apertura addominale, l'*infezione* rimane un problema anche della chirurgia endovascolare. Evento raro (< 1%), l'infezione è pressoché invariabilmente associata alla contaminazione del graft a seguito di processi flogistici locali (peritoniti, spondilodisciti ecc.) o legata a manovre aggiuntive, siano esse eseguite per vie endovascolari che possano agevolare la sovrainfezione della sacca aneurismatica per contaminazione.



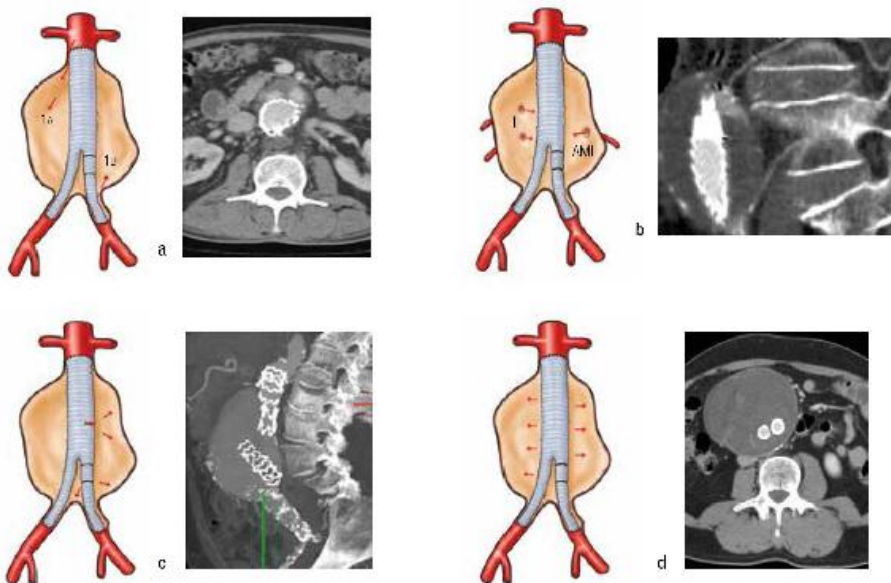


**Fig. 66.28.** Classificazione degli endoleak. (a) Tipo 1 proveniente dal fallimento del *sealing* prossimale (1A) o distale (1B) dell'endoprotesi; (b) tipo 2 da inversione del flusso attraverso l'arteria mesenterica inferiore (AMI) o le arterie lombari (L); (c) tipo 3; (d) tipo 4 con le corrispettive immagini angio-TC.

### **Pseudoaneurismi**

Gli pseudoaneurismi complicano l'1,4-4% di tutte le anastomosi arteriose. Da un punto di vista classificativo si distinguono in:

- traumatici;
- iatrogeni;
- anastomotici.

Gli pseudoaneurismi traumatici sono infrequenti e interessano prevalentemente arterie localizzate in prossimità di strutture ossee (arteria omerale, poplitea, tibiale, femorale); la loro incidenza è molto elevata nei conflitti bellici e nei pazienti politraumatizzati in ambito civile. Gli pseudoaneurismi iatrogeni sono tipicamente l'esito di un cateterismo percutaneo arterioso. Gli pseudoaneurismi che più frequentemente coinvolgono l'aorta addominale sono quelli anastomotici. Mentre lo pseudoaneurisma conseguente a un cateterismo percutaneo transfemorale riconosce il traumatismo diretto della parete arteriosa e il fallimento dei metodi di chiusura (compressione manuale, dispositivi di sutura percutanei) come unico meccanismo responsabile dello sviluppo dello pseudoaneurisma, per quanto riguarda quello anastomotico sono diversi i fattori eziopatogenetici implicati nella formazione (Tab. 66.5). La sede anatomica più comune di formazione dello pseudoaneurisma

anastomotico è l'arteria femorale, che frequentemente rappresenta l'efferenza di ricostruzioni protesiche a partenza aorto-iliaca (Fig. 66.29). Per quanto riguarda gli pseudoaneurismi aorto-iliaci, la difficile identificazione clinica obiettiva, la possibile carenza di sorveglianza radiologica associata al prolungato tempo di sviluppo e comportamento inizialmente quiescente sono tutti fattori che concorrono a sottostimarne la reale incidenza che è riportata fino al 13% a 10 anni. L'incidenza a livello femorale è 0,5-24% di tutte le ricostruzioni protesiche e non inferiore al 4% di tutti gli accessi per cateterismo percutaneo. L'intervallo con cui si manifesta clinicamente uno pseudoaneurisma è cambiato radicalmente nel corso del tempo, essendo un evento precoce nelle prime esperienze protesiche agli albori delle ricostruzioni con materiale eteroplastico, fino a divenire un riscontro più tipico del follow-up a lungo termine della chirurgia ricostruttiva e tipicamente protesica con una mediana di presentazione di 6 anni dopo l'impianto del graft. Lo sviluppo di uno pseudoaneurisma spesso si associa all'infezione protesica (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), accorciandone contemporaneamente l'intervallo di presentazione, e più frequentemente alla patologia dilatativa piuttosto che a quella ostruttiva. Da un punto di vista diagnostico, la localizzazione periferica della femorale permette un'adeguata diagnosi con l'ecografia. Tuttavia, l'estensione della patologia oppure l'errore nella puntura per il cateterismo selettivo (puntura "alta" sopra il legamento) nel caso degli pseudoaneurismi iatrogeni possono non infrequentemente fare estendere il colletto prossimale della lesione al di sotto del legamento inguinale (Fig. 66.30). In tale circostanza e come nel caso di un sospetto pseudoaneurisma in sede aorto-iliaca, la diagnosi radiologica deve avvenire per mezzo dell'angio-TC, esattamente come per gli aneurismi veri. La potenziale rapida evoluzione di queste lesioni iatrogene e/o la rottura in sede retroperitoneale meritano il ricorso all'angio-TC: la rapidità di esecuzione e l'incontrovertibile panoramicità delle informazioni morfologiche e topografiche fanno dell'angio-TC un'indagine molto preziosa anche in condizioni di urgenza. La maggior parte degli autori concorda che l'indicazione alla terapia chirurgica degli pseudoaneurismi vari al variare della sede e delle caratteristiche cliniche e morfologiche. A livello femorale, pseudoaneurismi iatrogeni asintomatici ma persistenti o recidivi dopo tentativo di esclusione mediante compressione eco-guidata vengono efficacemente trattati mediante embolizzazione con trombina tramite puntura diretta sotto guida ecografica. Il fallimento di questa metodica e/o pseudoaneurismi sintomatici (compressione locale, erosione cutanea, accrescimento dimensionale) vengono instradati alla correzione

chirurgica diretta. Pseudoaneurismi anastomotici trovano indicazione alla correzione chirurgica per diametri  $> 25$  mm o per tutti quelli condizionanti un quadro sintomatologico dovuto all'espansione locale o alla trombosi. A livello aorto-iliaco, gli pseudoaneurismi dovrebbero essere considerati passibili di correzione chirurgica alla loro diagnosi stante la potenziale difficoltà nella sorveglianza e la gravità delle loro potenziali complicanze.

**Tab. 66.5.** Fattori eziopatogenetici di pseudoaneurisma.

#### **Sistematici**

Degenerazione della parete arteriosa  
 Discordanza della rima di sutura  
 Dilatazione del collo del graft  
 Infiammazione  
 Errori tecnici

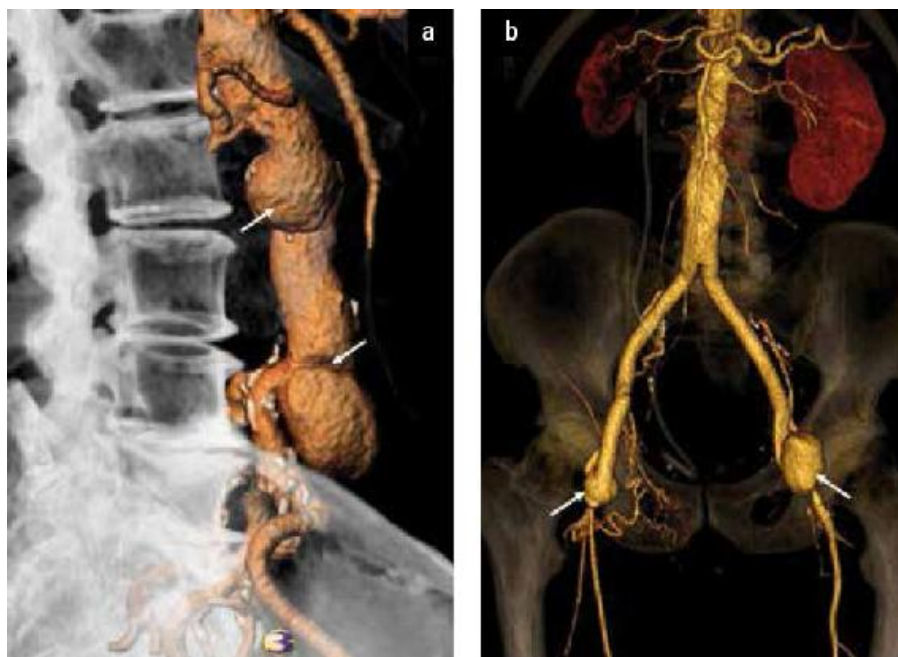


**Fig. 66.29.** (a) Aneurisma anastomotico aortico prossimale e distale (freccia); (b, frecce) aneurisma anastomotico femorale bilaterale.



**Fig. 66.30.** (a) Pseudoaneurisma iatrogeno femorale post-coronarografia; (b) iatrogeno da ferita penetrante da arma bianca e (c) cronico di sutura diretta per CEC.

## Dissecazione aortica

G. Piffaretti, M. Franchin, P. Castelli

### Definizione

La dissecazione aortica è una lacerazione (*tear*) intimale nella parete aortica; si verifica quando attraverso questa lacerazione il flusso di sangue viene

Il piano intimale (setto o *flap*) di separazione dall'avventizia sovrastante che si crea e che ha lunghezza variabile lungo tutta l'aorta è all'interno della tonaca media e divide i due piani di flusso ematico paralleli tra loro.

## Classificazione

La dissecazione aortica deve essere distinta per sede ed estensione, esordio clinico, oltre che per eziologia; tutti questi fattori condizionano in modo determinante il tipo di terapia e la prognosi del paziente. In base alla sede del *tear* prossimale di ingresso della lesione esistono differenti tipi di classificazione. Storicamente, la classificazione di DeBakey permette la più precisa distinzione topografica dividendo la sede e l'estensione della dissecazione in tre tipi (Fig. 66.31):

- il tipo 1 coinvolge tutta l'aorta nella sua interezza;
- il tipo 2 la sola aorta ascendente;
- il tipo 3 la sola discendente.



**Fig. 66.31.** Classificazione della dissecazione aortica secondo De Bakey, modificata secondo Reul-Cooley, e secondo Stanford: *tear* di ingresso (frecce).

Reul e Cooley hanno modificato la classificazione suddividendo i tipi 2 e 3 in due sottoclassi per meglio distinguere l'estensione della lesione al solo tratto toracico (A) o anche a quello addominale (B).

Attualmente viene utilizzata anche la classificazione di Stanford. Essa suddivide dissecazioni in tipo A, in cui il *tear* di entrata è in aorta ascendente o arco, e in tipo B dove il *tear* di entrata è localizzato dopo l'istmo, ovvero distalmente alla succlavia. Questa classificazione ha un significato non solo di distinzione topografica, ma ha soprattutto il pregio di distinguere rapidamente l'algoritmo diagnostico e terapeutico: il tipo A è indifferibile alla ricostruzione chirurgica, mentre il tipo B viene generalmente cronicizzata con la terapia antipertensiva. Quando la dissecazione tipo B è complicata (rottura, malperfusioni viscerale, midollare o periferica) la correzione chirurgica diventa indifferibile anche per il tipo B. Alcuni recenti studi hanno dimostrato come l'ematoma intramurale e le ulcere penetranti debbano essere considerati segni predittivi di dissecazione, sottotipi di dissecazione oppure un'evoluzione della stessa dissecazione. È stata pertanto proposta un'ulteriore classificazione (secondo Svensson, [Fig. 66.32](#)), complementare a quelle precedentemente descritte ma che distingue la patologia dissecativa in cinque tipi:

- tipo 1: è la classica tipologia di dissecazione, con il *flap* che divide il vero dal falso lume;
- tipo 2: ematoma intramurale;
- tipo 3: ulcera penetrante;
- tipo 4: dissecazione senza ematoma intramurale e dilatazione eccentrica;
- tipo 5: dissecazione iatrogena (in corso di procedure endovascolari) o traumatica.



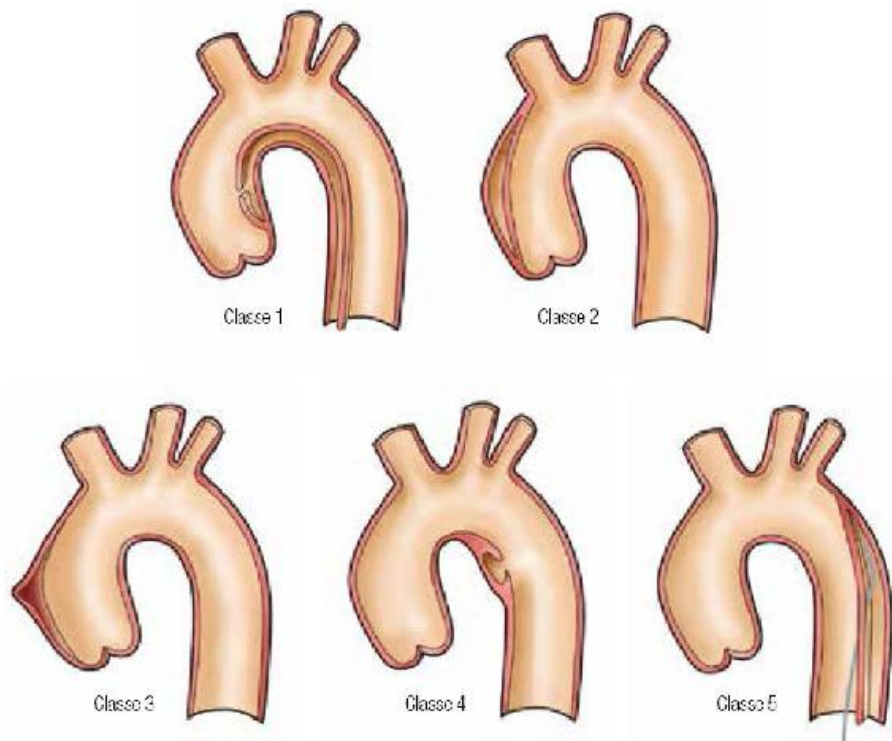
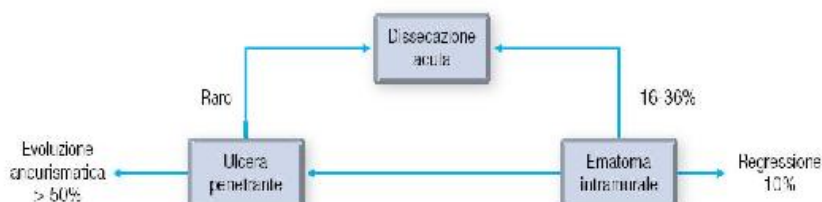


**Fig. 66.32.** Varianti della patologia dissecativa: classificazione secondo Svensson. (Da: European Heart Journal 2001;22;1642-1681, modificata).

Dissecazione, ulcera penetrante ed ematoma intramurale costituiscono le varianti della sindrome aortica acuta (Fig. 66.33).



È di fondamentale importanza stabilire l'insorgenza della dissecazione; una distinzione temporale determina la scelta terapeutica e soprattutto condiziona la prognosi. In relazione al tempo di insorgenza si devono distinguere tre tipi di dissecazione: acuta quando la conferma diagnostica strumentale avviene entro 14 giorni dall'insorgenza della clinica; subacuta quando questo periodo è compreso tra 14 giorni e 3 mesi; successivamente la dissecazione va considerata cronica. Nelle prime 2 settimane dall'insorgenza, la parete aortica presenta una particolare infiammazione e una particolare fragilità parietale che la rendono vulnerabile alla rottura. Come nella patologia aneurismatica, esistono molteplici fattori eziologici anche per la dissecazione (Tab. 66.6).

**Tab. 66.6.** Fattori eziologici della dissecazione.

**Degenerativo**

Reiter (sifilide)

Patologia correlata (endovascolari)

Patologia autoimmune

Sindrome di Marfan; bicuspidia valvolare aortica; sindrome di Ehlers-Danlos.

## Epidemiologia

La sfida principale nella gestione della dissecazione aortica acuta è quella di sospettare, e quindi diagnosticare, la malattia il più rapidamente possibile: fino al 40% dei pazienti decede entro le prime 48-72 ore, con un tasso di mortalità che cresce del 2% ogni ora se non prontamente riconosciuta né trattata. La dissecazione aortica acuta è 2 volte più frequente della rottura degli aneurismi aortici degenerativi e colpisce pazienti più spesso giovani (quarta-quinta decade), maschi e affetti da ipertensione arteriosa.

## Quadro clinico

Il quadro clinico che quasi invariabilmente accompagna l'esordio della malattia è l'insorgenza di dolore toracico acuto, più tipicamente lacerante o trafittivo e qualitativamente mai avvertito in precedenza, perlopiù localizzato in sede anteriore quando la dissecazione coinvolge l'ascendente e posteriore e interscapolare per la discendente (Tab. 66.7). L'ulteriore estensione della dissecazione può determinare il cambiamento della sede di massima intensità del dolore che viene avvertito migrante in senso cranio-caudale. All'esordio o per la progressione del processo dissecativo, il quadro clinico può anche presentare segni o sintomi correlati alla malperfusione d'organo



(cerebrale, midollare, viscerale, periferica). Questi stessi sintomi possono distrarre dal sospetto clinico e confondere la diagnosi.

**Tab. 66.7.** Quadri clinici di esordio della dissecazione acuta.

#### **Dolore**

- Unico sintomo
- Con scompenso cardiaco (insufficienza valvolare, rottura in pericardio)
- Con stroke (coinvolgimento tronchi epiaortici)
- Con sincope (tamponamento cardiaco)
- Addome acuto (ischemia mesenterica)
- Paraplegia (occlusione delle arterie midollari)

#### **Asintomatico**

- Con scompenso
- Con stroke
- Anisofigmia periferica
- Occasionale Rx

### **Diagnosi**

Le metodiche diagnostiche strumentali sicuramente appropriate sono le seguenti.

■ **Ecografia transesofagea:** elevate sensibilità e specificità, eseguibile al letto del malato anche in urgenza, utile anche intraoperatoriamente per il monitoraggio della terapia chirurgica e nel follow-up dei pazienti operati e di quelli trattati con terapia medica, di costo limitato. È tuttavia operatore-dipendente, non dà informazioni precise sull'estensione del falso lume a livello dell'aorta addominale e sui vasi splanchnici che da essa originano.

■ **Angio-TC (Fig. 66.34a):** massima velocità di acquisizione, permette una valutazione precisa dell'estensione della dissezione aortica, con la possibilità di valutare l'origine dei vasi viscerali dal vero lume o dal falso lume, della vascolarizzazione d'organo; inoltre, valuta la presenza e la sede di molteplici *tear* e offre contemporaneamente quindi tutte le informazioni per la strategia chirurgica (medica, convenzionale, endovascolare, "ibrida").

■ **Angio-RM (Fig. 66.34b):** possiede massima sensibilità e specificità, consente di valutare l'entità del flusso nel falso lume e l'eventuale trombizzazione dello stesso, definisce l'origine dei vasi splanchnici; inoltre, è un'indagine ripetibile e scarsamente invasiva, quindi utilizzabile per il follow-up dei pazienti operati e non. Tuttavia, i limiti di questa metodica sono molteplici tra cui i lunghi tempi di esecuzione, è scarsamente rappresentata sul territorio, ha costi alti ed è difficilmente eseguibile in urgenza.

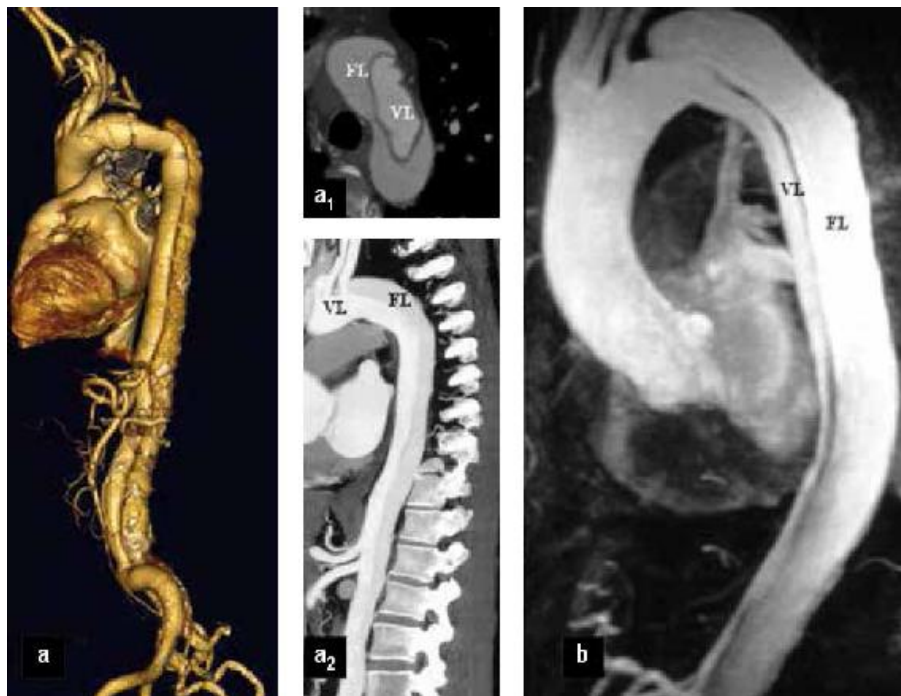


**Fig. 66.34.** Dissecazione acuta. (a) Angio-TC versus angio-RM (b) con evidenza del vero lume (VL) e del falso lume (FL).

Più recentemente, alcuni studi hanno suggerito l'utilizzo di alcuni marcatori bioumorali per la diagnosi di dissecazione acuta; in particolare, è stata messa in risalto la correlazione con incrementati valori di D-dimero e di alcuni TNF. Come anticipato, il trattamento della dissecazione dipende strettamente dal tipo di lesione; il tipo A, anche se non complicata da malperfusioni o rottura, ha indicazione assoluta e indifferibile per l'elevata probabilità di evolvere verso la rottura libera o in pericardio, comportando il tamponamento, l'insufficienza valvolare acuta e l'ischemia miocardica.

Tecnicamente lo scopo principale è la chiusura del *tear* di entrata con la sostituzione protesica del segmento aortico disseccato per escluderne il *flap*: sostituzioni più estensive coinvolgenti l'arco devono essere rigorosamente riservate ai casi in cui il *tear* di ingresso sia in tale sede. Come nella chirurgia dell'ascendente, l'interessamento della valvola aortica può comportarne la sostituzione (intervento di Bentall-De Bono) o la conservazione con tecniche di risospensione. Al contrario del tipo A, la dissecazione acuta di tipo B non ha mai indicazione chirurgica all'esordio se non quando complicata (Tab. 66.8). In queste condizioni urgenti, il tasso di mortalità operatoria (> 50%) è estremamente elevato soprattutto per la chirurgia convenzionale. Circa l'85% dei pazienti con dissecazione acuta di tipo B non

complicata sopravvive all'evento acuto e solo una parte di essi necessiterà un intervento chirurgico correttivo in elezione. La terapia farmacologica specifica per il trattamento della dissecazione acuta è di associazione antipertensiva, per mantenere i valori sistolici nel range ottimale di 100-120 mmHg, e antalgica, per il controllo del dolore; lo scopo di questo approccio terapeutico è la cronicizzazione della dissecazione, ovvero la stabilizzazione del *flap* e la prevenzione della rottura.

**Tab. 66.8.** Indicazioni terapeutiche per dissecazione aortica acuta.

#### **Chirurgia**

Tipologia

Miscelanea

Rottura

Mancata risposta alla terapia farmacologica

Progressione della lesione

Dolore incoercibile

Aneurisma di 5,5 cm

Farmaci d'elezione sono i  $\beta$ -bloccanti e nitroderivati, la cui azione sinergica con gli oppiacei permette il controllo della frequenza cardiaca e la riduzione della forza di contrazione del ventricolo sinistro (che potrebbe essere un fattore distruttivo per la delicata parete dissecata) e di ottenere un effetto protettivo coronarico.

Molto frequentemente la terapia antipertensiva richiede l'utilizzo di più categorie di farmaci (calcio-antagonisti, ACE-inibitori e  $\alpha$ -litici). Circa il 63% dei pazienti trattati per dissecazione tipo A mantiene nell'aorta discendente un falso lume ancora beante. Dal punto di vista prognostico, questo è un fattore predittivo negativo di sopravvivenza a lungo termine: infatti il 20-50% dei pazienti sviluppa una complicanza a esso correlata, come la formazione di un aneurisma, nuove dissecazioni o la rottura. In particolare, il tasso di crescita del falso lume è stato stimato 0,1-0,74 cm/anno ed è strettamente correlato al diametro dell'aorta ( $> 4$  cm) e al mancato controllo del quadro ipertensivo. Da un punto di vista chirurgico gli obiettivi della terapia chirurgica sono la riduzione della mortalità correlata e la limitazione dell'estensione della correzione chirurgica per ridurre le complicanze; da un punto di vista tecnico, lo scopo della terapia chirurgica deve:

- escludere il *tear* di ingresso;
- rimuovere l'evoluzione aneurismatica della patologia;
- mantenere la perfusione di tutti gli organi interessati dal *flap* dissecativo.

In considerazione dell'elevato tasso di mortalità perioperatorio in acuto dell'approccio convenzionale toracotomico, attualmente il

trattamento endovascolare per le dissecazioni di tipo B complicate è l'opzione terapeutica primaria quando anatomicamente possibile. Tecnicamente la via di accesso è la toracotomia sinistra e la sostituzione protesica deve essere estesa a escindere tutta l'eventuale degenerazione aneurismatica del falso lume, mentre il *flap* deve essere resecato o fenestrato al fine di ripristinare la perfusione a tutti gli organi ischemici o interessati dalla dissecazione. Dal punto di vista endovascolare, il posizionamento dell'endoprotesi deve assolutamente escludere il *tear* di ingresso; nella maggior parte dei casi questo è sufficiente a promuovere la trombosi del falso lume e/o a ripristinare flusso ortograde ai rami viscerali o periferici ischemici. Quando questo non fosse sufficiente, come nella tecnica convenzionale, si possono eseguire fenestrazioni mirate. Per quando riguarda le dissecazioni acute e croniche, alcuni recenti studi hanno confermato gli ottimi risultati ottenuti dalla terapia farmacologica ma hanno anche messo in evidenza i potenziali benefici del trattamento endovascolare con endoprotesi. In particolare, due trial randomizzati hanno evidenziato che l'associazione della terapia medica ottimale con il trattamento endovascolare nelle dissecazioni acute (ADSORB trial) e subacute (INSTEAD-XL) non complicate è correlata a un significativo beneficio in termini di eventi aorta-correlati e nei confronti dell'evoluzione aneurismatica del falso lume se confrontata alla sola terapia medica ottimale. Nonostante questi promettenti dati controllati, attualmente le indicazioni universalmente accettate per il trattamento endovascolare delle dissecazioni non complicate (rottura, malperfusion splanchnica-midollare-periferica) riguardano pazienti ben selezionati:

- aneurisma > 5,5 cm;
- incremento dimensionale > 1 cm/anno;
- non responsività alla terapia antipertensiva in presenza di vero lume compresso dal falso;
- episodi di dolore toracico ricorrenti;
- segni di imminente rottura.

Varianti della patologia dissecativa sono l'ematoma intramurale e l'ulcera penetrante; queste tre entità patologiche contraddistinguono un gruppo eterogeneo di pazienti con un profilo clinico simile, definito sindrome aortica acuta, contraddistinto dal dolore toracico e la cui diagnosi precoce è determinante per stabilire tipo e timing del trattamento e per salvaguardarne la prognosi. Attualmente sono state anche aggiunte la rottura traumatica e gli aneurismi complicati. Circa il 5% dei pazienti diagnosticati come dissecazione acuta in realtà ha un ematoma intramurale. Descritto nel 1920 da Krukenberg come una dissecazione senza lesione intimale, l'ematoma intramurale è una

lesione sanguinante della media determinata dalla rottura dei *vasa vasorum*, ma senza evidenza di una vera lacerazione intima; è la variante non comunicante della dissecazione. La classificazione topografica dell'ematoma intramurale segue quella secondo Stanford: nel 60% dei casi la lesione è localizzata a livello dell'aorta toracica discendente e nel 40% dei casi a livello dell'aorta ascendente e dell'arco. L'ematoma intramurale ha un comportamento imprevedibile, non lineare; la risoluzione o il rimodellamento si osserva solamente nel 10% dei casi, mentre la maggior parte (36%) evolve verso la dissecazione anche retrograda, verso la progressiva espansione o la rottura libera. Il quadro angio-TC è tipicamente contraddistinto dalla presenza di un ispessimento parietale iperdenso, lineare e non con profilo irregolare, interessante tutta la circonferenza dell'aorta e con una parete sottile facilmente distinguibile dal tromboateroma che, con numerose calcificazioni, classicamente accompagna la degenerazione aterosclerotica dell'aorta (Fig. 66.35). L'ematoma intramurale di tipo A è un'urgenza assoluta e indifferibile, mentre il tipo B viene trattato come una dissecazione classica; per il tipo B il ricorso alla chirurgia o al trattamento endovascolare è ancora oggetto di dibattito, ma diffusamente riconosciuto necessario in presenza di progressione della lesione, dolore toracico incoercibile, quando associato alla formazione di un'ulcera penetrante o per la rottura. L'ulcera penetrante (o placca aortica ulcerata) viene descritta per la prima volta da Shannan nel 1934; è l'erosione di una placca ateromica che, come un cratere ulcerativo, si proietta nella lamina elastica interna nella media. Differentemente dalla dissecazione classica e dall'ematoma intramurale, l'ulcera penetrante si sviluppa in pazienti della VI-VII decade con fattori tipici per la patologia aterosclerotica. Esse si localizzano quasi esclusivamente a livello dell'aorta toracica discendente, più raramente a livello addominale (originando tipicamente in prossimità dell'arteria mesenterica inferiore); non infrequentemente interessano multipli segmenti dell'aorta toracica. L'evoluzione verso la dissecazione classica è rara; più caratteristicamente evolvono verso una dilatazione aneurismatica sacculare. All'indagine angio-TC appaiono come estroflessioni saccolari con un ispessimento parietale e alcune calcificazioni sia in prossimità del cratere sia all'interno della dilatazione (Fig. 66.36). L'ulcera penetrante ha un'evoluzione particolarmente aggressiva; in alcune casistiche la progressione verso la dissecazione classica o ancora più verso la rottura libera è avvenuta nel 30-50% dei casi. Sebbene non esistano criteri precisi per l'indicazione alla correzione chirurgica, l'imprevedibilità dell'evoluzione e la frequente focalità delle lesioni rendono l'ulcera penetrante un target ideale per il trattamento endovascolare.

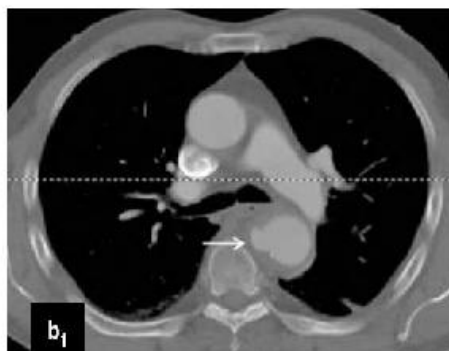


**Fig. 66.35.** Ematoma intramurale tipo B e ulcera penetrante dell'arco distale. Angio-TC preliminare (a, b) con riscontro dell'ispessimento iperdenso (a e b, frecce) e la successiva comparsa di ulcera penetrante (a1, b1).

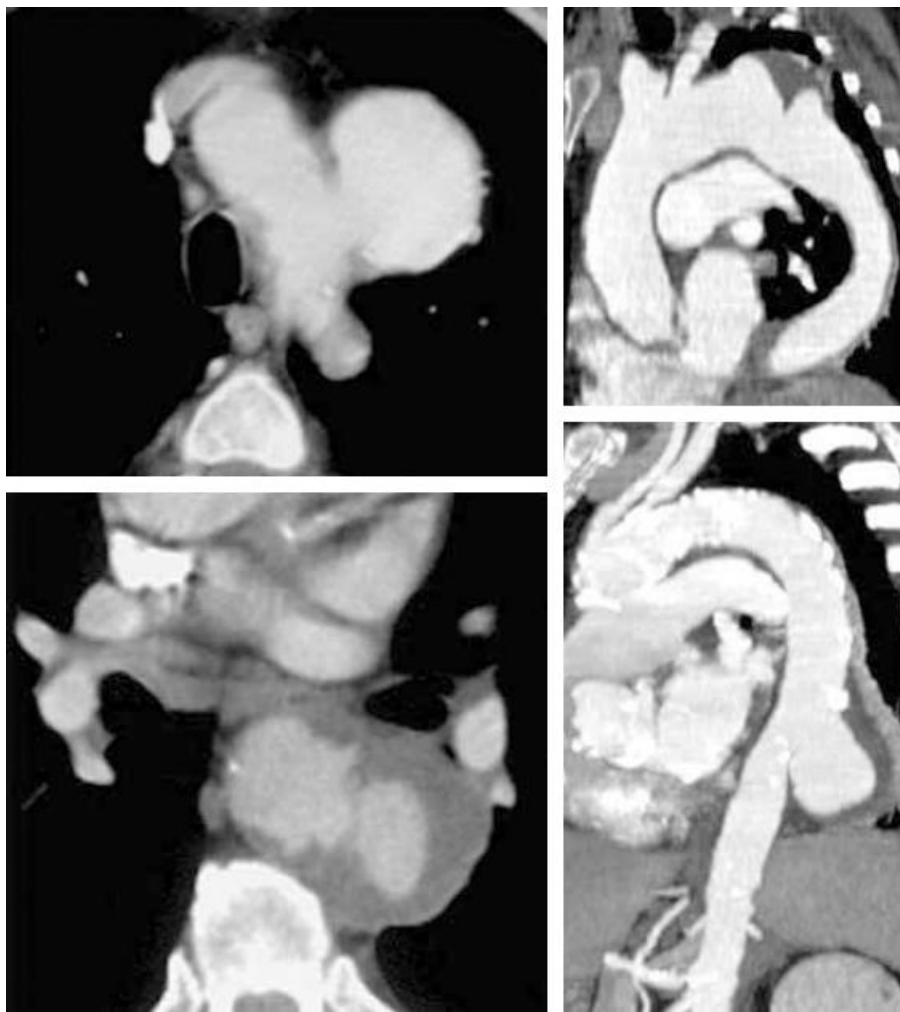


**Fig. 66.36.** Ulcere penetranti dell'aorta toracica in arco aortico distale e aorta discendente.

## Lettere suggerite

### ***Aneurismi toracici e toraco-addominali***

Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH et al. Thoracic aortic anerysms: a population-based study. *Surgery* 1982;92:1103-8.

Chiesa R, Melissano G, Civilini E et al. Video-atlas of hybrid thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Cardiothorac Surg* 2012;1:404-5.

Chiesa R, Melissano G, Civilini E et al. Video-atlas of open Thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Cardiothorac Surg* 2012;1:398-403.

Chiesa R, Melissano G, Zangrillo A, Coselli JS. Thoraco-abdominal aorta – surgical and anesthetic management. Milano: Springer; 2011.

Chiesa R, Melissano G. Gli aneurismi dell'aorta toracica e toraco-addominale. Milano: Europa Scienze Umane Editrice; 1998.

Chiesa R, Spagnolo P, Giglio M et al. Role of cardiac CT in assesment of patient with thoraco-abdominal aortic aneurysm, thoraco-abdominal aorta: surgical and

- anesthetic management. Springer-Verlag Italia; 2011.
- Civilini E, Melissano G, Chiesa R. Improved cannulation: technique for thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Thorac Surg* 2010;89:675.
- Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV et al. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *JAMA* 1998;280:1926-9.
- Crawford ES, Crawford JL, Safi HJ et al. Thoraco-abdominal aortic aneurysms: preoperative and intraoperative factors determining immediate and long-term results of operations in 605 patients. *J Vasc Surg* 1986;3:389-404.
- Crawford E.S. Thoraco-abdominal aortic aneurysm involving renal, superior mesenteric and coeliac arteries. *Ann Surg* 1974;179:763-67.
- Cronenwett JL, Johnston W. Rutherford's Vascular Surgery. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2014.
- DeBakey ME, Cooley DA, Crawford ES et al. Aneurysm of the thoracic aorta: analysis of 179 cases treated by resection. *J Thor Surg* 1958;36:393-97.
- Dubost C, Allary M, Oeconomos N. Resection of an aneurysm of the abdominal aorta. Reestablishment of the continuity by a preserved human arterial graft, with results after five months. *Arch Surg* 1952;64:405-8.
- Engle J, Safi HJ, Miller CC 3rd et al. The impact of diaphragm management on prolonged ventilator support after thoracoabdominal aortic repair. *J Vasc Surg* 1999;29:160-6.
- Estrera AL, Sheinbaum R, Miller CC 3rd et al. Descending thoracic aortic aneurysm repair: 12-year experience using distal aortic perfusion and cerebrospinal fluid drainage. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1290-6; discussion 1296.
- Guillou M, Bianchini A, Haulon S et al. Endovascular treatment of thoracoabdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2012;56:65-73.
- Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *Circulation* 2010;121:e266-e369.
- Kouchoukos N.T, Dougenis D. Surgery of thoracic aorta. *N Eng J Med* 1997;336:1976-88
- Krinsky GA, Rofsky NM, DeCorato DR et al. Thoracic aorta: comparison of gadolinium-enhanced three-dimensional MR angiography with conventional MR imaging. *Radiology* 1997;202:183-93.
- LaRoy LL, Cormier PJ, Matalon TA et al. Imaging of abdominal aortic aneurysms. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152:785-92.
- Marzelle J, Presles E, Becquemin JP. Results and Factors affecting early outcomes of fenestrated and/or branched stent grafts for aortic aneurysms: a multicenter prospective study. *Ann Surg* 2015;261:197-206.
- Melissano G, Bertoglio L, Chiesa R et al. Demonstration of the Adamkiewicz artery by multidetector computed tomography angiography analysed with the open-source software OsiriX. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:395-400.
- Melissano G, Civilini E, Bertoglio L. "Planning and Sizing" della patologia aortica con OsiriX. Milano: Arti Grafiche Colombo; 2010.
- Mitchell R.S, Ishimaru S, Ehrlich M.P. et al. First International Summit on Thoracic Aortic Endografting: roundtable on thoracic aortic dissection as an indication for endografting. *J Endovasc Ther* 2002;9:98-105.
- Rousseau H, Chabbert V, Maracher MA et al. The importance of imaging assesment before endovascular repair of thoracic aorta. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:408:21.
- Safi HJ, Miller CC 3rd. Spinal cord protection in descending thoracic and thoracoabdominal aortic repair. *Ann Thorac Surg* 1999;67;1937-9; discussion 1953-8.
- Setacci C. SICVE – Chirurgia vascolare. II ed. Carlo Setacci. Torino; 2012.



Tshomba Y, Kahlberg A, Chiesa R et al. Comparison of renal perfusion solutions during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2014;59:623-33.

Tshomba Y, Melissano G, Chiesa R et al. Clinical outcomes of hybrid repair for thoracoabdominal aortic aneurysms. *Ann Cardiothorac Surg* 2012;1:293-303.

### ***Aneurismi dell'aorta addominale***

Booher AM, Isselbacher EM, Nienaber CA et al. The IRAD classification system for characterizing survival after aortic dissection. *Am J Med* 2013;126(8):730.e19-24.

Brunkwall J, Kasprzak P, Verhoeven E et al. Endovascular repair of acute uncomplicated aortic type B dissection promotes aortic remodelling: 1 year results of the ADSORB trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48(3):285-91.

Coady MA, Ikonomidis JS, Cheung AT et al. American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia and Council on Peripheral Vascular Disease. Surgical management of descending thoracic aortic disease: open and endovascular approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121(25):2780-4.

Fattori R, Cao P, De Rango P et al. Interdisciplinary expert consensus document on management of type B aortic dissection. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(16):1661-78.

Hughes GC, Ganapathi AM, Keenan JE et al. Thoracic endovascular aortic repair for chronic DeBakey IIIB aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2014;98(6):2092-7.

Lombardi JV, Cambria RP, Nienaber CA et al. STABLE investigators. Prospective multicenter clinical trial (STABLE) on the endovascular treatment of complicated type B aortic dissection using a composite device design. *J Vasc Surg* 2012;55(3):629-40.

Nienaber CA, Kische S, Rousseau H et al. INSTEAD-XL trial. Endovascular repair of type B aortic dissection: long-term results of the randomized investigation of stent grafts in aortic dissection trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6(4):407-16.

van Bogerijen GH, Tolenaar JL, Rampoldi V et al. Predictors of aortic growth in uncomplicated type B aortic dissection. *J Vasc Surg* 2014;59(4):1134-43.

van Bogerijen GH, Patel HJ, Williams DM et al. Propensity adjusted analysis of open and endovascular thoracic aortic repair for chronic type B dissection: a twenty-year evaluation. *Ann Thorac Surg* 2015;99(4):1260-6.

VIRTUE Registry Investigators. Mid-term outcomes and aortic remodelling after thoracic endovascular repair for acute, subacute, and chronic aortic dissection: the VIRTUE Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48(4):363-71.

Wilkinson DA, Patel HJ, Williams DM, et al. Early open and endovascular thoracic aortic repair for complicated type B aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2013;96(1):23-30.

Winnerkvist A, Lockowandt U, Rasmussen E, Rådegran K. A prospective study of medically treated acute type B aortic dissection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32(4):349-55.

Zoli S, Etz CD, Roder F, et al. Long-term survival after open repair of chronic distal aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2010;89(5):1458-66.

### ***Dissecazione aortica***

Barshes NR, McPhee J, Ozaki CK et al. Increasing complexity in the open surgical repair of abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 2012;26(1):10-17.

Chaikof EL, Blankensteijn JD, Harris PL et al. Ad Hoc Committee for Standardized Reporting Practices in Vascular Surgery of The Society for Vascular Surgery/American Association for Vascular Surgery. Reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2002;35(5):1048-60.

Chiesa R, Marone EM, Brioschi C et al. Open repair of pararenal aortic aneurysms: operative management, early results, and risk factor analysis. *Ann Vasc Surg*

2006;20(6):739-46.

- Conrad MF, Adams AB, Guest JM et al. Secondary intervention after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Surg* 2009;250(3):383-9.
- Giles KA, Pomposelli F, Hamdan A et al. Decrease in total aneurysm-related deaths in the era of endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2009;49(3):543-50.
- Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT et al. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. United Kingdom EVAR Trial Investigators. *N Engl J Med* 2010;362(20):1863-71.
- Holt PJE, Thompson MM. Abdominal aortic aneurysms: evaluation and decision Making. In: Cronenwett JL, Johnston KW (eds). *Rutherford's Vascular Surgery*. 8th ed. Philadelphia (PA – USA): Elsevier; 2014. p. 1999-2082.
- Jackson RS, Chang DC, Freischlag JA. Comparison of long-term survival after open vs endovascular repair of intact abdominal aortic aneurysm among Medicare beneficiaries. *JAMA* 2012;307(15):1621-8.
- Katsargyris A, Oikonomou K, Klonaris C et al. Comparison of outcomes with open, fenestrated, and chimney graft repair of juxtarenal aneurysms: are we ready for a paradigm shift? *J Endovasc Ther* 2013;20(2):159-169.
- Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC et al. Open Versus Endovascular Repair (OVER) Veterans Affairs Cooperative Study Group. Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm: a randomized trial. *JAMA* 2009;302(14):1535-42.
- McPhee J, Eslami MH, Arous EJ et al. Endovascular treatment of ruptured abdominal aortic aneurysms in the United States (2001-2006): a significant survival benefit over open repair is independently associated with increased institutional volume. *J Vasc Surg* 2009;49(4):817-26.
- Piffaretti G, Caronno R, Tozzi M et al. Endovascular versus open repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;4(6):839-52.
- Schanzer A, Steppacher R, Eslami M et al. Vascular surgery training trends from 2001-2007: a substantial increase in total procedure volume is driven by escalating endovascular procedure volume and stable open procedure volume. *J Vasc Surg* 2009;49(5):1339-44.
- Veith FJ. How randomized controlled trials (RCTs) can be misleading: introduction. *Semin Vasc Surg* 2011;24(3):143-55.

# Tronchi sovraortici

C. Pratesi, W. Dorigo, R. Pulli

Nell'ambito dei tronchi sovraortici la patologia vascolare può interessare diversi distretti con localizzazione delle lesioni anatomopatologiche a livello delle carotidi extracraniche, delle succlavie e delle arterie vertebrali ([Fig. 67.1](#)) e con differenti quadri anatomico-clinici che verranno descritti separatamente.

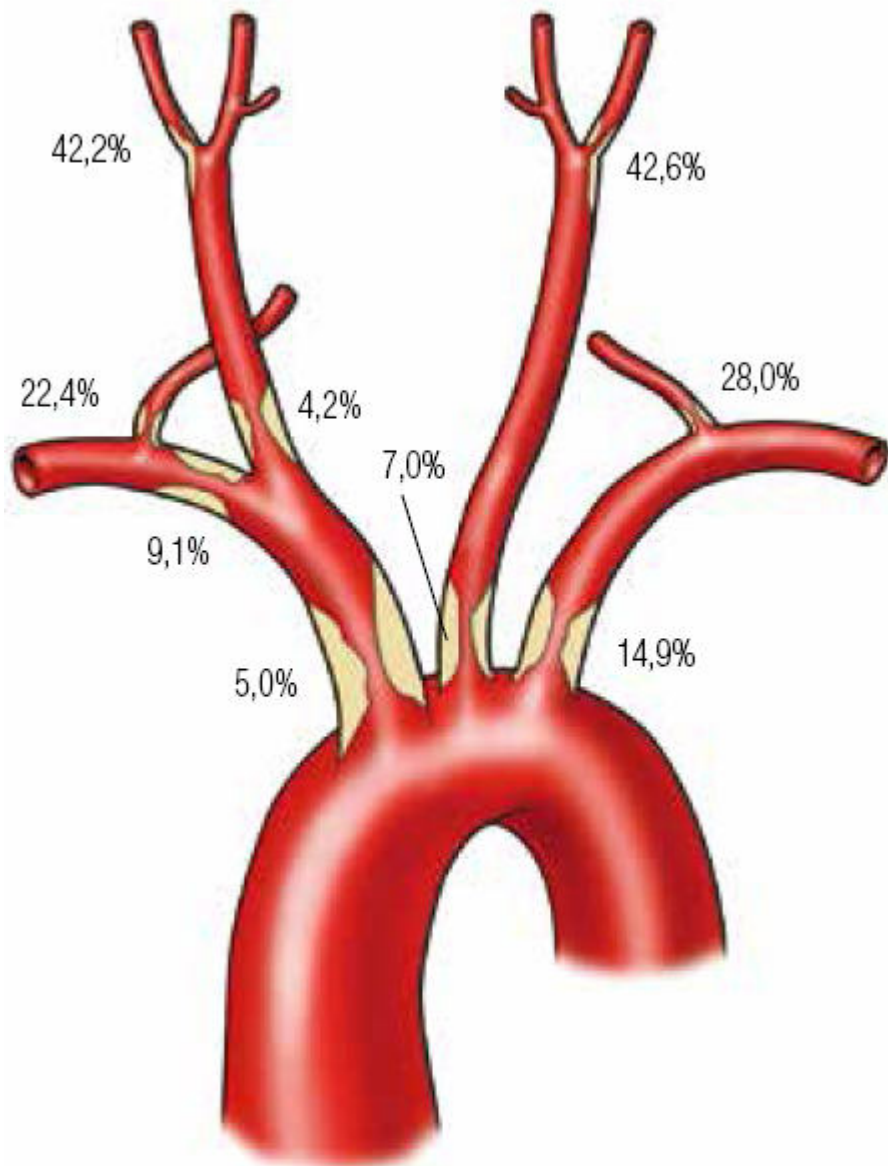


**Fig. 67.1.** Schema dei tronchi sovraortici con percentuale di frequenza delle lesioni aterosclerotiche.

## Insufficienza cerebrovascolare

### Definizione

Si tratta di alterazioni dell'encefalo secondarie a un ridotto apporto ematico che possono determinare quadri clinici diversi per gravità

(TIA, ictus) e per sede (anteriore-carotide, posteriore-vertebrobasilare).

### **Cenni anatomici**

Dall'emergenza dell'arco dell'aorta i tronchi epiaortici sono rappresentati rispettivamente dal tronco anonimo che si divide in carotide comune destra e succlavia destra, dalla carotide comune sinistra e dalla succlavia sinistra. L'arteria vertebrale nasce dalla succlavia nel tratto sovrascapolare. La carotide extracranica ([Fig. 67.2](#)) si localizza topograficamente nella regione latero-cervicale posteriormente al muscolo sternocleidomastoideo e decorre nel fascio vascolo-nervoso del collo insieme alla vena giugulare interna e al nervo vago. Normalmente la carotide comune e quella interna non presentano rami collaterali e il bulbo carotideo, dove più frequentemente si localizzano le lesioni aterosclerotiche, è localizzato nel triangolo di Farabeuf, circa 1 cm al di sopra della cartilagine tiroidea.

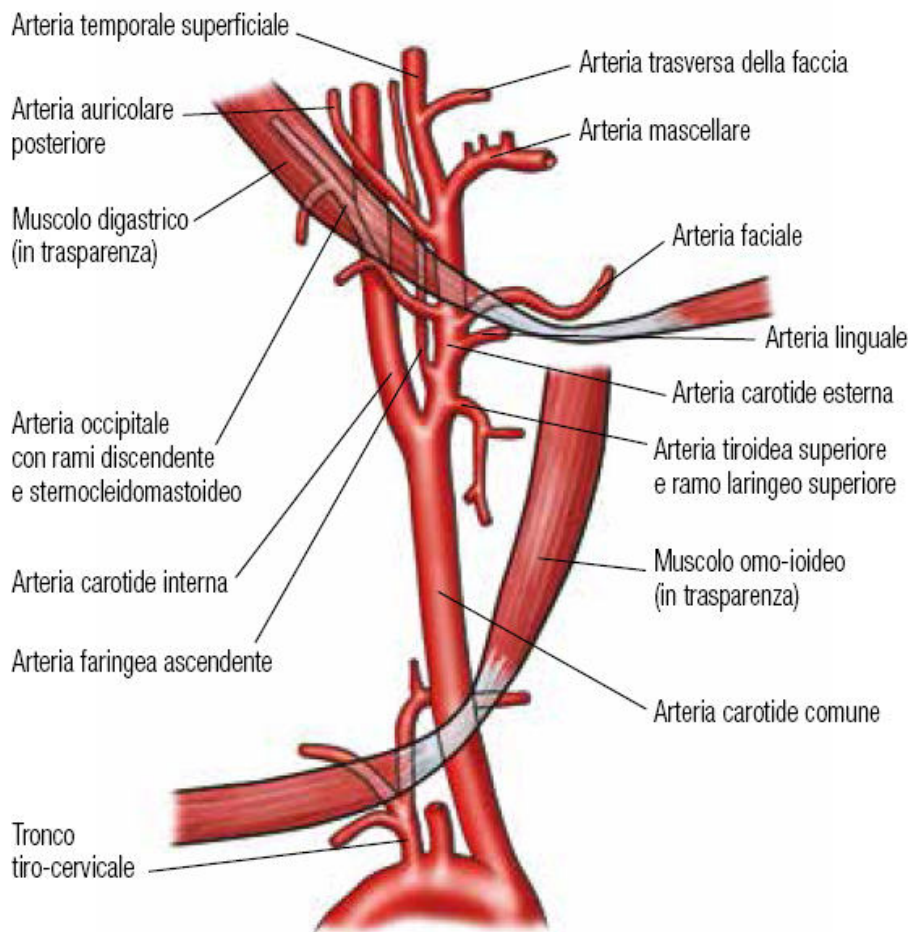


**Fig. 67.2.** Decorso della carotide comune e interna.

## Epidemiologia

In Italia l'ictus rappresenta la terza causa di morte dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie, causando il 10-12% di tutti i decessi per anno, e rappresenta la principale causa di invalidità. Il tasso di prevalenza di ictus nella popolazione italiana oltre i 65 anni è del 6,5%, più alto negli uomini (7,4%) che nelle donne (5,9%), con un'incidenza che aumenta progressivamente con l'età. Ogni anno si verificano circa 200.000 ictus, di cui l'80% è rappresentato da nuovi episodi (The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group, 1997).

La mortalità acuta a 30 giorni dopo ictus è pari a circa il 20-25% con valori che possono raggiungere il 30-40% a 1 anno. Il rischio di recidiva è di oltre 10 volte più alto rispetto alla popolazione generale di pari età e sesso nel primo anno. A 1 anno dall'evento acuto circa un terzo dei soggetti sopravvissuti presenta comunque un grado di

disabilità elevato che li rende completamente dipendenti; per questo l'ictus viene oggi considerato come un vero problema di salute pubblica (Dennis et al., 1990).

## **Fattori di rischio**

I numerosi studi epidemiologici finora condotti hanno permesso di individuare molteplici fattori che aumentano il rischio di ictus; alcuni di essi non sono modificabili, altri lo sono con terapie comportamentali o farmacologiche. Stanno inoltre emergendo altri fattori, che possono in parte essere ricollegati a uno stato protrombotico.

Nella [Tabella 67.1](#) vengono riportati i fattori di rischio non modificabili, quelli modificabili e altri fattori che probabilmente aumentano il rischio di ictus ma il cui ruolo non è ancora del tutto chiarito. Esistono poi fattori di rischio emergenti che sono principalmente correlabili all'emostasi e, come tali, possono essere distinti in plasmatici e genetici (Fatini et al., 2004; Sticchi et al., 2011).

**Tab. 67.1** Fattori di rischio per ictus.

### **Fattori di rischio non modificabili**

- Età
- Sesso
- Razza

### **Fattori di rischio modificabili**

- Fumo di sigaretta
- Eccessivo consumo di alcol
- Ridotta attività fisica
- Dieta
- Obesità
- Ipercolesterolemia
- Ipertensione arteriosa
- Diabete mellito
- Ipertrofia ventricolare sinistra
- Alcune cardiopatie (in particolare la fibrillazione atriale)

### **Fattori che probabilmente aumentano il rischio di ictus**

- Sindrome metabolica
- Placche ateromasiche dell'arco aortico
- Uso di contraccettivi orali
- Terapia ormonale sostitutiva
- Emicrania
- Infezioni
- Uso di droghe
- Inquinamento atmosferico
- Sindrome delle apnee notturne (OSAS)
- Alcune cardiopatie (forame ovale pervio, aneurisma del setto)

### **Fattori di rischio emergenti plasmatici**

- Iperomocisteinemia

- Aumentati livelli di lipoproteina (a)
- Aumentati livelli dell'attivatore tissutale del plasminogeno (PAI-1)
- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi

#### **Fattori di rischio genetici**

- Polimorfismi del gene che codifica per la nitrossido sintasi endoteliale (eNOS)
- Fattore V di Leiden
- Mutazione del gene *G20210A* che codifica per la protrombina

## **Eziopatogenesi**

Nell'85% dei casi l'ictus è di tipo ischemico, mentre nel restante 15% risulta di tipo emorragico, per emorragia sia intracerebrale sia subaracnoidea.

L'eziopatogenesi dell'ictus ischemico è riconducibile a molteplici cause, tra cui troviamo, oltre alle cause cardioemboliche, altre rare quali la displasia fibromuscolare, le dissezioni, le arteriti, i traumi, gli aneurismi, i *kinking* e i *coiling* (tortuosità) delle carotidi. L'aterosclerosi risulta la causa più importante essendo responsabile di circa il 20% dei casi di ictus ischemico. La lesione classica aterosclerotica è rappresentata dalla *placca aterosclerotica* che si localizza con maggiore frequenza a livello della carotide interna extracranica, in particolare alla biforcazione tra carotide interna ed esterna, ed è dovuta all'accumulo di materiale lipidico e alla proliferazione del tessuto connettivo nell'intima con evoluzione dalle strie lipidiche iniziali alla classica placca.

I meccanismi con cui può verificarsi la lesione ischemica cerebrale sono essenzialmente due:

- *tromboembolico*: il materiale embolico (frammenti di placca, trombo, aggregati piastrinici, materiale subintimale con depositi colesterinici, frammenti calcifici) proveniente da una placca aterosclerotica carotidea può depositarsi a livello delle arterie intracraniche e determinare così l'insorgenza di un'ischemia cerebrale;
- *emodinamico*: la riduzione del lume vasale dovuta all'aumento di volume della placca ateromasica determina una riduzione del flusso a valle con conseguente possibile ipossia tissutale e ischemia cerebrale.

Attualmente viene data maggiore importanza al meccanismo embolico rispetto a quello emodinamico e quindi si è assistito a un cambiamento interpretativo della placca, intendendo come lesione “a rischio” non solo la semplice percentuale di stenosi (il classico concetto di stenosi critica intesa come percentuale di stenosi superiore al 70% degli studi NASCET ed ECST; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, 1991; European Carotid Surgery Trialist Collaborative Group, 1991), ma soprattutto la qualità



della placca stessa. È importante quindi distinguere la placca stabile (fibrosa) con basso rischio di embolizzazione, dalla placca instabile (con ulcerazioni, emorragie intrapacca, ricca di lipidi, molle) ad alto rischio emboligeno; allo stesso modo, risultano placche ad alto rischio (placche “vulnerabili”) quelle con ricca componente infiammatoria.

Il concetto di “placca vulnerabile” deriva da studi istologici che hanno dimostrato che placche aterosclerotiche presenti a livello delle arterie coronariche caratterizzate dalla presenza di un grande nucleo necrotico ricco di lipidi (Lipid-Rich Necrotic Core, LRNC) e un cappuccio fibroso sottile (Fibrous Cap, FC) sono associate a morte cardiaca improvvisa.

Questa constatazione ha portato a definire le caratteristiche principali della placca vulnerabile, che includono la presenza di un grande LRNC con un sottile FC, infiammazione attiva con macrofagi attivati, placca ulcerata, noduli calcifici superficiali ed emorragia intrapacca (IntraPlaque Hemorrhage, IPH).

Nel tentativo di identificare uno o più strumenti diagnostici in grado di definire i quadri corrispondenti alle alterazioni istologiche suddette, nel corso degli ultimi anni sono state utilizzate metodiche ultrasonografiche e di imaging di secondo livello (risonanza magnetica e tomografia a emissione di positroni [PET]).

Numerosi studi osservazionali hanno dimostrato che un’aumentata ipoecogenicità della placca (indice di contenuto lipidico e di emorragia intrapacca) valutata ecograficamente si associa a un maggiore rischio di sviluppare eventi neurologici focali. La maggior parte di questi studi era stata eseguita tuttavia in pazienti sintomatici e considerava come endpoint primario solo il TIA.

The Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) (Nicolaidis et al., 2010) è stato il primo studio in cui sono stati arruolati pazienti con stenosi asintomatica trattati solo con terapia medica, con lo scopo di stratificare il rischio di eventi cerebrovascolari mediante l’analisi delle caratteristiche cliniche e biochimiche dei pazienti e la determinazione del grado di stenosi e della morfologia della placca con ultrasuoni. In una recente analisi dei risultati a distanza di tale studio, 1115 pazienti con stenosi carotidea asintomatica erano stati classificati in accordo alle caratteristiche ultrasonografiche della placca. Dopo un follow-up medio di 37 mesi, il tasso di stroke complessivo è risultato del 2% per anno in pazienti con placche uniformemente o parzialmente ecolucenti e dello 0,14% per anno nei pazienti che non presentavano questo particolare pattern ecografico.

I risultati hanno dimostrato che alcune caratteristiche cliniche e morfologiche della placca rappresentano fattori predittivi indipendenti di ictus ischemico ipsilaterale o retinico in associazione al grado di

stenosi carotidea. Tra questi l'ipo-anecogenicità della placca, valutata mediante il calcolo della Grey-Scale Median (GSM), cioè la mediana dei valori di grigio dei pixel dell'immagine della placca, la presenza e l'ampiezza delle aree ipoanecogene superficiali, situate in tutta prossimità del cappuccio fibroso (Juxtaluminal Black Area, JBA) e corrispondenti al core necrotico evidenziato all'esame istologico e la loro distanza dal lume vasale rappresentano parametri ecografici in grado di identificare le placche a maggiore rischio di sviluppare eventi neurologici nel corso del follow-up.

Mentre studi istologici ci forniscono informazioni morfologiche in un unico punto temporale nella storia naturale della malattia aterosclerotica, l'analisi *in vivo* della placca carotidea mediante RM ha permesso di capire meglio l'evoluzione della malattia carotidea e quindi modificare la storia naturale dell'aterosclerosi.

Esiste un'ampia casistica in letteratura secondo la quale la presenza di un LRNC rappresenta un fenotipo di malattia aterosclerotica che si associa a un elevato rischio di eventi cardiovascolari, come dimostrato dallo studio di placche coronariche in cui LRNC risultava essere associato a morte improvvisa. In accordo con i dati istologici, la RM è in grado di identificare e quantificare le dimensioni del LRNC *in vivo* e questo ci consente di valutare l'efficacia del trattamento con statine dal momento che il target della terapia ipolipemizzante è proprio il LRNC, il quale, riducendosi, porta alla regressione della placca. Quindi la presenza e le dimensioni del LRNC potrebbero essere utilizzate come criteri di selezione per identificare i pazienti idonei alla terapia ipolipemizzante per una migliore stratificazione del rischio (Millon, 2013).

Un altro aspetto del fenotipo di placca a rischio è rappresentato dall'emorragia intraplaacca. L'eziopatogenesi non è chiara, secondo alcuni autori la presenza di IPH sembra essere legata alla rottura del FC, che giustificherebbe il riscontro *in vivo* alla RM di emorragia iuxtaluminale in regioni adiacenti alla rottura del FC; secondo altri sarebbe causata dalla rottura dei *vasa vasorum* o dei neovasi immaturi che, trovandosi in profondità, sarebbero responsabili di un'emorragia più profonda, all'interno della placca e questo correlerebbe con la diversa localizzazione di IPH all'interno della placca. In generale, comunque, la presenza di emorragia subintimale rappresenta un forte stimolo proaterogenetico dovuto dall'accumulo di membrane di globuli rossi ricche di colesterolo, che, innescando un processo infiammatorio, portano a un marcato aumento del LRNC e ulteriore destabilizzazione della placca.

La comparsa di IPH rappresenta pertanto un punto di transizione della placca carotidea da stabile a instabile, in quanto si associa a una progressione accelerata della placca ateromasica stimata intorno a un

periodo di tempo di circa 18 mesi. Infatti la presenza di emorragia intraplacca sola o in combinazione con altre caratteristiche della placca è stata correlata con lo sviluppo di nuovi eventi tromboembolici ipsilaterali e a una più rapida progressione della dimensione della placca carotidea.

Un altro parametro da prendere in considerazione nella valutazione della qualità della placca è il contenuto di calcio, che rappresenta un marker di stabilità della placca, come evidenziato da studi sia *in vitro* sia *in vivo*. Sulla base di questi lavori è stato ipotizzato che le placche asintomatiche avessero un maggior contenuto di calcio e quindi si potessero considerare più stabili dal punto di vista evolutivo. Anche se non è stata ancora identificata una metodica in grado di valutare *in vivo* l'esatta quantità del contenuto di calcio della placca aterosclerotica, la TC multistrato rappresenta al momento attuale l'indagine più sensibile. In un recente studio la TC multistrato è stata utilizzata nella valutazione del volume di calcio presente in 35 placche sintomatiche e in 67 asintomatiche da cui è emersa una correlazione inversa tra quantità di calcio e sintomatologia clinica, indipendentemente dall'età, dal sesso, dal grado di stenosi e da fattori di rischio cardiovascolari. La proporzione di calcio piuttosto che il volume assoluto correla con la sintomatologia; inoltre è stato dimostrato che placche a elevato contenuto di calcio ( $> 45\%$ ) hanno mostrato una notevole stabilità nel tempo, tanto che questo valore può essere considerato come cut-off clinico.

Un altro aspetto da considerare è la neo-angiogenesi, che risulta anch'essa strettamente associata a progressione della placca. La neovascolarizzazione intimale si ritiene derivi dall'avventizia, dove ci sono *vasa vasorum* e neovasi immaturi e può essere quantificabile con la RM con mdc (Millon et al., 2013). Analisi istologiche hanno dimostrato come sia correlata con la presenza di macrofagi nella placca asportata, fornendo così un marcatore *in vivo* dell'infiammazione della placca, che secondo le più recenti evidenze sembra avere un ruolo causale importante nel determinare l'instabilità della stessa (Salem et al., 2013).

## **Fisiopatologia**

In condizioni basali, l'encefalo, che rappresenta soltanto il 2% del peso corporeo, riceve il 15% della gittata cardiaca e consuma il 25% dell'ossigeno inspirato. Il flusso ematico cerebrale (Cerebral Blood Flow, CBF) è di circa 50 mL/100 g/min e dipende dalla pressione di perfusione cerebrale (Cerebral Perfusion Pressure, CPP) e dalle resistenze cerebrovascolari (CerebroVascular Resistance, CVR):  $CBF = CPP/CVR$ .

Il CBF rimane costante per valori di pressione arteriosa compresa tra

60 e 160 mmHg in rapporto all'autoregolazione cerebrale che rappresenta la capacità intrinseca dei vasi cerebrali di mantenere costante il flusso ematico cerebrale in presenza di modificazioni della pressione arteriosa, attraverso modificazione delle resistenze. Quando l'autoregolazione è inefficace, il flusso ematico cerebrale è direttamente proporzionale alla pressione arteriosa media. Occorre tenere presente come per riduzioni del CBF fino a 40 si assiste a una minore sintesi proteica; per ulteriori riduzioni fino a 20 si va incontro ad acidosi, sotto il valore di 20 compaiono i sintomi neurologici con sviluppo di infarto cerebrale irreversibile in presenza di valori minori di 10 mL/100 g/min. In presenza di ischemia, si verifica una lesione della barriera ematoencefalica con aumento della permeabilità capillare, fuoriuscita di plasma ed edema vasogenico associato a blocco del metabolismo aerobico con aumento dell'acido lattico e blocco della pompa sodio-potassio con conseguente edema citotossico. Un'ischemia che dura più di 4 ore determina un danno irreversibile e, pertanto, la finestra terapeutica va intesa come un ripristino del flusso cerebrale entro le 4 ore per prevenire l'irreversibilità del danno. Esiste la cosiddetta zona di penombra ischemica rappresentata dall'area circostante il tessuto infartuato (core ischemico) in cui si ha una compromissione della funzionalità, ma non della vitalità in quanto il flusso è sufficiente a mantenere parzialmente le funzioni e l'integrità morfologica.

## Quadro clinico

Innanzitutto occorre fare una distinzione in base alla gravità (TIA, ictus stabilizzato, ictus in evoluzione), che risulta influenzata dalla presenza e dall'efficacia del circolo collaterale, dall'autoregolazione cerebrale, dalla durata e dalla gravità dell'ipoafflusso, dall'importanza anatomica e funzionale dell'area in sofferenza ischemica e dalla localizzazione (anteriore-carotideo e posteriore-vertebrobasilare).

Per TIA si intende un'improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit focale cerebrale o visivo attribuibile a un insufficiente apporto di sangue, della durata inferiore alle 24 ore. Si parla di **crescendo TIA** in presenza di due o più episodi riferibili a TIA in 24 ore, con completa risoluzione dei sintomi tra un TIA e l'altro.

Si definisce **TIA carotideo** la presenza di amaurosi fugace (cecità transitoria monocolare omolaterale), emianopsia laterale omonima, disfasia, afasia (se è interessato l'emisfero dominante), deficit motorio (paresi, plegia) o sensitivo (parestesia o ipoestesia) all'emifaccia e/o arti controlaterali.

Il **TIA vertebro-basilare** è caratterizzato principalmente dal *drop*

*attack* (perdita di tono degli arti inferiori non accompagnata da altri disturbi), diplopia, amaurosi bilaterale, disartria; spesso sono presenti sintomi di difficile differenziazione da quelli del distretto carotideo.

Per **ictus** o **stroke** si intende l'improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit focale e/o globale (coma) delle funzioni cerebrali, di durata superiore alle 24 ore; si parla di **ictus in evoluzione** in presenza di un peggioramento del deficit neurologico attribuibile a estensione della lesione cerebrale nell'arco di ore o giorni dall'insorgenza dei primi sintomi.

In rapporto agli esiti si suddivide l'**ictus** in **minor** in presenza di esiti di minima compromissione dell'autonomia nelle attività della vita quotidiana, e in **maior** quando la compromissione dell'autonomia risulta grave.

I sintomi dell'occlusione della cerebrale media e di quella anteriore (ictus carotideo) sono: emiplegia ed emianestesia controlaterali, emianopsia laterale omonima, afasia (emisfero dominante), aprassia/agnosia spaziale unilaterale (emisfero non dominante), confusione mentale, stupore, coma.

L'ictus vertebro-basilare, a seconda che sia interessato il tronco cerebrale, la cerebrale posteriore o il sistema vertebrale, può manifestarsi con vertigini, atassia, disturbi posturali, ipostenia e parestesia bilaterale degli arti, riduzione del visus o cecità bilaterale, tetraparesi, tetraplegia.

## Diagnosi

Oltre alla diagnosi clinica, che tiene conto dei disturbi riferiti e dei segni rilevabili all'esame obiettivo, va considerata la diagnosi strumentale della patologia cerebrovascolare, rivolta alla valutazione delle arterie cerebroafferenti, del circolo intracranico e del parenchima cerebrale.

L'esame di scelta per la diagnosi delle malattie cerebrovascolari e per lo screening è senza alcun dubbio l'eco-color-Doppler. Con tale tecnologia è possibile identificare la presenza della lesione carotidea, quantificarne la severità da un punto di vista morfologico ed emodinamico (Fig. 67.3) e valutarne l'evolutivezza, anche in relazione alla presenza dei parametri ecografici già citati in precedenza e correlabili con le caratteristiche anatomopatologiche della placca a rischio.

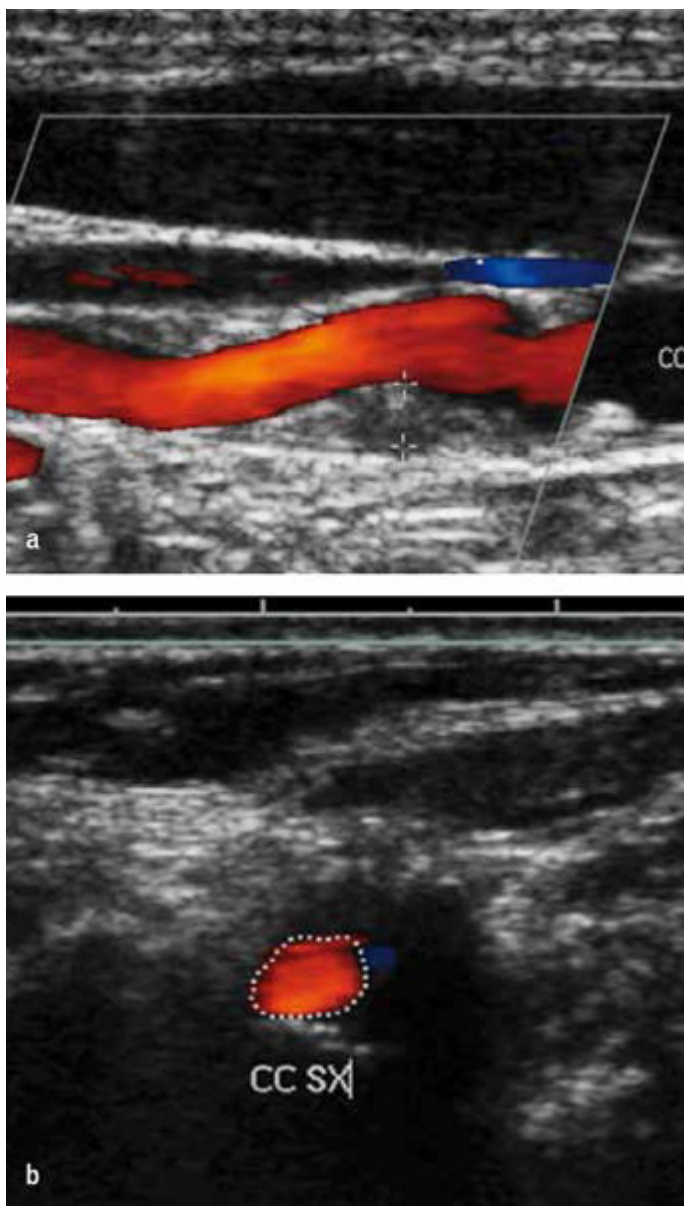


**Fig. 67.3.** Eco-color-Doppler carotideo, eseguito in scansione longitudinale (a) e trasversale (b) con visualizzazione della stenosi carotidea.

Le attuali linee guida nazionali, riconosciute anche a livello europeo (Antignani et al., 2012), distinguono tra indicazioni all'esame eco-color-Doppler nel paziente con stenosi sintomatica e in soggetti asintomatici nell'ambito di programmi di screening per la patologia cerebrovascolare.

Nel paziente con TIA a verosimile genesi carotidea, un esame eco-

color-Doppler dovrebbe essere eseguito entro 2 ore dalla comparsa dell'evento clinico, mentre nel paziente con ictus tale intervallo dovrebbe essere ridotto a 1 ora, nell'ambito di una diagnostica eziologica completa per avviare il trattamento dei pazienti con ictus in emergenza (entro le 3-6 ore). La diagnostica ultrasonografica rientra nel più ampio gruppo di esami che devono essere eseguiti nel sospetto di ictus acuto, volti a:

- escludere una causa emorragica dell'ictus;
- confermare la natura vascolare dell'ictus o del TIA;
- definire la pervietà o il grado di occlusione della carotide comune-interna al collo;
- valutare la pervietà o l'occlusione della cerebrale media e il tipo di occlusione;
- valutare la natura dei compensi;
- valutare l'estensione del danno ischemico.

Nel soggetto neurologicamente asintomatico, l'indicazione all'esame ultrasonografico deriva da studi epidemiologici di incidenza e prevalenza di malattia in sottogruppi di pazienti ad alto rischio. In particolare, si ritiene indicato uno studio eco-color-Doppler di tutti i pazienti sintomatici e dei pazienti asintomatici, anche in assenza di soffi latero-cervicali, affetti da arteriopatie o da coronaropatie, dopo la prima valutazione clinica, nell'ambito dell'inquadramento metabolico, emocoagulativo, clinico e strumentale dell'arteriopatico, e inoltre nei pazienti sottoposti a terapia radiante del collo, nei pazienti con patologia oculare di natura vascolare e nei pazienti che presentano una placca carotidea da seguire con terapia farmacologica, al fine di valutarne la progressione.

Attualmente, la diagnostica radiologica di II livello (TC, RM) appare riservata alla fase di pianificazione del trattamento e in particolare in pazienti candidati a terapia chirurgica open o endovascolare, mentre la diagnostica angiografica, data la sua invasività, associata al rischio di eventi neurologici valutato intorno all'1%, appare riservata a casi selezionatissimi.

## **Indicazioni alla terapia**

Le attuali opzioni terapeutiche nel paziente affetto da carotidopatia extracranica sono rappresentate dalla sola terapia medica massimale, dalla chirurgia tradizionale e da quella endovascolare. Considerando le indicazioni ai diversi trattamenti, è necessario valutare i risultati dei trial concernenti rispettivamente i pazienti sintomatici e asintomatici, premettendo che l'indicazione chirurgica viene definita corretta quando, con l'intervento, si preveda un'evoluzione a distanza significativamente migliore, intesa come prevenzione dell'ictus,

rispetto alla storia naturale della carotidopatia o alla sola terapia medica. L'obiettivo degli studi condotti è stato dunque quello di valutare l'efficacia della chirurgia carotidea open o endovascolare nella prevenzione di successivi eventi neurologici omolaterali suddividendo rigorosamente i pazienti portatori di stenosi carotidea in diversi bracci di trattamento: il gruppo destinato alla terapia chirurgica o endovascolare e il gruppo destinato al solo trattamento conservativo con terapia medica, che rappresenta il gruppo di controllo.

Lo studio NASCET (1991), che ha coinvolto 50 centri statunitensi e canadesi, e il trial ECST (1991), condotto a livello europeo, rappresentano i più ampi studi attualmente pubblicati concernenti la terapia chirurgica delle stenosi carotidee sintomatiche. Entrambi i trial citati evidenziano un significativo vantaggio, in termini di prevenzione dello stroke, per la chirurgia rispetto al trattamento medico. In pazienti con stenosi carotidea severa ( $> 80\%$  ECST =  $> 70\%$  NASCET), la chirurgia ha determinato una riduzione del rischio relativo di stroke o morte del 48% (95%, CI 27-73%) e una riduzione del rischio assoluto del 6,7%, con un numero di pazienti da trattare per prevenire uno stroke pari a 15. Il sottogruppo di pazienti sintomatici con stenosi superiore al 90% NASCET rappresenta quello in cui i rischi del trattamento conservativo sono maggiori e in cui sono quindi massimi i benefici dell'intervento chirurgico. Il tasso complessivo di stroke e morte perioperatori è stato del 6,5%; tuttavia, a una valutazione conclusiva della gravità del grado di stroke, il tasso di stroke disabilitante e di morte è stato solo del 2%, permettendo di definire la tromboendoarterectomia (TEA) nel paziente sintomatico con stenosi severa una procedura durevole. Per pazienti con stenosi meno severa (70-79% ECST = 50-69% NASCET), la riduzione del rischio relativo e assoluto di stroke o morte è stata rispettivamente del 27% (95%, CI 15-44%) e del 4,7% nel gruppo chirurgico, con 21 pazienti da trattare per prevenire un ictus. Nel gruppo di pazienti con stenosi moderata, una revisione dei dati NASCET ha permesso di individuare alcuni sottogruppi che possono maggiormente beneficiare dell'intervento chirurgico: pazienti con età maggiore di 75 anni, di sesso maschile, affetti da comorbidità mediche, con stroke recente o con sintomi emisferici piuttosto che retinici. In questi pazienti, il rischio a 5 anni di stroke ipsilaterale è stato del 15,7% nel gruppo chirurgico e del 22,2% nel gruppo medico ( $p = 0,045$ ). Tale beneficio è mantenuto solo a patto che il rischio perioperatorio rimanga costantemente al di sotto del 5%. In pazienti con stenosi di grado inferiore, esiste un significativo vantaggio per la sola terapia medica, tanto è vero che lo studio ECST sconsiglia la chirurgia per stenosi inferiori al 50% al di fuori di un trial randomizzato controllato:



bisogna infatti considerare che, in questi pazienti, la chirurgia determina un incremento del rischio relativo di stroke del 20%, causando un ictus ogni 45 pazienti trattati.

In definitiva la presenza di una stenosi carotidea sintomatica critica o moderata rappresenta una condizione clinica in cui la terapia chirurgica mediante TEA è stato validato quale terapia di prima scelta. Più complesso e controverso appare il problema dell'indicazione alla TEA profilattica nel paziente portatore di una carotidopatia asintomatica, condizione questa sempre più frequentemente osservata, grazie soprattutto al diffondersi di metodiche di indagine vascolare non invasive, che permettono di valutare in modo esteso lo stato degli assi carotidei in tutti i pazienti vasculopatici. Il nodo centrale del problema sta nel delicato bilancio fra rischio immediato legato all'intervento chirurgico e beneficio a lungo termine, inteso come prevenzione di eventi neurologici omolaterali: va infatti sottolineato come, nell'asintomatico, sia ancora più importante la massima sicurezza dell'intervento, i cui rischi devono essere necessariamente ridotti al minimo per rendere la soluzione chirurgica proponibile e accettabile.

Per quanto concerne la dimostrazione scientifica dell'efficacia della TEA carotidea nel paziente con carotidopatia asintomatica, sono stati condotti a termine negli ultimi anni alcuni trial prospettici randomizzati che hanno permesso di acquisire dati più oggettivi e riproducibili rispetto a quelli ottenuti dai numerosi studi retrospettivi precedentemente condotti.

I più ampi trial randomizzati controllati sulla terapia chirurgica della carotidopatia asintomatica attualmente pubblicati sono l'ACAS e l'ACST, progettati per stabilire l'efficacia della TEA carotidea, associata con terapia medica e controllo dei fattori di rischio aterogeni modificabili, in pazienti con stenosi > 60% nella prevenzione di TIA, ictus e morte rispetto al solo trattamento conservativo.

L'ACAS (1995) ha randomizzato 1662 pazienti: l'analisi dei dati ha evidenziato come il rischio assoluto di ictus a 5 anni nei pazienti sottoposti a terapia chirurgica sia più che dimezzato rispetto ai pazienti trattati conservativamente (5,1% vs. 11,1%). Tali dati presuppongono una documentata morbidità/mortalità perioperatoria inferiore al 3%, un'attenta selezione dei pazienti e un trattamento aggressivo dei fattori di rischio. Risultati analoghi sono stati ottenuti dallo studio ACST (Halliday et al., 2010), che ha dimostrato un significativo vantaggio della chirurgia rispetto alla terapia medica a 5 e a 10 anni di follow-up.

Sulla base dei risultati dell'ACAS e ACST, l'American Heart Association ha pubblicato nel 1998 le sue *Guidelines for Carotid Endarterectomy in Asymptomatic Patients*, successivamente aggiornate:

l'unica indicazione accertata per l'intervento chirurgico è rappresentata dalla presenza di una stenosi maggiore del 60% con un rischio chirurgico inferiore al 3%. Per differenti gradi di stenosi o più alti valori di rischio esistono soltanto indicazioni accettabili, incerte o addirittura controindicazioni (Biller et al., 1998).

Il progressivo ampliamento, verificatosi nell'ultimo decennio, delle indicazioni al trattamento endovascolare e il continuo affinamento e perfezionamento delle metodiche e delle tecnologie endovascolari hanno interessato anche il distretto carotideo extracranico.

Dopo un iniziale entusiasmo nei confronti di una metodica tecnicamente meno invasiva e meglio accettata dal paziente, sono stati condotti numerosi studi internazionali di confronto tra le due metodiche che hanno portato a un progressivo affinamento delle indicazioni. In particolare nel paziente con stenosi carotidea asintomatica, i principali trial condotti (Sapphire [Yadav et al., 2004], CREST [Brott et al., 2010]) hanno dimostrato un vantaggio in favore della terapia chirurgica in termini di prevenzione dello stroke ipsilaterale. Nel trial Sapphire (Yadav et al., 2004) era stata dimostrata un'equivalenza tra le due metodiche solo se veniva inserito tra gli esiti anche l'infarto miocardico acuto, outcome questo ritenuto però da molti non così determinante come lo stroke ipsilaterale e il decesso. D'altra parte, considerando che nei centri ad alta esperienza e a elevato volume chirurgico, i tassi di complicanze perioperatorie post-TEA sono notevolmente inferiori agli standard raccomandati, il beneficio della terapia chirurgica tradizionale appare ancora superiore a quello fornito dal CAS (Carotid Artery Stenting).

Per tale motivo, negli ultimi anni l'interesse dei sostenitori del CAS si è spostato verso il trattamento della stenosi carotidea sintomatica. Tuttavia, anche in questo campo, negli ultimi 5 anni, oltre al Sapphire e al CREST, che includevano pazienti sintomatici e asintomatici, sono stati pubblicati tre studi di confronto tra le due opzioni terapeutiche (Space trial, EVA3s e iCSS [Ringleb et al., 2006; Mas et al., 2006; Bonati et al., 2015]). Nel primo i risultati erano sovrapponibili ma con tassi di complicanze perioperatorie in entrambi i bracci di trattamento al di fuori dei limiti indicati dalle attuali linee guida. Nel secondo esisteva un significativo vantaggio per la TEA carotidea, così come anche nell'ICCS, nel quale il rischio di stroke era quasi doppio per il CAS. Per tale motivo, le attuali linee guida raccomandano lo stent come alternativa alla TEA solo in sottogruppi di pazienti sintomatici ad alto rischio (anatomie complesse, colli irradiati, restenosi, rischio perioperatorio elevato) (Kernan et al., 2014).

## **Terapia**

## ***Terapia chirurgica***

L'approccio chirurgico moderno alla patologia cerebrovascolare ha una finalità profilattica nei confronti dell'ictus cerebrale ischemico mediante l'asportazione di una lesione "critica" a carico della carotide interna extracranica con l'intervento di tromboendarterectomia, che, nella sua versione classica, è ormai ben standardizzato; per raggiungere pienamente l'obiettivo della profilassi dell'ictus nella popolazione, la chirurgia carotidea deve essere in grado di rispettare tre principi fondamentali: la sicurezza, la durata nel tempo e l'efficacia. Alla base del corretto mantenimento di tali principi sta l'individuazione di alcuni momenti chiave:

- indicazione appropriata;
- accurata valutazione preoperatoria;
- metodiche di monitoraggio e protezione cerebrale sicure e affidabili;
- adeguato controllo morfologico intraoperatorio del risultato tecnico;
- bassi tassi di mortalità e morbilità perioperatorie;
- programma di sorveglianza postoperatoria a lungo termine.

## ***Generalità sulla TEA carotidea***

L'importanza dei vasi carotidei extracranici è riconosciuta sin dai tempi degli antichi Greci. Il termine "carotide" deriva infatti dal Greco *karotide* o *karos* che vuol dire "cadere in sonno profondo". In una delle metope del Partenone di Atene è rappresentato un centauro che comprime la carotide sinistra di un guerriero; Ambroise Paré (XVI secolo) essendo consapevole della funzione dell'arteria carotide la definì "arteria soporifera".

La prima procedura chirurgica su un'arteria carotidea fu eseguita nel 1793 da Hebenstreit in Germania. È riportato un caso di legatura dell'arteria carotidea per emorragia susseguente a trauma. Altri casi di legatura di arteria carotidea si sono ripetuti e sono stati riportati nei successivi anni. I progressi della chirurgia della carotide furono lenti per i successivi 100 anni.

Nel novembre del 1954 appare su *The Lancet* la prima pubblicazione di un intervento di resezione della carotide interna per patologia ostruttiva sintomatica condotto al St. Mary Hospital a Londra nel maggio dello stesso anno e nel 2014 ne è stato celebrato il suo sessantesimo anniversario. Solo nel 1979 De Bakey pubblica il risultato a distanza di ciò che credeva fosse il primo intervento di endoarterectomia carotidea eseguito nell'agosto del 1953 in un paziente con sintomatologia di TIA ricorrenti. Tale paziente visse per altri 19 anni senza avere ulteriori sintomi.

L'intervento di endoarterectomia carotidea è stato oggetto di modifiche e rifiniture nel corso degli anni, risultanti in una varietà di tecniche chirurgiche.

## ***Principi di tecnica chirurgica e monitoraggio cerebrale intraoperatorio***

Nel corso degli anni il dibattito nella comunità scientifica si è particolarmente incentrato su due particolari aspetti della chirurgia carotidea, rappresentati da un lato dalla scelta della tecnica chirurgica più adeguata e dall'altro dalle modalità di monitoraggio e di protezione cerebrale più sensibili ed efficaci. In realtà, accanto a questi punti, che comunque mantengono un'importanza assolutamente fondamentale nella pianificazione dell'intervento chirurgico, nel corso dell'ultimo decennio si sono aggiunti altri aspetti da considerare nell'approccio chirurgico al paziente con carotidopatia extracranica e che appaiono potenzialmente in grado di influenzare i risultati della chirurgia, quali per esempio la valutazione e il controllo farmacologico delle comorbidità cardiovascolari, la scelta della tecnica anestesiológica e il controllo di qualità intraoperatorio.

L'intervento chirurgico di TEA standard può essere grossolanamente suddiviso in due fasi principali: isolamento dei vasi ed endoarterectomia e chiusura dell'arteriotomia.

■ **Isolamento dei vasi:** la dissezione chirurgica viene condotta in prima battuta nell'area immediatamente al di sotto dell'angolo della mandibola, ove è possibile controllare e visualizzare la porzione distale della carotide interna oltre il limite distale della lesione stenosante, solitamente localizzata al bulbo o alla biforcazione. Tramite un'accurata e leggera palpazione digitale è possibile identificare il limite distale della placca e verificare la presenza di un tratto di carotide interna relativamente indenne e soffice, dove applicare un clamp. Una volta eseguito il clampaggio, solitamente con un clamp minimamente traumatizzante come il "bull-dog", si prosegue con l'accurata dissezione e il successivo clampaggio della carotide esterna e comune (Pratesi et al., 2004). In assenza di modificazioni dello status neurologico o di alterazioni della metodica strumentale di monitoraggio impiegata, vengono eseguiti l'isolamento e la dissezione della biforcazione carotidea; se è presente ischemia da clampaggio, si procede a una rapida dissezione della biforcazione e al pronto inserimento dello shunt.

■ **Endoarterectomia e chiusura dell'arteriotomia:** l'endoarterectomia consiste nell'asportazione della placca ateromascica, insieme all'intima e a parte della media (tra lamina elastica interna ed esterna). Si esegue pertanto un'arteriotomia longitudinale che oltrepassi prossimalmente e distalmente il segmento di vaso interessato dalla placca, si seziona poi la placca e si stacca dalla parete utilizzando un'apposita spatola. Se, al termine della disostruzione, il piano medio-intimale distale non è perfettamente adeso ai piani sottostanti, è possibile fissare la placca con punti di ancoraggio detti punti di Kunlin con sutura in polipropilene 6 o 7/0. La sutura dell'arteriotomia può essere diretta o mediante interposizione di patch di allargamento (Fig. 67.4). Inizialmente impiegato selettivamente in gruppi di pazienti a elevato rischio di restenosi (pazienti di sesso femminile, con carotide interna di piccole dimensioni, con lesioni molto estese distalmente, in corso di nuovo intervento), nel corso degli anni è stato utilizzato in maniera sempre più estensiva, fino a essere impiegato pressoché routinariamente dalla maggior parte dei gruppi, sulla scorta dei risultati e delle evidenze presenti in letteratura, che hanno dimostrato come il patch rispetto alla sutura diretta non solo determini una riduzione del rischio di restenosi a distanza ma anche, e soprattutto, di eventi neurologici perioperatori.

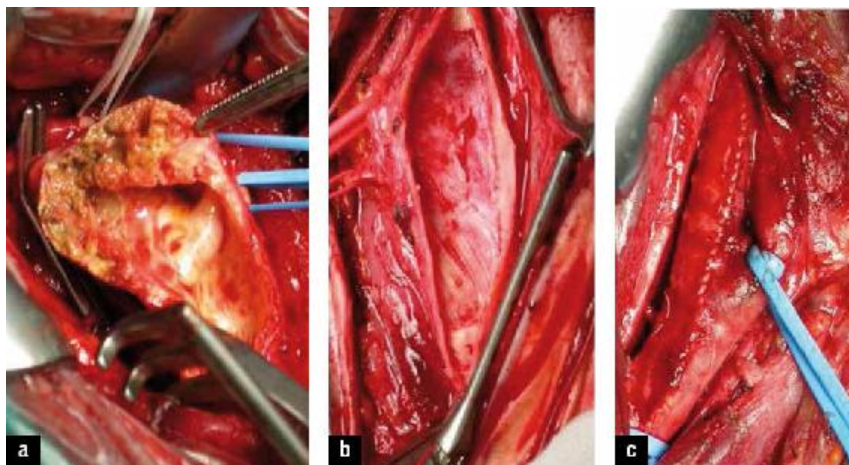


**Fig. 67.4.** TEA carotidea. (a) Placca della carotide visualizzata dopo l'arteriotomia della stessa; (b) aspetto della superficie interna della carotide dopo aver rimosso la placca; (c) sutura dell'arteriotomia con patch in materiale sintetico.

Attualmente è possibile scegliere tra un numero relativamente ampio di materiali autologhi, omologhi e sintetici; in letteratura sono riportati diversi lavori in cui vengono valutati comparativamente i risultati ottenuti con i vari materiali a livello carotideo, ma i risultati non sono omogenei e non permettono di trarre conclusioni definitive.

Altra tecnica è la **TEA per eversione**, in cui si esegue una sezione trasversale completa dell'arteria, si individua il piano di clivaggio e si procede alla rimozione della placca stenosante tramite eversione della parete verso l'alto e trazione della placca stessa verso il basso. Successivamente l'arteria può essere reimpiantata sul moncone nella stessa sede della sezione, oppure è possibile ampliare prossimalmente la sezione tramite arteriotomia longitudinale nei casi in cui si renda necessario prossimalizzare il vaso distendendo in questo modo arterie particolarmente tortuose.

Una fase a rischio di conseguenze neurologiche ischemiche dell'intervento di TEA carotidea è la fase di clampaggio, nel corso della quale si interrompe il flusso di sangue nella carotide interna con possibile riduzione critica del flusso cerebrale, in particolare nel territorio della cerebrale media omolaterale. In tale situazione si crea una condizione particolare di ischemia cerebrale acuta controllata in cui, diversamente dall'occlusione spontanea, si hanno teoricamente maggiori probabilità di determinare un danno neuronale a causa della repentinità dell'ipoperfusione e, contemporaneamente, per l'interruzione del possibile compenso anatomico da parte della carotide esterna omolaterale, importante ramo vicariante in caso di occlusione spontanea della carotide interna.

Una metodica efficace per mantenere una buona perfusione cerebrale durante la TEA è l'utilizzo di uno shunt temporaneo intracarotideo. Lo shunt comporta tuttavia alcune problematiche non indifferenti, riguardanti principalmente i rischi di embolizzazione nel letto vascolare a valle, i rischi di danno intimale che possono portare alla formazione di flap e potenziale trombosì e/o dissecazione, senza trascurare la maggiore difficoltà che uno shunt porta all'operatore nella procedura chirurgica, che potenzialmente diventa più lunga, laboriosa e talvolta meno accurata. Alcuni autori scelgono di applicare questa metodica di routine, ritenendo cioè necessario ricorrere allo shunt in tutti gli interventi di TEA carotidea. D'altra

parte, ci sono scuole che non applicano in nessun caso lo shunt.

L'uso "selettivo" dello shunt si basa sulla valutazione se applicarlo o meno in base ai risultati di una delle numerose metodiche di monitoraggio intraoperatorio che permettono di individuare i casi di inadeguatezza del circolo collaterale con conseguente sofferenza ischemica cerebrale durante il clampaggio. Le caratteristiche principali di tali metodiche dovrebbero essere l'affidabilità, la non invasività, la semplicità di esecuzione e l'immediatezza di interpretazione.

Il monitoraggio dell'attività cerebrale in corso di anestesia locale consiste nella valutazione clinica dello status neurologico. Ha il vantaggio di non richiedere un'organizzazione particolare o personale specializzato nell'interpretazione; inoltre, l'estrema sensibilità della metodica la rende attualmente una delle tecniche di scelta in corso di chirurgia carotidea.

Questa tecnica si esegue chiedendo al paziente di compiere movimenti semplici con l'arto superiore controlaterale alla carotide operata e facendo rispondere verbalmente a stimoli cognitivi. Negli ultimi anni viene ampiamente utilizzata la cosiddetta anestesia generale a coscienza conservata, in cui si sfruttano le caratteristiche farmacodinamiche del remifentanil, un anestetico a rapido smaltimento, che permette la temporanea superficializzazione del livello di coscienza durante la fase di clampaggio ma non durante le fasi iniziali e finali dell'intervento, ottenendo così i vantaggi del monitoraggio "clinico" durante il clampaggio e i vantaggi dell'anestesia generale nel periodo iniziale e finale dell'intervento stesso.

In corso di anestesia generale, il monitoraggio viene invece eseguito utilizzando una serie di metodiche strumentali in grado di identificare la comparsa di ischemia da clampaggio e la necessità di inserimento di uno shunt intraluminale (Pratesi et al., 2006).

Al termine dell'intervento è buona prassi eseguire un controllo intraprocedurale, tramite metodiche ultrasonografiche (eco-color-Doppler) o angiografiche, al fine di correggere eventuali difetti che potrebbero influenzare negativamente i risultati immediati e tardivi (Pratesi et al., 2006).

### ***Trattamento endovascolare (CAS)***

Klaus Mathias a Dortmund ha eseguito per primo l'angioplastica e lo stenting carotideo (CAS), utilizzando tecniche che derivavano dalla sua esperienza nell'interventistica periferica. Inizialmente furono utilizzate guide non specifiche con le quali si crossava direttamente la lesione, che successivamente era trattata con palloncino e stent in assenza di una diretta visualizzazione angiografica, utilizzando la colonna vertebrale come landmark anatomico.

### ***Principi di tecnica endovascolare***

Attraverso l'accesso femorale, previa eparinizzazione sistemica, si esegue il cateterismo selettivo della carotide comune e si posiziona un catetere guida o un introduttore lungo nella porzione media distale della stessa, nel quale si esegue lavaggio in continuo con soluzione eparinata.

L'angiografia carotidea è parte integrante dell'intervento di CAS e va eseguita con la massima cura, per ridurre al minimo l'incidenza di complicanze tromboemboliche. Va ricordato che in più del 2,5% delle angiografie cerebrali diagnostiche sono state documentate con la RM lesioni cerebrali focali. Queste lesioni, generalmente del tutto asintomatiche, sono verosimilmente attribuibili a dislocazione di frammenti di placca dall'arco aortico e dagli osti delle arterie carotidee. È da consigliare, almeno nei primi casi di angioplastica, di eseguire un'angiografia intracranica nelle due proiezioni antero-posteriore e laterale prima

dell'intervento. Si ottengono così informazioni su eventuali lesioni stenotiche intracraniche e un'immagine basale della vascolarizzazione intracranica, che può essere molto utile nella risoluzione di complicazioni emboliche.

■ **Sistemi di protezione:** studi con il Doppler transcranico hanno dimostrato che lo stenting carotideo è associato a una maggiore embolizzazione di frammenti rispetto all'endoarterectomia chirurgica. Per ridurre la possibilità di queste embolizzazioni, che possono causare complicanze neurologiche periprocedurali, sono stati proposti diversi sistemi di protezione cerebrale. Possono essere utilizzati tre diversi approcci per la protezione cerebrale: due sistemi di protezione distale, quali i palloncini occlusivi distali e i filtri, e la protezione prossimale con occlusione delle carotidi comune ed esterna (Mousa et al., 2012).

■ **Impianto dello stent:** salvo che nel caso di trattamento di ristenosi intrastent, attualmente tutte le procedure di angioplastica carotidea prevedono l'impianto elettivo di uno stent. Si utilizzano in genere stent di diametro tra 6 e 9 mm prendendo come riferimento il diametro dell'arteria carotide comune distale. Si usano stent relativamente lunghi che permettono di coprire l'intera lesione. Nella maggioranza dei casi, lo stent è posizionato coprendo la biforcazione con l'origine della carotide esterna (Fig. 67.5). Sono rarissimi i casi descritti di occlusione della carotide esterna.

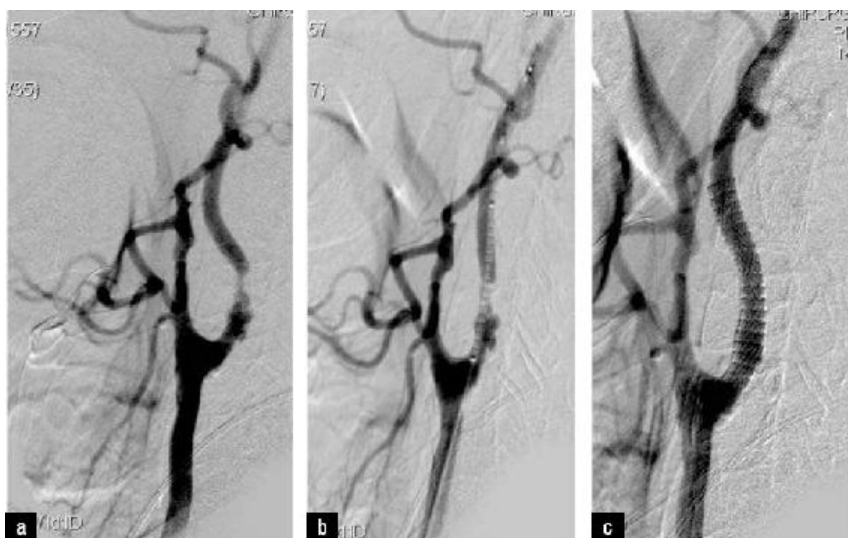


**Fig. 67.5.** Stent carotideo. (a) Angiografia preprocedurale; (b) inserimento dello stent in carotide interna prima del rilascio; (c) angiografia post-procedurale con stent rilasciato in sede.

Dopo l'impianto dello stent per ottenere un risultato accettabile, è necessaria una post-dilatazione dello stent con palloncino. Questa parte della procedura comporta un importante rischio di embolizzazione di materiale e con l'ecografia transcranica è stato rilevato il più elevato numero di segnali proprio durante la post-dilatazione. Prima e dopo la procedura è opportuno eseguire una doppia antiaggregazione (in genere ASA e clopidogrel) che viene iniziata alcuni giorni prima dell'intervento e mantenuta per almeno 3 mesi dopo l'impianto.

Un accenno merita una patologia che interessa l'origine o il tratto prossimale dell'arteria succlavia, comunque prima dell'emergenza dell'arteria vertebrale. Tale patologia determina un quadro anatomo-clinico noto con il nome di sindrome da furto della succlavia.

Il meccanismo con il quale si determina il furto, che può essere classificato in latente, intermittente o continuo, è rappresentato dalla caduta di pressione nell'arteria succlavia a valle della stenosi o occlusione della stessa con furto di sangue a danno del circolo cerebrale mediante l'inversione di flusso nell'arteria vertebrale omolaterale (Fig. 67.6).



**Fig. 67.6.** Sindrome da furto della succlavia (in questo caso ostruzione dell'arteria anomima, con flusso invertito nella vertebrale omolaterale).

Il sintomo caratteristico è rappresentato dalla comparsa di vertigine o addirittura sincope dopo utilizzo dell'arto superiore omolaterale alla lesione, nelle situazioni nelle quali è richiesto maggiore afflusso di sangue nell'arto superiore e tale apporto viene garantito a spese del circolo cerebrale.

La diagnostica è la stessa di quella descritta per il circolo carotideo e prevede anche l'esecuzione di alcune manovre che possono provocare o slatentizzare il furto.

La prognosi di tale affezione sembra comunque più benigna rispetto alla patologia carotidea, dal momento che raramente porta alla comparsa di ictus.

La sintomatologia può essere comunque molto invalidante e richiede pertanto la correzione dei quadri steno-obliteranti della succlavia. Tale correzione viene eseguita attualmente nella maggioranza dei casi con metodiche endovascolari che permettono la risoluzione del quadro anatomo-clinico.



Una patologia non comune è rappresentata dall'aneurisma carotideo, che solitamente viene distinto in aneurisma vero o pseudoaneurisma. Il primo è solitamente espressione anch'esso di una patologia aterosclerotica a livello della carotide extracranica (Fig. 67.7), mentre lo pseudoaneurisma è spesso il risultato di una dissezione spontanea o traumatica o rappresenta una complicanza di manovre chirurgiche o endovascolari a livello della regione latero-cervicale del collo.

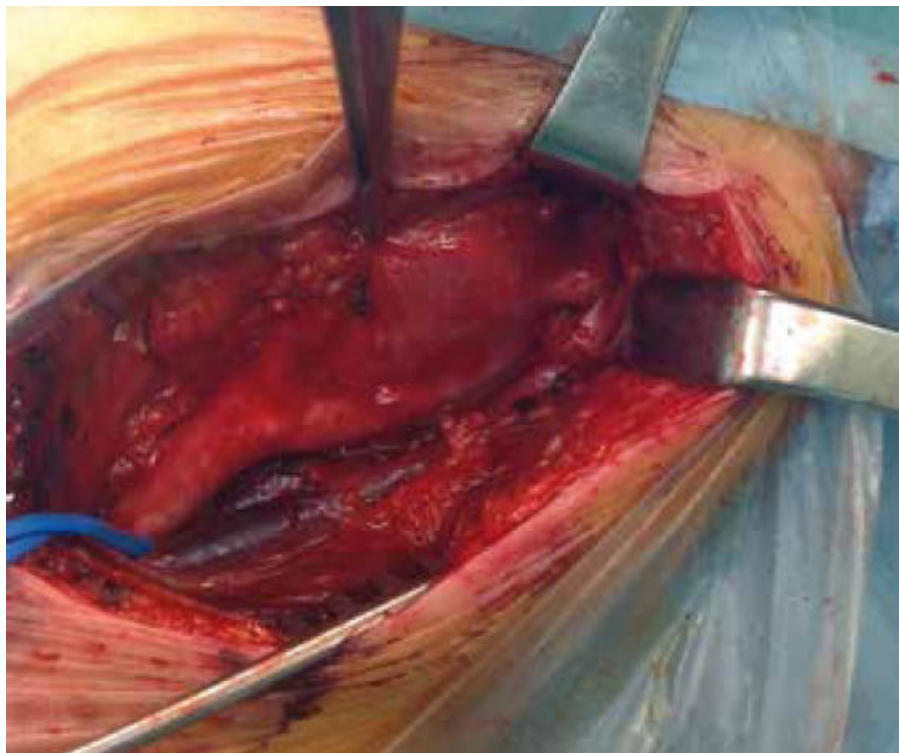


**Fig. 67.7.** Aneurisma della carotide interna extracranica.

La sintomatologia può essere quella caratteristica delle lesioni stenotiche della carotide o, più spesso, può decorrere asintomatico, manifestandosi spesso come una tumefazione espansibile e pulsante nella regione latero-cervicale.

Anche per questa patologia la diagnostica prevede le stesse indagini utilizzabili per le lesioni steno-obliteranti dei tronchi epiaortici. La metodica eco-color-Doppler permette di confermare il sospetto clinico, ma le indagini tomografiche, angio-TC e angio-RM permettono una migliore definizione morfologica della lesione e consentono una migliore pianificazione del trattamento.

La terapia di prima scelta è rappresentata dall'intervento chirurgico che prevede l'aneurismectomia con innesto protesico in vena o in materiale protesico (Pulli et al., 2013). Nei casi più favorevoli, a causa della tortuosità dei vasi, può essere sufficiente rianastomizzare il capo prossimale e distale dell'arteria senza interposizione di materiale autologo o sintetico. Recentemente è stato proposto anche il trattamento endovascolare e, soprattutto nello pseudoaneurisma, esso può rappresentare una valida alternativa alla chirurgia. Con la stessa tecnica dello stent carotideo viene posizionato un endograft (o stent coperto) che permette di escludere l'aneurisma e garantire la pervietà dell'asse carotideo.

## Tumori glomici

Una patologia non comune e non legata a una lesione prettamente carotidea, ma che richiede spesso l'intervento del chirurgo vascolare, è rappresentata dal tumore glomico o chemodectoma carotideo.

Si tratta di una patologia neuroendocrina che coinvolge il glomo della carotide, cioè quella struttura che è posta all'interno della biforcazione carotidea e che svolge essenzialmente una funzione barocettiva. Da un punto di vista eziopatogenetico, sono dei paragangliomi che originano dalle fibre simpatiche del glomo carotideo.

È una patologia neoplastica, da ciò il termine di tumore glomico, ma che raramente ha caratteristiche di malignità. Necessita, tuttavia, per le sue caratteristiche neuroendocrine, di una valutazione specialistica endocrinologica, anche per le implicazioni genetiche che può porre. Possono infatti essere bilaterali e sono stati descritti casi all'interno di una stessa famiglia (Piccini et al., 2012).

A pari delle lesioni aneurismatiche carotidee, spesso decorrono in modo asintomatico e il segno di esordio è rappresentato dalla comparsa di una tumefazione latero-cervicale. La diagnosi differenziale viene posta in genere sulla base della diagnostica ecografica e soprattutto tomografica.

La terapia, che è chirurgica e comporta l'escissione della lesione, può non essere sempre agevole, in base al coinvolgimento delle strutture arteriose circostanti e al sanguinamento, anche copioso, che si può verificare intraoperatoriamente (Fig. 67.8). Esiste una classificazione (Shamblin et al., 1971) che suddivide i casi in tre classi sulla base della possibilità o meno di avere un piano di clivaggio dalla carotide interna e in casi particolarmente avanzati (classe III) può essere richiesta anche l'asportazione di una porzione di carotide con successivo innesto. Per le problematiche relative al sanguinamento è stata proposta e spesso viene attuata l'embolizzazione preoperatoria delle arterie afferenti il tumore (Kasper et al., 2007).

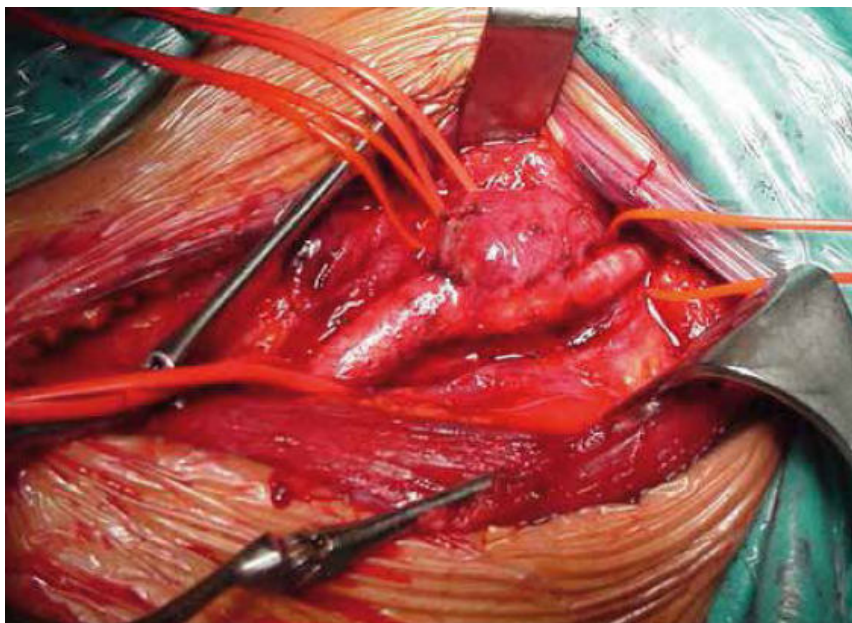


**Fig. 67.8.** Tumore del glomo carotideo.

I risultati della chirurgia sono buoni, tuttavia è da mettere in conto la possibilità di deficit neurologici periferici per lo stiramento e/o la lesione di strutture nervose periferiche, soprattutto nei tumori glomici di grossa dimensione e con invasività locale. È inoltre importante seguire tali pazienti nel tempo perché esiste la possibilità di recidiva locale e non può essere esclusa completamente una malignità sistemica.

### **Lettere suggerite**

- Antignani PL, Benedetti-Valentini F, Aluigi L et al. Diagnosis of vascular diseases. Ultrasound investigations – guidelines. *Int Angiol* 2012;31(5 Suppl 1):1-77.
- Biller J, Feinberg WM, Castaldo MD et al. Guidelines for carotid endarterectomy. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1998;29:554.
- Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet* 2015;385:529-38.
- Brott TG, Hobson 2nd RW, Howard G et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.
- Cronenwett JL, Johnston KW. Cerebrovascular diseases. In: Cronenwett JJ, Johnston KW. *Rutherford's vascular surgery*. Elsevier Saunders; 2014.
- Dennis M, Bamford J, Sandercock P et al. Prognosis of transient ischemic attacks in the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1990;21:848.
- European Carotid Surgery Trialist Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial (ECST): Interim results for symptomatic patients with severe

- (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;337:1235.
- Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421.
- Fatini C, Sofi F, Gensini F et al. Influence of eNOS gene polymorphisms on carotid atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:540-4.
- Halliday A, Harrison M, Hayter E et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074-84.
- Italian Society for Vascular and Endovascular Surgery. Guidelines on the diagnosis and treatment of extracranial carotid artery stenosis from the Italian Society for Vascular and Endovascular Surgery. *J Cardiovasc Surg* 2014;55:119-31.
- Italian Stroke Organization. Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. Raccomandazioni e sintesi (stesura del 14 marzo 2012: [www.iso-spread.it](http://www.iso-spread.it)).
- Kasper GC, Welling RE, Wladis AR et al. A multidisciplinary approach to carotid paragangliomas. *Vasc Endovasc Surg* 2007;40:467-74.
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-236.
- Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-71.
- Millon A, Mathevet JL, Bousset L et al. High-resolution magnetic resonance imaging of carotid atherosclerosis identifies vulnerable carotid plaques. *J Vasc Surg* 2013;57:1046-51.
- Mousa AY, Campbell JE, Aburahma AF et al. Current update of cerebral embolic protection devices. *J Vasc Surg* 2012;56:1429-37.
- Nicolaidis AN, Kakkos SK, Kyriacou E et al. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg* 2010;52:1486-96.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (NASCET). Beneficial effects of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445.
- Piccini V, Rapizzi E, Bacca A et al. Head and neck paragangliomas: genetic spectrum and clinical variability in 79 consecutive patients. *Endocr Relat Cancer* 2012 Apr 10;19(2):149-55.
- Pratesi C, Dorigo W, Alessi Innocenti A et al. Reducing the risk of intraoperative neurological complications during carotid endarterectomy with early distal control of the internal carotid artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:670-3.
- Pratesi C, Dorigo W, Barbanti E et al. Metodiche di monitoraggio in chirurgia carotidea: potenziali evocati. In: Pedrini L, Magnoni S, Sensi L (eds). *Il monitoraggio in Chirurgia Vascolare*. Torino: Edizioni Minerva Medica; 2006; pp. 41-50.
- Pratesi C, Dorigo W, Troisi N et al. Routine completion angiography during carotid endarterectomy is not mandatory. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;3:369-73.
- Pulli R, Dorigo W, Alessi Innocenti A et al. A 20-year experience with surgical management of true and false internal carotid artery aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;45:1-6.
- Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-47.
- Salem MK, Vijaynagar B, Sayers RD et al. Histologically unstable asymptomatic carotid plaque have altered expression of genes involved in chemokine signalling leading to localised plaque inflammation and rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg*

2013;45(2):121-7

Shamblin WR, ReMine WH, Shep SG et al. Carotid body tumor (chemodectoma). Clinicopathologic analysis of ninety cases. *Am J Surg* 1971;122:732-9.

Society for Vascular Surgery. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease: executive summary. *J Vasc Surg* 2011;54:832-36.

Sticchi E, Romagnuolo I, Sofi F et al. Association between polymorphisms of the rennin angiotensin system and carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2011;54:467-73.

The European Society for Vascular Surgery. Guidelines for carotid intervention: an updated independent assessment and literature review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44:228-43.

The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Prevalence of chronic disease in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. *Int J Epidemiol* 1997;26:995.

Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-501.

# Ischemia cronica degli arti inferiori

A. Stella, G. Faggioli, M. Gargiulo, A. Freyrie

L'ischemia cronica degli arti inferiori è una comune causa di morbidità e mortalità, con una frequenza in grande sviluppo ormai in tutto il mondo a causa dell'innalzarsi dell'età media.

Tale patologia è causata dall'*arteriopatia ostruttiva cronica periferica* (AOCP), una malattia caratterizzata dall'occlusione delle arterie degli arti inferiori: dall'aorta alle arterie iliache, femorali, poplitea e tibiali, sino all'arcata plantare, tutte le arterie periferiche possono essere coinvolte dalla malattia.

L'obiettivo che deve ispirare la terapia è da una parte interferire sull'evoluzione della malattia e dall'altra ridurre l'incidenza di complicanze cardiovascolari. Si deve capire sin dalla prima osservazione del malato se si tratta di una *claudicatio intermittens* o di un'*ischemia critica*. La *claudicatio intermittens*, localizzata variamente al polpaccio, alla coscia o al gluteo in base alla distribuzione dell'arteriopatia, evolve peggiorando con il tempo verso il dolore a riposo che si manifesta soprattutto durante la notte, quando il paziente si corica a letto, spingendolo ad assumere una posizione seduta che gli permette così di ridurre il dolore. L'ischemia critica (CLI, Critical Limb Ischemia) è invece caratterizzata da un vivo dolore al piede causato da una marcata ipoperfusione dell'estremità dell'arto che conduce in tempo breve alla comparsa di lesioni trofiche, quali ulcere o necrosi parcellari, che possono condurre successivamente alla gangrena e all'amputazione dell'arto in circa un terzo dei pazienti. Si tratta quindi da una parte di diagnosticare la malattia e dall'altra di individuarne lo stadio evolutivo ed effettuare una strategia di prevenzione secondaria che deve essere inevitabilmente frutto di una collaborazione multidisciplinare.

L'individuazione dei fattori di rischio, la correzione dello stile di vita e

la terapia farmacologica sono quindi la base del successo delle terapie endovascolari o chirurgiche che verranno intraprese.

## Epidemiologia

È assai difficile definire con esattezza la frequenza delle arteriopatie periferiche che non sempre sono manifeste clinicamente, ma esistono alcuni studi epidemiologici effettuati su ampie popolazioni come l'*Edinburgh Artery Study*, in base ai quali si può parlare del 3-10% della popolazione generale e del 7-15% nella mezza età e negli anziani. In particolare sino a 50 anni non supera il 2%, nelle decadi di vita successive diventa nettamente superiore raggiungendo il 7% fra i 50 e i 60 anni, il 10% tra i 60 e i 69 anni e il 15-20% oltre i 70 anni. In uno studio sulla popolazione finlandese è stato rilevato che la *claudicatio intermittens* presenta una prevalenza del 2,1% nei soggetti di sesso maschile e dell'1,8% nei soggetti di sesso femminile, dati confermati nello studio Framingham eseguito su oltre 5.000 adulti, nel quale la prevalenza è riportata intorno al 2%. Comunque va considerato che la frequenza dei sintomi non corrisponde necessariamente a quella della malattia. Il *British Regional Heart Study*, effettuato con l'ausilio del Doppler, ha rilevato che il 64% della popolazione tra i 56 e i 77 anni ha significative lesioni ateromasiche della femorale, ma solo il 10% di questi soggetti ha sintomi.

Un altro discorso va fatto per definire la frequenza della malattia negli stadi più avanzati come l'*ischemia critica*. L'incidenza di ischemia critica è stata calcolata intorno a 400 casi per milione ogni anno, che equivale a dire una prevalenza di 1 su una popolazione di 2.500 per anno. In base a questi dati si può affermare che per ogni 100 pazienti con *claudicatio intermittens* un nuovo paziente svilupperà un'ischemia critica. Il 50% dei pazienti claudicanti migliora, il 25% è invariato e il rimanente 25% peggiora. Questo anche se nel 63% dei casi vi è una ben documentata progressione della malattia, rafforzando l'idea che il peggioramento della patologia è legato a fattori fisiologici, allo sviluppo di arterie collaterali e a un corretto adattamento psicologico a tale condizione. I pazienti che presentano ischemia critica hanno una possibilità di trattamento nel 70% dei casi con il 75% di successo di tali rivascolarizzazioni: il rischio globale di amputazione è del 21%, la mortalità del 13,5% secondo i dati dello studio condotto dalla *Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland*. In questi pazienti la prognosi è caratterizzata da una mortalità a 5 anni sino al 50%. In particolare, quando la rivascolarizzazione non è possibile, si ha il rischio di perdita dell'arto del 40% entro 6 mesi e dell'80% a 10 anni. Comunque, sebbene l'AOCF possa provocare sintomi agli arti inferiori,



l'impatto maggiore della malattia riguarda le complicanze cardiovascolari periferiche cardiache e cerebrali: il 2-4% di eventi non letali entro il primo anno e l'1-3% negli anni successivi. Per molti pazienti, comunque, il rischio assoluto di malattia coronarica è oltre il 30% a 10 anni e la mortalità globale è simile a quella di molte forme di cancro. I pazienti con AOCP hanno un rischio di mortalità maggiore del 25% rispetto ai pazienti senza AOCP. Esistono numerosi fattori di rischio che favoriscono lo sviluppo delle lesioni aterosclerotiche:

■ **Sesso ed età:** numerosi studi dimostrano che il rischio di AOCP aumenta proporzionalmente con l'età sia nei maschi sia nelle femmine. Il Framingham Heart Study ha suggerito che negli uomini il rischio è doppio, ma l'Edinburgh Artery Study non ha trovato alcuna significativa differenza.

■ **Fumo:** tra i pazienti con *claudicatio* i fumatori hanno un rischio di mortalità 1-3 volte superiore rispetto ai non fumatori.

■ **Diabete mellito e insulino-resistenza:** un aumento dell'1% del valore di emoglobina glicosilata provoca un rischio maggiore per lo sviluppo dell'AOCP del 26% rispetto a un non diabetico; lo stato di insulino-dipendenza eleva questo rischio al 50%. I pazienti diabetici sviluppano un'arteriopatia più grave con manifestazioni cliniche e prognosi peggiori. Si deve ricordare come in questi pazienti lo sviluppo della malattia è differente e non segue gli stadi tipici dell'arteriopatia aterosclerotica.

■ **Ipertensione:** valori elevati di pressione sanguigna, maggiore di 160/95 mmHg, producono un incremento del rischio 2,5 volte negli uomini e 4 volte nelle donne in un periodo di 25 anni.

■ **Dislipidemia:** i pazienti con AOCP hanno frequentemente valori alterati di colesterolo LDL, trigliceridi e lipoproteine. Il colesterolo circolante (diversamente dai trigliceridi) deriva fundamentalmente da una biosintesi endogena nel fegato (meno del 20% proviene dalla dieta). Le LDL circolanti trasferiscono il colesterolo dal fegato ai tessuti periferici, mentre le HDL hanno funzione protettiva portando indietro il colesterolo dalla periferia al fegato. Bassi valori di HDL o un rapporto aumentato tra LDL e HDL appare un fattore di rischio indipendente analogamente ad alti valori di apolipoproteine A e B.

La molteplicità di fattori di rischio indipendenti nello sviluppo della malattia aterosclerotica rende molto importante la necessità della loro modificazione per la prevenzione dello sviluppo e della progressione della patologia stessa. La *claudicatio intermittens* è più elevata nei



soggetti con contemporanei segni e sintomi di coronaropatia. Nello studio sulla popolazione finlandese, nei maschi con segni evidenti di *angina pectoris* la prevalenza di *claudicatio* era 7,2 volte superiore rispetto ai maschi senza angina e negli individui con *claudicatio intermittens* la mortalità per cause cardiovascolari è risultata 2,6 volte superiore rispetto alla popolazione normale. L'aspettativa di vita in tali pazienti, dopo i 60 anni, risulta diminuita di circa la metà e ciò è compatibile con la concomitante rilevante incidenza di cardiopatia ischemica.

## Patogenesi

### Aterosclerosi e diabete

L'aterosclerosi è responsabile di gran parte delle arteriopatie ostruttive degli arti inferiori e quindi anche dell'ischemia critica, che è la più frequente causa di ricovero ospedaliero. L'accrescimento delle placche aterosclerotiche produce stenosi diffuse in tutto l'albero arterioso ed è proprio questa diffusione che caratterizza l'arteriopatia periferica, per la quale anche il trattamento dovrà essere condotto in una sede assai estesa. Di solito, nel tempo, queste diffuse placche ateromasiche possono rendersi clinicamente manifeste se raggiungono un grado di stenosi superiore al 70% (stenosi emodinamica) o se sono la causa di un'occlusione che sopraggiunge per trombosi.

L'arteria femorale superficiale e l'aorta sono le sedi più frequenti nella malattia ateromastica (Figg. 68.1, 68.2) e le arterie tibiali in quella diabetica (Fig. 68.3). Nel diabete mellito l'arteriopatia, pur non risparmiando le altre arterie, si localizza prevalentemente nelle arterie tibiali anteriore e posteriore, risparmiando l'arteria peroniera e le arterie del piede. In genere, la presenza in questi pazienti di una contemporanea neuropatia degenerativa favorisce la formazione di ulcere del piede che definiscono un'entità patologica che prende il nome di *piede diabetico*. Nel *diabete* il rischio di avere *claudicatio* è maggiore di 2-4 volte e il rischio di amputazione è aumentato da 10 a 16 volte.

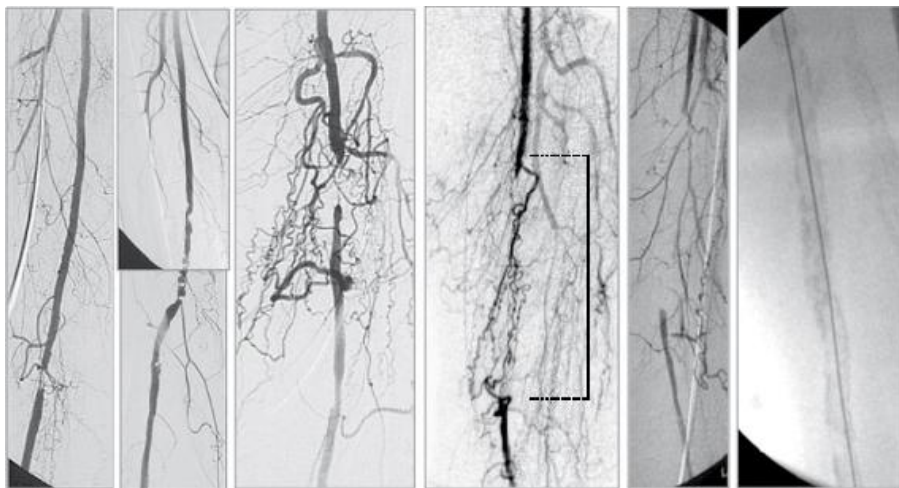


**Fig. 68.1.** Malattia ateromascica a carico dell'arteria femorale superficiale.

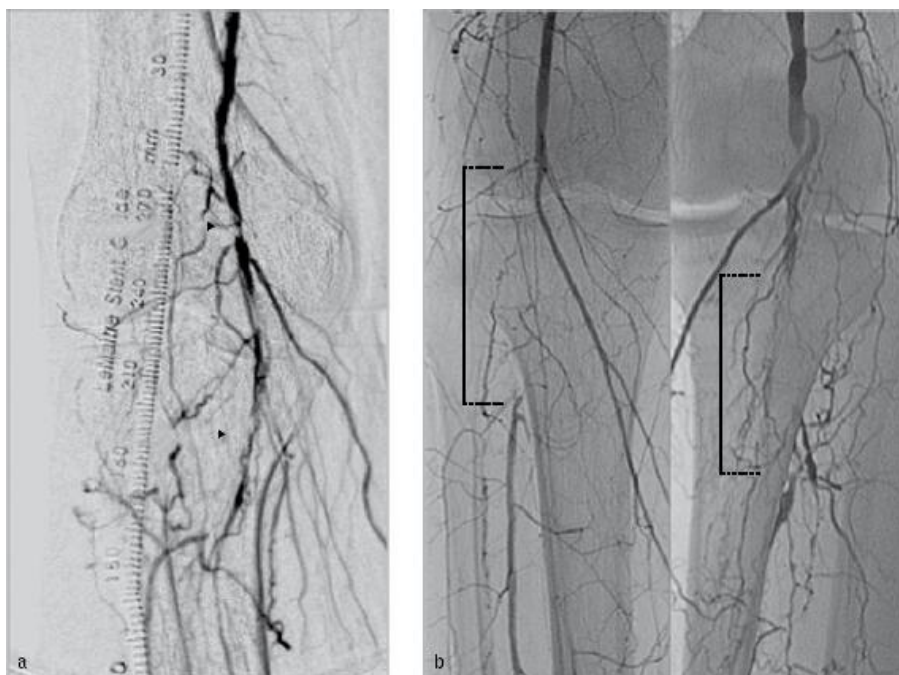


**Fig. 68.2.** (a-b) Malattia ateromascica a carico dell'arteria poplitea.

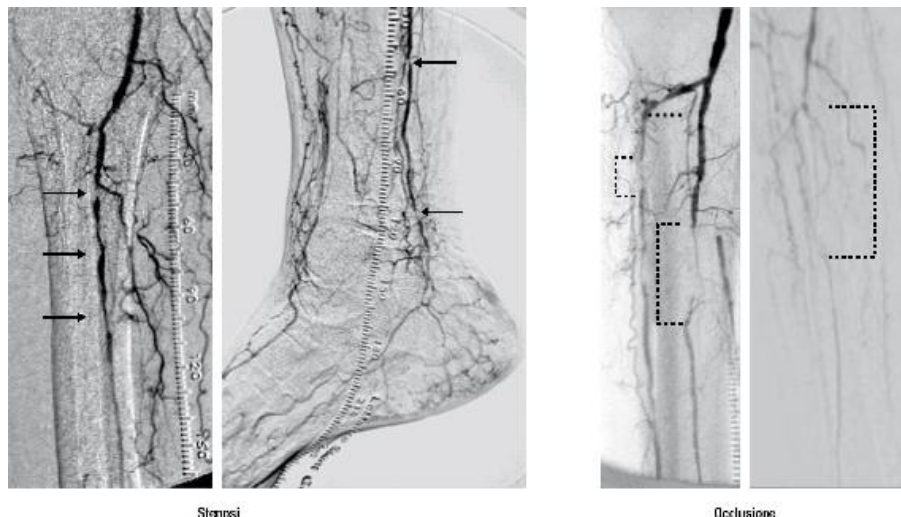


**Fig. 68.3.** Malattia ateromastica a carico delle arterie tibiali e del distretto distale pedidio.

## Cause rare

Accanto all'aterosclerosi, che in genere si manifesta dopo la sesta decade di vita, vi sono alcune più rare condizioni patologiche che possono condurre a diagnosi errate: troppo spesso un dolore al polpaccio richiama la diagnosi di crampo muscolare quando invece si tratta di *claudicatio intermittens*, inizio delle manifestazioni cliniche di un'arteriopatia cronica periferica.

La *persistenza dell'arteria sciatica* che non si oblitera durante lo sviluppo embrionale può condurre a sviluppi aneurismatici, ma anche a trombosi e a embolie distali.

La *malattia di Buerger*, altrimenti conosciuta come tromboangioite obliterante, è caratterizzata dall'occlusione trombotica di vasi di medio e piccolo calibro normalmente nella parte distale della gamba. Ne sono affetti giovani uomini fumatori. Spesso compaiono sintomi di vasospasmo con dolore a riposo e lesioni trofiche di varia gravità.

La *degenerazione cistica avventiziale* è caratterizzata da una cisti che si sviluppa nella parete arteriosa sottoavventiziale. È tipica nell'arteria poplitea, ma può comparire anche nell'arteria femorale.

La *displasia fibromuscolare*, tipica delle arterie renali e carotidi, appare anche nelle arterie iliache.

L'*intrappolamento dell'arteria poplitea* avviene quando vi sono anomalie di decorso del capo mediale del muscolo gastrocnemio.

In ultimo, al giorno d'oggi, momento in cui molte persone fanno un'intensa attività sportiva, vale la pena ricordare l'*iperplasia intimale dell'arteria iliaca* o *sindrome di Chevalier*, caratteristica di giovani

sportivi maratoneti o ciclisti nei quali l'aumento del flusso arterioso, che accompagna l'attività muscolare, dà luogo a un'iperplasia intimale con stenosi dell'arteria iliaca.

## Quadro clinico

La patologia arteriosa può essere a lungo asintomatica e, in maniera repentina, provocare la comparsa di lesioni trofiche sino a una vera e propria gangrena: la malattia può esordire anche direttamente allo stadio più severo, ma spesso attraversa i vari stadi in un'evoluzione che caratterizza l'aggravamento della malattia.

La maggior parte dei pazienti con AOCP giunge all'osservazione clinica lamentando un dolore crampiforme localizzato agli arti inferiori, prevalentemente nella regione surale, ma anche alla coscia e nella regione glutea. La sua insorgenza è legata a un'attività fisica più o meno intensa e si ripete ogni volta che il paziente riprende tale attività. Si tratta della *claudicatio intermittens*, o claudicazione intermittente, ovvero della comparsa di dolore all'arto interessato dalla malattia, dopo uno spazio di marcia differente a seconda della gravità, e che costringe il malato a fermarsi aspettando che il dolore scompaia per poter riprendere la deambulazione. Tale intervallo corrisponde all'*autonomia di marcia* o *intervallo libero* che serve a caratterizzare la gravità della malattia: tanto più breve sarà tale spazio tanto più grave sarà la malattia. Nel tempo si può osservare un'evoluzione: lo spazio di marcia può ridursi fino a pochi metri, un piccolo intervallo di marcia libero da dolore, che può limitare notevolmente la qualità di vita.

A riposo, i pazienti claudicanti hanno, a livello degli arti inferiori, una normale portata ematica, quindi, non manifestano la sintomatologia dolorosa che si scatena con l'esercizio fisico, quando si crea un'incongruenza tra la richiesta di ossigeno e l'attività metabolica del muscolo. Circa la metà di questi pazienti raggiunge un miglioramento in parte dovuto allo sviluppo di circoli collaterali e in parte al cambiamento dello stile di vita con astensione dal fumo. Si verifica un deterioramento dei sintomi nel 25%, mentre meno del 5-10% sviluppa un'*ischemia critica*.

Il peggioramento della *claudicatio intermittens* è la comparsa di *dolore a riposo*, che tipicamente è localizzato all'estremità dell'arto: è tipico nelle ore notturne e compare dopo un tempo variabile di clinostatismo, sviluppandosi in modo continuo e intenso e resistente a eventuali terapie farmacologiche antalgiche. Il paziente spontaneamente decide di trascorrere le ore notturne in poltrona o con i piedi fuori dal letto, mantenendo le estremità più in basso

rispetto al resto del corpo. Nella fase successiva, perdurando tale situazione circolatoria e clinica, il paziente raccoglie l'arto ischemico in flessione antalgica verso l'addome, un'anomala flessione che può pregiudicare terapie successive. Il sollievo dal dolore si ottiene in pratica in tutte le posizioni che, ostacolando il ritorno venoso, creano l'opportunità di un'iperossigenazione. Tuttavia, la stasi venosa provoca un danno al microcircolo e, come nell'insufficienza venosa cronica, porta a un ulteriore peggioramento del trofismo tissutale, favorendo la progressione della malattia verso la comparsa di *lesioni trofiche*. Le caratteristiche delle lesioni tissutali possono essere molto variabili: da piccole lesioni necrotiche fino a estese ulcere gangrenose con o senza infezione (Fig. 68.4). Esse si localizzano tipicamente nelle porzioni più distali dell'avampiede, mentre in altri casi possono interessare il tallone o il terzo medio inferiore della gamba. Spesso l'insorgenza di tali lesioni è favorita da scarpe o traumatismi accidentali (Fig. 68.5). In questi casi, l'arteriopatia si manifesta immediatamente con una lesione trofica che non tende alla guarigione spontanea e con dolore. Tipico della malattia diabetica è la comparsa di una lesione trofica come prima manifestazione della patologia, complicata dall'infezione (Fig. 68.6).



**Fig. 68.4.** Necrosi di vario aspetto e sede con e senza infezione.



**Fig. 68.5.** Piede diabetico: **esempi di lesioni microtraumatiche.**

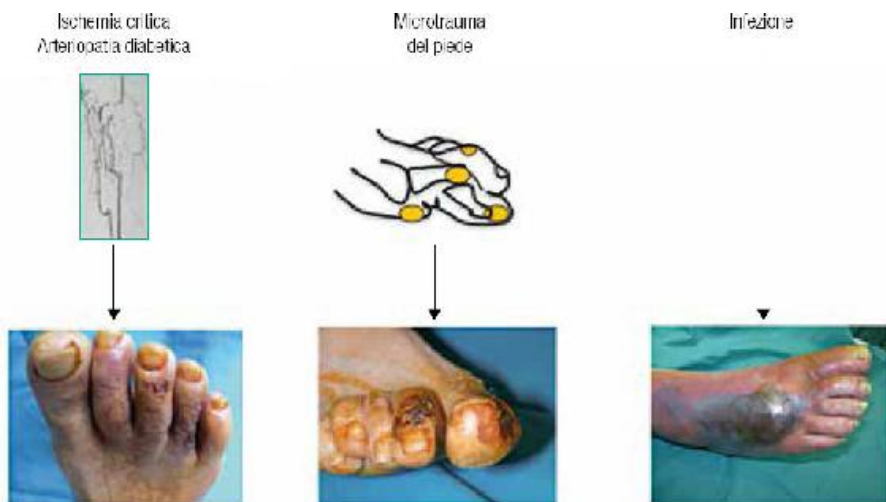


**Fig. 68.6.** Piede diabetico.

Le condizioni descritte configurano un'ischemia critica (CLI), caratterizzata da un'estrema instabilità, potendo regredire o addirittura evolvere verso la gangrena.

I pazienti con ischemia critica sviluppano, come conseguenza della bassa pressione di perfusione, alterazioni dei vasi capillari, disfunzioni endoteliali, un aumento localizzato della viscosità ematica, l'attivazione dei fattori della flogosi e l'attivazione piastrinica. Tutto ciò porta a una degenerazione della microcircolazione, che riduce ulteriormente l'apporto di sangue nei segmenti distali: questo provoca



un'enorme difficoltà negli scambi di metaboliti e cataboliti, che porta alla comparsa di lesioni trofiche dalla difficile cicatrizzazione. La definizione di **ischemia critica degli arti inferiori** prevede quindi la presenza di dolore a riposo, piccole lesioni trofiche in genere ulcerative, una pressione arteriosa periferica assai bassa (indice pressorio alla caviglia  $< 0,4$ ).

La prima classificazione dell'evoluzione dell'AOCF fu proposta da Fontaine, che stabilì quattro stadi clinici in funzione della gravità crescente della patologia.

- Stadio I: definibile come uno stato virtuale caratterizzato dall'assenza di sintomatologia (esistono solo le lesioni della parete arteriosa).
- Stadio II: caratterizzato dalla presenza di *claudicatio intermittens*, con autonomia di marcia differente; per tale motivazione, questo stadio è stato suddiviso in due sottoclassi denominate A e B.
  - Stadio IIA: *claudicatio intermittens* con autonomia di 200 m.
  - Stadio IIB: *claudicatio intermittens* con autonomia  $< 200$  m.
- Stadio III: condizione di dolore a riposo di tipo ischemico.
- Stadio IV: presenza di necrosi più o meno estese (gangrena).

Sebbene la classificazione di Fontaine sia molto semplice e assai diffusa, essa non tiene presente la stadiazione della grandezza delle lesioni trofiche. È corretto quindi anche utilizzare la classificazione di Rutherford, che, più articolata, si avvale di sei gradi sempre basati sulla clinica dell'arteriopatia (Tab. 68.1).

**Tab. 68.1.** Classificazione di Rutherford.

|   |                                                                                |
|---|--------------------------------------------------------------------------------|
| 0 | Paziente asintomatico, AOCF nota in assenza di lesioni stenosanti emodinamiche |
| 1 | Claudicatio lieve                                                              |
| 2 | Claudicatio moderata                                                           |
| 3 | Claudicatio severa                                                             |
| 4 | Dolore a riposo                                                                |
| 5 | Lesioni trofiche minime                                                        |
| 6 | Gangrene estese                                                                |

La condizione di **ischemia critica** è presente negli stadi III e IV di Fontaine e nei gradi 4,5 e 6 di Rutherford.

## Diagnosi clinica

Per effettuare una corretta diagnosi è opportuno partire da un'accurata anamnesi per poi arrivare all'esame obiettivo. I *dati anamnestici* che interessano il chirurgo vascolare sono: il momento e le modalità dell'insorgenza dei sintomi (*claudicatio*, dolore a riposo) e dei

segni della malattia (lesioni trofiche); la presenza di fattori di rischio, quali il diabete mellito, l'insufficienza renale cronica, il tabagismo e la presenza di comorbidità cardiovascolari (cardiopatia ischemica, insufficienza cerebrovascolare).

All'anamnesi deve seguire una *valutazione clinica* che parte dall'ispezione della cute di entrambi gli arti inferiori verificando lo stato delle masse muscolari che possono essere ridotte dalla non utilizzazione dell'arto nell'esercizio fisico. Osservando bene la cute si possono individuare aree di discheratosi, di cianosi e la presenza di piccole lesioni trofiche, micosi interdigitali e periungueali in genere favorite dall'ischemia, ragadi calcaneari e perdita dei peli. La palpazione permette, attraverso il controllo dei polsi arteriosi principali (femorale, popliteo, pedidio e retromalleolare), di fare una sorta di mappatura dell'arteriopatia, in quanto l'assenza di un polso fa ipotizzare un ostacolo a monte (per esempio l'assenza del polso femorale suggerisce una diagnosi di occlusione dell'arteria iliaca). Il termotatto viene ispezionato a livello della coscia, del ginocchio, della gamba e del piede, poi confrontato con l'arto controlaterale.

In base alle informazioni desunte da anamnesi ed esame obiettivo, lo specialista può fare diagnosi di AOCP, escludendo dolori di natura osteoarticolare o neurologica. Non deve essere però dimenticato che nelle persone anziane, oltre i 60 anni, non è infrequente riconoscere la contemporanea presenza di artrosi della colonna lombosacrale dell'anca o del ginocchio che sono accompagnate da neuralgie. È tipica la situazione in cui il paziente riferisce un dolore irradiato all'arto inferiore al momento di coricarsi sul letto, secondo il metamero interessato dalla neuropatia.

L'applicazione della diagnostica strumentale è utile per confermare la presenza, definire la topografia delle lesioni e quantificare le caratteristiche morfologiche ed emodinamiche dell'AOCP. La tecnologia mette a disposizione strumenti sempre più sensibili, specifici e affidabili da applicare nella diagnosi delle AOCP, dalla più semplice ultrasonografia Doppler con misurazione dell'indice pressorio all'indice caviglia/braccio, fino all'angio-RM e all'angio-TC.

## Diagnosi strumentale

### Indice caviglia-braccio

L'indice caviglia-braccio (ABI, Ankle Brachial Index) si ottiene misurando con uno sfigmomanometro la pressione sistolica a livello della caviglia e a livello del braccio, posizionando la sonda di un Doppler CW sull'arteria a valle: tibiale posteriore o pedidia per l'arto inferiore e radiale per quello superiore. I valori di pressione sistolica



vengono messi in rapporto: al numeratore va il valore rilevato nell'arto inferiore, al denominatore quello rilevato all'arto superiore; l'indice che si ottiene ha solitamente un valore che va da 1 a 0. In condizioni di normale circolazione e assenza di arteriopatia l'ABI =  $1 \pm 0,1$ , quando l'indice scende sotto lo 0,5 si parla di ischemia critica. Nella [Tabella 68.2](#) sono riportati i valori di riferimento per severità di AOCP.

**Tab. 68.2.** Valori di riferimento per severità di AOCP.

| Indice di riferimento | Severità di AOCP       |
|-----------------------|------------------------|
| Assente               | Grave                  |
| 0,4-0,5               | Categoria intermittens |
| 0,6-0,9               | Dolore a riposo        |
| 0,9-1,0               | Ischemia tissutale     |

Quando le arterie sono particolarmente calcifiche l'ABI perde di significato perché queste risultano incompressibili.

Il *test da sforzo* consiste nel rilevamento dell'ABI prima dell'esercizio fisico, in seguito il paziente viene fatto camminare su un tapis roulant alla velocità di circa 5 km/h, con una pendenza del 10% fino alla comparsa dei sintomi. Si registra a che distanza compare il dolore, quindi il paziente viene messo supino e viene eseguito un ABI; se questo è minore rispetto a quello rilevato a riposo, si procede a misurazioni seriate ogni 30 secondi, fino a quando non si rileva il valore ottenuto prima del test da sforzo. In generale, maggiore è il tempo necessario al recupero del valore iniziale, più grave sarà la AOCP. Questo test non può essere eseguito su pazienti con cardiopatie gravi, tantomeno qualora siano presenti lesioni trofiche.

## Eco-color-Doppler

L'introduzione dell'eco-color-Doppler (ECD) ha cambiato l'approccio diagnostico alle arteriopatie permettendo una visualizzazione delle arterie con una valutazione morfologica della parete in modo tale da accertare lo sviluppo della patologia nelle tre tuniche (intima, media e avventizia). L'utilizzo dell'ECD permette anche di valutare la meccanica del flusso ematico e le sedi di *aliasing*, ovvero di turbolenza, apprezzabili a livello di una stenosi; a questo si può associare il Doppler pulsato che, posizionato con un'incidenza di 60° (minimo 30°, massimo 70°) rispetto all'asse del vaso, rileva la velocità del flusso e il suo spettro, con morfologie dell'onda sfigmica del tutto analoghe a quelle del CW.

In definitiva, l'esame ECD permette un'analisi morfologica, topografica ed emodinamica, pertanto è da considerarsi la metodica di primo livello nella diagnosi dell'AOCP; in associazione alla

valutazione clinica, permette di porre indicazione al trattamento. I limiti di questa tecnologia stanno nell'insonorizzazione delle arterie molto calcifiche, degli arti edematosi e nella dipendenza da operatore.

### **Angiografia a sottrazione digitale**

Anche se l'angiografia a sottrazione digitale (ASD) è considerata da alcuni ancora oggi un gold standard nella diagnostica delle AOCP, va considerata una metodica di secondo impiego e da effettuarsi quando dopo un accurato eco-color-Doppler si ha una visione definita della malattia in studio, in sostanza una metodica procedurale attraverso la quale iniziare una procedura di trattamento endovascolare.

Essendo una metodica cruenta non è scevra di rischi; le complicanze sono legate alle manovre di accesso percutaneo, quali l'ematoma nella sede di puntura, la fistola artero-venosa se si pungono contemporaneamente i vasi, o lo pseudoaneurisma rifornito dal foro arterioso. Comunque il cateterismo può essere causa di dissecazione e di tromboembolismi. Altri aspetti critici sono la nefrotossicità e l'allergenicità legate al mezzo di contrasto iodato. Oggi quindi è necessario ribadire che deve essere considerata sempre più come una metodica propedeutica alla terapia, quindi una diagnostica procedurale nell'eventualità di un trattamento endovascolare.

### **Angio-TC**

L'avvento della TC multistrato ha introdotto questa metodica come diagnostica delle AOCP. Un netto miglioramento si è ottenuto anche grazie a software dedicati alla ricostruzione di immagini arteriose (Fig. 68.7).

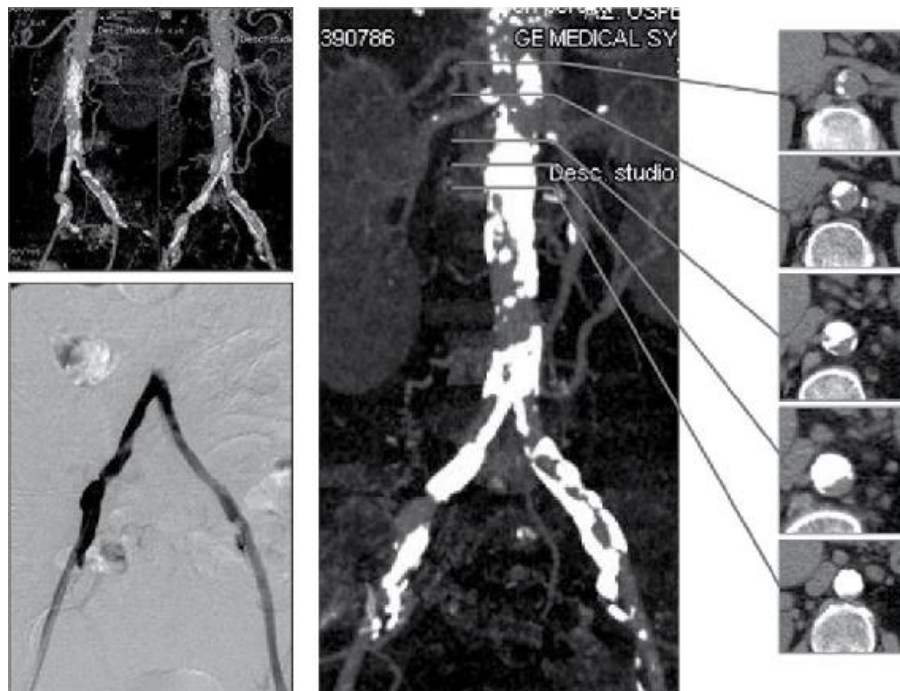


**Fig. 68.7.** Immagini mediante angio-TC e arteriografia del distretto aorto-iliaco interessato da patologia aterosclerotica.

## Angio-RM

La metodica di risonanza magnetica nucleare utilizzata con mezzo paramagnetico endovena permette l'acquisizione di immagini tridimensionali reali ad alta definizione del decorso dei vasi, dei loro rapporti con le strutture vicine e della presenza e della natura di lesioni stenosanti. Alcuni autori parlano di specificità e sensibilità superiore al 93% con l'utilizzo di software dedicato all'apparato cardiovascolare. Il punto debole principale dell'angio-RM è il ritorno venoso che, nelle fasi tardive dell'acquisizione, rende difficile la distinzione tra arterie e vene. Sicuramente, per i costi e la disponibilità sul territorio, va considerata un esame di secondo livello esclusivamente nei pazienti con intolleranza al mezzo di contrasto iodato utilizzato in ASD e angio-TC.

## Terapia

### *Indicazioni alla terapia*

L'indicazione alla terapia invasiva endovascolare o chirurgica scaturisce dall'attenta valutazione della clinica soggettiva e obiettiva associata a una valutazione delle condizioni generali e dall'aspettativa di vita del paziente, dato

non influente se si considera che molti dei pazienti arrivano all'osservazione in tarda età.

Agli stadi iniziali in genere si accerta il paziente per eliminare i fattori di rischio, come obesità, fumo e alterazioni metaboliche tra cui il diabete, in attesa di una valutazione nel tempo della sintomatologia.

Negli stadi più avanzati caratterizzati da *claudicatio* invalidante (stadio IIA secondo Fontaine e grado 3 secondo Rutherford) o da ischemia critica dell'arto si deve scongiurare il rischio dell'amputazione ed è necessario stabilire un programma terapeutico. Per ricanalizzare un'arteria si possono utilizzare il metodo tradizionale di chirurgia aperta o le tecniche di ricanalizzazione endovascolare.

I concetti di base che devono ispirare la scelta della tecnica di ricanalizzazione sono la valutazione della morfologia della lesione, il *run-in* e il *run-off*, ovvero il flusso di sangue che raggiunge la sede di rivascolarizzazione (*run-in*) e l'accoglimento del flusso sanguigno a valle della rivascolarizzazione (*run-off*).

Le migliori garanzie di pervietà immediata e a lungo termine si hanno quando le resistenze al flusso sanguigno sono basse, pertanto è fondamentale valutare con una diagnostica accurata l'emodinamica di tutto il distretto, sia a monte sia a valle delle lesioni steno-ostruttive.

### **Chirurgia aperta**

Le tecniche chirurgiche utilizzate nella rivascolarizzazione del distretto aorto-iliaco e femoro-popliteo possono essere: il bypass (Fig. 68.8) o l'endoarterectomia (Fig. 68.9); nel distretto infrapopliteo si utilizza quasi esclusivamente il bypass. Il bypass è la tecnica chirurgica che permette di portare il flusso ematico da un'arteria efferente, a monte di un segmento ostruito, a un'arteria afferente a valle creando un ponte sull'ostruzione. Rappresenta la terapia ideale delle lunghe occlusioni. Il flusso viene convogliato attraverso una protesi (graft) che può essere di varia natura, eterologa come le protesi in dacron o in politetrafluoroetilene (PTFE), autologa come le vene grande safena, piccola safena e le vene superficiali dell'arto superiore oppure omologa come le arterie crioconservate prelevate in corso di donazioni multiorgano.

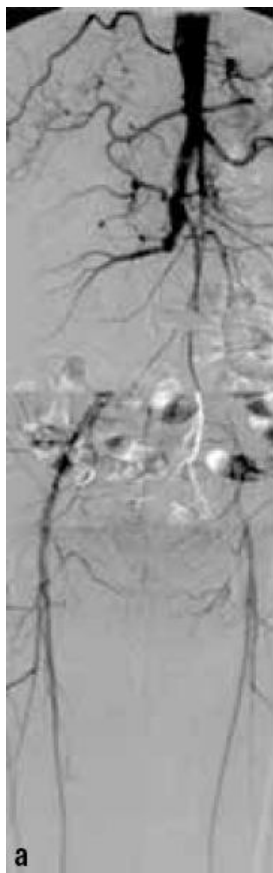


**Fig. 68.8.** Paziente con CLI da lesioni ostruttive multiple del distretto aorto-iliaco: (a) arteriografia preoperatoria e (b, c) soluzione tecnica adottata di bypass aorto-bifemorale.

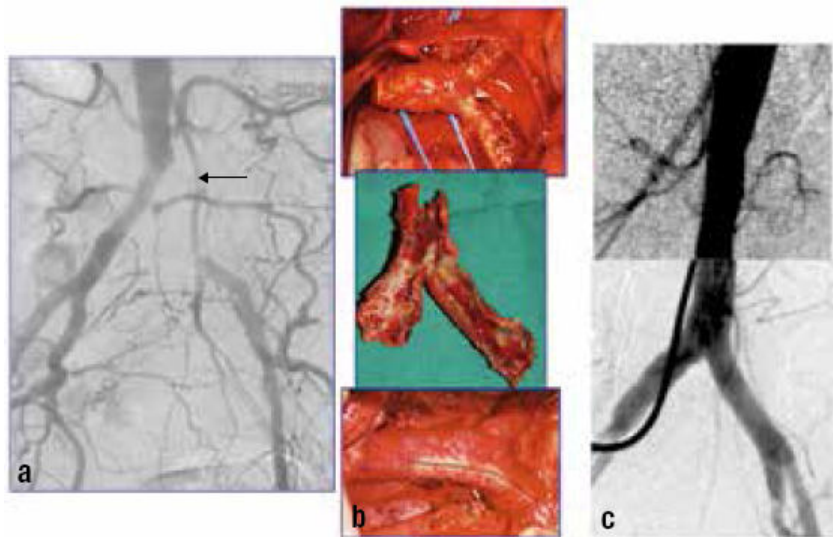


**Fig. 68.9.** Paziente con *claudicatio intermittens* da occlusione dell'asse iliaco: (a) arteriografia preoperatoria; (b) soluzione tecnica adottata di endoarterectomia e plastica con patch e (c) successivo controllo arteriografico postoperatorio.

Nel confezionamento di un bypass sono fondamentali: la scelta del graft, la scelta delle sedi di anastomosi prossimale e distale sulla base del *run-in* e del *run-off*. Per quanto riguarda il distretto aorto-iliaco-femorale il graft più utilizzato è il dacron, mentre nei bypass sovragenicolari, ovvero con anastomosi distale a livello dell'arteria poplitea al di sopra della rima articolare, si utilizza frequentemente il PTFE, eventualmente trattato con eparina nella parete (eparinato); quando l'anastomosi va confezionata sulla poplitea sottoarticolare, sulle arterie tibiali e sulle arterie proprie del piede (plantare e pedidia) è consigliabile utilizzare materiale autologo, *in primis* la vena safena interna. Allo stesso modo si deve utilizzare materiale autologo o omologo quando il paziente presenta lesioni trofiche infette. In questo caso il rischio di infezione della protesi sintetica è elevatissimo.

Un bypass può essere confezionato per *via anatomica* adiacente ai vasi nativi o per *via extra-anatomica*, vale a dire attraverso vie diverse da quelle seguite dai vasi nativi.

Nelle rivascularizzazioni per via anatomica aorto-iliache e iliaco-femorali la pervietà a 5 anni può raggiungere il 90%.

Il bypass femoro-popliteo sovragenicolare in PTFE ha una pervietà media a 5 anni intorno al 50% e può raggiungere il 75% se si utilizza la vena grande safena; se il graft in PTFE viene portato al di sotto della rima articolare la pervietà a 5 anni scende al 65%, contro l'80% ottenuto utilizzando la safena.

I bypass in safena (Figg. 68.10-68.12) sulle arterie tibiali o sulle arterie proprie del piede hanno una pervietà media a 5 anni intorno al 50%, con un salvataggio d'arto superiore al 65%: si possono considerare degli ottimi risultati poiché sono interventi di salvataggio dell'arto riservati a pazienti con ischemia critica severa.



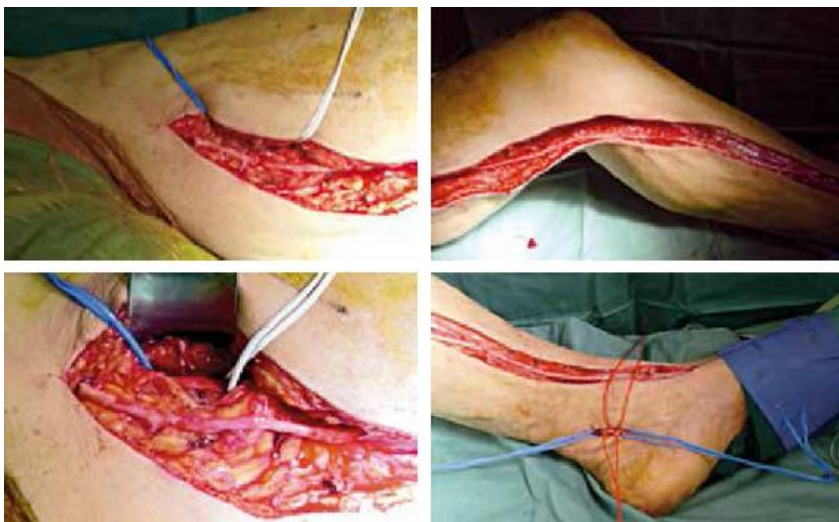


**Fig. 68.10.** Esempi di bypass autologhi in vena grande safena.

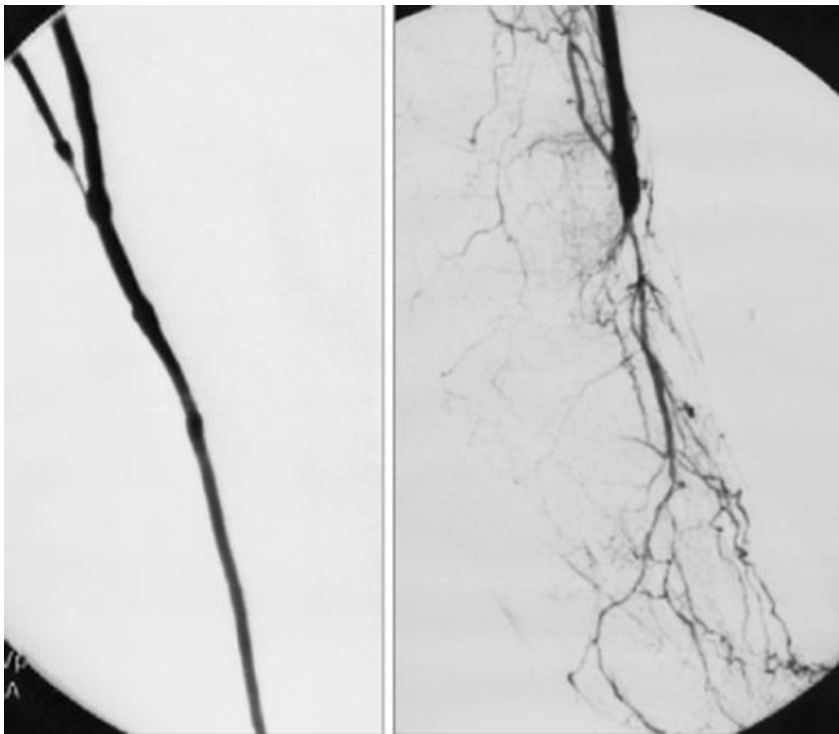


**Fig. 68.11.** Immagine arteriografica dell'anastomosi prossimale e distale di un bypass in vena grande safena.



**Fig. 68.12.** Follow-up dopo bypass in vena grande safena dal primo mese sino alla guarigione avvenuta a 3 mesi e mantenuta al controllo a 1 anno.

L'endoarterectomia (EA) è una tecnica che permette la rimozione di placche ateromasiche *in toto*. In passato utilizzata a livello aortico e femorale, viene oggi soprattutto impiegata nelle lesioni della femorale comune (intervento di profundoplastica).

Le amputazioni sono utilizzate come terapia della gangrena quali esiti di ischemia. Le amputazioni vengono distinte in minori, quando interessano porzioni del piede, e maggiori di coscia e di gamba, quando sono transfemorali o transtibiali. Sicuramente rappresentano l'ultima e definitiva possibilità terapeutica dell'AOCP. La tecnica di amputazione accurata è fondamentale per ottenere un moncone d'arto idoneo alla protesizzazione precoce. A tutt'oggi, però, tutti i dati della letteratura confermano che solo una parte, il 25% dei pazienti sottoposti ad amputazione maggiore, riesce a tornare autonomo. Pertanto, la scelta di un'amputazione maggiore deve essere affrontata solo davanti all'impossibilità tecnica di una rivascolarizzazione.

Per avere tale certezza tutte le metodiche diagnostiche riferite devono essere effettuate con professionalità e approfonditamente in quanto non è infrequente osservare pazienti ritenuti "non rivascolarizzabili", sottoposti poi a interventi che sono in grado di salvare loro l'arto.

## Chirurgia endovascolare

La terapia endovascolare proposta negli anni Ottanta da Gruntzig e Dotter, inizialmente veniva effettuata esclusivamente ai pazienti affetti da *claudicatio intermittens* poiché in tale stadio la malattia è spesso localizzata e focale, favorendo così l'ipotetico successo della dialatazione.

Da allora i materiali a disposizione dello specialista endovascolare si sono moltiplicati e perfezionati, il concetto di terapia endovascolare è diventato routinario, non più destinato a pochi casi selezionati, pertanto essa viene ampiamente applicata anche nei pazienti con lesioni polidistrettuali, diventando anche complemento alla terapia chirurgica.

La pratica della terapia endovascolare richiede ambienti adeguatamente attrezzati con apparecchi radiologici portatili o fissi, in sale operatorie attrezzate o in sala radiologica.

Ogni procedura viene eseguita quindi sotto guida fluoroscopica, con device endovascolari almeno in parte radiopachi, in un campo sterile con materiale monouso.

Attraverso l'introduttore e sulla guida è possibile inserire o rimuovere qualsiasi device necessario alla procedura, da cateteri diagnostici ai cateteri a palloncino



per le PTA (Percutaneous Transluminal Angioplasty). Il catetere a palloncino è il device per mezzo del quale si esegue l'angioplastica transluminale, ovvero la dilatazione della porzione stenotica di un'arteria. Esistono oggi molti tipi di catetere a palloncino, ognuno studiato per un settore arterioso.

Lo stent è un sistema cilindrico di maglie metalliche con geometrie a cella; si utilizzano due tipi di stent: quelli premontati, in acciaio, molto rigidi, a elevata forza radiale, vengono rilasciati per mezzo di un catetere a palloncino sul quale sono montati; esistono poi quelli autoespandibili, composti di leghe metalliche come il Nitinol™ (lega di nichel e titanio), che hanno caratteristiche termoespandibili, che si espandono cioè a temperatura corporea, e sono molto flessibili; inoltre vengono usati nelle iliache, nella femorale superficiale e nella poplitea e anche nelle tibiali, ovvero le arterie che si deformano con il movimento degli arti inferiori.

Gli stent-graft sono stent ricoperti, con una struttura di sostegno in lega autoespandibile e un rivestimento di materiale inerte, a bassa trombogenicità (ePTFE).

La PTA o lo stent vengono oggi utilizzati come prima scelta per la ricanalizzazione delle lesioni steno-ostruttive aorto-iliache (Fig. 68.13) con ottimi risultati paragonabili a quelli che si possono ottenere con la chirurgia aperta come il bypass, cioè con l'80% di pervietà a 3 anni.

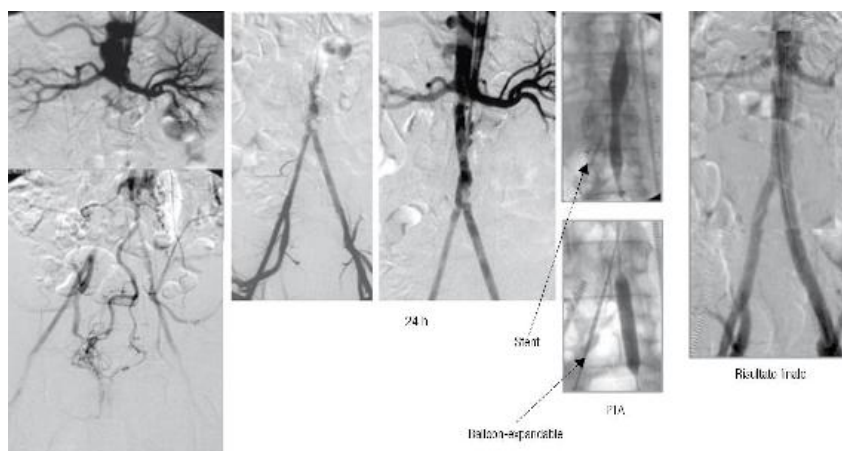


**Fig. 68.13.** Occlusione dell'aorta addominale ricanalizzata completamente con urochinasasi locoregionale, PTA e stent.

Analogamente, nel settore femoro-popliteo la ricanalizzazione endovascolare viene utilizzata, ma con risultati al momento attuale ancora insoddisfacenti nel tempo: PTA del 70% e stent del 60% a 2 anni.

Il trattamento di lunghe occlusioni delle arterie femorale e poplitea è gravato da riocclusioni a breve termine (Fig. 68.14).

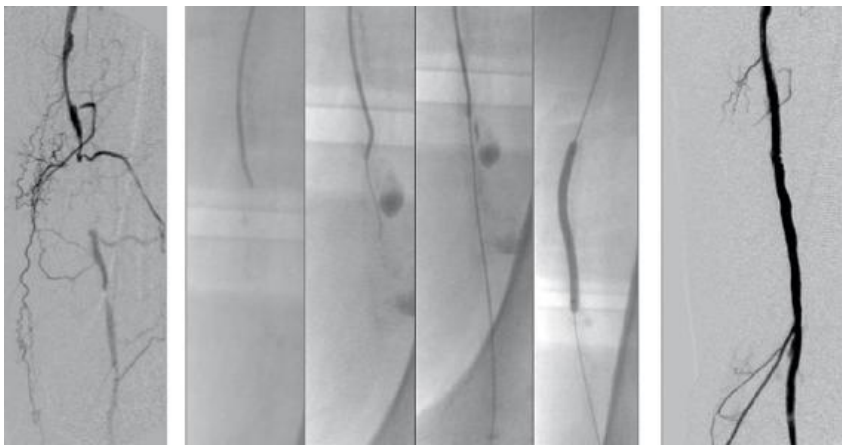


**Fig. 68.14.** Steno-occlusione dell'arteria femorale superficiale completamente ricanalizzata dopo PTA e stent.

È invece diverso il caso dell'arteriopatia diabetica che, come detto, si localizza soprattutto a livello delle arterie tibiali.

In tale settore, dopo avere fatto la diagnosi e la definizione dell'estensione delle lesioni, si procede al trattamento endovascolare ([Figg. 68.15, 68.16](#)) riservando il bypass ai casi con ampie lesioni trofiche e lunghe e diffuse lesioni arteriose. I risultati in questo settore sono buoni nell'80% dei casi, ma i pazienti devono essere attentamente seguiti per l'alta percentuale di restenosi dopo la PTA. Comunque i trattamenti endovascolari possono in genere essere ripetuti con buon successo prima di ricorrere alla chirurgia aperta.

Occlusione  
4 cm

Arteria tibiale  
anteriore

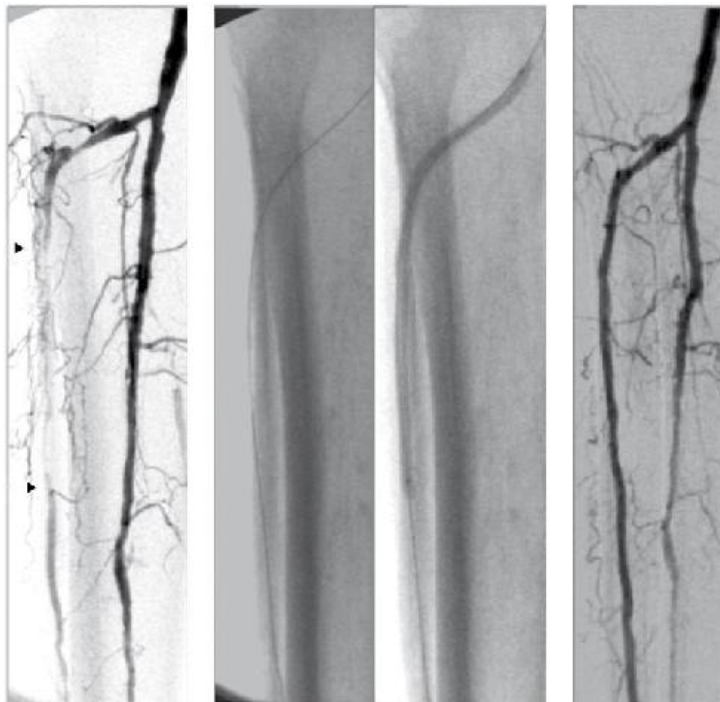


**Fig. 68.15.** Occlusione di 4 cm nell'arteria tibiale anteriore e sua successiva ricanalizzazione dopo PTA.

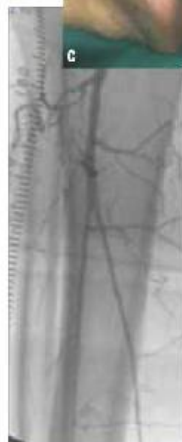


**Fig. 68.16.** (a) Lesioni trofiche da malattia ateromascica distale; (b) steno-occlusione delle arterie tibiali ricanalizzate dopo PTA; (c) guarigione della lesione trofica a un mese dal trattamento angiografico.

## **Letture suggerite**

Chaikof EL, Cambria RP. Atlas of vascular surgery and endovascular therapy. Philadelphia: Elsevier; 2014.

Cronenwett JL, Johnston KW. Rutherford's vascular surgery. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.

Lanzer P. Mastering endovascular techniques. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.

Ouriel K, Rutherford RB. Atlas of vascular surgery. Operative procedures. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998.

# Arteriopatie viscerali

S. Bonardelli, F. Nodari, E. Cervi, C. Zanotti

### Arteriopatie croniche

S. Bonardelli, F. Nodari, E. Cervi

In questo paragrafo sono trattate le patologie arteriose occlusive dei vasi splancnici, suddivise in *Ischemia cronica celiaco-mesenterica* e in *Patologie occlusive delle arterie renali*: per entrambi i distretti, sia per le lesioni acute sia per le lesioni aneurismatiche, si rimanda ai capitoli specifici (cfr. [Capp. 70](#) e [39](#); per quanto riguarda gli aneurismi viscerali si veda oltre). Analogamente, si rimanda ai capitoli introduttivi di Chirurgia vascolare per la descrizione di base delle principali tecniche di rivascularizzazione (cfr. [Cap. 47](#), TEA, bypass, PTA, stenting ecc.).

### Ischemia cronica celiaco-mesenterica

#### Definizione ed epidemiologia

A distanza di oltre un secolo dal suo riconoscimento nosologico, per ischemia cronica celiaco-mesenterica (ICCM) si intende la sindrome clinica costituita da dolore addominale postprandiale e perdita di peso, con rischio anche di evoluzione acuta verso l'infarto intestinale, determinata dal cronico ipoafflusso in uno o più settori dell'apparato digerente a causa di lesioni obliterative nel territorio delle tre arterie splancniche: tripode celiaco (TC), mesenterica superiore (MS), mesenterica inferiore (MI).

L'ICCM va pertanto distinta dalla semplice presenza, ma asintomatica, di lesioni obliteranti in queste arterie, frequente localizzazione della

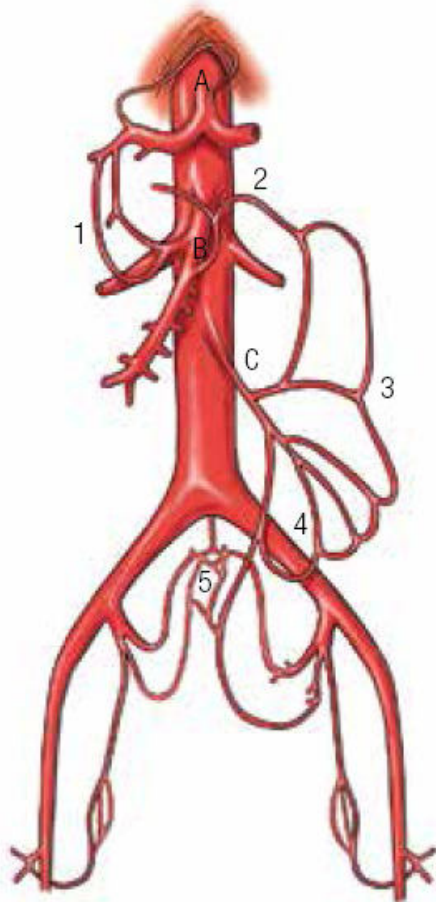
aterosclerosi sistemica e quindi, nel mondo occidentale, estremamente comune tra la popolazione di età medio-avanzata. Da stime europee e nordamericane si calcola, infatti, che almeno il 20% dei soggetti > 65 anni presenta placche aterosclerotiche nelle arterie splancniche (tale prevalenza salirebbe fino a circa il 70% nei pazienti affetti da arteriopatia ostruttiva degli arti inferiori), con 8-10% di stenosi > 50% e il 3% circa di occlusione completa di almeno un vaso.

Tutte le casistiche rivelano la netta predominanza dell'ICCM nel sesso femminile, in rapporto di almeno 3:1, esempio anche epidemiologico della maggiore aggressività dell'aterosclerosi allorché si sviluppi nel sesso femminile, come rilevato anche in altri distretti.

Peraltro, solo l'1-2% dei ricoveri ospedalieri per sintomi addominali sarebbe da ricondurre all'ICCM: questa discrepanza così marcata rispetto alla diffusione della patologia occlusiva del circolo arterioso intestinale è comprensibile solo ricordandone la peculiare anatomia.

### **Anatomia (Fig. 69.1)**

Il circolo intestinale è sostenuto da tre arterie principali.



A: Tronco celiaco  
 B: Arteria mesenterica superiore  
 C: Arteria mesenterica inferiore

1: Arcate pancreaticoduodenali  
 2: Arcata di Riolano  
 3: Arteria marginale  
 4: Arcate emorroidarie superiori e inferiori  
 5: Collateralità tra i distretti ipogastrico, sacrale, lombare e femorale

**Fig. 69.1.** Schematizzazione dei principali circoli collaterali tra tronco celiaco, arteria mesenterica superiore, arteria mesenterica inferiore e distretti lombare, sacrale e femorale.

■ **Tronco celiaco:** è un'arteria lunga mediamente 2 cm, con calibro pari a circa 8 mm. Origina con decorso quasi ortogonale o diretto lievemente verso il basso, dalla faccia ventrale dell'aorta addominale, a livello del margine inferiore dell'undicesima vertebra toracica, contornato dalle fibre distali dello iato aortico diaframmatico e dal plesso celiaco del simpatico. L'arteria decorre nel retroperitoneo: può presentare piccoli rami collaterali verso le arterie intercostali, diaframmatiche e lombari, e si esaurisce dando origine all'arteria gastrica sinistra, all'arteria epatica comune – a sua volta origine di gastroduodenale ed epatica propria – e all'arteria splenica.

■ **Arteria mesenterica superiore:** origina dalla faccia anteriore dell'aorta circa 2 cm distalmente al tronco celiaco, a livello del corpo

della prima vertebra lombare, l'arteria obliqua in basso e in avanti formando con la faccia anteriore dell'aorta un angolo acuto nel quale transita la vena renale sinistra. Anteriormente, l'arteria mesenterica superiore prende rapporto dapprima con la faccia posteriore della testa del pancreas, e poi – portandosi in avanti e verso il basso – emerge tra pancreas e duodeno che viene così incrociato anteriormente. Distalmente all'incrocio con il duodeno, l'arteria entra nella radice del mesentere dove prosegue con un lungo tratto principale dal quale originano, sul suo versante di sinistra, numerosi vasi digiuno-ileali e, da quello di destra – in senso cranio-caudale –, l'arteria pancreatico-duodenale inferiore, la colica media e la colica destra, terminando poi nella divisione tra arteria ileo-colica verso destra e rami ileali verso sinistra.

■ **Arteria mesenterica inferiore:** è l'ultimo ed il più piccolo dei rami viscerali dell'aorta. Origina 4 o 5 cm al di sopra del carrefour aortico, a livello della terza vertebra lombare. Dal punto d'origine obliqua subito verso sinistra con decorso retroperitoneale; dopo aver emesso rami per il colon sinistro e il tratto distale del trasverso termina nell'arteria emorroidaria superiore.

TC, MS e MI sono pertanto le arterie tributarie del vasto territorio splancnico, costituendo un complesso sistema arterioso che presenta ampie e numerose connessioni, solo in parte schematizzabili. Da un lato, fra i tre tronchi principali e i distretti arteriosi adiacenti, queste connessioni sono minori a livello craniale (tramite le arterie retroperitoneli, intercostali distali e lombari verso i piccoli vasi periviscerali) e maggiori in quello caudale (dal circolo dell'ipogastrica o iliaca interna, principalmente attraverso l'emorroidaria inferiore verso le arterie emorroidarie media e superiore che originano dal circolo della MI). Dall'altro lato, e funzionalmente dominanti, tra gli stessi tre vasi principali: innanzitutto, i rami del TC (epatica comune, splenica e gastrica sinistra) sono in connessione con i rami di distribuzione della MS, sia attraverso l'arcata formata a pieno canale dall'arteria pancreatico-duodenale inferiore con la superiore (ramo della gastroduodenale), sia attraverso i numerosi piccoli rami peripancreatici e periduodenali che, fisiologicamente esili, possono diventare notevolmente ipertrofici quali vie di compenso collaterale.

Almeno altrettanto importanti sono i circoli collaterali formati dalle altre diramazioni della MS: i rami di numero assai variabile che emergono sul suo versante di sinistra, destinati al tenue, sono connessi a più livelli da ponti di congiunzione tra le tre o quattro arcate arteriose che decorrono parallele alle anse intestinali. Le arterie che emergono sul versante di destra del tronco principale della MS, dopo la pancreatico-duodenale inferiore, sono deputate all'irrorazione del



colon trasverso, della flessura epatica del colon, del colon destro e dell'ileo terminale: tra queste arterie, l'arcata di congiunzione è unica – denominata “arteria marginale” poiché decorre nel versante esterno del mesocolon – e origina dall'inosculamento dei rami di biforcazione di ogni arteria colica con quelli della precedente e della successiva. A questo sistema di collateralità all'interno del territorio ileo-colico di destra, si somma poi il duplice sistema anastomotico tra il territorio della MS e quello della MI: nel mesocolon, in prossimità della flessura splenica, sia l'arteria colica media della MS sia l'arteria colica di sinistra a origine dalla MI si dividono in due rami che, anastomizzandosi a pieno canale con i rami corrispondenti, danno origine rispettivamente all'arcata di Drummond esternamente, quale prolungamento dell'arteria marginale di destra, e all'arcata di Riolo, quale decorso più interno. Nel complesso, quindi, appare evidente che il vasto territorio di irrorazione intestinale presenta molteplici vie di compenso rispetto a eventuali lesioni ostruttive.

## Eziologia

Oltre il 90% delle lesioni dei vasi intestinali è di natura *aterosclerotica*, con coinvolgimento soprattutto del primo tratto di TC, MS e MI da parte di placche a partenza dalla parete anteriore dell'aorta, ma spesso associate a lesioni diffuse lungo il decorso delle arterie e, particolarmente, alle loro biforcazioni secondarie nei rami distali. I classici fattori di rischio aterogeno sono la norma in questi pazienti (fumo di sigarette, iperlipidemia, ipertensione arteriosa), spesso potenziati dall'associazione con diabete e insufficienza renale cronica; almeno il 20-25% dei casi di ICCM presenta un'anamnesi positiva per coronaropatia, arteriopatia ostruttiva agli arti inferiori e insufficienza respiratoria cronica ostruttiva, e si calcola che la mortalità di questi pazienti per eventi cardiovascolari sia del 40% circa entro 5 anni dalla diagnosi di ICCM.

Le altre eziologie complessivamente raggiungono meno del 10% dei casi osservati, ovviamente da sospettare soprattutto nelle ICCM rilevate in pazienti di età meno avanzata, e sono riconducibili a:

- *fibrodisplasia* ostruttiva o dissecante;
- malperfusione secondaria a *coartazione aortica* o, più spesso, *dissecazione aortica* di tipo B o A + B secondo Crawford;
- *vasculiti* (arterite giganto-cellulare; malattia di Takayasu; poliarterite nodosa e forme indeterminate);
- *neurofibromatosi di tipo I* (malattia di von Recklinghausen).

Va poi ricordata la cosiddetta *sindrome da compressione da legamento arcuato* sul TC: allo iato aortico, l'ipertrofia congenita del margine mediale delle fibre diaframmatiche, associata o meno a ipertrofia del

tessuto linfoadiposo e neuronale periceliaco e, in alcuni casi, anche a un'origine insolitamente più craniale del TC, determinerebbe – con accentuazione al termine dell'inspirazione – un'angolazione (*kinking*) del vaso, tale da determinare ipoafflusso, e quindi ischemia intestinale. Peraltro, la reale esistenza di questa sindrome viene discussa dal rilievo che tali conformazioni anatomiche, comunque non influenti sul circolo degli altri vasi viscerali, sono rilevabili in almeno il 10% circa di tutti i soggetti sani, come ben documentato dalle esperienze relative ai prelievi di fegato per trapianto.

Infine, sempre di tipo ischemico è l'eziologia a partenza dal versante venoso del circolo splancnico – particolarmente a carico della vena mesenterica superiore e del tronco mesenterico-portale. Si tratta di forme rare, in genere secondarie a patologie primitive predominanti che vedono l'ICCM solo come loro epifenomeno, con trombosi venosa da *sindromi paraneoplastiche* o complicità di *pancreatite acuta*, *cirrosi*, *ipertensione portale*. Talora, l'ICCM a eziologia venosa è la prima espressione di una *trombofilia congenita* (deficit di antitrombina III, fattore V di Leiden attivato, alterazione della proteina S o C ecc.) o può essere secondaria a *trombofilia acquisita* (da traumi maggiori o interventi chirurgici addominali). Sono casi di ICCM assolutamente rari, molto più di quanto riportato nelle casistiche relative all'ischemia mesenterica acuta e all'infarto intestinale.

## Cenni di fisiopatologia

Relativamente alla criticità o meno dell'eventuale ipoafflusso cronico all'apparato digerente, è opportuno ricordare che, in condizioni fisiologiche, il circolo intestinale riceve dal 10 al 20% della gittata cardiaca in condizioni basali, e fino al 35% nelle fasi postprandiali, con flusso arterioso che è utilizzato almeno al 70% del totale per le necessità metaboliche del solo strato mucoso. Dai richiami di anatomia sovraesposti, appare intuitivo che lesioni anche totalmente ostruenti possono rimanere influenti sull'entità dell'apporto ematico se risultano efficienti i circoli di compenso a partenza da distretti arteriosi limitrofi indenni.

Ne consegue che, in genere, lesioni arteriose critiche, particolarmente se a sviluppo lento e quindi tali da stimolare il potenziamento di tali collateralità, sono causa di ischemia solo se presenti in almeno due delle arterie principali del territorio intestinale: si è rilevato che oltre l'80% dei pazienti con lesioni critiche di tutti e tre i vasi sviluppano ICCM entro 5-6 anni.

Al contempo, è ovvio che possano diventare sintomatiche lesioni ostruttive a carico anche di una sola delle arterie intestinali – in almeno il 70% di questi casi l'obliterazione risulta a carico della MS,

tronco centrale del sistema – per l'assenza o la ridotta funzionalità di questi possibili circoli di compenso, a causa di anomalie anatomiche congenite o, più frequentemente, di interventi chirurgici, quali:

- interventi resettivi sul colon, con legatura della MI, oppure con interruzione delle arcate di Drummond o di Riolo, o delle connessioni all'interno del circolo emorroidario;
- sostituzione o esclusione dell'aorta sottorenale con sacrificio della MI o, soprattutto se bilateralmente, della ipogastrica.

In questi circoli di compenso, la turbolenza iperdinamica endoluminale può determinare lo sfiancamento della parete arteriosa e la formazione dei cosiddetti *aneurismi del circolo collaterale*, a localizzazione più comune nelle arcate pancreatico-duodenali o marginali, e *pseudoaneurismi* nei piccoli vasi retroperitoneali, originariamente di modesti calibro e spessore parietale. Se riscontrate con ecografia in pazienti asintomatici, queste lesioni spesso sono di dimensioni tali da determinare un'indicazione precisa all'intervento, ma non raramente sono diagnosticate solo in seguito a rottura, con relativo shock emorragico a elevata mortalità.

Indifferentemente dalla presenza di lesione singola oppure di ostruzioni multiple, ma comunque non adeguatamente compensate, il momento patogenetico critico della ICCM è la digestione, allorché l'ischemia determina l'immediata alterazione del metabolismo della mucosa ileale, associata alla sofferenza ipossica sia della muscolatura sia dell'innervazione viscerale della parete intestinale.

L'ischemia ileale si manifesta a variabile distanza dal pasto, e spesso ancor prima che il cibo arrivi nell'intestino tenue, poiché il suo ingresso nello stomaco determina diversione/furto di flusso (emostorno), verso il circolo gastrico e a scapito di quello intestinale. Analogo meccanismo può verificarsi anche in caso di occlusioni associate dei vasi splancnici e del distretto iliaco-femorale, allorché – soprattutto durante la marcia – si può creare un emostorno dall'ileo verso gli arti inferiori, a riposo irrorati da circoli collaterali del territorio della MI e delle ipogastriche; paradossalmente, tale emostorno può risultare addirittura potenziato attraverso bypass a partenza aortica, attuati per rivascolarizzare direttamente gli arti inferiori irrorati solo dalla collateralità delle arterie splancniche.

A livello cellulare, l'ischemia determina la netta riduzione della formazione di ATP: ne conseguono la diminuzione dell'assorbimento transmucoso, l'incapacità della muscolatura ileale di rilassarsi dallo stato di contrazione, con relativa sintomatologia dolorosa dapprima crampiforme, e poi di tipo viscerale per stimolazione, mediata dall'interleukina-1  $\beta$ , dei nervi viscerali. Il calo ponderale tipico della ICCM non sarebbe comunque determinato da un vero

malassorbimento su base ischemica, ma soprattutto dal rifiuto del cibo quale meccanismo di difesa verso il dolore: test da carico e biopsie mirate hanno dimostrato che, in genere, nella ICCM non risultano alterati i dati coprologici rispetto all'assorbimento di grassi, fibre carnee e zuccheri, a meno che non si verifichi la sempre possibile evoluzione acuta verso l'ischemia grave e l'infarto intestinale per trombosi acuta su placca, come osservato in tutti i distretti arteriosi sedi di lesioni ateromasiche.

La fisiopatologia della presunta sindrome da legamento arcuato è di difficile interpretazione, proprio perché la compressione *ab estrinseco* avviene quasi sempre a carico di un solo ramo arterioso principale: non può essere escluso che la genesi del dolore sia in realtà non propriamente ischemica, ma piuttosto secondaria a irritazione del tessuto neurale che avvolge l'origine del TC e della MS.

Infine, relativamente alla rara ICCM a eziologia venosa, appare opportuno ricordare che si tratta di un'evoluzione più frequentemente centripeta, a partenza dai rami venosi più periferici e in quanto tale a lento decorso, differenziata dalla propagazione centrifuga, a partenza dal tronco portale o dalla porzione più craniale della vena mesenterica superiore, tipica invece dell'ischemia acuta di natura venosa, e della sua frequente evoluzione in infarto intestinale.

## **Quadro clinico**

L'*anamnesi* dei pazienti con ICCM – in genere di sesso femminile e di età medio-avanzata, spesso positiva per tabagismo e patologia aterosclerotica, soprattutto a livello coronarico o degli arti inferiori, talora già oggetto anche di interventi di rivascularizzazione – rivela classicamente dolore postprandiale e perdita di peso.

Il dolore, descritto come a insorgenza crampiforme o colica e successivamente sordo, epigastrico e talora con irradiazione dorsale, è in stretta relazione temporale con il pasto (da cui la definizione di *angina abdominis* a sottolinearne l'insorgenza in seguito alla maggiore richiesta emodinamica), comparando tra i 15 e i 30 minuti da questo, e di durata assai variabile, ma in genere di almeno 3-4 ore.

Il paziente può descrivere una diversa modalità di insorgenza del dolore in rapporto al tipo di alimenti: comunemente vengono riferiti tentativi di mitigarlo mediante pasti ridotti e frazionati nell'arco della giornata, e spesso si constata l'angoscioso rifiuto del pasto, o addirittura la tossicodipendenza da analgesici. Mentre l'assenza di dolore prima dei pasti rende improbabile una patologia peptica primitiva, le altre caratteristiche del dolore descritte dal paziente in genere possono far propendere, in prima ipotesi, verso il dubbio di patologie anche maligne del territorio gastro-bilio-pancreatico, certamente più comuni dell'ICCM.

Nel 20-30% dei casi è possibile rilevare alterazioni dell'alvo, talora di tipo stiptico ma più frequentemente in senso diarroico, soprattutto nelle fasi immediatamente postprandiali.

Analogamente, la perdita di peso nella maggioranza dei casi è così significativa – fino a 10-15 kg nell'arco di pochi mesi – che spesso il primo sospetto clinico è ancora quello di neoplasia maligna.

L'esame obiettivo non è patognomonico, ma quasi sempre appare coerente al sospetto anamnestico di ICCM:

- il trofismo muscolare generale appare compromesso, spesso con addome incavato e muscolatura ipotrofica, specie agli arti inferiori;
- difficilmente non coesistono segni di arteriopatia ostruttiva periferica;
- rara è l'assenza di evidenti segni di insufficienza cronica cardiorespiratoria da tabagismo inveterato.

Il rilievo di un rude soffio sistolico all'auscultazione della regione epigastrica, pur non essendo certo patognomonico, può comunque contribuire a consolidare il sospetto diagnostico.

Complessivamente, quindi, la clinica attentamente considerata appare adeguata almeno a formulare il sospetto di ICCM, e sicuramente a indicare la necessità di mirati approfondimenti diagnostici strumentali.

## **Diagnosi strumentale**

In associazione alle indagini strumentali specifiche di seguito ricordate, e quasi sempre prima di queste, il paziente con dubbia ICCM viene sottoposto ad alcuni accertamenti relativi ad altre patologie addominali assolutamente più frequenti (quali litiasi biliare, processi pancreatitici acuti e cronici, malattia peptica, neoplasie addominali) e, quindi, sempre da considerare nella diagnosi differenziale: l'*ecografia del distretto colecisto-epato-pancreatico* e l'*endoscopia digestiva* sono in genere le prime indagini strumentali effettuate, accanto alla *valutazione ematochimica della crasi ematica* e della *funzionalità epatica, pancreatica e renale*.

Accanto a questi esami routinari, di fronte a un paziente con sintomatologia dolorosa addominale e calo ponderale, soprattutto in passato venivano eseguiti *test funzionali* quali la tonometria (confrontando la PCO<sub>2</sub> rilevata per via endoscopica nei diversi settori del tubo digerente con quella venosa sistemica) o l'ossimetria gastrica, ma con risultati scarsamente utili se non, forse, a livello sperimentale.

L'indagine strumentale specifica di primo livello in caso di dubbia ICCM è certamente l'*eco-color-Doppler*. Anche grazie all'*habitus* di questi pazienti, usualmente certo non obesi, e attuando la preparazione del paziente ormai standardizzata per tutte le indagini

ultrasonografiche addominali (digiuno da 6-8 ore per ridurre la produzione di gas intestinali e lo stesso movimento delle anse, corretta posizione del paziente, riduzione degli atti respiratori durante l'esame ecc.), con i sofisticati apparecchi attuali è in genere possibile ottenere dati altamente affidabili sulla presenza o meno di lesioni ostruttive, così come sulla definizione della loro importanza emodinamica, perlomeno nei tratti prossimali di TC, MS e MI, oltre che dell'intero asse aorto-iliaco. L'eco-color-Doppler presenta quantomeno un'altissima specificità, così da essere del tutto affidabile almeno nell'escludere dal sospetto di ICCM i pazienti con vasi viscerali che risultano pervi e con reperti flussimetrici nella norma. Si rinvia a testi specialistici, quale quello citato nelle *Letture suggerite* in fondo a questo capitolo, per la descrizione dettagliata delle modalità della procedura e delle valutazioni da attuare per definire la presenza e il grado di lesione oblitterante: piuttosto, ora appare opportuno ricordare che, trattandosi di un esame dinamico, l'eco-color-Doppler richiede l'interpretazione in real-time di parametri valutabili solo in base a una preparazione specialistica specifica e che, quindi, è ancora una metodica strumento/operatore-dipendente. Non va infine dimenticato che anche nelle migliori condizioni logistico-tecniche, talvolta l'esame può essere non diagnostico, soprattutto per il limite tecnicamente invalidante costituito dalla non rara presenza, nella placca ostruente, di gravi calcificazioni, per definizione non valicabili dagli ultrasuoni. Il rilievo di lesioni arteriose critiche compatibili con l'ICCM deve comunque essere sempre meglio definito mediante imaging radiologico di secondo livello, anche per ottenere una valutazione meno settoriale di quanto può offrire l'ultrasonografia, e ovviamente a tali presidi si deve ricorrere pure nei casi di ultrasonografia non diagnostica.

Attualmente, il gold standard è rappresentato dall'*angio-TC* che, grazie al costante affinamento tecnologico delle apparecchiature, in pochi secondi consente di ottenere una valutazione millimetrica, e quindi ricostruzioni anche in 3-D, di tutta l'aorta e delle sue diramazioni. Relativamente al circolo splancnico, è così possibile analizzare la morfologia parietale ed endoluminale dei rami viscerali, dalla loro origine fino a livello delle anse intestinali, e di studiarne anche l'emodinamica, mediante la valutazione delle diverse fasi (arteriosa, venosa, tardiva) della progressione del mezzo di contrasto, iniettato semplicemente per via venosa periferica. Contemporaneamente, vengono ovviamente valutati tutti gli altri organi addominali, consentendo pertanto di arrivare a una diagnosi pressoché certa. Non si deve peraltro dimenticare che si tratta di un esame a costo elevato e, soprattutto, invasivo: basti pensare che una sola angio-TC addominale espone il paziente a una dose di radiazioni pari a quella di

circa 300 radiografie standard del torace (almeno in attesa di prossime apparecchiature con impatto radiologico assai minore), e che è necessario l'uso di mezzo di contrasto iodato, con i relativi rischi di fenomeni allergici anche gravi, e soprattutto con il rischio di alterazione della funzionalità renale, in questi pazienti spesso già compromessa dall'aterosclerosi.

In alternativa all'angio-TC, in alcuni Centri è possibile studiare il circolo addominale con informazioni altrettanto dettagliate mediante l'*angio-RM*, pur con costi ancora più elevati, un maggiore discomfort per il paziente provocato dalla lunga durata dell'esame e da una possibile intolleranza claustrofobica, ma con il vantaggio di non comportare irradiazioni. Recente è invece il rilievo che anche con l'angio-RM sussiste il rischio di sofferenza renale per l'interazione tra il gadolinio, mezzo di contrasto specifico, e l'apparato glomerulare.

Fino a pochi anni or sono l'esame gold-standard per lo studio dell'apparato vascolare era l'*angiografia*, ottenuta con mezzo di contrasto iniettato da cateteri inseriti per puntura arteriosa diretta, in genere della femorale comune o dalla brachiale, e fatti poi progredire sotto guida radioscopica fino all'origine dei vasi indagati, e da qui selettivamente anche all'interno delle singole arterie. Con la diffusione di angio-TC e angio-RM, l'invasività dell'angiografia, le sempre possibili sue complicanze (in sede di ingresso delle guide e dei cateteri e durante la loro "navigazione" all'interno del distretto esaminato), oltre che la quasi totale assenza di informazioni relative alla parete del vaso e al tipo di lesione endoluminale, ne hanno limitato l'impiego in fase diagnostica, mentre rimane presidio fondamentale per le procedure terapeutiche attuate per via endovascolare.

## Terapia

La diagnosi di ICCM appare pertanto una diagnosi non immediata, spesso ancora *ad escludendum*, dopo aver considerato le più frequenti patologie addominali compatibili con gran parte del quadro clinico. Si tratta quindi, ancor oggi, di diagnosi molto frequentemente tardive: nel frattempo, il paziente risulta ulteriormente debilitato, e pertanto a rischio anestesiológico e chirurgico maggiore di quanto sia già comunque, soprattutto considerando la natura quasi sempre di malato aterosclerotico, con associati deficit anche gravi a livello cardiaco, renale, cerebrovascolare e spesso anche respiratorio: ovviamente, una valutazione approfondita di tali comorbidità è prioritaria per le successive scelte terapeutiche. Peraltro, la diagnosi di ICCM esige di attuare una terapia che abbia come obiettivo primario l'incremento dell'apporto ematico all'apparato digerente, adottando in pratica un atteggiamento "aggressivo" sui vasi splanchnici, necessariamente chirurgico, sia pure con la possibilità di scegliere tra interventi laparotomici ed endovascolari: a tutt'oggi, infatti, non sono disponibili presidi esclusivamente farmacologici in grado di aumentare la perfusione intestinale a valle di lesioni ostruenti delle arterie intestinali.

In estrema sintesi, si tratta allora di approfondire per ogni paziente i rapporti tra

rischio generale (comorbidità) e rischio specifico (difficoltà tecniche determinate dalle caratteristiche delle lesioni) da un lato e, dall'altro, il tipo di tecnica ipotizzabile e i benefici, sia immediati sia a lungo termine.

### **Chirurgia vascolare open (Fig. 69.2)**

Tra le diverse tecniche della chirurgia vascolare, per l'ICCM raramente viene eseguita l'endoarterectomia, in quanto la disostruzione transaortica dell'ostio delle arterie splanchniche comporta un'estesa, traumatica e spesso difficoltosa dissezione addominale, mentre lesioni localizzate solo a distanza dall'origine aortica dei vasi sono estremamente rare: anche in questi ultimi casi, peraltro, l'endoarterectomia, seguita dalla sintesi del vaso mediante angioplastica di allargamento con patch, è attuabile solo a livello del tronco principale della MS, mentre questa tecnica non è consigliabile per il TC e gli altri rami, per le loro caratteristiche di decorso e di calibro.



Rivascolarizzazione in chirurgia open:  
a) anastomosi dondoloie tra aorta sovracostale e protesi in PTFE; seg.  
b) anastomosi nascente tra protesi e arteria mesenterica superiore.

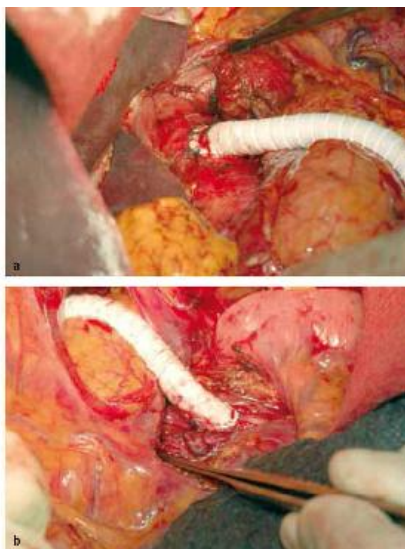


**Fig. 69.2.** Paziente con ICCM da lesioni ostruttive multiple dei vasi viscerali: angio-TC preoperatoria e soluzione tecnica adottata di bypass aortomesenterico ortotopico. (Per gentile concessione del Prof. Stefano M. Giulini, Clinica Chirurgica, Università degli Studi di Brescia.)

Proposte in passato, e solo per lesioni affatto limitate all'origine delle arterie, sono oggi pressoché abbandonate anche le tecniche di sutura e sezione di TC e MS, immediatamente a valle dell'occlusione, seguite dal *reimpianto diretto* sull'aorta della porzione distale del vaso. Questa tecnica è invece ancora utilizzata per la MI, nei casi – peraltro molto rari – in cui questa arteria sia determinante per il mantenimento del circolo splanchnico (analogamente a quanto talvolta è necessario attuare, in corso di sostituzione aortica sottorenale per aneurisma, per prevenire un'ischemia colica acuta in portatori di lesioni, quasi sempre asintomatiche, di TC, MS e/o delle ipogastriche).

Quasi sempre l'intervento di rivascolarizzazione dei vasi splanchnici è invece attuato confezionando *bypass protesici*. Mentre non appare necessario ricordare, poiché pressoché comuni ai bypass eseguiti in qualunque altro distretto, le diverse



motivazioni della scelta tra protesi autologhe (in genere segmenti della vena grande safena, più raramente della vena femorale superficiale) e protesi eterologhe (in dacron o in PTFE), di seguito vengono invece citate, per sommi capi, le principali problematiche tecniche specifiche per i bypass effettuati nella terapia dell'ICCM.

■ **Rivascolarizzazione arteriosa:** nella maggioranza dei casi, si pone la scelta di rivascolarizzare una o più arterie. Il vantaggio di rivascolarizzare più distretti è ovviamente costituito dalla maggiore sicurezza che almeno una delle ricostruzioni rimanga pervia a lungo termine. La decisione deve però essere sempre intraoperatoria, secondaria innanzitutto all'attenta valutazione – mediante clampaggi sequenziali durante esame Doppler diretto dei diversi rami – del possibile ripristino di circoli collaterali efficaci anche attuando una sola rivascolarizzazione (in genere della MS, arteria cardine del sistema), ma in relazione anche alla qualità dei vasi deputati all'anastomosi distale, spesso di piccolo calibro e di ridotta robustezza parietale proprio perché ipoperfusi.

Nei casi, per esempio, di possibile efficacia della ripermeazione dei rami del TC anche se solo attraverso le collateralità a partenza dalla MS rivascolarizzata direttamente, ulteriori ricostruzioni amplificano ovviamente i rischi, comunque sempre presenti con la manipolazione chirurgica, di lesioni iatrogene fino alla trombosi completa, e pertanto dell'instaurarsi di un'ischemia grave, per esempio della colecisti e dell'intero fegato, nel caso di occlusione dell'epatica.

■ **Scelta dell'arteria:** cruciale è anche la scelta dell'arteria sulla quale eseguire l'anastomosi donatrice per il bypass, attuando di conseguenza o bypass ortotopici (paralleli al normale decorso delle arterie native) oppure bypass extra-anatomici. La scelta è determinata innanzitutto dallo stato dell'aorta sovraceliaca, spesso relativamente indenne da gravi lesioni ateromasiche: si può in tali casi attuare una ricostruzione anterograda, di lunghezza contenuta oltre che emodinamicamente parafisiologica, da questo settore aortico verso il tronco del TC (o, più frequentemente, verso l'epatica comune) e soprattutto verso la MS, isolata nel suo tratto sottomesocolico e raggiunta dalla protesi con decorso retro- o, più agevolmente, antepancreatico. I bypass extra-anatomici sono preferiti nei casi di aorta sovraceliaca sede di lesioni ateromasiche tali da renderne rischioso o non attuabile il clampaggio: a decorso ricorrente, dall'asse iliaco più frequentemente che dall'aorta sottorenale, spesso ancor più gravemente ateromasica di quella sovraceliaca.

Inoltre, l'esposizione del settore iliaco quale sede dell'anastomosi donatrice è molto più semplice e, quindi, meno traumatica. Ricordando poi che i pazienti con ICCM sono quasi sempre portatori di cardiopatia anche severa, le ricostruzioni extra-anatomiche ricorrenti, con clampaggi sottoviscerali, hanno l'indubbio vantaggio di provocare un aumento dell'afterload cardiaco nettamente minore, e a livello iliaco pressoché nullo, di quello determinato dal clampaggio, non sempre solo parziale, dell'aorta iuxtadiaframmatica.

In alcuni pazienti, infine, l'esteso interessamento ateromasico dell'aorta, e in particolare la contemporanea presenza di aneurisma, richiede di eseguire anche la sostituzione dell'aorta, soprattutto a livello sottorenale: in questi casi l'adozione di bypass ricorrenti, a impianto diretto sul graft aorto-iliaco, è ovviamente la tecnica di prima scelta. Specifici accorgimenti tecnici consentono poi di posizionare la protesi per i vasi viscerali evitando rischiose contiguità con le anse intestinali e, soprattutto, angolazioni con relativo rischio di trombosi, e ottenere invece un'emodinamica tale da portare a risultati, immediati e a distanza, sovrapponibili a quelli dei bypass ortotopici.

■ **Colecistectomia di principio:** nei casi di ICCM coinvolgenti il territorio del TC, al termine del tempo vascolare e una volta isolati adeguatamente gli innesti protesici, appare opportuno eseguire anche la colecistectomia di principio. La colecisti costituisce infatti l'organo più periferico del sistema arterioso epatico, e in quanto tale è esposta a un elevato rischio di ischemia e gangrena in caso di evoluzione sfavorevole della rivascolarizzazione eseguita; inoltre, a medio termine è frequente la complicanza litiasica, innescata dall'alterazione della motilità dell'organo secondaria alla sia pur parziale denervazione che si determina nell'isolare TC e arteria epatica.

I risultati della chirurgia "aperta" nell'immediato sono eccellenti, quasi sempre superiori al 90-95% dei casi trattati, e persistono su livelli più che buoni a 3 e a 5 anni, con percentuali di pervietà superiore all'80%. Ne consegue un pressoché immediato viraggio clinico, dal dolore e dalle perlomeno precarie condizioni di nutrizione preoperatori, ad una ripresa di *performance status* e benessere soggettivo pressoché normali.

Si tratta comunque di interventi di chirurgia maggiore, in relazione innanzitutto al traumatismo per il paziente, ma anche alle sempre possibili complicanze tecniche: da ciò il tasso non irrilevante di mortalità e morbilità perioperatorie, comunque da prevenire tra il 5 e il 10% dei casi.

Appare quindi evidente che devono risultare assolutamente rigorose sia la selezione dei pazienti da indirizzare all'intervento, sia l'adozione di quelle misure terapeutiche di supporto comuni a tutti i pazienti vasculopatici (approfondita valutazione polispecialistica, *in primis* di tipo anestesilogico e cardiologico, e ottimizzazione della terapia, non solo perioperatoria ma anche cronica: antiaggreganti, statine ecc.).

### **Chirurgia endovascolare**

Ormai da diversi decenni anche per l'ICCM sono utilizzate le tecniche di *angioplastica percutanea* (PTA) e soprattutto di *stenting*, con risultati caratterizzati da tassi di successo compreso tra il 65 e l'85% a 1 anno, ma da percentuali di restenosi sintomatica fino al 25-30% entro 2-3 anni: le restenosi si accompagnano quasi sempre a ripresa della sintomatologia ischemica e spesso possono essere corrette con buoni risultati ancora con tecnica endoluminale, ma non raramente sono causa anche di trombosi acuta e conseguente infarto intestinale a elevata mortalità. Anche considerando l'enorme vantaggio per il paziente offerto dalla minima traumaticità della procedura, a differenza di quanto osservato in altri distretti arteriosi questi risultati non sembrano migliori di quelli della chirurgia laparotomica.

L'ingegneria medica continua a produrre strumenti sempre più sofisticati, e soprattutto stent di diversa tipologia, non solo in termini di calibro e lunghezza, ma soprattutto di rigidità, flessibilità, forza radiale e maneggevolezza (in relazione alla loro conformazione a celle aperte, chiuse o miste; al metallo *balloon-expandable* piuttosto che a memoria termica autoespandibile ecc.). Questa ampia gamma di strumenti consente una scelta sempre più mirata alle caratteristiche specifiche di ciascuna delle lesioni da trattare, ma a tutt'oggi la chirurgia endovascolare non consente di correggere la causa del 5-10% dei casi di ICCM.

Diversi sono i limiti della chirurgia endovascolare che, almeno per ora, sono difficilmente superabili:

- la procedura mal si presta alla terapia definitiva di lesioni ostiali (forse le prevalenti nei pazienti con l'ICCM);
- di scarso successo risultano in genere i trattamenti di lesioni non brevi e focali, ma estese;

- raramente sono affrancabili le ostruzioni complete e le placche gravemente calcifiche;
- a differenza della MS, l'arteria più facilmente aggredibile anche per la chirurgia endovascolare, l'origine e il decorso del TC determinano comunque difficoltà di incannulamento e di "navigazione endoluminale", amplificate a tal punto dalla presenza delle lesioni ostruenti tipiche dell'ICCM da rendere spesso addirittura impossibile il tentativo di terapia endovasale.

Il rischio di dissezione e conseguente trombosi acuta, e quello di embolizzazione nei rami distali intestinali, sono probabilmente alla base di una mortalità periprocedurale ancora sorprendentemente > 5%, non significativamente minore di quella lamentata con la certo più traumatica chirurgia aperta, né sembrano a tutt'oggi superati i rischi di morbidità specifica, a carico sia della sede di ingresso (in genere l'arteria femorale per la MS, spesso l'arteria brachiale per il TC), sia dell'intero distretto arterioso attraverso il quale devono essere condotti guide, cateteri e device.

Attualmente, pertanto, la chirurgia endovascolare deve essere considerata un'importante alternativa alla chirurgia di rivascolarizzazione laparotomica, ma essenzialmente solo in pazienti a rischio operatorio elevato, e previa un'attentissima selezione sia della tipologia delle lesioni da trattare, sia delle modalità di attuazione tecnica più indicate per il singolo caso: ovviamente, tali presupposti sono riscontrabili al meglio solo in Centri di notevole esperienza specifica.

In conclusione, l'ICCM è una sindrome relativamente rara, a carico di pazienti spesso affetti da gravi comorbidità, e che impone quale unica possibilità terapeutica la rivascolarizzazione chirurgica, aperta o endovascolare. Le difficoltà di diagnosi clinica e la necessità di conferme mediante indagini strumentali di diversa invasività, affidabilità, completezza e costi, così come la complessità delle tecniche terapeutiche, possono essere correttamente risolte solo tenendo presente da un lato la fisiopatologia dell'ICCM e, dall'altro, il rapporto rischio-beneficio di ogni procedura. Di tutto ciò si propone una sintesi nell'algoritmo diagnostico-terapeutico riportato nella [Figura 69.3](#), pur non dimenticando, nemmeno in questo caso, che la Medicina solo in piccola parte può essere oggetto di schematizzazione.

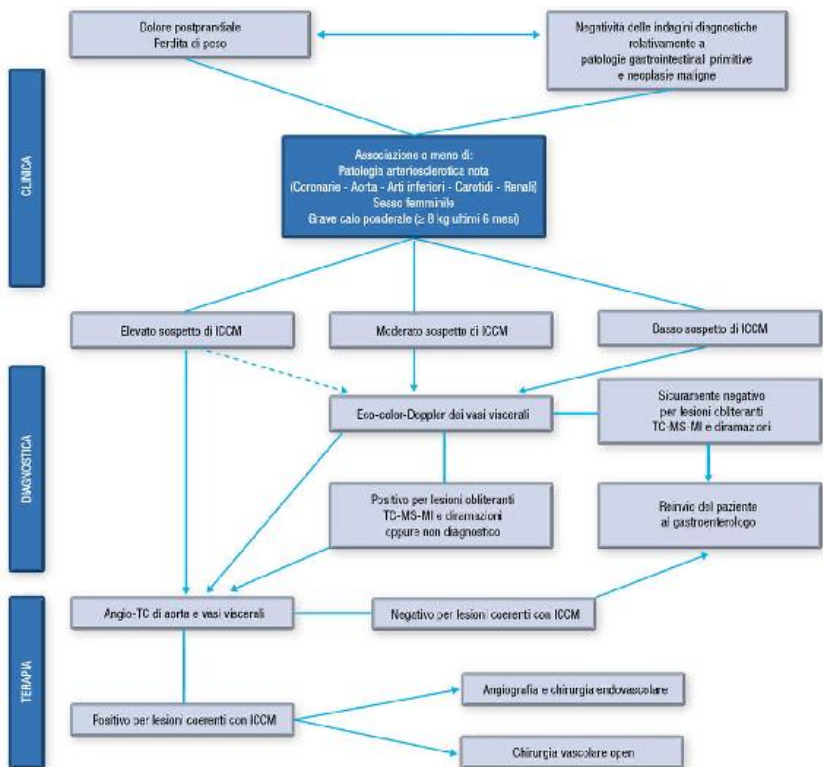


**Fig. 69.3.** Algoritmo diagnostico-terapeutico dell'ischemia cronica celiaco-mesenterica (ICCM).

## Patologie occlusive delle arterie renali

La presenza di lesioni ostruttive delle arterie renali è di prevalenza molto variabile in letteratura, in rapporto alla eterogeneità della popolazione analizzata e alle diverse modalità di indagine. Talora totalmente asintomatiche, le stenosi e le occlusioni delle arterie renali possono invece determinare anche le gravi alterazioni funzionali della nefropatia ischemica e/o dell'ipertensione arteriosa nefrovascolare, di notevole morbilità a livello sistemico.

Fin quasi all'inizio degli anni Novanta, la ricerca e l'eventuale terapia di queste lesioni erano fondamentalmente rivolte all'individuazione, nell'ambito dei pazienti con ipertensione arteriosa, del 2-3% dei casi secondari al meccanismo nefrovascolare. Si trattava di una problematica che solo sporadicamente portava a interventi di chirurgia vascolare (all'epoca quasi sempre solo laparotomica), in quanto la diagnosi, probabilmente anche sottostimata, era basata essenzialmente su indagini funzionali ematochimiche, spesso di non semplice esecuzione e di non elevata affidabilità, dalle quali

selezionare i pazienti da sottoporre alle diagnostiche strumentali allora disponibili (essenzialmente l'arteriografia e la scintigrafia) invasive, con rischi specifici non irrilevanti, e di alto costo.

Nei decenni successivi si è profondamente modificato tale quadro complessivo: innanzitutto – grazie all'allungamento della vita media dei pazienti con aterosclerosi, determinato dai progressi terapeutici *in primis* verso la coronaropatia, sua localizzazione più immediatamente letale – oggi è in costante incremento l'incidenza di pazienti portatori di lesioni ostruttive renali, associate o meno a ipertensione nefrovascolare, ma sicuramente da considerare con sempre maggiore attenzione anche in fase pre- o paucisintomatica, in quanto causa accertata di nefropatia ischemica cronica. Inoltre, da oltre 20 anni la diagnostica vascolare anche nel distretto renale si può avvalere della non invasività dell'eco-color-Doppler, con apparecchiature sempre più sofisticate e affidabili, così da affiancare routinariamente, e spesso anche precedere come indagine di primo livello, le stesse valutazioni funzionali: spesso la metodica ultrasonografica consente addirittura di evitare il ricorso alle strumentazioni di secondo livello dell'imaging radiologico, per la nota nefrotossicità potenziale sia dell'angio-TC sia dell'angio-RM.

L'arteriografia si attua pertanto solo al momento di un tentativo di correzione con tecniche di chirurgia endovascolare, ovviamente previa la conferma diagnostica all'inizio della procedura. Infine, quest'ultima rappresenta l'approccio terapeutico che, proprio nel distretto renale, è diventato sempre più comune quale reale alternativa alla chirurgia vascolare open, se non anche alla terapia farmacologica.

Tutti questi fattori sono alla base del tentativo di definire il percorso diagnostico-terapeutico per le arteriopatie ostruttive renali di seguito descritto, dopo averne ricordati i principi anatomici, eziologici e fisiopatologici.

## **Anatomia**

Il numero delle arterie renali può variare da individuo a individuo: nel 70% circa dei casi si riscontra bilateralmente una sola arteria renale, che origina dal margine laterale dell'aorta addominale in corrispondenza del disco intervertebrale tra L1 e L2, pochi millimetri al di sotto dell'arteria mesenterica superiore: l'origine delle arterie renali è perciò contornata dalla porzione distale dei pilastri del diaframma e dai nervi originati dal plesso celiaco e dal tronco lombare del simpatico.

L'arteria renale destra origina dal margine laterale destro dell'aorta, con la quale forma un angolo appena superiore a 60°, per poi decorrere posteriormente a vena cava inferiore, vena renale destra, testa del pancreas e porzione discendente del duodeno, descrivendo

così una traiettoria curva a concavità posteriore, addossata al muscolo grande psoas, e con lunghezza complessiva di circa 7 cm.

L'arteria renale sinistra origina dal margine laterale sinistro dell'aorta, con cui forma un angolo quasi retto, spesso in posizione leggermente più craniale o più caudale rispetto alla destra; a decorso posteriore rispetto a vena renale sinistra, corpo del pancreas, vena splenica e, infine, vena mesenterica inferiore, è lievemente più breve dell'arteria renale destra, con una lunghezza complessiva di circa 5 cm.

Nel rimanente 30% circa dei casi, in genere più caudalmente e a varia distanza dall'arteria renale principale collocata in posizione usuale, si associano altre arterie renali, in un numero variabile da 1 a 6, a origine dall'aorta, ma talvolta anche dall'asse iliaco: in genere l'arteria renale principale è di diametro maggiore e irrorà gran parte del rene, ma non è raro che tali arterie secondarie presentino calibro simile, e che da loro dipenda se non la metà, almeno un terzo della perfusione del rene, soprattutto a livello delle sue porzioni superiore e inferiore ("arterie polari").

Giunta all'ilo renale, l'arteria renale si biforca in due rami, principale anteriore e principale posteriore. Nel seno renale, ciascun ramo si divide ulteriormente e, con il nome di arterie interlobari, penetra nelle colonne corticali del Bertin indovate tra le piramidi. L'ulteriore biforcazione genera rami che risalgono verso le basi delle piramidi, decorrendo parallelamente a esse e prendendo il nome di arterie arcuate: da esse originano infine le arterie interlobulari, dirette alla corticale, e le rette vere e spurie per la midollare.

La collateralità delle arterie renali è assai scarsa, e limitata al loro decorso extraparenchimale, a opera delle arterie surrenaliche e di piccoli vasi diaframmatici che possono entrare in congiunzione con rami della capsula renale: le arterie renali funzionalmente sono quindi di tipo terminale, non essendo presente un'efficace circolazione collaterale intraparenchimale.

## **Eziologia ed epidemiologia**

Certamente le lesioni più frequenti sono le stenosi e le occlusioni *aterosclerotiche*, riscontrate generalmente in pazienti oltre la sesta decade di vita, e associate ai comuni fattori di rischio di questa malattia. Si calcola che in soggetti di età > 65 anni la prevalenza di tali lesioni sia pari al 7% circa, con un rapporto maschi:femmine di 2:1 ma, se si considerano pazienti con focalità aterosclerotiche associate, la percentuale di stenosi dell'arteria renale sale al 10-20% dei coronaropatici e al 25-60% dei portatori di patologia ostruttiva aorto-iliaca o periferica.

Le lesioni aterosclerotiche delle arterie renali sono spesso segmentarie, coinvolgono l'origine aortica e in genere si estendono per un breve

tratto lungo il lume principale dell'arteria, mentre più rare sono le lesioni ateromasiche a livello delle biforcazioni principali e dei rami intraparenchimali.

La seconda eziologia in ordine di incidenza, ma indubbiamente la più frequente nei pazienti giovani, è costituita dalle *diverse forme di fibrodisplasia*. Questa tipologia di lesioni, descritta per la prima volta da Leadbetter nel 1938, di solito è rilevata in donne giovani (15-50 anni), con rapporto maschi:femmine di 1:3, ed è responsabile del 10% circa delle ipertensioni arteriose riscontrate in età pediatrica. Colpisce lo 0,4% della popolazione generale, anche se è difficile disporre di un dato certo poiché, in alcuni casi, lesioni inizialmente fibrodisplasiche si complicano a distanza di tempo per il sovrapporsi di alterazioni aterosclerotiche. Comprende un gruppo eterogeneo di malattie, e le relative ipotesi eziologiche più comunemente citate sono:

- una trasmissione genetica attraverso un carattere autosomico dominante a penetranza variabile;
- una genesi autoimmune, vista l'associazione frequente con il genotipo HLA-DRW6 presente in altre malattie autoimmuni;
- influenze ambientali di varia natura, come l'uso di estrogeni o l'esposizione al fumo.

La multiformità della patologia fibrodisplastica ha portato Harrison e Mc. Cormick nel 1972 a formulare una classificazione in cinque espressioni anatomo-patologiche della malattia, di ciascuna individuando le diverse potenzialità evolutive.

• *Fibrodisplasia intimale*: questa forma, tipica dell'età pediatrica e dei giovani adulti di entrambi i sessi, comprende il 5% dei casi di displasia fibromuscolare. Caratterizzata da un accumulo di cellule mesenchimali disposte irregolarmente all'interno di una matrice connettivale lassa, associata a una frammentazione della lamina elastica interna, si presenta come un restringimento regolare, esteso lungo il tronco principale dell'arteria, con tendenza evolutiva alla dissecazione e alla trombosi.

• *Iperplasia fibromuscolare vera*: non molto frequente e più facilmente riscontrata nell'adolescenza e nel giovane, ha dato il nome generico alla malattia poiché tipicamente costituita da fibre muscolari iperplastiche, con stenosi che solo raramente evolvono in trombosi.

• *Fibrodisplasia della media*: colpisce generalmente donne tra i 25-50 anni e costituisce l'85% circa di tutte le stenosi displasiche delle arterie renali. Sul piano istologico la lesione è costituita da un agglomerato omogeneo di tessuto fibroso iperplastico che determina multiple stenosi, alternate a zone di assottigliamento dove tendono a formarsi dilatazioni aneurismatiche. L'alternarsi di stenosi e dilatazioni forma il tipico aspetto a "collana di perle" delle arterie

interessate, con localizzazioni soprattutto al tratto medio-distale del tronco principale e dei rami primari di divisione. In oltre il 60% dei casi la malattia risulta bilaterale, ma solo raramente è complicata da dissecazione o trombosi.

- *Fibrodisplasia perimediale*: si tratta di una forma che rappresenta il 10% delle malattie displasiche delle renali e interessa in genere adolescenti di sesso femminile. Colpisce lo strato mediale più esterno della parete arteriosa, trasformando le fibre muscolari in agglomerati di tessuto connettivo con riduzione dello spessore parietale delle renali; talvolta, è associata alla disgregazione della membrana elastica esterna. Interessa solitamente il terzo distale delle arterie e presenta una spiccata tendenza alla dissecazione e alla trombosi.

- *Fibrodisplasia avventiziale o periarteriosa*: si tratta di lesioni molto rare (< 1% delle fibrodisplasie) che si sviluppano a carico dell'avventizia, avvolgendo l'arteria con un cilindro fibroso ricco di linfociti e plasmacellule, e ad evolutività intermedia verso forme complicate.

Tutte le lesioni fibrodisplasiche possono evolvere in *aneurismi* che, oltre a essere a rischio di rottura e di embolizzazioni nei rami intraparenchimali, possono determinare distorsioni o angolazioni emodinamicamente critiche (*kinking*) sui settori adiacenti della stessa arteria renale.

L'arteria renale può inoltre essere coinvolta da *lesioni aneurismatiche aortiche* che, oltre a estendersi alla prima porzione del vaso, possono stenotizzare l'arteria in via secondaria, per fenomeni compressivi o, ancora, per estensione nel suo lume del trombo endoaneurismatico.

Altre cause di stenosi sono le *arteriti sistemiche*, con infiammazione della parete vascolare che evolve successivamente in fibrosi: si tratta generalmente di malattie a distribuzione plurifocale con interessamento dell'aorta e dei rami splanchnici principali (per es. malattia di Takayasu).

I *traumi addominali e retroperitoneali* possono causare:

- dissecazioni dell'arteria renale;
- ematomi intramurali tali da indurre compressioni *ab estrinseco* emodinamicamente significative, nonché una successiva evoluzione in stenosi;
- *fistole artero-venose* che, al pari delle rare forme congenite, possono determinare emostorno ischemico in settori più o meno ampi del parenchima.

Sono infine da ricordare le *stenosi dell'arteria renale di organi trapiantati*: la patogenesi è in questi casi da individuare in fenomeni di iperplasia perianastomotica, ai quali va aggiunta la possibilità di



stenosi arteriose secondarie a fenomeni infiammatori da rigetto, oppure a lesioni iatrogene misconosciute della parete vascolare provocate soprattutto nella fase di prelievo dell'organo, e successivamente evolute in dissezione o fibrosi cicatriziale.

## **Fisiopatologia**

Il rene è un organo molto resistente all'ischemia, ma se la perfusione arteriosa si riduce al punto da inattivare i sistemi di autoregolazione del flusso, cosa che si verifica per pressioni stabilmente inferiori agli 80 mmHg, si va incontro a una sofferenza parenchimale diffusa, inizialmente con danno tubulare reversibile, ma successivamente con fibrosi interstiziale definitiva.

Il danno parenchimale si manifesta con modalità diverse, ma in modo altrettanto grave, anche nel rene normoperfuso per l'aggravarsi di uno stato ipertensivo, sostenuto dalla persistente attivazione del sistema reninico: ne consegue la nefrosclerosi ipertensiva con fibrosi interstiziale, evolutiva fino all'insufficienza funzionale. Tale stato di insufficienza renale, che si evidenzia appunto quando entrambi i reni sono gravemente compromessi, determina lo scompenso cardiocircolatorio, i relativi episodi subentranti di edema polmonare acuto e, infine, il danno permanente anche miocardico.

I complessi meccanismi patogenetici dell'ipertensione nefrovascolare, ipotizzati per la prima volta da Goldblatt nel 1934 su modelli animali e studiati in dettaglio nel 1939 da Page ed Helmer negli Stati Uniti e da Bruan-Memendez in Argentina, sono basati sul sistema renina-angiotensina: la presenza nell'arteria renale di una stenosi critica od ostruttiva determina la diminuzione della pressione di perfusione renale e, quindi, la riduzione della tensione di ossigeno a livello delle cellule granulose, poste a ridosso dell'arteriola glomerulare afferente. L'ipossia induce la risposta di queste cellule con l'iperincrezione di renina, un enzima che trasforma l'angiotensinogeno, proteina prodotta dal fegato, in angiotensina 1. Questa è di per sé priva di specifica attività ed è particolarmente labile, ma viene convertita da un altro enzima, prodotto prevalentemente a livello polmonare e denominato ACE (Angiotensin Converting Enzyme), in angiotensina 2, caratterizzata da un potente effetto di vasocostrizione diretta, ma anche di stimolo alla secrezione da parte di ipofisi, corticale e midollare surrenalica rispettivamente di ormone antidiuretico, aldosterone e catecolamine. Al meccanismo ipertensivo determinato dalla vasocostrizione sistemica, si sommano l'effetto diretto a livello delle arteriole glomerulari – con diminuzione della pressione di perfusione e quindi riduzione della frazione di filtrazione – e l'effetto endocrino complessivo di espansione della volemia, a causa dell'aumento del volume liquido circolante da ritenzione di sodio e

acqua a livello dei tubuli collettori. Sperimentalmente, tale sequenza fisiopatologica è rappresentata dall'originario modello di Goldblatt, oggi denominato *2 Kidneys-1 clip*, che si ottiene determinando una stenosi su una delle due renali in presenza di una normale funzione di entrambi gli organi. È la situazione che corrisponde alla fase di compenso sul piano clinico: il rene ipoperfuso innesca un'ipertensione nefrovascolare mediante attivazione del sistema renina-angiotensina e favorisce un'attiva ritenzione idrosalina. Tale meccanismo viene controbilanciato dal rene normoperfuso che, con funzione normale, tende a ripristinare un normale regime pressorio attraverso l'incremento della natriuresi e dell'eliminazione di acqua. In questa situazione, l'eventuale mantenimento dello stato ipertensivo è determinato essenzialmente da un livello costantemente elevato di attività reninica.

Tale fisiopatologia viene modificata dai frequenti casi di lesione arteriosa renale bilaterale, oppure dalla coesistenza di una stenosi da un lato, e di un rene controlaterale del tutto escluso o comunque funzionalmente inefficace, come schematizzato dal modello denominato *1 Kidney-1 clip*. Mancando un rene "sano" e, quindi, la possibilità di compenso almeno parziale allo stimolo ipertensivo mediante un adattamento della volemia, si verifica l'espansione del volume plasmatico. Come conseguenza, lo stato ipertensivo è sostenuto principalmente dalla ritenzione idrosalina: l'ipervolemia determina infatti un relativo aumento della pressione di perfusione a valle delle lesioni ostruttive renali e, quindi, una minore produzione reninica.

Recentemente sono state ipotizzate altre due azioni dell'angiotensina 2:

- un effetto "fibrogenico" direttamente sul miocardio e sulla parete dei vasi, e relative riduzioni di contrattilità cardiaca e compliance vascolare;
- un aumento della produzione di ossido nitrico, di radicali liberi e di endoteline, e conseguenti danni tissutali diretti sul parenchima renale, forse alla base degli insuccessi terapeutici spesso rilevati anche dopo il ripristino di un normale flusso nell'arteria renale.

Infine, le complesse interazioni tra sistema simpatico e sistema nervoso centrale svolgono un ruolo importante, oltre che nella patogenesi dell'ipertensione su base nefrovascolare, anche nelle forme sistemiche essenziali. A livello renale esistono connessioni tra fibre nervose efferenti che ricevono impulsi dal sistema nervoso centrale ed efferenti che veicolano impulsi dagli apparati intraparenchimali (arterie dei corpi di Bowmann e sistema iuxtaglomerulare) al cervello. Le arterie renali costituiscono la via di transito comune di queste fibre

che decorrono nel contesto della parete vasale in sede prevalentemente avventiziale e periavventiziale. Gli impulsi simpatici contribuiscono al controllo della pressione arteriosa attraverso meccanismi renali ed extrarenali:

- regolazione della natriuresi e dell'eliminazione dell'acqua;
- sistema renina-angiotensina;
- stimolazione dei recettori miocardici con aumento della contrattilità e della frequenza cardiaca;
- regolazione delle resistenze periferiche.

## **Quadro clinico**

In circa il 30% dei casi di stenosi anche serrate dell'arteria renale, i pazienti sono asintomatici, normotesi e senza alterazioni della funzione parenchimale.

Negli altri casi, mentre solo tardivamente diventa evidente la clinica secondaria al progressivo deterioramento della funzionalità renale, inizialmente sono riscontrabili solo i sintomi del tutto aspecifici connessi all'ipertensione arteriosa, ma talvolta anche alcuni parametrici clinici che, per quanto non siano patognomonic, dovrebbero indurre ad accertamenti specifici:

- l'improvvisa insorgenza dell'ipertensione arteriosa, soprattutto attorno ai 30 o ai 50 anni di età;
- valori pressori particolarmente elevati (con diastolica superiore ai 105-120 mmHg);
- ipertensione maligna o con scarsa risposta ai farmaci, almeno a quelli di prima e seconda linea;
- improvvisi episodi di edema polmonare acuto;
- nei pazienti di età medio-avanzata, precedenti anamnestici di comorbidità a eziologia aterosclerotica.

## **Diagnosi**

La diagnosi di stenosi a carico delle arterie renali e dei diversi quadri a essa associati è stata per lungo tempo secondaria alla valutazione clinica. I pazienti, selezionati sulla base di elementi anamnestici che evidenziavano uno stato ipertensivo, generalmente a esordio giovanile e di difficile controllo, venivano avviati all'esecuzione dell'unica procedura di imaging radiologico disponibile, l'*angiografia*, dalla quale emergevano spesso elementi morfologici di stenosi che venivano di fatto correlati con lo stato ipertensivo, senza poterne documentare in modo sicuro la dipendenza. Su un altro fronte, l'angiografia come metodica di routine per tutti i pazienti affetti da patologia di tipo vascolare dell'aorta e delle arterie periferiche, spesso evidenziava stenosi asintomatiche delle arterie renali, alle quali era difficile attribuire un significato prognostico che giustificasse trattamenti che,

all'epoca, erano di necessità in chirurgia aperta laparotomica.

Gradualmente la diagnostica nelle stenosi renali è cambiata, pur mantenendo una notevole complessità, sia per la scoperta di nuove metodiche strumentali, sia per l'affermarsi di un approccio al problema più fisiopatologico che strettamente morfologico. In particolare, si è capito che la fase reninica è importante solo nel primo periodo della malattia, nel quale è possibile raggiungere i risultati terapeutici migliori, e che a questa seguono le modificazioni strutturali a carico dei vasi identificate con la nefroangiosclerosi, irreversibile e che, pertanto, spesso vanifica la terapia delle stenosi.

Decidere se intraprendere un iter diagnostico per ipertensione nefrovascolare è forse il problema maggiore: non appare possibile applicare procedure di screening a tutti gli ipertesi, vista la bassa prevalenza della patologia, mentre sembra opportuno cercare di identificare i pazienti a più alto rischio che possano beneficiare di diagnosi precoce e trattamenti specifici. Ulteriori elementi che devono guidare la scelta delle diverse procedure diagnostiche sono determinati dalla presenza o meno di insufficienza renale, e conseguentemente del rischio connesso all'uso di mezzi di contrasto potenzialmente nefrotossici, oltre che dalla opportunità di impiegare radiazioni ionizzanti, soprattutto in donne di età fertile.

Un'analisi sistematica dei vari strumenti di diagnosi oggi comunemente disponibili prevede la distinzione in studi "funzionali", volti a documentare la situazione del rene nel suo complesso oltre che le relative ripercussioni dell'eventuale lesione ostruttiva arteriosa sulle capacità escretiva e secretiva dell'organo, e studi "anatomici", diretti alla descrizione morfologica della stenosi e alla sua significatività emodinamica.

### **Studi di tipo funzionale**

Tra gli studi di tipo funzionale si considerano *in primis* gli esami di laboratorio, la cui utilità è però limitata. L'esame delle urine può evidenziare un modesto grado di proteinuria – espressione di sofferenza tubulare ischemica – e può essere anche presente ipokaliemia – espressione dell'iperaldosteronismo secondario all'attivazione del sistema renina-angiotensina.

La funzionalità renale è in molti casi nella norma: nello studio dei pazienti più anziani, presumibilmente affetti da patologia aterosclerotica e spesso ipertesi, va preso in considerazione l'incremento dell'azotemia se non giustificata da altre cause concomitanti (terapia diuretica, disidratazione, patologia renale nota di altra natura). Secondo alcuni Autori, trova ancora notevole utilità il confronto tra il dosaggio basale della creatininemia e quello rilevato dopo 15 giorni di terapia con un ACE-inibitore: un incremento

superiore al 20% depone per la presenza di ipertensione nefrovascolare con sensibilità del 98% e specificità del 92%. Più specifici sono ovviamente gli esami diretti a studiare il grado di attivazione del sistema renina-angiotensina:

- *il dosaggio della renina plasmatica o plasma renin activity (PRA)*; dopo un periodo di lunga applicazione è stato notevolmente ridimensionato nel suo valore diagnostico. Un livello elevato di renina è riscontrabile nell'80% dei pazienti con ipertensione nefrovascolare, ma la sensibilità della procedura non supera il 57% con una specificità del 66%. Pur ammettendo che numerose variabili possono influenzare questo parametro – tra le quali la postura, la volemia, l'uso di diuretici – rimangono comunque clinicamente significativi sia valori di renina plasmatica molto elevati che, viceversa, molto bassi;
- nel tentativo di incrementare l'utilità del dosaggio reninico è stato introdotto *il test al Captopril* che prevede il dosaggio della renina plasmatica a un'ora di distanza dalla somministrazione di 25 mg di un ACE-inibitore per via orale, essendo ovviamente maggiore la PRA, e quindi la risposta ipotensiva, nei pazienti con ipertensione nefrovascolare rispetto agli ipertesi essenziali;
- *il dosaggio della renina su sangue prelevato selettivamente dalle vene renali*; dalla vena femorale un catetere angiografico viene fatto risalire attraverso la cava fino al livello delle vene renali, acquisendo campioni ematici sequenziali. Mentre nei soggetti sani il rapporto tra la renina nel sangue refluo dalle renali e la renina dosata nella cava è mediamente tra 1 e 1,2, nei pazienti con stenosi unilaterale ed emodinamicamente significativa dell'arteria, il rene ischemico produce una maggiore quantità di renina, mentre nel rene controlaterale la produzione risulta soppressa. I criteri di maggiore specificità della metodica si ottengono quando il rapporto tra la differenza dei valori di renina della vena renale e quelli della vena cava rispetto a quelli della renina della cava è  $> 1,5$  e/o quando il medesimo rapporto nel sangue refluo dal rene controlaterale risulta  $< 1,0$ . Sebbene sia un esame da considerare a bassissimo rischio di complicanze, tuttavia il campionamento ematico dalle vene renali è invasivo e costoso, e soprattutto è scarsamente utile in caso di stenosi bilaterale delle arterie renali, e/o di significativa riduzione della clearance della creatininemia e/o per alterazioni della volemia conseguenti all'uso di diuretici. Pertanto, l'impiego di questa procedura è da riservare allo studio funzionale di stenosi monolaterali già note;
- la tecnica diagnostica con finalità funzionali più utilizzata è la *scintigrafia renale sequenziale con test di stimolo al Captopril*. I suoi vantaggi sono la scarsa invasività, la facilità di esecuzione e la

sostanziale assenza di complicanze per il paziente. Si basa sulla somministrazione di radiofarmaci come il  $^{99}\text{Tc}$  DTPA, il  $^{99}\text{Tc}$  MAG 3 e il  $^{131}\text{I}$  hippuran, ciascuno dei quali ha caratteristiche proprie e una clearance che avviene per filtrazione glomerulare o per eliminazione tubulare, permettendo studi mirati delle diverse fasi escretive. La curva di uno scintigramma normale, elaborata per mezzo del computer, è caratterizzata da una fase iniziale di captazione rapida, dipendente dal flusso ematico che continua a crescere fino a quando l'escrezione del tracciante inizia a essere superiore alla captazione parenchimale (picco); dopo il picco, si assiste a un decremento graduale della curva che rappresenta la fase di escrezione. Il rene portatore di una stenosi dell'arteria presenta abitualmente un ritardo nella comparsa del picco, peraltro anche di minore entità rispetto a un rene sano, e una persistenza del tracciante più prolungata; inoltre, la somministrazione di un ACE-inibitore (Captopril o Enalapril) crea un effetto ipotensivo che, nel rene ischemico, determina l'ulteriore riduzione della filtrazione glomerulare, amplificando la diminuzione di captazione ed eliminazione del radiofarmaco. Nelle condizioni ideali, la sensibilità della procedura oscilla tra l'85 e il 100%, con specificità del 96% circa. Tale elevata affidabilità persiste anche nei casi di stenosi localizzate ai rami distali di divisione e difficilmente evidenziabili con altre metodiche non invasive; analoghe percentuali vengono riportate per quanto riguarda la capacità predittiva dell'esame riguardo all'esito dell'eventuale rivascolarizzazione. Nella realtà clinica, invece, come per gli altri esami funzionali, l'accuratezza diagnostica può essere gravemente ridotta dalla presenza di un'insufficienza renale; inoltre, nei pazienti in terapia cronica con ACE-inibitori, per non aumentare il rischio di falsi negativi prima dell'indagine si deve raggiungere un'adequata eliminazione del farmaco circolante, interrompendone l'uso per almeno 5-6 giorni, ma esponendo così il paziente al rischio di crisi ipertensive acute anche gravi.

### ***Studi di tipo anatomico***

Nelle indagini di tipo anatomico sono compresi gli esami volti a precisare la natura, la sede e la morfologia della lesione ostruttiva.

■ **Eco-color-Doppler:** per gli stessi motivi ricordati relativamente agli altri distretti vascolari, è lo strumento non invasivo più usato anche per lo studio delle arterie renali, ma accanto agli analoghi limiti generici (quali l'obesità, il meteorismo, il livello di collaborazione da parte del paziente e la specifica esperienza richiesta all'operatore) ne vanno ricordati anche alcuni specifici: lo studio morfologico e flussimetrico è generalmente limitato al tronco arterioso principale e

al settore intraparenchimale, ma non visualizza adeguatamente, se non in un limitato numero di casi, eventuali arterie polari, né il tratto distale dell'arteria e le sue diramazioni principali (grave limite, quest'ultimo, soprattutto per le patologie fibrodisplastiche). I Centri dove questo esame è utilizzato estesamente riportano un range di sensibilità tra l'84 e il 98%, e di specificità tra il 90 e il 98% per le stenosi emodinamicamente rilevanti del tronco principale dell'arteria renale, ma in molti altri Centri tali risultati non sono risultati riproducibili. Recentemente, l'uso di mezzi di contrasto ecografici (emulsioni di galattosio o saccarosio che, liberando microbolle, sono in grado di amplificare l'ampiezza del segnale ultrasonoro) ha fornito un ulteriore miglioramento, permettendo spesso esami diagnostici anche in condizioni non ottimali. Sul piano flussimetrico, i parametri più comunemente utilizzati sono i seguenti: la velocità di picco sistolico (VPS, in presenza di stenosi significativa  $>180$  cm/s), il rapporto tra VPS aortico e VPS in arteria renale ( $> 3,5$  e progressivamente tanto maggiore quanto più serrata è la stenosi) e, soprattutto, il rapporto tra VPS a livello e VPS a valle della stenosi (per un rapporto  $> 2,7$  la sensibilità è pari al 97% e la specificità al 96%). Tra i numerosi indici derivati dallo studio vascolare intraparenchimale, quello maggiormente utilizzato è l'indice di resistenza (IR) dato dal rapporto

$$\frac{\text{VPS} - \text{VDM (velocità diastolica minima)}}{\text{VPS}}$$

In condizioni normali, i valori dell'IR intraparenchimale sono compresi tra 0,55 e 0,75, mentre IR minori di 0,55 possono essere rilevati in caso di stenosi serrata. Il vantaggio degli indici parenchimali è quello di essere valutabili anche in condizioni tecniche difficili (obesità, meteorismo), mentre il loro punto debole è la bassa sensibilità per la stenosi arteriosa, essendo alterati anche in presenza di altre patologie parenchimali.

■ **Angio-RM:** con gadolinio quale mezzo di contrasto, l'angio-RM è diffusamente impiegata come metodica non invasiva di studio delle arterie renali, con una sensibilità del 98% e una specificità del 97% nella diagnosi di stenosi critiche. Opportuni software consentono di acquisire indicazioni anche di carattere funzionale, dall'analisi della "perfusione parenchimale" e della "diffusion rate" del contrasto, dirette espressioni del flusso renale e della capacità escretiva del rene. Non dimenticando i limiti di tutte le RM (trattandosi di un esame lungo e in ambiente chiuso è necessaria la collaborazione del paziente; è inapplicabile nei soggetti portatori di pacemaker, clip cerebrali o dispositivi intraoculari metallici; ha costi elevati e, comunque,

necessità di operatori specialisti), diversamente da altre metodiche diagnostiche ha i vantaggi di mantenere la sua validità anche con funzione renale compromessa (a eccezione nei casi di grave insufficienza renale, per la quale anche il gadolinio si è rilevato dannoso), e di poter essere eseguita senza dover sospendere o modificare l'eventuale terapia antipertensiva in atto.

■ **Angio-TC multislice a 16 o 64, e presto a 128 strati:** se confrontata con l'angiografia tradizionale, la TC è in grado di evidenziare stenosi  $> 50\%$  con una sensibilità del 98% e una specificità del 94%. L'angio-TC consente inoltre di valutare le dimensioni del parenchima renale e lo spessore della corticale (parametri predittivi della possibilità di recupero vascolare dell'organo dopo rivascolarizzazione), e di eseguire contemporaneamente lo studio del distretto aortoiliaco, con la possibilità di pianificare anche gli interventi ricostruttivi più complessi. Peraltro, espone il paziente a radiazioni ionizzanti e richiede l'impiego di una quantità (100-150 cc) di mezzo di contrasto iodato potenzialmente nefrotossica: i pazienti con insufficienza renale cronica, pur con un'adeguata preparazione, possono andare incontro a un peggioramento funzionale che, per creatinina  $> 2$  mg/dL raggiunge il 20% dei casi, fatto questo che limita fortemente l'uso della metodica.

■ **Angiografia:** è ancora considerata il "gold standard", essendo dotata di un'eccellente risoluzione anche per le lesioni più distali, difficilmente rilevate con eco-color-Doppler, angio-TC e angio-RM. Inoltre, consentendo anche la misurazione del gradiente pressorio translesionale, fornisce un parametro certo per definire la significatività emodinamica della stenosi. Ai rischi già ricordati e comuni a tutte le procedure endovascolari (ematomi o pseudoaneurismi nella sede di puntura, dissecazioni ecc.), specifici e purtroppo non rari si aggiungono i possibili danni renali da mezzo di contrasto e, soprattutto nei pazienti aterosclerotici e con lesioni aortiche associate, da embolizzazione intraparenchimale colesterolica. Anche per queste complicanze non trascurabili, oggi l'angiografia è utilizzata essenzialmente per dirimere casi non chiari, come alcune forme di fibrodisplasia a localizzazione distale, e per i pazienti candidati, sulla base delle altre indagini non invasive, alla procedura endovascolare o chirurgica.

Infine, sono stati proposti diversi parametri per selezionare i pazienti da sottoporre a rivascolarizzazione in base a test predittivi dell'esito clinico della procedura:

- *criteri morfologici* come le dimensioni dei reni (un diametro bipolare inferiore a 8 cm si associa a una bassa probabilità di successo terapeutico);



- *caratteristiche flussimetriche ed ecografiche* (predittivi positivi sembrano essere un IR nella renale prestenotica  $> 0,8$  e la conservata differenziazione ultrasonografica della corticale);
- *dati istologici*, relativi alla persistenza e numerosità di glomeruli ancora non lesionati a gradi irreversibili, ottenuti con biopsia renale percutanea (mai entrata nella routine per i rischi e l'invasività della metodica);
- il recentissimo *test di risposta iperemica* (tramite catetere translesionale si misura il gradiente pressorio pre- e poststenotico, in condizioni basali e dopo vasodilatazione con papaverina iniettata localmente): dai primi e promettenti dati disponibili, pare che la presenza di un gradiente pressorio sistolico  $> 20$  mmHg dopo tale iperemia indotta sia altamente indicativo della possibile efficacia di una rivascularizzazione.

## Terapia

I casi di occlusione completa dell'arteria renale nei quali sia ipotizzabile e razionale una procedura di rivascularizzazione sono assolutamente sporadici: devono infatti coesistere una estrema brevità del tratto occluso, un vaso che a valle della lesione sia mantenuto pervio dai rarissimi rami collaterali e, soprattutto, un parenchimale renale non ancora "grinzo", cioè trasformato in fibrosi irreversibile. Mentre in presenza di occlusione la terapia medica è, pertanto, pressoché sempre la scelta obbligata, in caso di stenosi oggi è ancora dibattuto se trattare il paziente con la sola terapia farmacologica, oppure se procedere a tentativi di rivascularizzazione del rene, con l'ulteriore scelta tra chirurgia endovascolare e chirurgia open.

La terapia medica – per i dettagli della quale si rinvia ovviamente ai trattati specifici – si è profondamente modificata negli anni, soprattutto con l'introduzione di farmaci ad azione sempre più selettiva sul sistema renina-angiotensina e con una più corretta applicazione dei protocolli di terapia. È diventato inoltre evidente che la modificazione dei fattori di rischio, con particolare attenzione alla normalizzazione dell'assetto lipidico, associata alla semplice terapia antiaggregante sia realmente efficace nel ridurre la progressione delle lesioni aterosclerotiche, oltre ad incidere favorevolmente anche sui risultati a distanza dei pazienti sottoposti a rivascularizzazione. Pertanto, in soggetti con stenosi dell'arteria renale e quando l'obiettivo terapeutico sia solo il controllo dell'ipertensione, è stato dimostrato che, se la terapia medica è efficace, questa è di per sé sufficiente a rallentare la progressione della malattia verso i danni renali da nefropatia ipertensiva: attualmente, in questi casi non sussiste quindi alcuna indicazione a ricorrere anche alla rivascularizzazione, tranne che per le rare lesioni fibrodisplastiche per il citato rischio di complicanze specifiche (trombosi, aneurismi, dissezione).

Negli ultimi anni, l'obiettivo delle procedure chirurgiche si è spostato piuttosto verso la preservazione della funzione renale, nell'ipotesi che questa possa essere mantenuta, se non migliorata, aumentando la perfusione parenchimale, ma con la grave limitazione costituita dalla bassa affidabilità dei test finora utilizzati come predittivi dell'efficacia delle procedure di rivascularizzazione. Tuttavia, la correzione di una stenosi grave (superiore almeno al 70%) dell'arteria renale deve

essere comunque considerata, e probabilmente costituisce la terapia più appropriata, quando diagnosticata in alcune precise categorie di pazienti:

- stati ipertensivi resistenti alla terapia medica, in particolare se con edemi polmonari acuti recidivanti (ovviamente non secondari a cardiomiopatia primitiva);
- pazienti monorene o in trapianto;
- bilateralità della lesione;
- insufficienza renale evolutiva con morfologia parenchimale conservata;
- patologia a nota tendenza evolutiva (quale la fibrodisplasia della media o subavventiziale) o di già accertata progressione.

### **Chirurgia endovascolare**

La prima angioplastica percutanea (PTA) dell'arteria renale è stata eseguita nel 1977 da Andreas Gruntzig a Zurigo e da Felix Mahler a Berna. Da questi primi interventi, la PTA renale (o PTRA), quasi sempre associata al posizionamento di stent, è stata per lungo tempo una procedura di larghissima diffusione, ma con indicazioni spesso solo morfologiche, non raramente quanto meno opinabili, e dai risultati non definiti. Solo negli ultimi anni, l'analisi critica di grandi studi multicentrici, effettuati su diverse decine di migliaia di rivascolarizzazioni, ne hanno almeno in parte chiarito i rischi e, quindi, le più corrette applicazioni, *in primis* quelle indicate alla fine del precedente paragrafo. In particolare, è sempre più discusso il ruolo della PTRA-stenting nelle stenosi renali a eziologia aterosclerotica (la più diffusa). Innanzitutto, l'efficacia terapeutica appare ridotta: pur con un tasso di successo tecnico immediato attorno al 90%, il miglioramento del controllo pressorio non supera in genere il 50% circa dei casi e, per quanto attiene alla preservazione della funzione renale, il 30% circa dei pazienti. Infatti, si tratta abitualmente di malati anziani, nei quali lo stato ipertensivo è presente da lungo tempo e ha ormai provocato sia lesioni a carico dei grossi vasi, sia un'arteriolosclerosi diffusa fino alle arterie glomerulari con danni funzionali irreversibili, il tutto aggravato dalla frequente coesistenza di diabete.

Inoltre, in circa il 60% dei casi, se non nell'80%, la PTRA-stenting su questo tipo di lesione determina embolizzazione intraparenchimale che, se da un lato ha stimolato, analogamente a quanto avvenuto in altri distretti come per esempio quello carotideo, la progettazione e l'impiego di filtri di protezione distale, dall'altro lato comporta il rischio di deterioramenti della funzione renale anche gravi, già ampiamente documentati in almeno il 30-35% dei casi, quale tipico esempio della cosiddetta malattia ateroembolica.

Viceversa, nei pazienti con fibrodisplasia della media (generalmente giovani, con uno stato ipertensivo di insorgenza relativamente recente e senza alterazioni del parenchima renale), si riscontrano solitamente buone risposte anatomiche e cliniche alla PTRA o PTRA-stenting, con successi immediati nel 100% circa dei casi trattati, una pervietà a 5 anni superiore all'87%, e un mantenimento dei benefici clinici, in termini di controllo pressorio assoluto o sensibilmente migliorato, nel 90% dei pazienti. Un'indicazione specifica alla PTRA-stenting è infine costituita dalle stenosi in rene trapiantato, la quale si traduce immancabilmente in deterioramento funzionale, se non anche in ipertensione nefrovascolare: la procedura è seguita da altissime percentuali di successo tecnico e funzionale, come è logico attendersi per le caratteristiche proprie, sopra ricordate, di questo tipo di lesione.

### **Chirurgia open**

Nel 1954 Freemann pubblicò il primo caso di correzione di un'ipertensione

nefrovascolare seguito da successo mediante la rivascolarizzazione laparotomica delle arterie renali, anziché l'allora usuale nefrectomia. Sull'onda di un crescente entusiasmo, nei tre decenni successivi si osservò una grande diffusione delle tecniche chirurgiche più diverse, con indicazioni spesso indiscriminate e, conseguentemente, risultati spesso deludenti. Negli anni Ottanta e Novanta, l'esplosione della *balloon fever* secondaria agli iniziali successi della PTRa portò a un ridimensionamento drastico del ruolo della chirurgia open, surclassata da una tecnica poco invasiva, presto considerata "la soluzione ideale del problema". Oggi, con il progredire delle esperienze e l'evidenza dei limiti della terapia endovascolare, la terapia chirurgica open sta ritrovando una sua precisa collocazione, ma il maggiore traumatismo degli interventi laparotomici, e le relative morbidità e mortalità specifiche, rendono prioritaria la corretta valutazione del rischio sistemico del paziente.

Da un esame delle principali e più recenti esperienze riportate in letteratura, si evidenzia che la mortalità dopo rivascolarizzazione chirurgica delle renali è compresa tra il 3% e valori anche dell'8-10%, allorché si associno anche sostituzioni aortiche, soprattutto per aneurisma. Le complicanze perioperatorie più frequenti sono l'infarto miocardico, l'ictus e l'insufficienza renale (non solo da insuccesso tecnico), in percentuali comprese tra il 7 e il 30% dei pazienti, e con vari gradi di gravità. D'altra parte, una recente revisione dei dati di Centri di riferimento dimostra che con la rivascolarizzazione chirurgica si è ottenuto un miglioramento del controllo pressorio superiore del 21% rispetto alle tecniche endovascolari, e un analogo vantaggio è stato riportato riguardo alla funzione renale, con un 34% di successi in più rispetto alla PTRa-stenting.

Anche la durata nel tempo dei risultati pare migliore rispetto a quella delle tecniche endovascolari, con una pervietà primaria a distanza di 5 anni dell'80-95%, associata a una maggiore stabilità dei dati funzionali.

In ogni caso, appare opportuno che la chirurgia open sia sostanzialmente limitata ai soli casi sopra ricordati come indicazione assoluta alla rivascolarizzazione; tra questi, in particolare il limite riguarda quelle situazioni cliniche determinate da lesioni aterosclerotiche che, se non localizzate nel tratto intermedio del vaso ma all'ostio o nelle diramazioni distali, meno si prestano alla PTRa-stenting. Altre indicazioni, peraltro sempre meno rare, sono costituite dalle restenosi sintomatiche dopo procedure endovascolari, non sempre aggredibili con successo duraturo con reinterventi ancora mininvasivi, quali *cutting balloon*, crio o laser-PTA ecc. (Fig. 69.4).

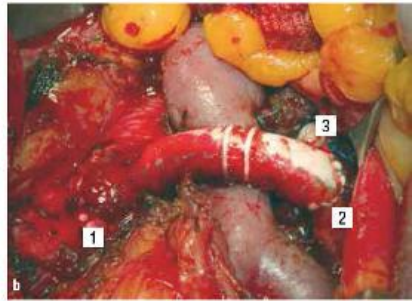
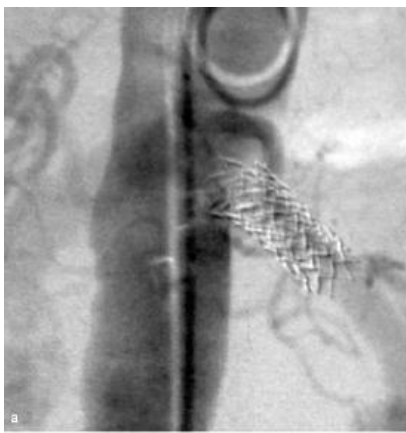


**Fig. 69.4.** (a) Restenosi preocclusiva all'origine di arteria renale sinistra in paziente monorene, già sottoposta a stenting e successivi tentativi di redo-endovascolare (cutting balloon e crio-PTA intrastent); (b) bypass aortorenale in PTFE (1: anastomosi aortoprotesica; 2: anastomosi protesico-renale; 3: sutura del moncone mediale della renale, sezionata subito dopo l'origine dall'aorta) e controlli a 2 anni dall'intervento open; (c) angio-RM: si noti la notevole ipertrofia compensatoria del rene sinistro unico; (d) eco-color-Doppler intraparenchimale. (Per gentile concessione del Prof. Stefano M. Giulini, Clinica Chirurgica, Università degli Studi di Brescia.)

È invece discussa l'opportunità di procedere in "open" anche alla contemporanea correzione di eventuali lesioni ostruttive renali nei pazienti sottoposti a interventi laparotomici sull'aorta addominale. Tranne i casi con coinvolgimento diretto delle renali nella lesione aortica, nei quali l'intervento in contemporanea diventa ovviamente necessario, in tutti gli altri non si deve operare sulle renali in base a rilievi solo morfologici: oltre alle indicazioni funzionali – che devono comunque essere tenute sempre presenti e spesso suggeriscono di non intervenire affatto anche sull'arteria renale – deve essere valutata anche la possibilità di eseguire una terapia endovascolare in un secondo tempo rispetto all'intervento aortico. Accanto alle classiche tecniche di chirurgia vascolare open, scelte in base alla tipologia della lesione e allo stato dei settori arteriosi donatori e riceventi (endoarterectomie, talora anche transaortiche; bypass – in materiale autologo o

sintetico – aortorenali, o extranatomici, come quelli a partenza dall'asse iliaco o dall'epatica o dalla splenica ecc.; reimpianti), una variante specifica è costituita dall'autotrapianto, diretta derivazione dalle tecniche di trapianto renale omologo.

In questi casi, il rene viene staccato completamente dalle sue connessioni vascolari e perfuso con soluzioni saline a 4 °C, così da indurre un'ischemia "fredda" che, anche per alcune ore, non provoca lesioni parenchimali: è così possibile effettuare, eventualmente su banco se si disconnette anche l'uretere, ricostruzioni complesse, in genere per lesioni a livello ilare, e di lunga durata esecutiva, superiore ai limiti temporali concessi dall'ischemia "calda" da semplice clampaggio dei vasi del rene lasciato *in situ* (al massimo 45-50 minuti), prima che si verifichi un danno ischemico irreversibile dell'organo. L'intervento viene poi concluso con il reimpianto dei peduncoli vascolari ed eventualmente dell'uretere, e la conseguente riperfusione del rene al declampaggio.

Relativamente poi alla possibilità di intervenire sulle fibre simpatiche nel contesto dell'avventizia e nel tessuto periavventiziale delle arterie renali, l'interesse verso la simpaticectomia con tecniche chirurgiche tradizionali è andata rapidamente scemando anche a causa dell'invasività delle procedure e alle frequenti complicanze; per contro l'efficacia delle terapie mediche ha consentito di ottenere un ottimale controllo pressorio nella maggior parte dei pazienti. Le tecniche di simpaticolisi hanno riscosso recentemente un rinnovato interesse sia per l'aumento dei casi di ipertensione essenziale resistente alle terapie mediche convenzionali, sia per la comparsa di dispositivi in grado di effettuare la denervazione simpatica delle arterie renali con tecniche mininvasive.

Tra i vari metodi proposti quello che ha ottenuto i risultati migliori con una invasività molto limitata è la *denervazione renale per via endovascolare con l'impiego di cateteri specifici*. Questa tecnica viene realizzata attraverso un accesso arterioso percutaneo femorale mediante un introduttore angiografico da 6 Fr. Un catetere sul quale è montato un elettrodo viene inserito nelle arterie renali e posizionato a contatto con l'intima. Dopo averne verificato il corretto posizionamento, attraverso il catetere viene erogato un impulso di radiofrequenza a bassa energia. La procedura viene ripetuta in più punti per trattare l'intera circonferenza del vaso ed è applicata a entrambe le arterie renali. L'energia erogata determina un danno minimo a livello dell'intima e della tonaca media, ma danneggia i plessi nervosi periarteriosi con il risultato di bloccare le connessioni simpatiche con il sistema nervoso centrale. L'efficacia di questa procedura è stata valutata mediante trials clinici che hanno confermato una risposta positiva iniziale nel 70% dei casi trattati con riduzione della pressione arteriosa e del fabbisogno terapeutico. Studi recenti condotti su un numero più elevato di pazienti hanno ridimensionato i risultati ottenuti sia valutandone l'efficacia a distanza di tempo, sia confrontandoli con i risultati della *best medical therapy*.

L'ablazione delle fibre simpatiche perirenali con catetere a radiofrequenza si conferma una tecnica poco invasiva, con un limitato numero di complicanze principalmente caratterizzate da stenosi dei vasi trattati o da trombosi endoluminale. Il ruolo di questa tecnica è tuttavia ancora da definire in base all'esito dei trial clinici in corso. Sebbene, al momento, l'utilizzo della denervazione sia limitato alle forme più gravi e resistenti di ipertensione, non si può escludere che con il crescere dell'esperienza e di ulteriori risultati positivi, questa tecnica possa trovare applicazione anche per altre patologie che prevedono un'iperattività del sistema nervoso, come il diabete, lo scompenso cardiaco o le malattie renali croniche.

Complessivamente, un approccio diagnostico-terapeutico standardizzato per tutti i pazienti in questo ambito non è possibile, né appare prudente, vista la molteplicità delle variabili eziopatogenetiche in causa: dall'esame delle esperienze più recenti

emerge che la diagnosi di stenosi delle arterie renali, ma soprattutto della correlazione corretta tra il dato anatomico e quello funzionale, è un problema in realtà ancora aperto. Estremamente attenta deve poi essere la scelta tra terapia medica e le molteplici tecniche di rivascolarizzazione, anche in riferimento all'esperienza specifica per ciascuna di queste, spesso molto variabile tra i vari Centri in termini di volume annuo di casi trattati e, quindi, di successo nei risultati.

## Aneurismi viscerali

S. Bonardelli, C. Zanotti

La patologia aneurismatica delle arterie viscerali è una condizione abbastanza rara e potenzialmente letale e comprende gli aneurismi delle arterie che originano dall'aorta addominale: le arterie renali, il tripode celiaco, le arterie mesenteriche superiore e inferiore e i circoli anastomotici. Gli aneurismi delle arterie renali presentano un basso tasso d'incidenza nella popolazione generale (0,01-0,09%), mentre gli aneurismi del circolo splanchnico hanno un'incidenza che va dallo 0,1 al 2%. Nell'ambito delle lesioni splanchniche, con piccole differenze tra le varie casistiche, l'arteria splenica è la sede più comune di patologia aneurismatica (60%), seguita dall'arteria epatica (20%), tripode celiaco (5,5%), arteria mesenterica superiore (4%), arteria gastrica e gastroepiploica (4%), rami intestinali (3%), arteria pancreaticoduodenale (2%), gastroduodenale (1,5%) e arteria mesenterica inferiore (< 1%).

La fisiopatologia degli aneurismi delle arterie viscerali (AAV) presenta peculiarità sede-specifiche. L'aterosclerosi spesso non rappresenta il principale meccanismo patologico e sembra anzi giocare un ruolo secondario; l'associazione con gli aneurismi dell'aorta è un evento piuttosto infrequente.

La storia naturale degli AAV non trattati non è del tutto chiara. Questi aneurismi presentano un lento accrescimento e il rischio di rottura è correlato al diametro; in letteratura si trovano per lo più dati inerenti a pazienti trattati chirurgicamente. Negli ultimi anni, grazie alla diffusione di tecniche diagnostiche non invasive come l'angio-TC, la diagnosi di AAV è sempre più precoce e in pazienti completamente asintomatici.

Una volta effettuata la diagnosi si pone il problema dell'*indicazione alla terapia*, vista l'assenza di studi prospettici sulla naturale evoluzione di queste lesioni. In generale, la letteratura mondiale sembra concorde sulla necessità di trattare gli AAV asintomatici di diametro > 2 cm o le lesioni sintomatiche di qualsiasi dimensione; sono meritevoli di terapia anche gli aneurismi di natura non aterosclerotica (per es. patologie del connettivo) e le lesioni che abbiano presentato una crescita > 0,5 cm in un anno.

Devono infine essere trattati gli AAV diagnosticati in donne in età fertile: la gravidanza si associa infatti a un tasso di rottura più elevato per le modifiche emodinamiche e ormonali che causano un indebolimento della componente elastica della parete vasale. La scelta del tipo di terapia dipende dalle arterie coinvolte, dalla sede dell'aneurisma, dall'esperienza del chirurgo e/o del singolo Centro e dal timing della procedura (elezione o emergenza/urgenza).

## **Aneurismi del tripode celiaco (ATC)**

### **Epidemiologia**

Il tripode celiaco rappresenta la terza sede più comune di aneurismi viscerali, con un tasso d'incidenza che va dal 4 al 5,5% a seconda delle casistiche. Spesso si associa ad altri aneurismi, fino al 66% dei casi secondo alcuni studi. Il rischio di rottura si attesta attorno al 10-20%; il tasso di mortalità in seguito a rottura è prossimo al 100%.

### **Eziologia**

L'eziologia di questi aneurismi è per lo più aterosclerotica. In una minore percentuale di casi il tronco celiaco presenta una stenosi all'origine per compressione da parte del legamento arcuato mediano, con conseguente aneurisma poststenotico legato all'alterazione della dinamica di flusso (rivascolarizzazione retrograda attraverso le arcate pancreaticoduodenali).

### **Quadro clinico**

Gli ATC sono asintomatici al riscontro nel 72% dei casi e la diagnosi è per lo più incidentale. Talvolta i pazienti lamentano un dolore epigastrico aspecifico o turbe dispeptiche, riconducibili alla compressione del plesso celiaco. La rottura è caratterizzata da dolore epigastrico violento con irradiazione posteriore; se la rottura avviene in peritoneo libero si manifesta con quadro di shock emorragico (assente in caso di fissurazione della sacca o rottura nella retrocavità degli epiploon); se avviene in un viscere cavo, come stomaco o duodeno, si manifesta con emorragia digestiva; se avviene all'interno della via biliare provoca emobilia.

### **Diagnosi**

La diagnosi è per lo più incidentale. L'ecografia/eco-color-Doppler consente il sospetto diagnostico, ma l'esame di scelta per la diagnosi e caratterizzazione della lesione è l'angio-TC seguita dall'angio-RM. L'arteriografia non ha un valore diagnostico ma per lo più terapeutico.

## Terapia

La terapia di scelta degli ATC è chirurgica. A causa della brevità del segmento arterioso è tecnicamente molto complesso, se non impossibile, effettuare l'aneurismectomia con reanastomosi tra i due monconi arteriosi o il reimpianto del tripode sull'aorta; la tecnica più diffusa prevede la legatura dell'arteria a monte e a valle dell'aneurisma e il confezionamento di un bypass aortoepatico, protesico o con safena autologa. La terapia endovascolare mediante embolizzazione trova un'indicazione nei pazienti a elevato rischio chirurgico con una collateralità splancica conservata, visto che numerosi studi sulla terapia degli aneurismi aortici hanno dimostrato che il tripode celiaco può essere embolizzato senza conseguenze sulla vascolarizzazione viscerale. L'esclusione dell'aneurisma mediante stent coperti è invece molto complessa, per la brevità del tronco celiaco (o una sua triforcazione precoce) o per il coinvolgimento di uno dei suoi rami. Per queste caratteristiche anatomiche alcuni autori suggeriscono l'impiego di stent a diversione di flusso, attualmente in fase sperimentale.

## Aneurismi dell'arteria splenica (AAS)

### Epidemiologia

Gli aneurismi dell'arteria splenica sono i più comuni tra gli AAV e rappresentano il 50-75% del totale. Si associano ad altri aneurismi del circolo splancico nel 3% dei casi e ad altri aneurismi non viscerali nel 14% dei casi. Presentano morfologia per lo più sacciforme e si localizzano prevalentemente nei tratti medio-distali dell'arteria splenica (80%). Il tasso di rottura è basso e si attesta tra il 3 e il 20% a seconda delle casistiche. Sono più frequenti nel sesso femminile (con un rapporto F:M di 4:1) e nelle pluripare, e nei pazienti con ipertensione portale. L'incidenza sembra incrementare oltre i 60 anni di età.

### Eziologia

Tra i meccanismi eziopatogenetici più comuni degli AAS ricordiamo la fibrodisplasia della media, le gravidanze multiple, l'ipertensione portale e l'aterosclerosi.

### Quadro clinico

Gli AAS sono asintomatici al riscontro nell'80% dei casi e la diagnosi è per lo più incidentale. Talvolta i pazienti lamentano un dolore in epigastrio e ipocondrio sinistro con possibile irradiazione sottoscapolare sinistra; il dolore insorto acutamente può essere suggestivo di un rapido accrescimento della sacca aneurismatica. La rottura è caratterizzata da dolore violento e ipotensione, che talvolta sembra recedere per alcune ore grazie al parziale tamponamento da parte del piccolo omento, prima di procedere nella regione



retrogastrica attraverso il forame di Winslow e conclamarsi con un quadro di shock emorragico (andamento definito “in due tempi”).

## Diagnosi

La diagnosi è per lo più incidentale. L'esame radiografico diretto dell'addome può mostrare il classico segno dell'anello con sigillo, secondario alle calcificazioni parietali. L'eco-color-Doppler consente il sospetto diagnostico, ma l'esame di scelta per la diagnosi e caratterizzazione della lesione è l'angio-TC seguita dall'angio-RM. L'arteriografia non ha un valore diagnostico ma per lo più terapeutico.

## Terapia

È indicata la terapia degli aneurismi di diametro superiore a 2 cm e nelle donne in età fertile, essendo elevato il rischio di rottura in gravidanza. La terapia chirurgica degli aneurismi dell'arteria splenica prevede la rimozione dell'aneurisma (aneurismectomia) associato alla ricostruzione arteriosa diretta con anastomosi termino-terminale o mediante interposizione di protesi o graft venoso autologo.

In alcuni casi viene effettuata la semplice aneurismectomia senza ricostruzione vascolare: questa procedura è gravata dal rischio di ischemia d'organo con formazione di ascessi splenici, per cui in molti casi viene effettuata anche la splenectomia.

Un'altra opzione terapeutica è rappresentata dall'aneurismectomia laparoscopica o robotica. Per quanto riguarda l'approccio *endovascolare*, è necessario considerare la spiccata tortuosità dell'arteria e dei suoi rami; il posizionamento di stent (coperti o a diversione di flusso) è per questo motivo estremamente complesso nella porzione distale dell'arteria mentre può trovare indicazione negli aneurismi del tratto prossimale. Grazie alla ricca collateralità tra tripode celiaco e arteria mesenterica superiore attraverso le arcate pancreaticoduodenali, così come la vascolarizzazione della milza attraverso le arterie gastriche brevi, gli aneurismi dell'arteria splenica sono ottimi candidati all'*embolizzazione con spirali*, con basso rischio di ischemia della milza.

## Aneurismi dell'arteria epatica (AAE)

### Epidemiologia

Gli aneurismi dell'arteria epatica sono al secondo posto tra gli AAV più comuni e rappresentano il 20% del totale. Si associano ad altri aneurismi del circolo splanchnico nel 31% dei casi e ad altri aneurismi non viscerali nel 42% dei casi; più spesso si presentano come unica localizzazione. Interessano con maggiore frequenza il tratto extraepatico dell'arteria. Diversamente dagli aneurismi dell'arteria splenica sono più comuni nel sesso maschile con un rapporto M:F di 2:1. Il rischio di rottura è maggiore nei casi di aneurismi multipli o di eziologia non aterosclerotica (per es. displasia fibromuscolare o

poliarterite nodosa). In letteratura sono riportati un tasso di rottura fino all'80% e un tasso di mortalità associato alla patologia del 20%.

## **Eziologia**

L'aterosclerosi è causa di AAE solo in una piccola percentuale di casi (5%). Tra le cause principali troviamo invece la fibrodisplasia della media.

## **Quadro clinico**

Gli aneurismi dell'arteria epatica sono asintomatici al riscontro nel 50% dei casi. I pazienti riferiscono un dolore in epigastrio e ipocondrio destro con possibile irradiazione posteriore; nel caso di aneurismi di grandi dimensioni possono manifestarsi sintomi da compressione del duodeno (disturbi digestivi), delle vie biliari (ittero) o della vena porta (ipertensione portale). La rottura è caratterizzata da dolore e shock emorragico se si manifesta in peritoneo libero; se si verifica all'interno delle vie biliari, in particolar modo nel caso di aneurismi intraepatici, può manifestarsi come triade di Sandblom: ittero, dolore addominale di tipo colico ed emorragie digestive.

## **Diagnosi**

L'esame radiografico diretto dell'addome può mostrare un anello radiopaco, secondario alle calcificazioni parietali, nel quadrante superiore destro dell'addome. L'esame ecografico consente la diagnosi, ma l'esame di scelta per la caratterizzazione della lesione è l'angio-TC seguita dall'angio-RM. L'arteriografia non ha un valore diagnostico ma per lo più terapeutico.

## **Terapia**

La terapia chirurgica degli aneurismi dell'arteria epatica nel tratto extraepatico prevede l'aneurismectomia e la ricostruzione vascolare mediante interposizione di patch, protesi vascolare o vena autologa. È anche possibile effettuare la legatura dell'arteria a monte e a valle dell'aneurisma e ripristinare la vascolarizzazione mediante un bypass aorto-epatico. Nei casi di localizzazione intraepatica la correzione chirurgica può richiedere la resezione del parenchima epatico interessato dall'aneurisma, oppure sono descritte legature dell'arteria aneurismatica a monte dell'ingresso nel fegato. La terapia *endovascolare* è considerata la tecnica di scelta per gli aneurismi intraepatici, in relazione alle difficoltà tecniche di una riparazione chirurgica. Deve essere posta grande attenzione al rischio di ischemia d'organo per la natura terminale della vascolarizzazione arteriosa, per cui un'occlusione completa dell'arteria non è tollerata. In quest'ottica, quando è possibile, trova indicazione l'utilizzo di stent coperti al fine di mantenere la perfusione distale.

### Epidemiologia

Gli aneurismi dell'arteria mesenterica superiore sono al terzo o quarto posto tra gli AAV più comuni e rappresentano il 4% del totale, con modeste differenze a seconda delle casistiche. Interessano prevalentemente i 5 cm prossimali dell'arteria. Non vi sono differenze significative di incidenza tra i due sessi. Presentano un tasso di rottura pari al 38%.

### Eziologia

La maggior parte degli AAMS in pazienti di età < 50 anni riguarda lesioni micotiche a genesi batterica (sepsi stafilococciche o endocarditi streptococciche) o fungina (*Aspergillus* o *Candida*); nel 25% dei casi non viene identificato alcun patogeno. Rientrano tra i meccanismi eziopatogenetici anche l'aterosclerosi (nei pazienti > 50 anni) e la fibrodisplasia della media.

### Quadro clinico

Gli AAMS sono asintomatici al riscontro nel 70% dei casi. Talvolta i pazienti lamentano un dolore epigastrico con irradiazione posteriore e andamento crampiforme, nausea e vomito riconducibili alla compressione del plesso mesenterico, tale da simulare una patologia bilio-pancreatica. Può essere presente febbre. È possibile apprezzare anche una massa pulsante (nel 50% dei casi). Se si verifica una trombosi della sacca aneurismatica possono manifestarsi i segni di un'ischemia intestinale acuta o cronica. La rottura, che interessa soprattutto il sesso maschile e gli aneurismi non calcifici, è caratterizzata da dolore e shock emorragico.

### Diagnosi

L'eco-color-Doppler consente una facile diagnosi della lesione con visualizzazione della sacca aneurismatica. L'esame di scelta per la caratterizzazione della lesione è l'angio-TC seguita dall'angio-RM. L'arteriografia non ha un valore diagnostico ma per lo più terapeutico.

### Terapia

Le indicazioni alla terapia degli aneurismi dell'AMS sono molto variabili: secondo alcuni lavori il semplice riscontro è un'indicazione alla terapia, in relazione alle scarse conoscenze sulla storia naturale di queste lesioni. La terapia di scelta è chirurgica, con aneurismectomia e ricostruzione vascolare mediante interposizione di protesi/innesto autologo o confezionamento di bypass. È possibile effettuare la semplice legatura arteriosa a monte e a valle dell'aneurisma

se la collateralità arteriosa è efficace e sufficiente a garantire il trofismo viscerale. Per quanto riguarda l'approccio *endovascolare*, l'esclusione dell'aneurisma mediante stent coperti è la terapia di scelta per le lesioni più prossimali. Sono invece candidati ideali per l'embolizzazione gli aneurismi più distali rispetto all'origine dell'arteria, sacciformi e con piccolo colletto.

## **Aneurismi delle arterie gastroduodenale e pancreaticoduodenale**

### **Epidemiologia**

Gli aneurismi delle arterie gastroduodenali e pancreaticoduodenali sono molto rari (1,5-2% del totale) e con un comportamento imprevedibile. Il tasso di rottura oscilla dal 20 all'80% a seconda delle casistiche, per cui alcuni autori ne propongono la terapia alla diagnosi indipendentemente dalla dimensione.

### **Eziologia**

Gli aneurismi delle arterie gastroduodenali sono per lo più pseudoaneurismi, secondari a pancreatiti. Le lesioni dell'arcata pancreaticoduodenale sono invece flusso-correlate e trovano come principale meccanismo eziopatogenetico la steno-occlusione del tripode celiaco, su base sia ateromastica sia compressiva (sindrome del legamento arcuato mediano): l'inversione del flusso attraverso le arcate pancreaticoduodenali comporta un'alterazione della dinamica circolatoria e l'instaurarsi di ipertensione localmente, con conseguente degenerazione aneurismatica dei vasi arteriosi.

### **Quadro clinico**

La sintomatologia di queste lesioni è piuttosto aspecifica e va dal dolore addominale alla palpazione di una massa pulsante. Spesso l'esordio coincide con una temibile emorragia digestiva, come riportato in un recente studio retrospettivo sugli aneurismi dell'arteria gastroduodenale.

### **Diagnosi**

L'esame di scelta per la caratterizzazione della lesione è l'angio-TC seguita dall'angio-RM. L'arteriografia non ha un valore diagnostico ma per lo più terapeutico.

### **Terapia**

La terapia chirurgica degli aneurismi delle arterie gastroduodenali e pancreaticoduodenali prevede la semplice legatura arteriosa, talvolta resa inefficace dalla presenza di numerosi vasi collaterali afferenti all'aneurisma, o

l'aneurismectomia con ricostruzione arteriosa diretta termino-terminale. La terapia endovascolare mediante embolizzazione con spirali rappresenta la terapia di scelta; lo studio angiografico permette infatti di identificare e oblitterare con precisione i vasi afferenti ed efferenti all'aneurisma.

## **Aneurismi dell'arteria mesenterica inferiore**

### **Epidemiologia**

Gli aneurismi dell'arteria mesenterica inferiore rappresentano meno dell'1% del totale degli AAV e in letteratura esistono pochissimi studi. Sono più frequenti nel sesso maschile e interessano prevalentemente il tratto prossimale dell'arteria. Essendo una condizione molto rara, il tasso di rottura non è noto.

### **Eziologia**

L'eziologia di questi aneurismi è per lo più aterosclerotica. In una piccola percentuale dei casi riportati in letteratura, gli aneurismi dell'arteria mesenterica inferiore si associano all'occlusione di tripode celiaco e arteria mesenterica superiore.

### **Quadro clinico**

Nella maggior parte dei casi queste lesioni sono asintomatiche, ma possono presentarsi con dolore addominale o massa pulsante.

### **Diagnosi**

L'esame di scelta per la caratterizzazione della lesione è l'angio-TC seguita dall'angio-RM. L'arteriografia non ha un valore diagnostico ma per lo più terapeutico.

### **Terapia**

La terapia di scelta è chirurgica, con aneurismectomia/legatura dell'arteria a monte e a valle della lesione ed eventuale ricostruzione vascolare mediante interposizione di protesi/innesto autologo o confezionamento di bypass, nel caso in cui la semplice legatura non garantisca un adeguato apporto ematico al colon. La terapia endovascolare mediante embolizzazione degli aneurismi dell'arteria mesenterica inferiore è fattibile, ma deve prendere in considerazione il rischio di ischemia del colon.

## **Aneurismi delle arterie renali**

### **Epidemiologia**

Il tasso d'incidenza degli aneurismi delle arterie renali (AAR) nella popolazione generale oscilla tra lo 0,01 e lo 0,09% a seconda delle casistiche. L'età maggiormente colpita è la sesta decade per le donne e la settima per gli uomini. La patologia interessa prevalentemente il sesso femminile (nel 72% dei casi), anche in relazione alla maggiore incidenza di displasia fibromuscolare, spesso associata. Gli AAR si associano ad altri aneurismi (aortico, iliaci, viscerali) dal 7 fino al 30% dei casi.

La storia naturale di queste lesioni dimostra un lento accrescimento. Studi recenti dimostrano un tasso di accrescimento annuale che va da 0,06 a 0,6 mm, senza differenze in base alla morfologia e alle calcificazioni. Il tasso di rottura oscilla tra il 3 e il 5%, con una mortalità inferiore al 10% (nella popolazione non gravida).

La lesione presenta morfologia prevalentemente sacciforme, monolaterale (80-90% dei casi) con preferenza per il lato destro, spesso calcifica (18-68%). I due terzi degli AAR interessano le biforcazioni arteriose.

## **Eziologia**

La patogenesi degli aneurismi delle arterie renali è più spesso correlata con la presenza di patologie del connettivo (displasia fibromuscolare nel 68% dei casi) che con l'aterosclerosi: la maggior parte dei pazienti affetti da AAR non presenta i tradizionali fattori di rischio cardiovascolari, ad eccezione dell'ipertensione che viene riscontrata nella maggior parte dei pazienti affetti da AAR.

## **Quadro clinico**

Nella maggior parte dei casi queste lesioni sono asintomatiche. Una percentuale di pazienti (4-23%) presenta sintomi come dolore, ematuria, ipertensione arteriosa refrattaria alla terapia medica, correlati a una grave stenosi dell'arteria renale, trombosi o dissezione della stessa o a rottura dell'aneurisma. In alcuni pazienti viene riscontrata insufficienza renale cronica (4-14%).

## **Diagnosi**

La tecnica diagnostica di scelta è la TC, seguita da RM, ecografia e arteriografia. Un aneurisma molto calcifico può essere visualizzato come un anello radio-opaco alla radiografia diretta dell'addome.

## **Terapia**

Le attuali indicazioni alla terapia riguardano lesioni asintomatiche del diametro superiore a 2 cm, lesioni sintomatiche di qualsiasi dimensione e AAR diagnosticati

in donne in età fertile. Tra le strategie chirurgiche citiamo:

- aneurismectomia e ricostruzione dell'arteria *in situ* mediante sutura diretta, interposizione di patch, reanastomosi termino terminale tra i due monconi arteriosi a monte e a valle dell'aneurisma o mediante interposizione di innesto protesico o autologo;
- bypass aorto-renale protesico associato a contemporanea terapia di AAA;
- nefrectomia e autotrapianto renale eterotopico.

Per quanto riguarda la terapia endovascolare, l'embolizzazione con spirali e agenti embolizzanti viene impiegata nella terapia degli aneurismi più distali e intraparenchimali, mentre le lesioni più prossimali possono essere escluse mediante stent coperti (o mediante stent a diversione di flusso).

## **Lettere suggerite**

### **Arteriopatie croniche**

- Abela R, Ivanova S, Lidder S et al. An analysis comparing open surgical and endovascular treatment of atherosclerotic renal artery stenosis. *Eur J Endovasc Surg* 2009;38:666-75.
- Atkins MD, Kwolek CJ, LaMuraglia GM et al. Surgical revascularization versus endovascular therapy for chronic mesenteric ischemia: a comparative experience. *J Vasc Surg* 2007;45:1162-71.
- Beck AW, Nolan BW, De Martino R et al.: Predicting blood pressure response after renal stenting. *J Vasc Surg* 2010;51:380-5.
- Bjorck M. Mesenteric vascular disease: problems and progress. *Sem Vasc Surg* 2010;1-68.
- Briasoulis A, Bakris GL. A clinician's perspective of the role of renal sympathetic nerves in hypertension. *Frontiers in Physiology* 2015 March;6:1-7.
- Davies MG, Saad WE, Peden EK et al. The long-term outcomes of percutaneous therapy for renal artery fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg* 2008;48:865-71.
- Edwards MS, Corriere MA. Contemporary management of atherosclerotic renovascular disease. *J Vasc Surg* 2009;50:1197-210.
- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *Circulation* 2006;113:463-654.
- Kerut EK, Geraci AS, Faltermann C et al. Atherosclerotic renal artery stenosis and renovascular hypertension: clinical diagnosis and indication for revascularization. *J Clin Hypert* 2006;8:502-9.
- Lambert T, Nahaler A, Reiter C et al. Frequency of renal artery stenosis after renal denervation in patients with resistant arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2015 Jun;115(11):1545-8.
- Pearce DJ, Edwards SM, Stafford JM et al. Open repair of aortic aneurysms involving the renal vessels. *Ann Vasc Surg* 2007;21:676-86.
- Perko MJ. Duplex Ultrasound for assessment of superior mesenteric artery blood flow. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;21:106-17.
- Rits Y, Oderich GS, Bower TC et al. Interventions for mesenteric vasculitis. *J Vasc Surg* 2010;51:392-400.
- Saha SP, Ziada KM, Whayne TF Jr. Surgical, interventional and device innovations in the management of hypertension. *Int J Angiol* 2015 March;24(1):1-10.
- Simon JF. Stenting atherosclerotic renal arteries: time to be less aggressive. *Cleveland Clin J Med* 2010;77:178-89.
- Sullivan TM. Open and endovascular revascularization for chronic mesenteric ischemia: tabular review of the literature. *Ann Vasc Surg* 2009;23:700-12.

## ***Aneurysm viscerali***

- Abbas MA, Fowl RJ, Stone WM et al. Hepatic artery aneurysms: factors that predict complications. *J Vasc Surg* 2003;38:41-5.
- Abbas MA, Stone WM, Fowl RJ et al. Splenic artery aneurysms: two decades of experience at Mayo clinic. *Ann Vasc Surg* 2002;16:442-9.
- Berceli SA. Hepatic and splenic artery aneurysms. *Semin Vasc Surg* 2005;18:196-201.
- Carmeci C, McClenathan J. Visceral artery aneurysms as seen in a community hospital. *Am J Surg* 2000;179:486-9.
- Carr SC, Mahvi DM, Hoch JR et al. Visceral artery aneurysm rupture. *J Vasc Surg* 2001;33:806-11.
- Carr SC, Pearce WH, Vogelzang RL et al. Current management of visceral artery aneurysms. *Surgery* 1996;120:627-33.
- Cordova AC, Sumpio BE. Visceral artery aneurysms and pseudoaneurysms. Should they all be managed by endovascular techniques? *Ann Vasc Dis* 2013;6:687-93.
- Ducasse E, Roy F, Chevalier J et al. Aneurysm of the pancreaticoduodenal arteries with a celiac trunk lesion: current management. *J Vasc Surg* 2004;39:906-11.
- Edogawa S, Shibuya T, Kurose K et al: Inferior mesenteric artery aneurysm: Case report and literature review. *Ann Vasc Dis* 2013;6:98-101.
- Eskandari MK, Resnick SA. Aneurysms of the renal artery. *Semin Vasc Surg* 2005;18:202-8.
- Habib N, Hassan S, Abdou R et al: Gastroduodenal artery aneurysm, diagnosis, clinical presentation and management: A concise review. *Ann Surg Innov Res* 2013;7:4.
- Hislop SJ, Patel SA, Abt PL et al. Therapy of renal artery aneurysms in New York State: outcomes of patients undergoing open and endovascular repair. *Ann Vasc Surg* 2009;23:194-200.
- Klausner JQ, Harlander-Locke MP, Plotnik AN et al. Current treatment of renal artery aneurysms may be too aggressive. *J Vasc Surg* 2014;59:1356-61.
- Klausner JQ, Lawrence PF, Harlander-Locke MP et al. The contemporary management of renal artery aneurysms. *J Vasc Surg* 2014;61:978-84.
- Kos S, Liu DM, Jacob AI. Mesenteric aneurysms. In Geshwind JH, Dake MD (Eds). *Abrams' Angiography*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp. 712-22.
- Kueper MA, Ludescher B, Koenigsrainer I et al: Successful coil embolization of a ruptured gastroduodenal artery aneurysm. *Vasc Endovasc Surg* 2008;41:568-71.
- Marone EM, Mascia D, Kahlberg A et al. Is open repair still the gold standard in visceral artery aneurysm management? *Ann Vasc Surg* 2011;25:936-46.
- McClenathan JH. Abdominal pain caused by thrombosis of a gastroepiploic artery aneurysm. A case report. *Vasc Endovascular Surg* 2005;39:371-3.
- Pfeiffer T, Reiher L, Grabitz K et al. Reconstruction for renal artery aneurysm: operative techniques and long-term results. *J Vasc Surg* 2003;37:293-300.
- Robinson WP 3<sup>rd</sup>, Bafford R, Belkin M, Menard MT. Favorable outcomes with in situ techniques for surgical repair of complex renal artery aneurysms. *J Vasc Surg* 2011;53:684-91.
- Sachdev-Ost U. Visceral artery aneurysms: Review of current management options. *Mt Sinai J Med* 2010;77:296-303.
- Stanley JC, Rhodes EL, Gewertz BL et al. Renal artery aneurysms. Significance of macroaneurysms exclusive of dissections and fibrodysplastic mural dilations. *Arch Surg* 1975;110:1327-33.
- Stanley JC, Wakefield TW, Graham LM et al. Clinical importance and management of splanchnic aneurysms. *J Vasc Surg* 1986;3:836-40.
- Stone WM, Abbas M, Cherry KJ et al: Superior mesenteric artery aneurysms: is



- presence an indication for intervention? J Vasc Surg 2002;36:234-7.
- Stone WM, Abbas MA, Gloviczki P et al: Celiac arterial aneurysms. Arch Surg 2002;137:670-4.
- Tsilimparis N, Reeves JG, Dayama A et al. Endovascular vs open repair of renal artery aneurysms: outcomes of repair and long-term renal function. J Am Coll Surg 2013;217:263-9.
- Tsukioka K, Nobara H, Nishimura K. A case of inferior mesenteric artery aneurysm with an occlusive disease in superior mesenteric artery and the celiac artery. Ann Vasc Dis 2010;3:160-3.
- Wagner WH, Allins AD, Treiman RL et al. Ruptured visceral artery aneurysms. Ann Vasc Surg 1997;11:342-7.
- Waldenberger P, Bendix N, Peterson J et al. Clinical outcome of endovascular therapeutic occlusion of the celiac artery. J Vasc Surg 2007;46:655-61.
- Wayne EJ, Edwards MS, Stafford JM et al. Anatomic characteristics and natural history of renal artery aneurysms during longitudinal imaging surveillance. J Vasc Surg 2014;60:448-52.
- Zelenock GB, Stanley JC. Splanchnic artery aneurysms. In: Rutherford RB (Ed). Vascular surgery. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. pp. 1369-82.

# Ischemia acuta periferica

N. Rivolta, A. Tarallo, A. Gattuso, M. Tozzi

### Definizione e cenni storici

Si definisce ischemia acuta un'improvvisa riduzione del flusso arterioso tale da non soddisfare le normali richieste metaboliche dei tessuti.

Il concetto di ischemia acuta è stato per la prima volta enunciato in *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus* scritto da William Harvey nel 1628.

Numerosi chirurghi (ricordiamo per esempio Lejar, 1902; Leriche, 1909) tentarono all'inizio del secolo scorso di rivascularizzare un arto colpito da ischemia acuta senza successo. Gli studi di Carrel dimostrarono però che era possibile incidere un'arteria e suturare la parete con successo: questo stimolò numerosi chirurghi a proseguire con gli interventi sul circolo arterioso nonostante precedenti fallimenti. Nel 1911 Labey risolse per la prima volta un'occlusione acuta mediante rimozione di un embolo a livello dell'arteria femorale comune. L'intervento fu poi ripetuto da numerosi altri chirurghi (Key, Seen), ma, nonostante i risultati incoraggianti, la patologia era tuttavia gravata da alti tassi di insuccesso.

Tappe fondamentali furono l'introduzione degli anticoagulanti (eparina prima e dicumarolici poi) e l'invenzione del catetere a palloncino a opera di Fogarty nel 1963.

### Epidemiologia

L'incidenza dell'ischemia acuta varia, a seconda dei criteri di

inclusione, tra i 3,7 e i 16 pazienti ogni 100.000 abitanti. La fascia di età più colpita è quella degli ultranovantenni (180 casi ogni 100.000 persone) ma, essendo molteplici le cause, possono essere colpiti pazienti di tutte le età.

Nonostante il progresso delle procedure chirurgiche e delle terapie peri- e postoperatorie, la percentuale di amputazione è del 10-15%, mentre la mortalità si attesta al 10-20%.

Tali valori non sono da mettere solo in relazione al quadro ischemico, specie nei casi più severi gravati dall'insorgenza di deficit sensitivo-motorio (ischemia acuta totale), ma anche alle condizioni generali spesso molto compromesse dei pazienti.

## Eziologia

Classicamente si riconoscono due cause eziopatogenetiche principali: l'embolia (Tab. 70.1) e la trombosi (Tab. 70.2).

Tab. 70.1. Eziologia delle embolie degli arti.

| Origine periferica              |
|---------------------------------|
| Esulcerazioni trofiche ulcerate |
| Aterosclerosi coronarica        |
| Cardiomiopatia aortiche         |
| Neoplasia aortica sinistra      |
| Coagulazione intravascolare     |
| Malattia valvolare reumatica    |
| Endocardite batterica           |
| Cardiomiopatie ipertrofiche     |

Tab. 70.2. Eziologia delle trombosi degli arti.

| Origine periferica              |
|---------------------------------|
| Esulcerazioni trofiche ulcerate |
| Aterosclerosi coronarica        |
| Cardiomiopatia aortiche         |
| Neoplasia aortica sinistra      |
| Coagulazione intravascolare     |
| Malattia valvolare reumatica    |
| Endocardite batterica           |
| Cardiomiopatie ipertrofiche     |

| Origine sistemica               |
|---------------------------------|
| Esulcerazioni trofiche ulcerate |
| Aterosclerosi coronarica        |
| Cardiomiopatia aortiche         |
| Neoplasia aortica sinistra      |
| Coagulazione intravascolare     |
| Malattia valvolare reumatica    |
| Endocardite batterica           |
| Cardiomiopatie ipertrofiche     |

## Embolia

La localizzazione preferenziale degli emboli periferici è rappresentata dagli arti inferiori (70% dei casi), mentre relativamente bassa si riscontra a livello degli arti superiori (16%). La sede più frequente in assoluto è la biforcazione femorale (34%) seguita dall'arteria poplitea (14%) (Fig. 70.1).

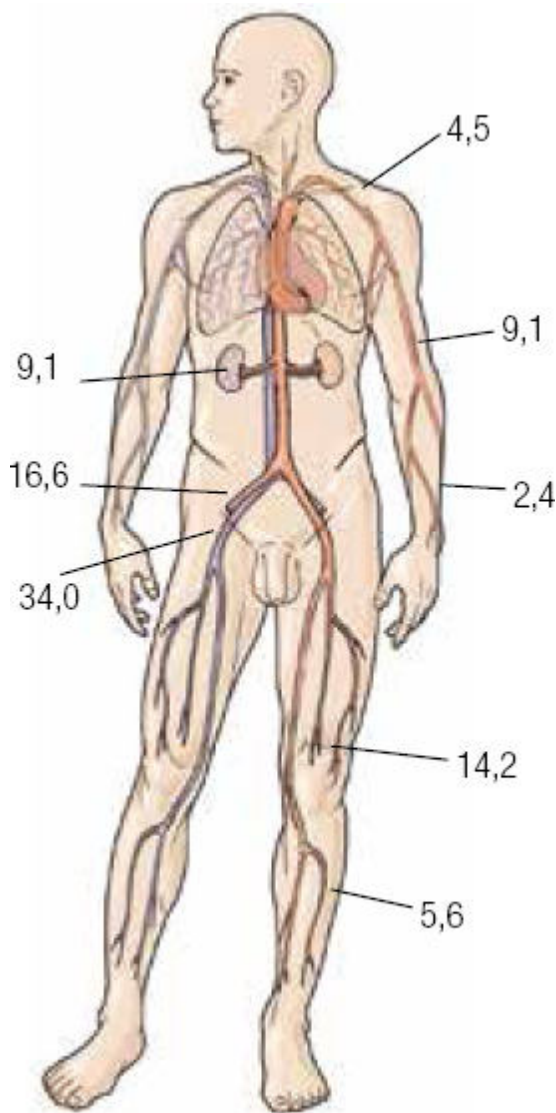


**Fig. 70.1.** Localizzazione degli emboli periferici.

Da un punto di vista eziologico, si possono suddividere in embolie di origine cardiaca ed extracardiaca (Fig. 70.2). È importante sottolineare che nel 10-25% dei casi non è possibile, nonostante le

accurate indagini diagnostiche, risalire all'origine dell'embolo; in questi casi, si ipotizza la presenza di piccole lesioni ulcerate della parete vasale oppure l'esistenza di difetti intracardiaci.

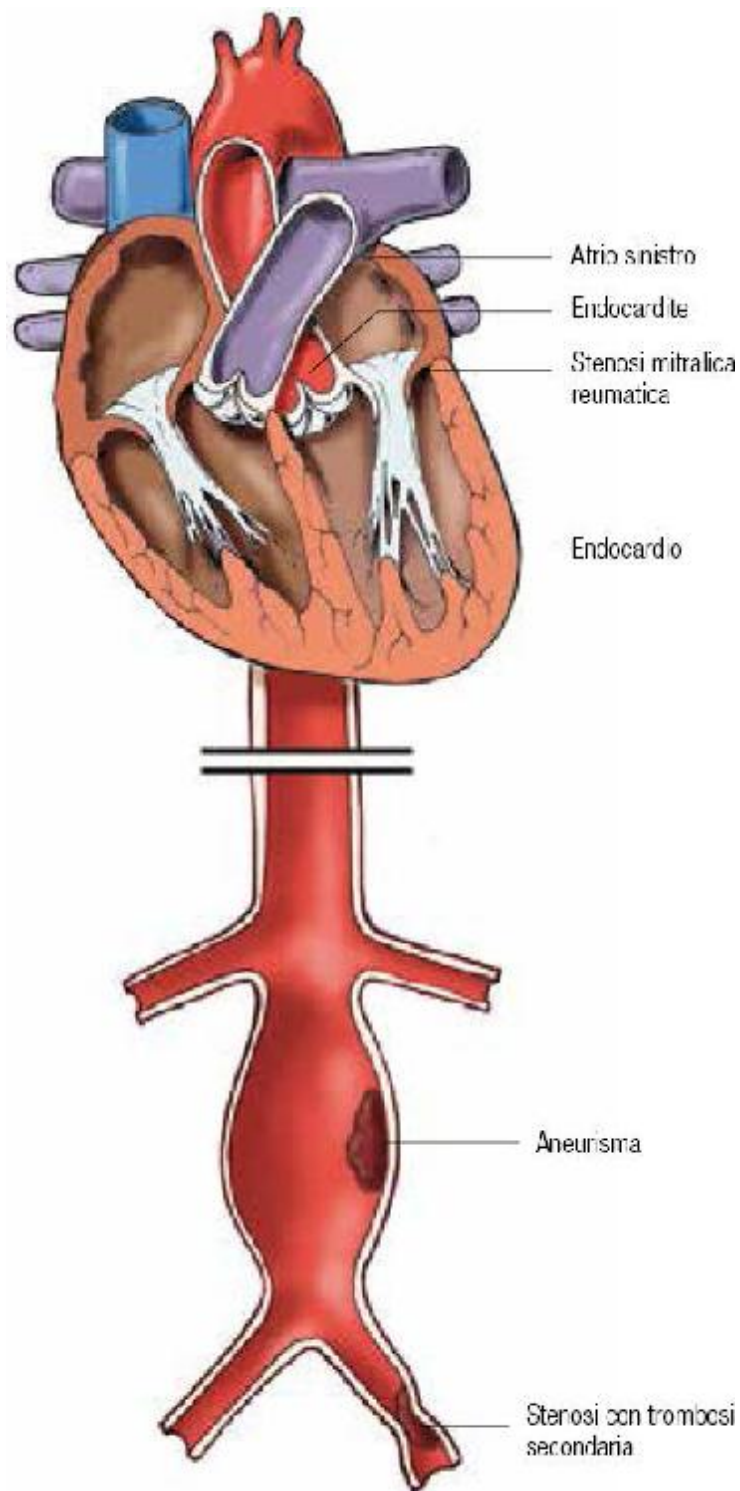


**Fig. 70.2.** Origine degli emboli.

Nella maggior parte dei casi (90%), l'origine dell'embolo è rappresentata da una trombosi intracardiaca: la causa più comune è la fibrillazione atriale seguita dalla cardiopatia ischemica, pregressi interventi cardiocirurgici, mixoma atriale, endocarditi batteriche e cardiopatia reumatica.

Nel restante 10% dei casi, l'origine dell'embolo è extracardiaca. Si possono quindi riconoscere frammenti provenienti da placche aterosclerotiche ulcerate o da aneurismi. La costituzione e le dimensioni dell'embolo possono essere variabili: in caso di microemboli (0,02-1 mm), si possono verificare occlusioni arteriose estremamente periferiche che danno luogo a un quadro clinico denominato *trash foot syndrome* o *blu toe syndrome*, caratterizzato dalla comparsa di aree cianotiche o gangrene distali in presenza di polsi periferici validi.

Di raro riscontro sono le embolizzazioni periferiche causate da trombi murali aggettanti in aorta in assenza di lesioni di parete (Fig. 70.3).

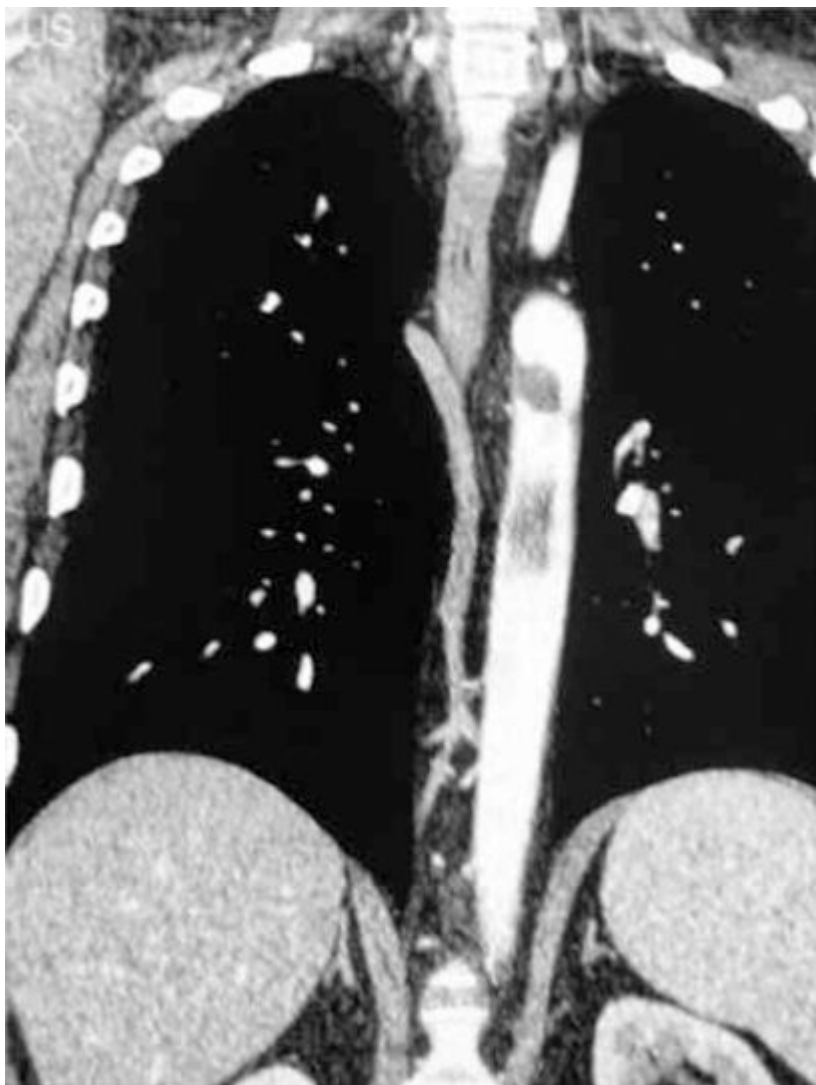


**Fig. 70.3.** Trombo murale aortico.

Cause rare di embolizzazione periferiche sono rappresentate da corpi estranei e neoplasie. La seconda ipotesi è di non raro riscontro in caso di tumori in grado di invadere il circolo polmonare e le cavità cardiache come il carcinoma polmonare primitivo e le metastasi polmonari.

Il passaggio di un embolo dal sistema venoso a quello arterioso si definisce “embolia paradossa”. Tale condizione necessita della presenza di uno shunt quale il forame ovale pervio. Di minore riscontro le embolie post-traumatiche, comprese quelle iatrogene che si possono osservare in caso di cateterismi arteriosi.



## Trombosi

---

Possono essere causa di trombosi acuta periferica sia alterazioni locali intrinseche dell'arteria sia patologie sistemiche. Si possono quindi suddividere le occlusioni trombotiche in tre gruppi: su arterie sane, su arterie patologiche e post-traumatiche.

### Trombosi su arterie sane

Sono rare ed è tuttora difficile stabilirne la reale incidenza. Possono essere dovute ad alterazioni del sistema emopoietico (policitemia) o dei processi coagulativi (crioglobulinemia, deficit di antitrombina III). Fattori reologici come la sindrome da bassa gittata (dovuta per esempio a infarto miocardico o cardiomiopatia congestizia) possono attivare la cascata coagulativa in presenza di arterie sane. Si possono osservare inoltre quadri di ischemia acuta in seguito a compressione estrinseca: tale evenienza è frequente soprattutto a livello dell'arteria poplitea ed è dovuta a entrapment, tumori ossei (osteochondroma) o cisti sinoviali di Baker.

Sebbene le neoplasie siano correlate maggiormente alle trombosi venose, sono stati osservati numerosi casi di ischemie acute periferiche legate alla patologia tumorale.

Di recente riscontro nelle giovani donne sono le ischemie correlate all'uso di estroprogestinici o all'ergotismo. La trombosi su arterie sane può inoltre essere causata da iniezione accidentale di sostanze farmacologiche e stupefacenti.

Benché infrequente, deve essere inoltre ricordato il quadro ischemico che si accompagna alla *phlegmasia cerulea dolens*: descritta già nel 1593 da Hildanus, è dovuta a una massiccia trombosi venosa con conseguente spasmo arterioso, aumento delle resistenze periferiche a livello capillare e compressione diretta delle arterie per l'edema tissutale.

Infine, sebbene estremamente rare, bisogna citare le trombosi neonatali, caratterizzate da esito spesso infausto a causa dell'assenza di circoli collaterali sviluppati. Tra le cause ipotizzate, da ricordare il trauma da parto e le modificazioni fisiologiche nel passaggio dalla circolazione di tipo fetale a quella adulta, oltre a difetti di antitrombina III e proteina C e S.

### Trombosi su arterie patologiche

L'aterosclerosi è il processo patologico che più frequentemente predispone l'occlusione acuta di tipo trombotico: tale evenienza si può manifestare sia come evoluzione improvvisa di lesioni croniche sia come prima espressione di stenosi altrimenti asintomatiche. La maggior parte dei casi si verifica a livello del distretto femoro-

popliteo, mentre la prevalenza relativa all'arto superiore è del 5% circa: in questo distretto, la malattia aterosclerotica è caratterizzata da un'evoluzione cronica che permette la formazione di ampi circoli collaterali.

Non meno importante è la trombosi acuta da aneurismi periferici, soprattutto a livello popliteo (Fig. 70.4) (16% dei casi), femorale e iliaco.

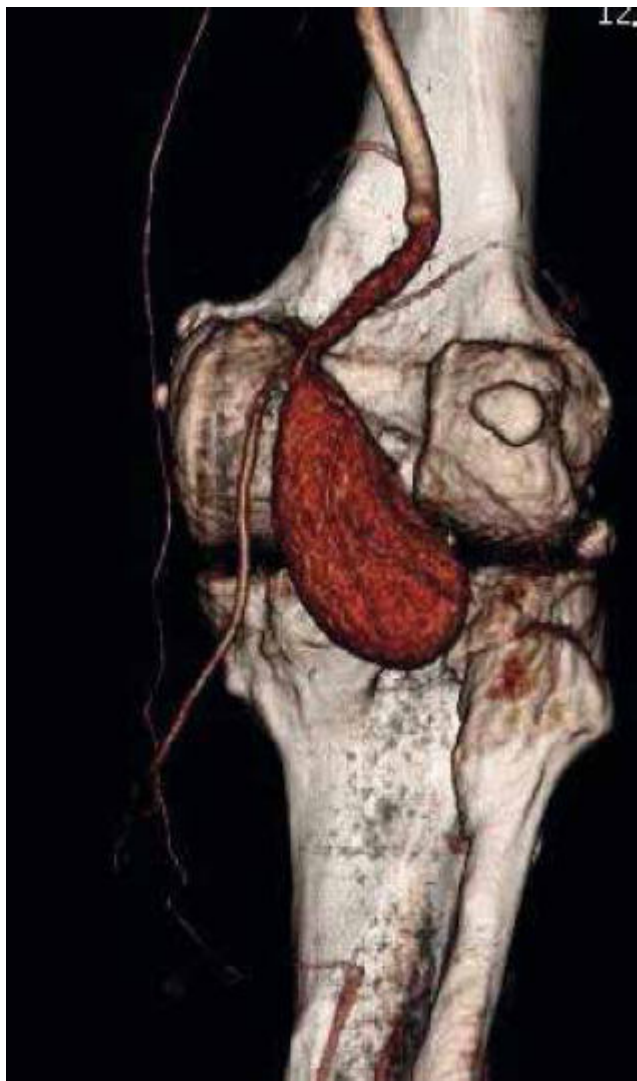


**Fig. 70.4.** Immagine angio-TC di aneurisma popliteo con occlusione del run off da embolizzazione.

L'ischemia acuta degli arti inferiori si riscontra inoltre nel 40% delle dissezioni aortiche come estensione del processo patologico all'asse

iliaco-femoro-popliteo.

Rare sono poi le trombosi acute delle arterie terminali come espressione di collagenopatie, arteriti, sindrome di Raynaud.

### **Trombosi post-traumatiche**

L'ischemia acuta può essere una complicanza dei traumi sia diretti (penetranti e non) sia indiretti ([Fig. 70.5](#)). Episodi ischemici acuti possono essere l'evento finale di microtraumatismi cronici, presenti in corso di intrappolamento popliteo o sindrome dello stretto toracico.

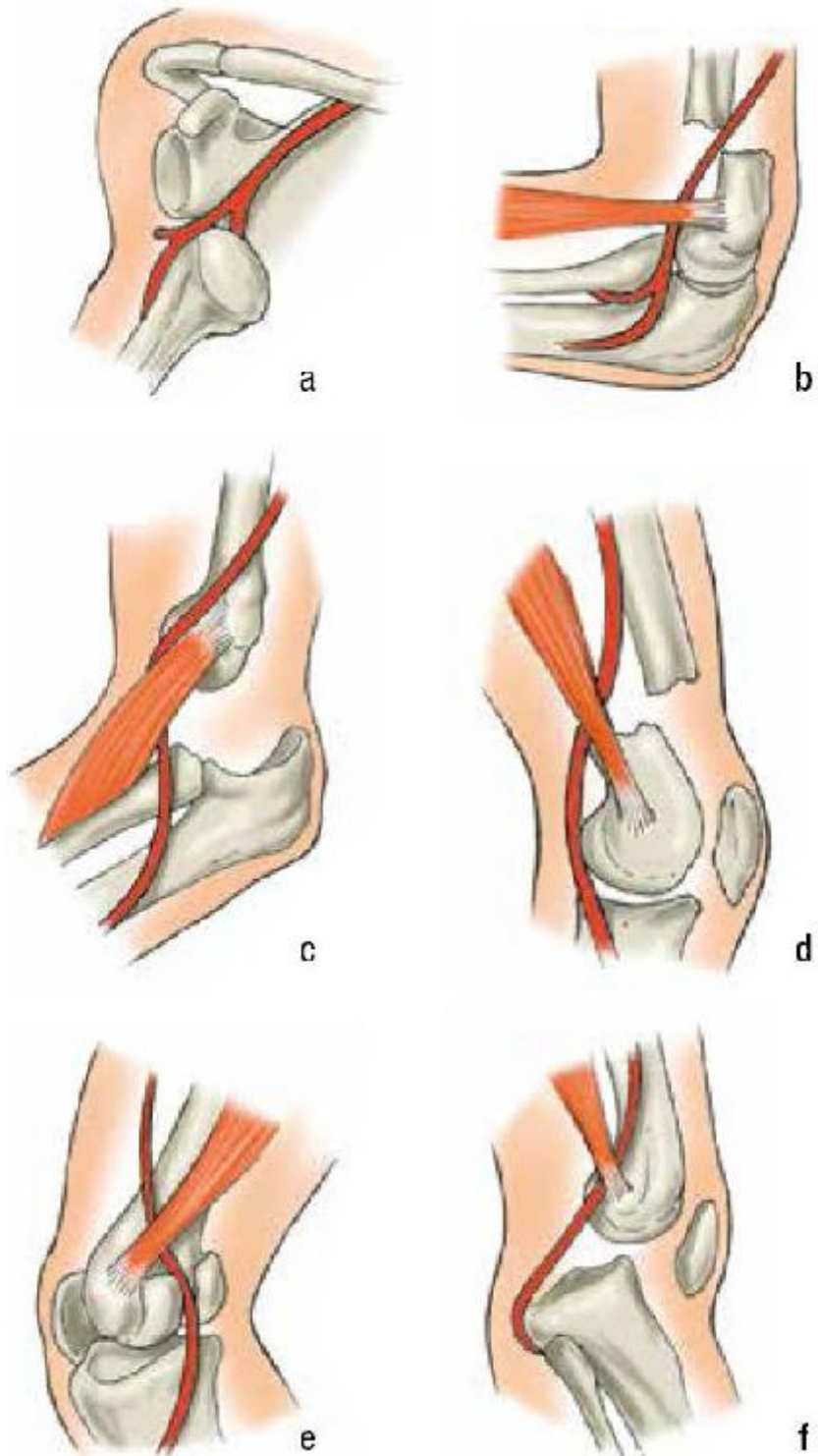


**Fig. 70.5.** Trombosi post-traumatica. (a) Stiramento dell'arteria ascellare nella

lussazione della spalla; (b) contusione dell'arteria brachiale nella frattura dell'omero; (c) stiramento dell'arteria brachiale nella lussazione del gomito; (d) contusione dell'arteria femorale nella frattura del femore; (e) contusione dell'arteria poplitea nella frattura della tibia; (f) stiramento dell'arteria poplitea nella lussazione del ginocchio.

Di attualità clinica sono le trombosi iatrogene postcateterismo arterioso. In questi casi, si possono formare lembi intimali (*flap*) dalla parete, spesso in seguito alle ripetute punture del vaso, oppure si possono formare trombi o briglie di fibrina sui cateteri. Attualmente, l'incidenza di tale complicanza è compresa tra lo 0,5 e il 2%.

### **Retrombosi dopo interventi di chirurgia vascolare**

Tutti gli interventi chirurgici sul sistema arterioso possono essere complicati da retrombosi precoci (causate da difetti tecnici o da stati ipotensivi) o tardive (progressione della arteriopatia, compressioni ab estrinseco, infezioni protesiche).

## **Fisiopatologia**

In generale, l'entità del danno tissutale in corso di ischemia è in rapporto al bilancio tra richiesta e apporto ematico, che dipende sia dal tipo di tessuto sia dallo stato metabolico dello stesso. A livello degli arti inferiori, il tessuto quantitativamente più rappresentato è quello muscolare.

In corso di ischemia si osservano alterazioni patologiche in diverse strutture cellulari che provocano un danno reversibile per un lasso di tempo variabile a seconda del tipo di cellula. Con il prolungarsi del tempo di ischemia, però, l'apparato energetico della cellula si danneggia in modo tale da non permettere un recupero anche dopo riperfusione tissutale.

Al contrario di ciò che accade in corso di danno da ipossia, dove la via glicolitica è ancora attiva, in corso di ischemia viene interrotto l'accumulo di substrati per la glicolisi.

Ciò determina l'interruzione della fosforilazione ossidativa mitocondriale (respirazione cellulare aerobia), con riduzione di produzione di ATP. Questo determina l'interruzione del funzionamento della pompa sodica di membrana ATP-dipendente con successivo accumulo di sodio intracellulare e deplezione di potassio. La cellula va incontro a rigonfiamento e a dilatazione del reticolo endoplasmatico.

Si osserva quindi un passaggio al metabolismo anaerobio con depauperamento dei depositi di glicogeno. La glicolisi comporta un aumento di acido lattico e fosfati inorganici che derivano dall'idrolisi

degli esteri del fosfato. A ciò consegue la riduzione del pH intracellulare.

Successivamente, la distruzione degli apparati di sintesi proteica (distacco dei ribosomi dal reticolo endoplasmatico rugoso, dissociazione dei polisomi in monosomi) determina l'interruzione dei processi di sintesi delle proteine.

Se l'ischemia persiste si giunge al danno irreversibile. Questo è caratterizzato dall'impossibilità di correggere la disfunzione mitocondriale dalla perdita di ATP e dal malfunzionamento della membrana plasmatica. Il danno lisosomiale causa la fuoriuscita nel citoplasma degli enzimi responsabili della digestione enzimatica delle componenti cellulari con successiva deplezione di glicogeno, ribonucleoproteine e desossiribonucleoproteine.

A livello dei capillari si osserva l'aumento della permeabilità con diapedesi leucocitaria e infiltrazione di proteine. Nel lume vasale si assiste a fenomeni di aggregazione eritrocitaria che, associata all'edema, comporta l'arresto totale della circolazione ([Fig. 70.6](#)).

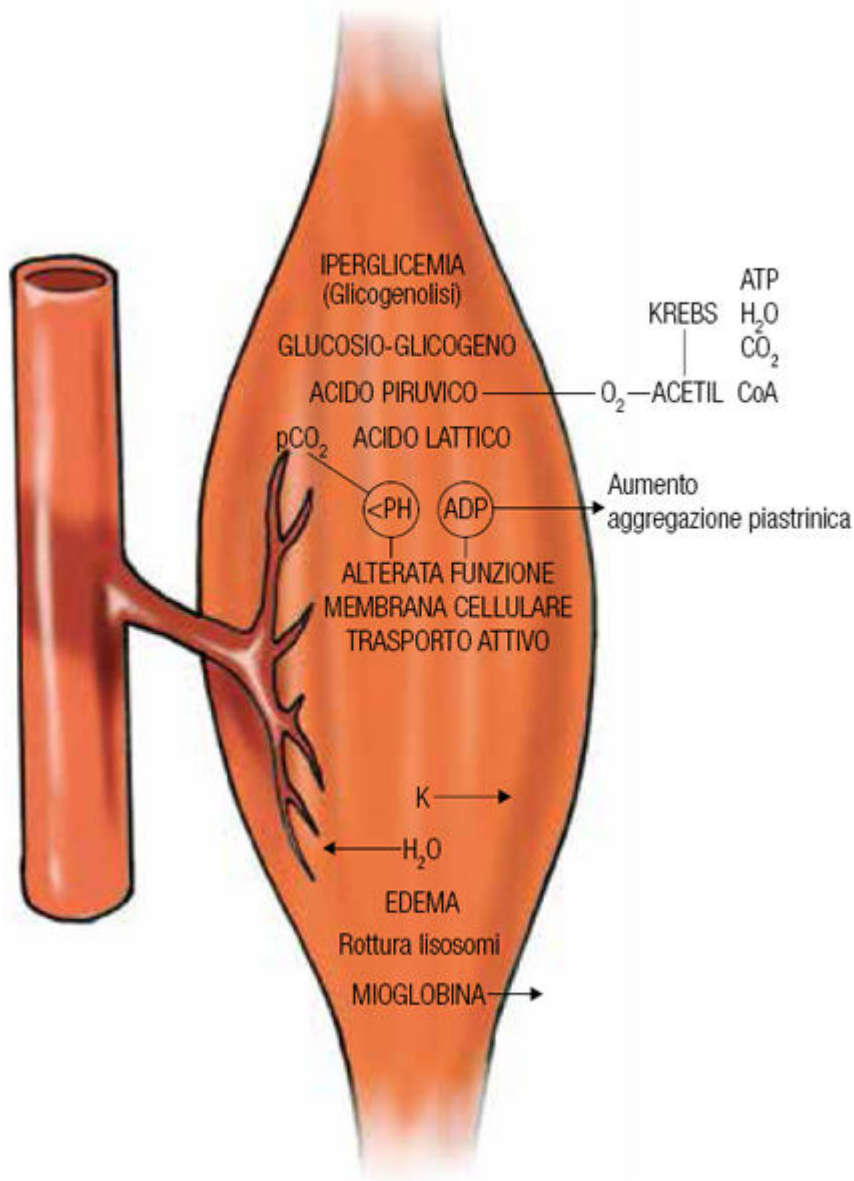


**Fig. 70.6.** Fisiopatologia dell'ischemia acuta.

Il limite cronologico entro cui il danno diventa irreversibile varia a seconda dei tessuti interessati. A livello del tessuto nervoso, già dopo 3 ore la compromissione del cilindrase e della guaina mielinica è irreversibile. Il tessuto muscolare è meno sensibile: entro 6 ore le lesioni sono ancora reversibili, mentre oltre le 12 ore l'irreversibilità del danno è certa. A livello della cute, dopo 10 ore ma con reversibilità fino a 48 ore, si assiste a modificazione dei nuclei e a

omogeneizzazione degli strati profondi. La comparsa di danni visibili quali flittene e necrosi sono infatti segni prognostici negativi. L'entità del danno tissutale, e di conseguenza la presentazione clinica, è strettamente correlata a fattori che intervengono a livello sia sistemico (turbe della coagulazione o l'insufficienza cardiaca) sia locali (presenza di circoli collaterali sviluppati).

## Quadro clinico

L'eziologia dell'ischemia acuta caratterizza diversi quadri clinici di presentazione.

Per esempio, l'occlusione acuta a livello di un'arteria sana in corso di processi embolici determina, a causa di mancanza di circoli collaterali di compenso, quadri clinici più gravi rispetto a soggetti con storia pregressa di arteriopatia periferica.

La diagnosi differenziale fra trombosi ed embolia in corso di anamnesi ed esame obiettivo è fondamentale per intraprendere la condotta terapeutica adeguata.

Durante l'anamnesi bisogna approfondire, oltre ai noti fattori di rischio cardiovascolare, se il paziente presenta una storia clinica caratterizzata da arteriopatia periferica (*claudicatio intermittens*), embolia o foci emboligeni noti (fibrillazione atriale, aneurismi).

In questa prima fase è di fondamentale importanza cercare di determinare l'ora di insorgenza della sintomatologia: in alcuni casi già dopo 6-8 ore le masse muscolari sono soggette a danno necrotico irreversibile. Nei casi a eziologia embolica, l'insorgenza del dolore è classicamente improvvisa e intensa.

Il quadro clinico è caratterizzato da un corteo di sintomi che Pratt ha sintetizzato dalle iniziali dei termini inglesi: *pain* (dolore), *pallor* (pallore), *pulselessness* (assenza dei polsi periferici), *paresthesias* (parestesie), *paralysis* (paralisi) e *prostration* (prostrazione).

L'arto ischemico è caratterizzato dall'assenza dei polsi nei distretti a valle dell'occlusione, al contrario quelli prossimali sono talvolta marcatamente incrementati a causa dell'aumento delle resistenze periferiche. È evidente che rilevare la presenza dei polsi arteriosi permette di localizzare la sede dell'occlusione. Talvolta la valutazione dei polsi periferici permette di eseguire diagnosi differenziale tra trombosi ed embolia: per esempio la presenza di polsi periferici (o segnali Doppler validi) a livello dell'arto controlaterale può essere suggestiva di una genesi embolica dell'ischemia. Inoltre, l'evidenza di pulsatilità a livello addominale o del cavo popliteo può fare sospettare la presenza di aneurismi.



L'arto ischemico è caratteristicamente pallido e ipotermico. La cianosi caratterizza i casi più gravi. In genere, la valutazione della temperatura cutanea permette di tracciare una precisa linea di demarcazione posta al di sotto della sede dell'occlusione arteriosa. La cianosi caratterizza i casi più gravi. All'ispezione si evidenzia l'assenza di riempimento venoso periferico.

Successivamente il quadro clinico si caratterizza dalla comparsa di irrigidimento delle articolazioni, dalla contrattura delle masse muscolari e da un edema massivo di consistenza lignea che tende ad aggravare il danno a livello del fascio neurovascolare.

La prolungata anossia tissutale causa un danno nervoso periferico che determina alterazioni della sensibilità e motilità dell'arto. La comparsa di lesioni cutanee ischemiche è un ulteriore segno prognostico sfavorevole.

La comparsa di sofferenza neuropsichica caratterizzata da agitazione, confusione e disorientamento (segno di un'incipiente sindrome metabolica, legata all'acidosi e all'incremento dell'azotemia) completa il quadro di presentazione.

Durante l'esame obiettivo è di vitale importanza la valutazione dei distretti arteriosi mediante Doppler CW. Infatti, mentre l'evidenza di segnali Doppler diretti bifasici permette di escludere la diagnosi di ischemia acuta, l'assenza di segnali rappresenta un segno prognostico sfavorevole. Anche l'assenza di segnali Doppler a livello di vasi venosi periferici rappresenta un ulteriore dato circa la gravità del quadro ischemico.

In base al quadro clinico di presentazione e ai rilievi Doppler, la classificazione di Rutherford ha definito tre diversi gradi di ischemia caratterizzati da diversa gravità (Tab. 70.3) (Figg. 70.7 e 70.8).

**Tab. 70.3.** Classificazione dell'ischemia acuta secondo Rutherford.

| Categoria          | Descrizione/prognosi                       | Esame obiettivo                            |                     | Doppler   |        |
|--------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------|-----------|--------|
|                    |                                            | Perdita di sensibilità                     | Debolezza muscolare | Arterioso | Venoso |
| I. Moderata        | Non a rischio immediato                    | No                                         | No                  | Sì        | Sì     |
| II. Grave          |                                            |                                            |                     |           |        |
| a. Marginale       | Salvabile se trattamento tempestivo        | No, minima (dita)                          | No                  | Fano      | Sì     |
| b. Immediato       | Salvabile se rivascolarizzazione immediata | Non solo dita, associata a dolore a riposo | Moderata            | No        | Sì     |
| III. Irreversibile | Amputazione o danno nervoso inevitabile    | Profonda, anestesio (gomi)                 | Profonda, paralisi  | No        | No     |



**Fig. 70.7.** Arto ischemico in stadio II.



**Fig. 70.8.** Arto ischemico in stadio III.

## Diagnosi strumentale

Innanzitutto devono essere eseguiti un elettrocardiogramma basale e un radiogramma standard del torace per una prima valutazione preoperatoria del paziente. L'utilizzo routinario dell'ecocardiogramma nel sospetto di embolia con genesi cardiaca (trombi parietali, difetti

del setto, disfunzioni valvolari) è tuttora dibattuto.

Gli esami ematochimici possono fornire informazioni circa la gravità dell'ischemia in termini di sofferenza delle masse muscolari (creatininfosfochinasi, kaliemia e LDH) e di compromissione della funzionalità renale (azotemia, creatininemia). È sottintesa la necessità di valutare l'emocromo, la coagulazione e i valori dell'emogasanalisi. Nel postoperatorio, in pazienti con sospetti stati di ipercoagulabilità andranno indagati i valori degli anticorpi anticardiolipine, il fattore piastrinico 4 (PF4) e i valori dell'omocisteina.

L'eco-color-Doppler è utile nella valutazione di un limitato distretto arterioso, ma è una metodica inadatta per documentare l'intero distretto arterioso periferico. Mediante tale esame è possibile valutare la sede dell'ostruzione e la presenza di circoli collaterali. Può fornire indicazioni in caso di sospetto aneurisma aortico o popliteo trombizzato (Fig. 70.9). Tale metodica è inoltre utile per valutare pazienti precedentemente sottoposti a interventi di rivascolarizzazione degli arti inferiori (bypass, stent) (Fig. 70.10). L'angiografia, un tempo considerata il gold standard nella valutazione dell'ischemia acuta, ha attualmente assunto un ruolo prettamente terapeutico mediante l'introduzione del trattamento trombolitico. Recentemente, l'angio-TC e l'angio-RM hanno assunto, grazie alla qualità e alla panoramicità delle immagini, un ruolo di primo piano nell'imaging. In particolare l'angio-TC, grazie all'ampia disponibilità, alla velocità di esecuzione e alla buona risoluzione nei distretti periferici, è diventato l'esame di riferimento nella diagnosi dell'ischemia acuta (Fig. 70.11); l'angio-TC è inoltre l'esame di riferimento nei pazienti politraumatizzati dove le lesioni vascolari possono essere associate a danni osteomuscolari.

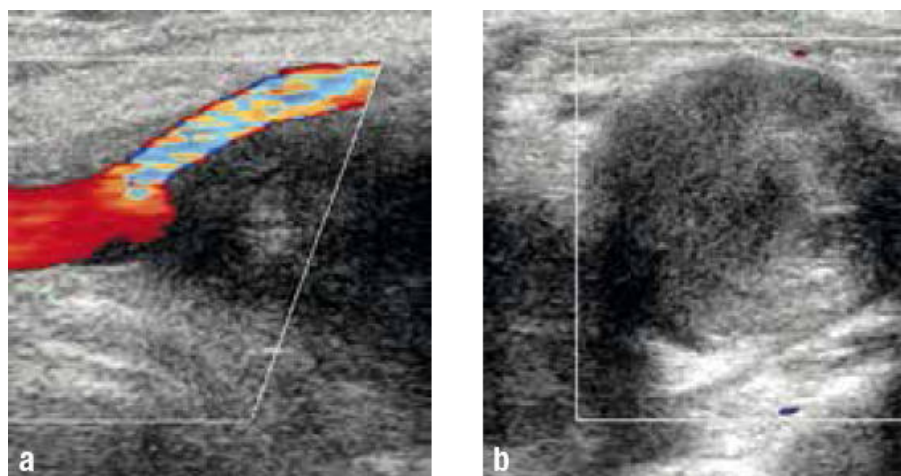


**Fig. 70.9.** Immagine eco-color-Doppler di aneurisma popliteo trombizzato: (a) longitudinale; (b) trasversale.

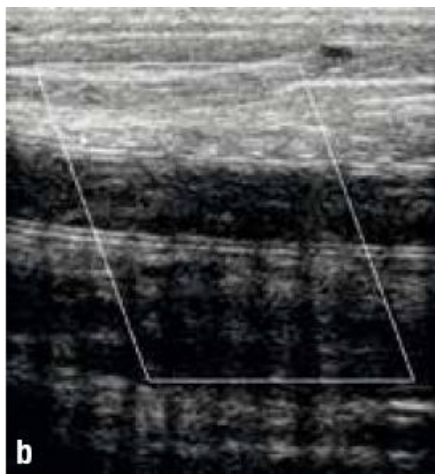
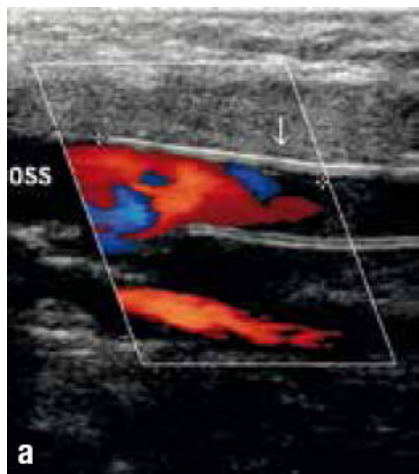


**Fig. 70.10.** Immagini eco-color-Doppler di bypass femoro-popliteo trombizzato. (a) Anastomosi prossimale; (b) III medio del bypass.



**Fig. 70.11.** Immagini angio-TC di occlusione iliaca embolica (a) e femoro-poplitea da trombosi su placca aterosclerotica (b).

## Terapia

Eseguita la diagnosi è necessario instaurare precocemente una *terapia anticoagulante* mediante eparina calcica endovena oppure eparina a basso peso

molecolare sottocute al fine di prevenire propagazioni trombotiche ed eventuali ulteriori embolizzazioni. In considerazione delle condizioni cliniche generali del paziente è utile inoltre introdurre rapidamente, oltre a un'adeguata copertura antalgica, una terapia di supporto mediante ossigenoterapia e idratazione endovenosa per prevenire l'instaurarsi di insufficienza renale aggravata dalla somministrazione di mezzo di contrasto e dalla sindrome di rivascolarizzazione.

In genere la terapia fondamentale dell'ischemia acuta è la *rivascolarizzazione* mediante tecniche open o endovascolari a seconda dell'eziologia.

Il trattamento mediante *anticoagulanti orali* è indicato unicamente nei pazienti con ischemia acuta moderata (stadio I) o nei casi in cui le gravi comorbilità associate rendono inapplicabili ulteriori terapie chirurgiche.

*Terapie chirurgiche* in caso di ischemia acuta sono la tromboembolectomia con catetere di Fogarty, il bypass e la trombendarterectomia. La prima tecnica, utile nei casi di occlusione embolica o di trombosi di un pregresso bypass ([Fig. 70.12](#)), si avvale di un catetere costituito da un tubo in materiale plastico o silicone, con un palloncino gonfiabile posizionato in punta, anch'esso in silicone o lattice, che, superata l'ostruzione, viene gonfiato per rimuovere l'embolo. Per evitare recidive, tale procedura deve essere sempre completata da un'angiografia per identificare difetti postprocedurali.



**Fig. 70.12.** (a) Catetere di Fogarty; (b) trombectomia con catetere di Fogarty di bypass femoro-popliteo.

Il *bypass* è in genere indicato nei pazienti con estese lesioni aterosclerotiche (ischemia acuta su arterie patologiche) o nei casi in cui si assiste al fallimento della tromboembolectomia.

La *tromboendoarterectomia* (TEA) è indicata soprattutto in caso di occlusione *in situ* della biforcazione femorale.

La *trombolisi locoregionale* (mediante RT-PA e urokinasi), associata o meno ad angioplastica e stenting (Fig. 70.13), è il trattamento endovascolare principale dell'ischemia acuta. Questa metodica è indicata soprattutto nei casi di occlusione di vasi caratterizzati da estese lesioni aterosclerotiche. Altre indicazioni comuni

sono le trombosi degli aneurismi poplitei e le occlusioni trombotiche di bypass o stent (Fig. 70.14). Il vantaggio principale di questa tecnica è la capacità di dissolvere occlusioni anche nelle arterie di piccolo calibro, evitando traumatismi dell'endotelio. La complicanza più grave di questa metodica è l'emorragia, in particolare a livello cerebrale (incidenza dell'1-2%).

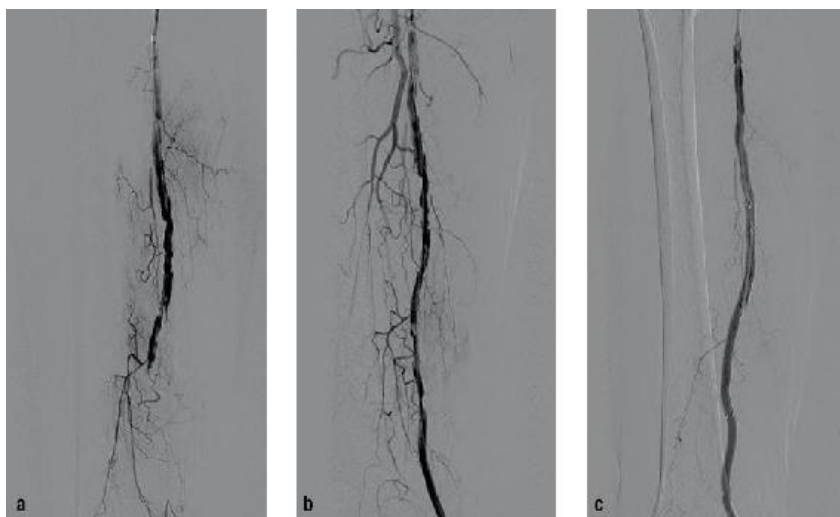


**Fig. 70.13.** Fibrinolisi di occlusione di arteria femorale superficiale. (a) Angiografia prefibrinolisi; (b) controllo postfibrinolisi; (c) controllo finale post-stenting.



**Fig. 70.14.** Trombolisi in corso di occlusione di bypass (a) pre- e (b) post-



trattamento.

Di più recente introduzione nella pratica clinica sono la *trombectomia meccanica percutanea* (Percutaneous Mechanical Thrombectomy, PMT), basata su forze idrodinamiche o rotazionali in grado di frammentare il coagulo, e la *tromboaspirazione percutanea* (Percutaneous Aspiration Thrombectomy, PAT). L'*angioplastica percutanea* e lo *stenting* sono invece indicati, oltre come completamento di altre tecniche di rivascularizzazione, nei casi di ischemia acuta post-traumatica in cui vengano evidenziate lesioni della parete arteriosa come flap o dissezioni (Fig. 70.15).

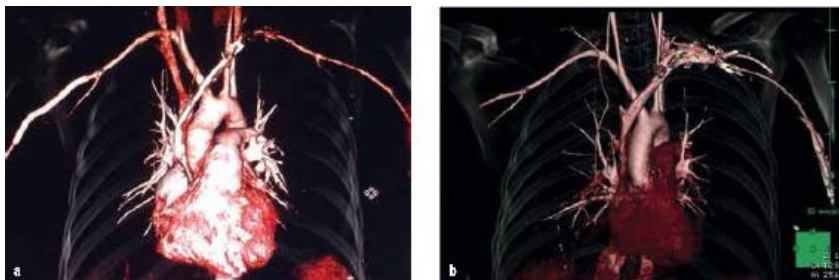


**Fig. 70.15.** Lesione traumatica dell'arteria ascellare destra pre- (a) e (b) post-trattamento.

Nei pazienti che giungono all'osservazione con ischemia di grado III (irreversibile), è doveroso prendere in considerazione la necessità di eseguire un'amputazione maggiore.

## Sindrome da rivascularizzazione

Si definisce "sindrome da rivascularizzazione" un complesso processo patologico che provoca alterazioni intra- ed extracellulari a livello muscolare, cerebrale, cardiaco e splanchnico in seguito alla rivascularizzazione di un tessuto ischemico.

Alla fine degli anni Cinquanta, Haimovici descrisse lo sviluppo di una sindrome composta da necrosi muscolare e insufficienza renale mioglobina-indotta in pazienti sottoposti a rivascularizzazione degli arti inferiori in seguito a un quadro di ischemia acuta. La correlazione ischemia-riperfusione sarà in seguito accertata e approfondita da Cerra negli anni Settanta.

La sindrome compartimentale è un'emergenza chirurgica: la mancata diagnosi tempestiva aumenta il rischio di morbidità a breve e lungo termine; al contrario, il riconoscimento e la corretta gestione ottimizzano le possibilità di un recupero completo.

## Fisiopatologia



Durante un periodo di ischemia, il danno tissutale è dovuto principalmente a uno stato di ipossia-anossia e stasi del microcircolo: ciò determina una riduzione della produzione di energia con conseguente alterazione dell'omeostasi cellulare. La base del danno tissutale durante l'ischemia dipende quindi dalla deplezione dell'ossigeno e dei substrati energetici con conseguente instaurazione di un metabolismo anaerobio. L'adenosina trifosfato (ATP) nel tessuto muscolare è mantenuta a livelli ottimali per circa tre ore; se l'ischemia si prolunga, si assiste a una progressiva diminuzione del livello di ATP, prodotto dalla metabolizzazione di glicogeno in lattato, sino all'inversione del rapporto tra produzione di ATP e richiesta metabolica. Il muscolo scheletrico può tollerare uno stato di ischemia insorta acutamente per più di 2 ore, anche se studi di microscopia elettronica hanno dimostrato un danno della membrana mitocondriale dopo soli 30 minuti. Lesioni irreversibili del tessuto muscolare giungono dopo 4-6 ore di ischemia, ma tali lesioni possono essere amplificate dal fenomeno della ri-perfusione. La catena di meccanismi che porta al danno tissutale da ri-perfusione è generata dalla reintroduzione della molecola di ossigeno e dalla successiva produzione di derivati ossidanti/perossido di idrogeno, superossido e radicale ossidrilico da substrati presenti come la xantina ossidasi (Fig. 70.16). L'assenza di scavenger endogeni per gli ioni idrossile prodotti da questa reazione determina un'alterazione della membrana causata dalla perossidazione dei lipidi. Ciò determina una perdita dell'integrità capillare con conseguente aumento della permeabilità, inoltre si può evidenziare la comparsa del *no reflow phenomenon*, dovuto al rigonfiamento dell'endotelio che, associato alla presenza di microtrombi, formatisi nel periodo ischemico, non permette un'adeguata ri-perfusione delle masse muscolari. La partecipazione leucocitaria è la fase finale del meccanismo patogenetico con amplificazione del danno del microcircolo: vengono infatti rilasciati radicali liberi dell'ossigeno, proteasi e citochine responsabili del risentimento sistemico. La sindrome da ri-perfusione ha quindi un coinvolgimento sistemico con le caratteristiche della risposta infiammatoria; i principali mediatori di questo evento sono la frazione attivata del complemento C3a e le citochine TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8. Il danno locale si manifesta con necrosi del tessuto muscolare e con conseguente aumento dei valori plasmatici di creatinfosfochinasi a 8-24 ore, di latticodeidrogenasi a 24-48 ore e di mioglobina a 12-24 ore dall'evento ischemico. La mioglobina ha un ruolo predominante nella disfunzione renale per la sua tendenza a precipitare nel tubulo renale determinando necrosi tubulare acuta, per tale motivo è un marker biologico valido nella prognosi dell'ischemia tissutale. Un valore di mioglobina urinaria superiore a 1.142 nmol/L ( $> 20$  mg/dL)

è predittivo di un danno renale acuto.

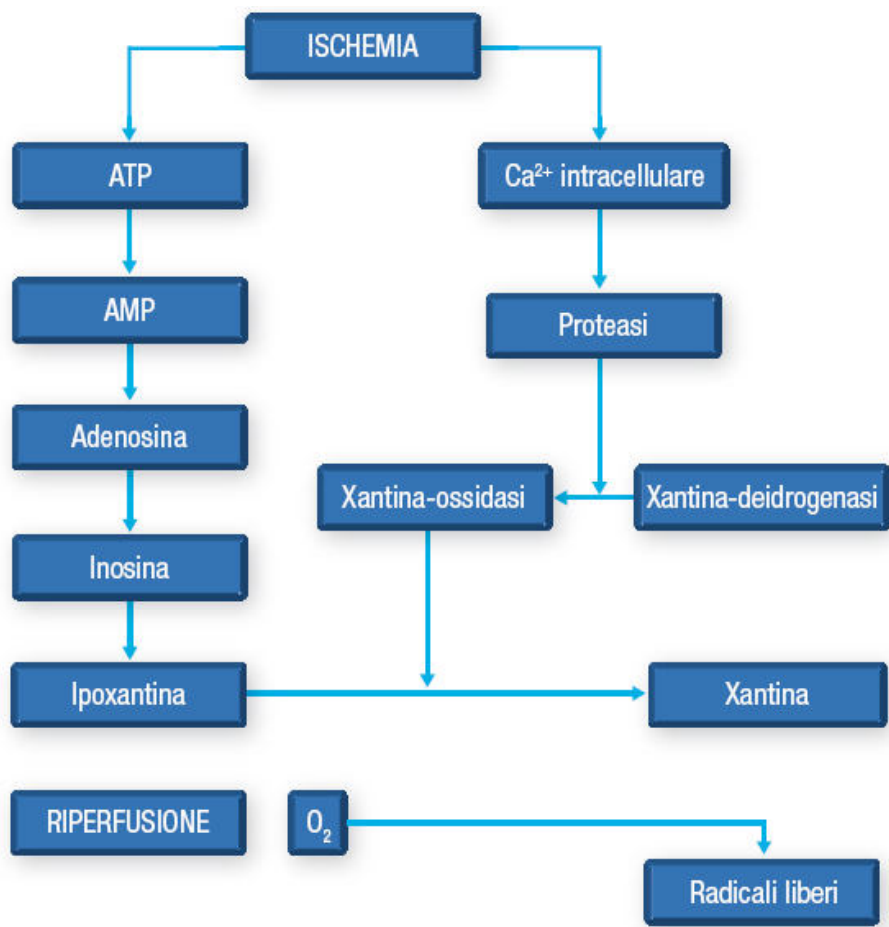


**Fig. 70.16.** Formazione dei radicali liberi nella rivascolarizzazione.

### Quadro clinico

Il dolore riferito dai pazienti può apparire sproporzionato rispetto al danno apparente e in genere non viene alleviato dall'immobilizzazione dell'arto né dalla riduzione delle fratture.

All'esame obiettivo si apprezza indurimento delle logge muscolari coinvolte con cute sovrastante tesa lucida e arrossata; all'esame neurologico si devono indagare eventuali lesioni sensoriali e motorie. La misurazione della pressione intracompartimentale non è necessaria per accertare la diagnosi e viene utilizzata nei casi dubbi. Caratteristicamente nella sindrome da rivascolarizzazione si riscontrano iperpotassiemia, acidosi metabolica e mioglobinuria. L'iperpotassiemia determina la depolarizzazione del potenziale di membrana e l'aumento dell'eccitabilità cellulare, questo può causare

turbe del ritmo sino all'arresto cardiaco. Il riassorbimento della mioglobina provoca un infarcimento tubulare aggravato dallo stato di acidosi metabolica che determina la comparsa di insufficienza renale oligo-anurica.

A livello polmonare si possono presentare quadri di microembolia, frequente nei casi più gravi è inoltre il reperto di cianosi e dispnea da sindrome da distress respiratorio acuto (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS). L'insufficienza respiratoria acuta si presenta in genere dalle 24 alle 72 ore dopo l'evento ischemico ed è spesso il primo segno della sindrome da disfunzione multiorgano (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS). Tale evento è poi seguito da alterazioni a livello epatico, renale, gastrointestinale e del sistema nervoso centrale. Nei quadri più gravi subentra, infatti, uno stato di sonnolenza, prostrazione e confusione mentale alternata a episodi di agitazione.

Allo stato attuale non esistono fattori predittivi che permettono di individuare i pazienti a rischio di sviluppare la sindrome da rivascolarizzazione, anche se la sua insorgenza è frequente nelle ischemie di lunga durata estese a entrambi gli arti. La mortalità della sindrome da rivascolarizzazione è tuttora piuttosto elevata (30%), determinata principalmente dalla gravità e dalla polidistrettualità delle manifestazioni di tale evento. L'entità della ripercussione metabolica in corso di ischemia acuta è un parametro utile per giudicare l'indicazione all'intervento di rivascolarizzazione di un arto. Da qui la prescrizione di non procedere a interventi terapeutici in condizioni di compromissione avanzata accompagnate da squilibri metabolici evidenti (Tab. 70.4).

**Tab. 70.4.** Parametri di Sarrazaine e Larcen.

**Rivascolarizzazione**

pH  $\approx$  7,2

K  $\approx$  6 mEq/L

CPK +++

LDH +++

## Terapia

L'idratazione rappresenta il cardine della terapia e, per tale motivo, deve essere iniziata il più precocemente possibile allo scopo di prevenire l'insufficienza renale acuta. L'idratazione endovena viene effettuata con soluzione salina o Ringer lattato. Si deve garantire una diuresi continua e abbondante utilizzando furosemide (monitorando la perdita urinaria di sodio, potassio, cloro e idrogeno) e dopamina, per migliorare la perfusione renale. La correzione dell'acidosi metabolica si ottiene con soluzioni alcalinizzate per via sistemica o locoregionale. Nei casi più gravi è utile eseguire il washout del sangue refluo, mediante

flebotomia, con circolazione extracorporea o plasmaferesi regionale. La dialisi è indicata nei casi di insufficienza renale con sovraccarico di volume (iatrogeno) refrattario alla terapia diuretica, severa iperkaliemia, grave acidosi metabolica, complicanze uremiche.

In caso di sindrome compartimentale è indicato l'intervento di *fasciotomia* (Fig. 70.17).



**Fig. 70.17.** (a) Fasciotomia a livello di gamba in esiti di ischemia acuta; (b) medicazione della stessa con sostituto dermico.

I criteri clinici per l'esecuzione delle fasciotomie includono un compartimento gonfio teso, dolorante con il movimento passivo di gruppi muscolari che attraversano tale comparto, comparsa di deficit neurologici.

Qualsiasi sintomatologia neurologica riferibile a un compartimento teso è infatti un'indicazione assoluta alla fasciotomia in urgenza. Sebbene l'indicazione all'intervento sia soprattutto clinica, la misurazione della pressione sotto fasciale è utile nei casi dubbi.

L'intervento di *amputazione* è riservato ai pazienti in cui la sindrome da rivascolarizzazione non sia altrimenti controllabile.

### Lettere suggerite

Modrall JG. Acute ischemia. In: Rutherford's Vascular Surgery, section 27, 8<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier; 2014.

Norgren L et al. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). J Vasc Surg 2007;45(1):s5-s67.

Peinetti F et al. Ischemia acuta degli arti. In: Chirurgia vascolare (a cura della Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare). Torino: Minerva Medica; 2012.

# Capitolo 71

## Patologia venosa

M. Domanin, L. Gabrielli

I quadri patologici acuti e cronici in flebologia sono inquadrabili nei termini di malattia venosa cronica (MVC) e di tromboembolismo venoso (TEV). Definizioni, come per esempio varici essenziali o tromboflebite, molto utilizzate nel passato devono essere oramai considerate superate.

### Malattia venosa cronica

Le varici degli arti inferiori costituiscono una delle manifestazioni cliniche più frequenti dell'uomo. Sono dilatazioni venose permanenti ad andamento tortuoso, con valvole incontinenti e lesioni degenerative della parete. Nel 1994 è stata creata la classificazione CEAP della MVC, i cui fondamenti comprendono la descrizione di: clinica (C), eziologia (E), sede anatomica (A) e fisiopatologia (P) ([Tab. 71.1](#)).

**Tab. 71.1.** Classificazione CEAP della malattia venosa cronica.

#### **C = clinica**

- C0 = assenza di segni clinici visibili o palpabili di malattia
- C1 = presenza di teleangectasie o vene reticolari
- C2 = presenza di vene varicose
- C3 = presenza di edema
- C4 = turbe trofiche cutanee di origine venosa
  - 4a = pigmentazioni, eczema
  - 4b = lipodermatosclerosi e atrofia bianca
- C5 = C4 + ulcere cicatrizzate
- C6 = C4 + ulcere aperte
- a = asintomatica

- S = sintomatica

### **E = eziologia**

- Ec = congenita (dalla nascita)
- Ep = primitiva (da causa non identificabile)
- Es = secondaria (post-trombotica, post-traumatica, altre)
- En = causa non identificata

### **A = anatomia**

- As = superficiale
- Ad = profonda
- Ap = perforanti
- An = sede non identificata

### **P = fisiopatologia**

- Pr = da reflusso
- Po = da ostruzione
- Pr,o = reflusso più ostruzione
- Pn = assenza di cause fisiopatologiche identificate

## **Epidemiologia**

Si stima che oltre il 50% della popolazione occidentale sia affetto in qualche grado da patologia venosa ma solo il 15% circa accusa disturbi sicuramente secondari a stasi venosa; nella donna la maggiore prevalenza è correlata a motivazioni di tipo estetico. Il costo sociale della MVC è sensibile, sia per le spese sanitarie sia per la perdita di produttività, soprattutto negli stadi CEAP avanzati.

## **Diagnosi clinica e strumentale**

Nella MVC è possibile, già solo con l'anamnesi e l'esame obiettivo, diagnosticare la presenza e il grado di patologia. Elementi anamnestici fondamentali sono la familiarità, il numero di gravidanze, la postura e le condizioni di lavoro, i pregressi traumatismi e l'insorgenza di complicanze. I sintomi riferiti dai pazienti consistono in senso di peso, calore, bruciore e prurito, dolore, parestesie, crampi notturni.

In ortostatismo si esaminano le ectasie venose nei territori safenici e nelle sedi extrasafeniche; si ricercano eventuali disturbi del trofismo cutaneo (pigmentazioni, dermoipodermi e ulcerazioni). La palpazione con manovra di Valsalva può dare informazioni sull'esistenza di reflussi lunghi o di vene perforanti. A completamento dell'esame possono essere eseguite le prove semeiologiche di Trendelenburg e di Perthes, per confermare nel primo caso la dipendenza delle varici da un'incompetenza valvolare e nel secondo caso per confermare la pervietà del circolo venoso profondo (Fig. 71.1).

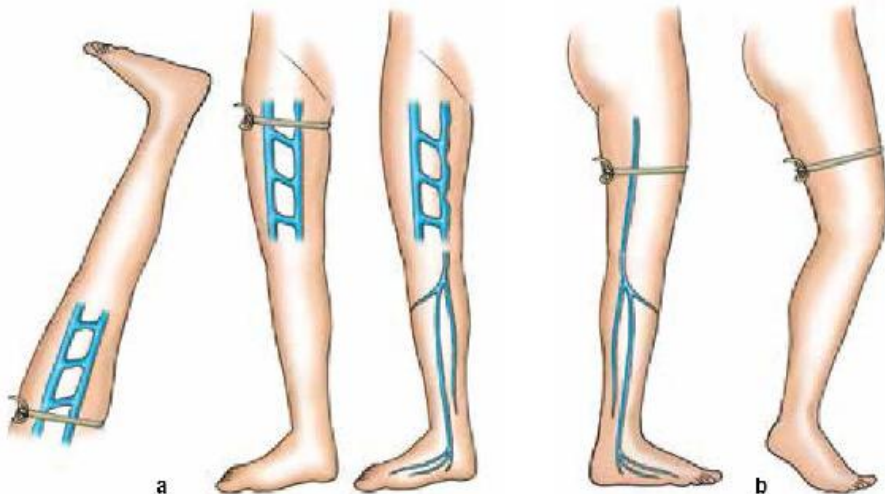


**Fig. 71.1.** Manovre semeiologiche per lo studio delle vene varicose. (a) Visualizzazione della manovra di Trendelenburg; (b) manovra di Perthes.

Oggi l'eco-color-Doppler (ECD) permette un inquadramento dei differenti aspetti clinici e pattern emodinamici e quindi una diagnosi più precisa, con proposte terapeutiche personalizzate. L'ECD valuta pervietà e continenza valvolare del circolo venoso profondo e superficiale oltre a quantificare gravità e sede del reflusso.

## Prevenzione e terapia

La terapia medica della MVC si basa sul rispetto di regole igienico-profilattiche correlate allo stile di vita e sulla correzione di anomalie funzionali con metodi fisici; si avvale inoltre della terapia farmacologica e della compressione elastica.

### **Stili di vita**

Stili di vita corretti riducono i fattori di rischio nei confronti della MVC oltre che di molte altre malattie. Una corretta alimentazione, l'incremento dell'attività fisica, il controllo del peso corporeo e l'evitare l'ortostatismo prolungato sono le basi della profilassi. Risultano utili anche l'idroterapia, la massoterapia veno-linfatica, oltre che programmi di esercizio fisico.

### **Terapia farmacologica**

I farmaci flebotropi sono somministrati in tutti gli stadi della MVC per ridurre i sintomi, con diversi gradi di beneficio. Anche nei pazienti con ulcere venose, alcuni bioflavonoidi hanno dimostrato di contribuire a ridurre il tempo di guarigione e aumentare il numero di ulcere guarite. Allo stesso scopo vengono usati i glucosaminoglicani negli stadi più avanzati. L'utilizzo di preparazioni per via topica in forma di creme o gel ha un significato esclusivamente palliativo.

### **Terapia elastocompressiva**

La terapia elastocompressiva è fondamentale nel trattamento della MVC in tutte le classi CEAP. Gli effetti della compressione, oltre a ridurre l'edema, si esercitano con la riduzione della dilatazione venosa e conseguentemente sull'emodinamica, sulla pressione idrostatica dei vasi superficiali e profondi, sul microcircolo, sulla coagulazione e sulla fibrinolisi.

Per lo scopo si indossano bende o calze elastiche nelle varie conformazioni e taglie prescritte in base alle esigenze terapeutiche, con preferenza delle prime per il trattamento nelle acuzie e delle seconde per le forme croniche. Le calze possono essere divise in due categorie: preventive e curative. Le prime, esteticamente più gradevoli, sono classificate sulla base del grado di densità di tessuto ("denari" corrispondenti al peso in grammi di 9000 metri di filato). Le calze terapeutiche si dividono in quattro classi di compressione a seconda dei mmHg presenti alla caviglia ([Tab. 71.2](#)).

**Tab. 71.2.** Compressione delle calze elastiche.

### **Calze preventive (denari)**

**0** 0 denari

**1** 1 denari

**2** 2 denari

### **Calze curative (classe di compressione)**

**0** 0 denari

**1** 1 denari

**2** 2 denari

**3** 3 denari

**4** 4 denari

SPT: sindrome post-trombotica; TVP: trombosi venosa profonda.

## **Terapia chirurgica ed endovascolare**

Obiettivi della chirurgia delle varici sono: (1) l'eliminazione delle varici; (2) la correzione dell'emodinamica; (3) la soddisfazione del paziente; (4) il miglioramento estetico; (5) la riduzione delle complicanze e delle recidive; (6) il miglioramento della clinica in riferimento alla classificazione CEAP; (7) la riduzione dei costi diretti (SSN) e indiretti (privati). La chirurgia delle varici negli ultimi 20 anni ha subito grandi mutamenti derivanti da emergenti innovazioni biotecnologiche diagnostiche e terapeutiche.

### **Stripping safenico**

Lo stripping safenico è stato per lungo tempo la tecnica standard per la chirurgia delle varici. Attraverso una breve incisione cutanea nella piega inguinale si reperta la vena grande safena, procedendo con la sezione di tutte le collaterali afferenti, per evitare recidive che, in questo intervento, si presentano in una percentuale variabile nel 20-41% delle casistiche.

Si procede con la legatura e la sezione della crosse safeno-femorale. Si sonda la grande safena con lo stripper che viene fatto fuoriuscire mediante una controincisione a livello della gamba. Legata a esso la vena, lo si estrae dalla controincisione favorendo un'invaginazione della safena ([Fig. 71.2](#)); lo stripping per invaginazione si può eseguire sia per la grande sia per la piccola safena. Nel primo caso, lo stripping può essere lungo (dalla crosse safeno-femorale al malleolo mediale), medio (fino al terzo medio di gamba), corto (fino al terzo inferiore di coscia). Lo stripping lungo dovrebbe essere possibilmente limitato ai casi veramente necessari, per i frequenti danni da traumatismo del nervo safeno. I



collaterali varicosi vengono asportati con piccole incisioni (flebectomie secondo Muller). Anche lo stripping della piccola safena è limitato a pochi selezionati casi preferendosi la sola crossectomia. Nel postoperatorio, l'arto operato viene bendato dall'avampiede alla radice di coscia, con una benda elastica allo scopo di ridurre l'ematoma.

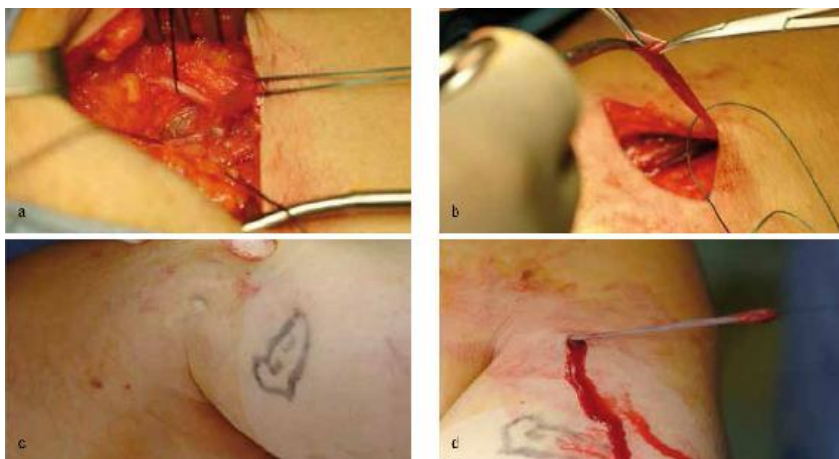


**Fig. 71.2.** Stripping safenico per invaginazione. (a) Preparazione della crosse safeno-femorale; (b) sua sezione e inserimento dello stripper; (c) individuazione dello stripper a livello sottogenicolare; (d) estrazione della vena grande safena per invaginazione.

### ***Tecniche ablative endovascolari***

Sono tecniche mininvasive di recente introduzione nella pratica chirurgica. Sotto controllo e guida ecografica, si inserisce dalla gamba una sottile catetere all'interno della vena e, nel caso del laser, in esso la fibra specifica, fino alla crosse safeno-femorale. Si procede con l'anestesia per tumescenza ecoguidata. Il catetere inserito nella vena viene collegato a un apparecchio generatore di energia laser o di radiofrequenza. L'energia crea calore sulla punta provocando un'ablazione termica con distruzione irreversibile della vena, teoricamente evitando traumatismi dei tessuti e riducendo i possibili danni nervosi periferici. Come nello stripping, l'intervento termina con il bendaggio bielastico dell'arto oppure con l'impiego di una calza elastica. Il paziente è in grado di deambulare già dopo 20-30 minuti ritornando alle proprie attività. Le tecniche endovascolari stanno dimostrando nell'ultimo decennio risultati significativamente favorevoli rispetto allo stripping.

### ***Chirurgia conservativa non ablativa delle safene (CHIVA)***

L'intervento, noto come CHIVA (Cure Conservatrice et Hemodynamique de l'Insuffisance Veineuse en Ambulatoire), si propone di ottenere la conservazione funzionale del capitale venoso superficiale curando contemporaneamente la scomparsa di varici e il trattamento della MVC. La cura consiste in una serie di legature, mirate dopo mappatura ECD, del sistema venoso superficiale onde creare una frammentazione della colonna idrostatica per realizzare un drenaggio centripeto del sangue venoso degli arti inferiori. Si creano così dei circoli di rientro che convogliano il sangue dalla superficie verso il circolo profondo.

## **Scleroterapia**

La scleroterapia consiste nell'obliterazione chimica delle varici. Viene iniettata una sostanza che lede l'endotelio provocando lo spasmo della vena, la trombosi e una reazione infiammatoria, con l'obiettivo di ottenere una fibrosi della vena. L'obliterazione iniziale delle vene si ottiene in oltre l'80% dei casi, ma nel tempo una parte tende a ricanalizzarsi (Tab. 71.3).

**Tab. 71.3.** Indicazioni alla scleroterapia.

- Teleangectasie
- Varici di piccolo diametro (1-3 mm)
- Vene residue postchirurgia
- Varici recidivanti dopo intervento chirurgico
- Terapia d'urgenza dell'emorragia da rottura di varice (varicorragia)
- Vene perforanti di diametro < 4 mm

L'iniezione di sostanze sclerosanti sotto forma di schiuma (mousse), eseguita sotto controllo ecografico, ha recentemente dimostrato la sua efficacia anche per gli assi safenici. Controindicazioni sono l'allergia al mezzo sclerosante, malattie sistemiche gravi scompensate, trombosi venosa profonda recente o ischemia critica dell'arto inferiore.

## **Tromboembolismo venoso**

Il TEV comprendente la trombosi venosa profonda (TVP), cioè l'ostruzione completa o parziale di una o più vene del circolo venoso profondo degli arti e/o della regione addomino-pelvica, e l'embolia polmonare (EP), cioè la possibile frammentazione del trombo con embolizzazione nelle arterie polmonari. Le due manifestazioni si presentano in sequenza temporale, cioè la TVP genera l'EP, anche se clinicamente sono spesso dissociate, ovvero la TVP può decorrere senza EP e l'EP può insorgere senza evidenza di TVP.

### **Epidemiologia**

L'incidenza della TVP è stimata in 1,43-2,3/1000 per anno nella popolazione generale e varia con l'età con progressivo aumento fino a 10/1000 nei pazienti > 75 anni. Dopo la cardiopatia ischemica e l'ictus cerebrale ischemico, il TEV è la patologia cardiovascolare più frequente ed è stimata come la terza causa di morte nella popolazione generale ma la prima nei pazienti ospedalizzati. Il TEV è inoltre in costante aumento per diversi motivi, fra i quali l'allungamento della vita media, l'incremento della chirurgia geriatrica e delle patologie traumatiche.

### **Eziopatogenesi**

La TVP è causata dall'attivazione patologica della cascata coagulativa nel sistema circolatorio venoso, favorita classicamente da uno squilibrio nella cosiddetta *triade di Virchow*, costituita dalla stasi venosa, da lesioni dell'endotelio venoso e da patologie della coagulazione (trombofilia). Possono verificarsi anche occasionalmente TEV a partire da trombosi venose superficiali (TVS) sviluppatesi nelle regioni delle crosse safeno-femorali o -poplitee. Condizioni associate favorevoli al rischio di TEV sono l'allettamento prolungato, la patologia neoplastica, l'obesità, i traumi recenti degli arti, i trattamenti estroprogestinici, la gravidanza e il puerperio.

## Quadro clinico e diagnosi

L'esordio clinico della TVP è spesso subdolo e rende di frequente difficile la diagnosi precoce. Infatti il decorso può essere asintomatico nel 70-80% dei casi. Il 50% dei pazienti con TVP prossimale ha un'EP asintomatica. La TVP va sospettata in caso di dolore e/o edema degli arti, generalmente monolaterali (80% dei casi a un arto inferiore). Ulteriori manifestazioni cliniche di una TVP delle vene femoro-iliache sono la sensazione di pesantezza accompagnata da febbre e da aumento della frequenza cardiaca. In caso di TVP cavale le manifestazioni sono bilaterali. In caso di TVP distale, alla gamba, si osserverà anche la cianosi dell'arto interessato, l'indolenzimento e il turgore della muscolatura (segno di Bauer) o delle vene della parte interna delle gambe (segno di Pratt) e l'evocazione di dolore alla percussione con il dito della tibia (segno di Lisker). È però elevato il numero di falsi positivi e di falsi negativi alla sola valutazione clinica. Per la diagnosi è indicato l'utilizzo di un questionario con punteggio (score) prima di eseguire test strumentali o di laboratorio. Il più utilizzato e validato è il questionario di Wells ([Tab. 71.4](#)) che però risulta di scarsa attendibilità per i pazienti ricoverati.

**Tab. 71.4.** Score di Wells per sospetta trombosi venosa profonda (TVP).

### Punti

- Neoplasie maligne in atto
- Paresi, paralisi o recente immobilizzazione
- Allettamento da 3 o più giorni e/o chirurgico
- Dolorabilità lungo il decorso delle vene
- Edema nell'intero arto
- Aumento di circonferenza
- Edema con impronta nell'arto sintomatico
- Reticolo venoso superficiale dilatato (non compressibile)
- Pregressa documentata TVP
- Diagnosi alternativa altrettanto probabile
- TVP non probabile**

In caso di TVP non probabile (score < 2) è opportuno dosare il *D-dimero* che, se nei limiti di normalità, esclude la presenza di una TVP; in caso invece di D-dimero elevato è indicato eseguire sulle vene la compressione con la sonda ultrasonografica (CUS) oppure l'ECD venoso. In caso di TVP probabile (score ≥ 2), è opportuno eseguire la CUS o l'ECD; se non immediatamente disponibile, nell'attesa della sua esecuzione, si somministra una dose terapeutica di eparina a basso peso molecolare in assenza di controindicazioni alla stessa (Fig. 71.3).

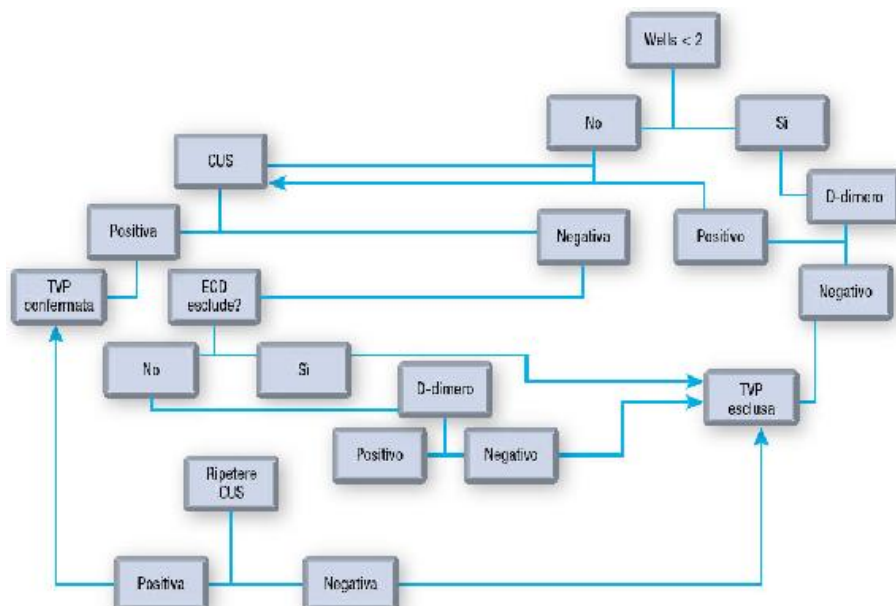


**Fig. 71.3.** Percorso diagnostico per la TVP. CUS: Compression UltraSonography; ECD: eco-color-Doppler; TVP: trombosi venosa profonda.

## Profilassi e terapia

Per ridurre il rischio di insorgenza del TEV, in tutte le condizioni di rischio, particolarmente elevato nei pazienti chirurgici o traumatologici sottoposti a prolungati allettamenti, risulta fondamentale l'adozione di una prevenzione antitrombotica con anticoagulanti (eparina a basso peso molecolare) a dosaggio profilattico associati alla contenzione elastica e alla compressione pneumatica intermittente.

In caso invece di diagnosi di TVP, gli obiettivi della terapia sono la riduzione del rischio di morte per EP, la prevenzione delle recidive precoci e delle sequele tardive denominate *sindrome post-trombotica* (SPT). Il trattamento consiste nella somministrazione di anticoagulanti a dosaggio terapeutico, embricabili dopo 4-5 giorni con la terapia anticoagulante orale (TAO) a base di antagonisti della vitamina K (con dosaggio dell'INR che deve essere compreso tra 2,5 e 3,5) o con l'inibitore orale diretto del fattore Xa rivaroxaban. La contenzione elastica con

calze da 30-40 mmHg usata precocemente riduce la sintomatologia della fase acuta e dimezza la comparsa di sindrome post-trombotica (SPT).

La gestione della TVP è generalmente domiciliare mentre il ricovero ospedaliero è consigliato solo in caso di TVP massiva coinvolgente i distretti iliaco-cavali o con EP conclamata.

La ricanalizzazione del trombo mediante trattamento trombolitico farmacologico (Tab. 71.5) oppure meccanico è raccomandata in caso di *phlegmasia cerulea dolens* con gangrena venosa incipiente presente da meno di 2 settimane o di TVP iliaco-femorale se la sintomatologia è presente da meno di 2 settimane, in pazienti giovani con lunga aspettativa di vita e in assenza di controindicazioni assolute al trattamento fibrinolitico.

**Tab. 71.5. Terapia fibrinolitica: farmaci.**

### **Indicazioni e modalità d'uso**

**Alteplasi (tPA)** produzione

Dose: 4400 U/kg in 20 minuti seguita da 4400 U/kg/ora, o a dosi dimezzate in associazione con l'eparina, o a dosi ancora più basse nel trattamento locoregionale

**Attivatore tissutale del plasminogeno**

Azione litica elettiva sul trombo formato, ma alle dosi terapeutiche comporta alterazioni dell'emostasi e complicanze emorragiche al pari degli altri trombolitici. In Italia l'impiego di rt-PA è autorizzato nel trattamento dell'infarto miocardico acuto e della TVP con sospetto clinico di embolia polmonare, non della TVP

TVP: trombosi venosa profonda.

Il filtro cavale trova invece indicazione nei pazienti con TVP prossimale degli arti inferiori o iliaco-cavale, a condizione di un'attenta valutazione sia delle corrette indicazioni sia delle controindicazioni assolute o relative (Tab. 71.6). La trombectomia chirurgica è una tecnica da considerarsi invece oramai desueta eccetto nel raro caso di *phlegmasia cerulea dolens*.

**Tab. 71.6. Indicazioni e controindicazioni all'impianto di filtro cavale.**

### **Indicazioni**

Controindicazioni assolute alla terapia anticoagulante

- Sanguinamento attivo clinicamente rilevante durante o subito prima di iniziare una terapia anticoagulante
- Progressione della TVP/comparsa o recidiva di EP nonostante una terapia anticoagulante ben condotta
- Elevatissimo rischio di sanguinamento

### **Controindicazioni**

Assolute

- Mancanza di vie di accesso alla VCI
- Non adeguato sito di impianto nella VCI per la presenza di trombosi estese
- Accertata dilatazione della vena cava che supera i 40 mm di diametro

Relative

- Coagulopatie severe
- Emboli settici
- Riscontro di emocolture positive

EP: embolia polmonare; TVP: trombosi venosa profonda; VCI: vena cava inferiore.

Dopo la prima diagnosi, la terapia deve essere protratta per almeno 3-6 mesi, dopo recidiva per almeno un anno e, in caso di ulteriori eventi, per tutta la vita. Devono essere comunque indagate tutte le possibili comorbidità favorevoli la TEV quali neoplasie occulte o condizioni di trombofilia (lupus anticoagulant, deficit di proteina S o C, omozigosi per Leiden V o mutazioni del gene della protrombina ecc.).

## **Sindrome post-trombotica (SPT)**

La SPT comprende i danni trofici che vengono a verificarsi, anche a distanza di molti anni, da un episodio di TVP.

### **Fisiopatologia e storia naturale**

Dopo la TVP, il trombo subisce un processo di ricanalizzazione ma con distruzione dell'apparato valvolare con la conseguente creazione di un reflusso permanente in ortostatismo. Nella maggior parte dei casi, l'ipertensione venosa si correla al deficit della pompa muscolare del polpaccio e/o all'incontinenza delle vene perforanti (VP). La gravità della MVC varia in relazione al coinvolgimento del circolo venoso superficiale, profondo (primario o da SPT) o misto. In altri casi, la causa dell'ipertensione venosa è invece riconducibile alla cronicizzazione dell'ostruzione venosa.

### **Diagnosi clinica e strumentale**

La clinica è caratterizzata da edema dell'arto, discromie, discheratosi ed eczema fino alla comparsa di ulcere da stasi. L'ECD risulta essere l'indagine più affidabile: un reflusso nelle vene profonde della durata superiore a 0,5 secondi è indicativo di un danno valvolare; le VP con reflusso e di calibro > 4 mm hanno indicazione terapeutica.

### **Terapia**

L'indicazione alla terapia chirurgica è elettiva in pazienti con VP incontinenti di gamba e CEAP C5-C6. L'insufficienza valvolare isolata delle maggiori VP (di Dodd, di Boyd o di Cockett) richiede la legatura, in associazione alla bonifica delle varici. Le VP incontinenti vengono sottoposte a scleroterapia oppure a legatura-sezione sottofasciale per minincisioni oppure endoscopica (Subfascial Endoscopic Perforator Surgery, SEPS). Più complessa è l'indicazione nei casi di SPT con presenza da ostruzione o da ricanalizzazione parziale, dove le VP devono essere valutate per la loro funzione di circolo vicariante.

Interventi maggiori sul sistema venoso profondo per reintegrare la funzione valvolare o superare un'ostruzione come trasposizioni, trapianti e plastiche valvolari oppure bypass venosi vengono raramente eseguiti.

## **Letture suggerite**

- Agus GB, Arpaia G, Domanin M. Patologia venosa. In: Setacci C (a cura della Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare SICVE). Chirurgia vascolare. II ed. Torino: Minerva Medica; 2012; pp. 449-492.
- Bergan JJ, Schmid-Schönbein GN, Coleridge Smith P et al. Chronic venous disease. N Engl J Med 2006;355:488-98.
- Bonadeo P, Camilli S, Di Mitri R et al. Linee guida flebolinfologiche SICVE-CIF 2009 ([www.sicve.it](http://www.sicve.it)).
- Brandjes DPM, Büller HR, Heijboer M et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal vein thrombosis. Lancet 1997;349:759-62.
- Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. Circulation 2005;111:2398-409.
- Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ et al; american venous forum international ad hoc committee for revision of the CEAP Classification. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. J Vasc Surg 2004;40:1248-52.
- Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. J Vasc Surg 2011;53:2S-48S.
- Kilroy DA1, Ireland S, Reid P et al. Emergency department investigation of deep vein thrombosis. Emerg Med J 2003;20:29-32.
- Padberg FT, Johnston MV, Sisto AS. Structured exercise improves calf muscle pump function in chronic venous insufficiency: a randomized trial. J Vasc Surg 2004;39:79-87.
- Pesavento R, Villalta S, Prandoni P. The postthrombotic syndrome. Intern Emerg Med 2010;5(3):185-92.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med 2003;349:1227-35.

# Malformazioni congenite

G. Vercellio, A. Basiricò

Le malformazioni vascolari sono considerate patologie interdisciplinari collocabili ai confini di varie discipline mediche e chirurgiche.

I pazienti affetti da malformazioni vascolari vengono di fatto indirizzati indifferentemente ai chirurghi vascolari, ai dermatologi, ai chirurghi plastici, ovvero ad altri specialisti in base al segmento corporeo interessato. Non di rado sono i radiologi interventisti a prendersi carico di queste patologie congenite per le opzioni terapeutiche adottabili in alcune circostanze per certe tipologie di difetti vascolari (procedure di *embolizzazione* e/o di *scleroembolizzazione*).

I difetti vascolari congeniti (malformazioni/anomalie vascolari, impropriamente *angiomi*) sono considerati patologie rare, pur in assenza di dati statistici a cui fare riferimento.

Sono caratterizzati da un'estrema *variabilità* quanto ad aspetti clinici, emodinamici, istologici e localizzazione. Possono interessare qualunque segmento corporeo ed essere singole, multiple o disseminate.

In alcuni casi si riscontra l'associazione del difetto vascolare con anomalie non vascolari, configurando così quadri malformativi complessi identificabili come sindromi.

Se pure in rari casi sia riconosciuta una trasmissione ereditaria, generalmente le malformazioni vascolari si manifestano in forma sporadica per *mutazione somatica*.

Trattasi di patologie *congenite*, quindi teoricamente presenti alla nascita, pur se certi difetti vascolari si evidenziano clinicamente solo nell'adolescente o nel giovane adulto. Le possibilità evolutive e l'impatto clinico delle malformazioni vascolari sono improntati a una



grande variabilità: in molti casi le ricadute estetiche per *dimorfismi* di vario grado sono l'elemento preminente, in altri il quadro clinico è contrassegnato da deficit funzionali, complicanze ischemiche, tromboemboliche, emorragiche e cardiache.

## Tumori vascolari

Una prima semplice classificazione dei difetti vascolari congeniti li distingue in due principali categorie: *tumori vascolari* e *malformazioni vascolari propriamente dette*.

Nei primi sono compresi i cosiddetti *emangiomi infantili*, i più comuni tumori dell'infanzia. Ci limiteremo a un breve cenno su questi difetti neonatali in quanto la chirurgia da alcuni anni ha assunto un ruolo del tutto marginale, considerata la tendenza a un'involuzione spontanea da un lato e l'efficacia dall'altro della terapia medica con *propanololo* (che di recente ha soppiantato il tradizionale trattamento con corticosteroidi *per os* o infiltrazione locale).

Ricordiamo come molto meno frequenti dei comuni *emangiomi infantili* sono i cosiddetti *emangiomi congeniti* (già evidenti alla nascita o individuabili durante la vita fetale), distinguibili in *RICH* e in *NICH*, rapidamente involutivi i primi (Rapidly Involuting Congenital Hemangioma, RICH), a lento o assente riassorbimento i secondi (Non Involuting Congenital Hemangioma, NICH).

Più rari ancora sono certi devastanti emangiomi infantili con localizzazioni *segmentarie* particolari (lungo l'area della mandibola o nelle regioni temporali) associati ad anomalie vascolari cerebrali, oculari, cardiache e sternali (si configurano nella *sindrome PHACES*: acronimo inglese di anomalia della fossa cranica posteriore, emangioma, anomalia vascolare, cardiaca, oculare e sternale).

Nella [Tabella 72.1](#) sono elencate le varie tipologie di emangiomi e di altri tumori vascolari.

**Tab. 72.1.** Classificazione delle anomalie vascolari (Melbourne, 2014).\*

### Tumori vascolari

#### *Benigni*

- Emangiomi infantili (varianti NICH, RICH)
- Altri (*tufted angioma*, *spindle cell emangioma*)
- Granuloma piogenico

#### *Localmente invasivi*

- Emangioendotelioma kaposiforme ecc.

#### *Maligni*

- Angiosarcoma ecc.

*Associati a malformazioni vascolari e altre anomalie*

## ■ PHACES

### Malformazioni vascolari

#### *Semplici*

- A basso flusso
  - Capillari (MC)
  - Linfatiche (ML)
  - Venose (MV)
- Ad alto flusso
  - Malformazioni AV (MAV)
  - Fistole AV (FAV)

#### *Combinate*

- MC-ML, MV-MC-ML ecc.

#### *Di singoli vasi (troncolari)*

- atresie, vasi soprannumerari, embrionari, atresia valvolari, anomalie di decorso ecc. (per es. vena marginale, arteria glutea persistente)

#### *Associate ad altre anomalie (anche non vascolari): malformazioni complesse e sindromiche*

- Sindrome di Klippel-Trenaunay, Parkes-Weber
- Sindrome CLOVES, s. di Sturge-Weber, s. di Bean
- Sindrome di Rendu-Osler-Weber

Da: ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies, modificata).

## Malformazioni vascolari

### Classificazione

La classificazione delle malformazioni vascolari formulata 20 anni fa (Roma 1996) teneva conto sia di criteri emodinamici (distinguendole in malformazioni a *basso flusso* o ad *alto flusso*), sia di criteri istologici (*capillari*, *venose*, *linfatiche*, *combinare*). Una precedente classificazione (Amburgo 1886) si basava invece e soprattutto sul carattere più o meno infiltrativo delle malformazioni vascolari, distinguendole in forme *extratroncolari* e in forme *troncolari*, queste ultime comprendenti i difetti di sviluppo embrionario più tardivo, riguardanti anomalie di singoli vasi (atresie, ectasie congenite, vasi embrionari, anomalie di decorso ecc.) (Fig. 72.1a).

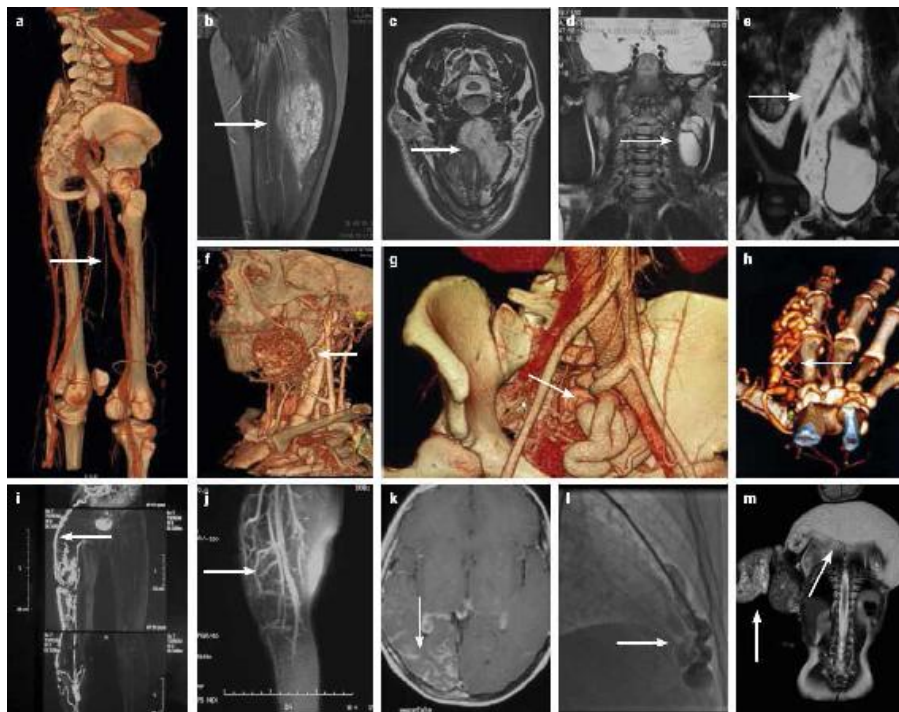


**Fig. 72.1.** Esempi di imaging di malformazioni vascolari. (a) Angio-TC di malformazione venosa tronculare (vena sciatica persistente). (b) RM di malformazione venosa intramuscolare (m. retto femorale). (c) RM di malformazione venosa emilingua. (d) RM di malformazione linfatica laterocervicale (linfangioma macrocistico). (e) RM di malformazione linfatica retroperitoneale microcistica. (f) Angio-TC di malformazione artero-venosa alla guancia. (g) Angio-TC di malformazione artero-venosa pelvica. (h) Angio-TC di malformazione artero-venosa del secondo dito della mano. (i) Angio-RM di malformazione tronculare (vena marginale) in sindrome di Klippel-Trenaunay. (j) AngioRM in sindrome di Parkes-Weber (microshunt artero-venosi diffusi). (k) RM in sindrome di Sturge-Weber (lesioni capillaro-venose leptomeningee). (l) Angiografia dell'arteria bronchiale (fistola artero-venosa in sindrome di Osler-Weber-Rendu). (m) RM in sindrome CLOVES (lipomi giganti al dorso + linfangioma ascellare).

L'attuale classificazione proposta recentemente da ISSVA (*International Society for the Study of Vascular Anomalies*) integra i criteri adottati nelle due precedenti classificazioni (Melbourne 2014) ([Tab. 72.1](#)).

### Malformazioni capillari

Le *malformazioni capillari* (MC), spesso ancora chiamate impropriamente *angiomi piani*, sono le più comuni fra le malformazioni vascolari. Se non sono associate ad altre anomalie (*anomalie combinate, complesse e sindromiche*) rivestono unicamente una rilevanza estetica e non hanno pertanto implicazioni chirurgiche. Si presentano come macchie purpuree, senza alcuno spessore, dai

contorni omogenei oppure frastagliati (a “carta geografica”), si schiariscono alla digitopressione, non si ulcerano, tendono a scurirsi con l’età assumendo sfumature violacee. In rari casi, specialmente quelle localizzate al volto, vanno incontro dopo i 40 anni a rigonfiamento (*evoluzione tuberosa*), con conseguenze particolarmente deturpanti. Rientrano nel gruppo delle malformazioni capillari anche gli *angiocheratomi* (malformazioni capillaro-linfatiche con ipercheratosi spesso sede di sanguinamento).

Il trattamento delle malformazioni capillari a maggiore impatto estetico (quelle del volto) si fonda sulla *fortotermolisi selettiva* mediante *laser PDL* (Pulsed Dye Laser). Tale trattamento, che richiede sedute plurime intervallate, è più efficace se iniziato precocemente nella prima infanzia (anche per minimizzare le ricadute psicologiche del difetto vascolare, specie se localizzato al volto).

## Malformazioni venose

Anche le *malformazioni venose* (MV) sono piuttosto comuni. Riconoscibili alla nascita, si caratterizzano come tumefazioni che di solito invadono la cute e il sottocute con il loro colorito bluastro (non sono altrettanto riconoscibili se coinvolgono i muscoli o altre strutture profonde). Tali tumefazioni si svuotano con la compressione o la sopraelevazione della parte interessata. Negli arti assumono spesso aspetti che ricordano le comuni varici.

A seguito di episodi di microtrombosi si possono formare all’interno della malformazione piccole calcificazioni rotondeggianti ben visibili con una comune radiografia (*fleboliti*). In caso di lesioni molto estese che coinvolgano interi segmenti corporei si può verificare all’interno della displasia vascolare un consumo di fattori della coagulazione, in particolare del fibrinogeno, con un rilevante aumento dei prodotti di degradazione dello stesso (*D-dimeri*) e relativo rischio di coagulopatia. I confini e le caratteristiche emodinamiche delle malformazioni venose possono essere indagate con *eco-color-Doppler* e precisate mediante *risonanza magnetica* (Fig. 72.1b,c).

L’asportazione chirurgica è indicata in caso di lesioni circoscritte o intramuscolari. Altre opzioni terapeutiche sono rappresentate da trattamenti di *fortotermocoagulazione laser* (*Nd:Yag* transdermico per quelle più superficiali, laser a diodi intralesionale per quelle più profonde) oppure di *scleroembolizzazione* transcutanea, sotto controllo flebografico o ecografico, mediante iniezione di alcol o prodotti sclerosanti (*polidecanolo*, *tetradecilsolfatosodico* ecc.), questi ultimi preferibilmente sotto forme di schiuma (aria miscelata a prodotto sclerosante).

## Malformazioni linfatiche

Le *malformazioni linfatiche* (ML) sono più rare delle precedenti. Già

evidenti alla nascita, sono caratterizzate dalla presenza di cavità ripiene di liquido chiaro. Sono comunemente e impropriamente indicate con il termine di *linfangiomi* o *igromi cistici*.

Si manifestano come tumefazioni più o meno circoscritte, spesso localizzate al collo o al volto. La cute (o la mucosa) sovrastante può avere un aspetto normale, oppure con sfumature bluastre (in caso di emorragie all'interno o fatti flogistici intercorrenti), o disseminata da piccole vescicole di colorito chiaro, purpuree o decisamente scure ("a uova di salmone" o a "uova di caviale"). La rottura di queste vescicole è causa di linforrea. In base alla dimensione delle cisti, precisabile mediante risonanza magnetica, le malformazioni linfatiche si distinguono in *macrocistiche* (dimensioni delle cisti > 1 cm) e in *microcistiche* (< 1 cm) (Fig. 72.1 d, e). Nella maggior parte dei casi si osservano forme miste.

Quanto al loro trattamento, in alternativa all'opzione chirurgica, non sempre agevole e non priva di complicanze per possibili lesioni nervose (per es. nervo facciale nei linfangiomi parotidei), può essere preferibile la scleroterapia mediante etanolo o altri prodotti iniettabili nelle cavità quali *bleomicina* (antitumorale), *doxiciclina* (antibiotico della famiglia delle tetraciline), *Ok-432* (liofilizzato ottenuto da streptococco piogenico). La scleroterapia risulta meno efficace nelle forme microcistiche rispetto a quelle macrocistiche. Il trattamento di fotocoagulazione laser (preferibilmente Nd:Yag o CO<sub>2</sub>) è indicato per le vescicole sanguinanti o sede di linforree.

## Malformazioni artero-venose

Le malformazioni artero-venose o MAV (AVM nella dizione inglese) sono definite comunicazioni anomale tra vasi arteriosi e venosi, connessi tra loro attraverso una rete di vasi denominata "nido". Questa peculiarità può essere responsabile, nei segmenti corporei coinvolti, di alterazioni secondarie sul distretto arterioso e/o venoso, con complicanze locali di tipo ischemico o emorragico e conseguenze emodinamiche distrettuali, in casi estremi coinvolgenti l'intero apparato cardiocircolatorio. La sigla MAV viene impropriamente spesso attribuita anche alle malformazioni venose a basso flusso (propriamente definibili con la sigla MV).

Relativamente agli altri difetti vascolari congeniti, la percentuale delle MAV non supererebbe il 10-20%. Le abnormi connessioni tra il sistema arterioso ad alta pressione e quello venoso a bassa pressione condizionano importanti effetti evolutivi locoregionali e, in alcuni casi, centrali (scompenso cardiaco), in particolare nelle forme più estese. Tale tendenza all'evoluitività richiede un monitoraggio continuo clinico-strumentale e una strategia terapeutica di grande flessibilità. Tipicamente una MAV si presenta come massa calda, iperemica, animata da pulsazione abnorme e/o da fremiti, con

rigonfiamento e ipertrofia dei tessuti coinvolti, segmenti ossei compresi. L'ipertrofia può manifestarsi con allungamento dei segmenti ossei coinvolti con conseguente discrepanza fra i due arti (ipermetria). In età pediatrica una MAV può inizialmente manifestarsi solo come lesione cutanea piana, di colore roseo o purpureo facilmente confondibile con una malformazione capillare. L'evoluzione clinica delle MAV è accelerata da eventi traumatici o biologici (pubertà, gravidanza) e inoltre dall'assunzione di estroprogestinici.

La diagnostica strumentale di primo livello delle MAV include il Doppler a onda continua (Continuous Wave, CW), che consente, con una semplice apparecchiatura tascabile, di evidenziare la caratteristica elevata componente diastolica del flusso, mentre l'ultrasonografia Doppler (USD) permette maggiori informazioni sulle caratteristiche di velocità, ampiezza e volume del flusso. La risonanza magnetica, come nelle malformazioni venose e linfatiche, consente una buona valutazione spaziale delle MAV; a differenza delle prime, che sono a basso flusso e hanno un segnale chiaro nelle sequenze T2, le MAV si caratterizzano per un segnale scuro detto *flow void*.

Il nido della MAV, l'anatomia, la distribuzione dei vasi afferenti ed efferenti e soprattutto l'eventuale interessamento osseo sono meglio indagabili con metodiche di angio-TC, specie se implementate con l'elaborazione 3D (Fig. 72.1f, g, h). L'angiografia selettiva e superselettiva infine, salvo casi particolari, non viene più eseguita a scopo diagnostico, ma contestualmente a procedure di *embolizzazione* (Fig. 72.1i).

La terapia delle malformazioni AV rispetto agli altri tipi di malformazioni vascolari viene considerata quella più difficile e controversa per indicazioni, timing e modalità, per le frequenti recidive e per il rischio elevato di peggioramento delle condizioni cliniche in caso di procedure incomplete. La chirurgia è indicata per le forme più circoscritte (e intramuscolari). In molti casi, l'intervento può essere preceduto da una o più procedure di *embolizzazione*.

Queste procedure sono mirate a sopprimere il nido della malformazione introducendovi, mediante sottili cateteri coassiali posizionati in stretta contiguità del nido, colle acriliche e altri materiali sintetici o, in alternativa, etanolo; quest'ultimo agente, considerato di grande efficacia per il suo potere di distruzione dell'endotelio dei canali di connessione fra arterie e vene, è anche quello di maggiore neurotossicità ed effetti collaterali sul circolo polmonare. Il trattamento di *embolizzazione* può essere considerato come opzione terapeutica palliativa in caso di malformazioni troppo estese per essere trattate chirurgicamente.

## **Malformazioni combinate, complesse e sindromiche**

Si caratterizzano per alcune peculiarità:

- possibile coesistenza di 2 o più differenti componenti istologiche;
- possibili localizzazioni multiple o disseminate, con componenti cutanee associate a componenti viscerali;

- possibile coesistenza di anomalie non vascolari;
- connotazione genetica accertata o in fase di definizione; riconoscono una eziopatogenesi sporadica per mutazione somatica o per trasmissione ereditaria.

Recenti acquisizioni in campo genetico sembrano indicare per alcune di esse elementi eziopatogenetici comuni quali *mosaicismi genici*, che si manifesterebbero fenotipicamente con alterazioni in alcune porzioni corporee interessate dalla mutazione (altrimenti letale), risparmiando le altre.

Un elemento comune a molte sindromi è l'*ipertrofia/gigantismo* scheletrico e di altre componenti tissutali, definibile nella terminologia anglosassone come *overgrowth*.

Ci limiteremo a delineare sinteticamente le caratteristiche cliniche peculiari delle principali malformazioni complesse e sindromiche.

■ **Klippel-Trenaunay (KTS):** è la più nota fra le malformazioni vascolari complesse. Interessa l'arto inferiore e/o quello superiore (più raramente). È una malformazione combinata capillaro/venoso/linfatica associata a ipertrofia dell'arto e, frequentemente, ad allungamento (ipermetria) dello stesso rispetto al controlaterale. Può associarsi ad anomalie *troncolari* del circolo venoso profondo (atresia) e presenza, oltre a varicosità atipiche, di *vena embrionaria* (o *vena marginale*, a decorso laterale) (Fig. 72.1i).

■ **Parkes Weber (PKWS):** spesso confusa o inclusa nella precedente, interessa l'arto inferiore e si caratterizza per la presenza di malformazione capillare e shunt artero-venosi diffusi. Si associa anch'essa a ipertrofia dell'arto con eventuale *ipermetria* (Fig. 72.1j).

■ **CLOVES:** acronimo di Congenital Lipomatous Overgrowth Vascular anomaly, Epidermal nevi, Spinal anomaly, è caratterizzata da una distribuzione “a mosaico” delle lesioni: lipomi proliferanti al dorso, nevi epidermici e malformazione capillare, linfangioma e/o malformazione artero-venosa spinale o paraspinale, anomalie delle mani o dei piedi con ipertrofia scheletrica e delle parti molli. È una sindrome molto rara di recente acquisizione, non ancora compresa nell'elenco ministeriale delle malattie rare. Studi recenti dimostrerebbero una correlazione alla mutazione del gene *PIC3CA* (Fig. 72.1m).

■ **Blue Rubber Bleb Noevus (BRBN) o sindrome di Bean:** è caratterizzata da lesioni circoscritte di tipo venoso disseminate alla cute, mucose e ai visceri interni, queste ultime spesso sanguinanti, localizzate più frequentemente al tenue (con conseguente anemia



sideropenica). Di estrema rarità (non più di 200 i casi documentati riportati in letteratura), ha insorgenza sporadica, ma sono stati descritti casi in cui si è evidenziata una trasmissione ereditaria autosomica dominante.

■ **Osler-Weber-Rendu (OWR) o teleangectasia emorragica ereditaria (HHT):** malattia ereditaria autosomica dominante caratterizzata da teleangectasie cutaneo-mucose disseminate, shunt AV viscerali (polmonari in primis), epistassi/emoftoe. Prevalenza nella popolazione di 1-8 casi su 5-8000 individui. È legata alla mutazione di due geni, coinvolti nello sviluppo del sistema circolatorio e nella riparazione dei tessuti, l'*endoglin (ENG)*, localizzato nel cromosoma 9, e l'*activin receptor-like kinase-1 (ALK-1)*, che risiede nel cromosoma 12 (Fig. 72.1l).

■ **Sturge-Weber (SW):** è caratterizzata da malformazione capillare (Port Wine Stain, PWS) fronto-oculare, glaucoma, malformazione capillaro-venosa leptomeningea (con possibili calcificazioni e ipotrofia emisferica) responsabile quest'ultima di attacchi epilettici. Ha prevalenza non inferiore a 1:20-50.000. Insorgenza sporadica, legata a mutazione del gene *GNAQ* nel cromosoma 9q21 (Fig. 72.1k).

Nelle Tabelle 72.2 e 72.3 sono sintetizzate le linee guida diagnostiche e terapeutiche dei difetti vascolari congeniti, tumori e malformazioni vascolari.

**Tab. 72.2.** Anomalie vascolari: linee guida diagnostiche.

- **Endoscopia Doppler (USD):** segnale ad alta componente diastolica
- **RM:** estensione in profondità, associazione con altre anomalie
- **USD RM: microcapillari** aspetto di associazione con altre malformazioni
- **USD RM: grandi arterie** contestuale con malformazioni venose
- **Fibroscopia/RM:** controllo pervietà delle vie aeree, limiti, estensione
- **USD RM: malformazione venosa** con la spremitura, valutazione circolo venoso profondo
- **Rx:** presenza di fleboliti, misurazione eventuale dismetria degli arti
- **RM:** limiti, estensione in profondità
- **Flebografia:** contestuale a scleroembolizzazione
- **Doppler OW: artero-venoso** alto flusso diastolico
- **USD:** idem + individuazioni di vasi afferenti ed efferenti e "nido"
- **Angio-RM:** limiti, estensione in profondità
- **Angio-TC:** studio pre-embolizzazione vasi afferenti, rapporti ossei
- **Angiografia selettiva:** contestuale a embolizzazione

N.B. Per le malformazioni complesse e sindromiche valgono le stesse linee guida in base alle componenti tissutali, emodinamiche e alle localizzazioni. Ulteriori indagini in casi particolari: per es. endoscopia digestiva in caso di sospetta sindrome di Bean, angiografia selettiva in caso di sindrome di Rendu-Osler-Weber (FAV a. bronchiali).



- **Tumori vascolari** per emangiomi infantili in assenza di implicazioni funzionali o estetiche maggiori
- **LASER**: in fase precoce o complicanze ulcerative
- **Propanololo**: rapida crescita, dimorfismi maggiori
- **Chirurgia**: inefficacia della terapia, emangiomi a piccola base di impianto, esiti di fibroadiposi
- **Terapia antitumorale, antiangiogenetica** (vincristina, rapamicina): tumori vascolari a malignità locale o generale
- **Alfa interferone** più efficace in età pediatrica
- **Sindrome di Kaplan** su forme macrocistiche
- **Chirurgia**: forme microcistiche e linfangiomi circoscritti
- **Sindrome di Rendu**
- **Terapia venosa flebo-guidata**: forme diffuse e superficiali
- **LASER** transdermico o intralesionale: forme circoscritte superficiali
- **Chirurgia**: forme circoscritte e intramuscolari
- **Embolizzazione arteriosa + chirurgia**: forme infiltranti
- **Chirurgia**: forme circoscritte e intramuscolari
- **Embolizzazione palliativa**: forme non aggredibili chirurgicamente

N.B. Per le malformazioni complesse e sindromiche valgono le stesse linee guida in base alle caratteristiche tissutali ed emodinamiche e alle localizzazioni.

## Lettere suggerite

- Alomari AI. Characterization of a distinct syndrome that associates complex truncal overgrowth, vascular, and acral anomalies: A descriptive study of 18 cases of CLOVES syndrome. Clin Dysmorphol 2009;18(1):1-7.
- Baraldini V, Coletti M, Cipolat L et al. Early surgical management of Klippel-Trenaunay syndrome in childhood can prevent long term haemodynamic effects of distal venous hypertension. J Paediatric Surg 2002;37(2):232-5.
- Baraldini V, Dalmonte P, El Hachem M et al. Guideline for vascular anomalies. International Angiology 2015, in press.
- Bonde CT, Jakobsen E, Hasselbalch HC. "Blue rubber bleb nevus syndrome" – or Bean's syndrome. Ugeskr Laeger 1997;159:4274-5.
- Happle R. Lethal genes surviving by mosaicism: a possible explanation for sporadic birth defects involving the skin. J Am Acad Dermatol 1987;16(4):899-906.
- Léauté-Labrèze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma: part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities and part II: risks, complications and treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:1245-60.
- Lee BB, Baumgartner I, Berlien P et al. Guideline diagnosis and treatment of venous malformations. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP). International Angiology 2014.
- Malan E. Vascular Malformations (Angiodysplasias). Carlo Erba Foundation; 1974.
- Mazoyer E, Enjolras O, Bisdorff A et al. Coagulation disorders in patients with venous malformation of the limbs and trunk: a case series of 118 patients. Arch Dermatol 2008;144(7):861-7.
- McDonald J, Bayrak-Toydemir P, Pyeritz RE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis, management, and pathogenesis. Genet Med 2011; 13:607-16.
- Mulliken, JB, Young AE. Vascular Birthmarks: hemangiomas and malformations. Plastic and Reconstructive Surgery 1990;85:471.
- Perkins JA, Manning SC, Tempero RM et al. Lymphatic malformations: review of

- current treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142:795-803.
- Scherer K, Waner M. Nd:YAG lasers (1,064 nm) in the treatment of venous malformations of the face and neck: challenges and benefits. *Lasers Med Sci* 2007; 22(2):119-26.
- Vercellio G, Baraldini V. Fistole artero-venose. In: Dionigi R. *Chirurgia. Basi teoriche e chirurgia generale*. 3<sup>th</sup> ed. Milano: Elsevier-Masson; 2006; pp. 1017-22.
- Vercellio G, Baraldini V. Surgery of Hemangiomas. In: Mattassi R, Loose DA, Vaghi M (eds). *Hemangiomas and vascular malformations. An atlas of diagnosis and treatment*. Springer; 2009; pp. 79-83.
- Yakes WF, Pevsner P, Reed M et al. Serial embolizations of an extremity AVM with alcohol via direct puncture. *AJR* 1986;146:1038-44.

# Patologia linfatica

V. Gasbarro

### Definizione

Il linfedema cronico è un edema progressivo, di solito indolore, dell'arto che deriva da una ridotta capacità di trasporto del sistema linfatico. Il linfedema (Fig. 73.1) può essere dovuto ad anomalie congenite dei vasi linfatici, come l'aplasia, l'ipoplasia o l'iperplasia con incontinenza valvolare, o può essere la conseguenza di un'ostruzione congenita o acquisita dei vasi linfatici e dei linfonodi. La diagnosi di linfedema viene sospettata nella maggior parte dei pazienti dopo avere raccolto l'anamnesi ed eseguito l'esame obiettivo. Lo scopo della successiva valutazione è quello di confermare la causa e determinare il tipo e la sede dell'ostruzione linfatica. Tuttavia, è anche importante diagnosticare un'eventuale neoplasia misconosciuta ed escludere altre cause sistemiche o locali di edema dell'arto, come una flebopatia o una malformazione vascolare congenita.



**Fig. 73.1.** Linfedema cronico.

## Patogenesi

Esistono tre possibilità che si instauri un linfedema: nel primo caso, a parità di “capacità di trasporto” del sistema linfatico si verifica un’aumentata produzione di linfa negli spazi interstiziali, nell’unità di tempo considerata. Nel secondo caso, la quantità di linfa prodotta rimane costante, ma si riduce la “capacità di trasporto” del sistema linfatico, per motivi congeniti (ridotto sviluppo di parte del sistema linfatico locale o alterato funzionamento dei sistemi valvolari, tipici dei linfedemi primari) o acquisiti (distruzione o ablazione chirurgica, radioterapica o traumatica di vie e/o stazioni linfoghiandolari per infestazione parassitaria, radicalità del trattamento chirurgico e/o radioterapico oncologico, traumi). Nel terzo caso, si realizza, per motivi legati ad altri organi o sistemi, un sovraccarico funzionale del sistema linfatico regionale (per es. sindrome postflebotrombotica, ascite chilosa o chilotorace).

## Genetica

Recenti studi genetici stanno dimostrando come il linfedema primario non sia una malattia autosomica dominante “a penetranza

incompleta” (cioè che più membri della stessa famiglia possono avere la mutazione genetica, in genere per i geni *FOXC2* e *VEGFR3*, pur non avendo alterazioni anatomiche), quanto “a espressività variabile” (ovvero tutti i soggetti della stessa famiglia che presentano una mutazione hanno anche un’alterazione anatomica, evidenziata con l’esame linfoscintigrafico; in alcuni di questi, il difetto anatomico si evidenzia clinicamente durante la vita, in altri no). Questo aspetto è molto importante da sottolineare ai fini della prevenzione primaria. Esistono tuttavia forme di linfedema primario cosiddette “sporadiche” in cui è presente una mutazione genetica che determina la malattia ma non è riscontrabile in altri soggetti della stessa famiglia. In questi casi, in genere, vengono chiamati in causa altri geni.

## Classificazione

I linfedemi vengono comunemente classificati in primari e secondari. I primi (Tab. 73.1) possono essere presenti alla nascita (connatali), presentarsi entro la seconda decade di vita (precoci) o successivamente (tardivi). I secondari possono intervenire per asportazione o distruzione di vie e stazioni linfatiche; le cause più frequenti sono: chirurgia oncologica, radioterapia, infestazione parassitaria (soprattutto da filaria bancrofti nelle popolazioni del Medio ed Estremo Oriente e in America Latina), da traumi, da “disuso” (soprattutto nella tarda età), da lesioni iatrogene o da sovraccarico funzionale (sindrome postflebotrombotica degli arti).

**Tab. 73.1.** Classificazione funzionale del linfedema primitivo.

|                  | Ostruzione distale (80%) | Ostruzione prossimale (10%)          | Iperplasia (10%)                  |
|------------------|--------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Sesso            | Femminile                | Maschile e femminile                 | Maschile e femminile              |
| Esordio          |                          |                                      |                                   |
| Periodo          | Pubertà                  | Qualsiasi età                        | Congenito                         |
| Sede             | Caviglia, bilaterale     | Tutta la gamba e la coscia midaleale | Tutta la gamba mono- o bilaterale |
| Progressione     | Lenta                    | Rapida                               | Progressiva                       |
| Storia familiare | Spesso positiva          | Nessuna                              | Progressiva                       |

■ **Stadiazione:** i linfedemi possono presentare quattro stadi evolutivi clinici.

- Stadio 0: assenza di edema in soggetti predisposti (per es. mastectomizzata con arti coincidenti, consanguineo di soggetto con linfedema primario con positività dell’esame linfoscintigrafico).
- Stadio 1: edema presente, che regredisce spontaneamente con il riposo notturno o con la posizione declive.
- Stadio 2: edema permanente, che regredisce solo parzialmente con le terapie (con possibili complicanze infettive e distrofiche).
- Stadio 3: elefantiasi con scomparsa delle salienze ossee e tendinee e

possibili complicanze infettive (batteriche e/o micotiche), ulcerative, fino alle degenerative neoplastiche (sarcoma di Stewart-Treves).

## Diagnosi

La diagnosi di linfedema è clinica e strumentale (cfr. Fig. 73.4).

■ **Clinica:** per la clinica è fondamentale l'anamnesi (nelle forme primarie, coesistenza di altri casi nella famiglia o dato anamnestico di trauma o di altro elemento “scatenante”; nelle forme secondarie, il dato anamnestico dell'intervento, trauma, radioterapia, infestazione ecc.) (Tab. 73.2). Per il linfedema primario degli arti inferiori esiste un segno “patognomonico”, il segno di Stemmer (impossibilità di “pinzettare” la cute del dito del piede rispetto alla falange ossea sottostante). La progressione dell'edema lungo l'arto è disto-proximale nelle forme primarie, prossimo-distale in quelle secondarie. Spesso si associano termotatto positivo (riduzione della temperatura cutanea) e incremento della consistenza tissutale (con segno della Fovea fugace o assente). In caso di complicanze è possibile osservare distrofie cutanee, pachidermia, verrucosi e ulcerazioni.

**Tab. 73.2.** Diagnosi differenziale dell'edema.

### Cause sistemiche

- Insufficienza cardiaca cronica
- Insufficienza epatica
- Insufficienza renale
- Malattie vascolari congenite
- Fistole arterio-venose
- Angioedema ereditario
- Eatropia
- Edema post-vascolarizzazione
- Tumore dei tessuti molli
- Frazioni infiammatorie

■ **Strumentale:** le tecniche di diagnostica non invasiva per immagini utilizzate più spesso per valutare pazienti con linfopatie comprendono l'ecografia, la linfoscintigrafia, la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica.

L'ecografia dei tessuti molli (Fig. 73.2) è sicuramente l'esame di prima scelta nella diagnosi del linfedema degli arti, in quanto ci permette di studiare e osservare in maniera non invasiva lo stato del sottocute valutando:

- lo spessore delle trabecole interstiziali;
- lo stato della regione subdermica;

- la presenza di edema sottofasciale;
- la struttura trabecolare dell'interstizio (andamento ordinato o disordinato);
- la presenza di raccolte saccate;
- la presenza di linfatici ectasici;
- lo stato linfonodale: dimensione, edema perilinfonodale.

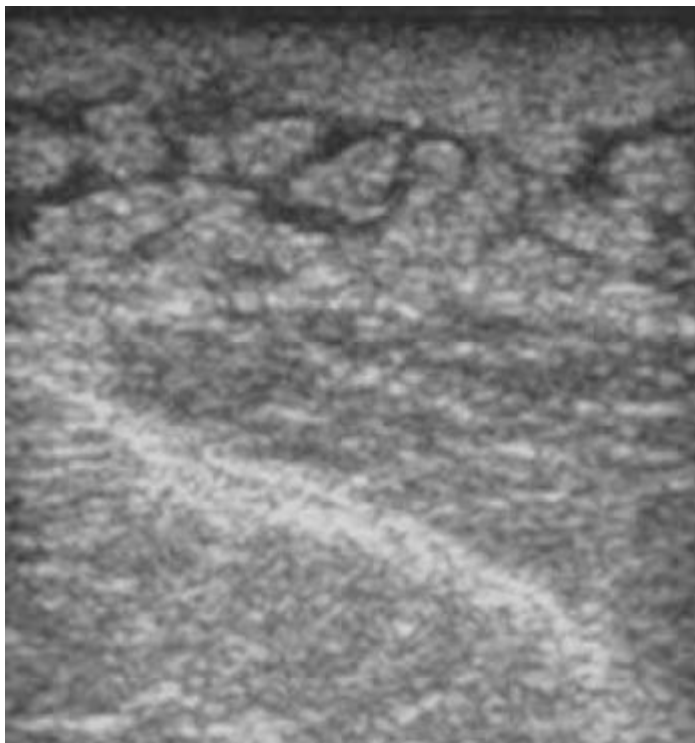


**Fig. 73.2.** Ecografia dei tessuti molli (presenza di “laghi linfatici” nel sottocute).

L'esame considerato il “gold standard” diagnostico nel linfedema è la linfooscintigrafia. Consiste nell'inoculazione sottocutanea di nanocolloidi marcati con tecnezio radioattivo negli spazi interdigitali delle mani e/o dei piedi, cui segue l'esecuzione di alcuni esercizi muscolari da parte del soggetto che facilitano lo scorrimento del tracciante radioattivo (Tc99) attraverso il sistema canalicolare linfatico. Una gamma camera capta successivamente il tracciante che nel frattempo (mediamente 20-30 minuti) si è spinto fino alla radice dell'arto e oltre. Da un esame morfofunzionale (tempi di comparsa) dei tre segmenti dell'arto è possibile stabilire il livello e il grado del deficit della capacità di trasporto linfatico. Uno dei segni linfooscintigrafici tipici è il *dermal back flow*, che testimonia il ristagno di tracciante in corrispondenza della zona edematosa. Altra indagine

impiegata è l'ecografia ad alta risoluzione dei tessuti sopra- e sottofasciali. Questa è in grado di evidenziare il grado di ispessimento dell'epidermide, l'incremento dello spessore soprafasciale (spessore cute-fascia muscolare) nel lato affetto, la prevalente quota idrica o fibrotica del tessuto e la presenza o meno di lacune e laghi linfatici. È utile anche nel monitoraggio della terapia.

Vengono quindi eseguite, in centri specializzati, tomografia computerizzata e linfangiorisonanza. Tuttavia, sono indagini in cui la standardizzazione è ancora in corso. La linfografia indiretta, la microlinfografia fluoresceinica, il test linfocromico di Houdack-McMaster, la misurazione del flusso e delle pressioni linfatiche e il laser-Doppler possono fornire utili informazioni sulle condizioni anatomiche e funzionali, oltre che della microcircolazione sanguigna (laser-Doppler), anche dei linfatici iniziali e dei collettori linfatici, ma la loro utilità clinica è limitata. La linfografia, superata per molti tipi di quadri clinici, rimane valida nell'ottica di interventi demolitivi o riservati ad aree anatomiche profonde addominali e toraciche.

## Terapia

I linfedemi si avvalgono del concorso di più tipi di terapia con il rispetto delle singole indicazioni e controindicazioni (cfr. [Fig. 73.4](#)).

### **Terapia fisica**

La terapia fisica decongestiva consta generalmente di un programma di trattamento in due fasi: la prima fase prevede la cura della pelle, il linfodrenaggio manuale, una serie di esercizi di ginnastica e compressione elastica normalmente applicata con bendaggi multistrato anelastici. Il drenaggio linfatico manuale (DLM) è uno specifico approccio filosofico e tecnico alla decompressione dell'arto, basato su un'unica applicazione del massaggio, diffuso in Europa da Foldi e Vodder con successive modifiche apportate da vari autori.

Utili gli ultrasuoni, le onde d'urto e la depressoterapia (vacuumterapia) nelle aree anatomiche maggiormente interessate dalla fibrosi tissutale. La seconda fase, che va iniziata non appena completata la fase 1, con l'obiettivo di mantenere e ottimizzare i risultati ottenuti, comprende la cura della pelle, la compressione elastica per mezzo di tutore (calza o bracciale) a "maglia piatta", standard o "su misura" di classi di compressione tra I e IV (secondo il sistema RAL) e la ginnastica per il recupero funzionale del o degli arti. Condizioni essenziali per la riuscita del protocollo fisico combinato sono la disponibilità del paziente e la sua piena partecipazione al protocollo terapeutico in entrambe le fasi e la preparazione del personale medico (linfologi clinici), infermieristico e di fisioterapisti adeguatamente formati. La compressione, se non applicata adeguatamente, può essere inutile e anche dannosa. Indossare in modo continuativo l'indumento elastico definitivo prescritto e collaudato con esito positivo costituisce il fattore prognostico predittivo più importante.

La pressoterapia sequenziale, sempre preceduta dalla preparazione manuale delle stazioni linfatiche alla radice dell'arto, viene oggi riservata a pazienti



suscettibili di prevalente terapia fisica passiva (allettati, ipomobili per motivi neurologici o osteoartropatici). Dato l'incremento volêmico in tempi rapidi va prudentemente impiegata in caso di ipertensione arteriosa e insufficienza cardiaca.

### ***Terapia farmacologica***

I farmaci trovano un limitato utilizzo nella terapia diretta del linfedema. Il loro ruolo è maggiormente definito nella profilassi e nel trattamento delle infezioni batteriche, mediante antibiotici, come detto prima.

■ **Benzopironi:** comprendono la cumarina e derivati e i bioflavonoidi e derivati (diosmina, rutina, esperidina, quercitina ecc.). La loro attività consiste in incremento del tono capillare con diminuzione della permeabilità, aumento e attivazione dei macrofagi, stimolazione della capacità contrattile dei collettori linfatici (azione proinfocinetica) e inibizione della sintesi di prostaglandine e leucotrieni. Promuovono quindi il riassorbimento interstiziale e favoriscono una parziale regressione della fibrosi. Le cumarine naturali, da somministrare a dosaggi di 8 mg/die, hanno dimostrato un'efficacia terapeutica nel miglioramento della sintomatologia soggettiva, del recupero funzionale dell'arto linfedematoso, riduzione della consistenza dell'edema, potenziamento della riduzione del volume in eccesso ottenuta dopo terapia fisica e/o microchirurgica, senza determinare alcun effetto tossico sul fegato. I migliori effetti vengono ottenuti nei primi stadi clinici. Le azioni dei benzopironi comprendono una riduzione di permeabilità dell'endotelio alle macromolecole proteiche, una riduzione della filtrazione capillare e un aumento del tono venulare. I conseguenti effetti consistono in un'azione stabilizzante sul connettivo interstiziale e sulla parete capillare e un'inibizione della produzione delle prostaglandine e dei leucotrieni.

■ **Antibiotici:** vengono utilizzati in fase acuta (terapia per lo streptococco  $\beta$ -emolitico), per il trattamento delle dermato-linfangio-adeniti (DLA) e a scopo preventivo per la profilassi degli episodi di linfangite acuta (penicillina ad azione protratta).

■ **Antimicotici:** per la terapia delle infezioni fungine delle estremità (fluconazolo ecc.).

■ **Dietilcarbamazina:** per l'eliminazione della microfilaria dal circolo sanguigno nei pazienti affetti da linfedema su base parassitaria e per i portatori sani.

■ **Diuretici:** solitamente a basso dosaggio e per brevi periodi di terapia, in particolare nei quadri di linfedema associato a flebedema o altre patologie quali cardiopatie, nefropatie, ascite, patologie dei vasi chiliferi ecc. Non rimuovendo la componente proteica interstiziale dell'edema, non si rivelano eziologici ma esclusivamente sintomatici.

■ **Proteasi:** in grado di ridurre le macromolecole proteiche interstiziali a macromolecole, più facilmente riassorbibili e trasportabili dal sistema linfatico.

■ **Vaccini:** nelle infezioni recidivanti (compresi gli episodi di erisipela) è stato introdotto da varie scuole l'utilizzo di vaccini normalmente utilizzati contro i germi comuni per le infezioni respiratorie e della pelle. È stato visto che riducono la frequenza e l'intensità dei nuovi episodi, riducendo peraltro il consumo di antibiotici.

■ **Dieta:** in pazienti obesi, la riduzione dell'apporto calorico, in associazione a un idoneo programma di attività fisica, ha una sua specifica efficacia nella riduzione del volume dell'arto linfedematoso. Non è stata dimostrata la validità di un apporto limitato di liquidi. Nelle sindromi con reflusso chioso, una dieta a basso contenuto di lipidi e con l'assunzione esclusivamente di trigliceridi a catena media (Medium Chain Triglycerides, MCT), che vengono assorbiti attraverso il circolo portale, non andando a sovraccaricare il sistema dei vasi chiliferi, è risultata estremamente efficace, anche in età pediatrica.

### ***Terapia chirurgica***

Le tecniche chirurgiche impiegate in passato per la cura dei linfedemi miravano alla riduzione volumetrica degli arti mediante interventi di tipo demolitivo-resettivo (cutolipofassectomia, linfangectomia totale superficiale, intervento di Thompson, debulking ecc.).

L'avvento della microchirurgia ha consentito di studiare e realizzare soluzioni terapeutiche funzionali e causali del linfedema, con lo scopo di drenare il flusso linfatico o di ricostruire le vie linfatiche ove ostruite o mancanti mediante tecniche fini, riparatrici, intervenendo direttamente sulle strutture linfatiche stesse. Le tecniche microchirurgiche derivate mirano al ripristino del flusso linfatico nella sede dell'ostruzione mediante la realizzazione di un drenaggio linfo-venoso, con l'impiego dei linfonodi o direttamente dei linfatici (Fig. 73.3). Quelle più recentemente e comunemente impiegate sono le anastomosi linfatico-venose multiple, termino-terminali o termino-laterali. Le tecniche microchirurgiche ricostruttive consentono di ripristinare una continuità di flusso del circolo linfatico, superando la sede del blocco anastomizzando direttamente i vasi linfatici afferenti ed efferenti o mediante l'impianto di segmenti autologhi linfatici o venosi tra i collettori a valle e a monte. Di recente introduzione è il trapianto linfonodale autologo, che vede particolari indicazioni nelle forme secondarie (ma anche primarie) e nelle regioni anatomiche con particolare fibrosi (esempio dopo radioterapia). Di recentissima introduzione è la metodica della super-microchirurgia con interventi periferici (nei linfedemi sia primari sia secondari) che si effettuano su vasi da 0,3 a 0,8 mm. Le indicazioni alle varie tecniche di microchirurgia linfatica si basano sulla presenza di un valido gradiente pressorio linfatico-venoso nell'arto interessato. Nei casi in cui alla patologia linfostatica si associ un'insufficienza venosa (situazione di prevalente riscontro agli arti inferiori: varici, ipertensione venosa, incontinenza valvolare), le metodiche derivate sono controindicate, mentre devono essere impiegate le tecniche microchirurgiche ricostruttive. Nel caso in cui l'edema non risponda alle terapie fisiche (prevalenza della componente neolipogenetica presente soprattutto in alcune forme secondarie), con segno della fovea assente, può essere eseguita con successo la liposuzione.

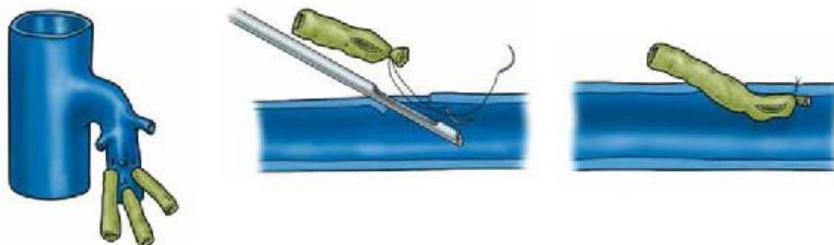


**Fig. 73.3.** Anastomosi linfo-venosa.

■ **Prevenzione:** le possibilità di prevenzione del linfedema secondario al trattamento di tumori maligni mediante chirurgia e/o radioterapia vengono offerte oggi, soprattutto, dalla linfoscintigrafia, che consente di studiare, preliminarmente all'intervento per la patologia tumorale, oppure subito dopo, l'assetto anatomofunzionale del circolo linfatico dell'arto superiore omolaterale. Sarebbe così possibile individuare categorie di pazienti a rischio (basso, medio ed elevato) per la comparsa di linfedema secondario. A questi pazienti potrebbero opportunamente, così, essere applicati in prima istanza, e non tardivamente, i provvedimenti terapeutici da caso a caso ritenuti più idonei, a seconda dell'entità del danno individuato a carico del circolo linfatico. L'esame deve essere eseguito mediante iniezione di radiotracciante nelle pliche interdigitali alla radice degli arti, a livello sottocutaneo (non intradermico), onde evitare "fughe" di tracciante e conseguentemente "falsi positivi" dell'esame stesso. Il protocollo di prevenzione del linfedema secondario alla terapia del carcinoma mammario realizzato dalla Società Italiana di Linfangiologia comprende criteri clinici e linfoscintigrafici sulla base dei quali sono state stabilite procedure preventive da attuare pre-, per- e postoperatoriamente, compresa la possibilità di eseguire le anastomosi microchirurgiche linfatico-venose direttamente durante la fase di dissezione linfonodale ascellare. Inoltre, l'esame linfoscintigrafico eseguito in consanguinei di pazienti con linfedema primario, o in pazienti sottoposti a terapia radicale oncologica di linfadenectomia alla radice dell'arto o a radioterapia complementare che non presentino entrambi edemi negli arti interessati, può evidenziare difficoltà di progressione del radiotracciante (presenza di stop linfonodali lungo l'arto normalmente non visualizzabili) che testimoniano la tendenza allo sviluppo della patologia (stadi preclinici).

Per un riepilogo del management clinico del linfedema si rimanda alla [Figura 73.4](#).

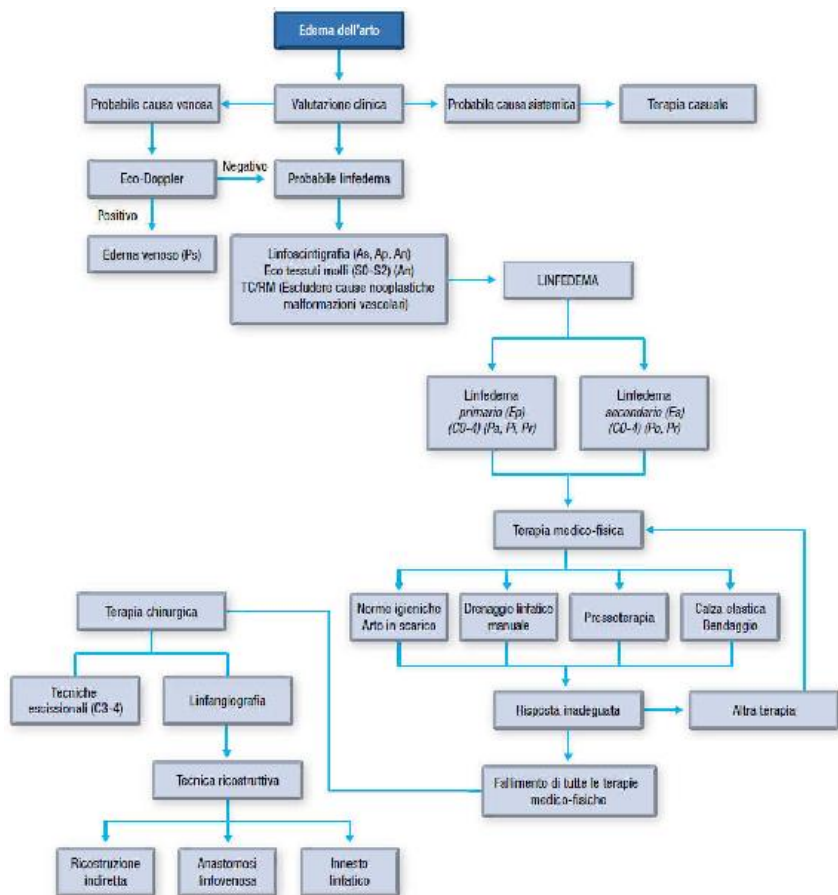


**Fig. 73.4.** Algoritmo del management clinico del linfedema (Gasbarro et al., 2009).

## Lettere suggerite

- Becker C, Arrive L, Piquilloud G. Surgical treatment of congenital lymphoedema. *Clin Plast Surg* 2012;39(4):385-98.
- Becker C, Assouad J, Hidden G. Postmastectomy lymphoedema: longterm results following microsurgical lymphonode transplantation. *Ann Surg* 2006;243(3):313-5.
- Campisi C, Bellini C, Campisi C et al. Microsurgery for lymphedema: clinical research and long-term results. *Microsurgery* 2010 May;30(4):256-60.
- Collegio Italiano di Flebologia (a cura di). Linee Guida per la diagnosi e il trattamento delle malattie delle vene e dei linfatici. Revisione 2013. *Acta Phlebologica* 2013 agosto;14(1-2).
- Connell F, Brice G, Jeffery S et al. A new classification system for primary lymphatic dysplasias based on phenotype. *Clin Genet* 2010 May;77(5):438-52.
- Foldi M, Foldi E. *Foldi's Textbook of Lymphology*. San Francisco: Elsevier; 2009.
- Gasbarro V, Michelini S, Antignani PL et al. The CEAP-L classification for lymphedemas of the limbs: the italian experience. *International Angiology* 2009;28(4):315-24.
- International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral

lymphedema. 2009 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2009 Jun;42(2):51-60.

Michelini S, Failla A, Moneta G et al. Linee guida e protocolli diagnostico-terapeutici nel linfedema. *Eur Med Phys* 2008;44(S1-3).

# Arteriopatie non aterosclerotiche

A. Argenterì, E.M. Marone

Con l'espressione "non aterosclerotiche" vengono schematicamente identificate tutte le arteriopatie, stenotico-ostruttive o aneurismatiche, a eziopatogenesi non ateromassica. Possono esprimersi clinicamente con quadri ischemici di grado variabile, permanenti o temporanei, a carico del territorio o dell'organo di cui il vaso è tributario, con un meccanismo fisiopatologico emodinamico e/o tromboembolico.

Quelle **su base immunitaria** e quelle **degenerative non ateromassiche** si presentano nella maggior parte dei casi con quadri clinici permanenti, mentre quelle **su base funzionale** e quelle da **compressione estrinseca** si presentano con quadri temporanei (Tab. 74.1).

**Tab. 74.1.** Classificazione delle arteriopatie non aterosclerotiche.

### Arteriopatie immunitarie

- Vasculiti dei grossi vasi
  - Arterite di Takayasu
  - Arterite a cellule giganti
- Vasculiti dei vasi medi
  - Poliarterite nodosa
  - Malattia di Behçet
  - Malattia di Kawasaki
- Vasculiti dei piccoli vasi
  - Malattia di Buerger
  - Porpora di Schönlein-Henoch
  - Vasculite da crioglobulinemia
  - Vasculiti in corso di collagenopatie
    - Artrite reumatoide
    - Lupus eritematoso
    - Sclerodermia, dermatopolimiosite

## Arteriopatie ostruttive degenerative non ateromasiche

- Displasia fibromuscolare
- Malattia cistica avventiziale
- Arteriopatia da tossicodipendenza

## Arteriopatie su base funzionale

- Sindrome di Raynaud

## Arteriopatie da compressione estrinseca

- Sindrome dello stretto toracico
- Intrappolamento dell'arteria poplitea
- Compressione dell'arteria vertebrale
- Endofibrosi iliaca dello sportivo

## Arteriopatie immunitarie

Si caratterizzano per un processo infiammatorio a carico di tutta la parete vasale con interessamento variabile dei distretti, pur se con modalità diverse. Le sindromi cliniche derivanti sono espressione del danno parietale vascolare, della conseguente ischemia e dell'infiammazione sistemica. Per sottolineare il loro carattere eziopatogenetico infiammatorio sono state anche identificate come “**arteriti**” o “**vasculiti**”. Il loro substrato infiammatorio, spesso accompagnato da necrosi, è alla base dei mutamenti morfologici stenotico-ostruttivi o ectasianti del vaso colpito.

Secondo un criterio eziopatologico sono classificate in **primarie** se forme a sé stanti, e **secondarie** se associate ad altre situazioni patologiche quali traumi meccanici, insulti fisici (esposizione a energie radianti) o chimici o meccanismi immunopatogenetici.

La non completa conoscenza eziopatogenetica comporta alcune difficoltà nella loro classificazione; sono attualmente suddivise in relazione al target lesionale istopatologico e al calibro del vaso colpito dal processo:

- vasculiti dei *grossi vasi* (aorta e suoi rami principali): arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti;
- vasculiti dei vasi di *medio calibro*: poliarterite nodosa, malattia di Behçet, malattia di Kawasaki;
- vasculiti dei *piccoli vasi*: malattia di Buerger, porpora di Schönlein-Henoch, vasculite da crioglobulinemia, vasculiti in corso di collagenopatie (artrite reumatoide, lupus eritematoso, dermatopolimiosite, sclerodermia).

## Vasculiti dei grossi vasi

### Arterite di Takayasu

È una malattia infiammatoria ad andamento cronico localizzata

all'aorta e ai suoi principali rami emergenti, più raramente si localizza alle arterie polmonari e alle coronarie. La risultante del processo infiammatorio esita prevalentemente in lesioni stenotico-ostruttive, meno frequentemente in lesioni aneurismatiche.

Trae il nome dall'oculista giapponese Mikito Takayasu, dell'Università giapponese di Kanazawa, che nel 1908 descrisse in una giovane di 21 anni alterazioni del circolo retinico con microaneurismi e shunt artero-venosi in presenza di lesioni dei tronchi sovraortici cerebroafferenti. Seguirono nello stesso anno reperti simili da parte dell'oculista Onishi, mentre nel 1951 l'internista Shimitsu coniò il termine di "*malattia delle donne senza polso*" per identificare, sempre in giovani donne, le lesioni retiniche associate a lesioni stenotico-ostruttive a carico delle arterie succlavie, con conseguente asfigmia periferica agli arti superiori.

### **Epidemiologia**

La maggior parte dei casi descritti proviene geograficamente da paesi orientali e indiani, mentre la sua incidenza in Europa, Africa e Americhe, pur se in aumento, è sensibilmente inferiore. In Giappone rappresenta il 5% di tutte le malattie vascolari, mentre negli Stati Uniti compare nel 22% dei pazienti con indicazione a terapia per lesioni dei tronchi sovraortici. Dagli ultimi dati emerge comunque che la localizzazione geografica preferenziale della malattia è solo espressione della sua maggior conoscenza in alcuni Paesi o zone geografiche.

Non esiste una predisposizione razziale, mentre predilige le prime tre decadi di vita, soprattutto la fase adolescenziale, e il sesso femminile in rapporto di 7:1.

### **Classificazione**

La classificazione segue un criterio anatomico-topografico a seconda del segmento aortico e/o dei rami aortici interessati dalla malattia (Tab. 74.2).

**Tab. 74.2.** Classificazione anatomico-topografica dell'arterite di Takayasu.

#### **Tipo I** Tronchi sovraortici

- Tronco brachiocefalico
- Carotide comune destra
- Arteria succlavia destra
- Arteria vertebrale destra
- Carotide comune sinistra
- Arteria succlavia sinistra

#### **Tipo II** Tronco ascendente, arco aortico e tronchi sovraortici

#### **Tipo III** Tronco ascendente + aorta toracica discendente



**Tipo III** Toracica discendente e aorta addominale e/o arterie renali

**Tipo IV** Addominale e/o arterie renali

**Tipo VB + tipo IV** (tutta l'aorta toracica e addominale con tronchi sovraortici e arterie renali)

---

### **Eziologia e patogenesi**

L'eziologia della malattia non è identificata in toto. Nelle fasi cliniche di riacutizzazione è stata obiettivata la positività per il fattore reumatoide e per gli anticorpi antinucleo con aumento significativo della VES; tali dati sono indicativi per un meccanismo patogenetico autoimmune.

La malattia può inoltre associarsi ad altre malattie autoimmuni, quali la colite ulcerosa, il lupus eritematoso, la sarcoidosi e la spondilite.

Il meccanismo autoimmunitario può anche essere una risposta a *noxae* infettive esogene in presenza di una predisposizione genetica favorevole. Marker genetici sono stati associati alla malattia includendo antigeni B-cell, DR4, MB3, BW52, DW12, DR2DQw1 e DQa FRLP. L'antigene che innesca la risposta autoimmune è sconosciuto.

Allo stadio iniziale e nelle fasi di attività è presente una reazione infiammatoria granulomatosa, variamente distribuita lungo il vaso, rappresentata da linfociti macrofagi con cellule giganti plurinucleate. L'infiammazione ha inizio dai *vasa vasorum*, per poi estendersi negli stadi successivi all'avventizia e allo strato esterno della media. Nelle fasi finali si assiste alla sclerosi vasale con fibrosi dell'intima e macroscopicamente il vaso presenta pareti inspessite. La comparsa di stenosi corrisponde alle zone vasali in fase infiammatoria e in fase cicatriziale reattiva (Fig. 74.1). Le zone fibrotiche, *locus minoris resistentiae*, vanno facilmente incontro a dilatazioni che possono esitare in aneurisma (Fig. 74.2).



**Fig. 74.1.** Arteriografia dell'asse carotideo in paziente affetta da arterite di Takayasu che evidenzia stenosi dell'arteria carotide comune e aspetto filiforme dell'arteria carotide esterna.

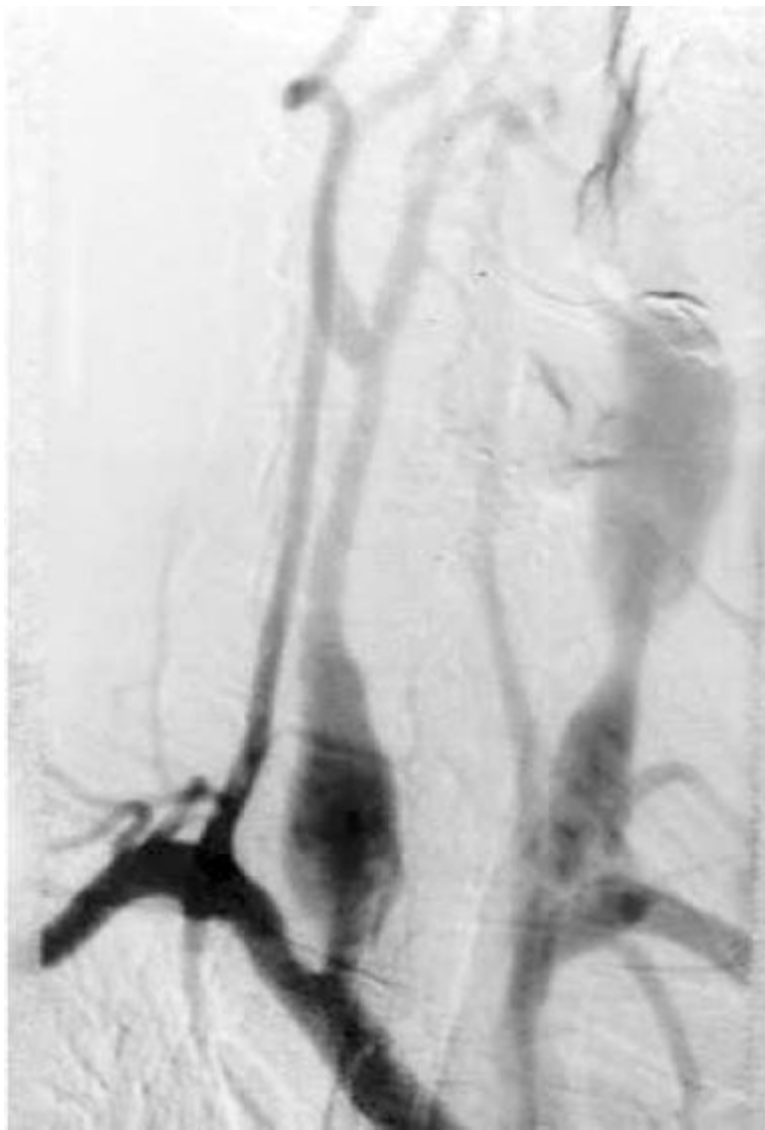


**Fig. 74.2.** Arteriografia dei tronchi sovraortici in arterite di Takayasu che evidenzia dilatazioni aneurismatiche dell'arteria carotide comune destra nel tratto prossimale e dell'arteria carotide comune sinistra nel tratto medio e distale.

#### ***Quadro clinico***

Le manifestazioni cliniche, correlate alla fase istopatologica, sono varie e di intensità variabile: si va da quadri asintomatici a quadri di franca ischemia, per lo più cronica, di organi o tessuti, espressione fisiopatologica della lesione del segmento vascolare tributario. A seconda del distretto vascolare colpito, i quadri variano per topografia e intensità e possono anche coesistere: TIA, stroke, insufficienza vertebrobasilare nei casi di compromissione dei vasi cerebroafferenti,

ischemia acuta o cronica agli arti superiori in presenza di lesioni delle arterie succlavie, insufficienza renale se colpite le arterie renali, manifestazioni gastroenteriche se coinvolti i vasi splancnici, rottura o dissezione di aneurismi.

In presenza di aneurismi è rara un'evoluzione alla rottura in relazione all'ispessimento parietale aortico. La dilatazione della radice aortica può esitare in un'insufficienza aortica tale da richiedere la sostituzione valvolare.

Il coinvolgimento delle arterie polmonari può evolvere verso uno scompenso cardiaco congestizio.

Uno stato ipertensivo sistemico è associato nel 70% dei casi e sembra svolgere un ruolo determinante nella patogenesi. La sua presenza è relativa a una stenosi dell'arteria renale o, in sua assenza, a disfunzione barorecettoriale e/o alterata compliance vasale.

La retinopatia, osservata da Takayasu, è oggi rara grazie alla diagnosi precoce; si presenta bilaterale ed è correlata alle lesioni carotidee e/o vertebrali.

Il decorso della malattia è cronico con alternate fasi di acuzie e remissione.

Le fasi iniziali, caratterizzate da sintomi aspecifici, quali malessere, artromialgie, febbricole, sudorazioni notturne, calo ponderale e aumento della VES, possono precedere addirittura di qualche anno le manifestazioni della seconda fase, corrispondente a uno stato ischemico a carico di territori e/o organi.

Nelle fasi più avanzate sintomatiche, lo sviluppo di un circolo collaterale di compenso ai segmenti arteritici stenotici può attenuare il grado di ischemia.

Tra i sintomi vascolari più frequenti ci sono:

- *claudicatio* agli arti superiori, con soffi olosistolici in sede sovraclaveare;
- anisofigmia ( $> 10$  mmHg) e anisotensione tra i due arti;
- asfigmia in sede radiale e ulnare.

La storia naturale e la prognosi sono variabili e in relazione a entità, topografia ed estensione dei territori vascolari colpiti e all'associazione di lesioni in altri distretti.

Le più frequenti complicanze sono l'ipertensione, l'insufficienza valvolare aortica e la formazione di aneurismi.

Nel 1990 sono stati identificati dall'American College of Rheumatology i criteri clinici propri per la diagnosi di arterite di Takayasu (Tab. 74.3).

**Tab. 74.3.** Criteri clinici per la diagnosi di arterite di Takayasu secondo l'American College of Rheumatology.

### Definizione

Età compresa tra 10 e 40 anni

**Claudicatione** artrofacilità di uno o ambedue gli arti, soprattutto inferiori, durante l'attività fisica

**Ipertensione** residua polsiale e/o radiale

**Difficoltà** di pressione negli arti superiori > 10 mmHg

**Soffio** aortico a livello della clavicola e peritoneale

**Stenosi** o aneurisma local segmentarie dell'aorta e/o dei suoi rami

### Diagnosi

La diagnosi clinica in fase iniziale non è facile. Evocativa è la comparsa dei sintomi aspecifici in età giovanile con alterazioni retiniche.

In base ai criteri diagnostici sopra descritti per formulare diagnosi di certezza sono richiesti almeno tre criteri: la presenza di **3 su 6** depone per il 91% di sensibilità e il 98% di specificità.

In fase di flogosi, la VES può risultare nella norma nel 50% dei casi, mentre l'endotelina-1, il fattore di von Willebrand, il fattore VIII, la trombomodulina e gli autoanticorpi non organo-specifici possono non essere attendibili. Il National Institute of Health suggerisce come criterio indicativo di fase attiva della malattia il peggioramento di almeno due parametri.

La diagnosi strumentale poggia sull'imaging vascolare, che permette di identificare sia le lesioni stenotico-ostruttive sia quelle aneurismatiche.

L'eco-color-Doppler, grazie alla sua affidabilità in ambito dei tronchi sovraortici (TSA), è l'indagine di prima scelta per obiettivare sia morfologicamente sia emodinamicamente lesioni a carico degli assi carotidei e vertebrali extracranici e dell'arteria succlavia. In alcuni casi, in presenza di stenosi serrata o occlusione dell'arteria succlavia prevertebrale, può essere obiettivato un furto succlavio-vertebrale. Analoga indicazione è la sua applicazione a livello aortico-addominale, soprattutto per diagnosi di eventuali aneurismi.

Nei distretti facilmente esplorabili, l'indagine ecografica, in mani esperte, permette inoltre una valutazione dello spessore parietale vasale, tipico degli stadi acuti.

Per obiettivare lesioni dei TSA alla loro emergenza e/o dei rami principali aortici, l'angio-TC e l'angio-RM rappresentano il gold standard diagnostico, cui può fare seguito l'angiografia digitale con tutte le sue attuali potenzialità endovascolari.

Nella diagnosi differenziale va considerata l'aterosclerosi (pur se a comparsa in età avanzata e topograficamente meno segmentaria), la displasia fibromuscolare in ambito dei TSA e delle arterie renali e l'arterite a cellule giganti.

### Terapia

La terapia farmacologica rappresenta il primo approccio alla malattia. I corticosteroidi permettono una remissione, soprattutto nei primi stadi, nel 50% dei casi. Farmaci alternativi sono rappresentati dal metotrexato, dall'azatioprina e dal ciclofosfamide.

L'associazione di antiaggreganti è necessaria per prevenire complicanze trombotiche favorite dal danno endoteliale.

Un eventuale stato ipertensivo va trattato con farmaci antipertensivi standard.

La terapia chirurgica ha saputo recentemente svilupparsi in tale ambito grazie alle procedure endovascolari (angioplastica con palloni medicati, endoprotesi, stent graft) soprattutto a livello di processi stenotico-ostruttivi dei TSA e dei rami principali aortici.

Nei casi di terapia chirurgica propriamente detta (chirurgia open), è preferibile porre indicazione nelle fasi di quiescenza della malattia.

Va infine sottolineato che la malattia di Takayasu è una patologia cronica trattabile ma non guaribile, a evoluzione non sempre prevedibile e, comunque, la prognosi è condizionata dalla tempestività della terapia.

## **Arterite a cellule giganti**

È una panarterite granulomatosa sistemica con predilezione dei vasi del capo, del collo e degli arti superiori. Se localizzata all'arteria temporale viene definita arterite temporale di Horton.

### ***Epidemiologia***

Colpisce individui > 50 anni ed è 3 volte più frequente nel sesso femminile. Tra i fattori di rischio troviamo il fumo e l'aterosclerosi.

### ***Eziologia e patogenesi***

Dal 50 al 75%, i soggetti portatori di arterite temporale presentano una polimialgia reumatica, sindrome clinica caratterizzata da mialgia e rigidità dei muscoli del collo e del cingolo scapolare associate ad aumento della VES.

La patogenesi dell'arterite temporale è su base immune, rappresentata da una risposta cellulare mediata a un antigene autologo nella sede della lesione vascolare.

### ***Quadro clinico***

Oltre a sintomi aspecifici quali febbre, anoressia, calo ponderale, il sintomo principe è la cefalea localizzata variamente e di grado variabile. È spesso associata a indurimento dell'arteria temporale che si presenta occlusa, come un cordone rigido, serpiginoso, nodoso, dolente alla palpazione, talvolta con cute sovrastante eritematosa. Nel 50% dei casi il vaso è occluso con conseguente asfissia temporale. Nel 50% dei casi è associata *claudicatio* masseterina.

Nel 17% dei casi, il coinvolgimento dell'arteria ciliare posteriore o l'ischemia dell'arteria centrale del nervo ottico o della stessa arteria retinica porta alla complicanza più temibile: la cecità monolaterale,

irreversibile. Talvolta la cecità è preceduta da un'amaurosi *fugax*; in tal caso, un trattamento tempestivo corticosteroidico permette la reversibilità.

A livello dei grossi vasi, la comparsa di aneurismi toracici è 17 volte maggiore rispetto soggetti della stessa età.

### **Diagnosi**

Gli aumenti di VES e di PCR in presenza di arterite temporale sono significativi, mentre l'elemento diagnostico caratteristico è l'obiettivazione istologica di un processo infiammatorio granulomatoso su prelievo biotico del vaso con ricerca di cellule giganti. Tuttavia, poiché la vasculite evolve a *poussées* con fasi alternate di acuzie e remissione, nel 50% dei casi la biopsia, pur in presenza della malattia, risulta come falso negativo.

Nel sospetto di lesioni aortiche l'angio-TC e l'angio-RM rappresentano le indagini di scelta.

### **Terapia**

La terapia corticosteroidica si è rivelata fondamentale, soprattutto se istituita prontamente. Il suo impiego tempestivo nelle fasi iniziali può prevenire la complicanza oculare e portare alla ricomparsa del polso temporale.

## **Vasculiti dei vasi medi**

---

### **Poliarterite nodosa**

La poliarterite nodosa è una vasculite sistemica necrotizzante delle arterie di calibro medio.

### **Epidemiologia**

Si manifesta intorno ai 40-50 anni e predilige il sesso maschile (rapporto 2:1 con quello femminile), con aumento di incidenza nei portatori di epatite B.

### **Eziologia e patogenesi**

La patogenesi è multifattoriale a eziologia sconosciuta. In alcuni pazienti è riconoscibile un'eziologia virale da virus dell'epatite B (HBV). In altri può rappresentare la complicanza di malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide, o neoplastiche, come le mielodisplasie.

La proliferazione dell'intima vasale determina trombosi con conseguente ischemia tissutale o di organo.

Nei casi di necrosi della media, l'indebolimento della tonaca muscolare può esitare in microaneurismi o dissezioni del vaso.

I processi di guarigione evolvono verso una fibrosi nodulare

dell'avventizia.

### **Quadro clinico**

Sono stati identificati 10 criteri clinici:

- calo ponderale > 4 kg dall'esordio della malattia;
- cianosi reticolare cutanea agli arti e dorso (*livedo reticularis*);
- dolore ai testicoli;
- mialgie;
- polineuropatia;
- ipertensione con pressione diastolica > 90 mmHg;
- iperazotemia o ipercreatininemia, proteinuria nel 70% dei casi;
- virus dell'epatite B: nel siero HBsAg o HBsAb;
- microaneurismi o stenocclusioni dei vasi viscerali (*angina abdominis*);
- alla biopsia di arterie di medio calibro riscontro di granulociti e mononucleati nelle pareti vasali.

### **Diagnosi**

La presenza di almeno **3 sui 10** criteri è evocativa per sospetto di poliarterite nodosa.

Le alterazioni di laboratorio sono probanti: aumento della VES e della PCR, anemia, leucocitosi.

### **Terapia**

La terapia di base prevede l'impiego di corticosteroidi con ciclofosfamide o azatioprina.

## **Malattia di Behçet**

La malattia di Behçet è localizzata soprattutto ai vasi venosi con comparsa di trombosi venosa profonda (TVP) o addirittura di trombosi cavale. Le compromissioni arteriose compaiono solo nel 20% dei casi e consistono in occlusioni acute da trombosi o rottura di aneurismi.

### **Eziologia**

È una vasculite immunomediata con formazione di immunocomplessi sulla parete vasale. Compare un'arteriolite focale con infiltrato parietale linfocitario con conseguente necrosi fibrinoide e occlusione parziale o completa del vaso.

### **Quadro clinico**

Le prime manifestazioni sono iridociclite con ulcerazioni del cavo orale e ai genitali. Si associano deficit neurologici da lesioni centrali e neuropatia periferica. La ragione della non rara associazione con



aneurismi aortici e periferici rimane poco definita.

### ***Diagnosi***

La diagnosi di un'eventuale TVP e/o aneurisma aortico è facilmente formulata sui reperti clinici obiettivi e con le indagini ultrasonografiche.

Sono presenti aumento della VES e della PCR, anemia e leucocitosi.

Gli aneurismi si presentano macroscopicamente simili a quelli micotici in assenza tuttavia di positività culturale.

### ***Terapia***

La terapia è chiaramente sintomatica e indirizzata alla patologia sviluppata dalla malattia.

Nelle lesioni del cavo orale, della cute e dell'occhio sono efficaci gli steroidi per uso topico.

## **Malattia di Kawasaki**

Tra le vasculiti sistemiche ha maggiore predilezione per le coronarie con il 2% di morte cardiaca improvvisa e il 20% di sviluppo di aneurismi coronarici. Nell'80% dei casi sono colpiti bambini con età inferiore a 5 anni.

### ***Eziologia e patogenesi***

Pur se di eziologia sconosciuta, sono stati chiamati in causa agenti patogeni virali e batterici; è presente infatti un difetto ereditario dell'immunoregolazione dei linfociti T.

La comparsa di aneurismi coronarici è secondaria a un'inflammazione necrotizzante della tonaca media della coronaria.

### ***Quadro clinico***

Sono identificati sei segni clinici:

- ipertermia > 40 °C persistente per almeno 5 giorni;
- rash cutaneo;
- congiuntivite;
- eritema della mucosa orale, lingua a fragola;
- linfadenopatia latero-cervicale;
- eritema della faccia palmare di mani e piedi, con desquamazione di segmenti acromiali delle dita.

### ***Diagnosi***

Oltre ai segni clinici è presente un'elevazione dei livelli sierici di recettori dell'interleuchina-2.

L'ecocardiografia è raccomandata per individuare un eventuale coinvolgimento coronarico.

Nel sospetto di aneurisma coronarico è necessaria una coronarografia cui può seguire indicazione chirurgica o endovascolare (stent graft), sapendo che aneurismi con diametro superiore a 8 mm sono associati ad alta mortalità per rottura o trombosi.

### **Terapia**

L'impiego immediato di γ-globuline associate ad antiaggreganti agli inizi della malattia riduce la comparsa di aneurismi.

## **Vasculiti dei piccoli vasi**

---

### **Malattia di Buerger**

La malattia di Buerger fu identificata agli inizi del Novecento dall'urologo viennese, naturalizzato statunitense, Leo Buerger. È un'arteriopatia stenotico-ostruttiva con manifestazioni trombotiche, cronica, infiammatoria, non aterosclerotica, segmentaria con interessamento delle arterie muscolari di medio e piccolo calibro delle estremità (principalmente a livello dell'arto inferiore: colpisce i vasi sottogengivali), con compromissione anche delle vene e dei nervi, tabacco-associata, prevalente in maschi adulti, fumatori, con età inferiore a 50 anni, con espressioni cliniche altamente condizionanti negativamente la prognosi *quoad functionem* e *quoad partem* degli arti. Caratteri peculiari della malattia sono le manifestazioni trombotiche su base infiammatoria in soggetti giovani. In ragione della compromissione ostruttiva trombotica dei vasi sia arteriosi sia venosi è etichettata come pantromboangiite oblitterante.

### **Epidemiologia**

Prevale nel Medio ed Estremo Oriente rispetto ai Paesi europei e statunitensi. La sua incidenza nell'ambito delle arteriopatie ostruttive croniche periferiche è pari a 0,5% in Italia, 5,6% in Francia, 0,25% nel Regno Unito, 1,2% in Germania. La percentuale aumenta sensibilmente a 80% in Israele, 63% in India e 66% in Corea e Giappone. Da una revisione della patologia limitata al solo Giappone, il rapporto tra la malattia e le arteriopatie periferiche su base aterosclerotica è di 1:3.

### **Eziologia**

Sebbene non si possa identificare con chiarezza la causa, il fumo è strettamente correlato alle fasi di esacerbazione e di remissione dei quadri clinici. È stata anche ipotizzata una patogenesi immunologica.

### **Aspetti anatomo-patologici**

La malattia si articola in due fasi: stadio precoce e stadio tardivo.

■ **Stadio precoce:** il vaso colpito si presenta con lume ostruito da un trombo fresco con infiammazione focale con cellule polinucleate, cellule epitelioidi e leucociti. Le cellule infiammatorie, linfociti e fibroblasti, infiltrano tutta la media e l'avventizia, mentre la lamina elastica interna è sempre risparmiata.

■ **Stadio tardivo:** l'arteria ostruita dal trombo organizzato si presenta fibrotica e indurita con una tenace reazione periavventiziale che interessa anche la vena satellite. Nei casi più avanzati è possibile una ricanalizzazione del trombo con ispessimento intimale e aumento del tessuto fibroso nella media e nell'avventizia. In tale fase anche le vene superficiali sono vittime di un processo analogo.

### **Fisiopatologia**

La maggior parte dei pazienti presenta un'ischemia critica fin dall'esordio della malattia per la precoce alterazione dei sistemi di regolazione microvascolare. Gli aspetti fisiopatologici ricalcano il quadro di un'ischemia critica agli arti che si differenzia da quella di un'arteriopatia aterosclerotica per la precocità e per la localizzazione molto acromiale. Le lesioni ostruttive iniziali compaiono nella maggior parte dei casi nei vasi sottogenuali (al di sotto del ginocchio). La *claudicatio* di piede è caratteristica, secondaria all'ischemia interessante i muscoli plantari per coinvolgimento dell'arteria tibiale posteriore e della plantare. Si presenta con dolore riferito alla pianta del piede, raramente al collo.

### **Quadro clinico**

La malattia inizia in periferia per poi estendersi prossimalmente; tale aspetto spiega come talvolta le lesioni trofiche precedano la *claudicatio* (al contrario delle arteriopatie aterosclerotiche).

Le dita dei piedi e delle mani sono fredde e umide; anche un lavoro muscolare minimo determina parestesie in sede distale.

Il colorito cutaneo è caratteristico: le dita delle mani e dei piedi sono rosso purpuree, soprattutto in posizione declive. Il riempimento venoso risulta ritardato.

Alla caratteristica *claudicatio* di piede può seguire, in caso di progressione prossimale soprapoplitea, una *claudicatio* di polpaccio.

I polsi prossimali alla lesione sono normosfigmici: sono presenti i femorali, assenti in sede poplitea e tibiale.

Spesso si associano tromboflebiti superficiali recidivanti a livello del braccio e del segmento distale della gamba con rossore della cute sovrastante che recede spontaneamente lasciando una pigmentazione bruno-nerastra. Le flebiti si presentano con diversificazione altalenante nella loro localizzazione; per tale caratteristica, evento altamente patognomonico, sono state etichettate come *flebiti migranti*.

Il circolo venoso profondo è invece quasi sempre rispettato. La malattia con esordio a livello delle arterie del piede si estende poi a quelle della gamba, con una progressione continua o a intervalli. Sembra esserci un intervallo di 1-2 anni tra l'esordio dei sintomi e il coinvolgimento soprapopliteo, con comparsa di *claudicatio* di gamba che sostituisce quella di piede.

### **Diagnosi**

Per porre diagnosi di malattia di Buerger devono essere presenti *tutti e cinque* i seguenti criteri:

- tabagismo;
- esordio prima dei 50 anni;
- lesioni prodromiche ostruttive arteriose a valle della poplitea;
- interessamento dell'arto superiore o flebite migrante;
- assenza di fattori di rischio aterosclerotici eccetto il fumo.

In presenza di tali criteri, la diagnosi di malattia di Buerger può essere facilmente evocata.

A livello diagnostico strumentale l'angiografia presenta aspetti caratteristici con:

- ostruzioni *multiple e segmentarie* dei tronchi di gamba: si tratta di occlusioni seriate lungo il decorso del vaso con la parte terminale affusolata che si interrompe bruscamente;
- ogni occlusione è accompagnata da un ricco circolo collaterale i cui elementi si presentano a "*cavatappi*" (vasi elicini) e con andamento centripeto (nelle lesioni aterosclerotiche l'andamento dei collaterali è centrifugo);
- assenza di calcificazioni.

### **Terapia**

Il primo atto terapeutico è l'astensione dal fumo e la protezione dal freddo.

Inizialmente gli sforzi terapeutici sono indirizzati alla terapia delle lesioni trofiche con medicazioni avanzate (per prevenire infezioni locali) e detersione chirurgica, cui possono seguire terapie con prostaglandine. La terapia chirurgica può avere un razionale se attuata in presenza di lesioni prossimali a livello soprapopliteo (mediante bypass o metodiche endovascolari), anche se i risultati sono mediocri.

La simpaticectomia chirurgica o chimica, intesa come abolizione del tono vasocostrittore mediante ablazione della catena simpatica, può migliorare il quadro clinico, anche se, in fase iniziale, la terapia con cellule staminali finalizzate a stimolare una neoangiogenesi sembra rappresentare una terapia promettente.

### **Porpora di Schönlein-Henoch**

È una vasculite dei piccoli vasi caratterizzata dal deposito di immunocomplessi costituiti principalmente da IgA. Coinvolge cute,

articolazioni, tratto gastrointestinale e reni.  
È la forma vasculitica più comune nell'infanzia.

### ***Eziologia e patogenesi***

Alla base vi è un'alterata regolazione della sintesi di IgA in risposta a una stimolazione antigenica a livello delle mucose delle vie aeree. La comparsa della malattia è infatti spesso preceduta da un'infezione delle alte vie aeree; la deposizione di immunocomplessi contenenti IgA a livello dell'endotelio dei capillari degli organi determina l'inizio del processo.

### ***Quadro clinico***

È tipica dell'infanzia. Caratteristica clinica è la comparsa di una porpora rilevata associata ad artralgie, algie addominali, sanguinamenti gastrointestinali e nefrite con ematuria e/o proteinuria. La complicanza renale è la più severa, ma nella maggior parte dei casi è reversibile.

### ***Diagnosi***

È clinica con riscontro della triade: porpora agli arti inferiori, addominalgie e artralgie. In fase acuta sono presenti elevati livelli di IgA. La valutazione della funzionalità renale va monitorata per individuare precocemente un'eventuale complicanza nefritica.

### ***Terapia***

Nella maggior parte dei casi si risolve spontaneamente. Nelle forme più gravi può essere necessario l'impiego di corticosteroidi.

## **Vasculite da crioglobulinemia**

Le crioglobuline sono immunoglobuline sieriche che in maniera reversibile precipitano a temperature inferiori a 37 °C e si risolubilizzano all'aumento della temperatura.

### ***Eziologia e patogenesi***

La precipitazione delle crioglobuline nel lume del piccolo vaso è indotta dal freddo, ma è anche condizionata da fattori vari, come il legame delle crioglobuline con antigeni di varia natura. Tra i fattori determinanti c'è l'infezione da virus dell'epatite C. Il virus rappresenterebbe uno stimolo cronico al sistema immunitario determinando un'alterazione dei linfociti B, responsabile a sua volta della produzione di questi anticorpi.

### ***Quadro clinico***

La triade clinica classica è rappresentata da: porpora rilevata, astenia e poliartralgie. Nei casi avanzati è presente una vasculite sistemica con coinvolgimento di organi vari, soprattutto a livello renale con proteinuria ed ematuria.

### **Diagnosi**

È fondamentale la ricerca delle crioglobuline; vanno ricercati i marcatori di infezione da virus dell'epatite C. Il coinvolgimento vasculitico è obiettivabile con la biopsia cutanea.

### **Terapia**

Il decorso è per lo più paucisintomatico; la terapia immediata con corticosteroidi rende il decorso benigno.

## **Vasculiti in corso di collagenopatie**

■ **Artrite reumatoide:** la vasculite è una tra le maggiori complicanze del decorso di un'artrite reumatoide. Viene etichettata come “vasculite reumatoide” e coinvolge i vasi di piccolo calibro, in particolare i *vasa nervorum* e le arterie digitali.

Può esprimersi con:

- manifestazioni cutanee: lesioni digitali focali, infarti ungueali, petecchie, ulcere;
- neurite: degenerazione assonale da vasculite necrotizzante dei *vasa nervorum* con coinvolgimento dei nervi periferici.

La diagnosi di sospetto va posta in tutti i casi iniziali di lesioni cutanee in pazienti con artrite reumatoide in fase conclamata. La diagnosi di certezza è basata sulla biopsia delle lesioni cutanee.

La terapia si basa sull'uso di corticosteroidi.

■ **Lupus eritematoso:** la manifestazione vascolare più comune nel lupus è la comparsa nell'80% dei casi di un fenomeno di Raynaud. In percentuale inferiore può associarsi una vasculite digitale con microinfarti e gangrena acromiale. L'ischemia dei nervi periferici comporta la comparsa di nevrite. Nel 60% dei casi è interessato il sistema nervoso centrale.

L'interessamento renale può portare a una sindrome nefrosica.

La terapia corticosteroidea è efficace nelle manifestazioni moderate.

■ **Sclerodermia, dermatopolimiosite:** in corso di sclerodermia

possono comparire alterazioni del letto ungueale con ulcerazioni digitali. La complicanza più temibile è rappresentata dall'insufficienza renale rapidamente progressiva, solitamente associata a ipertensione. Nella dermatopolimiosite la complicanza vascolare è rara nell'adulto, mentre nel bambino la comparsa di vasculite è caratterizzata da una prognosi infausta.

## Arteriopatie ostruttive degenerative non ateromasiche

### Displasia fibromuscolare

La prima osservazione è del 1940 con la descrizione di una localizzazione fibrodisplasica alle arterie renali in un quadro ipertensivo in una giovane donna. Seguirono altre descrizioni a localizzazione carotidea.

#### *Eziologia ed epidemiologia*

Ancora oggi l'eziologia resta poco conosciuta; alla sua base si ipotizzano fattori genetici o ormonali. Tale dato deriva dall'elevata frequenza nel sesso femminile con rapporto di 3:1 e dalla familiarità presente nel 16% dei casi. Predilige la fascia dalla terza alla quinta decade con incidenza globale dello 0,5%.

Colpisce nel 70% dei casi le arterie renali di cui il 35% bilateralmente. Nel 30% sono colpite le carotidi e le arterie vertebrali nel loro segmento extracranico; in tal caso, il distretto intracranico risulta indenne da manifestazioni displasiche, ma è sede nel 50% dei casi di aneurismi intracranici.

#### *Aspetti anatomo-patologici*

La lesione esordisce con un'iperplasia della tonaca muscolare cui segue una fibrosi interessante tutte le altre tonache con comparsa di stenosi multifocali seriate lungo il decorso del vaso. Le stenosi sono alternate a dilatazioni aneurismatiche, espressione di un assottigliamento della membrana elastica esterna; tale alternanza conferisce al vaso una morfologia caratteristica a "*corona di rosario*".

A seconda dello strato vasale prevalentemente colpito sono identificati tre quadri anatomo-patologici a loro volta differenziabili:

- *displasia della media* con tre aspetti istopatologici:
  - fibroplasia della media: è il tipo più frequente con interessamento del vaso nel suo segmento medio e distale (raramente è coinvolta l'emergenza); il 90% dei casi è di sesso femminile;
  - fibroplasia perimediale: caratterizzata da deposito di collagene a livello dello strato esterno della media; morfologicamente si

- differenzia dalla precedente per il minor numero di dilatazioni;
- iperplasia della media: secondaria ad aumento delle cellule muscolari, si presenta con stenosi focali in assenza di dilatazioni;
- *fibroplasia intimale*: secondaria ad accumulo di tessuto connettivale nello spazio subintimale, presenta un inspessimento intimale concentrico esteso a tutto il vaso;
- *fibrodisplasia avventiziale*: l'avventizia è sostituita da tessuto fibroso, che si estende anche ai tessuti e ai territori perivasali.

### ***Quadro clinico***

In alcuni casi la malattia può decorrere asintomatica e la lesione diventa un reperto occasionale in corso di uno screening vascolare. Nei casi sintomatici il quadro clinico è correlato alla localizzazione dell'asse vascolare colpito e dell'organo di cui è tributario. Nelle lesioni renali la manifestazione clinica più frequente è l'ipertensione nefrovascolare, mentre nelle lesioni carotidee possono comparire, con meccanismo fisiopatologico sia emodinamico sia tromboembolico, tutti i quadri sintomatologici dell'insufficienza cerebrovascolare, sia globali sia focali.

Tipica e temuta complicanza della displasia fibromuscolare carotideale è la dissecazione o, nel caso di localizzazione intracranica, l'emorragia subaracnoidea.

Pur se rare, le localizzazioni ai vasi splanchnici possono sviluppare quadri di infarti intestinali.

### ***Diagnosi***

Nelle localizzazioni a livello renale, l'insorgenza di stati ipertensivi in donne giovani e in assenza di fattori di rischio cardiovascolare permette di porre una diagnosi di sospetto che può diventare di certezza con la serie di indagini non invasive proprie del percorso diagnostico dell'ipertensione arteriosa. In tal caso, la lesione displasica dell'arteria renale è obiettivabile con eco-color-Doppler, seguito da angio-TC o angio-RM con visualizzazione della morfologia a "corona di rosario". In caso di positività, l'angiografia è proponibile nei casi in cui è indicato un trattamento endovascolare.

Nelle localizzazioni carotidee extracraniche la lesione è obiettivabile con eco-color-Doppler, mentre nel sospetto di lesione intracranica è indicata l'angio-TC o l'angio-RM; in ambedue i casi potranno seguire uno studio angiografico e, se indicato, un trattamento endovascolare.

### ***Terapia***

In presenza di lesione fibrodisplasica dell'arteria renale è indicato il trattamento endovascolare nei casi di stenosi emodinamicamente significative con chiaro nesso di causalità con uno stato ipertensivo e con quadri clinici di:



- ipertensione arteriosa di recente insorgenza, pur se associata a terapia farmacologica;
- ipertensione cronica refrattaria alla terapia farmacologica;
- intolleranza alla terapia farmacologica;
- decremento funzione renale e/o diminuzione del volume renale.

In presenza di lesioni carotidee extracraniche l'indicazione a terapia chirurgica (bypass venoso autologo) o endovascolare (angioplastica [Percutaneous Transluminal Angioplasty, PTA]/stenting) segue le indicazioni relative alla terapia di una stenosi carotidea in relazione allo stadio neurologico, al grado di stenosi della lesione e al suo potenziale emodinamico e/o embolico connesso (Figg. 74.3, 74.4).



**Fig. 74.3.** Arteriografia che evidenzia una tipica lesione fibrodisplasica dell'arteria renale con stenosi nel tratto medio dell'arteria renale destra.



**Fig. 74.4.** Trattamento endovascolare di lesione fibrodisplasica dell'arteria renale destra mediante PTA (Percutaneous Transluminal Angioplasty) con DCB (Drug Coated Balloon).

## Malattia cistica avventiziale

---

È caratterizzata dalla presenza di una cisti, a contenuto mixomatoso, in sede avventiziale con disposizione variabile lungo la circonferenza vasale e determinante una stenosi estrinseca.

### *Epidemiologia*

I casi riportati non superano i 500, con maggiore prevalenza a livello dell'arteria poplitea.

Predilige il sesso maschile con rapporto 5:1 nella quarta/quinta decade.

### *Eziologia e patogenesi*

È stata ipotizzata una risposta della parete vasale a traumi ripetuti con evoluzione dei processi riparativi verso una degenerazione cistica.

Un'altra teoria ha intravisto un'alterazione embriogenetica con comparsa di cellule mucosecernenti nell'avventizia a evoluzione più tardiva in una cisti.

L'ipotesi più accreditata riconosce come meccanismo patogenetico

l'erniazione della capsula sinoviale, attraverso la capsula articolare, verso un vaso contiguo con inglobamento dell'avventizia. Tale teoria sembrerebbe la più plausibile: spiegherebbe infatti l'alta frequenza della localizzazione poplitea, vaso a decorso retroarticolare.

### **Quadro clinico**

L'accrescimento della cisti può esitare in una stenosi emodinamica da compressione estrinseca del lume vasale. Può manifestarsi una *claudicatio* di gamba di grado variabile con intervallo di marcia molto limitato (< 50 metri). Spesso si associano parestesie e dolore urente, espressione di una neuropatia ischemica.

Il reperto obiettivo caratteristico è l'ipo-/asfimia dell'arteria poplitea e dei vasi tibiali omolaterali.

### **Diagnosi**

La diagnosi, oltre che clinica basata sui reperti soggettivi (*claudicatio*) e obiettivi (asfimia), diventa di certezza con l'eco-color-Doppler. Sono obiettivabili la morfologia, le dimensioni e i rapporti della cisti con il vaso, oltre che l'impegno emodinamico della stenosi. L'angio-TC e l'angio-RM permettono di identificare "l'impronta" della cisti sul vaso; sono classificabili tre aspetti del lume vasale a seconda dell'impronta della cisti:

- immagine a scimitarra nei casi di compressione eccentrica;
- immagine a clessidra nei casi di compressione concentrica;
- assenza di lume nei casi di trombosi (Fig. 74.5).

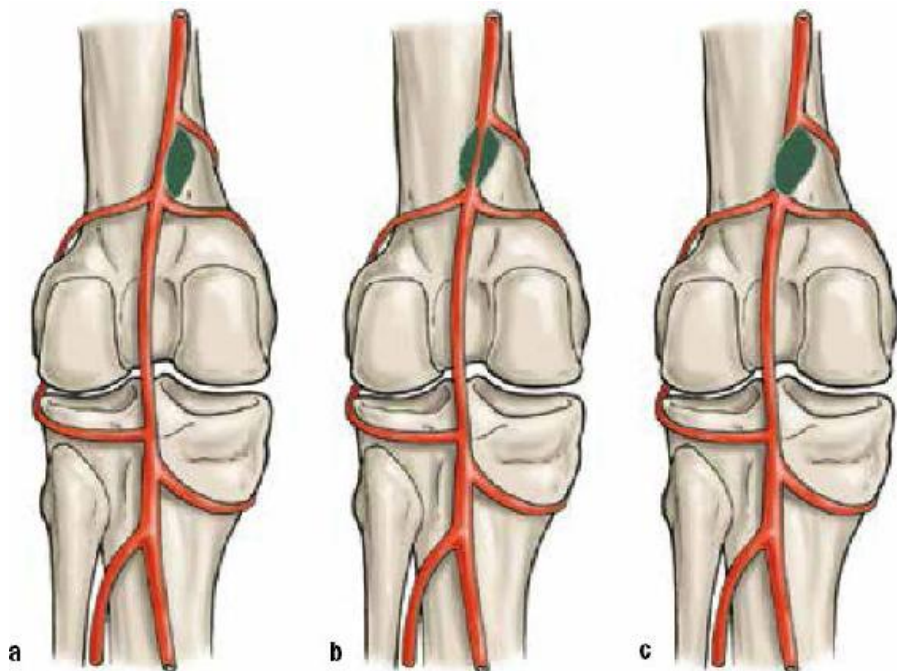


**Fig. 74.5.** Schema delle lesioni dell'arteria poplitea da malattia avventiziale cistica. (a) Segno della scimitarra; (b) segno a clessidra; (c) occlusione del vaso.

### ***Terapia***

L'indicazione diventa perentoria nei casi sintomatici o, anche se asintomatici, nei casi in cui sia obiettivabile una stenosi estrinseca della cisti.

La terapia di scelta è chirurgica con incisione della cisti e suo drenaggio. Il più delle volte si assiste al ripristino del lume vasale; nei casi in cui il segmento si presenti deteriorato o in presenza di occlusione è indicata la sostituzione vasale con innesto, preferibilmente venoso autologo.

Il drenaggio della cisti può anche essere proposto mediante puntura percutanea ecoguidata.

## **Arteriopatia da tossicodipendenza**

L'abuso di sostanze stupefacenti ha moltiplicato l'incidenza di complicanze vascolari legate all'errata iniezione di droga nel circolo arterioso; il tossicodipendente sa come trovare un accesso venoso, ma la mancanza di conoscenze anatomiche e l'assenza di sterilità spesso procurano complicanze acute a livello sia arterioso sia venoso.

### **Lesioni arteriose**

Non sappiamo con esattezza l'incidenza di iniezioni di sostanze

stupefacenti nel letto arterioso. Il tossicodipendente, in quanto “autodidatta”, può iniettarsi la droga accidentalmente, raramente volutamente, direttamente in un’arteria superficiale, mentre è alla ricerca di un vaso venoso. Le sedi più utilizzate sono la fossa antecubitale o il triangolo di Scarpa. L’errore viene avvertito immediatamente per la sensazione di bruciore esteso distalmente all’iniezione, cui segue pallore, dolore e cianosi. L’evento drammatico finale è la comparsa di lesioni trofiche localizzate o gangrena, a seconda dell’asse arterioso vittima dell’insulto chimico-embolico con conseguente trombosi.

A ciò si aggiunga che l’uso prolungato del laccio nella fase di ricerca di un vaso determina una compressione prolungata favorente già di per sé la trombosi, sia venosa sia arteriosa. Altri elementi favorenti il danno vasale e la trombosi sono la formazione di un flap intimale in sede di iniezione e, qualora l’iniezione non avvenga nel vaso o in presenza di tentativi reiterati, la comparsa di ematomi perivasali e di infiammazione perivasale.

In sede di iniezione possono comparire pseudoaneurismi, risultato di continue punture o inefficace tamponamento, che possono infettarsi: il tossicodipendente impara infatti a utilizzare come accesso vascolare gli pseudoaneurismi più superficiali in quanto più facilmente palpabili.

In alcuni casi, soprattutto a livello del triangolo di Scarpa, i reiterati tentativi di iniezione con trauma vasale sia arterioso sia venoso possono determinare la comparsa di una fistola artero-venosa.

### ***Meccanismo lesionale***

Alla base dell’ischemia sono stati identificati meccanismi vari:

- occlusione del vaso da parte di particelle inerti (eccipienti) o cristalli di droga;
- arterite su base chimica;
- aggregazione piastrinica;
- vasospasmo.

La trombosi indotta delle arterie digitali è in genere l’ultima manifestazione determinante l’ischemia e, quindi, la gangrena. La maggior parte delle sostanze non si presenta allo stato puro ma è “tagliata” dal produttore e/o distributore con altre sostanze; ognuno di questi additivi può peggiorare il meccanismo eziopatogenetico. Gli eccipienti, sotto forma di emboli di cristalli, sono alla base della trombosi. I più comunemente impiegati sono: caffeina, lattosio, procaina, chinina, amido, acido stearico, polvere di talco. In alcuni casi, non infrequenti, vengono impiegate e iniettate sospensioni orali di metilfenidato cloridrato contenenti talco e amido di mais.

A ciò si affianca il danno endoteliale su base chimica determinato dalla sostanza tossica e il vasospasmo provocato dall'alcalinità o dall'acidità della sostanza.

Sempre in ambito di impiego di sostanze stupefacenti vanno infine ricordate le complicanze arteriose indotte dall'uso di cannabis: il delta-9-tetraidrocannabinolo, principio attivo della cannabis, ha una significativa attività vasocostrittrice e trombofilica.

Tra le maggiori complicanze si trovano lo stroke e l'infarto miocardico: il 27% di pazienti di età inferiore a 50 anni e vittime di stroke ischemico è abituale consumatore di cannabis.

Tale aspetto si è esteso al mondo adolescenziale, dove la cannabis è stata sostituita, per il basso costo e facile reperibilità online, dai derivati sintetici degli oppioidi, gravati da maggiori complicanze.

## **Terapia**

È in relazione alla sede e al distretto del vaso, alla tipologia della lesione (trombosi, microaneurisma, aneurisma micotico, flap intimale, fistola artero-venosa). Utili sono i vasodilatatori e la terapia eparinica. Nei casi di edema imponente è indicata la fasciotomia, mentre nelle lesioni gangrenose avanzate acromiali (segmenti più periferici) può essere necessaria l'amputazione parcellare *d'emblée*, in relazione soprattutto al loro elevato potenziale infettivo.

## **Lesioni venose**

L'uso abituale di vene superficiali della mano può determinare trombosi venosa. Quando questa è associata a linfangite e/o a ostruzione linfatica secondaria alle infezioni ricorrenti e alla ritenzione di elementi particolati iniettati, si configura *la sindrome della "mano gonfia"*.

Spesso è associata una tromboflebite ascendente suppurativa favorita dall'utilizzo promiscuo di aghi già usati e dal rituale della pulitura dell'ago con la lingua.

Le iniezioni ripetute portano facilmente all'esaurimento del corredo venoso superficiale, perciò il tossicodipendente si indirizza alla ricerca di vene profonde a livello inguinale esponendosi a trombosi venose profonde. In casi limite possono formarsi pseudoaneurismi la cui infezione può esitare in forme ascessuali con fistolizzazione esterna.

## **Arteriopatie su base funzionale**

### **Sindrome di Raynaud**

Come entità clinica fu descritta dal francese Maurice Raynaud nella sua tesi di laurea.

Mentre ancora recentemente la dizione scientifica si alternava tra identità di *malattia* di Raynaud e *fenomeno* di Raynaud, a seconda della possibilità di identificare o meno una causalità, attualmente si preferisce una dizione omnicomprensiva di sindrome di Raynaud che può manifestarsi come:

- *primaria*, caratterizzata dalla comparsa di un quadro clinico su base idiopatica;
- *secondaria*, dove la comparsa di un quadro clinico è riconducibile a un processo morboso eziologico definito.

La sindrome (sia primaria sia secondaria) è caratterizzata da attacchi episodici di vasospasmo provocati dalla costrizione estrema di arteriole delle parti più acromiali degli arti, prevalentemente superiori, come risposta al freddo o a stimoli emozionali. Quasi sempre bilaterale, nel 13% dei casi è tetralaterale.

Predilige il sesso femminile con insorgenza dai 12 ai 35 anni.

Può essere associata a connettiviti quali: sclerodermia (90% dei pazienti sclerodermici), lupus eritematoso (80% degli affetti da lupus), artrite reumatoide e dermatomiosite.

### ***Eziologia e patogenesi***

Il flusso a livello delle dita può variare da 1 mL/min per 100 g di tessuto fino a 180 mL/min a seconda delle richieste tissutali: il 90% di questo range di flusso ematico è utilizzato per la termoregolazione.

La richiesta ematica varia a seconda della temperatura ambientale attraverso la modulazione della corteccia cerebrale, dell'ipotalamo e dei centri vasomotori midollari.

Nella porzione più distale del sistema circolatorio, denominata microcircolo, il capillare è sede degli scambi metabolici. Il sistema immediatamente precedente è il distretto precapillare formato da arteriole e venule, ricche di cellule muscolari lisce e dalla cui vasomotilità dipendono le resistenze periferiche.

Tra venule e arteriole esistono due sistemi che cortocircuitano la rete capillare: una rete sprovvista di motilità con funzioni di riserva e le anastomosi artero-venose (AVA), numerose nell'epidermide di mani e piedi. Tali dispositivi sono riccamente innervati dal simpatico e, regolando il flusso diretto ai capillari, intervengono nei processi di termoregolazione.

Esistono due tipi di AVA:

- tipo shunt;
- tipo gomitollo.

Queste ultime sono costituite da una branca afferente, un segmento costituito da cellule mioepitelioidi, e una branca efferente. Le cellule mioepitelioidi determinano l'apertura o la chiusura dei segmenti

intermedi.

Nella sindrome primitiva sono stati evidenziati fenomeni di iperplasia e ipertrofia delle cellule mioepitelioidi, mentre nella sindrome secondaria è presente un'iperplasia delle anse delle AVA.

L'alterazione dei sistemi delle AVA è alla base della sindrome: in pratica, le risposte agli stimoli termici delle AVA si presentano anomale e compare uno squilibrio tra risposta reattiva e intensità degli stimoli neurormonali.

### ***Quadro clinico***

La crisi raynaudiana si presenta con caratteristiche che la rendono ben riconoscibile: in genere è descritta uniformemente e in maniera monocorde da tutti i pazienti. Esordisce a una o due dita per poi estendersi simmetricamente. Fattori scatenanti: il freddo e/o le emozioni. La temperatura scatenante non è particolarmente bassa e ogni paziente riferisce un suo valore soglia "personale". Il quadro si articola in tre fasi:

- la fase iniziale (fase di sincope locale) è caratterizzata da marcato pallore alle estremità secondario a riduzione improvvisa del flusso distale; frequentemente è associata la parestesia;
- compare quindi cianosi e iperidrosi (fase di asfissia locale) con edema delle dita da afflusso di sangue desaturato nel plesso venulare;
- ritorno del colorito cutaneo preceduto da una fase di arrossamento (fase di iperemia attiva).

### ***Diagnosi***

Già a livello anamnestico la descrizione del paziente è altamente evocatrice per una diagnosi. Vanno ricercati segni evocatori per una diagnosi differenziale tra sindrome primaria o secondaria; una sindrome dell'egresso toracico, un aneurisma della succlavia, segni sistemici di patologie connettivali.

I criteri per una diagnosi differenziale sono i seguenti.

- *Sindrome di Raynaud primaria:*
  - attacchi simmetrici;
  - assenza di necrosi tissutali;
  - assenza di causa secondaria, all'anamnesi e all'esame generali;
  - negatività al test degli anticorpi antinucleo;
  - VES normale;
  - capillaroscopia normale;
- *Sindrome di Raunaud secondaria:*
  - età di insorgenza > 30 anni;
  - episodi asimmetrici con lesioni trofiche cutanee;
  - elementi clinici probanti per connettivite (autoanticorpi



specifici);

– capillaroscopia positiva per alterazioni microcircolatorie.

### ***Diagnosi strumentale***

L'anamnesi è fondamentale: già dalla descrizione delle crisi da parte del paziente è possibile una diagnosi. Indagini quali la termografia o la pletismografia hanno perso la loro validità diagnostica.

Mediante l'eco-color-Doppler è possibile lo studio delle arterie ulnare e radiale, dell'arcata palmare e delle arterie digitali. Il laser-Doppler permette di valutare le funzioni arteriolari, mentre la capillaroscopia studia il microcircolo in vivo.

In presenza di sospette lesioni vascolari più prossimali (aneurismi dell'arteria succlavia) è d'obbligo uno studio eco-color-Doppler e, se necessario, un'angio-TC o angio-RM e l'angiografia.

Le indagini di laboratorio saranno finalizzate a evidenziare eventuali malattie infiammatorie, reumatiche, autoimmuni, dismetaboliche, endocrine; l'ampiezza delle indagini può variare in relazione al sospetto clinico.

### ***Terapia***

L'indicazione alla terapia è condizionata dalla gravità dei disturbi e dall'aspetto invalidante del quadro clinico.

Il primo passo della strategia terapeutica è quello di evitare l'esposizione alle basse temperature e l'abolizione del fumo e di tutti gli agenti vasocostrittivi (caffeina, teina,  $\beta$ -bloccanti, ergotaminici, triptanici, vasocostrittori nasali).

I calcio antagonisti, gli  $\alpha$ -bloccanti e i prostanoidi sembrano essere i farmaci con maggior efficacia.

L'elettrostimolazione epidurale permette di ridurre il dolore e di migliorare la guarigione di eventuali lesioni trofiche.

L'indicazione attuale alla simpaticectomia cervico-toracica (per via toracoscopica) è riservata ai casi più gravi refrattari alla terapia medica.

## **Arteriopatie da compressione estrinseca**

Sono caratterizzate dalla presenza di lesioni vascolari stenosanti a eziologia estrinseca da compressione del vaso da parte di agenti esterni, nella maggior parte dei casi strutture muscolo-tendinee e/o ossee. La compressione si attua secondo una dinamica fisiopatologica stereotipata e secondo movimenti definiti.

A lungo andare, la lesione vasale, inizialmente a carattere temporaneo e presente solo in fase compressiva, può evolvere verso la cronicizzazione a causa del danno parietale prodotto dalla ripetitività del trauma compressivo.

## Sindrome dello stretto toracico

Altrimenti etichettata come Thoracic Outlet Syndrome (TOS), la sindrome dello stretto toracico identifica un insieme di sintomi, associati variamente, secondari a compressione estrinseca degli elementi vascolonervosi, alla radice dell'arto superiore da parte delle strutture muscolari, legamentose, ossee delimitanti lo stretto toracico (Fig. 74.6).

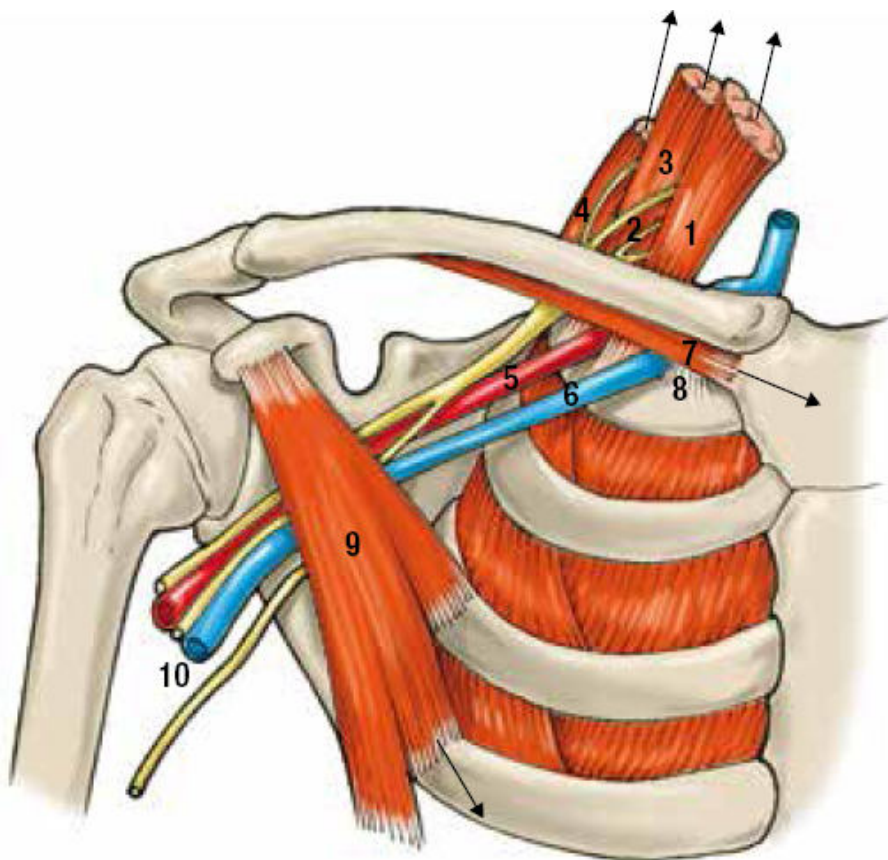


**Fig. 74.6.** Rappresentazione schematica dello stretto cervico-toraco-brachiale. (1) M. scaleno anteriore; (2) plesso brachiale; (3) m. scaleno medio; (4) n. toracico; (5) a. succlavia; (6) v. succlavia; (7) m. succlavio; (8) leg. costoclavicolare; (9) m. piccolo pettorale; (10) n. intercostobrachiale.

La compressione può essere:

- intermittente o continua;
- dipendente da anomalie congenite o acquisite dello stretto.

A seconda del tipo di struttura vittima della compressione, sono distinguibili:

- arteria succlavia (arterial TOS, aTOS);
- vena succlavia (venous TOS, vTOS);
- plesso brachiale (neurogenic TOS, nTOS).

Nel 90% una TOS si presenta con sintomi esclusivamente neurologici, nel 10% vascolari con rapporto venosi/arteriosi di 4:1.

### **Anatomia dello stretto toracico**

Lo stretto toracico superiore è delimitato anteriormente dal manubrio sternale, posteriormente dal rachide e lateralmente dalla prima costa. All'interno di questo perimetro rigido decorre il fascio vascolonervoso (arteria e vena succlavia, radici del plesso brachiale). Lo spazio interscalenico è delimitato anteriormente dal muscolo scaleno anteriore, posteriormente dallo scaleno medio e dalla prima costa inferiormente. All'interno dello stretto decorrono l'arteria succlavia anteriormente e il plesso brachiale posteriormente. All'uscita dal triangolo, il fascio vascolonervoso si impegna nella pinza costoclavicolare che è delimitata dalla clavicola e dal muscolo succlavio anteriormente, dal margine antero-mediale della prima costa medialmente e dalla scapola posteriormente.

### **Eziologia**

Alterazioni anatomiche o funzionali per malattie congenite o acquisite scheletriche o dei tessuti molli possono determinare una compressione meccanica delle strutture del fascio con possibile comparsa di sintomatologia (Tab. 74.4).

**Tab. 74.4.** Classificazione eziologica della sindrome dello stretto toracico.

#### **Patologie acquisite**

##### **Alterazioni scheletriche**

Cisti clavicolare, callo osseo

Frattura della prima costa

Esostasia prima costa

##### **Alterazioni dei tessuti molli**

Lesione muscolare scaleno anteriore

Distacco chirurgico scaleno medio

Splavica scaleno plesso

Legamenti, bande fibrose

Anomalie del plesso

##### **Alterazioni funzionali**

Spalle curve

### **Quadro clinico**

I sintomi sono prevalentemente neurologici per irritazione del plesso con dolore sordo irradiato in zona cervicale e al capo e in zona

sovracclaveare; frequentemente si associano parestesie. Se sono interessati i componenti inferiori del plesso (C8, T1), le parestesie si estendono alla mano nella distribuzione del nervo ulnare (quarto e quinto dito). Nella nTOS la presenza di disturbi vasomotori determina crisi intermittenti di pallore, cianosi ed edema localizzati alla mano e al terzo distale dell'avambraccio.

Nella vTOS i sintomi sono espressione di una stasi venosa da compressione. Sintomo iniziale è la pesantezza dell'arto esacerbata dal movimento e seguita da edema alla mano. L'abduzione, contrariamente alle trombosi venose di altra origine, accentua i sintomi da stasi.

Nell'aTOS il quadro clinico è la risultante di un'insufficienza arteriosa intermittente, acuta o cronica. Nell'intermittente è presente facile affaticamento dopo attività con arto sollevato, mentre nei casi (rari) di trombosi dell'arteria i sintomi sono quelli di un'ischemia acuta.

Talvolta è presente una sindrome di Raynaud secondaria da irritazione delle fibre simpatiche presenti nel plesso.

Nei casi di emergenza molto laterale dell'arteria vertebrale, il suo decorso nel triangolo delimitato tra il muscolo lungo del collo e il margine mediale dello scaleno anteriore può determinare compressione del vaso con una sintomatologia di insufficienza vertebrobasilare.

### ***Diagnosi clinica***

Fondamentale è la valutazione della postura del paziente. Nei soggetti magri può essere obiettivamente palpatoriamente una costa cervicale in fossa sovraclaveare. Va ricercata un'eventuale anisofigmia e/o anisotensione agli arti superiori.

Se i reperti palpatori ci indicano una normosfigmia dei polsi radiali e ulnari a riposo in posizione anatomica, la valutazione deve continuare durante l'esecuzione di opportune manovre che sollecitano la riduzione dello spazio anatomico e possono portare a un'ipo- o asfigmia. Le manovre proposte sono:

- manovra di Adson, controllo del polso radiale nell'iperestensione e rotazione omolaterale del capo, con inspirazione forzata ed estensione dell'arto superiore;
- manovra di Wright, iperabduzione dell'arto superiore con rotazione controlaterale del capo;
- manovra di Eden, abbassamento e retropulsione delle spalle;
- test di Ross, a braccia elevate e abdotte apertura e chiusura del pugno per 2 minuti;
- ULTT (Upper Limb Tension Test), che consiste in tre fasi successive:

1. abduzione a 90° degli arti superiori;

2. dorsiflessione dei polsi;
3. flessione laterale del capo.

### ***Diagnosi strumentale***

Con l'Rx del rachide cervicale e del torace possono essere evidenziate anomalie scheletriche congenite o acquisite a carico di clavicola e prima costa, costa cervicale e mega-apofisi.

L'eco-color-Doppler con manovre dinamiche permette di documentare con precisione l'eventuale compressione intermittente della succlavia nelle varie posizioni, la presenza di stenosi o occlusioni.

La sua sensibilità varia dal 96% al 100%, la specificità dal 93% al 96%.

Attualmente la migliore valutazione sia della presenza, ma anche di tipologia e morfologia, degli elementi compressivi muscolo-scheletrici, sia della compressione sulle strutture vascolari e nervose è ottenibile con l'angio-TC o l'angio-RM ([Figg. 74.7, 74.8](#)).

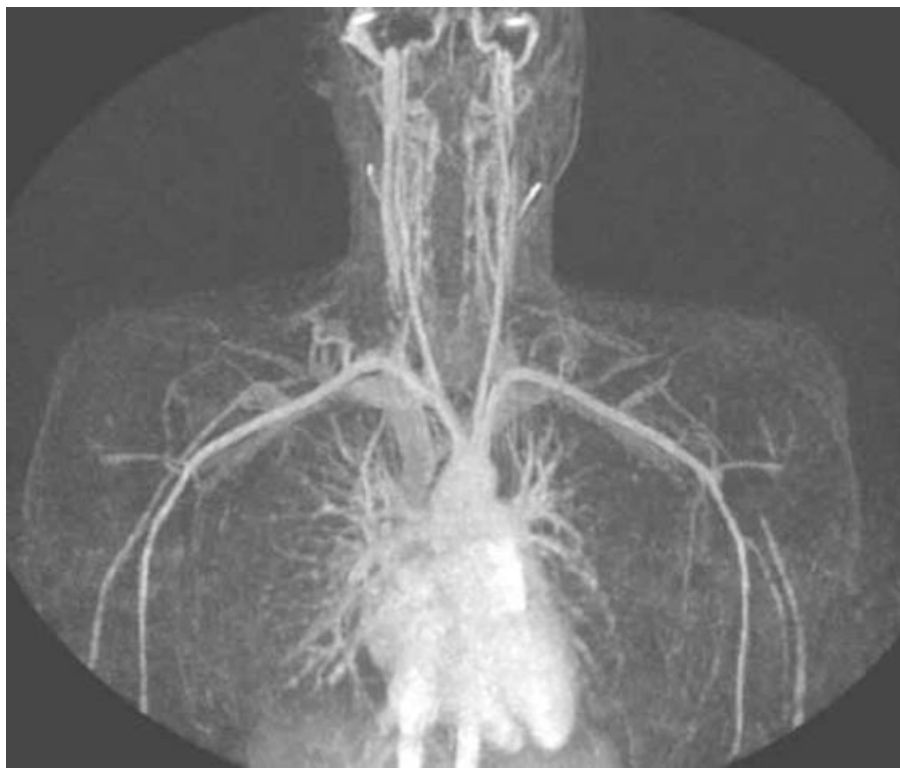


**Fig. 74.7.** Angio-RM con arti superiori addotti in TOS bilaterale.

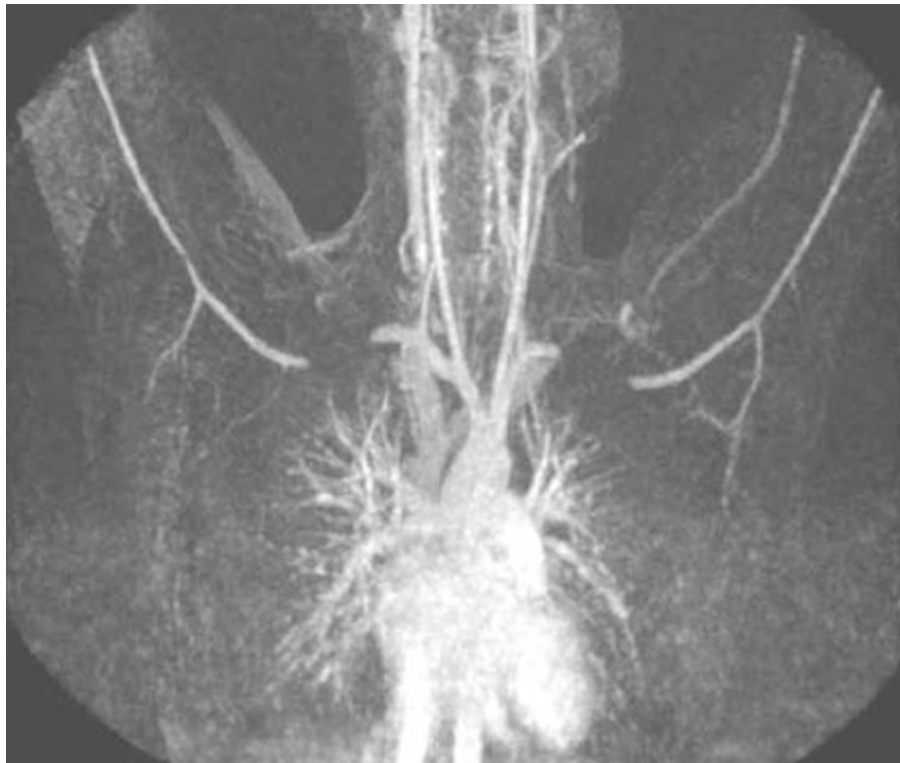


**Fig. 74.8.** Angio-RM con arti superiori abdotti in sindrome dello stretto toracico bilaterale. Si noti l'occlusione bilaterale dell'arteria succlavia.

L'angiografia è indicata nei casi di complicanze tromboemboliche. L'elettromiografia permette di obiettivare la compromissione funzionale del plesso.

## Terapia

In assenza di complicanze vascolari la terapia è conservativa. È indicata una terapia mirata fisiochinesiterapica. In presenza di sintomatologia algica possono essere indicati antinfiammatori non steroidei o l'iniezione botulinica nello scaleno anteriore.

Nei casi di presenza di costa cervicale l'indicazione chirurgica, in presenza di sintomi invalidanti, è di scelta, associando la simpaticectomia se in presenza di turbe vasomotorie.

Nei casi di TOS vascolare l'intervento di decompressione deve essere combinato con la terapia della lesione arteriosa e venosa, mirata e consona tecnicamente alla tipologia della lesione vascolare.

## Intrappolamento dell'arteria poplitea

---

La sindrome da intrappolamento dell'arteria poplitea è una patologia rara dovuta a stenosi estrinseca da compressione dell'arteria poplitea da parte di strutture muscolo-tendinee nella fossa poplitea. La compressione può essere tale da determinare una stenosi funzionale, anche di grado elevato, con comparsa di *claudicatio intermittens* in soggetti prevalentemente giovani.

### **Epidemiologia**

Non si conosce l'esatta incidenza della sindrome. Certamente il numero di riscontri anatomici è nettamente superiore ai quadri clinici sintomatici. Predilige il sesso maschile con rapporto di 2:1 e i soggetti con età inferiore a 30 anni. Nel 70% dei casi è bilaterale.

### **Eziologia**

Si determina una stenosi da compressione *ab extrinseco* del vaso, secondaria agli alterati rapporti anatomici tra l'arteria poplitea e le strutture miotendinee circostanti; ciò è riconducibile ad anomalie di sviluppo e di decorso dell'arteria poplitea, ma anche ad anomalie di decorso e di inserzione della muscolatura e dei tendini.

La compressione può verificarsi in tre livelli all'interno del cavo popliteo:

- prossimale in corrispondenza dell'emergenza dal canale degli adduttori di Hunter;
- intermedio per l'inserzione del capo mediale del muscolo gastrocnemio (forma più frequente);
- distale, causata da un'anomala inserzione del muscolo soleo.

Per quanto riguarda la forma più frequente da compressione da parte del muscolo gastrocnemio, è possibile effettuare un'ulteriore classificazione (in ordine di incidenza):

- tipo I, normale inserzione del muscolo gastrocnemio sul condilo femorale, ma dislocazione mediale dell'arteria poplitea che presenta andamento anomalo (forma più frequente);
- tipo II, anomala inserzione del capo medio del muscolo gastrocnemio, laterale rispetto al condilo femorale, con compressione dell'arteria poplitea, a decorso nella norma, tramite il margine laterale del capo medio del gastrocnemio stesso;
- tipo III, fibre accessorie del muscolo gastrocnemio circondano e ricoprono l'arteria poplitea, a decorso nella norma, comprimendola;
- tipo IV, l'arteria poplitea ha un decorso profondo nella fossa poplitea e viene compressa, durante il tragitto, dal muscolo popliteo profondo e/o da tralci fibrosi.

Esiste anche un tipo V che comprende uno qualsiasi dei tipi descritti cui è associata anche la compressione della vena (Fig. 74.9).



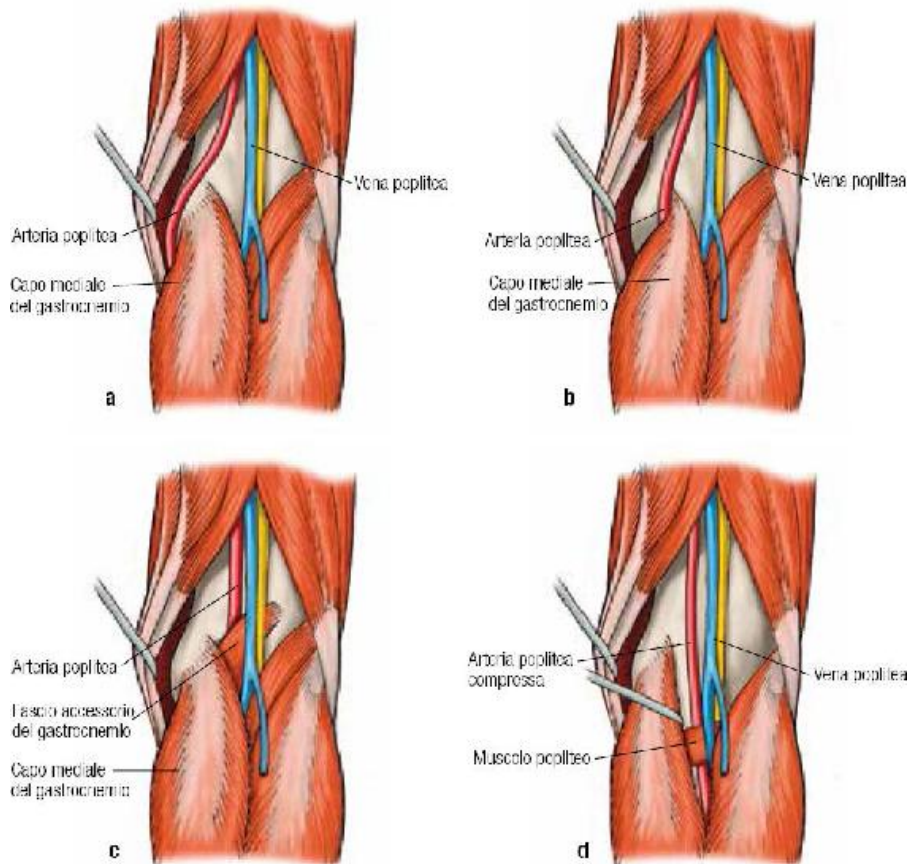


**Fig. 74.9.** Principali varianti anatomiche dell'intrappolamento dell'arteria poplitea. (a) Tipo I, il capo mediale del muscolo gastrocnemio ha un'inserzione normale e l'arteria è dislocata e forma un'ansa che passa medialmente, intorno e sotto l'inserzione muscolare; (b) tipo II, il capo mediale del muscolo gastrocnemio si inserisce più lateralmente rispetto alla posizione normale. L'arteria poplitea ha un decorso quasi rettilineo, ma passa ancora; (c) tipo III, l'arteria poplitea viene compressa da una benderella muscolare accessoria del capo mediale del muscolo gastrocnemio che si inserisce più lateralmente rispetto al capo mediale. L'arteria ha un decorso relativamente rettilineo, come nel tipo II; (d) tipo IV, l'arteria poplitea è intrappolata dal muscolo popliteo, più profondo, o da una banda fibrosa posta nella stessa sede. L'arteria può passare, o meno, medialmente attorno al capo mediale del gastrocnemio.

Accanto a tali forme, caratterizzate da un'anomalia anatomica vascolare o muscolare, esiste una forma, definita “funzionale”, in cui pur in assenza di anomalia anatomica si determina una compressione dell'arteria poplitea nella flessione plantare del piede.

Alla base vi è un'ipertrofia dei muscoli gastrocnemio, plantare, semimembranoso e soleo; il fenomeno compare soprattutto negli atleti.



### **Fisiopatologia**

Durante la deambulazione l'arteria poplitea viene compressa sul piano osseo sottostante determinando una stenosi con espressione clinica di *claudicatio intermittens*. Il trauma ripetitivo esita facilmente in alterazioni istopatologiche parietali con comparsa di stenosi croniche fino a quadri occlusivi permanenti, con possibili quadri clinici di ischemia permanente.

Nel 25% dei casi la stenosi è accompagnata da una dilatazione post-stenotica.

### **Quadro clinico**

La *claudicatio intermittens* di gamba o piede in un soggetto giovane, in assenza di fattori di rischio, deve sempre far evocare una diagnosi di sospetto di intrappolamento dell'arteria poplitea. La sua comparsa, spesso repentina, segue quasi sempre una fase di intensa attività fisica e difficilmente la *claudicatio* è accompagnata da altri sintomi (parestesie). Nelle fasi più avanzate e in presenza di stenosi croniche, lo stato ischemico può esitare in lesioni trofiche. In presenza di dilatazioni post-stenotiche già di morfologia ectasiante possono verificarsi fenomeni microembolici periferici. Il reperto di un aneurisma popliteo in un soggetto giovane deve sempre evocare la presenza di un intrappolamento popliteo. L'esame clinico condotto in una fase immediatamente seguente alla *claudicatio* permette di obiettivare il pallore al piede con ipotermia. In fase di riposo, i polsi periferici sono normosfigmici, ma si verifica iposfigmia marcata o addirittura asfigmia eseguendo test dinamici (dorsiflessione passiva del piede e flessione plantare attiva contro resistenza). Nei casi di stenosi cronica l'esame clinico locale obiettiverà un'ipo-/asfigmia anche a riposo. Un evento ischemico acuto, in presenza di un intrappolamento popliteo già diagnosticato, deve immediatamente evocare una trombosi del vaso.

### **Diagnosi**

La diagnosi è essenzialmente clinica. Una *claudicatio* in un giovane con ipo-/asfigmia periferica ai test dinamici deve sempre evocare un intrappolamento popliteo. L'indagine eco-color-Doppler con manovre dinamiche permette di obiettivare la lesione estrinseca correlata alle manovre stesse. L'angio-TC o l'angio-RM permette di identificare le alterazioni vasali e l'anomalia di decorso. Sono immagini patognomoniche per un intrappolamento: la deviazione mediale del vaso, l'occlusione segmentaria nella porzione media dell'arteria poplitea e una dilatazione post-stenotica. La diagnosi differenziale va posta con tutte le patologie stenotico-ostruttive dell'arteria poplitea, tenendo presente che, mentre nell'intrappolamento la lesione è segmentaria e limitata al terzo medio del vaso, nelle forme

ateromasiche o arteritiche la lesione poplitea è sempre associata ad analoghe lesioni a monte e a valle, oltre al carattere polidistrettuale della malattia stessa (Figg. 74.10, 74.11).



**Fig. 74.10.** Angio-TC che documenta l'occlusione dell'arteria poplitea sinistra da compressione *ab extrinseco*.



**Fig. 74.11.** Angio-RM in un caso di intrappolamento dell'arteria poplitea sinistra. Si noti l'occlusione del vaso e lo sviluppo dei rami collaterali di compenso.

### ***Terapia***

L'indicazione a una terapia è perentoria in relazione alla giovane età dei soggetti e all'evolutivezza della lesione. La terapia è solo chirurgica ed è rivolta a pazienti sintomatici e asintomatici (riscontro occasionale), con vaso popliteo sia pervio sia occluso. Tecnicamente, l'aggressione del vaso per via posteriore (losanga poplitea) permette di trattare contestualmente l'anomalia anatomica responsabile e il vaso danneggiato vittima della compressione mediante sostituzione del segmento con vena safena autologa.

## **Compressione dell'arteria vertebrale**

---

Pur se poco conosciuta, la sua incidenza non è trascurabile. È in relazione alla configurazione anatomica dell'arteria vertebrale; unico vaso nell'organismo umano a decorso per circa tre quarti in un contesto osseo a elevata mobilità come il rachide cervicale (movimenti di flessione-estensione e rotazione). Dopo la sua emergenza dall'arteria succlavia, l'arteria vertebrale si impegna infatti nel canale trasversario da C6 a C2 (segmento V2).

### ***Eziologia e patogenesi***

Durante i movimenti di rotazione contro- o omolaterale, il vaso viene compresso nel canale trasversario del rachide, determinando una stenosi funzionale che a gradi estremi può tradursi in occlusione temporanea. Il ritorno alla posizione anatomica porta al ripristino del flusso vertebrale.

La compressione estrinseca è favorita da uncoartrosi e da entrate anomale in C4 o C5.

In alcuni casi, una rotazione forzata può determinare un trauma esterno del vaso con dissezione dello stesso e conseguente trombosi. È il caso di traumi facciali con rotazione ed estensione forzata o di manovre traumatiche in corso di chiropratica.

La comparsa di quadri clinici è favorita da concomitanti lesioni agli assi carotidei o da anomalie del circolo di Willis inibenti le connessioni e i compensi tra circolazione anteriore carotidea e posteriore vertebrale.

### ***Quadro clinico***

I quadri clinici sono caratterizzati da episodi di insufficienza vertebrobasilare di intensità variabile; la scomparsa della compressione normalmente porta alla cessazione del sintomo.

### ***Diagnosi***

È inizialmente ultrasonografica con manovre posizionali; in presenza di sintomi ripetitivi e invalidanti, può essere indicato uno studio angiografico con manovre di rotazione.

### ***Terapia***

La terapia diventa lecita in presenza di quadri clinici ripetitivi e invalidanti e in assenza di concomitanti lesioni significative sugli assi carotidei. Nei casi di dissezione post-traumatica è indicato un trattamento endovascolare, negli altri casi è indicata la rimozione dell'elemento compressivo.

## Endofibrosi iliaca dello sportivo

---

Descritta per la prima volta da Mosimann nel 1985 nei ciclisti professionisti, è caratterizzata dalla comparsa di una fibrosi intimale sottoendoteliale agli assi iliaci in soggetti praticanti sport da fondo (ciclismo, maratona, sci nordico). La lesione si localizza prevalentemente a livello dell'iliaca esterna, meno frequente alla femorale comune o all'iliaca comune.

### **Epidemiologia**

Colpisce gli sportivi dai 20 ai 40 anni, con prevalenza del sesso maschile nel 70%, verosimilmente per la maggior partecipazione maschile a tali tipologie di sport. I casi descritti non superano i 500 di cui l'80% in ambito ciclistico sportivo. Nel 15% dei casi è bilaterale.

### **Eziologia e patogenesi**

Alla base della patologia è la comparsa progressiva di un inspessimento dello strato endoteliale con accumulo di materiale fibrotico esitante in una stenosi di grado variabile a localizzazione focale.

La lesione è la risposta e la risultante di una continua compressione del muscolo psoas ipertrofico sull'iliaca esterna. Oltre alla *noxa* compressiva, gioca un ruolo determinante una condizione anatomica quale la lunghezza dell'iliaca esterna; in tal caso si associa anche un continuo stiramento del vaso in corrispondenza dei punti del suo fissaggio rappresentato dai collaterali prossimalmente e il legamento inguinale distalmente.

### **Quadro clinico**

Il dolore a tipo paralizzante localizzato a tutta la coscia è presente nel 60% dei casi, sempre associato a sensazione di gonfiore, in assenza di reperto obiettivo del sintomo. La comparsa è contestuale a uno sforzo massimale ed esita in un affaticamento con impossibilità a continuare l'atto sportivo.

Una *claudicatio* glutea alla deambulazione e in assenza di sforzi compare, in fase avanzata, nel 7,6% dei casi.

### **Diagnosi**

L'iposfigmia femorale è presente solo nel 18% dei casi e quando l'endofibrosi esita in una stenosi significativa con impegno emodinamico.

L'indagine ultrasonografica con manovre dinamiche e con test da sforzo permette di valutare il decremento dell'indice di perfusione periferica (indice braccio/caviglia, o ABI) e di porre diagnosi di certezza. Deve in tal caso seguire un'angiografia, preferibilmente con

manovre dinamiche.

## **Terapia**

La terapia è chirurgica, con sezione del segmento arterioso fibrotico e sua sostituzione con innesto venoso autologo o protesico. Il trattamento endovascolare con angioplastica e/o stent è gravato da un'alta percentuale di recidive per il perpetuarsi dell'insulto meccanico.

## **Lettere suggerite**

- Apigian AK, Landry GJ. Basic data underlying decision making in nonatherosclerotic causes of intermittent claudication. *Ann Vasc Surg* 2015;29(1):138-53.
- Cappelli L, Wigley FM. Management of Raynaud phenomenon and digital ulcers in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41(3):419-38.
- Czihal M, Banafsche R, Hoffmann U et al. Vascular compression syndromes. *Vasa* 2015;44(6):419-34.
- Frieri M, Stampfl H. Systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: review of the literature. *Autoimmun Rev* 2016;15(1):16-21.
- Igari K, Inoue Y, Iwai T. The Epidemiologic and Clinical Findings of Patients with Buerger Disease. *Ann Vasc Surg* 2016;30:263-9.
- Kim SM, Jung IM, Han A et al. Surgical treatment of middle aortic syndrome with Takayasu arteritis or midaortic dysplastic syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50(2):206-12.
- Lejay A, Ohana M, Lee JT et al. Popliteal artery entrapment syndrome. *J Cardiovasc Surg* 2014;55 (2 Suppl 1):225-37.
- Linnemann B, Erbe M. Raynaud's phenomenon: assessment and differential diagnoses. *Vasa* 2015;44(3):166-77.
- Mason JC. Takayasu arteritis: surgical interventions. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27(1):45-52.
- Mousa AY, Gill G. Renal fibromuscular dysplasia. *Semin Vasc Surg* 2013;26(4):213-8.
- Peach G, Schep G, Palfreeman R et al. Endofibrosis and kinking of the iliac arteries in athletes: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43(2):208-17.
- Teng GG, Chatham WW. Vasculitis related to viral and other microbial agents. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29(2):226-43.
- Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto K. Current clinical features of new patients with takayasu arteritis observed from cross-country research in Japan: age and sex specificity. *Circulation* 2015;132(18):1701-9.
- Weinberg I, Jaff MR. Nonatherosclerotic arterial disorders of the lower extremities. *Circulation* 2012;126(2):213-22.

# Accessi vascolari

M. Menegolo, F. Grego, M. Antonello, M. Piazza, I. Morelli

### **Il paziente uremico: la necessità di una via di accesso per la dialisi**

Nonostante gli enormi progressi nella diagnosi precoce delle malattie renali, l'insufficienza renale cronica allo stadio terminale ha tuttora un grande impatto sanitario e sociale. Il trapianto renale costituisce una grande risorsa che ha migliorato la qualità della vita di molti pazienti, ma di cui tuttavia solo una piccola porzione di uremici cronici può attualmente giovare. La dialisi, ovvero il trattamento sostitutivo che permette di depurare il sangue da cataboliti tossici, di riequilibrare il contenuto di ioni e di ridurre la volemia, rappresenta per la maggior parte di questi pazienti l'unica possibilità di sopravvivenza. Esistono sostanzialmente due tipi di dialisi: quella peritoneale ambulatoriale e l'emodialisi periodica, bi- o trisettimanale, che attualmente rappresenta ancora la forma maggiormente utilizzata.

Il trattamento emodialitico avviene mediante il collegamento del sistema vascolare del paziente a una macchina (il cosiddetto "rene artificiale") mediante l'infissione di due aghi nel distretto venoso superficiale: un ago è collegato a una pompa che aspira il sangue e lo veicola alla macchina dialitica che lo depura attraverso una serie di filtri e lo reimmette, purificato, nel circolo del paziente attraverso il secondo ago. Affinché tutto questo avvenga routinariamente e senza intoppi è necessario che l'accesso vascolare venoso sia facilmente pungibile (superficiale) e ad alto flusso. Risulta intuitivo che una vena superficiale nativa di un arto superiore (accesso normalmente utilizzato per fleboclisi o prelievi ematici) sia idonea per

localizzazione ma non per portata a questo tipo di trattamento. L'idea di James E. Cimino e di Michael Brescia del 1966 di anastomizzare un'arteria con una vena superficiale al fine di generare un condotto venoso, al tempo stesso superficiale e ad alto flusso, ha aperto la strada dei cosiddetti accessi vascolari artero-venosi per emodialisi, che tuttora rappresentano il requisito essenziale per una dialisi cronica efficace.

L'anastomosi artero-venosa determina uno shunt di flusso arterioso nel versante venoso, che diventa turbolento e vorticoso aumentando notevolmente la portata della vena. L'ultrafiltrazione dialitica necessita infatti di un accesso vascolare con una portata di almeno 300-400 mL/min (portate inferiori allungano eccessivamente il tempo di dialisi o addirittura la rendono inefficace); questo traguardo non lo si ottiene immediatamente, ma dopo un adeguato periodo di tempo, detto "tempo di maturazione", durante il quale la vena acquisirà un calibro adeguato, oltre a una tensione e a una portata idonee, a essere punta con 2 aghi tre volte alla settimana. È essenziale che l'anastomosi artero-venosa sia ben calibrata al fine di non generare fenomeni di "furto arterioso" periferico o di sovraccarico venoso centrale.

Tipicamente, gli accessi vascolari sono confezionati a partire dalle sedi periferiche degli arti superiori, preferendo in prima istanza l'arto non dominante. La prima opzione è al polso (fistola artero-venosa tra l'arteria radiale e la vena cefalica), riservando la prossimalizzazione dell'accesso (fistole omero-cefalica/omero-basilica) solo in caso di fallimento del primo accesso o in presenza di vene o arterie a livello dell'avambraccio non idonee. Il ricorso agli arti inferiori, come sede di fistola artero-venosa, è raro e avviene solo quando si è esaurita ogni possibilità di eseguire un valido accesso vascolare agli arti superiori.

Talvolta può accadere che il paziente uremico giunga in Pronto Soccorso con la necessità di dializzare immediatamente. In questi casi, risulta indispensabile l'utilizzo di cateteri venosi centrali temporanei, ovvero cateteri a due vie e ad alta portata che possono essere posizionati o in vena giugulare interna o in vena femorale; questi dispositivi hanno il vantaggio di poter essere utilizzati subito, ma per un periodo di tempo molto limitato onde evitare i rischi maggiori a loro connessi, rappresentati dall'infezione (maggiore causa di mortalità nel paziente ospedalizzato) e dalla steno-occlusione del vaso in cui il catetere è posizionato. Fortunatamente si sta abbandonando la pessima abitudine di utilizzare la vena succlavia come sede di catetere venoso centrale i cui esiti cicatriziali (steno-obliterativi) precludono la possibilità di eseguire un accesso vascolare all'arto superiore omolaterale.

Grande interesse stanno assumendo gli accessi vascolari effettuati con



materiale protesico di ultima generazione (bypass artero-venosi) che può essere utilizzato, cioè punto, anche solo 24 ore dopo l'allestimento. Ciò consente al paziente di dializzare senza la necessità di posizionare un catetere venoso centrale e di essere sottoposto, se necessario, al confezionamento di un accesso vascolare con vasi nativi in un secondo tempo.

Tutti gli accessi vascolari, a causa del loro utilizzo routinario, sono soggetti a usura e all'insorgenza di complicanze quali la stenosi, la trombosi, la progressiva degenerazione aneurismatica e l'infezione. La storia chirurgica del paziente dializzato è pertanto caratterizzata, nel corso degli anni, da numerose procedure che comprendono sia interventi di correzione delle complicanze sia interventi di rifacimento di fistola artero-venosa, i quali diventeranno sempre più complessi a causa del progressivo impoverimento del patrimonio venoso disponibile.

Risulta evidente che, al fine di ottenere il risultato migliore e più duraturo possibile, ci debba essere un'adeguata collaborazione tra infermieri (principali utilizzatori dell'accesso, che hanno il compito di eseguire una puntura corretta e di segnalarne eventuali malfunzionamenti), nefrologi (per la sorveglianza dell'accesso o per un precoce invio al chirurgo dei pazienti candidati alla dialisi), chirurghi vascolari (che devono rispondere prontamente alle richieste sia di allestimento sia di correzione delle complicanze dell'accesso vascolare) e radiologi (per la diagnostica mirata al confezionamento dell'accesso e all'identificazione delle sue complicanze).

### **Esame obiettivo e diagnostica strumentale negli accessi vascolari per emodialisi**

Il confezionamento di un accesso per emodialisi efficace e duraturo non può non prescindere da un adeguato inquadramento clinico del paziente, comprensivo di un accurato esame obiettivo (supportato da precise indagini diagnostiche), al fine di una corretta pianificazione chirurgica.

L'anamnesi consente di evidenziare severe comorbidità che potrebbero "influenzare" il destino dell'accesso vascolare o talvolta pregiudicarne il confezionamento (per es. storia di reiterati interventi e infusioni endovenose, malattie cardiache severe, arteriopatie periferiche, malattie autoimmuni ed endocrine, neoplasie ecc.).

L'esame obiettivo deve partire dall'ispezione degli arti superiori per evidenziare il trofismo della cute (presenza di cicatrici, escoriazioni, fatti infiammatori, ematomi, edema) e l'eventuale presenza di circoli venosi superficiali al cingolo scapolo-omeroale (segno indiretto di

steno-occlusioni delle vene centrali). Segue la palpazione, che viene eseguita con l'utilizzo di un laccio emostatico posizionato al terzo superiore del braccio al fine di dilatare le vene e valutarne la continuità, l'elasticità e il diametro. La valutazione del circolo arterioso prevede la ricerca e la palpazione dei polsi nelle abituali sedi di reperi (ascellare, omerale, radiale e ulnare) e la misurazione della pressione arteriosa sulle due braccia al fine di evidenziare insidiosi delta pressori (segno di possibili stenosi succlavie).

L'obiettività clinica può risultare insufficiente ai fini di una corretta valutazione preoperatoria e, pertanto, risultano indispensabili alcuni esami strumentali.

L'eco-color-Doppler è il metodo più indicato per il *mapping vascolare* preoperatorio; consente di valutare i diametri, i flussi e le caratteristiche di parete delle arterie e delle vene, inoltre consente l'identificazione di eventuali stenosi/occlusioni arteriose o venose che potrebbero controindicare o pregiudicare il funzionamento di un accesso vascolare. Studi emodinamici hanno dimostrato che vene con calibro inferiore a 2,5 mm e arterie con calibro inferiore a 2 mm non sono idonee al confezionamento di una fistola artero-venosa, presentando una percentuale di insuccesso molto elevata. L'eco-color-Doppler consente inoltre la valutazione delle vene profonde (per es. la vena basilica o la vena omerale) che possono altresì essere sedi di anastomosi vascolari. Rappresenta infine l'esame di prima scelta anche per un efficace follow-up perché, grazie a programmi di elaborazione dei flussi, può valutare la portata acquisita dalla fistola e documentare precocemente la presenza di stenosi che, se non trattate tempestivamente, possono esitare nella trombosi e nella perdita dell'accesso vascolare. Una valutazione ecografica dovrebbe essere sempre eseguita per la valutazione della maturazione di una fistola artero-venosa prima del suo primo utilizzo per la dialisi.

L'eco-color-Doppler tuttavia non consente di ottenere informazioni "sicure" circa il circolo venoso profondo centrale di scarico (tratto succlavio-anonimo-cavale), tant'è che per lo studio di questi segmenti si deve ricorrere a esami di secondo livello quali la flebografia e l'angio-TC. Raramente questi esami si rendono necessari nella valutazione del paziente candidabile a un primo accesso vascolare; tuttavia possono divenire indispensabili di fronte al fallimento di ripetuti accessi e nel sospetto di patologie stenosanti il sistema venoso centrale (vene ascellari/succlavie). La flebografia dell'arto superiore, allargata allo studio dei vasi venosi intratoracici, è il gold standard per documentare correttamente lo scarico venoso centrale e va eseguita in caso di pregressi incannulamenti dei grossi vasi, in presenza di pacemaker, di edema inveterato dell'arto superiore o di un reticolo superficiale scapolo-omeroale, e in caso di pregressi traumi o interventi

sul collo e di reiterati fallimenti di accessi vascolari. In taluni casi, l'angio-TC può rappresentare un esame complementare alla flebografia.

### ***Come verificare la corretta maturazione dell'accesso vascolare?***

Ogni accesso artero-venoso necessita di un tempo variabile (in genere da 6 a 9 settimane) per raggiungere un'adeguata "maturazione", ovvero una portata idonea per sostenere la dialisi (di almeno 300-400 mL/min) e una sufficiente arterializzazione per poter essere punto senza difficoltà. Lo shunt artero-venoso determina sempre la comparsa di alcuni segni clinici, indice del suo corretto funzionamento: il passaggio di sangue da un distretto ad alta portata (arterioso) a un distretto a bassa resistenza (venoso) dà origine a importanti turbolenze emodinamiche apprezzabili al tatto come un senso di fremito (comunemente definito *thrill*) lungo il versante venoso ricevente. A questo corrisponde sempre la presenza di un soffio, auscultabile con il fonendoscopio, a carattere continuo che si accentua durante la sistole. L'assenza di questi segni corrisponde al non funzionamento della fistola (trombosi).

Generalmente l'esame obiettivo è sufficientemente affidabile per giudicare quando una fistola è matura e quindi pungibile. Il problema sorge nei casi in cui la fistola non appare chiaramente sviluppata all'esame ispettivo o nei casi di pazienti obesi in cui i vasi venosi, anche se presenti e ben sviluppati, possono essere difficilmente visibili e palpabili a causa della loro profondità.

In questi casi, lo studio eco-color-Doppler, comprensivo del calcolo periodico della portata dell'accesso, è di grande aiuto nel discriminare le fistole avviate alla maturazione e quelle destinate al fallimento o alla revisione. Prima del confezionamento dell'accesso artero-venoso, la portata di un'arteria radiale oscilla tra gli 80 e i 150 mL/min; dopo il confezionamento della fistola il flusso ematico aumenta drasticamente nelle 24 ore successive e tende ad aumentare più gradualmente in tempi variabili fino alla completa maturazione dell'accesso vascolare.

Alcuni autori sostengono che l'accesso avrà una buona maturazione se il flusso ematico risulta superiore ai 250 mL/min dopo il primo giorno e ai 400-500 mL/min dopo il primo mese dal suo confezionamento, sostenendo l'ipotesi che le fistole con flussi inferiori a tali range non riusciranno a maturare o saranno destinate alla trombosi.

## **Fistole artero-venose semplici**

Gli accessi artero-venosi vengono definiti semplici quando sono

costituiti da un'anastomosi diretta tra un'arteria e una vena vicine tra di loro e complessi quando invece prevedono il confezionamento di bypass artero-venosi per collegare distretti tra loro lontani o l'utilizzo di vene profonde.

La prima fistola artero-venosa venne creata da Cimino e Brescia nel 1966 ed era caratterizzata da un'anastomosi latero-laterale tra l'arteria radiale e la vena cefalica al polso; successivamente si sono sviluppate numerose soluzioni tecniche e chirurgiche al fine di conseguire l'arterializzazione di una vena superficiale. Concettualmente questo obiettivo può essere raggiunto solamente in vasi che siano sufficientemente vicini tra loro (al fine di potere essere anastomizzati) e soprattutto superficiali, al fine di consentire l'incannulazione ripetuta della vena durante le sedute di emodialisi. La sede anatomica preferenziale è rappresentata dall'arto superiore, tipicamente il polso (fistole artero-venose radio-cefaliche "distali") oppure il gomito (fistole artero-venose omero-cefaliche/omero-basiliche definite comunemente "prossimali"); più raramente viene utilizzato l'arto inferiore (al terzo medio di coscia o all'inguine) in cui la vena grande safena può rappresentare un'opzione.

Il tramite artero-venoso deve essere calibrato in base al diametro dell'arteria (in genere 4-5 mm), diametri inferiori potrebbero non consentire la maturazione dell'accesso vascolare, con portate inferiori ai 200 mL/min, mentre diametri superiori potrebbero determinare condizioni di iperafflusso venoso centrale con scompenso congestizio o quadri ischemici secondari al furto arterioso nel distretto periferico interessato.

In linea di principio, la sede che viene scelta per prima è il polso dell'arto superiore non dominante (generalmente il sinistro). Si può optare per un accesso prossimale al gomito (omero-cefalico/basilico) qualora il polso risulti non idoneo (arteria radiale troppo esile o affetta da malattia steno-obliterativa) o in presenza di un patrimonio venoso superficiale scarso o sclerotico all'avambraccio. Una volta esaurite le possibilità tecniche con vasi nativi distali e prossimali dell'arto superiore non dominante, si può prendere in considerazione l'arto superiore controlaterale con l'obiettivo di aggredirlo chirurgicamente il più tardi possibile.

L'anastomosi tra l'arteria e la vena può avvenire secondo tre modalità: latero-laterale, termino-laterale e termino-terminale.

La modalità latero-laterale è quella che per prima venne proposta da Cimino e Brescia ([Fig. 75.1a](#)); ha il vantaggio che possono essere anastomizzati tra di loro anche vasi di calibro piuttosto diverso e lo svantaggio di necessitare della stretta vicinanza dei vasi da anastomizzare (ridotta mobilitazione della vena). Prevede un'apertura longitudinale dell'arteria e della vena della lunghezza di 5

mm circa e una sutura che in genere viene fatta in continua utilizzando fili non riassorbibili molto sottili come il prolene. Nelle fistole distali, l'anastomosi latero-laterale può determinare iperafflusso venoso sia nel versante prossimale sia in quello distale, con possibile edema congestizio della mano o in rari casi anche sindrome ischemica; questa condizione si verifica con frequenza minore in caso di anastomosi latero-laterali prossimali (fistole omero-cefaliche) in quanto le valvole venose ne impediscono l'iperafflusso verso la periferia. La legatura del versante distale della vena può a ogni buon conto consentire la risoluzione di questo genere di complicanza.

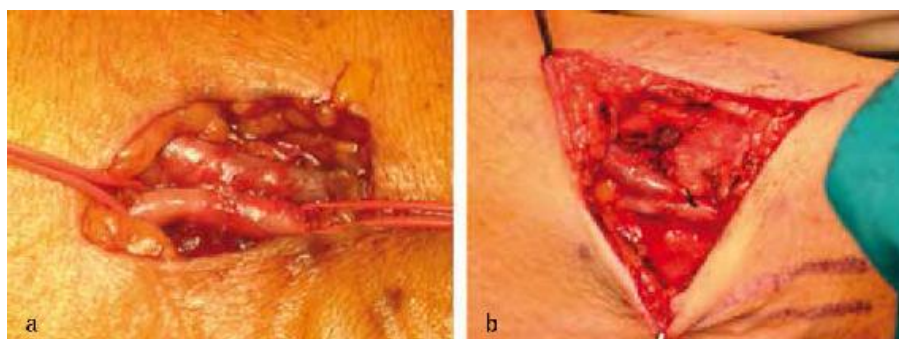


**Fig. 75.1.** Fistole artero-venose semplici. (a) Fistola latero-laterale tra la vena cefalica e l'arteria radiale e al polso; (b) fistola artero-venosa termino-laterale tra la vena cefalica e l'arteria omerale al gomito.

L'anastomosi termino-laterale è di gran lunga la soluzione tecnica più usata (Fig. 75.1b). Prevede la sezione trasversa della vena, la sua mobilizzazione e la sua anastomosi a “becco di flauto” sull'arteria con un decorso ad angolo acuto. Il vantaggio di questo tipo di anastomosi deriva dal fatto che viene mantenuta la continuità arteriosa e si riduce molto il rischio di congestione alla mano. Inoltre, consente l'anastomosi anche in casi di arterie e di vene non vicine tra di loro. La sutura viene fatta con un filo non riassorbibile tipo prolene restando sempre molto accorti alle possibili insidie tecniche che questo tipo di accesso può prevedere. La mobilizzazione della vena, per esempio, potrebbe essere causa involontaria di torsioni della stessa e conseguente fallimento della procedura, oppure di pericolose angolature o strozzamenti nel caso in cui il segmento venoso mobilizzato sia troppo lungo o troppo corto.

L'anastomosi termino-terminale è una soluzione tecnica desueta e ormai non più utilizzata. Consiste nella sezione trasversa dell'arteria e della vena, nell'anastomosi del versante prossimale dell'arteria con il versante prossimale della vena e nella legatura dei monconi distali. Questo ovviamente prevede che l'intero flusso arterioso venga

convogliato nel distretto venoso e quindi è attuabile solo in distretti irrorati da più arterie (per es. il polso) e ovviamente in presenza di pervietà delle arterie collaterali. Tuttavia questa metodica, così come l'anastomosi in termino-laterale dell'arteria sulla vena, essendo associata a un'elevata incidenza di complicanze ischemiche, è stata pressoché abbandonata.

## Accessi vascolari complessi

In assenza di un patrimonio venoso superficiale idoneo (vena cefalica ipoplasica, esiti flebitici, stenosi dei tratti venosi prossimali) o in seguito al fallimento di accessi vascolari diretti distali o prossimali (mancata maturazione con ridotta portata, degenerazione aneurismatica o trombosi) si rende necessario identificare una soluzione tecnica alternativa al fine di allestire un accesso artero-venoso permanente.

In questi casi, la vena basilica rappresenta un'ottima risorsa. Decorre nella superficie postero-mediale dell'arto superiore, nel tratto cubitale dell'avambraccio dove ha un decorso sottocutaneo, esternamente alla fascia antibrachiale, mentre a livello del braccio, dopo la piega del gomito diviene più profonda e si insinua nella fascia brachiale. Il suo tratto più superficiale all'avambraccio risulterebbe quello più idoneo al confezionamento di un accesso artero-venoso, tuttavia ha lo svantaggio di essere lontano dall'arteria radiale, che in questa sede costituisce la fonte arteriosa più utilizzata, e di essere in una posizione scomoda alla puntura. Al fine di potere sfruttare questa fonte venosa autologa, alcuni autori propongono la sua mobilizzazione previa legatura del versante distale e tunnellizzazione sottocutanea a *loop* per anastomizzarla all'arteria omerale al gomito ("*loop* venoso" omerocubitale) (Fig. 75.2).



**Fig. 75.2.** Fistola artero-venosa tra l'arteria omerale e la vena basilica di avambraccio con conformazione a *loop*. (a) La vena basilica è stata scheletrizzata e sezionata distalmente; (b) dopo la sua mobilizzazione dalla faccia mediale

dell'avambraccio è stata tunnellizzata a decorso sottocutaneo con conformazione a cerchio (*loop*) per essere anastomizzata con l'arteria omerale alla piega del gomito.

In alternativa, la vena basilica al gomito può essere anastomizzata direttamente all'arteria omerale, creando una fistola diretta omero-basilica in latero-laterale o, più comunemente, in termino-laterale. Purtroppo il decorso profondo della vena basilica al braccio non consente una sua puntura agevole durante la dialisi; inoltre, la vena basilica decorre molto vicino all'arteria omerale e il rischio di incannulare l'arteria al posto della vena è molto elevato con le inevitabili gravi conseguenze che ne derivano (ematoma, sanguinamento, trombosi arteriosa). Questo tipo di accesso pertanto deve prevedere oltre all'anastomosi artero-venosa la superficializzazione della vena basilica, che può essere eseguita o in un unico tempo o dopo la maturazione dell'accesso (circa 4 settimane dall'allestimento dell'anastomosi artero-venosa).

Alcuni autori propongono per casi estremi, caratterizzati dal fallimento plurimo di accessi vascolari e in assenza di ulteriori spazi per il confezionamento di accessi permanenti, l'anastomosi tra l'arteria omerale e la vena omerale e la superficializzazione di quest'ultima. Si tratta tuttavia di casi infrequenti se consideriamo che, grazie all'ampia varietà di materiale protesico, è raro trovarsi nelle condizioni di non poter eseguire un accesso alternativo, con procedure meno invasive. Le stesse considerazioni possono essere apportate per la vena grande safena e gli accessi vascolari degli arti inferiori. La vena grande safena rappresenta un grande patrimonio per il paziente, in quanto è il materiale di prima scelta nel caso in cui si rendano necessari interventi di chirurgia arteriosa ricostruttiva o coronarica, che spesso caratterizzano la storia clinica del paziente nefropatico anche alla luce dell'allungamento della aspettanza di vita; di conseguenza, si tende a risparmiarla fintanto che non si esauriscano tutte le possibilità (sia dirette sia protesiche) agli arti superiori. Il paziente nefropatico cronico è inoltre spesso affetto anche da arteriopatia obliterante periferica e la presenza in questa sede di uno shunt artero-venoso potrebbe slatentizzare un quadro di ischemia subclinica con comparsa di *claudicatio* o gangrena. Nei casi in cui si renda necessario il confezionamento di un accesso artero-venoso alla coscia, la vena grande safena può essere utilizzata dopo la sua scheletrizzazione fino al ginocchio per un'anastomosi con l'arteria femorale superficiale o profonda mediante la sua tunnellizzazione a *U-loop* sottocutanea o come shunt artero-venoso diretto sull'arteria femorale superficiale al terzo distale.



Il progressivo allargamento dell'indicazione al trattamento emodialitico, in pazienti sempre più anziani e defedati da concomitanti patologie (diabete, ipertensione arteriosa, arteriopatia polidistrettuale), e il progressivo allungamento della vita media di questa categoria di pazienti fanno sì che con molta probabilità l'iniziale fistola artero-venosa radio-cefalica o omero-cefalica non sia sufficiente a coprire l'intera vita emodialitica di questi pazienti. Va quindi presa in considerazione la possibilità di confezionare degli shunt artero-venosi tra una sede arteriosa e una sede venosa profonda (anche distanti tra di loro) utilizzando condotti vascolari autologhi o sintetici che poi saranno la sede di infissione degli aghi per l'emodialisi.

L'indicazione a un accesso vascolare protesico deve essere posta dopo aver escluso qualsiasi possibilità di confezionamento di una fistola artero-venosa diretta, sia semplice sia complessa, e in presenza di una vena ricevente di almeno 4 mm di diametro; l'accesso protesico non va mai eseguito in presenza di un'infezione ed è da controindicare nei casi di ipotensione marcata e protratta.

Il bypass artero-venoso protesico viene confezionato di preferenza al braccio; l'arteria donatrice è generalmente l'arteria omerale o, più raramente, l'arteria ascellare; le vene riceventi in genere sono la vena basilica distale, la vena omerale e la vena ascellare. Anche gli arti inferiori possono essere sede di accessi vascolari protesici; in questi casi, la sede donatrice è rappresentata dall'arteria femorale superficiale, mentre la vena safena o la vena femorale superficiale rappresentano la sede di scarico.

Il sostituto vascolare ideale per questo tipo di accessi dovrebbe possedere le seguenti caratteristiche: un'ottima pervietà nel tempo con il minimo numero di revisioni, una bassa trombogenicità, un'elevata resistenza alle infezioni, uno scarso indice di deterioramento, una facile suturabilità su vasi anche sottili e/o su arterie calcifiche, un agevole utilizzo in senso emodialitico (ovvero una facile venipuntura e una rapida emostasi alla rimozione degli aghi), un precoce tempo di utilizzo e un adeguato rapporto costo/beneficio. Nessuno dei sostituti vascolari possiede in toto questi requisiti.

La vena grande safena, pur rappresentando il materiale di scelta in chirurgia vascolare, non ha avuto negli accessi per emodialisi dei risultati superiori a quelli ottenuti con materiale omologo o protesico; di preferenza viene preservata come materiale ideale per le rivascularizzazioni miocardiche o periferiche e il suo utilizzo in emodialisi è tutt'oggi estremamente limitato.

I sostituti vascolari biologici attualmente disponibili sono i vasi



omologhi criopreservati, il cui utilizzo è limitato sia per la tendenza alla dilatazione sia per la possibilità di creare un'immunosensibilizzazione dannosa in previsione di un eventuale futuro trapianto renale. Sostituti vascolari eterologhi come la vena ombelicale bovina, l'uretere bovino e la carotide bovina attualmente non sono più utilizzati in Italia. Il PTFE (politetrafluoroetilene espanso) rappresenta attualmente il sostituto protesico in assoluto più in uso. Le protesi vascolari in emodialisi possono essere utilizzate come "brevi ponti" per collegare arterie e vene distanti tra loro (in questo caso non vengono usati come sede di venipuntura) oppure come veri e propri accessi vascolari protesici a varia conformazione (a *loop*, a "J" o rette) (Fig. 75.3). La conformazione più frequentemente usata è quella retta o a "J" omero-ascellare al braccio (Fig. 75.4).

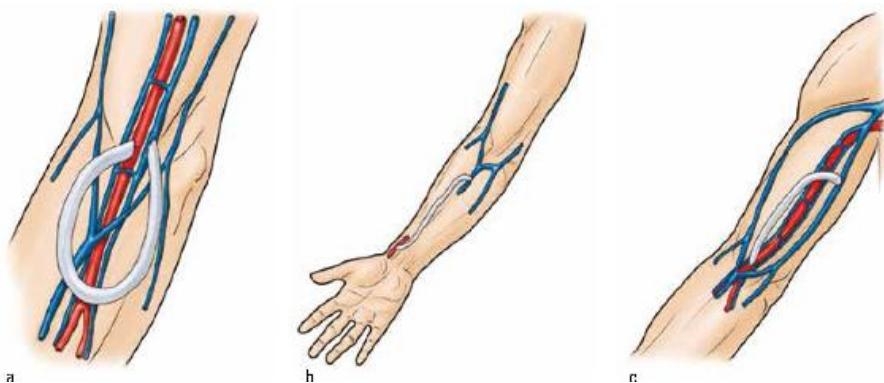


**Fig. 75.3.** Possibili soluzioni di accessi vascolari protesici. (a) Pontaggio protesico tra la vena e arteria omerale al gomito con conformazione tipo *loop*; (b) pontaggio protesico tra l'arteria radiale e la vena mediana al gomito con conformazione a "J"; (c) pontaggio protesico tra l'arteria omerale e la vena ascellare con conformazione tipo retta.



**Fig. 75.4.** Bypass artero-venoso tra l'arteria omerale e la vena ascellare in protesi PTFE a decorso sottocutaneo (dettaglio intraoperatorio).

## Complicanze degli accessi vascolari

Considerando la lunga vita degli accessi vascolari e il loro utilizzo pressoché costante mediante infissione degli aghi emodialitici è inevitabile che possano andare incontro a complicanze talvolta responsabili del loro malfunzionamento o della loro completa perdita. Tra queste le più frequenti sono la stenosi e la trombosi; se escludiamo la trombosi precoce delle fistole quale conseguenza di difetti tecnici, di alterata coagulazione o di improvvisa e marcata ipotensione, tutte le fistole artero-venose possono sviluppare delle stenosi a vari livelli e la trombosi è la diretta conseguenza della stenosi non adeguatamente corretta. La stenosi, cioè il restringimento della fistola è un evento purtroppo assai frequente e può interessare sia la sede di anastomosi (anche come conseguenza di lievi difetti operatori), sia il tratto di vena efferente utilizzato per l'emodialisi, quale esito di reiterate infissioni degli aghi. Nelle fistole protesiche la stenosi si verifica nella maggior parte dei casi in corrispondenza dell'anastomosi protesico-venosa, mentre nelle fistole autologhe l'insorgenza di stenosi può verificarsi anche solo quale conseguenza delle alterazioni emodinamiche che conseguono sempre la creazione di uno shunt artero-venoso. La stenosi venosa deve essere trattata tempestivamente o con tecnica endovascolare (angioplastica percutanea) o mediante chirurgia convenzionale, al fine di evitare la sua temibile evoluzione

verso la trombosi, che spesso comporta la non recuperabilità dell'accesso.

La puntura con un ago di grosso calibro, quale è quello per l'emodialisi, può comportare la formazione di pseudoaneurismi se non viene praticata un'adeguata emostasi a seguito della dialisi. I traumi ripetuti dovuti all'infissione continua degli aghi nella vena arterializzata possono inevitabilmente generare delle alterazioni della parete venosa (perdita progressiva della componente elastica a favore della componente cicatriziale/fibrotica), che sotto la spinta pressoria possono favorire l'evoluzione aneurismatica della vena arterializzata. Gli aneurismi venosi, salvo i casi associati a ulcerazione cutanea ([Fig. 75.5](#)), in genere vengono lasciati in sede e trattati quando raggiungono dimensioni considerevoli. Devono invece essere operati tempestivamente quando sono successivi a un tratto stenotico e conseguenza di un'accelerazione importante del flusso.



**Fig. 75.5.** (a) Degenerazione aneurismatica della vena cefalica all'avambraccio arterializzata; (b) dettaglio intraoperatorio di aneurisma venoso arterializzato, si noti l'escara nel secondo tratto aneurismatico segno di imminente ulcerazione.

L'ischemia periferica rientra tra le complicanze degli accessi artero-venosi nonostante, in condizioni ideali, difficilmente si verifichi. Tuttavia, in presenza di arteriopatia periferica (tipica del paziente diabetico), oppure in caso di numerosi e pregressi accessi vascolari che abbiano progressivamente causato l'impoverimento del letto arterioso o in caso di accessi a portata troppo elevata con concomitante fenomeno di furto, può rappresentare un'eventualità molto grave e spesso molto complessa da trattare. L'ischemia periferica può essere di vario grado: con un quadro clinico che varia dal semplice pallore fino alla comparsa di vere e proprie ulcerazioni delle dita; può risultare risolvibile con la rimozione dell'accesso, talvolta con la sola legatura di rami venosi distali (per ridurre il fenomeno di furto) e in casi estremi con interventi di rivascularizzazione arteriosa.

Le infezioni rappresentano sempre complicanze di estrema gravità in chirurgia vascolare; sono piuttosto rare nelle fistole artero-venose

dirette, mentre costituiscono una grave insidia per quelle protesiche. Il paziente emodializzato, con le continue incannulazioni del *graft*, è continuamente a rischio di contaminazioni dall'esterno. Il rigoroso rispetto delle norme di antisepsi e, soprattutto, la puntura del *graft* in posti sempre diversi (per evitare esiti cicatriziali cutanei o sovrainfezioni cutanee con ulcerazioni e gravi rischi emorragici) costituiscono le norme basilari per una corretta gestione e una lunga preservazione dell'accesso vascolare protesico.

## **Accessi artero-venosi temporanei: i cateteri venosi centrali**

Gli accessi vascolari temporanei rappresentano una soluzione immediata per quei pazienti che necessitano di dialisi urgente e non siano in possesso di un accesso vascolare definitivo (casi di insufficienza renale acuta o nefropatia cronica in cui l'accesso vascolare non sia ancora disponibile).

Nonostante siano utilissimi per il trattamento dialitico in emergenza il loro utilizzo è gravato da una percentuale di morbidità e mortalità e, pertanto, dovrebbe essere veramente saltuario e limitato nel tempo.

Questi accessi si realizzano attraverso l'incannulazione percutanea di una vena centrale mediante un catetere di grosso calibro a lume singolo o a lume doppio, al fine di garantire un valido passaggio di sangue tra il sistema venoso del paziente e l'unità dialitica. Tra i cateteri più comuni, vanno ricordati il catetere di Quinton e quello di Tesio. Le sedi di inserzione più frequenti sono la vena giugulare interna e la vena femorale.

L'inserzione del catetere nella vena femorale appare la metodica più semplice e relativamente priva di rischi immediati; tuttavia questo accesso deve essere limitato a quei casi urgenti che devono dializzare per un breve periodo di tempo; infatti questi cateteri venosi centrali dovrebbero essere rimossi entro 72 ore dall'inserimento per evitare la trombosi della vena femorale e/o della vena iliaca, e le gravi setticemie secondarie all'infezione del catetere che si trova in una sede facilmente inquinabile.

Qualora il paziente debba dializzare per un periodo di tempo più lungo, la sede più idonea per l'inserzione di un catetere venoso centrale è la vena giugulare interna.

È assolutamente da evitare in prima istanza l'utilizzo della vena succlavia, nonostante spesso sia la sede più gradita al paziente; la facilità di trombosi immediata di questa sede venosa centrale e del tronco venoso anonimo o l'insorgenza di una stenosi secondaria al decubito del catetere rendono l'intero letto venoso dell'arto tributario inevitabilmente inutilizzabile al confezionamento di successive fistole

artero-venose.

Il maggior rischio legato all'uso routinario dei cateteri venosi centrali è rappresentato dalle infezioni, che rappresentano ancora oggi la maggior causa di ospedalizzazione e di mortalità del paziente dializzato.

È per questo che i cateteri, una volta inseriti, devono essere coperti da un'opportuna pellicola, adesiva e sterile, che deve essere rimossa e sostituita dopo ogni trattamento emodialitico, e vanno riempiti con soluzione eparinata per evitare la trombosi endoluminale.

In caso di pazienti con bassa prospettiva di vita o che presentino un'assoluta impossibilità o controindicazione al confezionamento di accessi vascolari permanenti, il catetere venoso centrale tunnellizzato può rappresentare un compromesso ai fini dialitici. Questo catetere può essere inserito nella vena giugulare interna e tunnellizzato nel tessuto sottocutaneo sulla superficie antero-superiore del torace. Ciò lo rende più stabile e meno suscettibile alle infezioni e garantisce al paziente un maggiore comfort grazie alla migliore mobilità del collo.

### **Lettere suggerite**

Asher E, Gade P, Hingorani A et al. Changes in practice of angioaccess surgery: impact of dialysis outcome and quality initiative recommendations. *J Vasc Surg* 2001;31:84-92.

Baker LD, JM, Goldfarb D. Expanded polytetrafluoroethylene (PTFE) subcutaneous arterio-venous conduit: an improved vascular access for chronic hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Org* 1976;22:382-7.

Berardinelli L. Grafts and graft materials as vascular substitutes for haemodialysis access construction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:203-11.

Cimino JE, Brescia MJ. Simple venipuncture for hemodialysis. *New Engl J Med* 1966;267:608.

Ferring M, Henderson J, Wilmsink A, Smith S. Vascular ultrasound for the pre-operative evaluation prior to arteriovenous fistula formation for haemodialysis: review of the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1809-15.

Gessaroli M. Accessi vascolari per emodialisi. Minerva Medica; 1994.

Huber TS, Carter JW, Carter RL, Seeger JM. Patency of autogenous and polytetrafluoroethylene upper extremity arteriovenous haemodialysis accesses: a systematic review. *J Vasc Surg* 2003;38:1005-11.

Lemson MS, Leunissen KM, Tordoir JH. Does pre-operative duplex examination improve patency rates of Brescia-Cimino fistulas? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1360-1.

Levin NG, Rattig RA. The Medicare end-stage renal disease program. A report from the Institute of Medicine. *N Eng J Med* 1991;324:1143-8.

Lomonte C, Casucci F, Antonelli M et al. Is there a place for duplex screening of the brachial artery in the maturation of arteriovenous fistulas? *Semin Dial* 2005;18(3):243-6.

Malovrh M. Native arteriovenous fistula: preoperative evaluation. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1218-25.

Malovrh M. Non invasive evaluation of vessels by duplex sonography prior to construction of arteriovenous fistula for hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:125-9.

- Malovrh M. The role of sonography in the planning of arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Semin Dial* 2003;16:299-303.
- May J, Tiller D, Johnson J et al. Saphenous vein arteriovenous fistulas in regular dialysis treatment. *New Engl J Med* 1969;280:770-4.
- Napoli M. *Eco color doppler & accessi vascolari per emodialisi*. I ed. Wichtig Editore; marzo 2010.
- NKF-DOQI. Clinical practice recommendations for vascular access. NewYork: National Kidney Foundation; October 2005.
- NKF K/DOQI. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006;48(Suppl 1).
- Parmar J, Aslam M, Standfield N. Pre-operative radial arterial diameter predicts early failure of arteriovenous fistula for haemodialysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:113-5.
- Pastan S, Bailey J. Dialysis therapy. *N Eng J Med* 1997;336:1303.
- Quinton W, Dillard D, Scribner BH. Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Trans ASAIO* 1960;6:104.
- Rabbia C, Matricardi L. *Eco-Color-Doppler Vascolare*. III ed. Minerva Medica; 2006.
- Ramirez O, Schartz C, Onesti G et al. The winged in line shunt. *Trans ASAIO* 1966;72:220.
- Santoro D, Benedetto F, Mondello P et al. Vascular access for hemodialysis: current perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014 Jul 8;7:281-94.
- Schwab SJ, Quarles LD, Middletown JP et al. Hemodialysis-associated subclavian vein stenosis. *Kidney Int* 1988;33:1156-9.
- Tesio F, Caliano G. Il cateterismo della vena giugulare interna con due cateteri in silastic per il trattamento emodialitico cronico. *Atti II Congresso Internazionale sulle protesi vascolari*. A cura di Pietri P. Vol. Comunicazioni; pp 165-171. Bologna: Monduzzi Ed; 1989.
- Wiese P, Nonnast-Daniel B. Colour Doppler ultrasound in dialysis access. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1956-63.
- Zamboli P, Calabria M, Camocardi A et al. Eco-color-Doppler e fistola artero-venosa: utilizzo pre- e post-chirurgico. *G Ital Nefrol* 2012;29(s57):S36-S46.

## SEZIONE V

# Chirurgia pediatrica

a cura di Gian Battista Parigi

Capitolo 76 Chirurgia e terapia intensiva del neonato

Capitolo 77 Collo

Capitolo 78 Emergenze respiratorie chirurgiche

Capitolo 79 Deformazioni congenite della parete toracica

Capitolo 80 Patologie congenite del tratto alimentare

Capitolo 81 Patologie acquisite del tratto alimentare

Capitolo 82 Anomalie delle vie biliari

Capitolo 83 Difetti della parete addominale

Capitolo 84 Tumori in età pediatrica

# Chirurgia e terapia intensiva del neonato

G. Verga †, G.B. Parigi

La chirurgia pediatrica è la disciplina che si dedica allo studio e al trattamento delle affezioni chirurgiche dell'età infantile. Il suo sviluppo come branca indipendente della chirurgia generale è avvenuto di pari passo con l'acquisizione che anche dal punto di vista chirurgico il bambino, e in particolare il neonato e il prematuro, non è un "adulto in miniatura", ma un organismo in via di sviluppo con problemi e patologie del tutto propri e peculiari. Questo principio è stato formalmente ribadito nella "Dichiarazione sulla chirurgia pediatrica", approvata a Kyoto il 7 aprile 2001 dal Consiglio Generale della World Federation of Paediatric Surgical Associations, che riunisce i rappresentanti di 82 società nazionali e internazionali di chirurgia pediatrica.

Un'adeguata comprensione dei meccanismi fisiopatologici e dei problemi terapeutici caratteristici dell'età pediatrica è pertanto indispensabile a chi voglia dedicarsi alla cura dei bambini senza limitarsi a essere un mero esecutore di manualità chirurgiche.

Questo capitolo ha appunto lo scopo di esporre alcuni principi generali relativi ai problemi cardiorespiratori, omeotermici, idroelettrolitici e metabolici posti dal bambino chirurgico, con particolare riguardo al prematuro e al neonato.

### Problemi cardiorespiratori

Alla nascita il feto va incontro a una complessa serie di modificazioni finalisticamente tendenti a garantire la vita extrauterina autonoma.

In condizioni normali la capacità polmonare del neonato è appena sufficiente a fronteggiare le richieste ventilatorie basali: uno stato di



insufficienza respiratoria acuta può quindi essere facilmente scatenato anche da affezioni di modesta entità.

A questo proposito va ricordato che il neonato:

- è un “respiratore nasale obbligato”: l'uso del sondino nasogastrico ne ostacola significativamente la respirazione;
- dispone di vie aeree particolarmente minute, facilmente ostruibili da edema e secrezioni;
- ha riflessi della tosse ancora immaturi: è ridotta la possibilità di espellere le secrezioni;
- può contare solo sulla respirazione diaframmatica; le escursioni del diaframma sono ridotte, anche significativamente, in caso di distensione e/o di dolore addominale;
- dispone di centri della respirazione immaturi: possono insorgere transitori episodi di apnea, particolarmente nel prematuro, o di insufficiente ventilazione ai quali conseguono accumulo di secrezioni, atelettasia e acidosi respiratoria.

### Dichiarazione sulla chirurgia pediatrica

- I bambini non sono semplicemente piccoli adulti, ma presentano problemi medici o chirurgici ed esigenze spesso del tutto diversi da quelli degli adulti. Lattanti e bambini hanno diritto a fruire delle migliori cure mediche possibili. Ogni lattante o bambino che soffra di un'indisposizione o di una malattia ha il diritto di essere curato in un ambiente dedicato alla sua assistenza da parte di uno specialista pediatra, medico o chirurgo.
- I chirurghi pediatri sono medici con una particolare preparazione che prevede una grande esperienza e la massima capacità nel trattare lattanti e bambini di ogni età (dal periodo neonatale sino alla fine dell'adolescenza) affetti da patologie chirurgiche. A causa del loro addestramento del tutto peculiare, gli specialisti in chirurgia pediatrica sono in grado di fornire un ampio spettro di opzioni terapeutiche e la più alta qualità di assistenza per i bambini.
- I chirurghi pediatri si occupano della diagnosi e della cura delle patologie chirurgiche del bambino; tra queste vi sono: riparazione chirurgica dei difetti congeniti, gravi traumatismi (inclusi alcuni che richiedono l'intervento chirurgico), tumori solidi, patologie che richiedono endoscopia e procedure mininvasive e tutte le altre procedure chirurgiche compresa la chirurgia ambulatoriale.
- Al fine di offrire la migliore assistenza chirurgica a lattanti e bambini, le procedure complesse di chirurgia pediatrica dovrebbero essere praticate in centri specialistici pediatrici con strutture di terapia intensiva appropriatamente equipaggiate con moderna tecnologia. Oltre a specialisti chirurghi pediatri, queste strutture dovrebbero poter disporre di altri specialisti pediatri multidisciplinari quali radiologi, anestesisti e patologi. Questi centri specialistici spesso forniscono addestramento professionale postlaurea e dovrebbero disporre di personale in servizio 24 ore su 24 per 7 giorni alla settimana.

È quindi fondamentale nel neonato chirurgico un costante controllo

della funzionalità respiratoria (osservazione clinica, monitoraggio costante della saturazione di O<sub>2</sub>, emogasanalisi e, nei casi dubbi, radiografia del torace).

È necessaria, inoltre, un'adeguata profilassi delle complicanze respiratorie, particolarmente nel periodo postoperatorio, basata su:

- monitoraggio strumentale degli episodi di apnea;
- frequenti cambi di posizione per facilitare l'espansione dei polmoni e prevenire la formazione di aree atelettatiche;
- fisioterapia respiratoria per favorire la mobilizzazione e la rimozione delle secrezioni;
- mantenimento in ambiente termicamente neutro<sup>1</sup> e con umidità molto elevata (incubatrici, lettini con riscaldamento radiante e cappe umidificanti, vaporizzatori aerosol ecc.);
- ossigenoterapia di supporto (valori di PaO<sub>2</sub> sempre < 50 mmHg per il rischio di fibroplasia retrolentale). Se l'insufficienza respiratoria è refrattaria a queste misure, si farà ricorso alla ventilazione assistita.

## Regolazione della temperatura

Il mantenimento dell'omeostasi termica è legato all'equilibrio tra produzione e dispersione del calore.

Il bambino perde calore molto più rapidamente dell'adulto, a causa di:

- più elevato metabolismo basale;
- superficie corporea relativamente maggiore (il rapporto tra superficie corporea e peso è di 0,03 nell'adulto e 0,06 nel neonato);
- minore quantità di grasso sottocutaneo;
- relativa immaturità del sistema nervoso simpatico, con difetto della regolazione del flusso ematico cutaneo;
- maggiore labilità dei meccanismi centrali di regolazione della temperatura.

Il neonato, disponendo di meccanismi per la produzione del calore endogeno (brividi, orripilazione ecc.) ancora immaturi, deve far fronte alle perdite di calore mediante lipolisi del grasso bruno, reazione che richiede una cospicua spesa energetica con significativo incremento del metabolismo e del consumo di O<sub>2</sub>. La presenza di marezza cutanea è espressione clinica di un'alterata omeostasi termica. Un adeguato monitoraggio della temperatura corporea è quindi essenziale, particolarmente in corso di intervento chirurgico, quando l'anestesia compromette le normali risposte di difesa allo stress termico e la perdita di calore è significativamente aumentata dall'esposizione della cavità toracica o addominale alla temperatura ambiente. Nel corso dell'intervento dovranno quindi essere prese tutte

le precauzioni necessarie per minimizzare la dispersione termica (trasporto in incubatrice, materassino termico, preriscaldamento dei gas anestetici e dei liquidi da infondere, aumento della temperatura ambiente), tenendo presente che il 75% delle perdite termiche si verifica nel corso della preparazione del paziente sul lettino operatorio. Va ricordato, infine, che uno stato di ipotermia in ambiente termico neutro è segno di shock o di sepsi in atto.

## Controllo idroelettrolitico

Analogamente all'omeostasi termica, anche l'equilibrio idroelettrolitico è la risultante del bilancio fra quanto viene perso e quanto viene introdotto.

Nel periodo preoperatorio il controllo idroelettrolitico deve mirare al raggiungimento di uno stato clinico soddisfacente, anche a costo di rimandare di qualche ora l'intervento. Va ricordato, però, che nel neonato i meccanismi fisiologici di omeostasi sono ancora immaturi e le riserve idroelettrolitiche dell'organismo sono carenti; inoltre, la *perspiratio insensibilis* è maggiore per la relativa maggiore superficie corporea e per l'elevato metabolismo (15-30 g/kg/die nel neonato a termine in ambiente termicamente neutro e con umidità del 50%), e aumenta ulteriormente se il bambino è esposto a una fonte di calore radiante.

Il controllo idroelettrolitico si basa sui tre fattori descritti di seguito.

■ **Somministrazione del normale fabbisogno idroelettrolitico giornaliero:** nel neonato a termine il fabbisogno idroelettrolitico varia nel corso della prima settimana di vita sino a stabilirsi intorno a 120-150 mg/kg/die che possono essere somministrati con soluzione glucosata al 10% opportunamente integrata da elettroliti (Tab. 76.1). Il neonato prematuro presenta un eccesso relativo di volume idrico totale e di liquido extracellulare rispetto al neonato a termine; anche la regolazione dell'escrezione di sodio è immatura e ciò lo espone al rischio di eccessiva perdita salina così come di sovraccarico di sodio e fluidi.

**Tab. 76.1.** Fabbisogno nutrizionale (pro kg di peso) in neonati > 1.500 g.

|              | Giornata di vita |       |       |       |        |         |         |         |
|--------------|------------------|-------|-------|-------|--------|---------|---------|---------|
|              | 1                | 2     | 3     | 4     | 5      | 6       | 7       | >7      |
| Ascuta (mL)  | 70               | 70    | 60    | 80    | 90-100 | 120-150 | 120-150 | 120-150 |
| Glucidi (g)  | 5-10             | 7-11  | 9-12  | 10-13 | 10-14  | 10-16   | 10-16   | 10-16   |
| Lipidi (g)   | -                | 0,5   | 1     | 1,5   | 2      | 2-2,5   | 2-3     | 2,5-3,5 |
| Proteidi (g) | 0,5-1            | 1,5   | 2     | 2,5   | 2,5-3  | 2,5-3   | 2,5-3   | 2,5-3,5 |
| Na (mEq)     | -                | 2-4   | 2-4   | 2-4   | 2-4    | 2-4     | 2-4     | 2-4     |
| K (mEq)      | -                | 2-4   | 2-4   | 2-4   | 2-4    | 2-4     | 2-4     | 2-4     |
| Cl (mEq)     | -                | 2-4   | 2-4   | 2-4   | 2-4    | 2-4     | 2-4     | 2-4     |
| Ca (mg)      | 40-70            | 40-70 | 40-70 | 40-70 | 40-70  | 40-70   | 40-70   | 40-70   |

■ **Correzione di eventuali deficit:** il grado di disidratazione di un neonato può essere valutato in base a:

- segni clinici (fontanelle depresse, mucose aride, pelle anelastica sollevabile in pliche, colorito grigiastro o marezzato ecc.);
- perdita di peso corporeo;
- controlli ripetuti del valore dell’ematocrito (Ht);
- calcolo della diuresi e dell’osmolarità urinaria (una diuresi di 2-4 mL/kg/ora è indice di buona idratazione).

Nella correzione del deficit idrico va tenuto presente il rischio di eccedere nella reidratazione: non potendo essere rigorosamente esatti nella somministrazione di fluidi, è consigliabile, nello stabilire la quantità da infondere, peccare “in difetto” piuttosto che “in eccesso”.

■ **Sostituzione delle perdite:** il neonato può andare incontro a un’eccessiva perdita di liquidi ed elettroliti sia prima sia dopo l’intervento (vomito, raccolte nel terzo spazio, diarrea, sondini, drenaggi, stomie e fistole esterne). Queste perdite vanno accuratamente valutate e reintegrate.

Nel neonato il volume ematico è pari a circa 100 mL/kg. La perdita ematica intraoperatoria va rimpiazzata quando supera il 10% della volemia; in considerazione dell’elevato Ht del neonato, per il ripristino della massa circolante si può ricorrere prima al plasma e solo in seguito al sangue intero (~ 20 mL/kg). Nel caso in cui l’uso del sangue intero sia controindicato, si può trasfondere destrano a basso peso molecolare (10-20 mL/kg).

## Problemi metabolici

I problemi metabolici di maggiore interesse nel neonato sono

l'ipoglicemia, l'ipocalcemia e l'iperbilirubinemia.

■ **Ipoglicemia:** l'organismo del neonato è particolarmente esposto a episodi di ipoglicemia a causa dell'intrinseca deficienza di riserve di glicogeno, della limitata gluconeogenesi e dell'alterata regolazione della secrezione di insulina.

L'ipoglicemia si associa, inoltre, a uno stato di ipotermia o di sepsi in atto.

Clinicamente può essere del tutto asintomatica oppure manifestarsi con sintomi quali tremore, crisi di apnea, cianosi, flaccidità, pianto debole, rifiuto del cibo, rotazione degli occhi, convulsioni e coma.

Il trattamento consiste nell'infusione di soluzione glucosata nella quantità e nella concentrazione dettate dai risultati di laboratorio.

■ **Ipocalcemia:** il maggiore fabbisogno di calcio, unito al deficit delle riserve di calcio caratteristico dei prematuri, giustifica la possibile insorgenza di ipocalcemia, particolarmente nei neonati non alimentati per os. I segni clinici di ipocalcemia sono rappresentati, oltre che da turbe neurologiche aspecifiche, dai tremori (fino alle convulsioni) e dalla tetania: il sospetto diagnostico trova conferma nei dati di laboratorio.

Il trattamento si basa sull'infusione ev di 5 mL di calcio gluconato al 10% seguita, quando necessario, da un'infusione di mantenimento.

■ **Iperbilirubinemia:** l'ittero cosiddetto "fisiologico" è comune nel periodo neonatale (60% dei casi). Conseguenza all'imaturità dei sistemi enzimatici epatici della glicuroniltransferasi, che non sono sempre in grado di eliminare l'elevata quantità di bilirubina – pigmento prodotto dal catabolismo dell'emoglobina – immessa in circolo in seguito alla distruzione dell'emoglobina fetale. Solitamente compare entro 24 ore dalla nascita, raggiunge la massima intensità entro le 72 ore e si risolve spontaneamente entro 2 settimane; raramente la bilirubinemia supera 12-13 mg/dL.

L'ittero fisiologico va distinto da quello "patologico" che presenta valori di bilirubina > 15 mg/dL, persiste oltre i 14 giorni di vita e può conseguire a incompatibilità ematica materno-fetale, sferocitosi ereditaria, anemie emolitiche, disturbi metabolici, ileo da meconio, atresia delle vie biliari eccetera. L'ittero patologico richiede un trattamento tempestivo e incisivo (fototerapia, exsanguinotrasfusione) al fine di evitare i gravi danni cerebrali conseguenti all'iperbilirubinemia (*kernicterus*).

## Lecture suggerite

- Ghosh A, Banerjee I, Morris AA. Recognition, assessment and management of hypoglycaemia in childhood. Arch Dis Child 2015;308337. [Epub ahead of print]
- Gooding JR, McClead RE Jr. Initial assessment and management of the newborn. Pediatr Clin North Am 2015;62(2):345-65.
- Grosfeld JL, O'Neill JA, Fonkalsrud EW, Coran AG (Eds). Pediatric surgery. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Mosby; 2006.
- Gupta DK, Sharma S, Azizkhan RG (Eds). Pediatric surgery. Diagnosis and Management. New Delhi: Jaypee; 2009.
- Hazebroek FW, Tibboel D, Wijnen RM. Ethical aspects of care in the newborn surgical patient. Semin Pediatr Surg 2014;23(5):309-13.
- Holcomb GW, Murphy J (Eds). Ashcraft's pediatric surgery. Philadelphia: Elsevier; 2009.
- Jayasinghe D. Innate hypothermia after hypoxic ischaemic delivery. Neonatology 2015;107(3):220-3.
- Jenkins IA, Kelly Ugarte LR, Mancuso TJ. Where should we operate on the preterm neonate? Paediatr Anaesth 2014;24(1):127-36.
- Losty PD (Ed). Rickham's neonatal surgery. London: Springer Verlag; 2016.
- O'Brien F, Walker IA. Fluid homeostasis in the neonate. Paediatr Anaesth 2014;24(1):49-59.
- Parigi GB (Ed). Chirurgia pediatrica. Approccio e gestione del bambino con problemi chirurgici. Milano: Masson; 2005.
- Puri P (Ed). Newborn surgery. 3<sup>rd</sup> ed. London: Arnold Publishers; 2011.
- Wassner AJ, Modi BP. Endocrine physiology in the newborn. Semin Pediatr Surg 2013;22(4):205-10.
- Zacharias Z (Ed). Pediatric surgery digest. Berlin: Springer Verlag; 2009.

---

1) Si definisce *termicamente neutro* l'ambiente in cui il consumo di O<sub>2</sub> è minimo, con temperatura corporea nell'ambito della normalità; per il neonato a termine è mediamente pari a 32 °C (temperatura di riferimento a cui devono essere mantenute le culle incubatrici).

# Capitolo 77

## Collo

G. Verga †, G.B. Parigi

### Torcicollo miogeno congenito

È la forma più comune di torcicollo. È caratterizzato da un atteggiamento obbligato del capo per la brevità di uno dei muscoli sternocleidomastoidei e consegue presumibilmente a uno stiramento di questo muscolo nel corso del parto.

Già alla nascita o pochi giorni dopo è possibile apprezzare nel contesto del terzo medio-inferiore del muscolo sternocleidomastoideo una tumefazione ovalare, delle dimensioni di una nocciola, molto dura. L'atteggiamento del capo del bambino è caratteristico: la mastoide dal lato del muscolo interessato è abbassata e tocca quasi la spalla, mentre il mento è rivolto dal lato opposto e verso l'alto.

Il trattamento consiste nello stiramento passivo del muscolo mediante ripetute manipolazioni quotidiane eseguite ruotando forzatamente ma gradualmente il mento verso il lato colpito. La guarigione è la regola se il trattamento viene iniziato tempestivamente e condotto correttamente; in caso di insuccesso è necessario ricorrere alla sezione chirurgica del muscolo. Nei casi non trattati il torcicollo porta a uno sviluppo asimmetrico del cranio e del volto con dissimmetria oculare.

### Linfangioma cistico

È un'affezione pressoché esclusiva del neonato e del lattante, a localizzazione varia ma prevalentemente latero-cervicale (igroma cistico). È costituito da un insieme di formazioni cistiche multilobulate e multiloculate, a parete sottile, di volume variabile e per lo più comunicanti fra loro; non è maligno ma tende a infiltrare le strutture anatomiche circostanti (esofago, trachea, grossi vasi del collo).

Può essere scoperto alla RM prenatale; alla nascita o nelle prime settimane di vita si rende evidente come una tumefazione di volume vario, spesso imponente (Fig. 77.1), di consistenza molle-elastica, non dolente alla palpazione, transilluminabile. Occupa di solito la regione sottomandibolare; può portarsi in basso fino a penetrare nel mediastino e nel cavo ascellare, superare la linea mediana e interessare il lato opposto; meno frequente è la localizzazione sovraclavicolare. Può aumentare improvvisamente e rapidamente di volume, spesso in concomitanza con infezioni delle vie aeree, ed essere motivo di distress respiratorio talmente grave da richiedere la tracheostomia d'urgenza. L'estensione in profondità della lesione deve essere valutata mediante esame ecografico ed eventuale TC.



**Fig. 77.1.** Neonato con linfangioma cistico che infiltra il pavimento buccale.

È indicata l'escissione chirurgica precoce, anche in età neonatale. La tumefazione cistica dovrebbe essere rimossa interamente, ma ciò non sempre è possibile se questa infiltra strutture vitali; eventuali residui tendono a scomparire spontaneamente. L'intervento può risultare difficile e delicato, specie se l'affezione interessa elementi nervosi, e va eseguito pertanto con attenzione e prudenza; l'impiego di uno stimolatore nervoso è molto utile.



Una terapia alternativa all'escissione chirurgica, che ha dato buoni risultati particolarmente nei linfangiomi macrocistici, è l'iniezione intralesionale di OK-432 (non in commercio in Italia), un farmaco sclerosante derivato da un ceppo a bassa virulenza di *Streptococcus pyogenes*. L'OK-432 è stato utilizzato sia come unica terapia sia a complemento dell'escissione chirurgica e nel trattamento delle recidive; alcuni linfangiomi cistici fetali sono stati trattati addirittura in utero, mediante iniezione ecoguidata.

## Emangioma della parotide

Si manifesta alla nascita sotto forma di una tumefazione più o meno cospicua che a un esame superficiale può simulare una neoplasia, ma a differenza di questa ha consistenza molle-elastica; quasi sempre la cute sovrastante lascia trasparire il colorito bluastro dell'angioma e presenta essa stessa lesioni angiomatose (angioma “sentinella”) (Fig. 77.2). Ove esistessero dubbi diagnostici circa la possibile natura neoplastica della tumefazione, si può fare ricorso alla scintigrafia con emazie marcate con  $^{99m}\text{Tc}$  e alla RM.



**Fig. 77.2.** Emangioma della parotide. L'angioma interessa anche la cute.

La lesione va di regola incontro a involuzione spontanea (verso i 4-6 anni) e pertanto ogni tentativo di trattamento (sclerosante, radiante o chirurgico) è inutile e, forse, persino controindicato per le serie complicanze che ne possono conseguire (emorragie irrefrenabili, lesioni del nervo facciale ecc.).

Nei rari casi in cui le dimensioni dell'emangioma divengano tali da ostacolare la respirazione o da determinare una sindrome di Kasabach-Merritt (coagulopatia trombocitopenica da "intrappolamento" delle piastrine entro l'emangioma), è utile la somministrazione di corticosteroidi per via sistemica o intralesionale associati eventualmente a interferone- $\alpha$ -2a.

## Cisti e fistole branchiali

L'apparato branchiale si sviluppa nell'estremità cefalica dell'embrione dalla quarta all'ottava settimana di gestazione; è formato da quattro paia di archi limitati ognuno da infossature definite "solchi" sul versante esterno (ectodermico) dell'embrione e "tasche" su quello interno (endodermico). Anomalie nel processo di chiusura dei solchi con sequestrazione di elementi ecto- ed endodermici danno luogo alla formazione di cisti o di fistole; queste ultime possono essere complete o, più raramente, incomplete (Fig. 77.3).

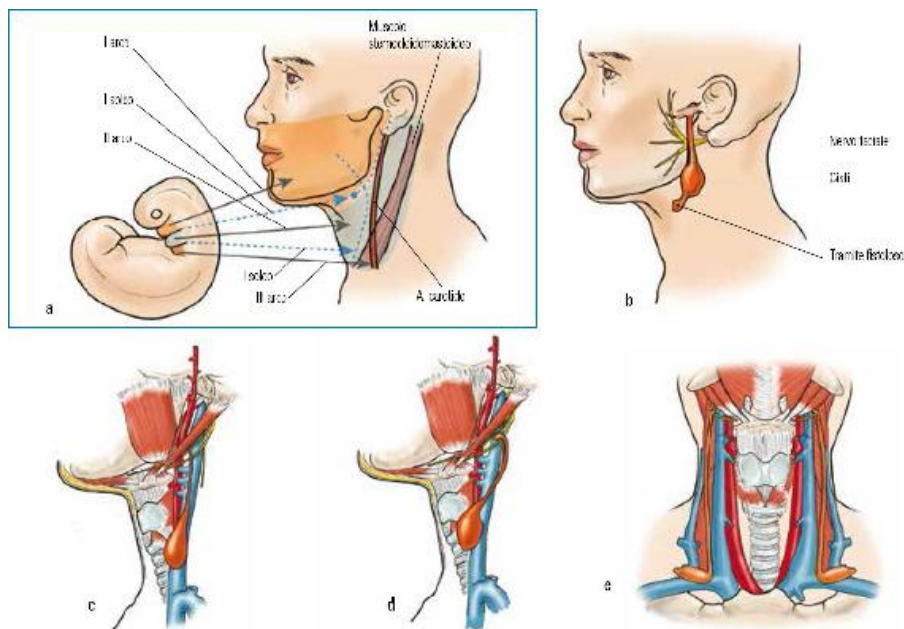


**Fig. 77.3.** (a) Relazione fra strutture embrionali e anatomiche normali; (b) cisti e fistola del I solco; (c) cisti del II solco; (d) cisti del III solco; (e) cisti bilaterale del IV solco (rarissima).

■ **Cisti del primo solco branchiale:** molto rara, è situata davanti, dietro o sotto il lobo dell'orecchio, più raramente nella regione sottomandibolare.

■ **Cisti del secondo solco branchiale:** ha sede nella parte alta del collo, fra il muscolo sternocleidomastoideo e il fascio vascolo nervoso. Come la cisti del primo solco, si presenta sotto forma di tumefazione non dolente, quasi sempre sotto tensione e quindi di consistenza duro-elastica, non aderente alla cute, fissa ai piani sottostanti e non spostabile in senso longitudinale.

■ **Fistola del primo solco branchiale:** al pari della cisti del primo solco branchiale, è molto rara e si apre subito al di sotto e davanti all'angolo mandibolare. L'estremo prossimale della fistola, quando questa è completa, sbocca nel condotto uditivo esterno; nel suo decorso contrae stretti rapporti di contiguità con il nervo facciale.

■ **Fistola del secondo solco branchiale:** di gran lunga la più comune, si apre all'esterno in corrispondenza del margine anteriore dello sternocleidomastoideo, di solito nel suo terzo medio-inferiore; nel portarsi in alto passa fra le arterie carotide interna e carotide esterna e sbocca nella fossetta tonsillare.

■ **Cisti e fistole del terzo e quarto solco:** l'evenienza di queste cisti e fistole è teorica e i pochissimi casi segnalati come tali non sono documentati in modo convincente.

In circa il 10-15% dei casi la lesione è bilaterale (Fig. 77.4); nel 10% dei pazienti vi è familiarità. Le *fistole* sono presenti già alla nascita; di solito secernono "gocce" di liquido lattescente, filante (Fig. 77.5). Le *cisti*, invece, vengono per lo più scoperte nel bambino più grande, aumentano lentamente di volume e possono andare incontro a infezione.



**Fig. 77.4.** Fistola bilaterale congenita del collo (secondo solco branchiale). Gli orifizi fistolosi si trovano in corrispondenza del terzo inferiore del margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo.



**Fig. 77.5.** Fistola congenita del secondo solco branchiale. Sul margine anteriore del terzo inferiore dello sternocleidomastoideo è presente una goccia di liquido lattescente che fuoriesce dalla fistola.

Per quanto riguarda le fistole la diagnosi non presenta alcuna

difficoltà e viene posta sulla base della semplice ispezione; la fistolografia è utile ma non essenziale (Fig. 77.6).

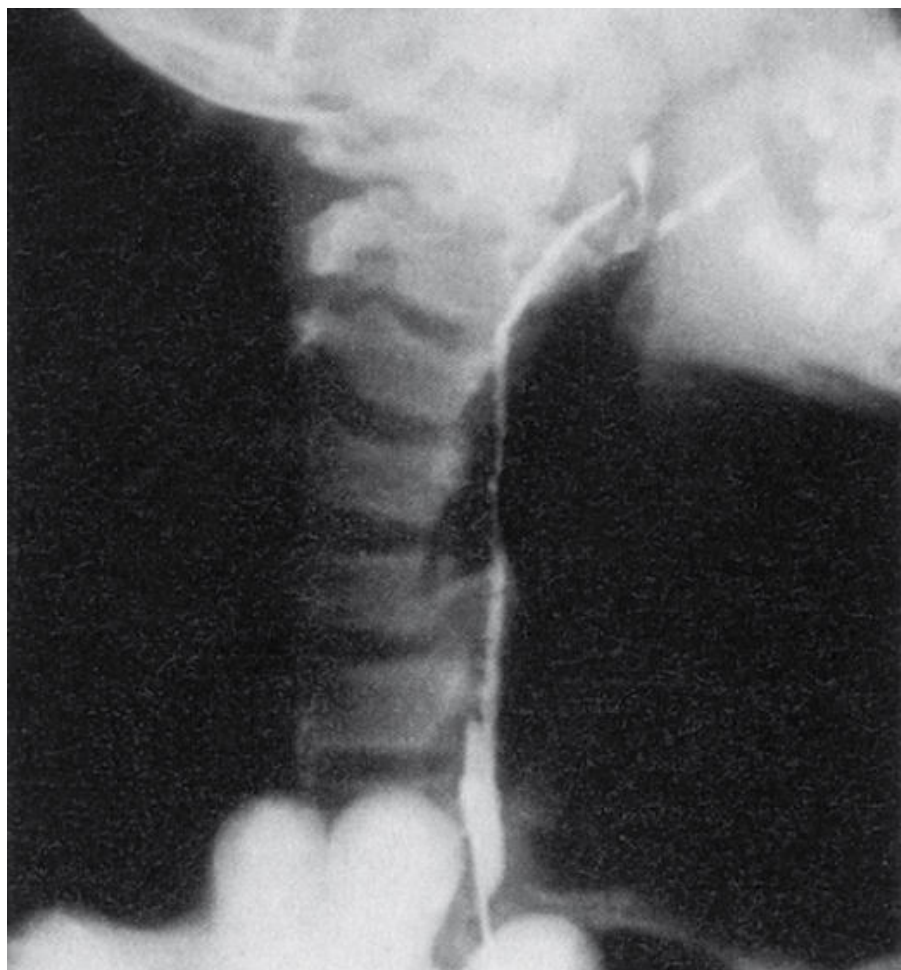


**Fig. 77.6.** Fistola congenita del secondo solco branchiale: il mezzo di contrasto introdotto attraverso l'orifizio cutaneo raggiunge la fossetta tonsillare.

La diagnosi delle cisti branchiali, invece, non è agevole e si avvale utilmente dell'ecografia. Se la cisti è infetta, può facilmente essere confusa con un linfonodo ascessualizzato. L'aspirazione della cisti, pur confermando la diagnosi (reperto nel liquido di cristalli di colesterolo), non è tuttavia consigliabile.

La terapia è chirurgica e non presenta problemi di rilievo. Per quanto riguarda le fistole, il tramite (che è bene evidenziare con un colorante) deve essere asportato per tutta la sua lunghezza. Naturalmente il chirurgo dovrà sempre tenere presenti gli stretti rapporti di contiguità che le fistole contraggono con la carotide e con il nervo facciale.

## Fessura cervicale mediana

Sembra derivi dalla mancata fusione mediana degli archi branchiali. È molto rara e consiste in una lesione longitudinale mediana simile a una ferita aperta, con fondo granuleggiante, che si estende dal corpo dell'osso ioide al giugulo e che in basso termina con un tragitto fistoloso cieco lungo 1-2 cm (Fig. 77.7).



**Fig. 77.7.** Fessura cervicale mediana.

La terapia consiste nell'escissione seguita da plastica cutanea a "Z", singola o multipla, per ovviare alla retrazione del collo.

## Cisti del dotto tireoglosso

Può trovarsi in un punto qualunque lungo la linea di discesa del diverticolo tiroideo (dotto tireoglosso), dalla base della lingua alla tiroide, eccezionalmente al giugulo; solitamente è posta al di sotto dell'osso ioide ed è quasi sempre (99% dei casi) mediana. Contiene liquido filante, chiaro; la cavità è tappezzata da epitelio cubico o cilindrico.

Di solito viene scoperta verso i 2 anni di età sotto forma di tumefazione delle dimensioni di una nocciola, asintomatica, non dolente, mobile in senso verticale con la deglutizione e la protrusione della lingua (Fig. 77.8). Può andare facilmente incontro a episodi

flogistici con formazione di un ascesso che può aprirsi all'esterno con esito in fistola.



**Fig. 77.8.** Cisti del dotto tireoglossa, situata sulla linea mediana al di sotto dell'osso ioide.

La terapia è chirurgica. Per evitare il rischio di recidive, la cisti deve essere rimossa in blocco con tutto il dotto, fino al forame cieco, senza lasciare residui; poiché il dotto attraversa il corpo dell'osso ioide, è necessario che questo venga resecato e asportato (intervento di Sistrunk).

Prima dell'intervento è necessario eseguire la scintigrafia o l'ecografia della tiroide per confermarne la presenza (può accadere, infatti, che la tumefazione cistica costituisca l'unico residuo di tessuto tiroideo).

## Cisti dermoidi

Rappresentano probabilmente un residuo epiteliale di origine branchiale rimasto incluso nella fusione della linea mediana anteriore del collo; sono costituite da cute, peli, materiale caseoso biancastro. Occupano una posizione analoga a quella delle cisti del dotto tireoglossa; contrariamente a queste, tuttavia, non modificano la loro posizione con la deglutizione o la protrusione della lingua, non contraggono rapporti con le strutture adiacenti (osso ioide, muscoli del collo) e raramente si infettano.



L'escissione chirurgica è semplice e risolutiva.

## Linfoadenopatie cervicali

L'aumento di volume dei linfonodi latero-cervicali costituisce la più comune causa di tumefazione del collo nel bambino ed è di solito conseguente a infezioni batteriche o virali del cavo orofaringeo, solitamente da streptococco  $\beta$ -emolitico di gruppo A (SBEGA).

Negli ultimi anni, tuttavia, è stata segnalata una recrudescenza delle linfoadenopatie latero-cervicali da micobatteri, in circa due terzi dei casi di natura specifica (*Mycobacterium tuberculosis*) e nel terzo restante di natura aspecifica (micobatteri atipici, per lo più del gruppo MAIS [*Mycobacterium avium intracellulare scrofulaceum*] o *Mycobacterium haemophilum*).

La causa di tale fenomeno è stata variamente individuata nell'associazione con l'infezione da HIV, nelle modificazioni epidemiologiche indotte dall'immigrazione, nelle variazioni dell'ecosistema dei micobatteri.

La terapia medica delle forme aspecifiche con claritromicina e rifabutina per almeno 12 settimane ha dato risultati inferiori a quelli ottenibili con la completa escissione chirurgica, anche se gravata da frequenti complicanze (dall'infezione di ferita alla paralisi transitoria del faciale).

Una linfoadenomegalia cervicale, infine, può essere espressione di neoplasia primitiva (linfoma di Hodgkin, raro prima della seconda decade di vita; linfomi non-Hodgkin, tipo Burkitt ecc.) o secondaria (metastasi di neuroblastoma, di carcinoma tiroideo ecc.).

La diagnosi non sempre è agevole e si basa sul test rapido SBEGA, sui dati di laboratorio (emocromo, PCR, LDH, ALT/AST, sierologia per EBV-CMV-toxoplasmosi-HIV, IGRA) e sull'indagine ecografica. In caso di persistente dubbio è bene però ricordare che di fronte a un linfonodo aumentato di volume (indicativamente > 2 cm di diametro), di consistenza dura, ipomobile o fisso sui piani profondi, non dolente e i cui caratteri non si modificano o si modificano solo di poco con il passare del tempo (circa 2 mesi), è consigliabile procedere al prelievo biotico per l'esame istologico, che rappresenta l'unico esame diagnostico differenziale affidabile.

### Lecture suggerite

LaRiviere CA, Waldhausen JH. Congenital cervical cysts, sinuses, and fistulae in pediatric surgery. Surg Clin North Am 2012;92(3):583-97.

Lindeboom JA, Kuijper EJ, Bruijnesteijn van Coppenraet ES et al. Surgical excision versus antibiotic treatment for nontuberculous mycobacterial cervicofacial



- lymphadenitis in children: a multicenter, randomized, controlled trial. Clin Infect Dis 2007;44(8):1057-64.
- Meier JD, Grimmer JF. Evaluation and management of neck masses in children. Am Fam Physician 2014;89(5):353-8.
- Nicol MP, Wilkinson RJ. Evidence guiding the treatment of children with mycobacterial diseases. Clin Infect Dis 2007;44(8):1065-6.
- Prosser JD, Myer CM III. Branchial cleft anomalies and thymic cysts. Otolaryngol Clin North Am 2015;48(1):1-14.

# Emergenze respiratorie chirurgiche

G. Verga †, G.B. Parigi

Tali si definiscono quelle condizioni che causano insufficienza respiratoria acuta correggibile chirurgicamente con un intervento d'urgenza eseguito prima che l'insufficienza assuma caratteri di particolare gravità (ipossia:  $\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$ ; ipercapnia:  $\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ ), tali da condizionare l'alterazione di altre funzioni, specialmente quella cardiocircolatoria e quella cerebrale, causando imminente pericolo di vita. Le patologie che possono determinare un'emergenza respiratoria chirurgica sono numerose, congenite o acquisite, ma i meccanismi che conducono all'insufficienza respiratoria sono essenzialmente riconducibili a:

- riduzione dell'apporto di  $\text{O}_2$  agli alveoli polmonari per la presenza di un ostacolo alla circolazione dei gas nelle vie aeree o di comunicazioni anomale delle vie aeree che determinano una "dispersione" al di fuori dell'albero bronchiale dell'aria inspirata;
- riduzione della quota di parenchima polmonare funzionalmente valido ai fini dell'ematosi.

Nella [Tabella 78.1](#) sono elencate le patologie che sono potenzialmente motivo di emergenza respiratoria chirurgica.

**Tab. 78.1.** Emergenze chirurgiche dell'apparato respiratorio.

### Da ostacolo alla circolazione dei gas nelle vie aeree

#### *Congenite*

- Atresia bilaterale delle coane\*
- Encefalocele nasale
- Dismorfie craniofacciali (sindrome di Pierre Robin)\*
- Macroglossia
  - Sindrome di Beckwith-Wiedemann

- Sindrome di Down
- Glicogenosi
- Ipotiroidismo
- Ipertrofia muscolare diffusa della lingua
- Linfangioma cistico della lingua
- Ostruzioni laringo-tracheobronchiali\*
- Laringomalacia
- Tracheomalacia
- Atresia, stenosi e membrana tracheale
- Stenosi subglottica
- Anelli vascolari

#### *Acquisite*

- Tumori della lingua
- Tumefazioni del pavimento orale e del collo (cfr. [Capp. 77](#) e [84](#))
  - Emangiomi e linfangiomi
  - Teratoma cistico
- Lesioni traumatiche delle vie respiratorie
- Ostruzioni tracheali e bronchiali da cisti e tumori del mediastino

### **Da comunicazioni anomale delle vie aeree**

#### *Congenite*

- Atresia dell'esofago (cfr. [Cap. 80](#))
- Fistola tracheoesofagea (cfr. [Cap. 80](#))
- Fissurazione laringo-tracheoesofagea\*
- Triforcazione della trachea

### **Da riduzione della quota di parenchima funzionalmente valido**

#### *Congenite*

- Malformazioni del polmone\*
  - Cisti broncogene
  - Enfisema lobare ipertensivo\*
  - Malformazione adenomatoide cistica polmonare\*
  - Sequestrazione polmonare
- Ernia diaframmatica congenita postero-laterale\*
- Paralisi ed eventratio diaframmatica\*
- Agenesia e ipoplasia bronchiale e polmonare
- Malformazioni della parete toracica (cfr. [Cap. 79](#))

#### *Acquisite*

- Lesioni traumatiche della parete toracica
- Raccolte gassose e liquide nel cavo pleurico
  - Pneumotorace\*
  - Idrotorace
  - Emotorace
  - Chilotorace
- Pneumomediastino
- Atelettasia polmonare

\*Patologie trattate in questo capitolo.

## **Atresia bilaterale delle coane**

Le coane nasali sono cavità che mettono in comunicazione le narici con la parte craniale della faringe. La gravità dell'atresia bilaterale delle coane nasce dal fatto che il neonato è un "respiratore nasale

obbligato” per la particolare conformazione della laringe, tale da proteggere dal rischio di inalazione e da consentire la respirazione per via orale esclusivamente durante il pianto. La malformazione va sospettata immediatamente in presenza di un neonato che diventi asfittico subito dopo i primi atti respiratori e che durante il pianto ritorni apparentemente alla normalità. È di raro riscontro (1:7.000 nati); si osserva con maggiore frequenza nelle femmine (2:1); è spesso associata ad altre malformazioni congenite, che costituiscono la sindrome CHARGE (Coloboma dell’occhio, Heart-malformazioni cardiache, Atresia delle coane, Ritardo di sviluppo, anomalie Genitourinarie, Ear-malformazioni auricolari). La diagnosi è facile e si basa sull’impossibilità di far passare un sondino, anche sottile, attraverso le narici sino alla faringe.

La terapia ha carattere d’urgenza e consiste nel mantenere la bocca costantemente aperta mediante una cannula orofaringea o una tettarella con foro molto grosso.

La terapia definitiva ha lo scopo di ristabilire la pervietà delle coane atresiche. L’intervento può essere eseguito per via transnasale o transpalatale; la scelta dipende dalla struttura del diaframma che ostruisce le coane (membranoso od osseo), studiata con la TC. La coanoplastica per via endoscopica transnasale con dilatazione a palloncino e posizionamento di tutore a U per alcune settimane (Fig. 78.1) è quella di più semplice e facile esecuzione: presenta il grande vantaggio di essere attuabile nei primi giorni di vita, consentendo così di ripristinare al più presto la respirazione per via nasale e prevenendo quindi le complicanze correlate all’attesa. Il raffinarsi della tecnica endoscopica ha consentito in alcune recenti casistiche di evitare il posizionamento del tutore e il ricorso a dilatazioni ripetute e prolungate nel tempo al fine di evitare le recidive.



**Fig. 78.1.** Atresia delle coane. Dopo l'intervento correttivo la pervietà delle coane è mantenuta da un tutore in plastica, fissurato nel terzo medio del margine convesso, che entra da una narice e fuoriesce dall'altra.

### Sindrome di Pierre Robin

È una dismorfia craniofacciale caratterizzata da ipoplasia della mandibola (micrognatia) e glossoptosi associate a palatoschisi (80%) e malformazioni cardiache, oculari e ossee, forse legata a un'iperflessione del collo *in utero*. La caduta all'indietro della lingua può causare ostruzione acuta delle vie aeree, con problemi del tutto analoghi a quanto detto per l'atresia delle coane. Il ricorso alla posizione prona è di solito sufficiente a evitare simili episodi, dato che con lo sviluppo della mandibola la sintomatologia respiratoria tende a ridursi fino a scomparire. In casi particolarmente gravi può dare buoni risultati l'intervento di *mandibular distraction osteogenesis*, che prevede la sezione e il progressivo allungamento della mandibola mediante l'apposizione di dilatatori fissati internamente all'osso e progressivamente attivati.

### Ostruzioni laringo-tracheobronchiali

Sono affezioni che presentano come sintomo caratteristico lo stridore laringeo in associazione con sintomi peculiari dell'insufficienza respiratoria.

■ **Laringomalacia:** è la più comune causa di stridore nel neonato e nel lattante. Tende alla risoluzione spontanea e solo raramente può mettere in pericolo la vita e imporre la tracheostomia; di solito è sufficiente una vigile attesa.

■ **Tracheomalacia:** è un'affezione simile a carico dell'intera trachea ed evolve analogamente alla precedente. Si associa frequentemente ad atresia dell'esofago, anelli vascolari, masse mediastiniche. Talora può rendersi necessario procedere alla sospensione della trachea all'arco aortico al fine di evitarne il collasso.

■ **Stenosi e membrane tracheali:** sono malformazioni congenite molto rare e potenzialmente letali; i pazienti che non rispondono alla terapia conservativa mediante dilatazioni devono essere sottoposti a tracheoplastica.

■ **Stenosi subglottica:** può essere congenita, ma più frequentemente è acquisita per necrosi da compressione sulla cricoide da parte del tubo endotracheale (in particolare nelle intubazioni prolungate). Il trattamento con dilatazioni non sempre è coronato da successo e talvolta è necessario ricorrere alla rimozione della stenosi per via endoscopica mediante elettrobisturi o laser CO<sub>2</sub>; in caso di insuccesso si rendono necessari interventi di tracheoplastica.

■ **Anelli vascolari:** la presenza di anelli vascolari, completi (doppio arco aortico) o parziali (arco aortico/vaso aberrante, di solito arteria succlavia destra aberrante), può essere motivo di ostruzione respiratoria. Oltre allo stridore e ai sintomi più o meno manifesti di insufficienza respiratoria, è presente talora la cosiddetta *disfagia lusoria* (più spiccata per i liquidi che per i solidi). La diagnosi, che può essere formulata anche in epoca prenatale mediante ecocardiografia fetale, si basa sull'angio-TC. La sezione dell'anello vascolare, eseguita anche per via toracoscopica, è di solito sufficiente a condurre alla guarigione.

## Fissurazione laringo-tracheoesofagea

È una malformazione molto rara derivante dall'incompleta separazione dell'esofago dalla trachea per difetto di formazione del setto tracheoesofageo. La fissurazione può interessare solo la laringe o

estendersi in basso alla trachea sino a raggiungere la carena (Fig. 78.2). La gravità della sintomatologia è direttamente correlata all'estensione della lesione; spesso, però, il quadro clinico è quello di un gravissimo distress respiratorio che si aggrava ai primi tentativi di alimentazione con i segni del soffocamento *ab ingestis*. La laringoscopia è di solito sufficiente per porre la diagnosi.

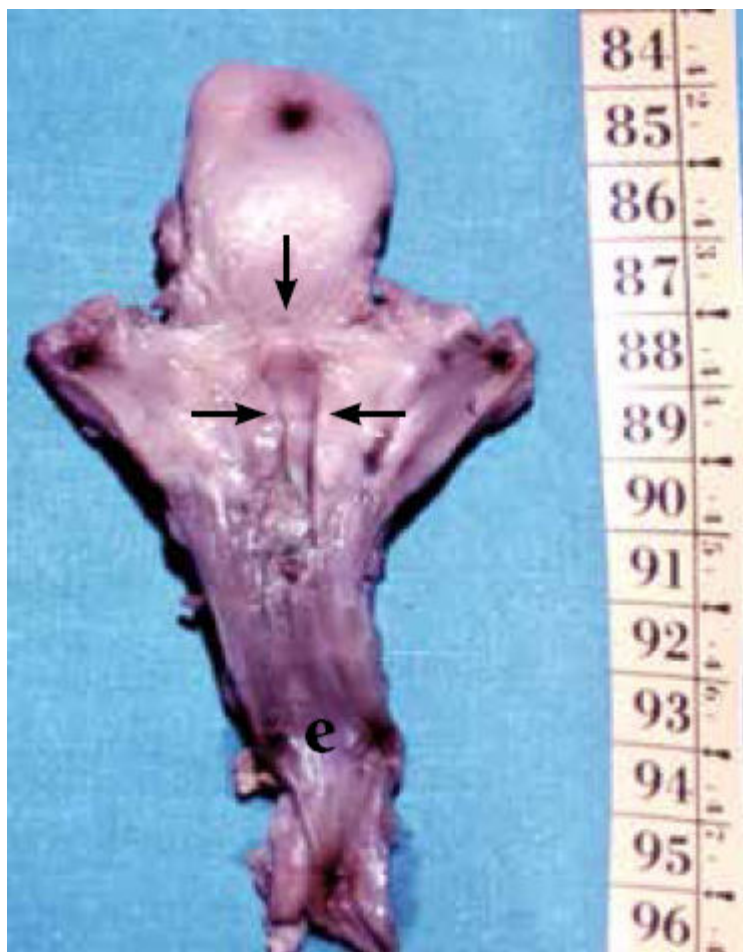


**Fig. 78.2.** Ampia fissurazione laringo-tracheoesofagea in un neonato deceduto dopo tentativo di correzione del difetto. e: esofago; freccia: epiglottide; frecce orizzontali: fissurazione.

La terapia è chirurgica e consiste nella chiusura della fissurazione. La mortalità, soprattutto nelle forme estese, è ancora elevata.

Le malformazioni congenite del polmone costituiscono un insieme di anomalie cistiche caratterizzate da meccanismi embriopatogenetici e da quadri clinici – distress respiratorio acuto in età neonatale e infezioni broncopolmonari ricorrenti in età pediatrica – molto simili, talvolta quasi sovrapponibili, e quindi di diagnosi differenziale molto complessa. Sede (livello nell'albero bronchiale) e momento di esordio (età gestazionale) della lesione embriologica determinano l'espressione clinica delle malformazioni, suddivise schematicamente in: cisti broncogene, sequestrazione polmonare, enfisema lobare congenito e malformazione adenomatoide cistica congenita.

Queste lesioni sono sempre più frequentemente individuate già all'ecografia prenatale, che evidenzia un dislocamento del mediastino e aree di diversa ecogenicità entro il parenchima polmonare. Tali reperti si pongono in diagnosi differenziale con duplicazioni esofagee, ernia diaframmatica congenita, cisti del pericardio, tumori cistici del mediastino (teratoma, neuroblastoma ecc.), lesioni renali o surrenali; in questi casi è necessario ricorrere alla RM fetale.

Le cisti broncogene e la sequestrazione polmonare sono di solito asintomatiche alla nascita e si manifestano dopo l'infanzia con segni di ostruzione tracheale o bronchiale (dispnea, cianosi, asma) o con infezioni ricorrenti (polmoniti, pleuriti). L'enfisema lobare e la malformazione adenomatoide cistica, invece, si manifestano solitamente in età neonatale con distress respiratorio acuto da sovradistensione della lesione e conseguente compressione dell'albero tracheobronchiale e del parenchima polmonare sano adiacente, oppure per ipoplasia polmonare associata.

## **Enfisema lobare congenito**

---

È una rara condizione, più frequente nel maschio (3:1), caratterizzata da una distensione marcata e progressiva di uno o, meno comunemente, di più lobi polmonari (nell'ordine: superiore sinistro, medio destro, superiore destro) conseguente all'incapacità da parte del lobo interessato di espellere l'aria nell'espirazione. Il lobo interessato, aumentando gradualmente di volume, determina compressione sui lobi contigui e sul polmone controlaterale, spostamento del cuore e del mediastino e, infine, insufficienza respiratoria potenzialmente letale.

Per spiegare l'ostacolo alla fuoriuscita dell'aria sono state formulate varie ipotesi, quali alterazioni nell'elasticità polmonare, collasso bronchiale per anomalie o assenza della componente cartilaginea, riduzione del lume bronchiale da ristagno di secrezione oppure da compressione esterna.



Il quadro clinico esordisce in circa la metà dei casi nei primi giorni di vita e nei casi restanti entro i primi mesi; è tanto più grave quanto più precoce nell'insorgenza e varia da una vera emergenza respiratoria con dispnea e cianosi rapidamente ingravescenti, caratteristica dell'enfisema neonatale, a difficoltà respiratorie di vario grado.

La diagnosi postnatale è radiologica: dal lato interessato gli spazi intercostali sono allargati, l'emidiaframma è abbassato, il polmone appare iperdiafano e sovradisteso, occupa anche l'intero emitorace e fa ernia nel mediastino che, a sua volta, è dislocato dal lato opposto (**Fig. 78.3**). Nei casi in cui la radiografia standard del torace non sia dirimente circa la natura della lesione polmonare, si deve ricorrere alla TC e/o RM del torace.

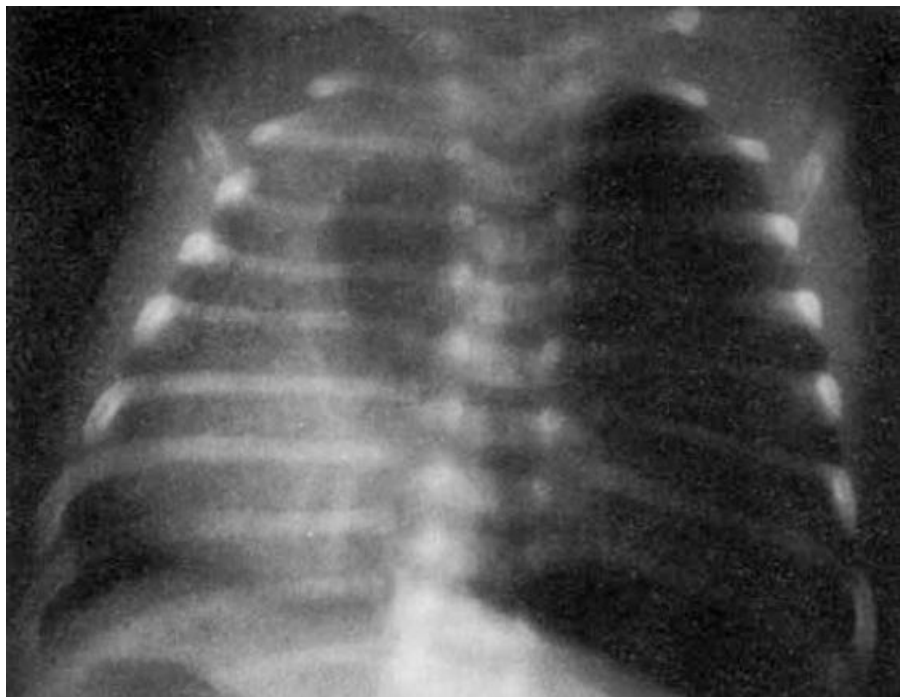


**Fig. 78.3.** Enfisema lobare ipertensivo sinistro. Dal lato interessato gli spazi intercostali sono allargati; il polmone appare iperdiafano per sovradistensione e fa ernia nell'emitorace controlaterale, dislocando a destra il mediastino e il cuore.

La terapia d'elezione nei casi acuti è la toracotomia d'urgenza seguita da lobectomia. Reperto operatorio caratteristico è la fuoriuscita dal torace del lobo interessato attraverso la ferita operatoria (**Fig. 78.4**). L'intervento può essere eseguito anche per via toracoscopica.

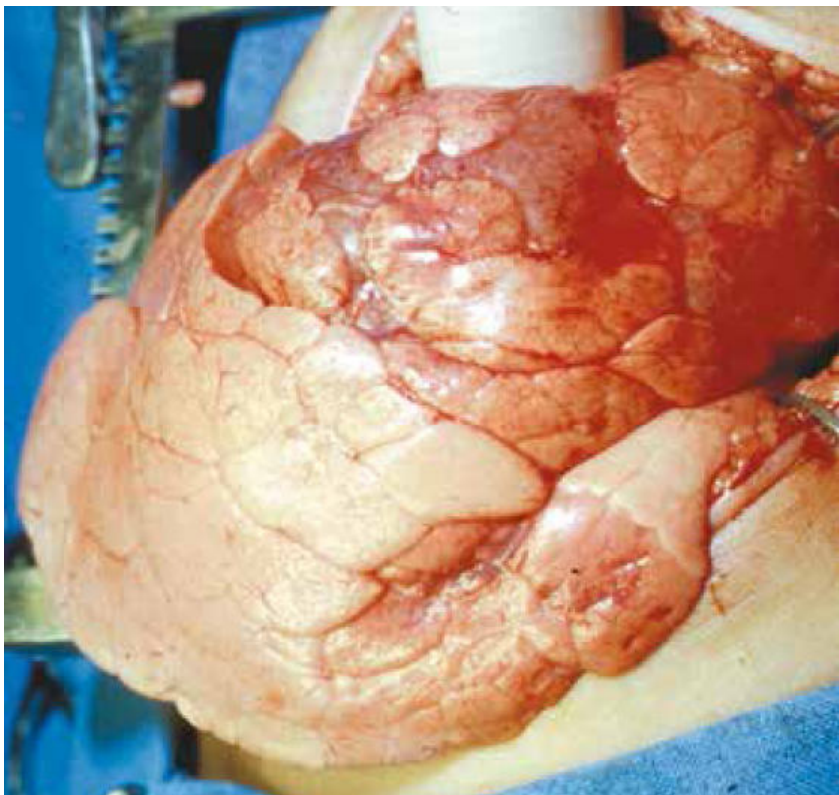


**Fig. 78.4.** Enfisema lobare congenito: il lobo polmonare sovradisteso fuoriesce dalla breccia toracotomica.

Se correttamente e tempestivamente trattata, l'affezione comporta una prognosi del tutto favorevole.

### **Malformazione adenomatoide cistica congenita**

---

La malformazione è conseguenza di un'interrotta differenziazione bronchiolare e conseguente iperplasia mesenchimale di tipo "adenomatoide", con formazione di cisti variamente intercomunicanti che sostituiscono il parenchima polmonare. Secondo Stocker, la malformazione è classificata come di tipo I se il diametro delle cisti è superiore a 1 cm (oltre la metà del totale, a contenuto variamente aereo o liquido), di tipo II se il diametro è inferiore a 1 cm (15-20% del totale, senza aspetto simil-alveolare né differenziazione cartilaginea o mucipara), di tipo III se le cisti sono microscopiche, con diametro compreso tra 0,2 e 0,3 cm (5-10% del totale, strutture simil-bronchiali di aspetto cistico).

In epoca neonatale la malformazione può essere causa di polidramnios

o di idrope fetale. Dopo la nascita la malformazione può rimanere clinicamente silente; quando invece è sintomatica il neonato si presenta con respiro superficiale e rapido e scarse escursioni respiratorie, timpanismo alla percussione e notevole riduzione del murmure vescicolare all'auscultazione. Alla radiografia standard del torace la malformazione si evidenzia con chiarezza solo se composta da cisti di un certo volume (tipi I e II); il quadro è assai meno chiaro nel tipo III. La diagnosi deve essere confermata dalla TC (Fig. 78.5).

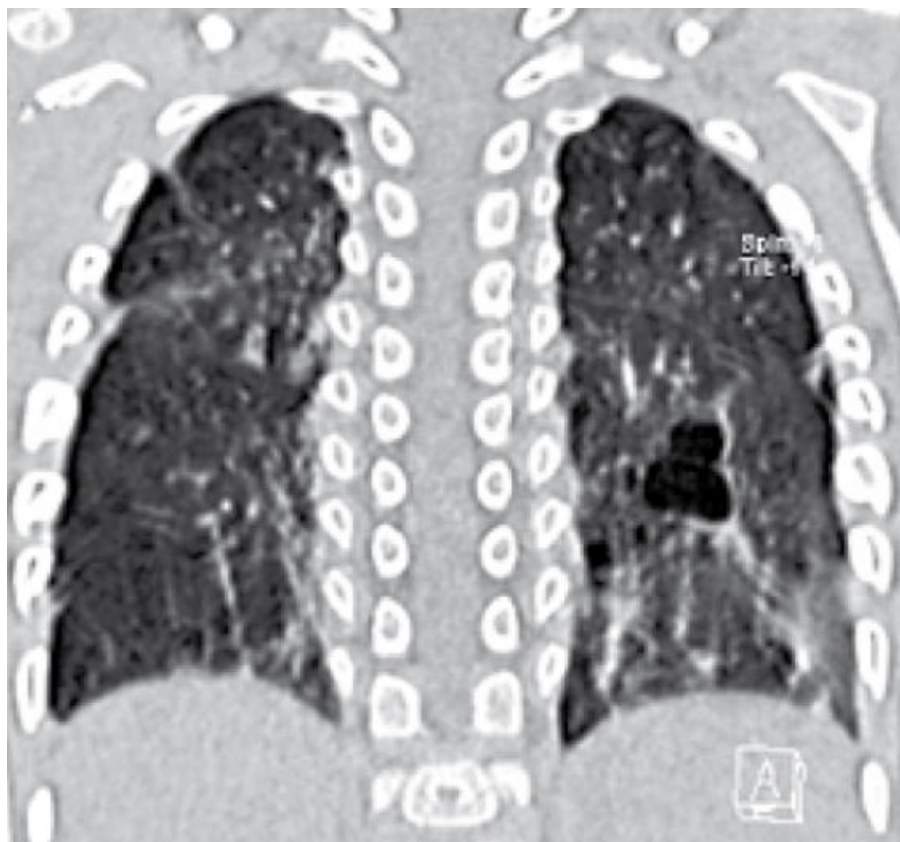


**Fig. 78.5.** TC del torace in sezione coronale. Malformazione adenomatoide cistica congenita di tipo I indovata nel lobo polmonare inferiore sinistro.

Le varie possibilità di evoluzione di una malformazione diagnosticata in epoca prenatale impongono un monitoraggio ecografico molto serrato (ogni 3 settimane); in caso di aumento significativo delle dimensioni già in utero, si impone un parto anticipato (dopo la trentaduesima settimana – già tentata con qualche successo la chirurgia fetale). Se le dimensioni rimangono stazionarie, si porta a termine la gravidanza e si valutano le condizioni del neonato: in caso di distress respiratorio acuto da pneumotorace per iperespansione e rottura delle cisti (tipi I e II) o per ipoplasia polmonare (tipo III) si impone il trattamento urgente del distress mediante ossigenoterapia e drenaggio toracico, seguito da segmentectomia/

lobectomia differita. Qualora invece la malformazione rimanga silente alla nascita e venga diagnosticata in un secondo momento per infezioni recidivanti o come reperto casuale, è consigliabile procedere comunque all'asportazione radicale di tutta la parte malformata, data la documentata possibilità di infezioni, pneumotorace, emorragie intralesionali, sino a giungere alla trasformazione neoplastica.

## **Ernia diaframmatica congenita postero-laterale**

Descritta per la prima volta da Bochdalek nel 1848, l'ernia diaframmatica congenita (EDC) è una malformazione caratterizzata dall'erniazione stabile dei visceri addominali nel torace attraverso il canale pleuroperitoneale. I visceri erniati nel torace (stomaco, milza, intestino tenue e crasso) comprimono il polmone e dislocano verso il lato opposto il mediastino limitando l'espansione del polmone controlaterale. La malformazione ricorre approssimativamente in 1:4.000 neonati, senza predilezione di sesso. È segnalata l'insorgenza in fratelli, in gemelli e in due generazioni della stessa famiglia.

Il difetto diaframmatico è quasi sempre a sinistra; la rarità dell'EDC destra è presumibilmente legata alla presenza del fegato che "tampona" eventuali soluzioni di continuità nel diaframma impedendo l'erniazione dei visceri. Normalmente non vi è sacco erniario (EDC embrionaria, 60-90% dei casi); più raramente (10-40%), se l'arresto di sviluppo è tardivo, può accadere che sia già presente la sierosa pleurica e/o quella peritoneale (EDC fetale). L'addome, per il fatto di non essere mai stato abitato, ha capacità volumetrica molto ridotta.

### **Fisiopatologia**

Il polmone omolaterale al difetto diaframmatico è quasi sempre ipoplasico e compresso dai visceri erniati nell'emitorace, che dislocano il mediastino dall'altro lato; tale spostamento determina una limitazione delle escursioni del polmone controlaterale e un'angolatura della vena cava inferiore al suo ingresso nell'atrio destro, con conseguente ulteriore alterazione di una dinamica cardiorespiratoria già gravemente alterata. L'ipoplasia polmonare associata a ipossia, acidosi e ipercapnia induce, infatti, una situazione di vasospasmo del piccolo circolo con aumento delle resistenze polmonari (ipertensione polmonare), che a sua volta impedisce la chiusura del dotto di Botallo e del forame ovale, determinando il persistere o il ristabilirsi della circolazione fetale con shunt destro-sinistro. L'aria deglutita distende inoltre lo stomaco e le anse intestinali erniate nell'emitorace; queste ultime, dilatandosi, comprimono ulteriormente il polmone e il mediastino aggravando quindi l'ipossia e inducendo tachipnea, che provoca ulteriore

distensione gastrointestinale. Si innesca così un circolo vizioso che, se non interrotto, può portare in breve tempo all'insufficienza cardiorespiratoria irreversibile.

## Quadro clinico

L'EDC dà solitamente (ma non sempre) segno di sé già alla nascita o poco dopo con distress respiratorio rapidamente ingravescente: il neonato è tachipnoico, cianotico, presenta alitamento delle pinne nasali e rientramenti costali. L'auscultazione del torace rivela a sinistra assenza di murmure vescicolare e talvolta presenza di borborigmi intestinali; i toni cardiaci sono apprezzabili a destra. In qualche caso l'affezione è asintomatica e viene scoperta casualmente in seguito all'esecuzione di esami radiografici del torace prescritti per altre indicazioni anche ad alcuni anni di età.

## Diagnosi

L'EDC è sempre più frequentemente diagnosticata in epoca prenatale mediante ecografia o RM fetale. Un fattore prognostico prenatale recentemente individuato è il rapporto fra area del polmone destro vs. circonferenza cranica del feto (Lung-to-Head Ratio, LHR), calcolato lungo il decorso della gravidanza a partire dalla sedicesima settimana di gestazione. Tanto più basso è il rapporto ( $< 0,6$ ), tanto peggiore è la prognosi.

La dislocazione del fegato nel torace associata con una EDC sinistra ("*liver up CDH*") indica un ampio difetto diaframmatico con erniazione precoce dei visceri che determina gravissima ipoplasia polmonare e peggiora significativamente la prognosi.

Alla nascita la diagnosi viene confermata dalla *radiografia diretta del torace e dell'addome* (Fig. 78.6), che mostra la presenza di anse intestinali nell'emitorace sinistro, il mediastino e il cuore dislocati a destra e scarsa presenza di aria nell'ambito addominale.



**Fig. 78.6.** Insufficienza respiratoria acuta in neonato affetto da ernia diaframmatica congenita. (a) Il cuore e il mediastino sono dislocati a destra dalle anse intestinali che occupano in toto l'emitorace sinistro. Lo stomaco è notevolmente dilatato. Da notare la scarsa quantità di aria in addome; (b) lo stesso caso dopo introduzione per os di mezzo di contrasto (indagine eseguita altrove e da non raccomandarsi).

Di solito l'EDC neonatale non presenta problemi di *diagnosi differenziale*; nelle forme a esordio tardivo questa si pone talora con la malattia cistica polmonare congenita, l'eventrazione diaframmatica e la pneumopatia cistica stafilococcica. L'esame radiologico del tubo digerente con mezzo di contrasto risolve di solito il dubbio diagnostico.

## Terapia

Una procedura prenatale attualmente in sperimentazione è l'occlusione tracheale in utero (Fetoscopic Endoluminal Tracheal Occlusion, FETO) mirante a favorire l'espansione del polmone embrionale: i primi risultati sembrano promettenti. Subito dopo la nascita si deve correggere quanto possibile il distress respiratorio e



l'ipertensione polmonare facendo progressivamente ricorso, in base alla gravità dei sintomi, a:

- posizionamento di sondino nasogastrico per diminuire la distensione gassosa dell'intestino;
- ventilazione assistita attraverso intubazione endotracheale;
- ventilazione ad alta e altissima frequenza (High Frequency Oscillatory Ventilation, HFOV), associata o meno a instillazione di surfattante nelle vie aeree;
- inalazione di ossido nitrico (iNO);
- ossigenazione su membrana extracorporea (Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO).

La strategia terapeutica più efficace nei casi ad alto rischio (distress respiratorio insorto entro le prime 2 ore di vita) è rappresentata dalla HFOV + iNO associata a ventilazione "gentile" e ipercarbia permissiva. La ECMO, utilizzata in casi non responsivi ad altre terapie (in particolare "liver up CDH"), ha purtroppo dato risultati piuttosto deludenti.

Solo dopo aver corretto il distress respiratorio si procede all'intervento chirurgico, che può essere eseguito per via addominale oppure toracica; la prima è quella preferita perché dal basso risulta più semplice e meno traumatico ridurre e riposizionare in addome i visceri erniati, piuttosto che stirparveli con forza dall'alto. L'intervento può essere eseguito anche per via toracoscopica, che diminuisce il dolore postoperatorio, riduce il periodo di ventilazione e la durata dell'ospedalizzazione, ma aumenta il tasso di recidiva.

La breccia diaframmatica viene chiusa con punti staccati in materiale non riassorbibile (Fig. 78.7). Nei casi in cui il difetto è particolarmente ampio si può rendere necessario il ricorso a materiali protesici di varia natura (allo studio un tessuto ingegnerizzato da cellule staminali).



**Fig. 78.7.** Chiusura per via addominale di ernia diaframmatica congenita sinistra. I visceri erniati sono stati ridotti in addome; la pinza evidenzia il difetto diaframmatico. In basso a destra la milza.

## Prognosi

La sopravvivenza globale del neonato affetto da EDC è negli ultimi anni nettamente migliorata e si pone complessivamente tra il 70 e il 90%, quando non siano presenti anomalie associate che peggiorano significativamente la prognosi; questa è tanto più grave quanto più precocemente si sono manifestati i sintomi di distress respiratorio.

La morbilità a lungo termine nei pazienti trattati per EDC si manifesta sotto forma di diminuzione ostruttiva e restrittiva della funzionalità polmonare, conseguente a un'alterata struttura polmonare associata agli effetti di un prolungato supporto ventilatorio.

## Eventrazione del diaframma

Consiste nella risalita più o meno notevole di un emidiaframma nella cavità toracica:

- nella forma *congenita* l'emidiaframma (di solito il sinistro) si presenta di spessore ridotto, flaccido e fibroso. È normalmente mobile con gli atti del respiro; può comprimere il polmone corrispondente e spostare anche il mediastino. Si associa talora ad altre malformazioni. Per lo più è asintomatica e solo raramente è causa di insufficienza respiratoria;
- la forma *acquisita* consegue solitamente a paralisi di un emidiaframma da lesione del nervo frenico nel corso delle manovre del parto. Spesso è motivo di difficoltà respiratorie, talora così importanti da determinare insufficienza respiratoria. L'esame radioscopico del torace è caratteristico per la presenza di movimento paradossale del diaframma (Fig. 78.8).





**Fig. 78.8.** Eventrazione diaframmatica sinistra. L'emidiaframma è spostato in alto e raggiunge la terza costa. Il cuore e il mediastino sono dislocati a destra e comprimono il polmone di quel lato. Il mezzo di contrasto somministrato per os visualizza lo stomaco che è risalito nel torace.

La terapia consiste nella plicatura del diaframma con sovrapposizione dei lembi a "paletot".

## Pneumotorace neonatale

Per pneumotorace (PNX) si intende l'ingresso di aria (dall'esterno o dal parenchima polmonare) in cavità pleurica. Nel neonato, in particolare nel prematuro, il PNX è solitamente di tipo spontaneo e iperteso, nella maggioranza dei casi secondario a malattia da membrane ialine, inalazione di meconio oppure conseguente a un'eccessiva pressione di ventilazione in corso di manovre rianimatorie o di assistenza respiratoria meccanica.

Nel neonato la comparsa di PNX ipertensivo determina una compromissione più o meno grave della respirazione e, quando è bilaterale, imminente pericolo di vita.

Obbiettivamente un PNX può rivelarsi con asimmetria dei due emitoraci e protrusione dello sterno all'ispezione, timpanismo alla percussione, netta diminuzione del murmure vescicolare

all'auscultazione. La diagnosi clinica viene confermata dalla radiografia del torace in entrambe le proiezioni, che mostra una falda aerea dislocata maggiormente verso l'alto e tale da comprimere il polmone dal lato affetto; nel pneumotorace iperteso può determinare uno shift del mediastino verso il lato opposto a quello affetto.

La terapia consiste nel drenaggio pleurico attraverso catetere inserito preferibilmente sulla linea ascellare anteriore al quarto spazio intercostale. Nei casi di estrema urgenza l'inserimento di un ago nel cavo pleurico è sufficiente a risolvere temporaneamente la situazione.

### **Lecture suggerite**

- Amin RS, Rutter MJ. Airway disease and management in bronchopulmonary dysplasia. Clin Perinatol 2015 Dec;42(4):857-70.
- Benachi A, Cordier AG, Cannie M, Jani J. Advances in prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. Semin Fetal Neonatal Med 2014;19(6):331-7.
- Danzer E, Hedrick HL. Controversies in the management of severe congenital diaphragmatic hernia. Semin Fetal Neonatal Med 2014;19(6):376-84.
- Davis RP, Mychaliska GB. Neonatal pulmonary physiology. Semin Pediatr Surg 2013;22(4):179-84.
- Harting MT, Lally KP. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group registry update. Semin Fetal Neonatal Med 2014;19(6):370-5.
- Kugler C, Stanzel F. Tracheomalacia. Thorac Surg Clin 2014;24(1):51-8.
- Lee JC, Bradley JP. Surgical considerations in Pierre Robin sequence. Clin Plast Surg 2014;41(2):211-7.
- Niver D. Bronchopulmonary dysplasia: structural challenges and stem cell treatment potential. Adv Neonatal Care 2014;14(1):E1-E11.
- Snowise S, Johnson A. Tracheal occlusion for fetal diaphragmatic hernia. Am J Perinatol 2014;31(7):605-16.
- Strueby L, Thébaud B. Advances in bronchopulmonary dysplasia. Expert Rev Respir Med 2014;8(3):327-38.
- Zani A, Zani-Ruttenstock E, Pierro A. Advances in the surgical approach to congenital diaphragmatic hernia. Semin Fetal Neonatal Med 2014;19(6):364-9.

# Deformazioni congenite della parete toracica

G. Verga †, G.B. Parigi

### Pectus excavatum

Definito anche “torace a imbuto” o “lordosi sternale” ([Fig. 79.1](#)), è la deformazione toracica di più frequente riscontro (1:400 nascite, 0,25% della popolazione); molto più frequente nei maschi (5:1), tale deformazione riconosce spesso una familiarità. Consiste in una depressione dello sterno conseguente a deformazione delle cartilagini condrocostali, che si presentano piegate acutamente all'indietro; l'infossamento dello sterno può essere simmetrico o asimmetrico e raggiunge la massima profondità nel punto di giunzione fra corpo sternale e processo xifoideo. La deformazione può associarsi ad altre malformazioni muscoloscheletriche quali scoliosi, piede torto, sindattilia, sindrome di Klippel-Feil.



**Fig. 79.1.** Pectus excavatum.

La malformazione raramente dà sintomi o è motivo di diminuita tolleranza allo sforzo o di disturbi cardiorespiratori, più evidenti nell'adolescenza che nell'infanzia; frequenti sono invece atteggiamenti posturali viziati (cifosi toracica, spalle cadenti, addome sporgente). Nei casi in cui la deformazione è molto pronunciata, è facile la comparsa di disturbi psicologici anche significativi.

L'entità del difetto viene espressa mediante il cosiddetto *indice di Haller*, ovvero il rapporto fra i due diametri del torace (latero-laterale/anteroposteriore), misurati nel punto della massima depressione sternale. Un valore superiore a 3,5 indica una grave malformazione e richiede una correzione chirurgica.

Nei casi meno marcati o in attesa di interventi più radicali è possibile adottare un approccio conservativo mediante fisioterapia respiratoria o applicazioni di *vacuum bell* (coppa applicata alla parete toracica entro cui, mediante una pompa a mano, viene creato il vuoto che "aspira" verso l'alto lo sterno).

La terapia definitiva è comunque chirurgica, da eseguire preferibilmente fra gli 11 e i 15 anni. L'intervento classico, che prevedeva la resezione di cartilagini costali e osteotomie costali multiple (tecnica di Ravitch), è stato soppiantato dalla tecnica mininvasiva descritta da Nuss (Minimally Invasive Repair of Pectus Excavatum, MIRPE), che consiste nell'inserimento per via toracoscopica di una barra d'acciaio convessa al di sotto dello sterno. Dopo almeno 2-3 anni, quando si è ottenuto un rimodellamento permanente della deformazione sternale, la barra viene rimossa.

I risultati a distanza sono ottimi o buoni in oltre il 95% dei casi, e il tasso di complicanze è in costante diminuzione (< 2% dei casi). La maggioranza dei pazienti segnala dopo l'intervento un miglioramento soggettivo nella funzionalità polmonare e cardiaca, anche se non sempre confermato dai dati strumentali.

## Pectus carinatum

Definito anche “petto di piccione”, è molto meno frequente del *pectus excavatum*; prevale nei maschi. La malformazione è esattamente l'opposto del *pectus excavatum*: la prominenza può essere più spiccata in alto (variante condrogladiolare) o in basso (variante condroxifoidea). Deriva probabilmente da una crescita disarmonica ed eccessivamente rapida delle cartilagini costali.

La terapia di scelta, a scopi esclusivamente estetici, è un corsetto ortopedico (efficace dal 65 all'80% dei casi); in caso di fallimento si può ricorrere alla correzione chirurgica classica o mininvasiva.

## Schisi dello sterno

È la più rara fra le malformazioni sin qui descritte e deriva dall'incompleta o mancata fusione mediale dei due abbozzi longitudinali dello sterno.

La schisi è *parziale* quando interessa il manubrio e il corpo (Fig. 79.2), mentre è *totale* se interessa anche la xifoide. Il difetto ha forma a “V” o a “U”, è più o meno ampio ed è rivestito da cute normale attraverso la quale sono ben visibili le pulsazioni cardiache. Talora, all'estremità distale della schisi, è presente una cicatrice lineare longitudinale mediana che raggiunge l'ombelico.

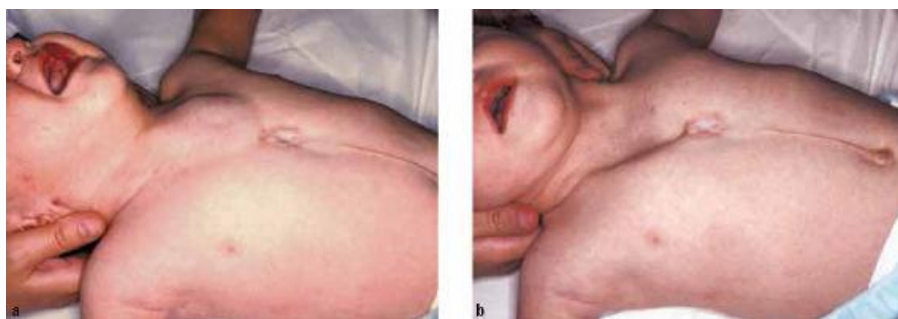


**Fig. 79.2.** Schisi dei due terzi superiori dello sterno: (a) durante l'espirazione; (b) durante l'inspirazione. È ben visibile la cicatrice mediana congenita.

La chiusura del difetto mediante avvicinamento dei margini sternali non sempre è agevole; le possibilità di successo però sono maggiori se l'intervento viene eseguito nelle prime settimane di vita. Spesso la correzione è possibile solo ricorrendo all'impiego di protesi (teflon, dura madre ecc.).

Eccezionalmente la schisi interessa solo la *parte distale* dello sterno. In

questi casi si accompagna ad altre malformazioni, le più caratteristiche delle quali si configurano nella cosiddetta pentalogia di Cantrell che comprende, oltre al difetto sternale con *ectopia cordis* toracoepigastrica, difetto pericardico, malformazioni cardiache, ernia diaframmatica ventrale e onfalocele.

L'associazione alla schisi sternale di *ectopia cordis vera*, in cui cioè il cuore si trova al di fuori della cavità toracica e senza alcun rivestimento, è altrettanto eccezionale; di solito l'organo presenta malformazioni così gravi da rendere inutile ogni tentativo di trattamento.

### **Lecture suggerite**

Jayaramakrishnan K, Wotton R, Bradley A, Naidu B. Does repair of pectus excavatum improve cardiopulmonary function? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 16(6):865-70.

Johnson WR, Fedor D, Singhal S. Systematic review of surgical treatment techniques for adult and pediatric patients with pectus excavatum. *J Cardiothorac Surg* 2014; 7;9:25.

Krasopoulos G, Goldstraw P. Minimally invasive repair of pectus excavatum deformity. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39(2):149-58.

Obermeyer RJ, Goretsky MJ. Chest wall deformities in pediatric surgery. *Surg Clin North Am* 2012; 92(3):669-84.

# Patologie congenite del tratto alimentare

G. Verga †, G.B. Parigi, A. Raffaele

### Anomalie esofagee

Le anomalie dell'esofago di più frequente osservazione sono l'*atresia esofagea* (AE), caratterizzata dalla mancata canalizzazione di un tratto di esofago, associata o meno a *fistola tracheoesofagea* e la fistola tracheoesofagea (FTE) senza atresia; rara è la *stenosi*, eccezionale la *fissurazione laringo-tracheoesofagea* (cfr. [Cap. 78](#)).

Tali anomalie si sviluppano fra la terza e la sesta settimana di vita embrionale. L'eziopatogenesi è sconosciuta; fra le varie ipotesi vanno ricordate:

- mancata o parziale ricanalizzazione del lume esofageo;
- insufficienza vascolare;
- incompleta separazione del tratto prossimale dell'intestino primitivo superiore in esofago e trachea.

### Atresia dell'esofago

L'incidenza della malformazione è variamente stimata da 1:2.500 a 1:4.500 neonati; non ha predilezione di sesso. La familiarità è abbastanza comune e così pure la comparsa in gemelli omo- ed eterozigoti. L'eziologia è multifattoriale; le possibili basi genetiche della malformazione si fondano su oltre 60 diverse aberrazioni cromosomiche riconosciute. Il reperto di *polidramnios* in corso di gravidanza è frequente e costituisce uno dei segni indiretti che, insieme alla mancata visualizzazione della bolla gastrica, consentono

nel 40% dei casi di porre una diagnosi ecografica prenatale. Nel 45% dei casi l'anomalia si presenta isolata, nel restante 55% si associa ad altre malformazioni congenite, tra cui le più comuni sono quelle del gruppo VACTERL (vertebre, ano, cuore, trachea, esofago, reni, arti [*limbs*]); non sono rare le malformazioni del tratto digerente (atresia del duodeno, atresia anorettale).

Si conoscono quattro tipi di AE (classificazione di Vogt) ([Fig. 80.1](#)). Il più comune è l'AE con FTE distale (tipo III; 85% dei casi); segue l'AE senza FTE (tipo I; 10-15% dei casi); i tipi II (AE con FTE prossimale) e IV (AE con FTE prossimale e distale), sono forse meno rari di quanto sinora presunto.



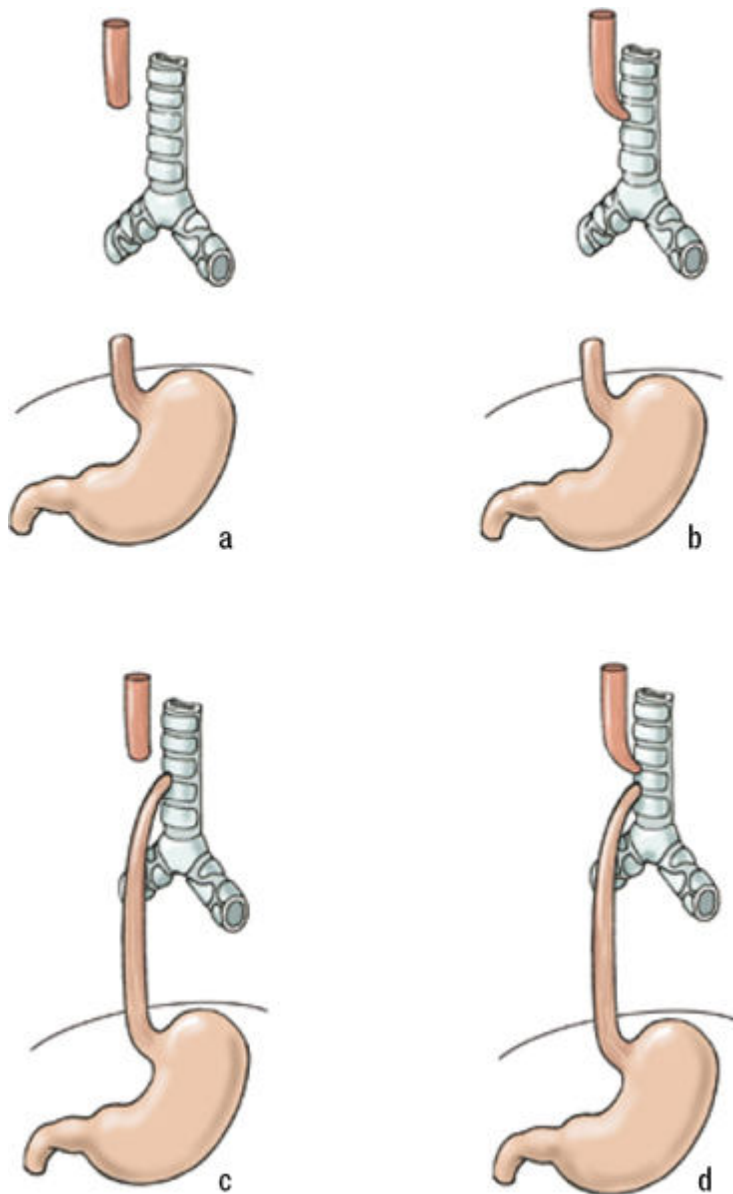


**Fig. 80.1.** Classificazione delle anomalie esofagee. (a) AE senza FTE (tipo I); (b) AE con FTE prossimale (tipo II); (c) AE con FTE distale (forma più comune, tipo III); (d) AE con FTE prossimale e distale (tipo IV).

### **Atresia con fistola tracheoesofagea distale**

Il moncone esofageo superiore termina a fondo cieco, mentre l'inferiore comunica più o meno ampiamente con la trachea o il bronco principale destro.

## Quadro clinico

Si manifesta con scialorrea, dispnea, tosse e crisi di soffocamento da tracimazione di saliva dal moncone esofageo prossimale in trachea. Se non diagnosticata subito dopo la nascita, la sintomatologia si fa più evidente con l'inizio dell'alimentazione; a ogni tentativo di poppata compaiono rigurgito e sintomi respiratori *ab ingestis* anche gravi. Inoltre, il passaggio di aria attraverso la fistola a ogni atto respiratorio provoca distensione gastrica a cui consegue reflusso di contenuto gastrico nell'albero bronchiale ("vomito nei polmoni"), con conseguente broncopolmonite chimica e ulteriore aggravamento del distress respiratorio, potenzialmente fatale.

## Diagnosi

L'introduzione di un sondino nasogastrico subito dopo la nascita deve essere praticata sistematicamente in tutti i neonati. La manovra non presenta difficoltà; tuttavia va ricordato che, in presenza di AE, il sondino può arrotondarsi nel cul di sacco superiore dando così la falsa sensazione di essere giunti nello stomaco. Un accorgimento utile per verificare la corretta posizione del sondino è quello di insufflarvi rapidamente, mediante siringa, 5-10 cc di aria e di auscultare all'epigastrio la comparsa di gorgoglio.

Il mancato passaggio nello stomaco del sondino nasogastrico radiopaco, che si arresta a circa 13 cm dall'arcata gengivale, è sufficiente per porre la diagnosi, che viene poi confermata da un radiogramma in posizione eretta che comprenda il torace e l'addome (Fig. 80.2).

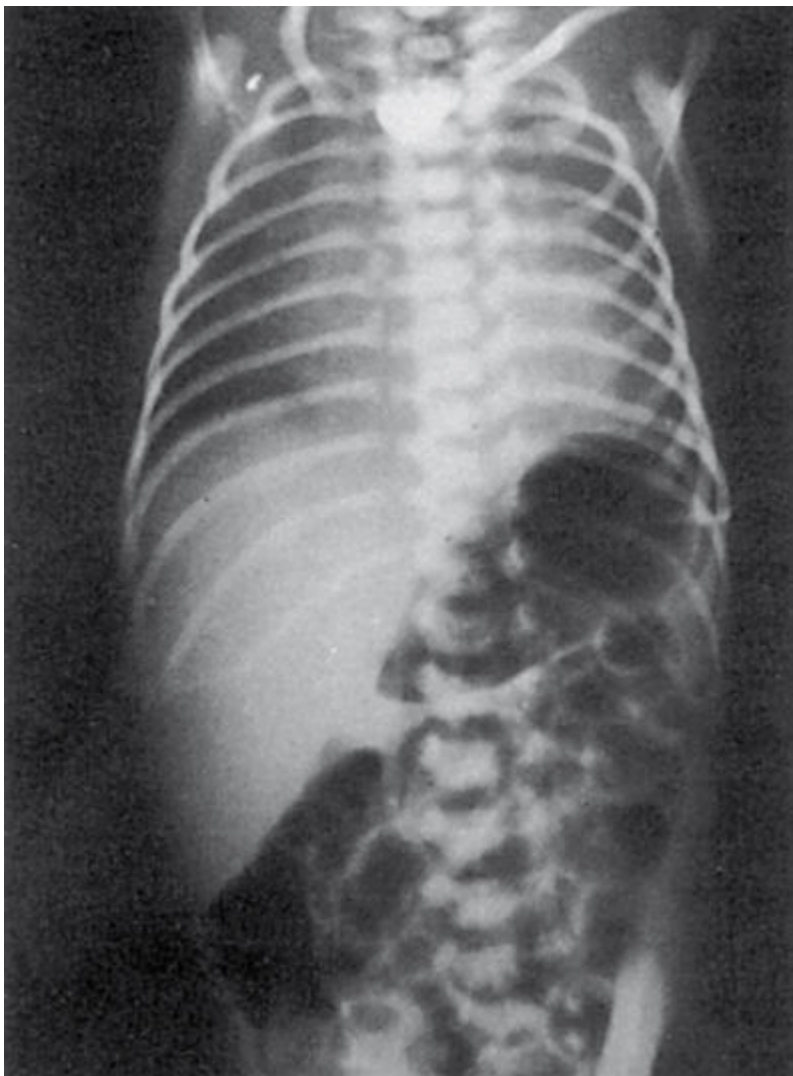


**Fig. 80.2.** Atresia dell'esofago di tipo III. Il mezzo di contrasto si arresta a livello del moncone superiore; l'aria in addome dimostra che esiste una comunicazione fra albero respiratorio e moncone inferiore dell'esofago.

In tal modo si evidenzia:

- la posizione del sondino e quindi l'altezza del moncone prossimale;
- la presenza di aria nell'intestino, per lo più disteso;
- eventuali lesioni polmonari (di solito atelettasia del lobo superiore destro);
- eventuali malformazioni associate (cardiache, costovertebrali ecc.).

L'introduzione attraverso il sondino di mezzo di contrasto idrosolubile consente una migliore visualizzazione del moncone prossimale e

permette di rilevare l'eventuale presenza di FTE prossimale (eccezionale e non sempre evidente). Non va trascurato, però, il rischio di tracimazione del mezzo di contrasto dall'esofago nella trachea con conseguente indesiderata broncografia e relative complicanze: per questo motivo il mezzo di contrasto va iniettato in quantità minima (0,5 cc) e aspirato immediatamente dopo l'esame. Va inoltre esclusa la presenza di malformazioni che potrebbero modificare l'indirizzo terapeutico (atresia del duodeno, imperforazione anale ecc.).

## Terapia

Una volta stabilita la diagnosi, vanno prese tutte le misure atte a evitare l'insorgere di complicanze polmonari o il loro aggravamento (posizione semiseduta, aspirazione continua del moncone esofageo prossimale con sondino a doppia via di Replogle, antibiotici). La terapia elettiva consiste nella chiusura della fistola e nella ricostruzione della continuità esofagea. La decisione sul momento e sulle modalità dell'intervento deve essere presa in base alle condizioni generali del paziente, al peso, all'eventuale presenza di malformazioni associate e/o di polmonite in atto (classificazioni prognostiche di Waterston e, più recentemente, di Spitz; [Tab. 80.1](#)).

**Tab. 80.1.** Atresia esofagea con fistola tracheoesofagea distale: classificazioni prognostiche.

| Scopo di vita                                                 |      |
|---------------------------------------------------------------|------|
| Secondo Waterston (1962)                                      |      |
| Peso > 2.500 g, non malformazioni, non polmonite              | 100% |
| Peso 1.800-2.500 g, non malformazioni, non polmonite          | 100% |
| Peso > 2.500 g, presenza di malformazioni o di polmonite      | 100% |
| Peso < 1.800 g, non malformazioni, non polmonite              | 80%  |
| Neonati di qualunque peso con gravi malformazioni e polmonite | 80%  |
| Secondo Spitz (1994)                                          |      |
| Peso alla nascita > 1.500 g senza anomalie cardiache          | 99%  |
| Peso alla nascita < 1.500 g o anomalie cardiache moderate     | 84%  |
| Peso alla nascita < 1.500 g e anomalie cardiache maggiori     | 43%  |

Qualora tutti questi fattori siano considerati favorevoli, è indicato procedere subito all'intervento definitivo, che può essere eseguito per via toracotomica destra, preferibilmente extrapleurica; dopo aver chiuso la FTE distale, così da consentire all'anestesista una migliore insufflazione del polmone, si procede all'anastomosi diretta termino-terminale dei due monconi. L'individuazione e la chiusura della FTE può essere facilitata dall'esecuzione di una tracheobroncoscopia immediatamente precedente l'intervento; questo può essere eseguito anche per via torascopica. Nei casi in cui il moncone esofageo prossimale sia particolarmente corto, l'anastomosi primaria può dimostrarsi impraticabile: è quindi giocoforza adottare una delle strategie terapeutiche riferite a proposito dell'AE senza FTE (vedi oltre). Nell'immediato periodo postoperatorio, particolare cura deve essere prestata alla

prevenzione delle complicanze respiratorie (umidificazione della culla incubatrice, copertura antibiotica ad ampio spettro, frequenti aspirazioni delle secrezioni orofaringee e tracheali).

Dopo 2 o 3 giorni è possibile iniziare l'alimentazione attraverso il sondino nasogastrico.

L'alimentazione per os verrà consentita dopo 5-7 giorni e dopo verifica radiologica con mezzo di contrasto della pervietà dell'esofago e della tenuta dell'anastomosi.

Nel caso invece le condizioni del bambino siano tali da controindicare l'intervento immediato, la correzione avviene in due tempi. Inizialmente si pratica una gastrostomia allo scopo di decomprimere lo stomaco e impedire le complicanze broncopolmonari da reflusso di materiale gastrico nelle vie aeree; in un secondo momento, quando le condizioni del paziente lo consentiranno, verrà ristabilita la continuità esofagea.

#### Complicanze postoperatorie

- *Filtraggio dell'anastomosi*: nella maggior parte dei casi avviene nelle anastomosi sotto tensione, o per necrosi ischemica del moncone distale. Le deiscenze di modesta entità guariscono per lo più spontaneamente.
- *Stenosi dell'anastomosi*: si risolve di solito con poche dilatazioni strumentali e solo raramente richiede un altro intervento.
- *Recidiva della fistola tracheoesofagea*.
- *Reflusso gastroesofageo*: spesso presente, sembra più frequente nei casi trattati con la gastrostomia preliminare; talora può rendersi necessario l'intervento di plastica antireflusso.

## Prognosi

I fattori considerati nelle classificazioni proposte rivestono notevole importanza nella formulazione del giudizio prognostico; questo è favorevole in quasi tutti i neonati del gruppo I di Spitz e sfavorevole in oltre il 50% dei neonati del gruppo III. Malformazioni congenite, polmonite, atelettasia e altre complicanze respiratorie costituiscono le più frequenti cause di morte.

Nei pazienti lungosopravviventi si possono evidenziare frequentemente problemi di disfagia o dismotilità esofagea (85% dei casi), così come problemi di reflusso gastroesofageo gravi al punto di sviluppare una metaplasia esofagea (esofago di Barrett) o, in rari casi, un carcinoma dell'esofago: si impone quindi un follow-up a lungo termine in tutti i casi di AE.

## Atresia senza fistola tracheoesofagea

In questi neonati l'incidenza di complicanze broncopolmonari è notevolmente minore (mancano la distensione gastrica e il reflusso gastroesofago-bronchiale).

L'esame radiologico è patognomonico, in quanto rivela la mancanza di aria in addome (Fig. 80.3).

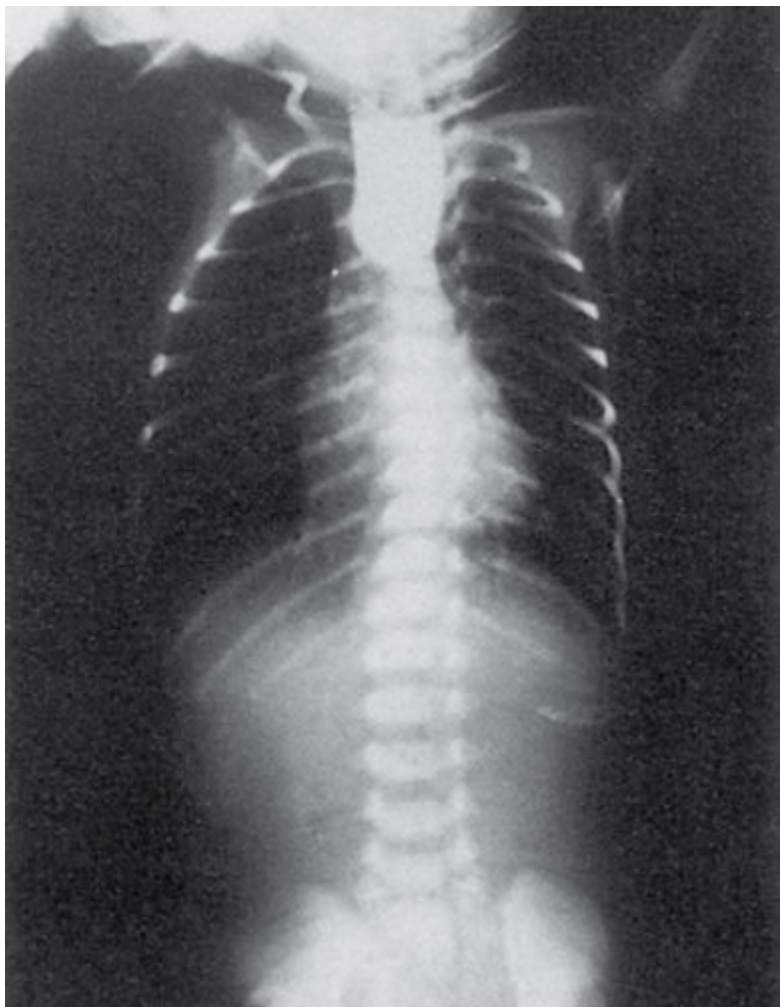


**Fig. 80.3.** Atresia dell'esofago di tipo I. L'assenza di aria in addome dimostra che il moncone esofageo inferiore non comunica con l'albero bronchiale. La quantità di mezzo di contrasto che è stata introdotta nel moncone superiore è eccessiva: il mezzo di contrasto potrebbe, per tracimazione, passare nell'albero respiratorio ed essere causa di complicanze polmonari.

Il moncone esofageo distale è molto corto e quindi è notevole la distanza che lo separa da quello prossimale: ne consegue che l'anastomosi primaria è spesso impraticabile.

Per ovviare a questo inconveniente sono stati proposti numerosi e talvolta curiosi accorgimenti e tecniche chirurgiche volti a ridurre la distanza fra i monconi, la cui reale efficacia è però discutibile (*bouginate* del moncone superiore con sondino a mercurio, attrazione elettromagnetica di due "bottoni" metallici posizionati nel cul di sacco dei monconi, miotomia circolare extramucosa totale secondo Livaditis, parziale secondo Verga o spirale secondo Kimura, miotomie multiple, ribaltamento di lembo esofageo a tutto spessore secondo Bianchi, trazione extracorporea dei monconi esofagei secondo Foker). La strategia più semplice ed efficace è però

quella che prevede il semplice rinvio dell'intervento definitivo sino a 2-3 mesi di vita in base all'acquisizione che i monconi esofagei vanno incontro a un allungamento spontaneo superiore a quello somatico.

Quando l'anastomosi si dimostri comunque impossibile, è gioco-forza sostituire l'esofago mediante trasposizione nel torace dello stomaco o di un suo segmento tubulizzato, oppure di un tratto di intestino tenue o di colon. Sono in avanzata fase di sperimentazione sostituzioni esofagee mediante innesti tubolari realizzati con innovative tecniche di ingegneria tissutale.

## **Atresia con fistola tracheoesofagea prossimale**

---

È rara; la fistola di solito è piccola e non sempre il mezzo di contrasto, anche se molto diluito, riesce a metterla in evidenza: pertanto essa viene frequentemente misconosciuta. Può essere sospettata se il moncone esofageo superiore non è dilatato.

I problemi di trattamento, una volta chiusa la FTE, sono identici a quelli dell'AE senza fistola.

## **Atresia con fistola tracheoesofagea prossimale e distale**

---

Anche in questo tipo di atresia la fistola superiore viene spesso misconosciuta.

Il trattamento consiste nella chiusura delle fistole e nella ricostruzione della continuità esofagea.

## **Fistola tracheoesofagea**

Nei due terzi dei casi è a livello cervicale. La comunicazione è di solito poco ampia e decorre obliquamente dall'alto in basso dalla trachea all'esofago. La fistola può essere ostruita da edema della mucosa o da particelle di cibo: per questo motivo la sintomatologia è discontinua e la diagnosi tutt'altro che facile. La presenza di una FTE va comunque sempre sospettata in ogni bambino che sin dai primi giorni di vita presenti, in corso di alimentazione, accessi di tosse accompagnati da difficoltà respiratorie (cianosi, soffocamento) e/o che vada soggetto a episodi ricorrenti di broncopolmonite e che abbia anche occasionalmente l'addome disteso da aria.

L'esame radiologico dell'esofago con mezzo di contrasto molto diluito, anche se eseguito in diverse posizioni, difficilmente visualizza la comunicazione. Più valido ai fini diagnostici è l'esame endoscopico: la

*tracheoscopia* può consentire la visione diretta dell'orifizio fistoloso; l'*esofagoscopia* – eseguita in corso di insufflazione endotracheale forzata – conferma la diagnosi quando sia possibile visualizzare bolle d'aria che fuoriescono dall'orifizio fistoloso (altrimenti nascosto dalle pieghe mucose). Nel neonato la FTE può essere dimostrata con una ricostruzione sagittale di TC spirale.

La terapia è chirurgica e consiste nell'isolamento, legatura e sezione della fistola (Fig. 80.4).

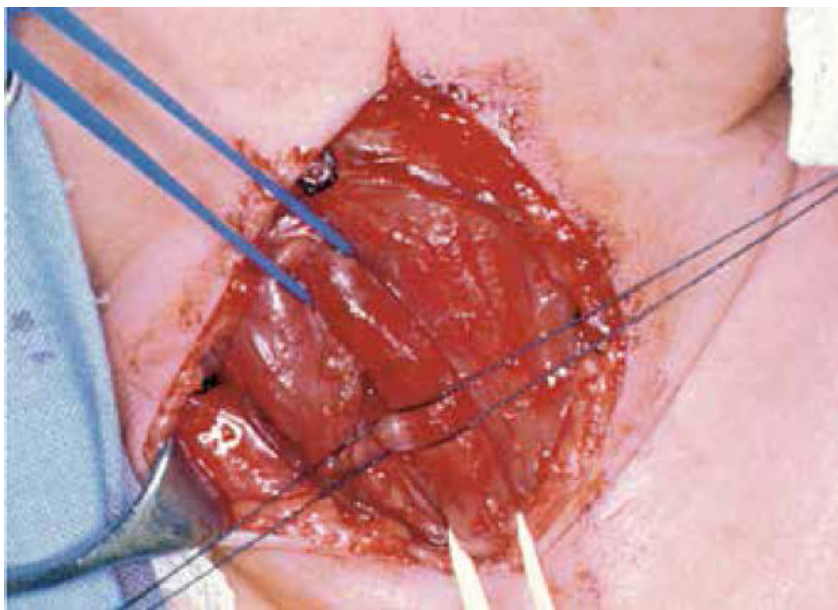


**Fig. 80.4.** Fistola tracheoesofagea senza atresia aggredita per via cervicale sinistra. I due fili sottendono la fistola fra trachea (a sinistra) ed esofago (a destra, caricato su fettuccia bianca e blu).

## Stenosi congenita dell'esofago

È rara e può presentarsi sotto forma di:

- riduzione del calibro esofageo per un tratto più o meno esteso, di solito localizzata nel terzo distale. La stenosi può essere conseguente a persistenza di residui cartilaginei tracheobronchiali oppure a iperplasia di tessuto fibromuscolare;
- membrana trasversale, di solito nel terzo medio-distale, con un piccolo foro eccentrico che consente solo il passaggio dei liquidi.

La sintomatologia inizia con lo svezzamento (alimentazione con cibi più densi) e consiste in scialorrea, disfagia e rigurgito. La diagnosi è



affidata all'esame radiologico con mezzo di contrasto, all'ecografia transesofagea (che consente anche di definire la natura della stenosi) e all'esofagoscopia.

Le stenosi da membrana, in cui cioè la parete esofagea contigua è normale, rispondono favorevolmente al trattamento conservativo mediante dilatazioni. Nell'altro tipo di stenosi, invece, le dilatazioni (anche ripetute ed eventualmente prolungate mediante il posizionamento di uno stent esofageo) raramente raggiungono lo scopo – esponendo anzi il paziente al rischio di perforazione esofagea – e rendono pertanto necessario il ricorso alla correzione chirurgica.

## Occlusioni intestinali nel neonato

Le occlusioni intestinali (OI) costituiscono il capitolo più importante della patologia chirurgica neonatale e sono in gran parte casi conseguenti ad anomalie dello sviluppo (Fig. 80.5).

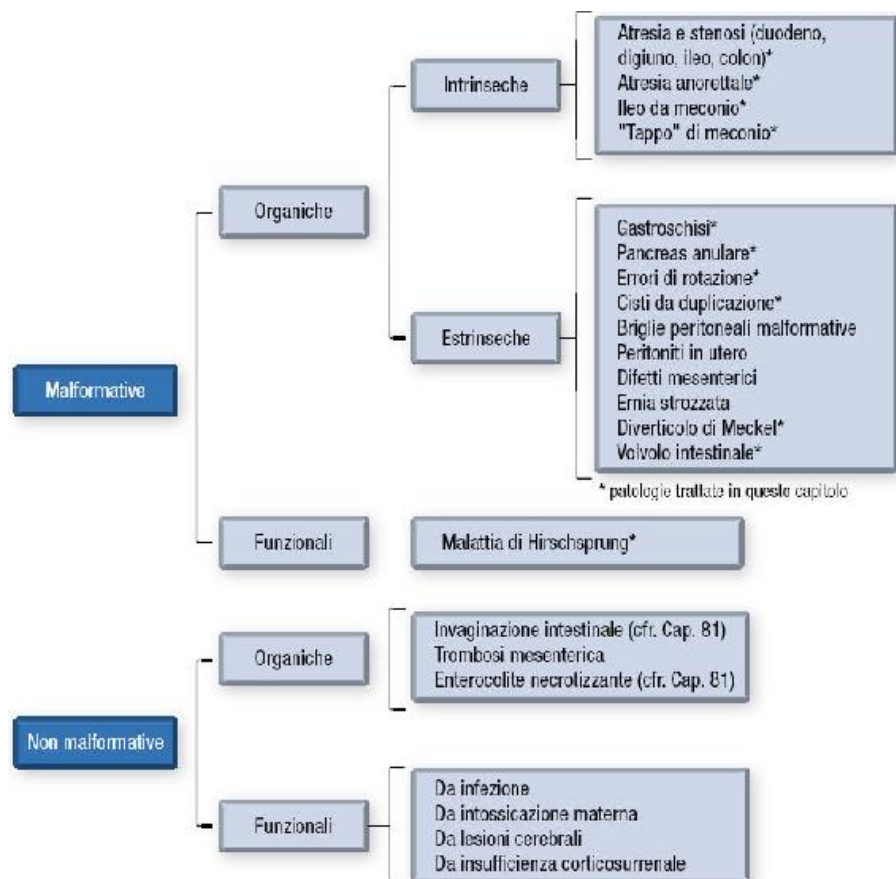


**Fig. 80.5.** Cause di occlusione intestinale nel neonato.

\*Patologie trattate in questo capitolo.

Alcune di esse danno obbligatoriamente segno di sé alla nascita (per es. l'atresia), altre invece possono rimanere asintomatiche o manifestarsi in età adulta (per es. gli errori di rotazione), ma nella maggior parte dei casi si rendono evidenti in età neonatale. In un numero sempre maggiore di casi vengono rivelate già in epoca prenatale da segni ecografici caratteristici, quali la doppia bolla nell'atresia duodenale o immagini cistiche plurime in ambito addominale nelle atresie intestinali, che consentono di trasferire la gestante in un centro ospedaliero specializzato dove poter adeguatamente trattare il neonato immediatamente dopo il parto.

La fisiopatologia dell'OI neonatale non differisce in modo particolare da quella dell'adulto. Turbe quali lo squilibrio elettrolitico o la disidratazione assumono lo stesso significato che negli adulti; nel neonato, però, per le minori dimensioni corporee e per la scarsità delle riserve, le conseguenze dell'ostruzione divengono più preoccupanti e più gravi in tempi più brevi rispetto all'adulto. Nel neonato, per esempio, il vomito è proporzionalmente maggiore così come la distensione dell'intestino, che può raggiungere gradi notevoli per la particolare situazione anatomica di minore sviluppo delle tonache muscolari (nel tenue del neonato lo spessore dello strato muscolare è uguale a quello della mucosa e a quello della sottomucosa, mentre nel tenue dell'adulto è il doppio di quello della mucosa e della sottomucosa prese insieme). Inoltre, dato che il neonato ha una respirazione principalmente di tipo diaframmatico, l'eccessiva dilatazione delle anse intestinali e la conseguente distensione addominale comportano una riduzione dell'escursione diaframmatica compromettendo l'ossigenazione: ne consegue un aumento della frequenza respiratoria, già di per sé elevata, che favorisce l'atelettasia e l'ipossia. A sua volta l'ipotensione, che consegue alla riduzione della massa circolante (vomito, exemia plasmatica), porta a un minore afflusso di sangue nei tessuti con conseguente aggravamento dello stato di ipossia. La combinazione dei disturbi respiratori e circolatori è responsabile dell'alta mortalità in questo gruppo di pazienti.

La sintomatologia dell'OI nel neonato è costituita essenzialmente dalla triade vomito, distensione addominale e mancata emissione di meconio.

■ **Vomito:** è il sintomo più importante; è sempre biliare, tranne in quei rari casi in cui l'ostruzione è al di sopra della papilla di Vater. L'insorgenza è precoce, di solito nel primo giorno di vita, indipendentemente dall'altezza dell'ostruzione. Il vomito a contenuto biliare è assolutamente eccezionale nel neonato normale e, di conseguenza, di fronte a un neonato con *vomito biliare* si deve *sempre*

*sospettare l'esistenza di un'OI sino a prova contraria.*

■ **Distensione addominale:** è più o meno marcata a seconda del livello dell'oclusione; pressoché assente o limitata all'addome superiore nel caso delle occlusioni duodenali, imponente invece in quelle del tenue distale e del colon (Fig. 80.6). In alcuni casi è visibile l'impronta di ansa sulla parete addominale.



**Fig. 80.6.** Imponente distensione addominale in neonato con occlusione intestinale.

■ **Mancata emissione di meconio:** nelle prime 24 ore di vita è il terzo sintomo cardine; tuttavia l'emissione di meconio può comunque verificarsi – in modestissima quantità – se l'ostruzione non è completa o è avvenuta dopo il terzo-quarto mese di vita fetale (quando, cioè, il meconio si è già formato).

La diagnosi si basa essenzialmente sulla radiografia diretta dell'addome in ortostasi.

Nel neonato a termine l'aria penetra nello stomaco già fin dal primo vagito; dopo un'ora ha raggiunto la porzione prossimale del tenue, dopo 3-4 ore il cieco e il colon ascendente e dopo 8-9 ore il retto. L'arresto della progressione fisiologica dell'aria nel tubo digestivo del neonato è indicativo dell'esistenza di un'OI. Di qui l'enorme importanza dell'esame diretto nella diagnostica radiologica dell'OI.

La radiografia diretta evidenzia distensione delle anse a monte dell'OI, presenza di livelli idroaerei di solito imponenti, assenza o scarsità di

aria nell'intestino a valle dell'occlusione e, se vi è perforazione, aria libera in peritoneo. Il *clisma opaco* può essere utile per rilevare un'eventuale malrotazione dell'intestino e, talora, un'occlusione funzionale (malattia di Hirschsprung). Solitamente è possibile identificare con facilità la sede dell'OI: si possono tuttavia incontrare difficoltà in caso di occlusione a livello dell'ileo terminale e del colon, difficilmente differenziabili per via dell'assenza nel neonato di valvole conniventi nell'ileo e di austrature nel colon. Se però è facile diagnosticare un'OI, non altrettanto facile è stabilirne la natura: utili indicazioni a riguardo possono tuttavia essere fornite da quadri radiologici particolari – come l'aspetto “tarlato” (*segno di Neuhauser*) nell'ileo da meconio o le calcificazioni sparse nell'ambito addominale nella peritonite meconiale – oppure dalla presenza di altri sintomi o segni, quali sangue nelle feci nel volvolo e nell'enterocolite necrotizzante, una tumefazione addominale nelle cisti da duplicazione e così via.

Le modalità di *trattamento preoperatorio* prevedono la detensione dello stomaco con sondino nasogastrico e il riequilibrio idroelettrolitico ed emovolemico; il trattamento chirurgico consiste nella ricostituzione della continuità intestinale mediante resezione del tratto stenotico/atresico e anastomosi intestinale, oggi eseguibili anche con tecnica mininvasiva videoassistita; i diversi tipi di atresia che si possono evidenziare all'intervento sono schematizzati alla [Figura. 80.7](#). Nel trattamento postoperatorio è importante il digiuno e il supporto nutrizionale parenterale totale fino alla ripresa dell'alimentazione per os, da effettuare il più precocemente possibile.



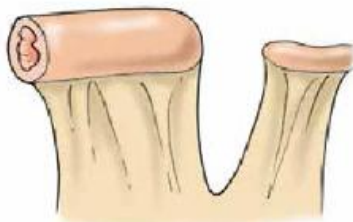
a



b



c



d

**Fig. 80.7.** Tipi di atresia intestinale. (a) Stenosi; (b) atresia di tipo I: il lume intestinale è completamente ostruito da un diaframma. Non vi è interruzione nella continuità dell'intestino. Il diaframma è rivestito su ambedue i versanti da mucosa; (c) atresia di tipo II: interruzione completa del lume e della continuità intestinale. L'intestino prossimale termina a cul di sacco, quello distale inizia anch'esso a cul di sacco. I due estremi sono uniti tra loro da una struttura cordoniforme di varia lunghezza; il mesentero corrispondente al tratto di intestino atresico è di solito indenne, ma talora presenta un difetto a "V"; (d) atresia di tipo III: interruzione del lume e della continuità dell'intestino che termina a fondo cieco ed è separato per un tratto più o meno lungo dall'intestino a valle. È presente difetto a "V" del mesentero; spesso la lunghezza totale dell'intestino è ridotta.

La stenosi congenita dell'intestino è evenienza rara. Il grado di stenosi varia dall'occlusione pressoché completa alla modesta riduzione di calibro del lume.

Nel primo caso, più comune, il quadro clinico è in tutto analogo a quello dell'atresia; anche l'aspetto radiologico è identico, tranne per il fatto che, nell'ambito addominale, a valle della stenosi è presente aria (in quantità, però, molto scarsa). Il trattamento è identico a quello dell'atresia.

Nel secondo caso, invece, la sintomatologia è meno imponente e pertanto questa forma può venire misconosciuta anche per lungo tempo.

## Atresia del duodeno

L'atresia del duodeno è solitamente localizzata al di sotto della papilla di Vater e trova origine nella mancata ricanalizzazione del lume duodenale dopo la fase solida dello sviluppo intestinale (8<sup>a</sup>-11<sup>a</sup> settimana di vita embrionale; teoria di Tandler, 1902). Comune è il reperto di polidramnios. La malformazione può manifestarsi come diaframma mucoso o sottomucoso che si estende a manica a vento, completo o incompleto, tale da simulare un'occlusione più a valle rispetto alla sede di origine (*tipo I*), oppure come una separazione completa di due segmenti duodenali, uniti da un corto cordone fibroso lungo il bordo mesenterico (*tipo II*) oppure una deconnessione completa di due segmenti duodenali con assenza di mesentero (*tipo III*).

L'atresia del duodeno si associa frequentemente a polidramnios, prematurità e altre malformazioni congenite, tra cui atresia dell'esofago, pancreas anulare, malrotazione intestinale, malformazioni cardiache, cisti del coledoco; è stata descritta anche in associazione con alterazioni genetiche quali la delezione interstiziale del cromosoma 13q o la sindrome 47,XXX.7

Caratteristica è soprattutto l'associazione con la sindrome di Down (circa il 30% dei casi).

Il *quadro clinico* è caratterizzato da vomito biliare, sovente a getto; manca la distensione addominale (l'addome, al contrario, è appiattito) e l'epigastrio può essere attraversato da sinistra a destra da vigorose onde peristaltiche gastriche. Nelle rare forme sovrapapillari il vomito è incolore; talora, però, anche in queste il vomito è biliare per la presenza di dotti biliari accessori. L'*aspetto radiologico* è patognomnico per la caratteristica “doppia bolla” idroaerea (Fig. 80.8) gastrica e duodenale e l'assenza di aria nel restante ambito addominale (Fig. 80.9).



**Fig. 80.8.** Atresia del duodeno. È presente la “doppia bolla” (livelli idroarei gastrico e duodenale). Assenza di aria nel restante ambito addominale.



**Fig. 80.9.** Atresia dell'angolo duodenodigiunale. Sono presenti tre bolle aeree (gastrica in alto, duodenali in basso). Assenza di aria nel restante ambito addominale. Il clisma opaco mostra microcolon da non uso.

La terapia è chirurgica e consiste nel ristabilire la canalizzazione mediante duodeno-duodenostomia latero-laterale ((la tecnica più diffusa prevede un'incisione trasversale del moncone prossimale e longitudinale del moncone distale, seguita da anastomosi "a diamante" secondo Kimura) o duodeno-digiunostomia latero-laterale transmesocolica. È possibile posizionare un sondino transanastomotico prima di confezionare la sutura.

Il pancreas anulare è un'anomalia in cui una striscia di tessuto pancreatico avvolge e circonda ad anello il duodeno. Deriva dall'incompleta rotazione



dell'abbozzo embrionale ventrale del pancreas. Non è di per sé motivo di ostruzione come si riteneva un tempo; pertanto, la sua presenza in un neonato affetto da occlusione duodenale va intesa come associazione con un'atresia o una stenosi, vere responsabili dell'occlusione. Il trattamento è quindi analogo a quello dell'atresia del duodeno; la resezione dell'anello pancreatico è assolutamente da proscriversi.

La mortalità non è trascurabile (circa il 5%), ma è legata quasi esclusivamente alle frequenti malformazioni associate, in particolare a quelle cardiache.

## Atresia del tenue

Insieme a quella duodenale, rappresenta una delle più comuni cause di OI nel neonato; per lo più è unica, raramente multipla (< 10% del totale). La patogenesi, più che nella teoria della mancata ricanalizzazione dell'intestino già citata a proposito dell'atresia del duodeno, va ricercata nell'insufficienza vascolare (da volvolo, trombosi mesenterica, embolia, invaginazione) avvenuta in utero. Reperti clinici e ricerche sperimentali confermerebbero questa ipotesi (Fig. 80.10).



**Fig. 80.10.** Atresia del digiuno. È evidente in alto e a destra una voluminosa dilatazione delle anse a monte del segmento atresico, apprezzabile al centro, cui fanno seguito anse di piccolo calibro e disabitate.



La diagnosi si basa sui reperti classici dell'OI (vomito biliare, distensione addominale – per lo più imponente, specie se l'atresia è a carico del tratto distale dell'ileo –, mancata emissione di meconio). La diagnosi prenatale è più complessa ed elusiva rispetto all'atresia duodenale.

L'aspetto radiologico dell'addome in posizione eretta varia a seconda dell'altezza dell'ostruzione. Nell'atresia del digiuno l'aria riempie poche anse, di solito situate nei quadranti superiori dell'addome, che si presentano distese e con livelli idroaerei; la parte inferiore dell'addome è priva di aria. Quando l'atresia interessa invece il tratto distale dell'ileo, tutto l'ambito addominale appare ripieno di aria e di livelli idroaerei, rendendo molto difficile distinguere radiologicamente un'ostruzione dell'ileo da un'ostruzione del colon (Fig. 80.11). In questi casi si pone il problema diagnostico differenziale con l'atresia del colon e con la malattia di Hirschsprung: il clisma opaco può fornire elementi utili a dirimere il dubbio diagnostico (presenza di microcolon da non uso nell'atresia).

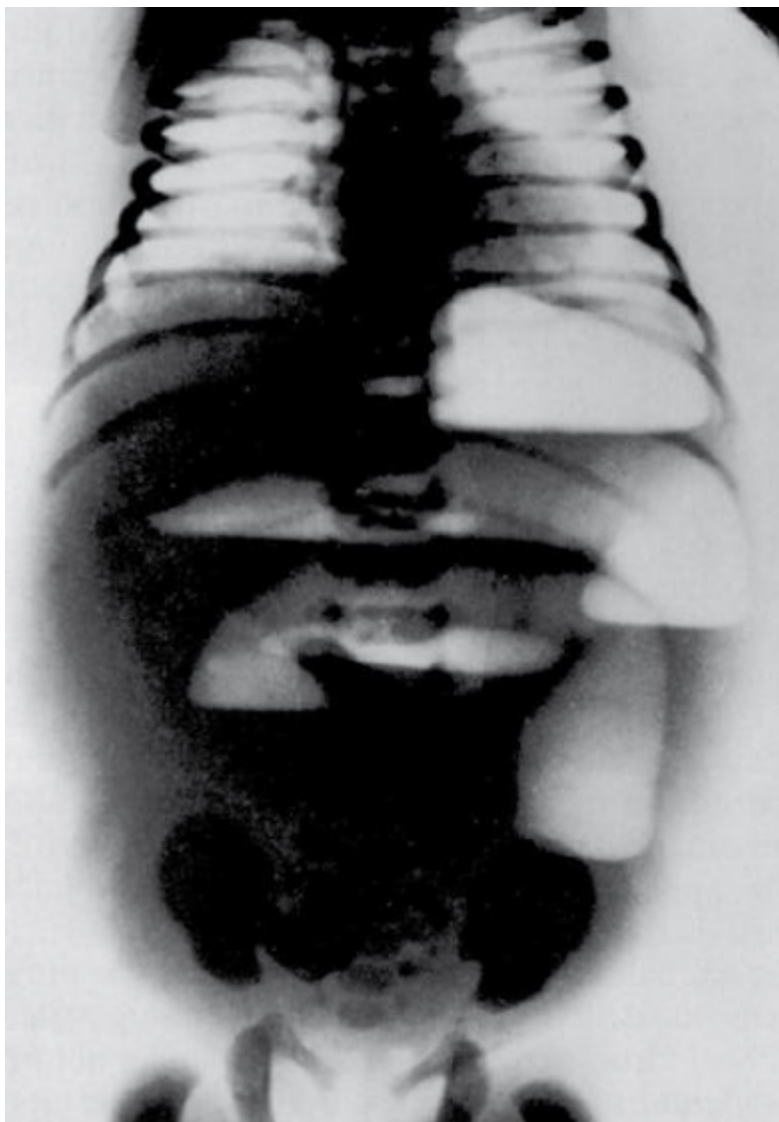


**Fig. 80.11.** Atresia del tenue. Imponenti livelli idroaerei; assenza di aria nella parte inferiore dell'addome.

La terapia consiste nel resecare il segmento prossimale dilatato e nel ristabilire la continuità intestinale mediante anastomosi termino-terminale dei due monconi intestinali; la resezione deve essere molto ampia e interessare tutto il tratto dilatato e sfiancato, non solo per ridurre la disparità di calibro fra i segmenti, ma anche per facilitare la ripresa della peristalsi. Prima di procedere all'anastomosi è consigliabile accertarsi dell'eventuale presenza di altre atresie iniettando nell'intestino a valle soluzione fisiologica e olio di vaselina. Questa manovra facilita l'esecuzione dell'anastomosi e, per il fatto di rimuovere dall'intestino il materiale che aderisce alla parete, agevola la ripresa della canalizzazione. La correzione chirurgica è eseguita anche per via videoassistita, mediante una

laparoscopia esplorativa che consente di evidenziare il segmento intestinale patologico, che viene poi estruso attraverso la breccia ombelicale e resecato secondo la tecnica classica.

Fra le complicanze postoperatorie vanno ricordate le difficoltà di funzionamento dell'anastomosi: la ripresa dell'alimentazione per os va spesso rimandata anche per diversi giorni, ricorrendo nel frattempo alla nutrizione parenterale totale.

Il ricorso prolungato alla nutrizione parenterale totale s'impone anche nei casi di resezioni massive o di atresie multiple in cui l'intestino residuo è insufficiente ad assicurare un adeguato assorbimento (*sindrome da intestino corto*).

La terapia chirurgica ha successo in oltre il 90% dei casi; la prognosi a lungo termine dei pazienti affetti da intestino corto o ultracorto (< 40 cm), che richiedono una nutrizione parenterale totale a lungo termine o per tutta la vita, è però determinata dalle numerose complicanze settiche (da catetere) e metaboliche (da insufficienza epatica) che tale metodica implica e che costituiscono attualmente le principali cause di morte in questi pazienti. Unica soluzione terapeutica in questi casi è costituita dal trapianto multiviscerale (fegato + pancreas + intestino), con tutti i problemi e i rischi che un simile intervento ancora comporta.

## Atresia del colon

È molto rara (circa il 5% delle atresie intestinali) e dà luogo a una sintomatologia del tutto identica a quella delle atresie dell'ileo distale. Anche il quadro radiologico è identico, in relazione alla già citata difficoltà di distinguere nel neonato il tenue dal colon. Il clisma opaco è risolutivo ai fini diagnostici.

La terapia consiste nella resezione del tratto atresico, seguita preferibilmente da anastomosi termino-terminale immediata.

La prognosi è la migliore di tutte le altre forme di atresia intestinale.

## Malrotazione intestinale

Con il termine “malrotazione intestinale”, meglio definita come *anomalia di rotazione e fissazione dell'intestino*, si intende il mancato o incompleto processo embriologico di rotazione dell'intestino primitivo sull'asse costituito dall'arteria mesenterica superiore. Tale anomalia si manifesta clinicamente in circa 1:6.000 neonati, ma può essere presente, in una delle sue molteplici forme e in modo del tutto

asintomatico, nello 0,5-1% della popolazione.  
 Per comprendere adeguatamente questa affezione è indispensabile conoscere il normale processo di rotazione intestinale (Fig. 80.12). L'intestino primitivo viene comunemente diviso in tre parti: *superiore* (fino all'ansa duodenodigiunale); *medio* (dall'ansa duodenodigiunale al colon trasverso); *inferiore* (dal colon trasverso al retto).

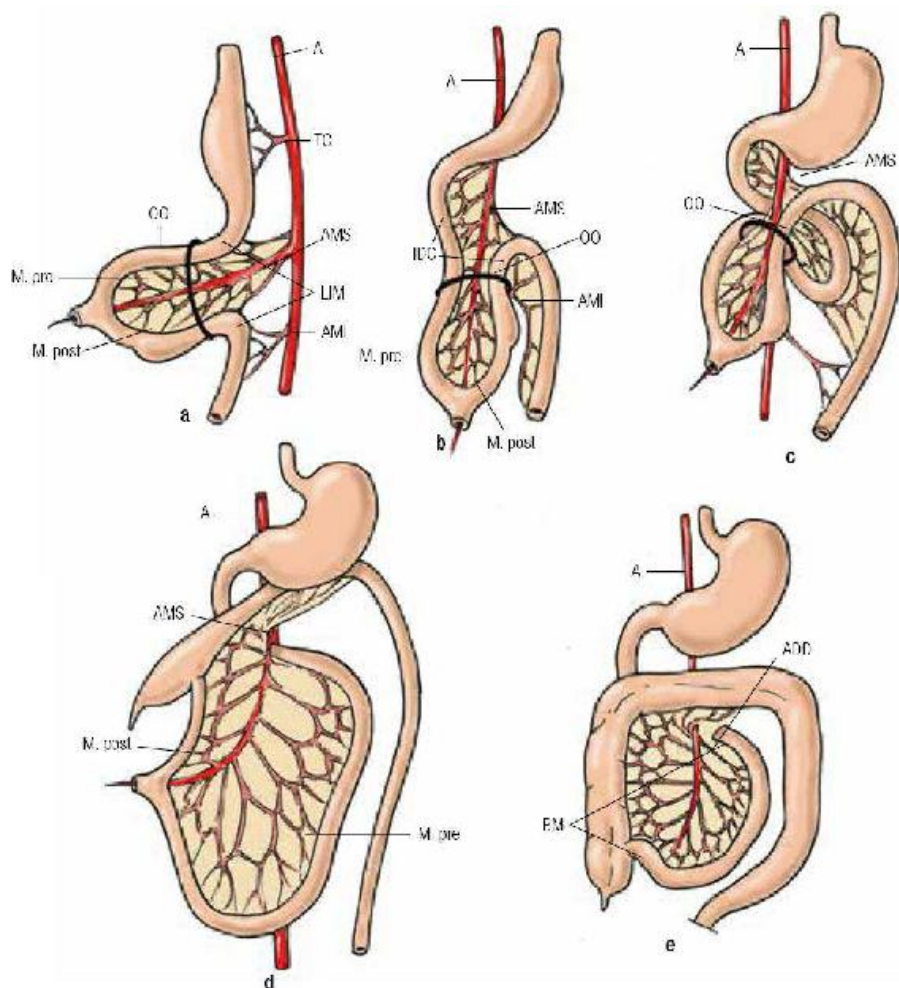


**Fig. 80.12.** (a-e) Prospetto schematico della rotazione intestinale fisiologica. A: aorta; ADD: angolo duodenodigiunale; AMI: arteria mesenterica inferiore; AMS: arteria mesenterica superiore; BM: base di attacco del mesentere; IDC: istmo duodenocolic; LIM: limiti dell'intestino medio; M. post: mesentere postarterioso; M. pre: mesentere prearterioso; OO: orifizio ombelicale; TC: tripode celiaco.

L'intestino medio si porta fuori dall'orifizio ombelicale formando un'ansa il cui apice è costituito dal dotto vitellino; l'arteria mesenterica superiore attraversa l'ansa dividendola in "prearteriosa"

(dall'ansa duodenodigiunale al dotto vitellino) e “postarteriosa” (dal dotto vitellino al punto di mezzo del colon trasverso) (Fig. 80.12a). Tra la quinta e la decima settimana di vita embrionale l'intestino medio va incontro a un processo di rotazione che avviene in tre stadi.

■ **I stadio:** l'ansa dell'intestino medio ruota di 90 gradi in senso antiorario (rispetto all'osservatore), passando dalla posizione verticale a quella trasversale (l'ansa prearteriosa, che era al di sopra dell'arteria mesenterica superiore, ora è a destra di questa e l'ansa postarteriosa è a sinistra) (Fig. 80.12b).

■ **II stadio:** l'intestino medio rientra nella cavità addominale compiendo contemporaneamente un'ulteriore rotazione antioraria di 180 gradi: il duodeno viene a passare quindi al di sotto dell'arteria mesenterica superiore, alla cui sinistra è ora l'angolo duodenodigiunale; il cieco è in alto tra epigastrio e quadrante superiore destro (Fig. 80.12c, d).

■ **III stadio:** il cieco scende nella fossa iliaca destra e si fissa alla parete laterale dell'addome (Fig. 80.12e).

Alla fine della rotazione il mesentere è dunque fissato alla parete posteriore con una larga base di impianto che va dal legamento di Treitz al cieco (Fig. 80.13a).

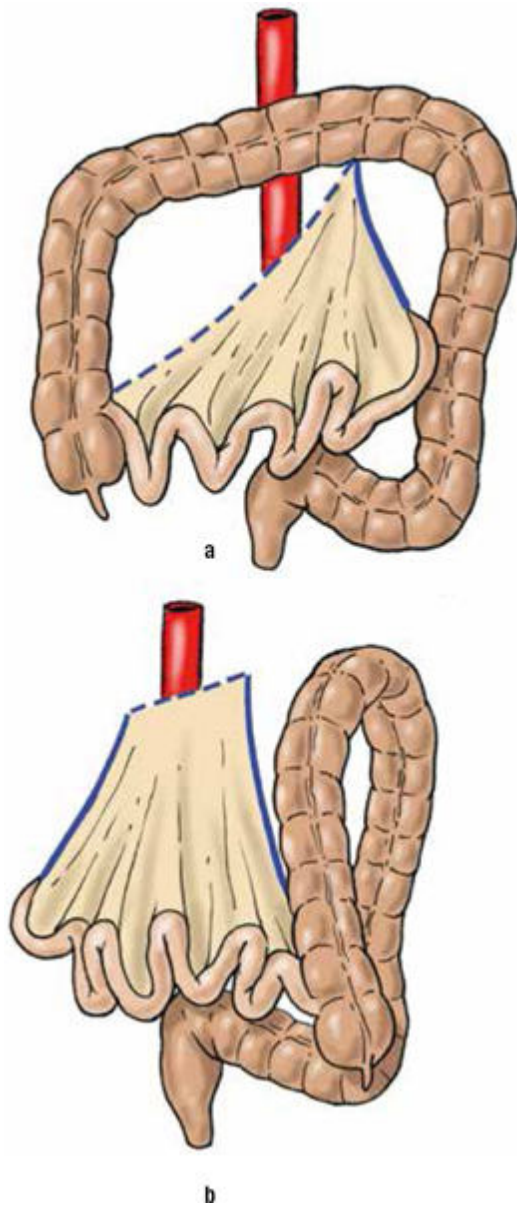


**Fig. 80.13.** (a) Base d'impianto del mesentere quando la rotazione e la fissazione avvengono normalmente; (b) base d'impianto del mesentere quando la rotazione non avviene.

In caso di arresto della rotazione, la fissazione del mesentere non si verifica e quindi l'intestino medio si viene a trovare “appeso” alla parete posteriore per mezzo di uno stretto peduncolo, costituito dall'arteria mesenterica superiore, e con l'ansa duodenodigiunale e il colon trasverso molto vicini e quasi a contatto fra loro (Fig. 80.13b):

*questa condizione predispone al volvolo dell'intestino.*

Dal cieco, inoltre, che si è arrestato a livello epigastrico, possono originare briglie peritoneali che, nell'attraversare il duodeno per fissarsi alla parete laterale dell'addome, lo comprimono ostruendone il transito (banda transduodenale di Ladd) ([Fig. 80.14](#)).

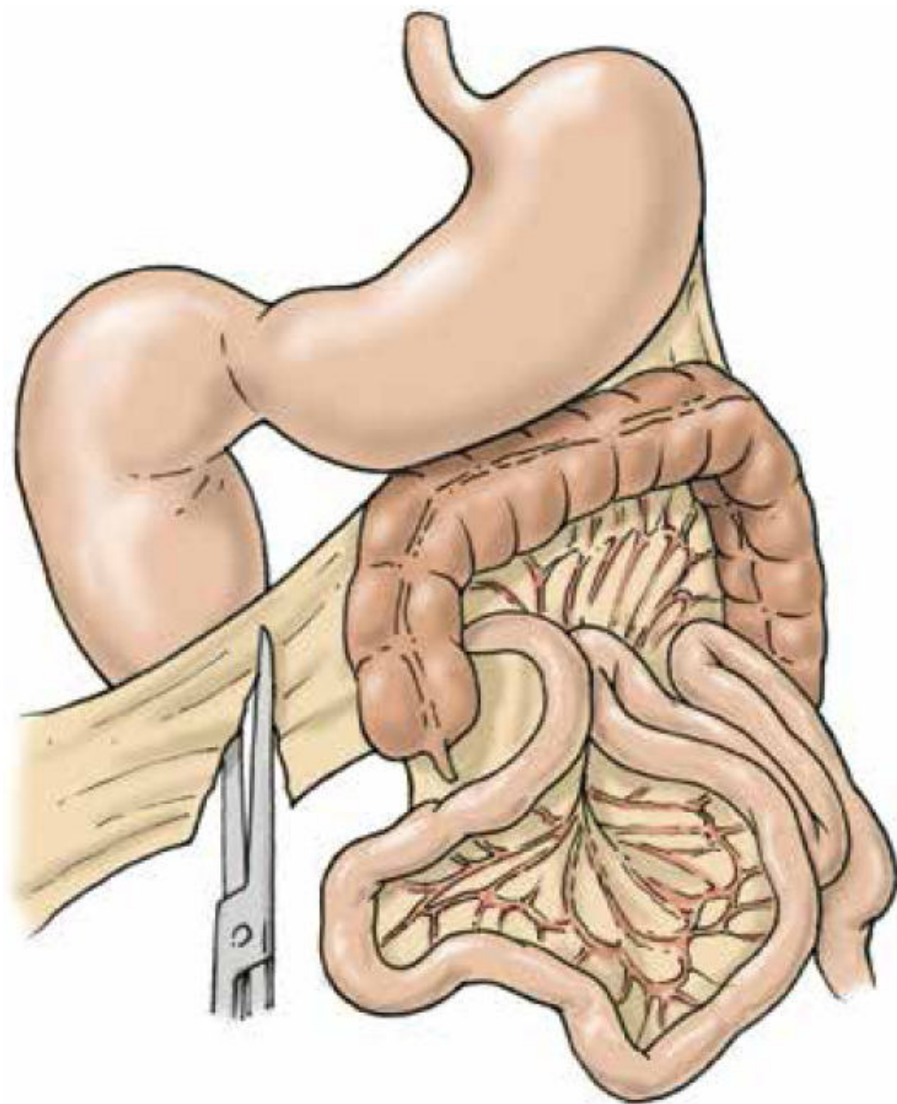


**Fig. 80.14.** Sezione della banda di Ladd che dal cieco si porta alla parete laterale dell'addome attraversando il duodeno e ostacolandone il transito.

La malrotazione si associa spesso ad altre patologie che interferiscono con lo sviluppo embriologico dell'intestino, come l'ernia diaframmatica congenita, la gastroschisi, l'onfalocele, l'atresia



duodenodigiunale o le malformazioni anorettali.

La malrotazione può essere totalmente asintomatica e venire scoperta incidentalmente: sovente, però, è motivo di dolori addominali ricorrenti del tutto aspecifici e anodini, che inducono ad accertamenti. Nel neonato e nel lattante la malrotazione si rende invece solitamente evidente con il quadro dell'occlusione intestinale o del volvolo. In genere l'occlusione è a livello duodenale e la sintomatologia ricalca quella dell'atresia o, meglio, della stenosi serrata del duodeno per il fatto che raramente il lume intestinale è completamente ostruito.

Il vomito è sempre biliare e vi è emissione di meconio anche se in scarsa quantità: l'esame radiologico diretto dell'addome mostra, oltre alla "doppia bolla", anche tracce di aria nel restante ambito addominale.

Il volvolo intestinale è la più frequente (un terzo circa dei casi) e pericolosa complicanza della malrotazione intestinale (Fig. 80.15). Costituisce una vera e propria emergenza chirurgica: il bambino ha un aspetto intensamente sofferente, compare vomito biliare ingravescente seguito da progressiva distensione addominale ed emissione di sangue misto a feci dal retto. Le condizioni peggiorano rapidamente a seguito dello strozzamento dei vasi mesenterici che causa infarto emorragico e, nel giro di poche ore, necrosi irreversibile dell'intestino, perforazione e morte. Da qui l'assoluta necessità di una diagnosi e di un intervento quanto più tempestivi possibile.

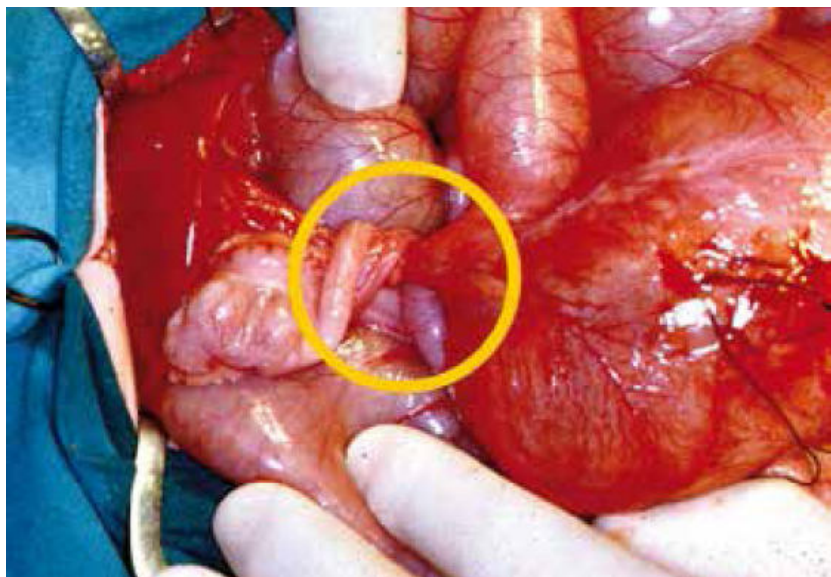


**Fig. 80.15.** Volvolo del tenue. È evidenziato il punto di massima torsione del mesentere, che determina un'imponente dilatazione delle anse coinvolte nello strangolamento vascolare (a destra).



L'esame radiologico del primo tratto del tubo digerente con mezzo di contrasto è l'indagine di prima scelta ed è solitamente in grado di dirimere il dubbio diagnostico: evidenzia un andamento abbastanza rettilineo del duodeno, che si mantiene a destra della linea mediana e non presenta la caratteristica curvatura a C; anche l'angolo di Treitz si proietta a destra della colonna. In presenza di volvolo complicato da perforazione intestinale verranno ulteriormente evidenziati versamento endoaddominale e aria sottodiaframmatica. Il clisma opaco, a sua volta, può mostrare l'arresto della colonna radiopaca a livello del colon trasverso (volvolo) o il cieco in posizione alta, oppure il colon spostato a sinistra. Un'importante indagine complementare alla radiologia nella diagnosi differenziale dell'addome acuto nel neonato e nel lattante è costituita dall'*esame eco-color-Doppler dei vasi mesenterici*. Qualora, infatti, la scansione trasversa dell'addome mostri il caratteristico e patognomonico "segno del vortice" (*whirlpool sign*) – un'immagine creata dalla torsione del mesentere e dei vasi mesenterici sul proprio asse – la diagnosi di volvolo intestinale è praticamente certa e impone un'esplorazione chirurgica urgente senza indugiare in ulteriori accertamenti.

L'intervento non presenta difficoltà, a patto di conoscere bene il normale processo di rotazione dell'intestino: consiste nella sezione della banda di Ladd seguita dalla mobilitazione del colon destro; alla fine dell'intervento il duodeno si troverà a destra e il colon a sinistra della linea mediana. In presenza di volvolo è necessario procedere prima alla derotazione in senso antiorario dell'intestino. In linea di massima non è necessaria alcuna fissazione. È documentato il ricorso alla laparoscopia a scopo diagnostico e terapeutico, anche in presenza di volvolo. Se la vitalità dell'intera matassa intestinale appare compromessa anche dopo derotazione – il che renderebbe necessaria una resezione massiva, incompatibile con la sopravvivenza –, è consigliabile richiudere l'addome e procedere il giorno successivo a una nuova laparotomia, nella speranza di un eventuale recupero della vitalità di un tratto di intestino sufficiente a consentire la vita.

## Retroposizione del colon

Una rarissima forma di malrotazione intestinale è la **retroposizione del colon**, conseguente a una rotazione di 180 gradi in senso orario, anziché antiorario, dell'ansa intestinale primitiva nel corso del II stadio di rotazione. A seguito di ciò, il colon trasverso viene a trovarsi dietro l'arteria mesenterica superiore e il duodeno davanti all'arteria (Fig. 80.16).

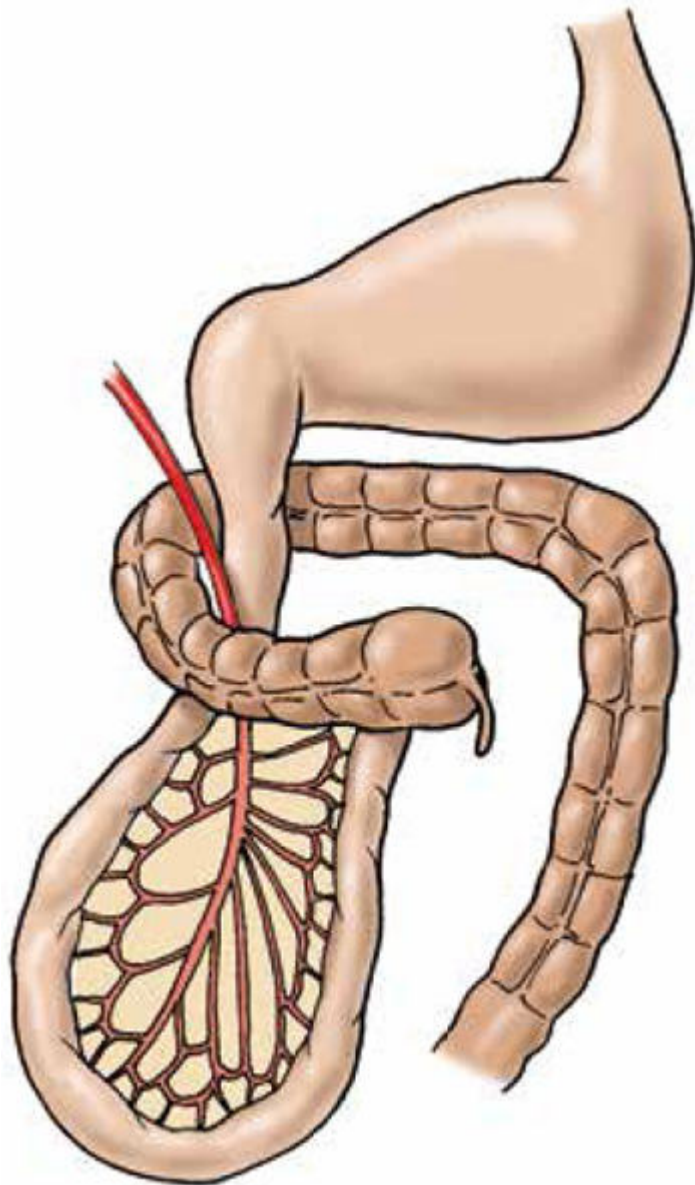


**Fig. 80.16.** Retroposizione del colon.

### Ileo da meconio

Con il termine “ileo da meconio” (IM) si indica l’occlusione intestinale neonatale che consegue a un anormale ispessimento del meconio e che si verifica in circa il 20% dei neonati affetti da *mucoviscidosi* (fibrosi cistica). È questa una malattia ereditaria grave, a trasmissione autosomica recessiva: la sua incidenza è pari a circa 1:1.500-2.500

individui. La fibrosi cistica deriva dalla mutazione del gene che codifica per una proteina di membrana cellulare (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), localizzato nel 1989 sul braccio lungo del cromosoma 7q31; delle oltre 1.900 mutazioni genetiche individuate la più frequente è la *p.Phe508del*, già definita  $\Delta F-508$  (da sola rappresenta quasi il 70% delle mutazioni). La malattia colpisce praticamente tutte le ghiandole esocrine, la cui secrezione diviene eccessivamente vischiosa.

L'IM colpisce i due sessi in pari misura; dato il carattere di malattia geneticamente determinata, presenta frequentemente familiarità. È raro nei prematuri.

### **Anatomia patologica**

L'IM può presentarsi in forma semplice o complicata (50% circa per tipo). Nella forma semplice il meconio inizia ad addensarsi in utero e a determinare dilatazione e ispessimento delle anse intestinali; in quella complicata il meconio ispessito e l'ostruzione intestinale possono portare a volvolo segmentario, atresia, necrosi, perforazione con peritonite generalizzata da meconio, formazione di pseudocisti gigante da meconio.

L'ileo distale si presenta molto dilatato, ripieno di meconio denso, vischioso, con aspetto di pece, che aderisce intimamente alla parete dell'intestino. Più distalmente, in prossimità della valvola ileocecale, l'intestino si riduce bruscamente di volume e assume un aspetto “a corona di rosario” per la presenza al suo interno di piccole concrezioni fecali grigiastre di consistenza simile allo stucco; il colon è di calibro molto ridotto (microcolon da non uso) (Fig. 80.17).



**Fig. 80.17.** Ileo da meconio: l'ansa prossimale dilatata e ripiena di meconio brunoastro (a destra) si continua nell'ileo distale piccolo e disabitato. A sinistra, il fegato.

## Quadro clinico

La presenza di IM può essere sospettata già in epoca prenatale in un feto con familiarità per fibrosi cistica – eventualmente confermata con amniocentesi – che presenti anse intestinali iperecogene e dilatate e colecisti non visualizzabile.

L'affezione è comunque ben evidente già alla nascita, con il quadro tipico dell'occlusione intestinale neonatale (vomito biliare, distensione addominale, mancata emissione di meconio – da notare come nell'IM la distensione addominale sia immediatamente evidente, ancor prima che il neonato abbia ingerito aria, diversamente dalle occlusioni intestinali di altra origine). All'ispezione l'addome è notevolmente aumentato di volume e teso, con peristalsi evidente; alla palpazione si possono apprezzare masse di consistenza cretacea. L'introduzione della sonda rettale può dare esito a scarso materiale grigiastro.

## Diagnosi

Alla radiografia diretta l'addome appare occupato da anse molto dilatate e ripiene di aria, che non mutano di aspetto passando dalla posizione supina a quella eretta e che caratteristicamente non presentano quasi alcun livello idroaereo, a meno che non sia presente peritonite da perforazione. L'addome destro presenta un'area radiopaca, con aspetto “tarlato” o “a vetro smerigliato” ([Fig. 80.18](#)), dovuta a piccole bolle d'aria nel contesto della massa meconiale (*segno di Neuhauser*).



**Fig. 80.18.** Ileo da meconio: alla radiografia diretta dell'addome sono evidenti, nei quadranti di sinistra, anse dilatate e tipicamente prive di livelli idroaerei. L'emiaddome destro è occupato da un'area grigiastra con aspetto "a vetro smerigliato" (segno di Neuhauser).

Talora sono visibili, sparse qua e là, calcificazioni endoperitoneali extraintestinali, espressione di pregressa peritonite in utero. Lo studio dell'attività proteolitica (assente) e del contenuto di albumina (aumentato) del materiale meconiale fornisce risultati suggestivi ma non dirimenti per la diagnosi di mucoviscidosi; risultati più affidabili si ottengono con il test del sudore (ionoforesi pilocarpinica), peraltro di difficile attuazione e di scarsa attendibilità nelle prime settimane di

vita.

L'IM entra in *diagnosi differenziale* con tutte le forme di occlusione intestinale neonatale “bassa”: atresie del tenue e del colon, malrotazione intestinale, megacolon congenito; va inoltre differenziato dalla cosiddetta *sindrome del meconio spesso o tappo di meconio*.

Per sindrome da tappo di meconio si intende un'occlusione intestinale per lo più bassa (colon distale), legata a mancata espulsione di meconio eccessivamente ispessito (presumibilmente per eccesso di riassorbimento di acqua); l'occlusione si risolve facilmente dopo esplorazione rettale o clisma con *Gastrografin*.

Qualora la sintomatologia occlusiva dovesse ripetersi, va sospettata la malattia di Hirschsprung (vedi oltre). Quando il “tappo” interessa tutto il colon, la diagnosi differenziale con una forma lunga di questa malattia è difficile.

## Terapia

L'elevata morbidità postoperatoria dovuta alle complicanze polmonari connesse alla mucoviscidosi impone di tentare in tutti i casi di IM non complicato un *trattamento conservativo mediante clisma di Gastrografin diluito al 25-50%* (tecnica di Noblett), sfruttando l'elevata osmolarità del farmaco (1.900 mOsm/L contro i 300 mOsm/L del plasma) che richiama liquidi entro il lume intestinale favorendo il distacco del meconio dalla parete, così da consentirne l'emissione. La manovra ha successo in circa il 40% dei casi; se inefficace, può essere ripetuta dopo qualche ora. Non è però priva di rischi e va praticata solo con determinate precauzioni (reidratazione per prevenire l'ipovolemia e introduzione del mezzo di contrasto a bassa pressione e sotto costante controllo fluoroscopico).

Se l'IM è complicato o il trattamento conservativo è fallito, è necessario ricorrere alla chirurgia.

L'intervento oggi preferito è rappresentato, quando possibile, dall'enterotomia con rimozione del meconio ispessito e lavaggio dell'intestino, eventualmente seguita da enterostomia temporanea su tubo a T, attraverso cui irrigare l'intestino distale con agenti solubilizzanti quali l'acetilcisteina. In alternativa si può praticare una resezione del tratto di intestino dilatato e ripieno di meconio (Fig. 80.19), seguita da anastomosi termino-terminale immediata; l'intervento è gravato però da una significativa incidenza di complicanze (20% dei casi). Se le condizioni generali del bambino e lo stato dell'intestino sono particolarmente critici, è più prudente confezionare una semplice ileostomia a canne di fucile (Mickulicz), oppure termino-laterale (Bishop-Koop, 1957) o latero-terminale (Santulli-Blanc, 1961) (Fig. 80.20). L'ileostomia dovrà essere chiusa nel giro di 6-12 settimane dall'intervento.



**Fig. 80.19.** Resezione ileale in paziente affetto da ileo da meconio. La sezione del segmento resecato rende evidente il meconio denso e vischioso, intimamente aderente alle pareti, che ostruisce completamente il lume intestinale.



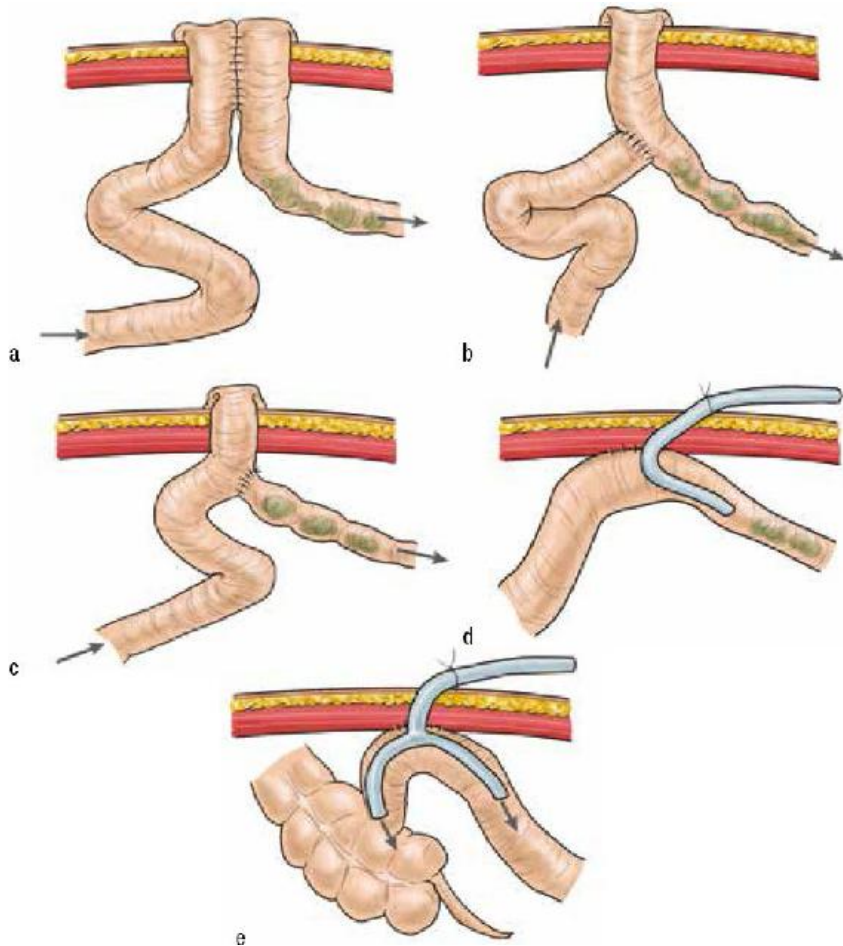


**Fig. 80.20.** Opzioni chirurgiche nell'ileo da meconio: (a) *Ileostomia "a doppia canna di fucile" secondo Mikulicz*; (b) *ileostomia su ansa distale sec. Bishop-Koop*: anastomosi termino-laterale tra l'estremità dell'intestino prossimale e la parete della porzione distale, la cui estremità viene esteriorizzata; (c) *ileostomia su ansa prossimale sec. Santulli*: anastomosi latero-terminale tra la parete della porzione prossimale, la cui estremità viene esteriorizzata, e l'estremità dell'intestino distale; (d) ileostomia semplice su tubo; (e) ileostomia su tubo a T.

Il trattamento postoperatorio mira soprattutto a combattere le complicanze broncopulmonari legate alla mucoviscidosi (incubatrici a elevata umidità, fluidificanti, antibiotici, fisioterapia ventilatoria), potenzialmente fatali. L'impiego di enzimi pancreatici e di acetilcisteina può essere utile per favorire l'eliminazione del meconio.

La prognosi a distanza nei pazienti affetti da fibrosi cistica complicata da IM è uguale a quella dei bambini che presentano solo la malattia di base, la mucoviscidosi.

Questi bambini necessitano quindi di essere adeguatamente seguiti e trattati per tutta la vita, in quanto sempre soggetti a infezioni respiratorie secondarie a bronchiectasie e ostruzioni bronchiali da parte del muco ispessito, a problemi



intestinali derivanti dall'achilia pancreatica, all'insorgenza di diabete. La possibilità di migliorare una prognosi ancora sconsolante (a tutt'oggi si registra una sopravvivenza oltre i 40 anni in meno del 10% dei pazienti) si basa quindi su una strategia terapeutica che sin dall'infanzia miri a trattare l'insieme di queste complicanze.

## Disganglionosi intestinali

Negli ultimi decenni sono state identificate diverse patologie a carico del sistema nervoso enterico (SNE), definite *disganglionosi intestinali*, caratterizzate da alterazioni della motilità intestinale e conseguente occlusione intestinale funzionale. Tali manifestazioni congenite sono conseguenti a un difetto di migrazione cranio-caudale dei neuroblasti che originano dalla cresta neurale e che danno origine ai gangli nervosi viscerali intraparietali dei plessi sottomucoso di Auerbach e mioenterico di Meissner: vengono pertanto definite *neurocristopatie*, caratterizzate dall'assenza delle cellule gangliari del SNE a partire dal segmento rettocolico distale con estensione variabile in senso prossimale.

Accanto alla malattia di Hirschsprung (MH), la forma più conosciuta, sono state identificate altre anomalie definite *displasia neuronale intestinale* di tipo A e B, *acalasia neurogena dello sfintere anale interno* e *ipoganglionosi intestinale*, in cui l'alterazione della motilità intestinale si associa a un quadro variabile di stipsi cronica, tale però da non richiedere solitamente un trattamento chirurgico.

## Malattia di Hirschsprung

Definita anche *megacolon agangliare congenito* è la forma più conosciuta di disganglionosi intestinale, caratterizzata dalla completa mancanza dei gangli nervosi viscerali intraparietali e da un importante aumento delle fibre colinergiche nel tratto agangliare. Ha un'incidenza di circa 1:5.000 nati vivi, maschi nell'80% dei casi; in una significativa percentuale di pazienti è presente familiarità.

Nel tratto agangliare la peristalsi è assente e il tono muscolare è aumentato per il prevalere dell'attività simpatica: ne consegue uno stato di ostruzione funzionale. L'intestino a monte, che è normalmente provvisto di gangli, nel tentativo di spingere il contenuto intestinale attraverso il segmento agangliare va progressivamente incontro a dilatazione e ipertrofia. L'area di transizione fra i due segmenti ha un aspetto conico "a imbuto".

L'arresto più o meno precoce della migrazione cranio-caudale dei neuroblasti spiega la varietà di forme cliniche con cui la malattia si

manifesta:

- forma ultracorta con aganglia limitata agli ultimi 2-3 cm distali del retto (5-10% dei casi);
- forma classica che interessa il retto, il retto-sigma o il colon discendente sino alla flessura splenica (> 80% dei casi);
- Total Colonic Aganglionosis, che può coinvolgere l'intero colon ed eccezionalmente anche parte dell'intestino tenue (circa l'8% dei casi).

## Quadro clinico

Il quadro clinico della MH si rende evidente già alla nascita o nei primi giorni di vita, a volte in maniera subdola, altre volte invece con i segni dell'addome acuto. Un sintomo praticamente costante è il *ritardo nell'emissione del meconio* (dopo le 24 ore).

Nei casi conclamati la malattia esordisce con il quadro dell'*occlusione intestinale* (vomito biliare, distensione dell'addome ecc.). L'esplorazione rettale e/o l'introduzione di una sonda nel retto è per lo più seguita da un'"esplosione" di gas e di meconio: l'addome si detende, il vomito cessa e la sintomatologia regredisce per ripresentarsi dopo qualche ora o qualche giorno.

A volte, invece, il quadro clinico è meno drammatico e al ritardo nell'emissione del meconio fa seguito nei giorni e nei mesi successivi uno stato di stipsi, talvolta intervallato da crisi subocclusive che si risolvono con l'introduzione della sonda nel retto. Con il passare del tempo tali episodi si diradano e il sintomo preminente diviene la *stipsi sempre più ostinata*; l'alvo può rimanere chiuso alle feci per giorni o persino settimane; l'emissione di gas è fortemente maleodorante. Oggi non è quasi più dato vedere il quadro clinico, un tempo considerato classico della MH, rappresentato dal bambino di 4-5 anni in pessime condizioni generali, con addome enormemente dilatato, distrofico, anemico, con andatura anserina, lordosi vertebrale ed escursioni ventilatorie ridotte per compressione sul diaframma.

Il diffondersi della consapevolezza che *la malattia dà segno di sé in maniera più o meno manifesta già nei primi giorni di vita* ha contribuito a renderne la diagnosi sempre più tempestiva e precoce.

Una complicanza temibile e potenzialmente letale, in particolare nel periodo di vita neonatale, è l'*enterocolite ischemica*: l'addome improvvisamente si fa disteso, compaiono vomito insistente, diarrea imponente con passaggio di materiale fortemente maleodorante e talora emorragico, disidratazione, sepsi; non sono rare la necrosi e la

perforazione della parete intestinale.

L'eziologia di tale complicanza è tuttora scarsamente compresa, tanto più che, paradossalmente, l'enterocolite ischemica può presentarsi anche nei pazienti già sottoposti a correzione chirurgica della MH. Si presume che in questi bambini esista una qualche alterazione nella produzione delle mucine glicoproteiche che costituiscono la barriera mucosa del colon.

## Diagnosi

La diagnosi di MH non è difficile, purché il pensiero diagnostico si soffermi a considerarne la possibilità e si abbia sempre presente che è una malattia caratteristica del neonato e dei primi mesi di vita.

Il problema diagnostico differenziale si pone soprattutto con la stipsi ostinata. Nella MH i sintomi datano dalla nascita: il bambino non sporca le mutandine e *all'esplorazione rettale l'ampolla è vuota*, mentre nella stipsi la sintomatologia esordisce dopo i 4-5 anni, il bambino sporca le mutandine e *all'esplorazione rettale l'ampolla è stipata di feci* e spesso completamente occupata da un fecaloma.

La *conferma diagnostica* della MH è attualmente affidata, nell'ordine, ai seguenti esami.

■ **Biopsie rettali per suzione:** confermano l'assenza delle cellule gangliari e l'aumento dell'acetilcolinesterasi e dell' $\alpha$ -naftilesterasi nelle fibre parasimpatiche della lamina propria, della *muscularis mucosae* e dello strato muscolare.

■ **Clisma opaco:** presenta un quadro del tutto caratteristico. La colonna baritata, nel progredire verso l'alto, visualizza prima il segmento colico distale agangiare di dimensioni normali o lievemente ridotte e poi il colon normalmente provvisto di gangli che appare invece dilatato in maniera più o meno cospicua; fra i due segmenti è visibile la zona di transizione a imbuto ([Fig. 80.21](#)). Sebbene in modo meno marcato, questo quadro radiologico è riscontrabile anche nel neonato (lo stato di occlusione funzionale, infatti, è presente in utero).

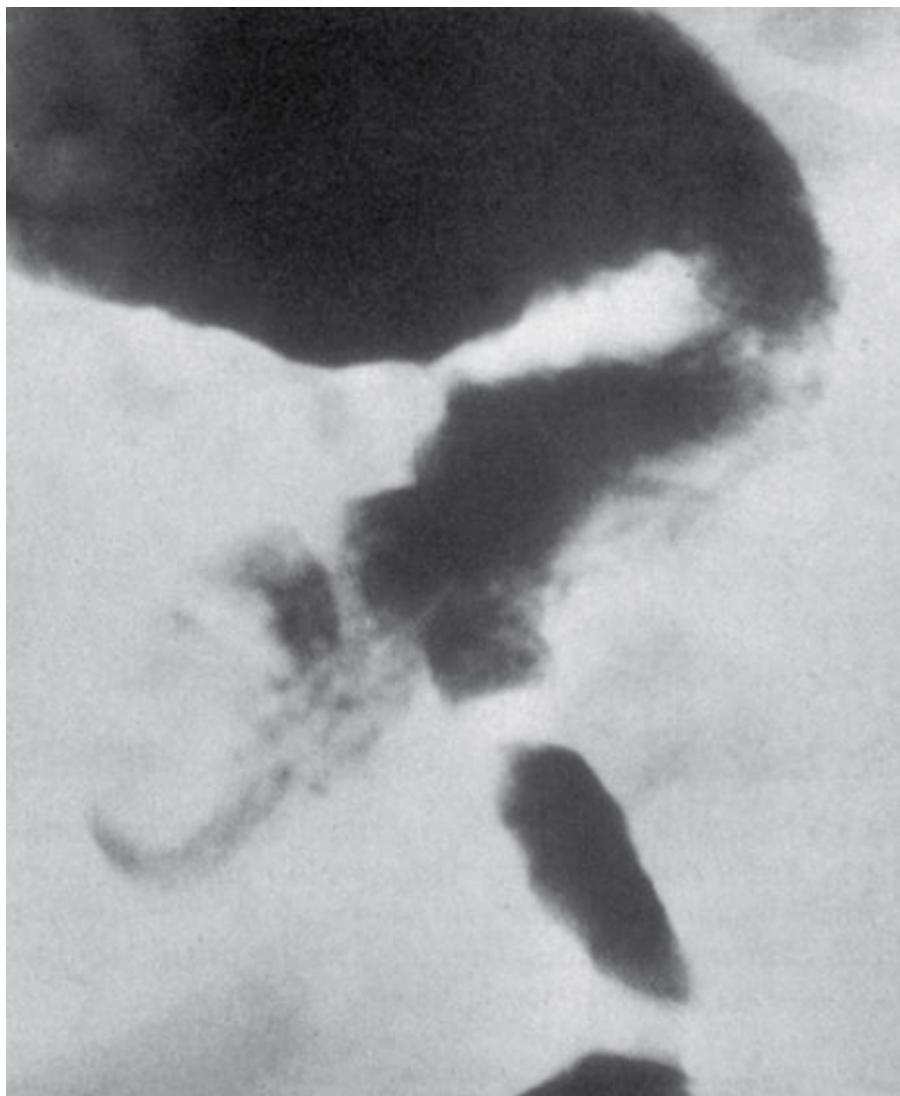


**Fig. 80.21.** Malattia di Hirschsprung: clisma opaco. Il segmento colico distale (agangliare) è di dimensioni normali, il colon discendente (gangliare) è dilatato; fra i due segmenti vi è la zona di transizione “a imbuto”.

■ **Manometria anorettale:** studia il profilo pressorio anorettale e rivela che la distensione del retto non è seguita, come di norma, da rilascio dello sfintere anale interno; la metodica è di difficile esecuzione e scarsamente affidabile nel bambino di pochi mesi, per cui è stata praticamente abbandonata se non per problemi di diagnostica differenziale con le altre forme di disganglionosi.

## Terapia

Il principio informatore della terapia della MH, ideato e attuato da Swenson nel 1948, sta nella rimozione del segmento agangliare, seguita dall'abbassamento del colon a monte normalmente provvisto di gangli.

L'intervento viene preceduto dalla detensione del segmento intestinale dilatato, ottenuta mediante l'uso sistematico di lavaggi rettali con sonda (cosiddetto *nursing*) o colostomia.

Dato che il nursing non è esente da rischi (per es. perforazione traumatica dell'intestino) e non è sempre in grado di evitare la comparsa dell'enterocolite ischemica, e per evitare d'altro canto il ricorso alla colostomia elettiva (preferibilmente distale e cioè subito a monte del tratto agangliare), la tendenza negli ultimi anni, favorita da una diagnosi sempre più precoce della malattia, è stata quella di anticipare progressivamente l'età della correzione chirurgica definitiva alle prime settimane, se non ai primi giorni di vita.

Il vantaggio di operare in età neonatale consiste nella possibilità di risolvere il problema clinico con un unico intervento, dato che il colon non ha ancora avuto modo di andare incontro a una dilatazione significativa e tale da impedire l'anastomosi diretta fra segmento gangliare e ano.

Per la correzione chirurgica definitiva sono state descritte tre tecniche fondamentali (Fig. 80.22):

- Swenson, 1948: *resezione del tratto agangliare e abbassamento della parte gangliare all'ano*. L'inconveniente di questa tecnica sta nella possibilità di lesioni alle strutture nervose perirettali e conseguenti disturbi all'erezione, all'eiaculazione ecc.;
- Duhamel, 1956: *resezione del colon agangliare, conservazione del retto e abbassamento retrorettale transanale del colon gangliare*. È di esecuzione relativamente facile, dà buoni risultati e non comporta rischi di lesioni a strutture nervose;
- Soave, 1960: *mucosectomia rettale e abbassamento endorettale con esteriorizzazione del colon gangliare*. Come la tecnica di Duhamel, ha il vantaggio di non richiedere alcuna dissezione delle strutture perirettali; fra le complicanze postoperatorie, la formazione di ascessi fra manicotto rettale e colon abbassato e la comparsa di stenosi.

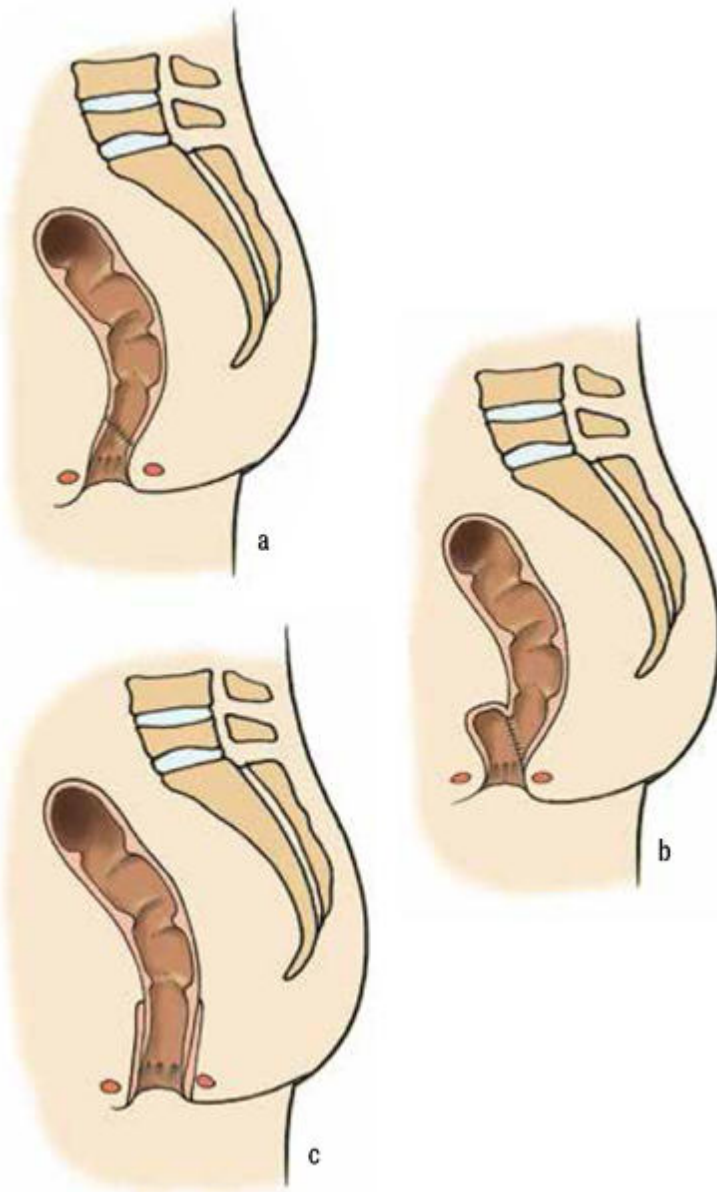


**Fig. 80.22.** Schema delle tecniche di correzione chirurgica. (a) Resezione totale del tratto agangliare e abbassamento della parte gangliare all'ano secondo Swenson; (b) resezione del colon agangliare, conservazione del retto e abbassamento retrorettale transanale secondo Duhamel; (c) mucosectomia rettale e abbassamento endorettale secondo Soave.

L'intervento attualmente preferito è quello secondo Soave eseguito per via esclusivamente transanale (De la Torre-Mondragon), oppure preceduto di preferenza dall'esplorazione laparoscopica (Georgeson) che consente l'esecuzione di biopsie sieromuscolari estemporanee per identificare la zona di transizione e preparare il tratto di colon da abbassare.

Le tecniche citate trovano indicazione nella forma “classica” di MH (aganglia limitata al retto-sigma); nelle forme “ultralunghe”, in cui l’aganglia si estende a tutto il colon o addirittura al tenue (Fig. 80.23), ha dato qualche risultato l’intervento di Martin, che consiste nel conservare un tratto rettocolico sufficientemente lungo da consentire un adeguato assorbimento e nell’anastomizzarlo per tutta la sua estensione all’ileo gangliare abbassato secondo la tecnica di Duhamel.



**Fig. 80.23.** Neonata affetta da malattia di Hirschsprung che interessa tutto il colon e il tratto distale dell’ileo. È visibile il segmento gangliare ileale dilatato che si continua con quello agangliare di calibro normale, su cui è stato praticato un prelievo biotico che ha confermato l’assenza di gangli.

La mortalità globale per MH non supera il 2-3%, con punte del 10% nel caso di enterocolite ischemica o di aganglia totale estesa sino all’ileo; i risultati funzionali della correzione chirurgica sono nel complesso soddisfacenti.

## Duplicazioni del tratto alimentare

Si tratta di curiose malformazioni congenite che possono svilupparsi in qualunque tratto del canale alimentare, dalla lingua fino all’ano. Si presentano sotto forma tubulare o, più frequentemente, cistica.

## Duplicazioni intratoraciche

Sono quasi sempre cistiche, situate nel mediastino posteriore, più

comunemente a destra, in tutta contiguità dell'esofago con il quale però solitamente non comunicano e da cui sono facilmente separabili: la parete è costituita da strato muscolare, sottomucosa, *muscularis mucosae* e mucosa di tipo alimentare o anche respiratorio. Possono talora estendersi nell'addome attraverso il diaframma e terminare qui a fondo cieco o aprirsi nell'intestino (solitamente nel duodeno). Frequente è l'associazione con malformazioni delle vertebre cervicali e toraciche (in particolare emivertebre). Sono di solito asintomatiche; divengono sintomatiche quando comprimono le strutture circostanti, provocando sintomi quali disfagia, dispnea ecc., particolarmente evidenti quando la cisti va incontro a rapido accrescimento (per es. per emorragia intracavitaria da ulcera peptica nelle cisti tappezzate da mucosa gastrica). La radiografia diretta del torace nelle due proiezioni è sufficiente a consentire la diagnosi.

La terapia consiste nell'asportazione della cisti, tenendo presente la possibilità di estensione della stessa al di sotto del diaframma.

### Duplicazioni intraddominali

Sono quelle di più frequente osservazione; interessano, nell'ordine, ileo (*in particolare a livello dell'angolo ileocecale*), digiuno, stomaco, duodeno, retto e colon. Sono situate sul bordo mesenterico dell'intestino con cui hanno *in comune la parete muscolare* (Fig. 80.24).



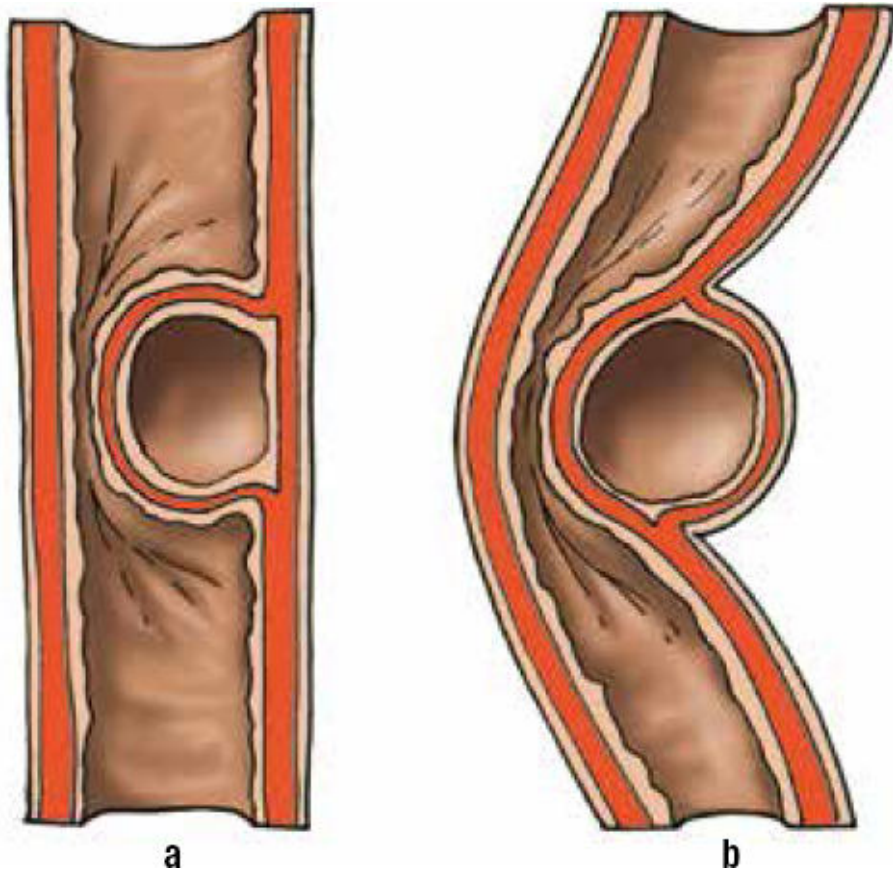


**Fig. 80.24.** Disegno schematico delle duplicazioni intestinali. La cisti nasce nel contesto dello strato muscolare: può svilupparsi all'interno (a) o, più frequentemente, all'esterno (b) dell'intestino.

Quando la duplicazione è chiusa alle due estremità, assume forma sferoidale, può raggiungere dimensioni anche cospicue e contiene liquido costituito dalle secrezioni della mucosa che la riveste ([Fig. 80.25](#)); questa di solito è *dello stesso tipo della mucosa del segmento intestinale contiguo*, mentre più raramente si può trovare mucosa ectopica di origine gastrica o colica, appartenente a segmenti anche lontani. Nei rari casi in cui la cisti è endoluminale, può costituire il punto di partenza di un'invaginazione intestinale. Quando invece la duplicazione è aperta a una o entrambe le estremità, si presenta come una struttura tubulare, di lunghezza anche notevole, spesso rivestita al suo interno da mucosa gastrica ([Fig. 80.26](#)).



**Fig. 80.25.** Duplicazione intestinale cistica. La cisti è situata sul bordo mesenterico del tenue, che appare appiattito e quasi nastriforme.



**Fig. 80.26.** Duplicazione intestinale tubulare. Il segmento duplicato è situato sul bordo mesenterico e termina a cul di sacco.

Le *duplicazioni del colon e del retto* sono molto rare; le prime sono di solito tubulari, le seconde cistiche. Si presentano a volte associate a malformazioni quali duplicazione dei genitali esterni, doppia uretra, estrofia della vescica, spina bifida, onfalocele ecc.

## Sintomatologia

La sintomatologia delle duplicazioni intraddominali è spesso subdola se non del tutto assente. Le duplicazioni cistiche vengono per lo più scoperte casualmente sotto forma di *massa addominale mobile* (l'anamnesi può rivelare vaghi episodi di dolore addominale, dovuto probabilmente a distensione saltuaria della cisti); talora invece si manifestano acutamente con il quadro dell'*occlusione intestinale* per *compressione* della cisti sovradistesa sull'intestino o per *volvolo* dell'intestino appesantito dalla cisti, o, se la cisti è endoluminale, per *invaginazione*. La duplicazione cistica iuxtapiloricica presenta una sintomatologia simile a quella della stenosi ipertrofica del piloro; quella del retto può fuoriuscire dall'ano simulando il prolasso o può occupare completamente la pelvi ostruendo il retto e gli ureteri, con conseguente idroureteronefrosi bilaterale. Le duplicazioni tubulari sono di solito asintomatiche; per il fatto, però, di essere spesso rivestite da mucosa gastrica, vanno facilmente incontro a ulcerazione peptica, che si manifesta clinicamente per lo più con i segni dell'*anemia cronica ingravescente* o, più raramente, con quelli dell'*emorragia acuta* o della *peritonite da perforazione*.

## Diagnosi

Esistono aneddotici casi di diagnosi prenatale di cisti multiple del tenue.

Nelle forme cistiche la diagnosi è affidata soprattutto all'ecografia, integrata eventualmente dalla TC.

La diagnosi nelle forme tubulari è invece tutt'altro che agevole; non si deve comunque trascurare la possibilità di una duplicazione intestinale di fronte a un bambino con anemia ingravescente di natura sconosciuta e sangue occulto nelle feci. In questi casi la scintigrafia con  $^{99m}\text{Tc}$  può fornire utili informazioni (positiva in presenza di mucosa gastrica).

## Terapia

La comune parete muscolare che la duplicazione condivide con l'intestino ne

rende praticamente impossibile l'asportazione, che si tratti di una forma sia cistica sia tubulare; è pertanto necessario ricorrere alla resezione del segmento intestinale interessato.

Tuttavia, quando una duplicazione tubulare interessa un tratto di intestino così lungo da controindicarne la resezione (sindrome da intestino corto), è consigliabile limitare l'intervento all'asportazione della sola tonaca mucosa del tratto duplicato attraverso enterotomie multiple. Infine, qualora la duplicazione sia cistica e coinvolga il duodeno, è preferibile ricorrere alla fenestrazione della parete comune (cistoduodenostomia).

Nel complesso i risultati della terapia sono soddisfacenti e la sopravvivenza è buona.

## Anomalie del dotto onfalomesenterico

Il dotto onfalomesenterico o dotto vitellino, descritto nel 1809 da J.F. Meckel il Giovane, è una struttura embrionale che mette in comunicazione il sacco vitellino con l'intestino primitivo. Verso la quinta-settima settimana di vita embrionale si oblitera e si riassorbe senza lasciare traccia; la sua mancata o incompleta scomparsa dà luogo al persistere di una serie di anomalie ([Fig. 80.27](#)).

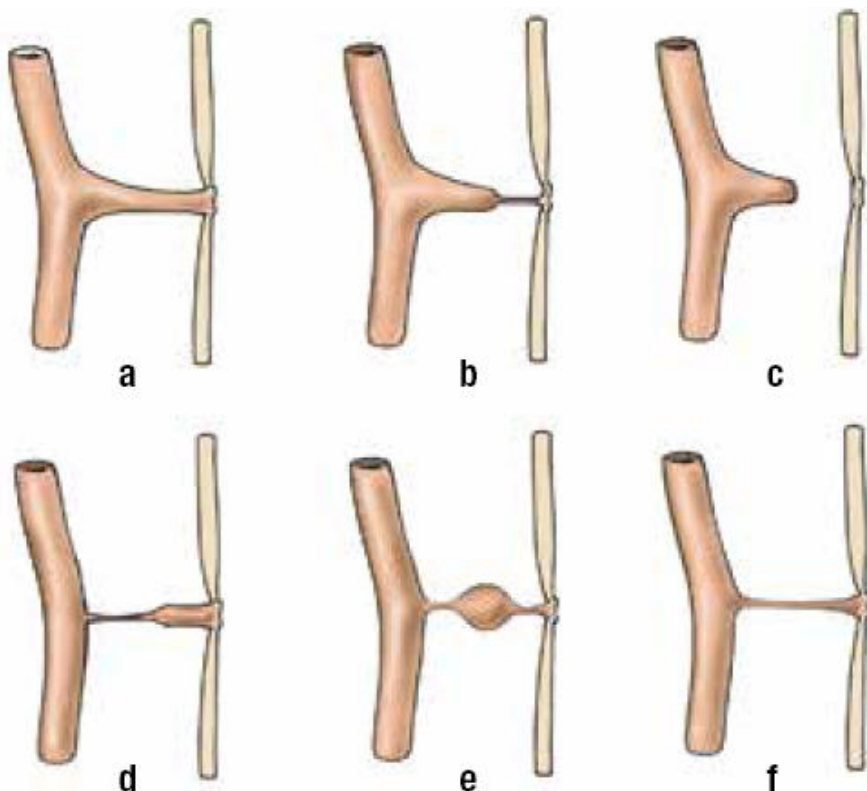


**Fig. 80.27.** Anomalie del dotto onfalomesenterico. (a) Fistola onfaloileale; (b)

diverticolo di Meckel connesso all'ombelico; (c) diverticolo di Meckel ad apice libero; (d) seno ombelicale; (e) cisti del dotto onfaloimesenterico; (f) cordone solido onfaloileale.

## Diverticolo di Meckel

Il diverticolo di Meckel (DM) è la più comune anomalia congenita del tratto gastroenterico (1-2% di tutta la popolazione). È situato sul bordo antimesenterico dell'ileo, a una distanza variabile fino a circa 120 cm dalla valvola ileocecale; la lunghezza va da 1 a 10 cm e il diametro da 1 a 4 cm. È formato da tutte e tre le tonache intestinali: internamente in poco meno della metà dei casi è rivestito da mucosa di tipo gastrico e talvolta è possibile rinvenire anche tessuto pancreatico (Fig. 80.28). L'apice è per lo più libero; in qualche caso rimane connesso all'ombelico, più raramente è aderente ad altre strutture.



**Fig. 80.28.** Aspetto intraoperatorio di un diverticolo di Meckel. All'apice è presente tessuto pancreatico.

### Quadro clinico

Nel 90% dei casi è asintomatico ed è un reperto occasionale in corso di laparotomia; nei rimanenti casi si manifesta per lo più con i sintomi dell'emorragia (oltre la metà dei casi sintomatici), della flogosi o, più raramente, dell'occlusione intestinale (Tab. 80.2).

**Da secrezione acida della mucosa gastrica eterotopica**

- Emorragia
- Diverticolite
- Perforazione
- Trasformazione neoplastica

**Di natura meccanica**

- Occlusione intestinale da volvolo (diverticolo ad apice fisso)
- Invaginazione intestinale
- Evaginazione intestinale (al di fuori dell'ombelico)
- Torsione del diverticolo

Il DM è la più comune causa di *rettorragia* nel bambino al di sotto dei 5 anni; questa trae origine da un'ulcerazione peptica dell'ileo adiacente alla mucosa gastrica eterotopica del diverticolo.

L'esordio è improvviso, non accompagnato da dolore; il sangue emesso è di solito dapprima scuro e in seguito rosso vivo.

L'emorragia è cospicua (perdite ematiche intestinali di modesta entità difficilmente sono da imputarsi a un DM) e può essere tale da richiedere una trasfusione; talora è preceduta da dolori addominali modesti, crampiformi, per lo più periombelicali.

Di solito l'emorragia cessa spontaneamente per ripresentarsi dopo un certo tempo.

La *diverticolite* e/o la *perforazione* simulano l'appendicite acuta; inizialmente il dolore è, come in quest'ultima, periombelicale, ma in seguito si localizza là dove si trova il diverticolo.

La diagnosi è difficile: la ricerca del DM è d'obbligo in tutti i casi di addome acuto in cui alla laparotomia l'appendice risulti indenne.

L'*occlusione intestinale* è di solito la conseguenza dell'invaginazione del diverticolo nell'intestino (il diverticolo provoca a sua volta invaginazione dell'ileo) o di volvolo di un'ansa intestinale attorno al diverticolo quando il suo apice è fissato all'ombelico o a un'altra struttura. La diagnosi differenziale preoperatoria con altre forme di occlusione intestinale è praticamente impossibile.

**Diagnosi**

L'ecografia addominale, la radiografia del tubo digerente con mezzo di contrasto o anche la TC non riescono quasi mai a mettere in evidenza il diverticolo, che si dissimula con le anse intestinali circostanti. Nei casi in cui questo è rivestito da mucosa gastrica eterotopica, è possibile rivelarne la presenza mediante scintigrafia con  $^{99m}\text{Tc}$  pertecnetato, che si accumula nelle cellule parietali secernenti (Fig. 80.29); possono dare risultati falsi positivi le cisti da duplicazione contenenti mucosa gastrica eterotopica. La scintigrafia con emazie marcate può essere utile nello scoprire un diverticolo sanguinante, ma



non è specifica.

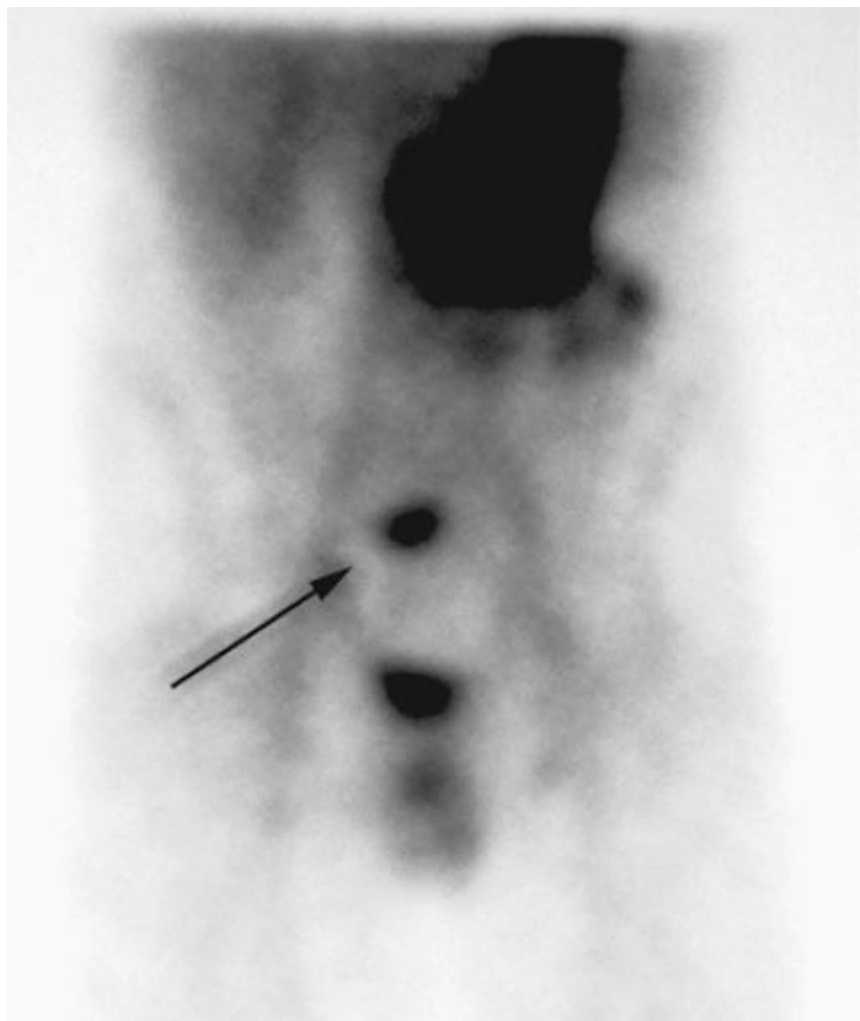


**Fig. 80.29.** Scintigrafia con  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetato in un bambino con grave enterorragia. L'isotopo è stato captato da un diverticolo di Meckel (freccia) rivestito da mucosa gastrica.

Va tuttavia tenuto presente che in circa un quarto dei casi queste indagini risultano falsamente negative: in presenza di grave sanguinamento gastrointestinale, pertanto, è comunque indicata l'esplorazione chirurgica diagnostica, eseguita eventualmente anche per via laparoscopica.

## Terapia

Consiste nell'asportazione del diverticolo mediante resezione del segmento ileale che lo comprende, seguita da una anastomosi ileo-ileale termino-terminale (Fig. 80.30). Questo atteggiamento è da preferirsi rispetto all'asportazione cuneiforme del solo diverticolo, in quanto spesso la mucosa eterotopica si estende anche sul margine ileale e la mancata asportazione può esitare in successivi episodi di enterorragia. L'asportazione è consigliabile anche quando il diverticolo, scoperto casualmente in corso di laparotomia, risulta indenne.



**Fig. 80.30.** Diverticolo di Meckel manifestatosi clinicamente con grave enterorragia. (a) Pezzo operatorio: al centro è visibile il diverticolo di forma sferoidale; (b) pezzo aperto: alla base del diverticolo è presente una profonda ulcera.

## Fistola onfaloileale

Se il dotto onfalmesenterico rimane pervio per tutta la sua lunghezza, l'ileo viene a comunicare con l'esterno.

Quando la fistola è ampia, dall'ombelico fuoriesce materiale intestinale e gas, e talora può persino verificarsi il prolusso dell'ileo all'esterno per invaginazione attraverso il dotto (Fig. 80.31).

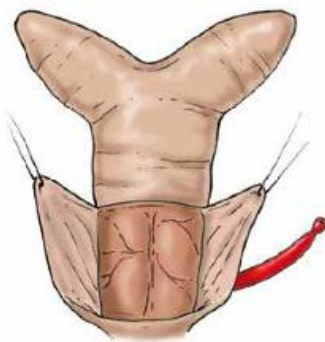


**Fig. 80.31.** (a) Fistola onfaloileale: prolusso dell'ileo all'esterno per invaginazione attraverso il dotto; (b) disegno schematico che illustra come l'ansa intestinale possa "evaginarsi" all'esterno "a dito di guanto" attraverso la fistola.



Quando invece la comunicazione è piccola, come più frequentemente accade, l'ombelico è scarsamente secernente e appare arrossato e granuleggiante.

In questi casi la diagnosi differenziale con il granuloma ombelicale, con l'uraco pervio o con il seno ombelicale può risultare difficile, ma la fistolografia è di solito sufficiente a dirimere il dubbio.

La terapia consiste nell'asportazione del dotto onfalomesenterico associata eventualmente a resezione dell'intestino adiacente.

## Pervietà dell'uraco

L'uraco è un dotto derivante dall'allantoide che nell'embrione collega la vescica all'ombelico e che nel corso della vita fetale si trasforma in una struttura cordoniforme (legamento ombelicale medio).

Eccezionalmente rimane *pervio*, per lo più in conseguenza di un ostacolo al deflusso di urina dalla vescica (per es. valvole uretrali). Ciò si manifesta clinicamente con la fuoriuscita di urina dall'ombelico. La diagnosi non presenta difficoltà ed è affidata alla cistografia, che mette in evidenza il tramite fistoloso. La *pervietà parziale* è meno rara. L'uraco è aperto solo nel tratto craniale: dall'ombelico può fuoriuscire materiale sieroso e/o sieropurulento. La fistolografia consente la corretta diagnosi.

La terapia consiste nell'asportazione del tragitto fistoloso.

Quando l'uraco è pervio ma chiuso alle estremità, può dare origine a una *cisti*, che talora può avere dimensioni anche considerevoli e che va facilmente incontro a infezione.

## Granuloma ombelicale

Si presenta come un'escrescenza rossastra, moriforme, che secerne scarso materiale sieroso e che è formata da tessuto di granulazione sviluppatosi nella sede di distacco del cordone ombelicale; può simulare il prolasso di mucosa intestinale caratteristico della fistola onfaloileale.

Guarisce facilmente con tocchature di nitrato d'argento, crioterapia, folgorazione.

## Malformazioni anorettali

Sotto la definizione di malformazioni anorettali (MAR) si raccoglie un complesso insieme di affezioni congenite relativamente rare (1:2.000-5.000 nati), ugualmente distribuite fra i due sessi (con prevalenza, però, dei maschi nelle forme più gravi), il cui spettro va da anomalie semplici e facili da trattare, come l'ano coperto, ad anomalie notevolmente complesse e di problematico trattamento, quali le malformazioni cloacali.

L'eziologia delle MAR non è ancora del tutto chiarita ed è molto presumibilmente multifattoriale; è coinvolta una componente genetica, che individua nel cromosoma 7q39 tre importanti loci implicati nello sviluppo della malformazione.

Le MAR si associano frequentemente (dal 35 al 75% dei casi) ad altre malformazioni congenite, a carico del sistema genitourinario (40-50%), cardiovascolare (30-35%), *spinal cord tethering* (25-30%), gastrointestinale (5-10%) e, in particolare, alle malformazioni del gruppo VACTERL (vertebre, ano, cuore, trachea, esofago, reni, arti [*limbs*]), alla *sindrome di regressione caudale* (sindrome malformativa che include MAR, agenesie vertebrali lombosacrali, malformazioni del sistema nervoso centrale e del sistema urogenitale), a *malformazioni sacrali* (sacro “a scimitarra”, agenesia parziale o totale del sacro che, associata al teratoma presacrale e/o al meningocele anteriore, configura la sindrome di Currarino ecc.).

## Embriopatogenesi

Nel feto di 5 settimane l'uretra, i dotti di Wolff, i dotti di Müller e l'intestino primitivo sboccano entro una cavità unica definita *cloaca*. Il fisiologico processo di divisione della cloaca in tratto genitourinario e tratto intestinale è determinato dallo sviluppo e dalla migrazione in senso cranio-caudale del setto urorettale, che separa l'intestino primitivo dalle strutture urogenitali. Le MAR originerebbero da un arresto e/o una deviazione del processo di migrazione del setto, con conseguente comparsa di anomali rapporti fra retto, parete pelvica del seno urogenitale e membrana cloacale, posta a livello del piano perineale: tanto più precoce è l'arresto, tanto più grave e “alta” – cioè lontana dalla normale sede anatomica dell'ano – è la malformazione.

Le MAR vengono distinte in *basse* e *alte* in base alla posizione del cul di sacco rettale in relazione alla linea pubococcigea, che si estende dal bordo superiore della sinfisi pubica all'estremità inferiore del coccige e identifica radiologicamente il limite superiore dell'elevatore dell'ano. Si possono quindi presentare in un ampio e continuo spettro che va dalle malformazioni “alte” – in cui il retto si arresta al di sopra della linea pubococcigea (non attraversa, quindi, la fionda muscolare puborettale dell'elevatore dell'ano) e il complesso sfinteriale è gravemente alterato se non del tutto assente (Fig. 80.32) – a quelle

“basse”, in cui il canale rettale può talvolta giungere sino a livello del piano perineale da cui è separato da una sottile membrana, che lascia trasparire il colore nerastro del meconio (un tempo definito ano “membranoso” o “microscopico” di Denis Browne; Fig. 80.33).



**Fig. 80.32.** Malformazione anorettale senza fistola perineale. È ancora apprezzabile la fossetta anale.

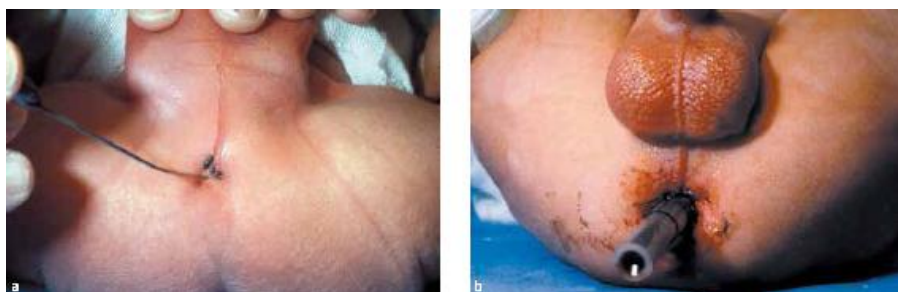


**Fig. 80.33.** Ano membranoso (o “microscopico” secondo Denis Browne). (a) L’orifizio anale è ostruito da una membrana che in alcuni punti è così sottile da lasciar trasparire minuscole gocce di meconio; (b) una volta incisa la membrana, si

evidenzia un ano del tutto normale.

La corretta diagnosi tra le forme alte e basse è essenziale per evitare una terapia impropria, che risulterebbe dannosa soprattutto nei riguardi della continenza.

La classificazione di un così complesso insieme di malformazioni ha da sempre costituito un problema di difficile soluzione, tanto da indurre a convocare una conferenza mondiale (Krackenbeck, 2005) per la formulazione di una classificazione semplificata, oggi adottata come standard di riferimento. Allo scopo di definire una terminologia comune nel campo delle MAR, la conferenza ha codificato non solo i gruppi clinici (Tab. 80.3; Fig. 80.34), ma anche le possibili procedure chirurgiche (Tab. 80.4) e le modalità di valutazione dei risultati a distanza (Tab. 80.5).

| Tab. 80.3. Classificazione internazionale delle malformazioni anorettali. |  |
|---------------------------------------------------------------------------|--|
| Capitolo 1. Principali                                                    |  |
| Fistola perineale (cutanea)                                               |  |
| Fistola/sinuso interale                                                   |  |
| Fistola/sinuso prostatica-bulbare                                         |  |
| Fistola retto-vaginale                                                    |  |
| Fistola vestibolare                                                       |  |
| Stricca                                                                   |  |
| Nessuna fistola                                                           |  |
| Stenosi anale                                                             |  |

Da: Krackenbeck, 2005.

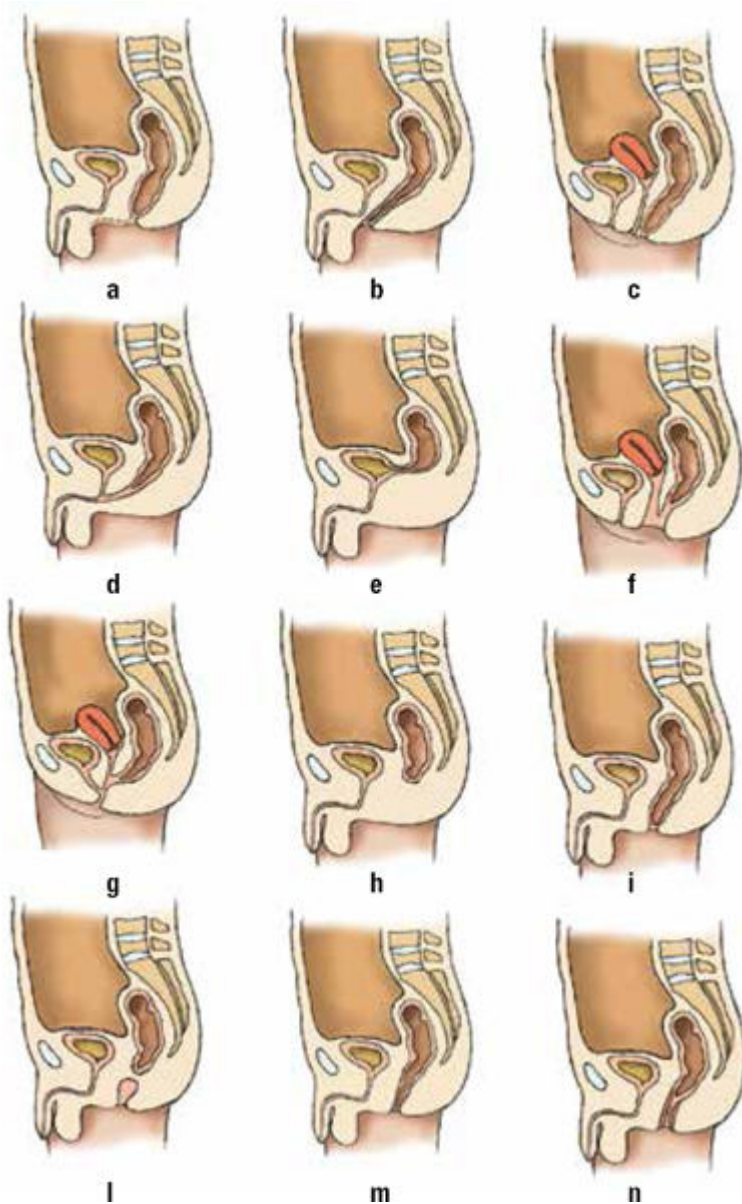


**Fig. 80.34.** Tipi di malformazioni anorettali. (a) Ano coperto; (b) fistola perineale nel maschio; (c) fistola perineale nella femmina; (d) fistola rettouretrale; (e) fistola rettovescicale; (f) fistola vestibolare; (g) cloaca; (h) atresia anorettale senza comunicazioni fistolose; (i) stenosi anale; (l) atresia rettale; (m) stenosi rettale diaframmatica; (n) stenosi rettale cilindrica.

- Interventi per via perineale
- Anorettoplastica sagittale anteriore
- Interventi per via sacroperineale
- Anorettoplastica sagittale posteriore (PSARP)
- Pull-through addomino-sacroperineale
- Pull-through addomino-perineale
- Pull-through assistito per via laparoscopica

Da: Krickenbeck, 2005.

**Tab. 80.5.** Classificazione internazionale dei risultati postoperatori.

**1. Defecazione volontaria Sì/No**

- Sensazione di urgenza, capacità di verbalizzare l'urgenza, capacità di trattenere le feci

**2. Incontinenza fecale Sì/No**

- Grado 1: occasionale (una o due volte alla settimana)
- Grado 2: ogni giorno, non problema sociale
- Grado 3: costante, problema sociale

**3. Costipazione Sì/No**

- Grado 1: risponde alla dieta
- Grado 2: richiede lassativi
- Grado 3: resistente a lassativi e dieta

Da: Krickenbeck, 2005.

## Quadro clinico

Il primo e fondamentale problema di fronte a un neonato affetto da MAR è quello di individuare a quale gruppo clinico principale appartenga la malformazione, così da impostare da subito la più adeguata strategia terapeutica (intervento immediato o differito, eventuale colostomia), prima che la malformazione evolva in occlusione intestinale. A questo scopo è fondamentale un'accurata ispezione del perineo, attraverso cui si potranno rilevare:

- presenza o meno di fistole (perineali, vestibolari): a questo fine si deve però ricordare che l'evacuazione del meconio attraverso la fistola può avvenire anche dopo 16-24 ore dalla nascita. La semplice ispezione consente così di formulare la diagnosi di fistola perineale – un tempo definita “ano ectopico perineale” – nel maschio (Fig. 80.35) o nella femmina (Fig. 80.36), oppure di fistola vestibolare (Fig. 80.37). Nel maschio è talora anche possibile apprezzare una sottile linea nerastra che decorre lungo il rafe perineale portandosi in avanti sino allo scroto o addirittura sino al pene: si tratta di meconio insinuatosi lungo un tramite situato subito al di sotto della cute (“ano coperto”; Fig. 80.38);
- assenza di fistole visibili e perineo appiattito senza evidente solco intergluteo e senza una distinguibile fossetta anale (*flat bottom perineum*), rilievo patognomonico per MAR “alta”;

- nelle femmine, presenza di un singolo orifizio perineale, patognomnico per la diagnosi di cloaca.



**Fig. 80.35.** Fistola perineale nel maschio.



**Fig. 80.36.** Fistola perineale nella femmina ("perineo a canne di fucile").





**Fig. 80.37.** Fistola vestibolare.



**Fig. 80.38.** Fistola cutanea (ano coperto). (a) Il meconio è visibile alla giunzione penoscrotale. Sulla linea mediana è presente una rilevatezza longitudinale cutanea sotto la quale si trova l'ano; (b) lo specillo introdotto attraverso l'orifizio da cui fuoriesce il meconio fa salienza all'esterno nel punto in cui si trova l'ano.

## Diagnosi

La diagnosi prenatale di MAR è del tutto rara. Nel maschio l'eventuale presenza di una fistola fra retto e vie urinarie (vescica, uretra) è confermata dalla presenza di elementi meconiali nelle urine e di aria



in vescica all'esame radiologico diretto.

La radiografia diretta dell'addome, eseguita a 16-24 ore dalla nascita per consentire all'aria deglutita di raggiungere il retto e fungere da contrasto, permette di valutare la distanza tra il retto e il piano cutaneo perineale. Va eseguita in proiezione latero-laterale, con il neonato in posizione prona, bacino sopraelevato e con repere radiopaco posizionato nella fossetta anale ("invertogramma" secondo Wagensteen-Rice).

La RM integra, e spesso ormai del tutto sostituisce, l'invertogramma e consente di confermare la posizione del cul di sacco rettale, di valutare lo sviluppo del complesso muscolare sfinteriale – fondamentale per un giudizio prognostico sulla continenza postoperatoria – e di evidenziare eventuali anomalie associate di sviluppo e posizione del midollo spinale.

L'inquadramento diagnostico deve comprendere gli accertamenti necessari a escludere malformazioni associate (ecocardiografia, ecografia renale, ecografia transfontanellare ecc.).

## Terapia

La terapia da adottare è dettata dal tipo di malformazione.

Nei neonati di ambo i sessi con malformazioni "basse" (fistole perineali/cutanee, ano coperto o membranoso) l'intervento di anoplastica può essere praticato alla nascita, seguito eventualmente da dilatazioni progressive dell'ano ([Fig. 80.33](#)).

Nelle femmine con MAR che presentino una fistola sufficientemente ampia da consentire il passaggio delle feci (fistola vestibolare) non è necessario eseguire una colostomia e l'intervento definitivo va programmato intorno ai 2 mesi di vita.

Delle numerose procedure chirurgiche descritte ([Tab. 80.4](#)), quella che consente di ottenere i migliori risultati è l'anorettoplastica sagittale posteriore per via perineale o PSARP (DeVries-Peña). Particolare cura deve essere posta nel far passare l'intestino all'interno del complesso muscolare sfinteriale dell'elevatore dell'ano, chiave di volta della continenza anale.

In tutti gli altri casi si deve procedere alla colostomia (preferibilmente a stomi separati) subito dopo la nascita, seguita dall'intervento definitivo di PSARP all'età di 2-3 mesi (maschi con fistola rettouretrale o rettovesicale; maschi e femmine con MAR senza fistola), oppure, nelle femmine con cloaca, dall'intervento di ano-retto-vagino-uretroplastica (PSARVUP) all'età di 7-8 mesi.

Nel periodo postoperatorio è necessario procedere a calibrature del neoano con dilatatori di Hégar di calibro progressivamente crescente per 1-2 mesi; la colostomia va chiusa solitamente un mese dopo la PSARP.

## Prognosi

I risultati della terapia vengono valutati in base alla capacità di controllare la defecazione, alla continenza e alla stipsi conseguenti all'intervento ([Tab. 80.4](#)). Nel complesso sono soddisfacenti nelle forme basse e intermedie, ma deludenti in una buona parte delle

forme alte. In queste ultime è possibile ottenere condizioni accettabili per una normale vita di relazione mediante la metodica del biofeedback, una dieta opportuna e lassativi e/o clisteri.

## Stenosi anale

Il canale anale è presente, l'orifizio anale è di calibro nettamente inferiore alla norma e fibrotico.

Il quadro clinico è costituito da costipazione, distensione addominale ed emissione di feci sottili "a pasta dentifricia" (Fig. 80.39).



**Fig. 80.39.** Ano stenotico. Emissione di feci "a pasta dentifricia".

Talvolta la malformazione non viene notata alla nascita e il bambino può giungere all'osservazione del medico con i segni dell'occlusione intestinale per la presenza di voluminose masse fecali accumulate nell'ampolla rettale e nel colon sovrastante.

La terapia consiste in dilatazioni progressive dell'ano; i risultati sono solitamente buoni.

## Atresia/stenosi rettale

Nell'atresia rettale, veramente rara, il canale anale e la porzione bassa del retto sono normali, ma la parte alta è atresica per mancata fusione fra retto e proctodeo.

L'esplorazione rettale è sufficiente per porre la diagnosi.

Altrettanto rara è la stenosi rettale, che può essere *cilindrica*, in cui il restringimento ha un'estensione di 2-3 cm, oppure *diaframmatica*, in cui il retto è interrotto, nella sua parte più bassa, da un diaframma membranoso forato nel centro.

Il quadro clinico è quello dell'occlusione intestinale incompleta, più o meno grave in rapporto al grado della stenosi.

La terapia consiste nell'abbassamento addomino-perineale del retto e dà in genere buoni risultati. Nel caso delle stenosi rettali possono essere risolutive dilatazioni progressive nella forma cilindrica e l'escissione del diaframma nelle forme diaframmatiche. I risultati sono solitamente buoni.

## Lettere suggerite

Adams SD, Stanton MP. Malrotation and intestinal atresias. *Early Hum Dev* 2014;90(12):921-5.

Carlson SJ, Chang MI, Nandivada P et al. Neonatal intestinal physiology and failure. *Semin Pediatr Surg* 2013;22(4):190-4.

Carlyle BE, Borowitz DS, Glick PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg* 2012;47(4):772-81.

Choi WW, McBride CA, Bourke C et al. Long-term review of sutureless ward reduction in neonates with gastroschisis in the neonatal unit. *J Pediatr Surg* 2012;47(8):1516-20.

Conforti A, Morini F, Bagolan P. Difficult esophageal atresia: trick and treat. *Semin Pediatr Surg* 2014;23(5):261-9.

Friedmacher F, Puri P. Classification and diagnostic criteria of variants of Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int* 2013;29(9):855-72.

Gangopadhyay AN, Pandey V. Anorectal malformations. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2015;20(1):10-5.

Holschneider A, Hutson J, Pena A et al. Preliminary report on the International Conference for the development of standards for the treatment of anorectal malformations. *J Pediatr Surg* 2005;40:1521-6.

- Juang D, Snyder CL. Neonatal bowel obstruction. *Surg Clin North Am* 2012;92(3):685-711.
- Langer JC. Hirschsprung disease. *Curr Opin Pediatr* 2013;25(3):368-74.
- Marine MB, Karmazyn B. Imaging of malrotation in the neonate. *Semin Ultrasound CT MR* 2014;35(6):555-70.
- Marseglia L, Manti S, D'Angelo G et al. Gastroesophageal reflux and congenital gastrointestinal malformations. *World J Gastroenterol* 2015;21(28):8508-15.
- Ratnayake K, Kim TY. Evidence-based management of neonatal vomiting in the Emergency department. *Pediatr Emerg Med Pract* 2014;11(11):1-20.
- Smith N. Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Early Hum Dev* 2014;90(12):947-50.
- Vinocur DN, Lee EY, Eisenberg RL. Neonatal intestinal obstruction. *Am J Roentgenol* 2012;198(1):W1-10.
- Wetherill C, Sutcliffe J. Hirschsprung disease and anorectal malformation. *Early Hum Dev* 2014;90(12):927-32.

# Patologie acquisite del tratto alimentare

G. Verga †, G.B. Parigi, A. Raffaele

### Stenosi ipertrofica infantile del piloro

La stenosi ipertrofica infantile del piloro (SIIP) è la più comune affezione di interesse chirurgico della prima infanzia. È caratterizzata da ostruzione ingravescente del piloro secondaria a ipertrofia e iperplasia della parete muscolare.

Il piloro si presenta come una tumefazione di forma ovoidale (“oliva pilorica”), di colore biancastro, di consistenza dura, quasi cartilaginea, della lunghezza di 30-40 mm e del diametro di 15-20 mm, che comprime e occupa il canale pilorico ostacolando il transito.

La mucosa pilorica è congesta, edematosa e ispessita; quella gastrica presenta note più o meno intense di flogosi. L’oliva pilorica si continua in alto con l’antro senza una netta demarcazione, mentre in basso, sul versante duodenale, termina bruscamente protrudendo nel lume del duodeno a guisa di muso di tinca ([Fig. 81.1](#)).

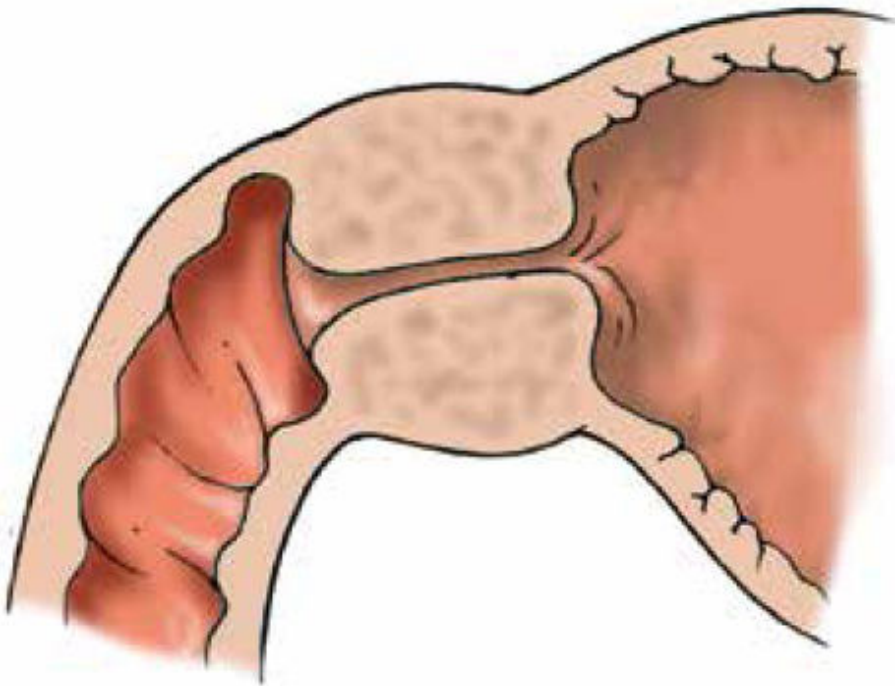


**Fig. 81.1.** Stenosi ipertrofica infantile del piloro: il canale pilorico è notevolmente ridotto di calibro dall'“oliva pilorica”, che protrude nel lume duodenale a guisa di muso di tinca.

L'affezione non è congenita e ha carattere evolutivo. La frequenza è stimata in 1:200-900 neonati (è più elevata nei Paesi anglosassoni), di cui l'80% maschi e il 33% primogeniti; è presente familiarità (è 10 volte più comune nei fratelli di bambini affetti da SIIP – ancor più se gemelli – e 4 volte più comune nei figli di madre già affetta da SIIP).

La patogenesi è ancora sconosciuta. Le ipotesi più accreditate sono:

- *ipertrofia muscolare primitiva* (Hirschsprung);
- *incoordinazione della peristalsi* che determina spasmo muscolare e ipertrofia del muscolo pilorico (Thomson).

Sebbene nessun gene sia stato sinora identificato quale causa della SIIP, alcune sindromi genetiche quali la Smith-Lemli-Opitz, la Cornelia de Lange e altre anomalie cromosomiche sono state associate alla malattia.

È stato segnalato un aumento dell'incidenza di SIIP in neonati trattati con eritromicina per la profilassi della pertosse: il farmaco indurrebbe l'ipertrofia pilorica in quanto agonista della motilina e induttore dell'attività del complesso motorio gastrico. Più recente è la segnalazione di un aumento dell'incidenza di SIIP nei figli di madri che hanno assunto durante la gravidanza gli antidepressivi paroxetina

e fluoxetina, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (5-HT), di cui è noto l'effetto neurotrasmettitore nel controllo della motilità del tratto gastrointestinale.

## Quadro clinico

L'esordio avviene solitamente fra la terza e la sesta settimana di vita; l'insorgenza dopo il terzo mese è eccezionale. Nel prematuro può iniziare anche nei primi giorni di vita.

Il vomito è il sintomo più importante. All'inizio è saltuario, ma ben presto compare dopo ogni pasto e assume carattere a *getto*.

Il materiale vomitato è mucoso, alimentare, di colore bianco, *mai* biliare, "a posa di caffè" se è presente gastrite con conseguente gemizio ematico gastrico. Dopo aver vomitato, il bambino accetta avidamente una nuova poppata; con il passare del tempo la frequenza del vomito diminuisce per lo sfiancamento della parete gastrica.

Ben presto compaiono *disidratazione* ingravescente, stipsi, feci scarse e di colore verdastro ("da fame"), perdita di peso, oliguria, ipoproteinemia, alterazioni idroelettrolitiche (alcalosi metabolica, iperazotemia cloropenica, iponatriemia ecc.).

A volte (1-2% dei casi) è presente ittero con aumento della bilirubina indiretta, che regredisce spontaneamente dopo l'intervento chirurgico. Le condizioni generali del bambino variano a seconda del tempo trascorso dall'inizio della sintomatologia, ma di solito sono soddisfacenti: oggi, infatti, i tempi di ricovero in ospedale sono molto più precoci di quanto non avvenisse in passato, quando era quasi la regola il riscontro di bambini con SIIP gravemente defedati, con peso inferiore a quello della nascita, tessuto sottocutaneo pressoché scomparso e così via. All'ispezione, se il bambino ha lo stomaco pieno, è facile osservare la presenza di vigorose onde peristaltiche che attraversano l'epigastrio da sinistra a destra. La palpazione dell'oliva pilorica, da effettuarsi dove cessa l'onda peristaltica e preferibilmente dopo che il bambino ha vomitato, era un tempo considerata il cardine semeiologico della SIIP; la precoce formulazione del sospetto diagnostico, in bambini fortunatamente non ancora smagriti dalla malattia, ha reso difficile il riscontro palpatorio dell'oliva.

## Diagnosi

L'ecografia è l'indagine di prima scelta: consente di accertare la presenza della malattia mediante il calcolo dell'"indice pilorico", che mette in rapporto volume e diametro dell'oliva pilorica, lunghezza del canale, spessore della tonaca muscolare e peso del bambino (Fig. 81.2). Uno spessore della tonaca muscolare > 3 mm e un canale pilorico di lunghezza > 15 mm sono segni altamente sensibili

e specifici per SIIP.

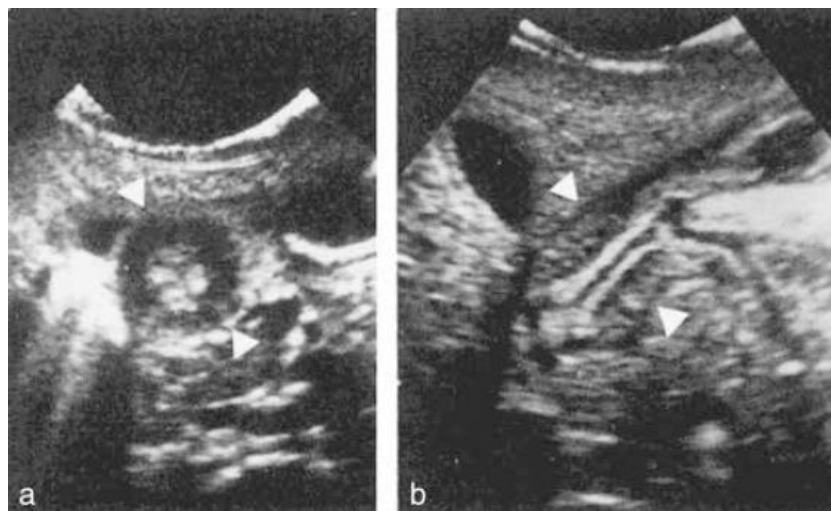


**Fig. 81.2.** Ecografia pilorica: in sezione trasversale (a) è ben visibile la notevole ipertrofia della parete muscolare “oliva pilorica”, con al centro (area chiara) il canale pilorico; in sezione longitudinale (b) è visibile il canale pilorico, stenotico e inglobato nella muscolatura ipertrofica.

Nei rari casi in cui l'ecografia lasci dei dubbi, trova indicazione l'esame radiologico con mezzo di contrasto: la conformazione allungata e ristretta del canale pilorico, con il classico quadro “a coda di topo” o della “doppia parentesi” (Fig. 81.3), e il ristagno del mezzo di contrasto nello stomaco a distanza di oltre 3 ore dall'assunzione confermano la diagnosi.





**Fig. 81.3.** Radiografia con mezzo di contrasto: il canale pilorico appare allungato e ristretto e ostacola il transito del mezzo di contrasto, che ristagna nello stomaco.

Nel corso dell'esame va sempre ricercata la presenza di reflusso gastroesofageo, che frequentemente si associa alla SIIP.

La diagnosi differenziale va posta con alcune delle numerose condizioni che causano il vomito nelle prime settimane di vita (reflusso gastroesofageo, intolleranza al latte, pilorospasmo, malrotazione intestinale, ernia iatale ecc.): in pratica, però, la condizione con la quale possono sorgere problemi diagnostici differenziali è il pilorospasmo.

## Terapia

La terapia è chirurgica e consiste nella piloromiotomia extramucosa (operazione di Ramstedt).

Prima dell'intervento è necessario correggere l'ipoproteinemia e le alterazioni idroelettrolitiche; il posizionamento di un sondino nasogastrico è discusso e forse controproducente.

L'oliva pilorica, lussata all'esterno attraverso una laparotomia sottocostale destra o per via transombelicale, viene incisa longitudinalmente in un'area avascolare: la sezione delle fibre muscolari deve essere completa fino a che la mucosa protrude all'esterno (Fig. 81.4). L'esecuzione dell'intervento per via laparoscopica con strumenti da 2 mm, di utilizzo sempre più frequente, sembra presentare vantaggi rispetto alle metodiche tradizionali.

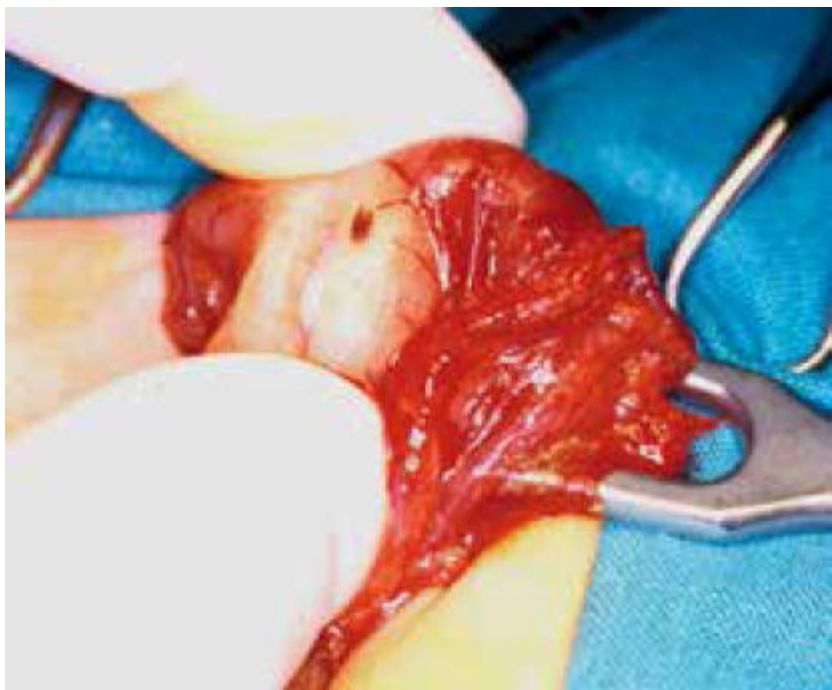


**Fig. 81.4.** Piloniomiopia extra-mucosa secondo Ramstedt. Dopo incisione longitudinale dell'oliva pilorica, le fibre muscolari vengono divaricate sino a far protrudere la mucosa sottostante. Da notare il considerevole spessore dello strato muscolare.

L'alimentazione viene ripresa dopo 6-12 ore in modo graduale e progressivo. Sporadici episodi di vomito sono in genere legati a difficoltà di transito per edema della mucosa pilorica o per manipolazione dello stomaco in corso di intervento. È consigliabile mantenere il bambino in posizione semiseduta per qualche tempo dopo l'intervento (reflusso gastroesofageo). La prognosi è del tutto favorevole e la mortalità perioperatoria praticamente nulla.

## Enterocolite necrotizzante

L'enterocolite necrotizzante (Necrotizing Enterocolitis, NEC) costituisce la più comune causa di addome acuto non ostruttivo nel neonato: è una malattia legata al progresso medico, nel senso che la sua incidenza, poco più che aneddotica sino a 50 anni fa, è aumentata di pari passo all'affinarsi delle tecniche di rianimazione neonatale che hanno consentito la sopravvivenza di prematuri di peso sempre minore.

L'incidenza della NEC è variamente stimata da 0,5 a 5 casi per 1.000 neonati; la malattia colpisce dal 2 al 7% dei prematuri di peso < 1.500 g e sino al 14% di quelli < 1.000 g. La netta predilezione della

malattia per i prematuri è confermata dal fatto che solo nel 10% circa dei casi la NEC colpisce neonati a termine. L'età gestazionale media dei bambini con NEC è di circa 31 settimane e il peso medio alla nascita è di 1.500 g.

## **Anatomia patologica**

In una significativa percentuale di casi la NEC colpisce l'ileo terminale e il colon; tuttavia può interessare uno o più segmenti di qualunque parte del tratto digestivo, dall'esofago al retto. Può colpire un solo tratto intestinale (30% dei casi), essere multifocale (55%) o addirittura coinvolgere l'intero intestino (15%). Il tratto colpito si presenta dilatato, edematoso, friabile e in preda a fenomeni di insufficienza vascolare di vario grado, fino alla necrosi. La superficie dell'intestino presenta qua e là aree di essudato fibrinoso e quadri di *pneumatosi intestinale*; talora, per la completa distruzione delle tonache mucosa e muscolare, la parete del tenue appare costituita dalla sola sierosa. Nelle fasi più avanzate della malattia la perforazione è la regola.

## **Eziopatogenesi**

Sino a qualche tempo fa la malattia era considerata lo stadio finale di una serie di fenomeni ipossici, ipotermici e ipovolemici di varia origine, per lo più legati a episodi di stress neonatale tipici della prematurità (procedure rianimatorie, inserzione di catetere ombelicale, exsanguinotrasfusione ecc.), ai quali faceva seguito uno stato di ischemia intestinale per sottrazione di sangue dal distretto splancnico a favore di altri distretti (il cosiddetto “riflesso d'immersione” o “dei pescatori di perle”). Dall'ischemia intestinale sarebbero derivate lesioni della barriera mucosa, passaggio dal lume alla parete intestinale di batteri nocivi quali *Clostridium*, *Bacteroides*, *Enterobacteriaceae* (*traslocazione batterica*), ulcerazione con sviluppo di gas intramurale (*pneumatosi intestinale*), necrosi, perforazione, peritonite e morte.

Questo modello eziopatogenetico lineare “a cascata” non rendeva però ragione di alcuni dati clinici tipici della NEC: mai comparsa “in utero” (come invece altre patologie su base ischemica), di esordio clinico tanto più tardivo quanto più grave è la prematurità (e quindi difficilmente correlabile alle manovre rianimatorie perinatali), talvolta presente con piccole “epidemie” nello stesso reparto di Terapia Intensiva (il che lascerebbe quindi ipotizzare una comune causa infettiva), meno frequente nei neonati allattati al seno (il che fa presumere l'esistenza di fattori protettivi nel latte materno). Questi dati hanno portato a sostituire il semplice modello lineare con uno più complesso, “circolare”, in cui diversi fattori interagiscono nel

determinare lo sviluppo della NEC: in estrema sintesi, si tratterebbe di uno squilibrio nei meccanismi regolatori dell'omeostasi neonatale, con conseguente rilascio di citochine infiammatorie (interleuchine) e di altri mediatori dell'infiammazione (TNF- $\alpha$ , iNOS, PAF, TLR-4 ecc.) che scatenerebbero fenomeni di apoptosi a carico della barriera mucosa intestinale e degli enterociti; a ciò farebbe seguito la necrosi parietale, aggravata dalla presenza di ceppi patogeni particolarmente aggressivi e resistenti agli antibiotici e in assenza dei fattori protettivi contenuti nel latte materno (probiotici e fattori antinfiammatori, quali EGF, PAF acetilidrolasi, IL-10).

## Quadro clinico

La malattia esordisce improvvisamente nelle primissime settimane di vita e paradossalmente è tanto più precoce quanto meno grave è la prematurità. Fra i fattori favorenti lo sviluppo della NEC vi sono esposizione prenatale a glucocorticoidi, eclampsia materna, stress fetale, Apgar < 5 a 5 minuti, ipotermia perinatale, necessità di supporto ventilatorio, esposizione ai glucocorticoidi e all'indometacina nella prima settimana di vita.

I primi sintomi sono costituiti da letargia e rifiuto della poppata, a cui fanno seguito vomito biliare, distensione addominale e comparsa di sangue occulto nelle feci (*NEC sospetta – stadio I di Bell modif.*); più tardi compaiono distensione ed edema della parete addominale, bradicardia e bradipnea, ipotensione, acidosi metabolica e shock (*NEC certa – stadio II*) e, nei casi non adeguatamente trattati, collasso cardiovascolare, coagulazione intravascolare disseminata (CID), rettorragia massiva, perforazione intestinale con pneumoperitoneo (*NEC avanzata – stadio III*).

## Diagnosi

Gli esami di laboratorio evidenziano piastrinopenia, anemia, leucopenia (in caso di sepsi da Gram-), acidosi metabolica, innalzamento della PCR e della calprotectina fecale. La diagnosi viene confermata sulla base di radiografie dirette dell'addome in ortostatismo, ripetute a distanza di 6-8 ore così da controllare l'evoluzione della malattia. ([Fig. 81.5](#); [Tab. 81.1](#)).



**Fig. 81.5.** Radiografia diretta dell'addome in prematuro con enterocolite necrotizzante. Le anse intestinali sono fisse e dilatate, con pareti inspessite e con diffusa pneumatosi. La freccia indica la presenza di aria nel circolo portale intraepatico.

**Tab. 81.1.** Aspetti radiologici dell'enterocolite necrotizzante.

- Distensione intestinale ingravescente
- Ansa dilatata persistente
- Pneumatosi intestinale
- Gas nella vena porta

## Terapia

La prevenzione della NEC si basa sull'allattamento con latte materno e sulla somministrazione di probiotici.

Nelle forme non complicate il trattamento medico intensivo (digiuno assoluto, aspirazione nasogastrica, nutrizione parenterale totale, supporto ventilatorio, antibiotici), instaurato precocemente, anche se la diagnosi è solo presuntiva, consente la guarigione nella maggior parte dei casi.

L'evoluzione della malattia va tenuta costantemente sotto controllo mediante ripetuti radiogrammi dell'addome ed esami di laboratorio (in particolare, piastrine ed equilibrio acido-base).

Nei casi immediatamente complicati (shock, CID, acidosi, perforazione) e in quelli in cui, malgrado il trattamento, la situazione tende a peggiorare è necessario intervenire chirurgicamente (Fig. 81.6).



**Fig. 81.6.** Laparatomia esplorativa in neonato affetto da enterocolite necrotizzante. Le anse intestinali sono dilatate, agglutinate e presentano segni di sofferenza vascolare; evidente al centro un'ansa con area di pneumatosi.

Il tipo di intervento varia a seconda delle condizioni generali del bambino e di quelle dell'intestino. Se queste sono buone e la lesione è chiaramente delimitata, la terapia ideale è costituita dalla resezione del tratto di intestino colpito, seguita da anastomosi primaria (Fig. 81.7).

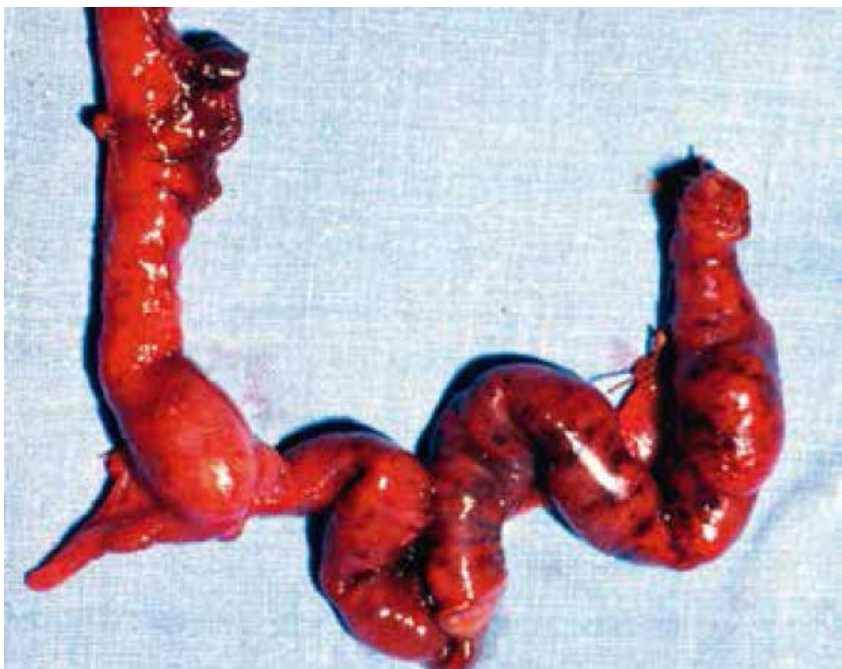


**Fig. 81.7.** Estesa resezione intestinale (ileo terminale, valvola ileocecale, cieco con appendice, colon ascendente e metà prossimale del trasverso) in neonato affetto da enterocolite necrotizzante. Le anse resecate sono in preda a diffusi fenomeni di necrosi ischemica, quasi senza soluzione di continuità nell'ileo, segmentari nel colon.

Negli altri casi, invece, è consigliabile procedere alla resezione dei segmenti francamente necrotici seguita da enterostomia a canne di fucile dei monconi intestinali, riposizionando in addome le anse a vitalità dubbia nella speranza che si verifichi un'adeguata rivascolarizzazione, peraltro abbastanza comune. A questo scopo è utile procedere dopo 24-48 ore a un secondo intervento esplorativo.

Nel caso, infine, di gravissimi prematuri (Extremely Low Birth Weight, ELBW – di peso < 1000 g) in condizioni particolarmente critiche, è consigliabile limitare l'intervento al semplice drenaggio peritoneale praticato in anestesia locale.

Questa soluzione, un tempo considerata meramente palliativa, è stata alcuni anni fa riproposta come intervento di prima scelta, di efficacia pari e di invasività nettamente inferiore alla laparotomia esplorativa. Ripetute metanalisi dei risultati comparati fra le due possibili tecniche non hanno però ancora consentito di stabilire con certezza quale sia la tecnica più efficace.

## Prognosi

La mortalità è nel complesso ancora superiore al 30%, ma varia significativamente in base allo stadio della malattia e al grado di prematurità: nei neonati trattati prima che compaia la peritonite e con lesione singola è intorno al 10%, in quelli affetti da lesioni multifocali sale al 40% e in quelli con NEC panintestinale supera il 50% dei casi, particolarmente nel caso di prematuri ELBW.



Fra le complicanze tardive va citata la stenosi (10-25% dei casi), più comune a carico del colon rispetto al tenue.

## Invaginazione intestinale

L'invaginazione intestinale (II) consiste nella penetrazione di un segmento di intestino (invaginato) in quello immediatamente a valle (invaginante) e può verificarsi in qualunque tratto dell'intestino mesenteriale (Fig. 81.8). L'invaginato può progredire fino ad arrivare al retto e fuoriuscire persino dall'ano; via via che l'invaginato avanza, trascina con sé il mesentere i cui vasi vengono pertanto stirati e compressi a livello del colletto di invaginazione con conseguente ostacolo al ritorno venoso: a livello dell'invaginato si ha pertanto stasi, rottura dei capillari, iperproduzione di muco ematico (“gelatina di lampone”) e infarcimento emorragico a cui fanno seguito gangrena della parete intestinale, perforazione e conseguente peritonite.

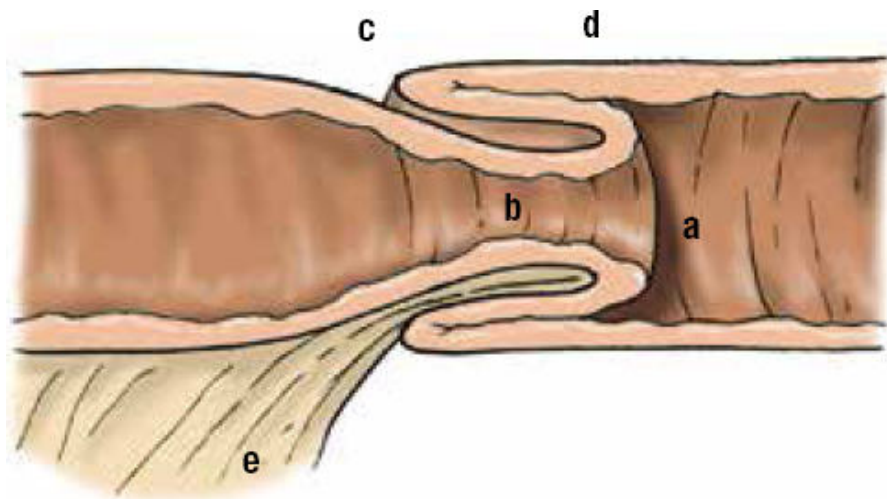


**Fig. 81.8.** (a) Testa dell'invaginato; (b) invaginato; (c) colletto; (d) invaginante; (e) mesentere.

Tale patologia può essere *idiopatica* o *sintomatica*.

■ **Invaginazione intestinale idiopatica:** la II idiopatica è pressoché esclusiva dell'infanzia ed è praticamente appannaggio dei primi 2 anni di vita (picco di incidenza fra il sesto e l'ottavo mese); è più frequente nei maschi (2:1). È stata avanzata l'ipotesi che possa essere conseguente ad alterazioni e dissinergie della motilità intestinale correlate allo svezzamento, oppure a infezioni respiratorie e/o gastroenteriche dovute ad agenti virali (adenovirus, rotavirus,



enterovirus, herpes virus, citomegalovirus, EBV) o batterici (*Yersinia enterocolitica*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Campylobacter*). Talora può insorgere nei giorni immediatamente successivi a interventi sull'addome, forse a causa di un'incoordinata ripresa della peristalsi.

La forma di più comune riscontro è quella *ileocecale*, seguita a distanza dalla *ileocolica*. Differiscono fra loro in quanto, nel progredire dell'invaginazione, nella prima la testa dell'invaginato è sempre costituita dalla valvola ileocecale, mentre nella seconda la valvola ileocecale resta fissa e la testa varia continuamente (Fig. 81.9). Le forme miste (ileo-cieco-coliche) sono abbastanza comuni.

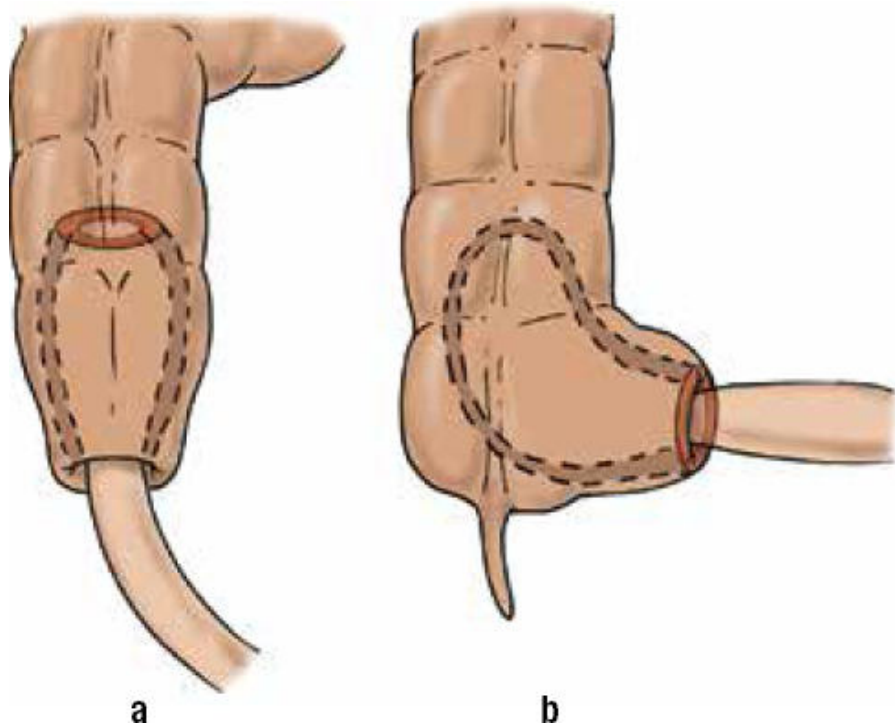


Fig. 81.9. (a) Invaginazione ileocecale; (b) invaginazione ileocolica.

■ **Invaginazione intestinale sintomatica:** la II sintomatica non è comune, non è esclusiva dell'età infantile e colpisce per lo più il bambino in età scolare; non ha predilezione di sede (può essere digiunodigiunale, ileoileale, ileocecale, ileocolica, colocolica). È secondaria alla presenza nel lume intestinale di una struttura (iperplasia delle placche di Peyer, diverticolo di Meckel, polipo, cisti da duplicazione, nodulo pancreatico ectopico, linfoma, angioma, ematoma intramurale, parassitosi intestinali ecc.) che, agendo da corpo estraneo, stimola la peristalsi e viene quindi spinta in avanti

trascinando con sé la parete intestinale.

## Quadro clinico

La II, in particolare quella idiopatica, colpisce solitamente bambini che hanno sempre goduto di buona salute, di solito allattati al seno. L'esordio della malattia è acuto: il bambino comincia improvvisamente a piangere, ha il volto contratto, le gambe flesse sull'addome, chiaramente in preda a *dolore*.

Nell'arco di alcuni minuti il quadro clinico si attenua, il bambino si assopisce o riprende a giocare e tutto ritorna apparentemente nella norma.

Dopo poco tempo la sintomatologia ricompare, insorge *vomito*, prima alimentare poi biliare; l'alvo è spesso chiuso alle feci e ai gas.

Il ripetersi e l'alternarsi a intervalli variabili di questi episodi, e soprattutto la comparsa nei pannolini di sangue puro o, più frequentemente, di materiale muco-ematico simile a *gelatina di lampone*, allarma i genitori e li induce a ricorrere al medico. Se la diagnosi non viene posta tempestivamente si assiste a un rapido deterioramento delle condizioni generali (disidratazione, ipotermia, shock) e il bambino può venire a morte nel giro di pochi giorni.

*Obiettivamente* le condizioni generali variano a seconda del tempo trascorso dall'inizio della sintomatologia: a volte sono buone, altre volte invece scadenti. L'addome, da esaminare negli intervalli liberi da dolore, è per lo più trattabile, a meno che non sia presente peritonite.

Un'accurata palpazione consente di apprezzare il "budino di invaginazione" (dal francese *boudin*, specie di sanguinaccio) sotto forma di una massa grossolanamente fusiforme costituita da invaginato più invaginato. La sua sede varia a seconda del livello raggiunto dalla testa dell'invaginato: a mano a mano però che questo progredisce, il budino si avvicina sempre di più all'ombelico, per effetto della trazione esercitata dal mesentere.

Esso pertanto va ricercato in fossa iliaca destra, alla flessura epatica, subito al di sopra, a sinistra e al di sotto dell'ombelico; talora, infine, l'invaginato può addirittura fuoriuscire dall'ano simulando il prolasso rettale (Fig. 81.10).



**Fig. 81.10.** Protrusione dall'ano di invaginato che simula il prolasso rettale.

L'esplorazione rettale spesso evidenzia la presenza di sangue misto a muco. Nei casi in cui non si abbia comparsa di sangue nei pannolini, l'esplorazione rettale dia esito negativo, ma persista comunque il sospetto di invaginazione, è bene procedere a un cauto lavaggio del retto e del colon con soluzione fisiologica tiepida; la presenza di sangue nel liquido refluo confermerà l'invaginazione. Nei casi, infine, in cui l'II è progredita sino al retto, l'esplorazione rettale può consentire di apprezzare la testa dell'invaginato, simile al “muso di tinca” dell'utero.

## Diagnosi

La diagnosi, nei casi in cui il quadro clinico non sia di per sé dirimente, deve essere confermata dall'imaging.

L'ecografia è l'indagine di prima scelta ([Fig. 81.11](#)) e presenta come reperto tipico l'invaginato preso in sezione (immagine “a bersaglio” o “a ciambella”); in alternativa si può ricorrere al clisma con aria o con contrasto idrosolubile ([Fig. 81.12](#)). La colonna ascendente del mezzo di contrasto si arresta improvvisamente con aspetto creativamente definito “a chele di aragosta” o “a molle da letto” o “a coccarda”, dovuto allo spandimento del mezzo di contrasto intorno alla testa dell'invaginato. L'indagine assume un valore insieme diagnostico e terapeutico (vedi oltre), ma prevede l'uso di radiazioni, non consente la diagnosi nel caso di invaginazione del tenue e può risultare pericolosa, per esempio nei casi in cui si sospetti un'invaginazione a distanza di pochi giorni da un intervento di resezione del colon.



**Fig. 81.11.** Ecografia addominale in un caso di invaginazione del tenue. È evidente l'immagine "a bersaglio" costituita da invaginato più invaginate ripresi in sezione trasversale.



**Fig. 81.12.** Clisma opaco: l'arresto della colonna baritata conferma la presenza di un'invaginazione intestinale a livello del colon ascendente.

## Terapia

La terapia può essere incruenta oppure chirurgica.

La **terapia incruenta** può essere tentata solo se:

- le condizioni generali sono buone;
- la sintomatologia data da meno di 24 ore;
- non sono evidenti segni di peritonite.

Consiste nella riduzione dell'invaginazione per mezzo di:

- pressione pneumatica mediante insufflazione di aria (che contrasta le anse intestinali a valle dell'invaginato) sotto controllo ecografico o fluoroscopico. La metodica è considerata attualmente di prima scelta (descritto sino al 90% di successo), anche perché non espone la cavità peritoneale a contaminazione con bario in caso di perforazione;
- pressione idrostatica mediante clisma opaco sotto controllo fluoroscopico o clisma di soluzione fisiologica tiepida sotto controllo ecografico. La metodica

presenta tassi di successo inferiori alla precedente (intorno al 70%) e di recidiva superiori (intorno al 10%).

Queste procedure sono affidabili purché:

- non ci si lasci ingannare dalla loro apparente semplicità, eccedendo nelle indicazioni o trascurando di adottare scrupolosamente tutte le precauzioni del caso;
- si inizi solo dopo aver rianimato e riequilibrato il bambino;
- il mezzo di contrasto prescelto (bario, soluzione fisiologica o aria) venga comunque introdotto a bassa pressione;
- non si insista se il mezzo di contrasto non mostra segni di progressione;
- si consideri ridotta l'invaginazione solo dopo aver accertato che il mezzo di contrasto refluisce sicuramente nell'ileo.

Trascurare anche una sola di queste raccomandazioni può comportare conseguenze gravissime se non letali per il paziente (Fig. 81.13).

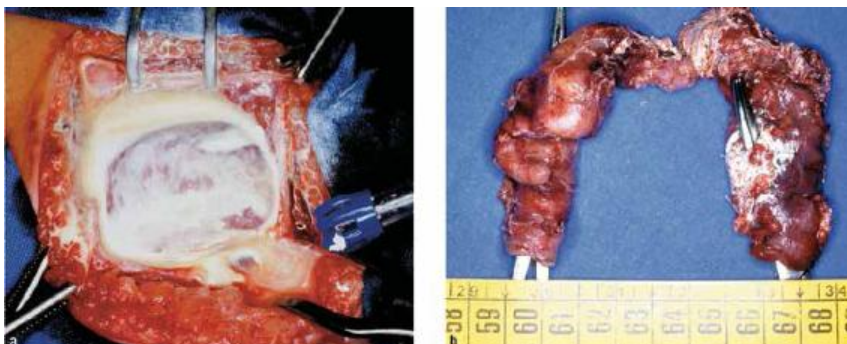


**Fig. 81.13.** Lattante di 8 mesi sottoposto in altra sede a clisma opaco per sospetta invaginazione intestinale 5 giorni dopo l'esordio dei sintomi e in condizioni generali compromesse. (a) Spandimento massivo di bario in cavo peritoneale da perforazioni multiple del colon conseguenti al clisma; (b) resezione ileocolica includente l'appendice (sono evidenziate due perforazioni). Il bambino è guarito dopo 3 settimane di nutrizione parenterale totale.

La **terapia chirurgica** è indicata in caso di insuccesso o di controindicazioni al trattamento incruento e consiste nella disinvaginazione (riduzione dell'invaginazione mediante "spremitura" della testa dell'invaginato – da evitare la trazione dell'invaginato). La manovra è eseguibile anche per via laparoscopica sebbene con un alto tasso di conversione (circa il 30%). Quando la disinvaginazione non sia possibile, oppure l'intestino mostri segni irreversibili di insufficienza vascolare, è necessario resecare il segmento interessato (Fig. 81.14).

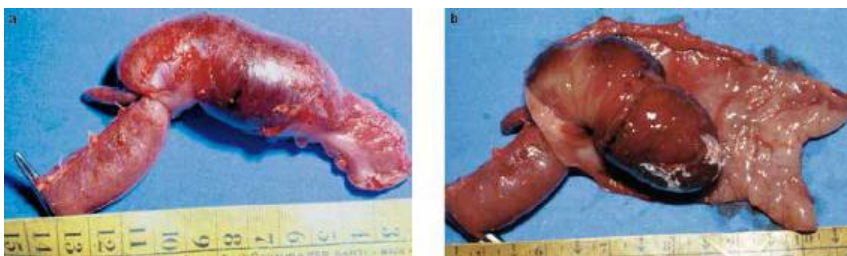


**Fig. 81.14.** Invaginazione ileo-cieco-colica irriducibile. (a) Pezzo operatorio: è visibile a sinistra l'ileo invaginato nel colon ascendente. All'angolo fra ileo e colon è l'appendice; (b) lo stesso dopo apertura dell'invaginate: è visibile l'invaginato in preda a fenomeni di sofferenza vascolare e che all'apice mostra residui di bario del pregresso clisma opaco.

La mortalità conseguente al trattamento chirurgico è praticamente nulla nei casi non complicati e non sottoposti a resezione.

In caso di *II sintomatica* la terapia è necessariamente solo chirurgica e consiste nella disinvaginazione, associata naturalmente alla rimozione della causa scatenante.

## Lettere suggerite

- Apelt N, Featherstone N, Giuliani S. Laparoscopic treatment of intussusceptions in children: a systematic review. *J Pediatr Surg* 2013;48(8):1789-93.
- Bekdash B, Marven SS, Sprigg A. Reduction of intussusception: defining a better index of successful non-operative treatment. *Pediatr Radiol* 2013;43(6):649-56.
- Bekdash B, Marven SS, Sprigg A. Reduction of intussusception: defining a better index of successful non-operative treatment. *Pediatr Radiol* 2013;43(6):649-56.
- Carlisle EM, Morowitz MJ. The intestinal microbiome and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* 2013;25(3):382-7.
- Coggins SA, Wynn JL, Weitkamp JH. Infectious causes of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2015;42(1):133-54.
- Georgoula C, Gardiner M. Pyloric stenosis a 100 years after Ramstedt. *Arch Dis Child* 2012;97(8):741-5.
- Grishin A, Bowling J, Bell B et al. Roles of nitric oxide and intestinal microbiota in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2016 Jan;51(1):13-7.
- Kim JH. Necrotizing enterocolitis: the road to zero. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19(1):39-44.
- Iqbal CW, Rivard DC, Mortellaro VE et al. Evaluation of ultrasonographic parameters in the diagnosis of pyloric stenosis relative to patient age and size. *J Pediatr Surg* 2012;47(8):1542-7.
- Jiang J, Jiang B, Parashar U et al. Childhood intussusception: a literature review. *PLoS One* 8(7): e68482. doi:10.1371/journal.pone.0068482
- Markel TA, Engelstad H, Poindexter BB. Predicting disease severity of necrotizing enterocolitis: how to identify infants for future novel therapies. *J Clin Neonatol* 2014;3(1):1-9.
- Neu J. Preterm infant nutrition, gut bacteria, and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18(3):285-8.
- Pandya S, Heiss K. Pyloric stenosis in pediatric surgery: an evidence-based review. *Surg Clin North Am* 2012; 92(3):527-39.
- Papillon S, Castle SL, Gayer CP, Ford HR. Necrotizing enterocolitis: contemporary management and outcomes. *Adv Pediatr* 2013;60(1):263-79.
- Sklar CM, Chan E, Nasr A. Laparoscopic versus open reduction of intussusception in children: a retrospective review and meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014;24(7):518-22.

# Anomalie delle vie biliari

G.B. Parigi, A. Raffaele

### Atresia

L'atresia delle vie biliari (AVB) è una colangiopatia infiammatoria del neonato caratterizzata dall'obliterazione di parte o di tutte le vie biliari intra- e/o extraepatiche, cui conseguono ittero, cirrosi biliare progressiva, ipertensione portale, insufficienza epatica; se non adeguatamente trattata o se refrattaria alle terapie, porta a morte entro i 2 anni di vita. È una patologia relativamente rara nei Paesi occidentali (1:17.000-19.000), molto più comune in Asia (1:5.000); è lievemente prevalente nel sesso femminile (M:F = 1:1,25).

La malattia è classificata in base al livello dell'ostruzione biliare: nelle atresie di tipo I (5% del totale) le vie biliari sono pervie sino al coledoco, atresico, e spesso si associa una componente cistica prossimale; in quelle di tipo II (2%) le vie biliari sono pervie sino al dotto epatico comune; in quelle di tipo III (> 90%) le vie biliari extraepatiche sono completamente ostruite sino alla *porta hepatis*, o anche entro lo stesso parenchima epatico. I primi due tipi rappresentano le atresie un tempo definite "correggibili", il terzo tipo quelle "non correggibili" (Fig. 82.1).



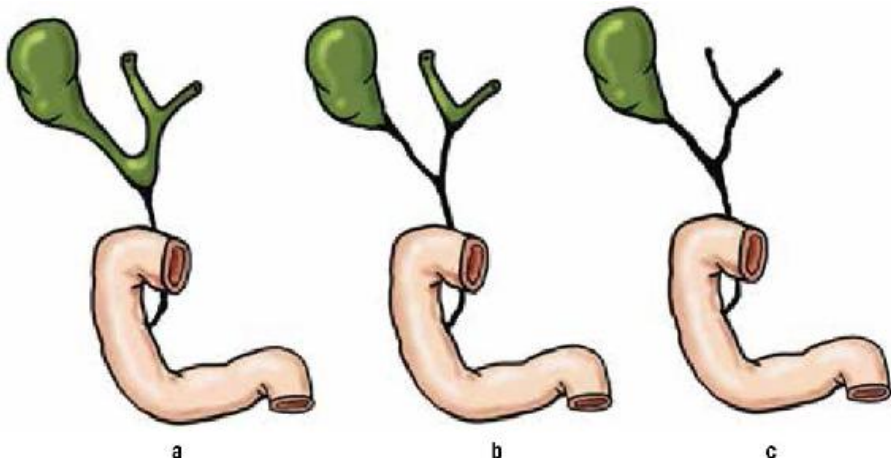


**Fig. 82.1.** Tipi di atresia delle vie biliari. (a) Tipo I: atresia del coledoco, con pervietà dei dotti epatici a monte; (b) tipo II: atresia del dotto epatico comune, con eventuale pervietà del coledoco e della colecisti; (c) tipo III: atresia dei dotti epatici destro e sinistro con eventuale pervietà del coledoco e della colecisti.

In oltre il 20% dei casi l'atresia delle vie biliari si associa ad altre malformazioni, come la sindrome AVB-malformazione splenica (polisplenia, *situs viscerum inversus*, agenesia della vena cava inferiore, vena porta preduodenale ecc.).

## Patogenesi

Nel caso dell'atresia delle vie biliari la definizione di "atresia" è impropria, in quanto la malattia non presenta i caratteri di una malformazione congenita, ma piuttosto quelli di una patologia acquisita di tipo infiammatorio, dall'eziologia ancora sostanzialmente ignota. La causa è presumibilmente multifattoriale e implica una predisposizione genetica, difetti nell'embriogenesi, un'anomala circolazione fetale o prenatale, un'alterazione dei meccanismi immunitari (mancato controllo delle citochine mediatrici della risposta infiammatoria), una componente infettiva probabilmente virale (chiamati in causa citomegalovirus, reovirus, rotavirus, papillomavirus umano, herpes virus, EBV) e forse anche tossica (tossine ambientali?), con un processo che inizia in epoca perinatale e il cui esito comune è una colangiopatia obliterativa intra- e/o extraepatica.

## Quadro clinico

La malattia si presenta tipicamente poco dopo la nascita con *ittero persistente*: la bilirubinemia aumenta progressivamente e può raggiungere valori elevati (15-20 mg/dL e più). Il *prurito* è incostante

e tardivo, le *urine* sono scure, le *feci* acoliche, fegato e milza sono aumentati di volume e hanno consistenza dura. Nella fase avanzata della malattia compaiono ipertensione portale, ascite e varici esofagee, fonte di ematemesi potenzialmente letali. Il mancato passaggio di bile nell'intestino non consente l'assorbimento dei grassi e quindi anche delle vitamine liposolubili (possibilità di comparsa di turbe trofiche della mucosa, rachitismo, neuromiopia atassica, sindrome emorragica).

## Diagnosi

Una diagnosi precoce è essenziale ai fini prognostici: ogni neonato a termine che sia ancora itterico dopo i 14 giorni di vita (21 giorni nel caso dei pretermine) deve essere sottoposto a indagini per una possibile malattia epatica. La *diagnosi differenziale* va posta con tutte le cause di ittero neonatale (Tab. 82.1).

**Tab. 82.1.** Alcune cause di ittero patologico neonatale.

### Chirurgiche

- Atresia delle vie biliari
- Cisti del coledoco
- Perforazione idiopatica dei dotti biliari extraepatici, sindrome della bile spessa

### Mediche

- Infettive: epatite neonatale, colecistite, pancreatite, sepsi batterica, sifilide, toxoplasmosi, listeriosi, citomegalovirus ecc.
- Metaboliche: galattosemia, fruttosemia, deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina, intossicazioni da farmaci ecc.
- Ematologiche: eritroblastosi fetale, malattia emolitica autoimmune, ittero familiare non emolitico, emorragie interne ecc.

Dati di laboratorio caratteristici dell'atresia delle vie biliari sono un innalzamento della bilirubina diretta, della fosfatasi alcalina, della  $\gamma$ -GT e delle transaminasi. L'ipoproteinemia e le alterazioni dei fattori della coagulazione compaiono più tardivamente, quando già il fegato inizia a presentare segni di cirrosi biliare.

In presenza di atresia delle vie biliari l'ecografia fornisce alcuni reperti caratteristici: area iperecogena a livello dell'ilo epatico, espressione dell'addensamento fibroso che sostituisce i dotti (*triangular cord*); difficoltà o impossibilità a visualizzare la colecisti; fegato aumentato di volume, iperecogeno e disomogeneo.

Altre indagini, quali la TC, la RM o la scintigrafia epatica con  $^{99m}\text{Tc}$ -HIDA o acido N-tert-butyliminodiacetico (TEBIDA), forniscono immagini non sempre patognomoniche per atresia delle vie biliari e sovrapponibili a quelle di altre patologie caratterizzate da colestasi, come la sindrome di Alagille; la certezza diagnostica richiede quindi l'esecuzione precoce di un'agobiopsia epatica percutanea o tramite

laparotomia “a minima”.

La colangio-pancreatografia endoscopica retrograda (Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography, ERCP) per visualizzare le vie biliari distali può fornire elementi utili alla diagnosi, ma è tecnicamente molto difficile nel lattante di 2-3 mesi; in caso di persistente dubbio diagnostico si deve quindi procedere alla colangiografia operatoria (Fig. 82.2), eseguibile anche per via laparoscopica, che costituisce il *gold standard* diagnostico. Se le vie biliari risultano pervie, la diagnosi di atresia delle vie biliari può essere esclusa; in caso contrario si procede immediatamente all'intervento derivativo.

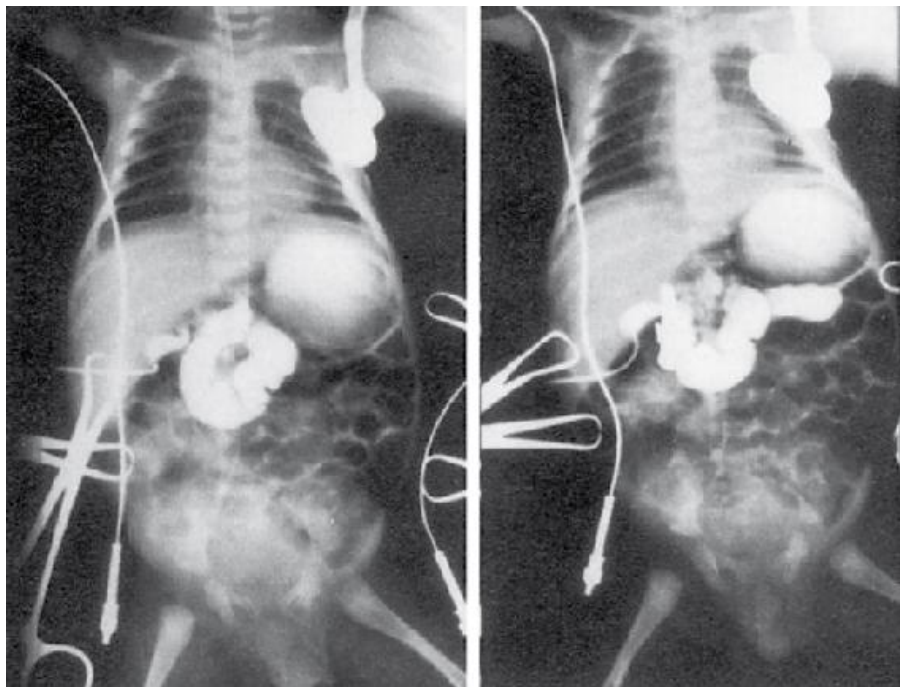


**Fig. 82.2.** Colangiografia intraoperatoria attraverso la colecisti che mostra il libero deflusso del mezzo di contrasto nelle vie biliari distali verso il duodeno e la mancata opacizzazione delle vie biliari prossimali.

## Terapia

Le possibilità di successo dell'intervento di derivazione biliare sono tanto maggiori quanto più precocemente questo viene praticato, prima cioè che il processo sclerotico obliterante duttare divenga totale e irreversibile (possibilmente entro i primi 2 mesi di vita, anche se studi finalizzati a definire un chiaro limite cronologico – 60 o 90 giorni – non hanno fornito risultati univoci).

In caso di atresia delle vie biliari di tipo I e II, l'intervento consiste nell'anastomosi fra dotto epatico comune e intestino: la derivazione viene confezionata su ansa digiunale a “Y” secondo Roux per ridurre la possibilità di colangite.

Se invece l'atresia è di tipo III, si procede al drenaggio dei dotti biliari residui mediante porto-enterostomia secondo Kasai.

L'intervento consiste nella confezione di un'ansa digiunale a "Y" secondo Roux, la cui estremità libera viene anastomizzata all'ilo epatico, opportunamente preparato mediante rimozione dei residui fibrosi dei dotti epatici alla loro emergenza dall'ilo. La complicità più comune dell'intervento è la colangite per stasi biliare intraepatica e/o contaminazione ascendente, prevenibile mediante:

- confezionamento di una valvola antireflusso per intussuscezione secondo Tanaka al piede dell'ansa defunzionizzata;
- prolungata profilassi antibiotica (> 1 anno) con sulfametossazolo/trimetoprim o neomicina;
- somministrazione di acido ursodesossicolico e steroidi (di utilità ancora controversa);
- adeguata nutrizione enterale o parenterale.

Dopo l'intervento di porto-enterostomia si possono verificare schematicamente tre situazioni:

- comparsa di bile in quantità soddisfacente e tale da determinare la remissione dell'ittero (circa il 60% dei casi). In quasi un terzo di questi bambini il flusso si mantiene costante e tale da portare a una guarigione apparentemente definitiva;
- in oltre i due terzi dei pazienti in cui l'intervento aveva inizialmente determinato la remissione dell'ittero, la malattia continua a evolvere, sino a determinare insufficienza epatica e porre indicazione al trapianto di fegato. Anche in questi casi la porto-enterostomia consente comunque all'80% dei bambini di sopravvivere per oltre 10 anni con il fegato nativo e una buona qualità di vita;
- mancata comparsa di bile (circa il 40% dei casi); data la più o meno rapida progressione della malattia, questi pazienti vanno posti immediatamente in lista per trapianto di fegato e operati tra i 6 mesi e i 2 anni di età.

In oltre l'80% dei casi di atresia delle vie biliari, quindi, la terapia definitiva è costituita dal trapianto di fegato. I problemi a esso intrinseci (scarsità di organi, difficoltà tecnica nel neonato, rigetto) ne hanno tuttavia sinora sconsigliato l'indicazione come intervento di prima scelta: allo stato attuale, infatti, si preferisce ricorrere comunque in prima istanza alla porto-enterostomia, sia perché è talvolta sufficiente da sola a consentire la guarigione, sia perché è comunque in grado di prolungare la sopravvivenza sino a quando non si renda disponibile un organo compatibile per il trapianto, facendo eventualmente ricorso alla tecnica della donazione di segmenti epatici da vivente, dello *"split liver"* (due riceventi per un solo fegato), oppure del trapianto da donatore ABO incompatibile (apparentemente non gravato da una maggiore incidenza di rigetto).

## Prognosi

La prognosi dei bambini affetti da atresia delle vie biliari è significativamente migliorata negli ultimi anni in seguito alla centralizzazione dei casi in centri specialistici in grado di far fronte a tutti i complessi problemi legati al trapianto epatico e alla terapia delle complicanze (colangiti recidivanti, turbe nutrizionali, ematemesi da varici esofagee ecc.).

Nelle atresie di tipo I e II la prognosi a distanza è favorevole in circa il 90% dei casi. Nei pazienti con atresia delle vie biliari di tipo III sottoposti a trapianto di fegato la sopravvivenza dell'organo

trapiantato a 10 anni è pari al 73% e la sopravvivenza globale dei pazienti all'86%.

## **Sindrome della bile spessa**

---

È caratterizzata da un quadro di ittero ostruttivo neonatale dovuto ad aumento della viscosità biliare (per mucoviscidosi o per emolisi massiva di varia natura), cui consegue ostacolo al deflusso della bile attraverso vie biliari peraltro normalmente conformate.

Il trattamento è medico (instillazione di solfato di magnesio nel duodeno mediante sondino); raramente si rende necessario procedere al lavaggio delle vie biliari per via laparotomica.

## **Cisti del coledoco**

Con il termine “cisti del coledoco” si indica una dilatazione congenita delle vie biliari extraepatiche, talvolta estesa anche a quelle intraepatiche.

Si tratta di una patologia di rara incidenza nelle popolazioni occidentali (1:15.000 nati), di gran lunga più comune in quelle asiatiche (1:1.000 nati), tipica ma non esclusiva dell'età pediatrica (80% dei casi), con una netta predilezione per il sesso femminile (4:1).

## **Patogenesi**

Le cisti del coledoco sono espressione clinica di una complessa patologia il cui esatto movente eziopatogenetico è ancora oggetto di discussione.

L'ipotesi attualmente più condivisa prevede che la patologia consegua a una precoce fusione della via biliare principale con il dotto pancreatico di Wirsung, tale da determinare la formazione di un lungo canale comune biliopancreatico (LCCBP) a monte dello sfintere di Oddi; ciò a sua volta causa reflusso di succo pancreatico entro il coledoco, dato che la pressione nel dotto di Wirsung è oltre il doppio di quella nel coledoco. Gli enzimi pancreatici refluiti nel coledoco, attivati dal contatto con la bile, ne determinerebbero l'alterazione strutturale delle pareti con conseguente ectasia e/o stenosi. L'ipotesi sarebbe sostenuta dal reperto di un'elevata amilasemia nella bile dei pazienti con cisti del coledoco.

Il LCCBP è però presente solo nel 50-80% dei casi ed è quindi necessario ipotizzare la coesistenza di altri fattori eziopatogenetici, variamente indicati in una meiorpragia delle pareti dei dotti biliari, aumentata pressione intrabiliare, inadeguata innervazione autonoma,

disfunzione dell'Oddi, o in generale in meccanismi di natura essenzialmente congenita che si determinano nel corso dello sviluppo embrionale. Questi spiegherebbero inoltre la frequente associazione delle cisti del coledoco con altre anomalie dello sviluppo, come atresia del duodeno e del colon, malformazioni anorettali, colecisti settata, colangite sclerosante, difetto del setto interventricolare, ipoplasia aortica, *pancreas divisum*, aplasia del pancreas, iperplasia nodulare focale, agenesia congenita della vena porta, poliposi adenomatoide familiare.

Il nuovo inquadramento eziopatogenetico delle cisti del coledoco ha suggerito una riclassificazione in base alla presenza o meno del LCCBP (Miyano; Fig. 82.3). La grande maggioranza delle cisti del coledoco è rappresentata da quelle associate a LCCBP, sotto forma di dilatazione fusiforme segmentaria o totale della via biliare, di dimensioni variabili da pochi centimetri a masse che occupano l'intero emiaddome destro (Fig. 82.4); la parete della cisti è notevolmente ispessita e con note evidenti di flogosi, l'estremo distale del coledoco è parzialmente o totalmente oblitterato. Nell'ambito delle cisti del coledoco non associate a LCCBP, assume particolare rilevanza la cosiddetta "malattia di Caroli", o "ectasia cavernosa comunicante", costituita da un insieme di dilatazioni sacculari o cistiche dei dotti biliari intraepatici; l'associazione di tali dilatazioni a fibrosi epatica congenita configura la "sindrome di Caroli".

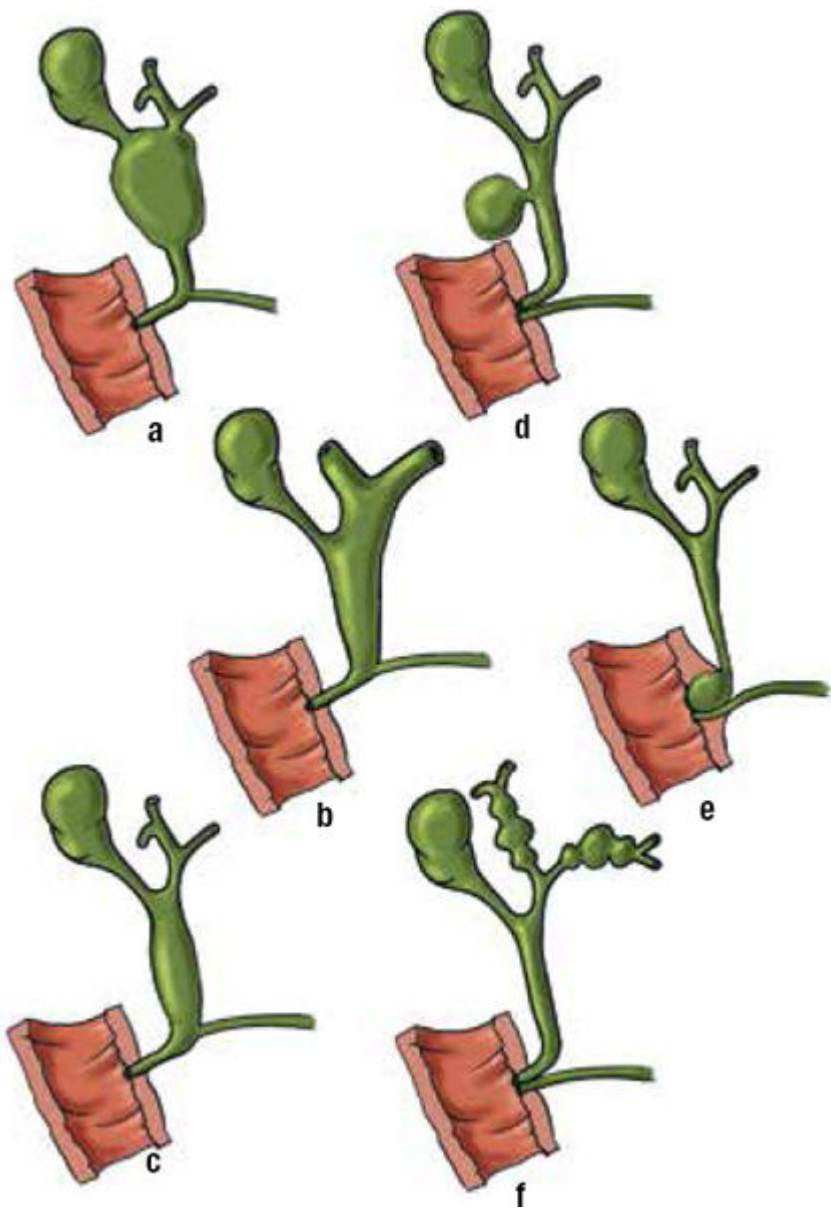


**Fig. 82.3.** Classificazione delle cisti del coledoco secondo Miyano. **Associate a LCCBP (50-80% del totale):** (a) cistiche; (b) con associata dilatazione delle vie biliari intraepatiche; (c) fusiformi. **Non associate a LCCBP:** (d) diverticolo semplice del coledoco (2%); (e) substenosi della papilla con dilatazione distale ("coledocoele", 2-5%); (f) dilatazioni multiple dei dotti biliari intraepatici (malattia di Caroli, 20%).



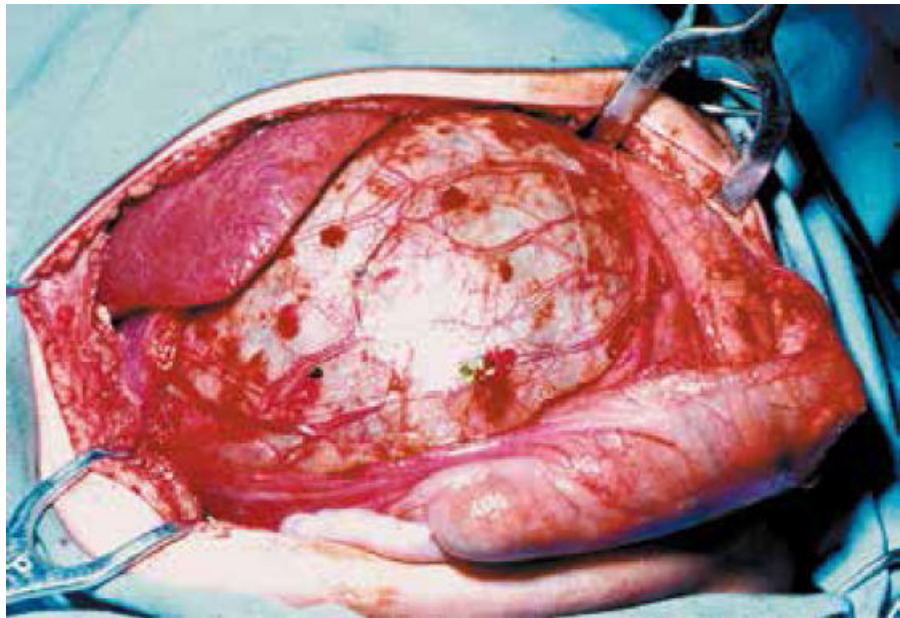


**Fig. 82.4.** Voluminosa cisti del coledoco che si fa strada fra il fegato (in alto a sinistra) e il colon, dislocato in basso.

Le cisti del coledoco sono una precancerosi, cioè predispongono a un più frequente (dal 15 al 35% dei casi) e più precoce (da 10 a 15 anni prima della media) sviluppo di tumori delle vie biliari (adenocarcinoma, carcinoma anaplastico, carcinoma indifferenziato). Il rischio aumenta con l'età (dal 2% nei pazienti di 20 anni al 75% in quelli di 80 anni).

### Quadro clinico

Il quadro clinico varia a seconda del grado di stenosi del LCCBP. Quando questa è molto serrata la sintomatologia si manifesta precocemente, già nel lattante, con sintomi del tutto sovrapponibili a quelli dell'AVB (ittero, feci acoliche ed epatomegalia); non vi è dolore e di solito la cisti non è apprezzabile alla palpazione; può essere già presente cirrosi biliare.

Se invece la stenosi è meno pronunciata, la malattia esordisce più tardivamente (per lo più dopo i 2 anni di vita). La triade sintomatologica patognomonica, costituita da *ittero intermittente*, *dolore addominale* e *massa palpabile nell'ipocondrio destro*, è presente solo in una minoranza di casi; più comune è una sintomatologia da ostruzione biliare saltuaria (ittero intermittente, feci ipocoliche ecc.), accompagnata o meno da dolori all'epigastrio e all'ipocondrio destro, solitamente modesti ma a volte invece violenti, associati a febbre, vomito e segni di peritonite, espressione presumibilmente di



pancreatite e/o colangite. L'affezione, se non trattata tempestivamente, porta a cirrosi biliare.

La diagnosi differenziale include atresia delle vie biliari nella forma cistica, litiasi o papillomatosi o amartoma biliare, colangite sclerosante primitiva, pseudocisti pancreatica.

## Diagnosi

L'esame diagnostico di prima scelta è l'*ecografia* (può consentire di sospettare la presenza della cisti già "in utero", diversamente dall'atresia delle vie biliari che si manifesta dopo la nascita). La *colangio-RM* è un'indagine molto sensibile (70-100% dei casi) e specifica (90-100% dei casi), e consente di definire con accuratezza le caratteristiche della malformazione; nei pazienti più piccoli comporta però un'anestesia generale.

Ancora più invasive e non praticabili nei lattanti sono procedure diagnostiche quali la *colangio-pancreatografia retrograda endoscopica* e la *colangiografia percutanea transepatica*, che forniscono elementi del tutto patognomonicici ma comportano rischi operatori non trascurabili (emorragie, perforazioni, peritonite).

## Terapia

L'intervento va iniziato con la colangiografia intraoperatoria (per puntura della colecisti o, meglio, della cisti), al fine di ottenere la più completa informazione sulla situazione anatomica dell'affezione che ci si appresta a correggere. Gli interventi derivativi (cisto-duodenostomia o cisto-digiunostomia su ansa alla Roux) sono oggi praticamente abbandonati per l'alta incidenza di complicanze, quali infezioni, pancreatiti, stenosi ricorrenti, colangiti da reflusso e soprattutto per l'elevato rischio di degenerazione neoplastica delle pareti della cisti lasciata *in situ*.

La terapia di scelta risiede quindi nell'asportazione della cisti e della colecisti con ricostituzione del transito biliare mediante epatico-duodenostomia o, meglio, epatico-digiunostomia su ansa alla Roux, eseguite anche per via laparoscopica in pazienti di 2 mesi di età.

La cistectomia presenta maggiori difficoltà tecniche rispetto agli interventi prima citati, ma consente di ridurre al minimo la possibilità di insorgenza di colangite e, inoltre, mette praticamente al riparo dal rischio di degenerazione maligna della parete cistica.

## Prognosi

La prognosi è legata direttamente al grado di cirrosi preesistente all'intervento. Un ruolo prognostico importante riveste anche la colangite postoperatoria, che compare in oltre la metà dei pazienti trattati con cisto-duodenostomia, in un terzo di quelli sottoposti a cisto-digiunostomia e in meno di un decimo di quelli operati di cistectomia. Una cistectomia eseguita tempestivamente e in modo

radicale, con adeguata ricostruzione epatico-digiunale, comporta una prognosi eccellente, in alcune casistiche superiore al 95%; è comunque raccomandabile una sorveglianza del paziente sul lungo periodo (analisi biochimiche ed ecografia addominale), particolarmente nei casi che presentino una dilatazione persistente delle vie biliari intraepatiche.

### **Lettere suggerite**

Davenport M, Grieve A. Maximizing Kasai portoenterostomy in the treatment of biliary atresia: medical and surgical options. S Afr Med J 2012;102:865-7.

Grijalva J, Vakili K. Neonatal liver physiology. Semin Pediatr Surg 2013;22(4):185-9.

Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. Lancet 2009;374:1704-13.

Kumagi T, Drenth JP, Guttman O et al. Biliary atresia and survival into adulthood without transplantation: a collaborative multicentre clinic review. Liver Int 2012;32(3):510-8.

Nakamura K, Tanoue A. Etiology of biliary atresia as a developmental anomaly: recent advances. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013;20(5):459-64.

Tessier ME, Harpavat S, Shepherd RW et al. Beyond the pediatric end-stage liver disease system: solutions for infants with biliary atresia requiring liver transplant. World J Gastroenterol 2014;20(32):11062-8.

# Difetti della parete addominale

G.B. Parigi, A. Raffaele

### Onfalocele

Per onfalocele (o esonfalo, da *ex*, fuori, e *ònfalos*, ombelico) si intende quella condizione in cui parte del contenuto addominale si trova al di fuori dell'anello ombelicale, racchiusa in un sacco traslucido e avascolare costituito esternamente da amnios e internamente da peritoneo con interposta gelatina di Wharton ([Fig. 83.1](#)).



**Fig. 83.1.** Voluminoso onfalocele.

La malformazione consegue probabilmente al mancato rientro fisiologico dell'intestino medio primitivo nell'addome, oppure all'arresto nella mesodermizzazione delle pieghe laterali che nell'embrione convergono a formare la parete addominale.

La frequenza è di 1 caso su 3.000-10.000 nascite; è più comune nel maschio (3:2) e nei prematuri. Si associa spesso ad altre malformazioni (sindrome di Beckwith-Wiedemann, estrofia della cloaca, intersesso, *ectopia cordis*, pentalogia di Cantrell ecc.). Un'associazione particolarmente interessante è il cosiddetto *complesso OEIS* (onfalocele, estrofia della vescica, imperforazione anale, spina bifida o malformata), riconducibile a un arresto nel processo di fusione mediana dell'emisoma embrionale caudale.

Alla nascita l'onfalocele si presenta come una tumefazione rotondeggiante alla base del cordone ombelicale; le sue dimensioni variano a seconda del volume dei visceri contenuti (tenue, colon, stomaco, fegato, milza), che sovente si intravedono attraverso il sacco, le cui pareti sottili e fragili possono rompersi durante le manovre del parto.

Il diametro del difetto ombelicale varia considerevolmente: a volte è così modesto da consentire a malapena il passaggio di un'ansa (*ernia del cordone ombelicale*), mentre in altri casi è molto ampio, sino a raggiungere o perfino superare i 10 cm.

Se il volume dei visceri erniati è considerevole l'addome appare appiattito o scafoide e di *capacità nettamente ridotta*.

## Diagnosi

La diagnosi non presenta problemi. L'impiego sempre crescente dell'ecografia in corso di gravidanza consente oggi di anticipare la diagnosi già in utero; da qui la possibilità di programmare la nascita in un centro idoneo al trattamento della malformazione.

Il problema immediato più importante da fronteggiare è costituito dalla rapida perdita di calore e di liquidi attraverso i visceri erniati; è inoltre necessario escludere la presenza di eventuali anomalie associate che potrebbero mettere in pericolo la sopravvivenza del neonato (per es. ipoglicemia nella sindrome di Beckwith-Wiedemann).

## Terapia

La terapia di scelta è la *chiusura primaria* del difetto ombelicale. Questa è praticabile senza particolari problemi quando le dimensioni dell'onfalocele sono relativamente piccole e il volume dei visceri erniati è tale da non far prevedere difficoltà nella loro riposizione in addome. Quando invece il difetto è ampio e il volume dei visceri erniati è notevole, e quindi superiore alla capacità del cavo peritoneale, è possibile ricorrere a:

- distensione digitale forzata (*stretching*) della parete addominale, così da

ampliare la cavità peritoneale;

- *silo* (tecnica di Schuster), che consiste nel ricoprire l'onfalocele con un involucro di materiale sintetico il cui apice verrà poi progressivamente compresso per favorire il rientro in addome dei visceri erniati (Fig. 83.2);
- *trattamento conservativo*, che consiste nel mantenere sterile e ben protetta la superficie del sacco onde evitarne l'infezione e la rottura fino a che non si completi l'epitelizzazione spontanea (in genere nell'arco di 1-2 mesi) (Fig. 83.3).



**Fig. 83.2.** Onfalocele. L'intestino è stato ricoperto con materiale sintetico (tecnica di Schuster).



**Fig. 83.3.** Onfalocele, trattamento conservativo: il sacco è protetto da materiale

sterile e “appeso”, così da favorire per gravità il graduale rientro delle anse in addome.

La terapia chirurgica è naturalmente d'obbligo se l'onfalocele è rotto: l'intervento, in questa eventualità, va eseguito nelle primissime ore di vita, prima cioè che l'intestino si riempia di aria rendendo così più difficile il suo riposizionamento in addome.

## Gastroschisi

La **gastroschisi** o **laparoschisi** (il termine, di origine greca, significa “fessurazione dell'addome”) è un difetto della parete addominale, di solito di modeste dimensioni, posto immediatamente a destra del cordone ombelicale da cui è separato da un ponte cutaneo, che provoca un'erniazione prenatale dell'intestino. Le anse intestinali eviscerate sono prive di sacco e penzolano all'esterno; per il prolungato contatto con il liquido amniotico appaiono intensamente edematose, ispessite e ricoperte da fibrina (Fig. 83.4). L'affezione colpisce in uguale misura i due sessi ed è nettamente più rara dell'onfalocele; la prematurità è abbastanza comune. L'associazione con altre malformazioni, contrariamente a quanto si verifica nell'onfalocele, è rara.



**Fig. 83.4.** Gastroschisi. L'intestino fuoriesce da un difetto della parete addominale situato a destra del cordone ombelicale.

## Eziopatogenesi

È sconosciuta. Si è prospettata l'ipotesi che la malformazione possa essere secondaria a insufficienza vascolare per prematura regressione di una delle due arterie onfalomesenteriche: questo fatto determinerebbe danni ischemici a carico della parete addominale. L'associazione di atresia intestinale alla gastroschisi conforterebbe tale ipotesi.

La terapia è praticamente identica a quella dell'onfalocele rotto; nella gastroschisi, però, come detto in precedenza, le condizioni dell'intestino sono molto più compromesse. Per ridurre le alterazioni determinate sulle anse dal liquido amniotico sono stati proposti l'uso di corticosteroidi nella seconda parte della gravidanza, uno stretto monitoraggio ecografico dell'intestino fetale a partire dalla ventottesima settimana e l'induzione del parto vaginale o l'esecuzione del parto cesareo prima della trentaseiesima settimana, prima cioè che si rendano ecograficamente evidenti lesioni intestinali. Questa strategia ha consentito la chiusura primaria e la precoce ripresa dell'alimentazione in un numero di casi significativamente maggiore che nei nati a termine.

Un'innovativa strategia terapeutica attualmente allo studio prevede il ricorso all'amniotrasfusione, un procedimento che permette di depurare il liquido amniotico dalle sostanze considerate presumibile causa delle lesioni intestinali.

È stato anche attuato (Bianchi) un trattamento incruento consistente nella riduzione dei visceri erniati nelle primissime ore di vita mediante una lenta e cauta manipolazione, senza ricorrere ad alcuna anestesia o sedazione; l'efficacia e soprattutto la sicurezza di un simile approccio sono però ancora oggetto di serrato dibattito.

Quale che sia la tecnica adottata, la ricanalizzazione avviene in tempi piuttosto lunghi; questo inconveniente, un tempo motivo di elevata mortalità postoperatoria, è oggi praticamente eliminato grazie all'impiego della nutrizione parenterale totale.

## Diastasi dei retti

Viene così definita la condizione caratterizzata da una maggiore ampiezza dello spazio normalmente compreso tra i muscoli retti dell'addome. L'anomalia si rende evidente soprattutto sotto sforzo. Il difetto tende a scomparire con il passare del tempo e non è pertanto necessario alcun trattamento.

## Ernia epigastrica

È situata lungo la linea xifo-ombelicale ed è conseguente a una "smagliatura" della linea alba.

Si manifesta sotto forma di una tumefazione sottocutanea, per lo più di modeste dimensioni (un chicco di granoturco, un cece). È solitamente costituita da grasso preperitoneale, peritoneo e, più raramente, omento. Può essere dolorosa se è presente peritoneo;

talvolta può andare incontro a strozzamento.

La terapia è chirurgica e consiste nella riduzione dell'ernia e nella chiusura del difetto parietale.

## Ernia ombelicale

È la conseguenza dell'incompleta chiusura dell'anello ombelicale. È più frequente nei prematuri e nella razza nera. Si rende evidente già nel neonato e nel lattante, soprattutto durante il pianto, sotto forma di una tumefazione a livello dell'ombelico. Alla palpazione l'anello ombelicale risulta più o meno beante; può ammettere appena la punta del dito o consentire l'introduzione anche di due-tre dita. Lo strozzamento è raro, ma è comunque possibile.

L'ernia tende alla guarigione spontanea: è quindi sconsigliato il ricorso a metodi contentivi, come l'applicazione di cerotti o bende ombelicali, che possono determinare irritazioni cutanee anche significative.

In caso di mancata guarigione è indicata la correzione chirurgica (verso i 2-3 anni), che consiste nell'incisione semicircolare attorno all'ombelico, seguita dall'escissione del sacco erniario e dalla chiusura dell'anello ombelicale. L'intervento è più consigliabile nelle bambine per evitare possibili rischi di erniazione in età adulta, conseguenti alla gravidanza.

L'ernia ombelicale va distinta dalla cosiddetta ernia paraombelicale o sovraombelicale, situata immediatamente al di sopra dell'anello ombelicale e che è in pratica un'ernia della linea alba (cfr. paragrafo “[Ernia epigastrica](#)”), che non guarisce né spontaneamente né con cerotto.

## Sindrome del “ventre a prugna secca”

È una condizione rara (1:50.000), caratterizzata dall'agenesia dei muscoli della parete addominale; l'addome ricorda l'aspetto della “prugna secca” (*prune belly syndrome* degli autori anglosassoni) ([Fig. 83.5](#)). La malformazione è peculiare del sesso maschile e si associa sempre ad altre malformazioni a carico soprattutto delle vie urinarie (idroureteronefrosi, megavesicica, displasie renoureterali, megalouretere); pressoché costante è il criptorchidismo bilaterale.





**Fig. 83.5.** Sindrome del “ventre a prugna secca”.

I pazienti possono essere suddivisi in tre gruppi in relazione alla gravità del quadro clinico.

Al *primo gruppo* appartengono i neonati con grave displasia renale e compromissione della funzionalità emuntoria da ostruzione al deflusso o atresia uretrale, oligoidramnios e facies di Potter. L'exitus è precoce.

Al *secondo gruppo* appartengono i pazienti con compromissione medio-grave dei reni e delle vie urinarie, senza ipoplasia polmonare. È possibile una correzione chirurgica delle malformazioni e la prognosi è buona.

Al *terzo gruppo* appartengono i bambini con funzione renale stabile nonostante il quadro clinico e radiologico. Le uniche terapie richieste sono l'orchidopessi e un'eventuale addominoplastica; la prognosi è

eccellente.

### **Letture suggerite**

- D'Antonio F, Virgone C, Rizzo G et al. Prenatal risk factors and outcomes in gastroschisis: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015;136(1):e159-69.
- Islam S. Advances in surgery for abdominal wall defects: gastroschisis and omphalocele. *Clin Perinatol* 2012;39(2):375-86.
- Ledbetter DJ. Congenital abdominal wall defects and reconstruction in pediatric surgery: gastroschisis and omphalocele. *Surg Clin North Am* 2012;92(3):713-27.
- Lepigeon K, Van Mieghem T, Vasseur Maurer S et al. Gastroschisis - What should be told to parents? *Prenat Diagn* 2014;34(4):316-26.
- Prefumo F, Izzi C. Fetal abdominal wall defects. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28(3):391-402.
- Safavi A, Skarsgard ED. Advances in the surgical treatment of gastroschisis. *Surg Technol Int* 2015;26:37-41.

# Tumori in età pediatrica

G.B. Parigi, A. Raffaele

Le neoplasie rappresentano, dopo i traumi, la prima causa di morte nel bambino; quelle di interesse chirurgico seguono in ordine di frequenza le leucemie, i linfomi e i tumori del SNC.

Per la maggior parte si tratta di tumori di derivazione embrionale.

I grandi progressi fatti registrare negli ultimi decenni dalla terapia aggressiva multimodale (chirurgica, radiante, chemioantiblastica) hanno consentito di modificare significativamente nella gran parte di questi tumori il giudizio prognostico, decisamente più favorevole che in quelli dell'adulto.

L'asportazione chirurgica più completa possibile costituisce comunque, ancora oggi, il primo, essenziale e talvolta unico momento terapeutico.

Le lunghe sopravvivenze libere da malattia così ottenute hanno però reso possibile il verificarsi di complicanze a lungo termine conseguenti alle terapie adottate, sotto forma anche di neoplasie secondarie iatrogene.

Ciò ha stimolato l'affinamento dei protocolli terapeutici secondo il principio di “personalizzare” la terapia in base alle caratteristiche del paziente (età) e del tumore (stadio, grado di malignità istologica, comportamento biologico), e poter così adottare soluzioni chirurgiche più conservative e non mutilanti, nonché dosaggi radianti e chemioantiblastici ridotti ma comunque in grado di esercitare un uguale effetto terapeutico.

## Neuroblastoma

Il neuroblastoma è il più comune dei tumori solidi infantili (8% di

tutti i tumori pediatrici); è altamente maligno, con bizzarro comportamento biologico e prognosi a lungo termine eccellente nelle forme a rischio basso e intermedio, ma ancora infausta in oltre la metà dei casi in quelle ad alto rischio. È ampiamente descritta la possibilità di evoluzione del neuroblastoma in forme più mature – ganglioneuroblastoma misto o nodulare e ganglioneuroma – o perfino di completa regressione spontanea, prevedibile soprattutto nei tumori scoperti in età neonatale (in questi casi si consiglia l'asportazione chirurgica immediata solo delle masse > 5 cm di diametro, mentre le più piccole vanno semplicemente monitorate con ecografia e marker sino alla scomparsa).

Origina dai neuroblasti della cresta neurale, localizzati nella midollare del surrene o nelle catene gangliari che decorrono lungo il rachide. La sede più frequente è quella *retroperitoneale* (70-75%), seguita a distanza, nell'ordine, da quella *toracica* (15-20%), *cervicale* (5-8%) e *pelvica* (3-5%).

Ha un'incidenza di 10,5 casi/anno/milione di bambini < 15 anni; in oltre la metà dei casi si manifesta entro i primi 2 anni di vita e nel 90% dei casi entro gli 8 anni. Prevale di poco nei maschi (1,2:1).

È ammessa una trasmissione genetica; si associa talvolta ad anomalie congenite. Nelle forme familiari (circa il 2% del totale) sono state identificate mutazioni nel gene codificante l'Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), presenti anche nel 15% dei casi di neuroblastoma ad alto rischio.

Il ganglioneuroma è la forma matura e del tutto benigna di tumore simpatico, solitamente di non grandi dimensioni, a forma per lo più rotondeggiante, capsulato, di consistenza duro-fibrosa e colorito bianco-giallastro (Figg. 84.1, 84.2).



**Fig. 84.1.** Ganglioneuroma retroperitoneale. Al taglio la neoplasia appare ben capsulata, di aspetto uniforme e omogeneo.



**Fig. 84.2.** Ganglioneuroma retroperitoneale sinistro. L'urografia post-TC evidenzia una marcata dislocazione del rene e dell'uretere sinistro.

La terapia è costituita dalla sola asportazione chirurgica.

### **Anatomia patologica**

La neoplasia è per lo più multilobulata, a superficie irregolare, spesso priva di una vera e propria capsula, con tendenza a infiltrare gli organi e le strutture contigue. Quando è localizzata nel retroperitoneo può raggiungere dimensioni veramente imponenti. Al taglio presenta aree emorragiche e necrotiche che si alternano ad altre di consistenza compatta o cerebroide o di aspetto cistico; è frequente la presenza di calcificazioni, per lo più fini.

Istologicamente la neoplasia è costituita da una ricca popolazione di cellule piccole con aspetto linfocito-simile, altamente indifferenziate

ed eterogenee, con scarso citoplasma a nucleo ipercromatico, che si dispongono caratteristicamente a forma di “rosetta”: fa parte delle cosiddette “*small blue round cell neoplasms*”.

Il tumore si può presentare con vari gradi di differenziazione cellulare: dalla forma altamente indifferenziata a quella con aspetti evolutivi verso la maturazione (ganglioneuroblastoma). Metastatizza precocemente al fegato, che aumenta notevolmente di volume, al midollo osseo e allo scheletro; quando la metastasi è orbitaria può determinare esoftalmo.

## Quadro clinico

A eccezione del neuroblastoma *cervicale*, che si manifesta sotto forma di tumefazione al collo, la neoplasia è quasi sempre asintomatica o si presenta tutt'al più con sintomi vaghi e anodini come, per esempio, anoressia, dolori ossei diffusi, pallore e febbre.

Esistono però segni, per lo più conseguenti a compressione o invasione soprattutto di strutture nervose, che possono indurre a eseguire accertamenti diagnostici.

La localizzazione *toracica*, per esempio, può esordire con la sindrome di Bernard-Horner (compromissione del ganglio stellato), mentre la localizzazione *retroperitoneale*, pur essendo quasi sempre asintomatica, può tuttavia manifestarsi in maniera del tutto imprevista con i segni dell'addome acuto (improvvisa distensione della massa da emorragia intratumorale). I tumori a localizzazione *pelvica*, per il fatto di prendere origine in un'area piuttosto inestensibile, possono determinare segni da compressione (per lo più disturbi della minzione).

Nel 5-15% dei pazienti la neoplasia si infiltra “a clessidra” nei forami intervertebrali (*dumb-bell syndrome*) sino a invadere il canale vertebrale e a determinare segni di compressione midollare.

Obiettivamente il neuroblastoma *cervicale* si presenta sotto forma di tumefazione più o meno voluminosa, di consistenza dura, che occupa la regione sovraclaveare, fissa, non dolente; quello *toracico*, localizzato nel mediastino posteriore, per lo più al terzo superiore, raramente si associa a reperti obiettivi.

Il neuroblastoma *retroperitoneale* è costituito da una tumefazione che occupa di solito un ipocondrio, ma talora anche l'intero emiaddome, e che a differenza del tumore di Wilms *sconfina sovente al di là della linea mediana* (Fig. 84.3); ha consistenza parenchimatosa, superficie irregolare, è fisso e immobile con gli atti respiratori. Quello *pelvico*, infine, è di solito rilevabile all'esplorazione rettale e, quando raggiunge un volume considerevole, è palpabile in sede ipogastrica.



**Fig. 84.3.** Neuroblastoma retroperitoneale destro. La massa si estende al di là della linea mediana e fa salienza all'epigastrio.

In oltre un terzo dei casi la prima espressione clinica della neoplasia è rappresentata dalle *metastasi* (disseminazione linfonodale, epatomegalia per lo più imponente – [Fig. 84.4](#) –, noduli sottocutanei, esoftalmo ecc.), in assenza di un tumore primitivo clinicamente apprezzabile.



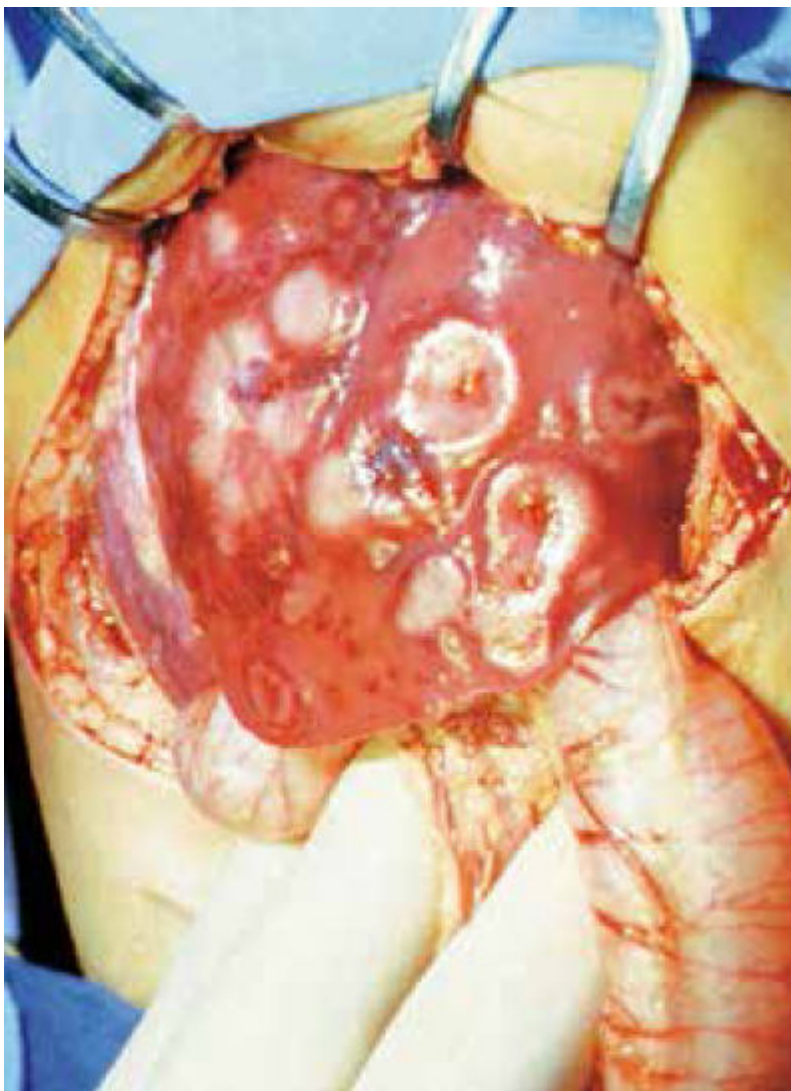


**Fig. 84.4.** Neuroblastoma: imponente disseminazione metastatica al fegato.

## Diagnosi

Le procedure diagnostiche da attuare nel neuroblastoma sono elencate nella [Tabella 84.1](#).

**Tab. 84.1.** Procedure diagnostiche nel neuroblastoma.

### Diagnostica per immagini

Ecografia

Radiografia del torace

CT RM

NSE

## Medicina nucleare

Scintigrafia dello scheletro ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP)

Scintigrafia totale ( $^{131}\text{I}$ -MIBG)

FDG-PET

HED-PET

FDG: [(18)F] fluorodeossiglucosio; HED: 11C-idrossiefedrina; HVA: acido omovanillico; LDH: lattico-deidrogenasi; MDP: metil-difosfato; NSE: enolasi neuro-specifica; PET: tomografia a emissione di positroni; VMA: acido vanilmandelico.

La determinazione dei livelli ematici di lattico-deidrogenasi (LDH), ferritina ed enolasi neuro-specifica (NSE) evidenzia aumenti più o meno considerevoli. Un'elevata concentrazione di acido vanilmandelico e di acido omovanillico (VMA e HVA) nelle urine è patognomonica per questo tumore e costituisce anche un utile marker per la scoperta precoce di recidive e/o metastasi (nei neuroblastomi toracici questo reperto è tuttavia incostante).

La *radiografia convenzionale* trova indicazione solo nel primo screening delle localizzazioni toraciche, in cui può evidenziare la presenza di una massa rotondeggiante nel mediastino posteriore in corrispondenza della doccia costovertebrale, di dimensioni variabili ma quasi mai tale da creare problemi respiratori.

Gli esami di imaging fondamentali sono costituiti dalla *TC* e dalla *RM* con misurazioni tridimensionali, che forniscono elementi essenziali per la definizione dei fattori di rischio e per formulare un giudizio di operabilità del tumore (estensione locoregionale, invasione delle strutture anatomiche circostanti, coinvolgimento dei grossi vasi ecc.). La ricostruzione TC sul piano coronale consente di osservare il rene dislocato di solito in basso, talora compresso e ruotato. Quando si sospetti un'estensione intratecale della neoplasia assume fondamentale importanza lo studio mediante RM.

Le indagini funzionali di *medicina nucleare* sono costituite da:

- scintigrafia “total body” con metaiodobenzilguanidina marcata con iodio radioattivo ( $^{131}\text{I}$ -MIBG) – un radiofarmaco che si fissa elettivamente alle cellule neuroblastomatose – che consente di valutare l'estensione della massa primitiva e la presenza di eventuali metastasi, in particolare allo scheletro (Fig. 84.5);
- tomografia a emissione di positroni con [(18)F] fluorodeossiglucosio (FDG-PET) – che determina l'attività metabolica di captazione del glucosio da parte delle cellule neoplastiche – o con 11C-idrossiefedrina (HED-PET).

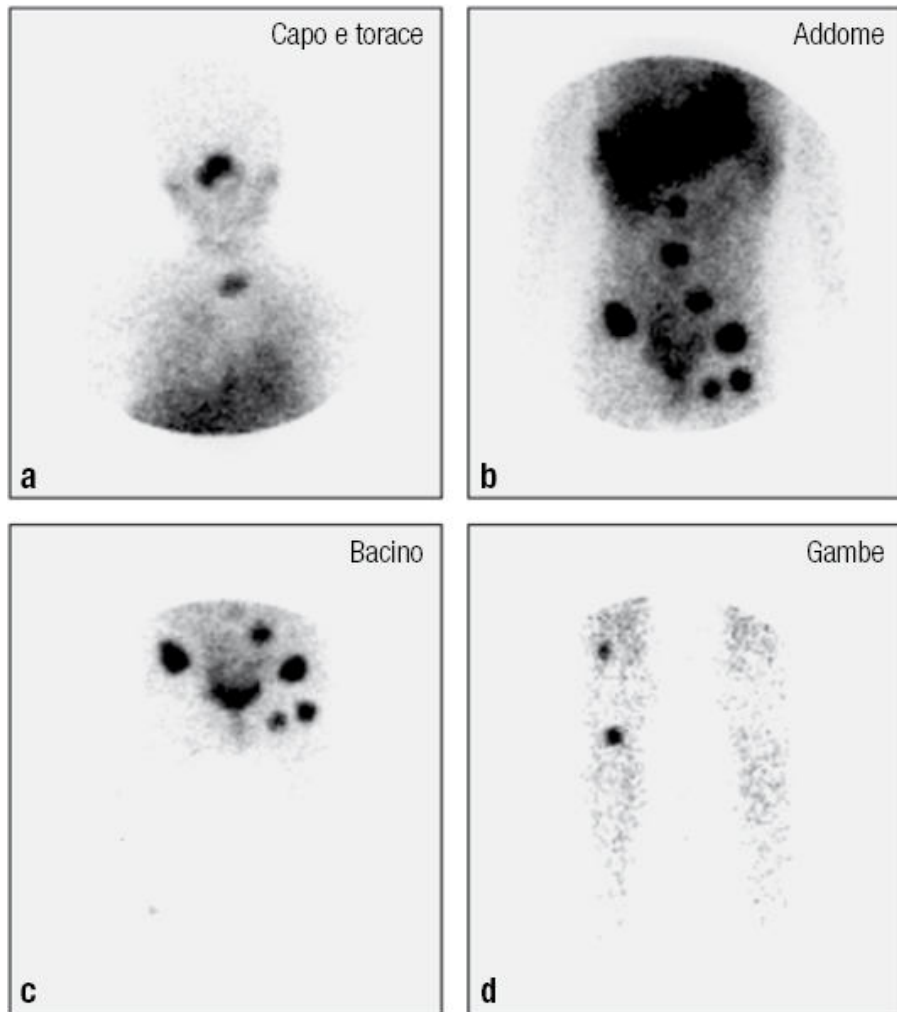


**Fig. 84.5.** Scintigrafia con  $^{131}\text{I}$ -MIBG in un bambino di 4 anni affetto da neuroblastoma retroperitoneale con metastasi diffuse al cranio (a), ai linfonodi retroperitoneali (b), al bacino (c) e all'arto inferiore destro (d).

LA PET è superiore alla scintigrafia con MIBG nel definire gli stadi iniziali della malattia, così come nell'evidenziare i tumori che non captano la MIBG; quest'ultima è invece superiore alla PET negli stadi avanzati o nelle recidive, in particolare in presenza di metastasi alle ossa e al midollo osseo. L'indagine funzionale della PET può essere utilmente associata all'indagine morfologica della TC (PET/TC), ottenendo un potenziamento sinergico delle possibilità diagnostiche offerte dalle due metodiche prese singolarmente, in particolare nella ricerca delle piccole metastasi polmonari ( $> 0,5$  cm) e linfonodali ( $< 1$  cm).

Completano il processo diagnostico l'aspirato midollare e gli studi

biologici eseguiti su biopsie della neoplasia (quando non asportabile d'emblée), come l'*analisi citogenetica* che fornisce informazioni sulle caratteristiche del neuroblasto maligno, alcune delle quali con significativa influenza sulla prognosi, così da poter caratterizzare genomicamente la terapia, personalizzandola al grado di rischio. Cariotipo pseudodiploide, delezione del cromosoma 1p o del cromosoma 11q, traslocazione del cromosoma 17q21-25 e amplificazione dell'oncogene *n-myc* sono correlati a un giudizio prognostico nettamente sfavorevole. Ulteriori indicazioni prognostiche sono attese dalle tecniche di ibridazione genomica comparativa, che fornisce informazioni circa l'instabilità genomica complessiva.

La stadiazione del tumore, sino a pochi anni fa basata sull'estensione della resezione chirurgica e quindi per definizione possibile solo dopo l'intervento, è stata modificata dall'International Neuroblastoma Risk Group (INRG) (Tab. 84.2) sulla base di dettagliati fattori di rischio identificabili con imaging preoperatorio (IDRF, Image Defined Risk Factors) (Tab 84.3).

**Tab. 84.2.** International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS).

**Stadio I1** Localizzato che non coinvolge strutture vitali e confinato a un solo compartimento corporeo

**Stadio I2** Coregionale con uno o più fattori di rischio definiti sulle immagini. Può essere ipsilaterale in continuità con una regione anatomica (per es. tumore addominale sinistro che coinvolge l'emitorace sinistro). L'estensione controlaterale è definita metastasi

**Stadio M** a distanza (eccetto i casi descritti come stadio MS)

**Stadio MS** Metastatica in bambini < 18 mesi, con metastasi limitate a cute, fegato e/o midollo osseo (il coinvolgimento midollare deve essere limitato a meno del 10% del totale delle cellule nucleate su striscio o biopsia) (Fig. 84.6)



**Fig. 84.6.** Neonata affetta da neuroblastoma in stadio 4S con metastasi sottocutanee multiple. L'aspetto dei noduli sottocutanei bluastri ha suggerito la pittoresca definizione di "*blueberry muffin baby*" ("bambino a tartina di mirtilli").

**Tab. 84.3.** Fattori di rischio definiti tramite imaging (IDRF) nei tumori neuroblastici.

#### **Estensione ipsilaterale del tumore entro due compartimenti del corpo**

##### **Collo**

- Tumore inglobante la carotide e/o l'arteria vertebrale e/o la vena giugulare interna
- Tumore esteso alla base del cranio

- Tumore che comprime la trachea

### **Collo/Torace**

- Tumore inglobante le radici del plesso brachiale
- Tumore inglobante i vasi succlavi e/o vertebrali e/o l'arteria carotide
- Tumore che comprime la trachea

### **Torace**

- Tumore inglobante l'aorta e/o i grossi vasi
- Tumore che comprime la trachea e/o i bronchi principali
- Tumore del mediastino inferiore, infiltrante la giunzione costovertebrale tra T9 e T12

### **Torace/Addome**

- Tumore inglobante l'aorta e/o la vena cava

### **Addome/Pelvi**

- Tumore infiltrante la vena porta e/o il legamento epatoduodenale
- Tumore inglobante rami dell'arteria mesenterica superiore e la radice del mesentere
- Tumore inglobante l'origine del tronco celiaco e/o dell'arteria mesenterica superiore
- Tumore che invade uno o entrambi i peduncoli renali
- Tumore inglobante l'aorta o la vena cava
- Tumore inglobante i vasi iliaci
- Tumore pelvico attorno al nervo sciatico

### **Estensione intraspinale del tumore in qualsiasi localizzazione, a condizione che:**

- Più di un terzo del canale spinale in piano assiale sia invaso e/o gli spazi leptomeningei perimidollari non siano visibili e/o il segnale del midollo spinale sia anormale

### **Infiltrazione di organi/strutture adiacenti:**

- Pericardio
- Diaframma
- Rene
- Fegato
- Duodeno
- Pancreas
- Mesentere

### **Condizioni da registrare, non considerate IDRF**

- Tumore primitivo multifocale
- Versamento pleurico, con o senza cellule maligne
- Ascite, con o senza cellule maligne

Sulla base dello stadio INGR, dell'età (favorevole se < 18 mesi), dell'istologia e del grado di differenziazione tumorale, della presenza di amplificazione *n-myc*, di aberrazioni 11q, della ploidia DNA, il neuroblastoma viene classificato come a *rischio basso o molto basso* (stadi L1, L2 < 18 mesi, MS, *n-myc* non amplificato), a *rischio intermedio* (stadio L2, M < 18 mesi, *n-myc* non amplificato) o ad *alto rischio* (tutti i restanti casi, pari a oltre il 40% del totale).

## **Terapia**

La strategia terapeutica del neuroblastoma si basa sulla classe di rischio definita in

base agli accertamenti diagnostici.

Nei pazienti a rischio basso o molto basso in stadio L1, in assenza quindi di fattori di rischio quali l'invasione di strutture vitali, è sufficiente l'asportazione della neoplasia (Fig. 84.7), effettuabile nei tumori più piccoli anche con chirurgia mininvasiva o robotica. In questi casi la chemioterapia non trova indicazione, con l'unica eccezione rappresentata talvolta dai tumori in stadio MS che possono richiedere una chemioterapia o radioterapia a basse dosi nei casi in cui l'epatomegalia massiva comporti gravi disturbi respiratori.



**Fig. 84.7.** Neuroblastoma retroperitoneale: al taglio la massa asportata presenta un aspetto francamente maligno con aree fibrotico-calcifiche frammiste ad aree emorragiche e cerebroidi. Alcuni dei linfonodi asportati sono macroscopicamente invasi dalla neoplasia.

Nei pazienti che presentino fattori di rischio definiti all'imaging, non trova indicazione una chirurgia aggressiva che miri all'asportazione radicale a costo di estese demolizioni; in questi casi l'intervento chirurgico deve limitarsi alla semplice biopsia a cielo aperto o mediante tru-cut e l'asportazione completa deve essere programmata dopo un trattamento adiuvante.

Nei neuroblastomi *a rischio intermedio* viene prevista una chemioterapia a dosi moderate con carboplatino (meno tossico del cisplatino), doxorubicina, etoposide e ciclofosfamide.

Nei neuroblastomi *ad alto rischio* la terapia si sviluppa in quattro fasi:

- *induzione* (chemioterapia ad alte dosi con antracicline, alchilanti, derivati del platino, inibitori della topoisomerasi come il topotecan e l'irinotecan);
- *controllo locale* (resezione chirurgica estesa – favorita dalla riduzione di volume indotta dalla chemioterapia – e radioterapia locoregionale a 2160 Gy); è ammissibile a questo punto anche una resezione incompleta, purché in grado di asportare almeno il 95% della massa neoplastica, che ha dimostrato migliorare la prognosi di 2 o 3 punti percentuali;
- *consolidamento* (terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo);



- *terapia biologica* (retinoidi sintetici, anticorpi monoclonali, immunoterapia anti-GD2).

La ricerca di terapie più efficaci è costante e vede in sperimentazione nuovi farmaci quali il crizotinib, o nuove tecniche, come il monitoraggio intraoperatorio dei tronchi nervosi (Intra Operative Neurophysiological Monitoring, IONM) che fa ricorso a elettromiografia e potenziali evocati per ridurre il rischio di danno iatrogeno al sistema nervoso in corso di resezioni chirurgiche particolarmente estese e aggressive.

Nei bambini trattati con successo è necessario un prolungato programma di controlli che comprenda determinazioni periodiche di VMA e NSE, radiografie del torace e ossee e scintigrafie con MIBG.

La prognosi è strettamente legata alla classe di rischio e all'età: il neuroblastoma diagnosticato nel primo anno di vita ha una prognosi assai più favorevole, in quanto minori sono l'aggressività del tumore e la percentuale di casi metastatici all'esordio (circa il 20%, a confronto del 40% nei casi a esordio in età > 1 anno).

Nell'insieme, nei neuroblastomi a basso rischio la sopravvivenza è > 95%, in quelli a rischio intermedio è > 90% se l'istologia è favorevole, mentre in quelli ad alto rischio è del 40%, a onta dell'aggressività terapeutica (le localizzazioni addominali e pelviche sono gravate da prognosi peggiore di quelle cervicali e toraciche).

## Nefroblastoma (tumore di Wilms)

Il nefroblastoma, altrimenti conosciuto sotto l'eponimo di tumore di Wilms dal nome del chirurgo che ne presentò nel 1899 una completa revisione casistica, rappresenta il paradigma dei successi ottenibili in oncologia pediatrica mediante l'uso integrato e aggressivo di chirurgia, radioterapia e chemioterapia. Se all'inizio del secolo scorso oltre il 90% dei bambini affetti moriva nel giro di pochi mesi dall'esordio, oggi una prognosi favorevole è da prevedersi in quasi il 90% dei casi.

In alcuni pazienti affetti da questo tumore sono state riscontrate perdite alleliche, in particolare a carico del gene *WT1* localizzato sul cromosoma 11 (11p13); il reperto è associato a un aumentato rischio di recidive e a una prognosi peggiore, così come una *loss of heterozigosity* (LOH) di geni localizzati sui cromosomi 11p15, 1p e 16q. Tali reperti possono essere associati alla non rara evenienza di trasmissione ereditaria del tumore.

## Anatomia patologica

Il tumore di Wilms ha origine dal blastema renale; è costituito da una miscela di epiteli renali primitivi, di elementi stromali e talora anche di tessuti eterologhi (cartilagine, osso, muscolo).

Sono considerati a basso rischio il nefroma mesoblastico (vedi oltre) e il tumore cistico parzialmente differenziato; a rischio intermedio il tumore privo di anaplasia o ad anaplasia focale; ad alto rischio le



forme ad anaplasia diffusa (6-8% del totale), il tumore rabdoide e il sarcoma a cellule chiare del rene. Il tumore dà metastasi soprattutto al polmone.

## Quadro clinico

In oltre il 75% dei casi il tumore di Wilms viene diagnosticato prima dei 5 anni (età media: 3,2 anni) e in oltre il 90% prima dei 7 anni. Il tumore è bilaterale nel 5-8% dei casi. Non vi è differenza di sesso. L'associazione con anomalie congenite è abbastanza comune (dal 10 al 15% dei casi); fra queste emipertrofia globale o segmentaria, aniridia, malformazioni dell'apparato urogenitale ecc. Il tumore entra anche a far parte del quadro di alcune sindromi: WAGR (Wilms, Aniridia, disturbi Genitourinari, Ritardo mentale), Beckwith-Wiedemann (macroglossia, ipoglicemia, gigantismo, tumore di Wilms), Denys-Drash, anemia di Fanconi.

Il tumore di Wilms si presenta come una massa addominale localizzata al fianco, per lo più di notevoli dimensioni, fissa, di consistenza duro-elastica, a superficie liscia, che raramente, a differenza del neuroblastoma, supera la linea mediana. È per lo più asintomatica e viene scoperta per caso dai genitori o dal medico curante.

L'ematuria macroscopica è presente in quasi il 25% dei casi, ma l'esordio con un'ematuria macroscopica, improvvisa e capricciosa come quella che si osserva nelle neoplasie renali dell'adulto, è un'evenienza rara. La relativa fragilità e il rischio di disseminazione del tumore impongono estrema cautela nella palpazione della massa.

## Diagnosi

Non vi sono marker neoplastici specifici per il tumore. Recenti tecnologie proteomiche hanno consentito di identificare due proteine sieriche, l'amiloide A e l'apolipoproteina C-III, quali possibili candidati marcatori tumorali.

L'iter diagnostico strumentale si apre con l'*ecografia*, che consente di differenziare il tumore da tumefazioni di altra natura (neuroblastoma, idronefrosi, malattie cistiche renali) e di evidenziare l'occasionale estensione della neoplasia all'interno della vena renale o della cava, oltre a eventuali metastasi ai linfonodi retroperitoneali, al rene controlaterale e al fegato. L'indagine successiva è rappresentata dalla *TC con mezzo di contrasto* (Fig. 84.8), che conferma l'origine renale della neoplasia e fornisce elementi utili alla programmazione e alla conduzione dell'intervento chirurgico; la ricostruzione TC sul piano coronale mostra i rapporti della massa con le strutture circostanti e i grandi vasi retroperitoneali (Fig. 84.9).

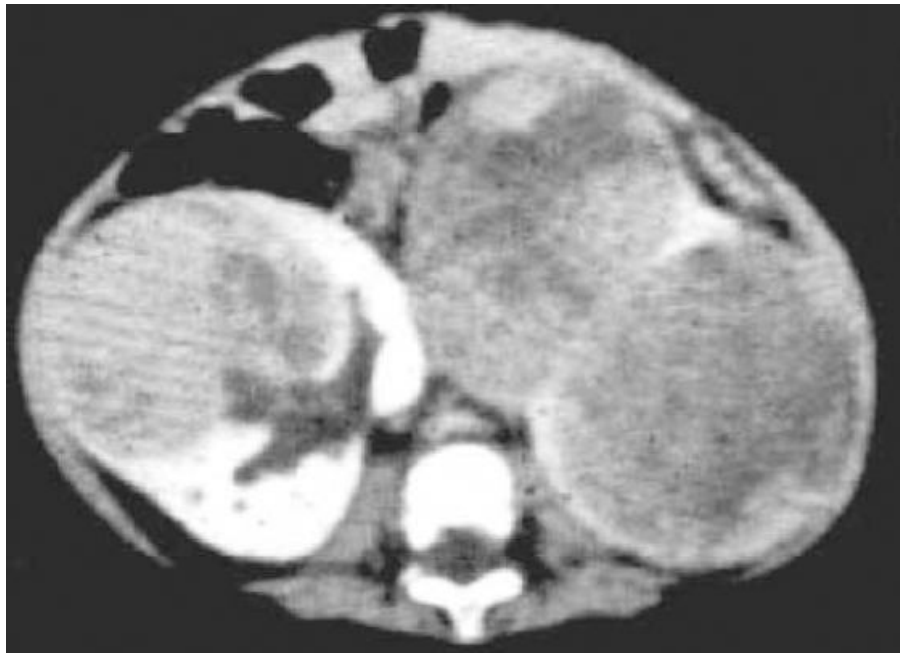


**Fig. 84.8.** Voluminoso nefroblastoma bilaterale alla TC con mezzo di contrasto. Il rene destro è completamente sostituito dal tumore, quello sinistro per circa i due terzi.

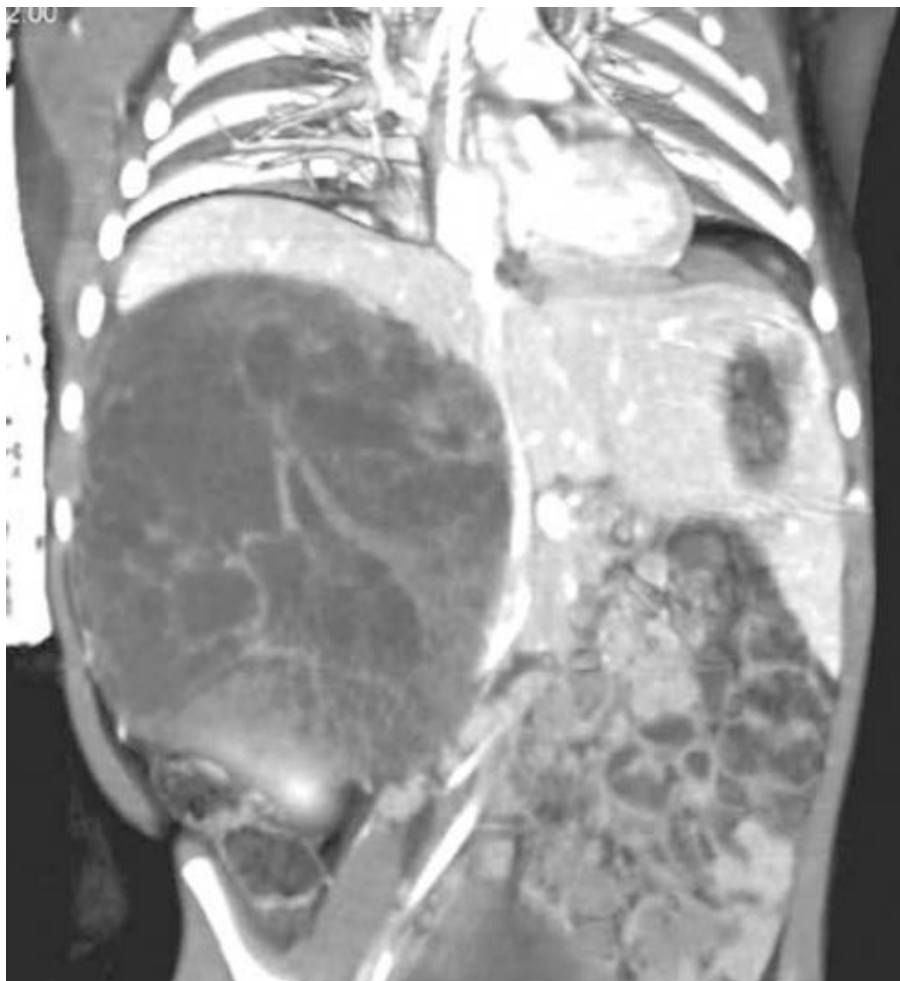


**Fig. 84.9.** Nefroblastoma destro. La TC mostra come l'intero emiaddome destro sia occupato dalla massa neoplastica, che comprime in alto il fegato e disloca a sinistra la matassa intestinale.

L'angiografia digitalizzata è raramente necessaria; può trovare però utile indicazione nei casi bilaterali in previsione di nefrectomie parziali.

Le indagini preoperatorie vengono concluse dalla radiografia del torace per la ricerca di eventuali localizzazioni metastatiche polmonari (presenti alla diagnosi in oltre il 10% dei casi).

## Terapia

Una tecnica chirurgica adeguata consente quasi sempre l'asportazione di tumori anche di grosse dimensioni, senza la necessità di radiochemioterapia riduttiva preoperatoria come invece previsto da alcuni protocolli (Fig. 84.10).



**Fig. 84.10.** Nefroblastoma: pezzo operatorio aperto. La neoplasia sostituisce quasi completamente il parenchima renale.

Il tumore va aggredito per via transperitoneale mediante ampia laparotomia sopraombelicale trasversa, tale da consentire un'agevole esplorazione del cavo addominale, delle relative catene linfonodali e del rene controlaterale, oltre a un più facile controllo del peduncolo vascolare renale.

Il tumore deve essere asportato in blocco con il rene interessato, l'uretere, il grasso perirenale e, nei tumori a partenza dal polo superiore, con il surrene. La nefrectomia parziale è praticamente d'obbligo nei casi bilaterali, nei reni solitari o nelle gravi insufficienze renali, ma è sempre più utilizzata anche nei casi unilaterali quando il tumore è ben localizzato, nettamente delimitato a un polo e ha istologia favorevole.

L'intervento è stato già eseguito con approccio mininvasivo o robotico, anche nei casi di nefrectomia parziale; sono però state descritte disseminazioni metastatiche peritoneali dopo laparoscopia.

L'entità della resezione chirurgica determina lo stadio cui la neoplasia viene ascritta ([Tab. 84.4](#)).

**Tab. 84.4.** Stadiazione del tumore di Wilms.

|                   |                                                                                                                                |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Stadio I</b>   | localizzato al rene, completamente rimosso. No infiltrazione vascolare. Capsula integra                                        |
| <b>Stadio II</b>  | si estende oltre la capsula renale fino al tessuto perirenale o infiltra i vasi vicino al rene, ma è completamente asportabile |
| <b>Stadio III</b> | esteso a linfonodi addominali o pelvici, non completamente resecabile per invasione di strutture vitali circostanti            |
| <b>Stadio IV</b>  | di metastasi a distanza (polmone, ossa, fegato, linfonodi)                                                                     |
| <b>Stadio V</b>   | bilaterale                                                                                                                     |

La *radioterapia* postoperatoria è sempre meno utilizzata. Trova ancora

indicazione nei bambini con tumore avanzato o bilaterale e nel trattamento delle metastasi (polmonari in particolare).

La *chemioterapia* è efficace nel controllo della malattia anche in fase disseminata e si articola su cicli di vincristina (VCR) associata a dactinomicina (ACT-D) – più doxorubicina (DOX) nei casi avanzati o a istologia sfavorevole – continuati per periodi che vanno da 8 settimane a 15 mesi, a seconda dello stadio della neoplasia. Nei tumori recidivanti è allo studio un nuovo promettente protocollo basato sull'associazione di irinotecan, vincristina, bevacizumab e temozolomide.

Nelle neoplasie di peso < 550 g completamente asportate senza residui (I stadio), a istologia favorevole e in bambini di età < 2 anni è possibile limitare la terapia al solo intervento chirurgico, non seguito da alcuna terapia adiuvante.

La prognosi varia significativamente in base allo stadio della neoplasia e soprattutto al tipo istologico: nei tumori completamente asportati e a istologia favorevole la sopravvivenza > 2 anni è vicina al 100% al I stadio, al 93-94% al II e III stadio, di poco inferiore al 90% al IV stadio.

Le sopravvivenze consentite dalle moderne terapie sono divenute così lunghe che la morbidità e le complicanze a lungo termine – quali i tumori secondari (3% dei sopravvissuti > 25 anni), l'insufficienza cardiaca congestizia e l'insufficienza renale terminale – devono essere tenute in sempre maggiore considerazione nella valutazione complessiva della prognosi di questi bambini.

## **Nefroma mesoblastico**

---

Il *nefroma mesoblastico* (o amartoma fetale) è un tumore renale caratteristico del neonato, spesso prematuro, e del lattante (età media 30 giorni); sovente si associa a polidramnios materno. Rappresenta il 3-10% di tutti i tumori renali dell'infanzia.

La neoplasia si presenta come una massa liscia, duro-fibrosa, giallastra; l'aspetto al taglio ricorda quello del fibromioma dell'utero (Fig. 84.11). Istologicamente può presentarsi nella forma classica, composta da elementi mesenchimali muscolari e fibroblastici reattivi alla vimentina, e in quella cellulare; la prima forma è del tutto benigna, la seconda può raramente presentare aspetti di malignità.

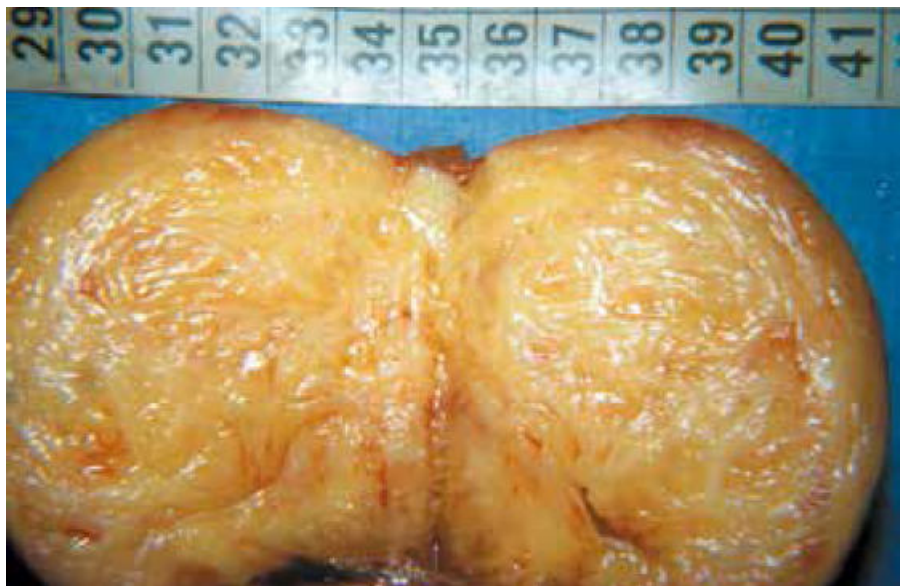


**Fig. 84.11.** Nefroma mesoblastico. Al taglio l'aspetto della neoplasia ricorda quello del fibromioma dell'utero.

Il nefroma mesoblastico presenta caratteristiche cliniche e radiologiche (massa addominale asintomatica la cui origine renale è documentata dall'ecografia) simili a quelle del nefroblastoma, con il quale è stato per lungo tempo confuso.

L'asportazione chirurgica, purché completa, è l'unica forma di terapia necessaria.

## Rabdomiosarcoma

Il rabdomiosarcoma è un tumore altamente maligno, in passato a evoluzione quasi sempre fatale; negli ultimi 20 anni, grazie soprattutto al trattamento combinato chirurgico, radiante e chemioantiblastico, la prognosi è notevolmente migliorata e le possibilità di guarigione sono divenute consistenti.

Il rabdomiosarcoma è il più comune dei sarcomi delle parti molli e costituisce il 4% circa dei tumori maligni dell'infanzia, il 15% di tutti quelli solidi. Esiste una diretta relazione fra sede del tumore ed età del paziente: nei primissimi anni di vita (2-3) le sedi preferite sono vescica, prostata, vagina, testa e collo; più tardi rene, tronco, addome e strutture paratesticolari (orbita e arti possono essere colpiti a qualunque età).

Il rabdomiosarcoma deriva da cellule primitive mesenchimali altamente indifferenziate (“mioblasti”) e può trarre origine anche da strutture e organi che non contengono muscolo striato. Macroscopicamente si distingue una forma solida e una cosiddetta “botrioide”, simile cioè al “grappolo d’uva” (dal greco *botrùs*). Quest’ultima è peculiare delle strutture cave (vescica, vagina, faringe, vie biliari ecc.) e ha un aspetto del tutto caratteristico che ricorda la mola vescicolare: la neoplasia è infatti costituita da una massa di lobuli rotondeggianti di colore grigio perla, di varie dimensioni, alcuni sessili, altri peduncolati, che possono essere facilmente staccati senza provocare emorragia (Figg. 84.12, 84.13).



**Fig. 84.12.** Rabdomiosarcoma botrioide della vescica. Il tumore, il cui aspetto ricorda quello dei “chicchi d’uva”, occupa l’intera cavità vescicale. Da notare il notevole spessore delle pareti del viscere (vescica “da sforzo”) conseguente a ostruzione del collo vescicale da parte della neoplasia.





**Fig. 84.13.** Rabdomiosarcoma botrioide della vescica (stesso caso della Fig. 84.12). Particolare della massa neoplastica asportata, costituita da numerosi lobuli tondeggianti di consistenza molle-elastica.

Istologicamente il rabdomiosarcoma può essere di tipo *embrionale* (60%), *alveolare* (30%) o *pleomorfo* (10%): questi due ultimi istotipi hanno prognosi nettamente peggiore.

Sebbene sia raro osservare al microscopio le striature trasversali caratteristiche della fibra muscolare striata, l'origine muscolare della neoplasia trova conferma nella ricerca della miosina con tecniche di immunofluorescenza e nella maturazione mioblastica osservabile soprattutto nelle recidive della neoplasia.

Una serie di differenze genetiche sottolinea la diversità fra le due forme embrionale e alveolare. Quest'ultima è infatti talvolta associata ad amplificazione della regione 13q31 e a varie traslocazioni cromosomiche, delle quali la più importante anche ai fini della prognosi è la *FOXO1*.

Il rabdomiosarcoma ha una *spiccata predisposizione all'infiltrazione e alle recidive locali*, mentre le metastasi a distanza non sono molto frequenti (15% dei casi all'esordio) e interessano soprattutto polmoni e ossa.

## Quadro clinico



La sintomatologia varia a seconda della sede d'origine. Per lo più asintomatico, il rabdomiosarcoma può talora, invece, rendersi evidente con i segni della compressione sulle strutture adiacenti: nel rabdomiosarcoma della vescica, per esempio, i sintomi sono particolarmente eclatanti, caratterizzati da stranguria intensa, disuria, ematuria e pollachiuria causate dall'ostruzione del collo vescicale da parte delle formazioni botrioidi. Alla palpazione è pressoché costante il reperto di una massa sovrapubica che simula il globo vescicale e che *non scompare con il cateterismo*. Nelle bambine il tumore può perfino fuoriuscire dall'uretra o dalla vagina (Fig. 84.14).



**Fig. 84.14.** Rabdomiosarcoma botriode della vescica sviluppatosi al punto da fuoriuscire dall'uretra.

La diagnosi, suggerita dalla sede d'insorgenza, viene approfondita con TC e/o RM; i risultati più affidabili, soprattutto per la diagnosi precoce delle recidive, sono offerti dalla FDG-PET. La conferma diagnostica è data dal prelievo biptico.

## Terapia

La terapia d'elezione del rabdomiosarcoma, data anche l'elevata tendenza della neoplasia a dare precocemente recidive locali, è l'*asportazione chirurgica radicale*; questa non deve però essere perseguita a costo di interventi estesamente demolitivi e tali da menomare la qualità di vita (amputazioni di arto, *exenteratio* pelvica ecc.). In questi casi è bene limitare l'atto chirurgico iniziale alla sola biopsia e affidare alla radiochemioterapia il controllo della neoplasia; un secondo intervento chirurgico più conservativo, dopo terapia adiuvante, può consentire di ottenere comunque l'asportazione radicale della neoplasia.

La *radioterapia* rimane un presidio terapeutico essenziale per aumentare le probabilità di guarigione, anche se i suoi effetti collaterali a lungo termine rimangono preoccupanti. È efficace se somministrata a dosi elevate (da 36 a 45 Gy) e può essere somministrata anche mediante brachiterapia, *proton beam* o con la modalità *intensity-modulated* (IMRT), che consentono la somministrazione di dosi bersaglio particolarmente elevate risparmiando però i tessuti circostanti.

La *chemioterapia* con alte dosi di VCR, ACT-D, DOX e ifosfamide ha dimostrato una discreta efficacia anche nei rabdomiosarcomi in stadio avanzato; questi stessi farmaci, eventualmente associati a topotecan, carboplatino e VP-16, possono ancora essere efficaci anche quando le metastasi sono già presenti alla diagnosi.

La *prognosi* del rabdomiosarcoma è legata allo stadio, al tipo istologico e alla localizzazione primaria. La sopravvivenza "*event free*" a 5 anni è pari al 70-95% nei casi a istologia e localizzazione favorevole (testa e collo); al 65-75% nei casi a rischio intermedio, in assenza di metastasi; al 15-35% nei casi già metastatici all'esordio.

## Teratoma

Il *teratoma* è una neoplasia malformativa congenita derivante da cellule totipotenti e composta da tessuti degli strati endodermico, mesodermico ed ectodermico frammisti in proporzioni variabili.

Le localizzazioni preferite sono le ovaie (45%) e il sacro-coccige (40%); più rare quelle *testicolari*, *retroperitoneali*, *mediastiniche*, *nasofaringee*, *intracraniche*, *cervicali* e *gastriche*.

Il teratoma può presentare un aspetto *cistico* e/o *solido* e può contenere strutture organoidi quali capelli, sebo, denti e ossa (da cui la definizione di "tumore mostruoso", dal greco *téras*, "mostro") (Fig. 84.15).

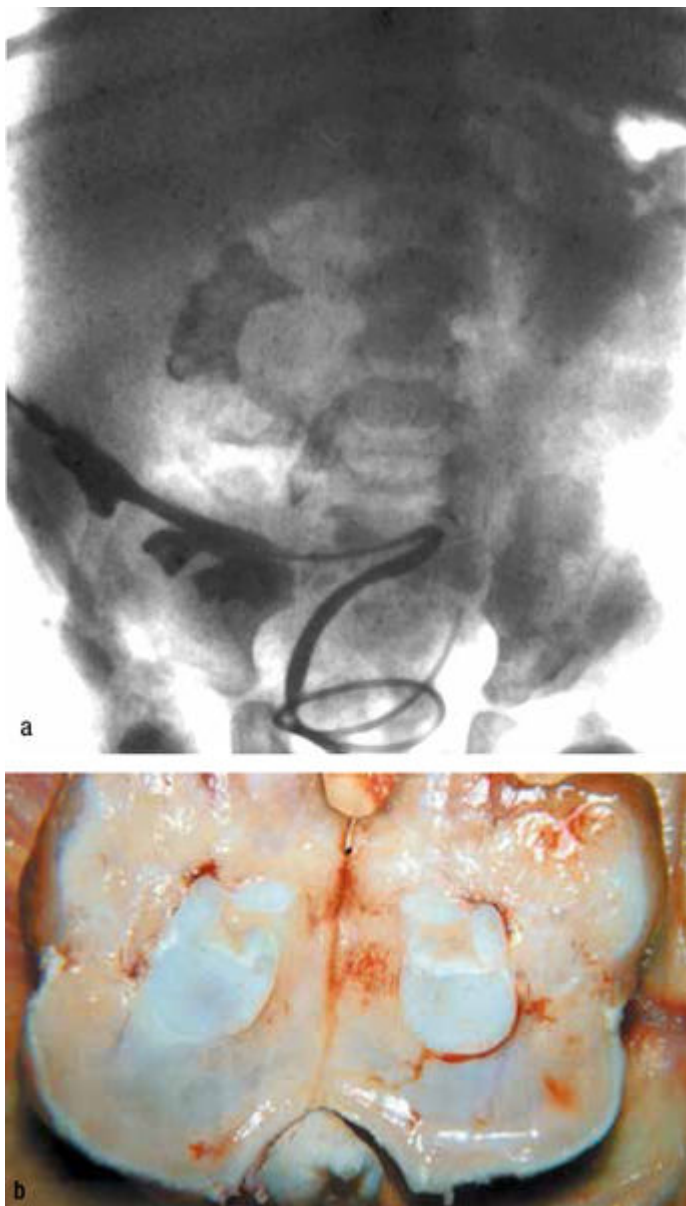


**Fig. 84.15.** Teratoma retroperitoneale destro. (a) All'urografia il rene destro appare distorto e dislocato in basso da una voluminosa massa nel cui contesto sono riconoscibili frammenti ossei (mascella con abbozzi dentari?); (b) pezzo operatorio aperto: al centro è apprezzabile abbondante tessuto cartilagineo; in basso è riconoscibile un abbozzo d'arto.

Nell'80-90% dei casi è benigno (*teratoma maturo*) e composto da tessuti ben differenziati; nei restanti casi è invece maligno (*teratoma immaturo*), solitamente di tipo solido. La componente immatura è solitamente rappresentata da strutture neuroectodermiche.

È tuttavia documentata la possibilità che un teratoma *inizialmente benigno* manifesti, con l'andare del tempo, chiari segni di una *trasformazione maligna* con tendenza all'infiltrazione locale e alla diffusione metastatica. Non è del tutto certo se ciò si debba a una degenerazione cellulare neoplastica oppure all'emergere di linee cellulari maligne già presenti alla nascita: questa eventualità rende comunque categorica l'asportazione immediata del teratoma non appena scoperto.

### Quadro clinico

I teratomi hanno una frequenza di circa 1:40.000 nati e prevalgono nel sesso femminile (3:1).

Di solito si manifestano alla nascita: alcuni, come quello *sacroccoccigeo*, sono chiaramente evidenti sotto forma di una massa per lo più voluminosa e motivo persino di distocia (Fig. 84.16); altri invece possono esordire con i segni della compressione a carico delle strutture anatomiche circostanti (per es. quelli a localizzazione *cervicale*; Fig. 84.17) o, più raramente, *mediastinica* (grave distress respiratorio).



**Fig. 84.16.** Voluminoso teratoma sacroccoccigeo in un neonato.



**Fig. 84.17.** Voluminoso teratoma del collo che ha determinato un grave distress respiratorio immediatamente dopo la nascita. Asportazione chirurgica d'urgenza. Guarigione.

Il teratoma *retroperitoneale* e quello *ovarico* di solito sono asintomatici (salvo non insorgano complicanze quali rottura, torsione ecc.). Le forme maligne possono causare una sindrome endocrina con pubertà precoce e secrezione di  $\alpha$ -fetoproteina e/o gonadotropine corioniche (utili anche come marker neoplastici di recidiva).

## Terapia

L'asportazione chirurgica immediata del teratoma è la prima e, quando completa, unica terapia necessaria (Fig. 84.18). L'asportazione incompleta può portare a recidiva locale anche in assenza di malignità.





**Fig. 84.18.** (a) Imponente tumefazione addominale in un neonato; (b) la massa risulta essere un teratoma retroperitoneale di dimensioni persino maggiori di quelle dell'addome stesso.

Sono stati sperimentati con parziale successo interventi di chirurgia fetale in alcuni casi di teratoma sacrococcigeo talmente voluminoso da minacciare di morte il feto per insufficienza cardiaca da sovraccarico.

Se il teratoma è maligno la chirurgia deve essere integrata dalla radioterapia ad

alte dosi e dalla polichemioterapia (con l'utilizzo di vari protocolli comprendenti VCR, ACT-D, ciclofosfamide, DOX, BCNU, carboplatino, metotrexato, bleomicina). I risultati sono buoni non solo nei teratomi maturi, ma anche in gran parte di quelli immaturi. In considerazione dell'evolutiveità maligna nel tempo a cui si è fatto cenno in precedenza, l'età all'intervento rappresenta un significativo fattore prognostico.

## **Lecture suggerite**

- Cabezali Barbancho D, Guerrero Ramos F, López Vázquez F et al. Laparoscopic approach for Wilms tumor. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014;24(1):22-5.
- Carachi R, Azmy A, Grosfeld JL (Eds). *The surgery of childhood tumors*. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag; 2008.
- Cost NG, Sawicz-Birkowska K, Kajbafzadeh AM et al. A comparison of renal function outcomes after nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for nonsyndromic unilateral Wilms tumor. *Urology* 2014;83(6):1388-93.
- Davenport KP, Blanco FC, Sandler AD. Pediatric malignancies: neuroblastoma, Wilm's tumor, hepatoblastoma, rhabdomyosarcoma, and sacrococcygeal teratoma. *Surg Clin North Am* 2012;92(3):745-67.
- Dasgupta R, Rodeberg DA. Update on rhabdomyosarcoma. *Semin Pediatr Surg* 2012;21(1):68-78.
- Davidoff AM. Wilms tumor. *Adv Pediatr* 2012;59(1):247-67.
- Dome JS, Graf N, Geller JI et al. Advances in Wilms tumor treatment and biology: progress through international collaboration. *J Clin Oncol* 2015;33(27):2999-3007.
- Gatta C, Capocaccia R, Stiller C et al. Childhood cancer survival trends in Europe: a EURO CARE Working Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:3742-3751.
- Godzinski J, Graf N, Audry G. Current concepts in surgery for Wilms tumor - The risk and function-adapted strategy. *Eur J Pediatr Surg* 2014;24(6):457-60.
- Gosiengfiao Y, Reichel J, Walterhouse D. What is new in rhabdomyosarcoma management in children? *Paediatr Drugs* 2012;14(6):389-400.
- Komasara L, Gołębiewski A, Anzelewicz S, Czauderna P. A review on surgical techniques and organ sparing procedures in bladder/prostate rhabdomyosarcoma. *Eur J Pediatr Surg* 2014; 24(6):467-73.
- Louis CU, Shohet JM. Neuroblastoma: molecular pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med* 2015;66:49-63.
- Mullassery D, Farrelly P, Losty PD. Does aggressive surgical resection improve survival in advanced stage 3 and 4 neuroblastoma? A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Hematol Oncol* 2014;31(8):703-16.
- Murphy JM, La Quaglia MP. Advances in the surgical treatment of neuroblastoma: a review. *Eur J Pediatr Surg* 2014;24(6):450-6.
- Parham DM, Barr FG. Classification of rhabdomyosarcoma and its molecular basis. *Adv Anat Pathol* 2013;20(6):387-97.
- Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, treatment. *Hematol Oncol Clin N Am* 2010;24:65-86.
- Perilongo G, Rigon L, Sainati L et al. Palliative and terminal care for dying children; proposals for better care. *Med Pediatr Oncol* 2001 Jul;37(1):59-61.
- Piccardo A, Lopci E, Conte M et al. PET/CT imaging in neuroblastoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2013;57(1):29-39.
- Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL et al. Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2015;33(27):3008-17.
- Sharp SE, Parisi MT, Gelfand MJ et al. Functional-metabolic imaging of neuroblastoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2013;57(1):6-20.

Schulte JH, Schulte S, Heukamp LC et al. Targeted therapy for neuroblastoma: ALK inhibitors. *Klin Padiatr* 2013;225(6):303-8.

Verga G, Parigi GB. Conservative surgery of bladder-prostate rhabdomyosarcoma in children: results after long-term follow-up. *J Pediatr Surg* 1993;28:1016-1018.



## SEZIONE VI

# Chirurgia plastica e ricostruttiva

a cura di Luigi Valdatta

Capitolo 85 Principi generali

Capitolo 86 Melanoma e altre neoplasie cutanee di interesse  
chirurgico

Capitolo 87 Ustioni

Capitolo 88 Innesti e impianti

Capitolo 89 Trapianti di cute

Capitolo 90 Chirurgia plastica ricostruttiva della mammella

Capitolo 91 Malformazioni congenite

Capitolo 92 Chirurgia estetica

Capitolo 93 Chirurgia craniofacciale

# Principi generali

L. Valdatta

Il termine “plastica” deriva dal greco *plastiké* (modellare) e indica che questa chirurgia si rivolge alla correzione dei difetti dell’aspetto e quindi della struttura esteriore dell’individuo.

Carattere peculiare della chirurgia plastica è l’importanza prevalente della scelta riparativa sulla diagnosi: questa infatti non offre normalmente difficoltà perché consiste per lo più nell’identificazione di difetti anatomici visibili, facilmente individuabili dal chirurgo, mentre la scelta del tipo di intervento chirurgico, soprattutto quando ne occorra più di uno, crea il problema della sua pianificazione nell’arco di mesi o addirittura di anni. Questo particolare aspetto della chirurgia plastica è stato in modo suggestivo definito “chirurgia a quattro dimensioni” intendendo come quarta dimensione il tempo nell’arco del quale deve sempre essere considerato il risultato.

La cicatrice che fatalmente residua all’intervento evolve anch’essa, modificando inevitabilmente il risultato finale.

Un’altra caratteristica della chirurgia plastica è quella di non essere chirurgia di organo o di distretto ma di tutto il corpo. Il singolo specialista identifica certamente l’ambito entro il quale predilige operare, ma nella sua accezione più generale la chirurgia plastica non conosce confini anatomici o tecnici per realizzare il suo obiettivo: ricondurre quanto appare deviato entro i confini della normalità, con ripristino della funzione che tale anomalia può determinare, avendo come parametro-guida la quintessenza della normalità, la “supernormalità”, in una parola “la bellezza”.

Le lesioni che interessano il chirurgo plastico sono di due ordini:

- *lesioni congenite*, dovute a deviazioni del normale sviluppo embrionale e quindi già presenti alla nascita;

## Cenni storici

La spinta psicologica alla correzione delle anomalie dell'aspetto corporeo, sia per ragioni patologiche sia semplicemente estetiche, spiega le origini antichissime della chirurgia plastica.

La prima segnalazione di interventi chirurgici di questo tipo è infatti quella contenuta nel *papiro di Smith* che risale al 3000 a.C.

Più concrete sono le descrizioni di ricostruzioni della punta del naso contenute nei *codici Veda*, precedenti all'800 a.C.; poiché in India la legge dell'epoca prevedeva l'amputazione del naso ai ladri e alle adule, veniva descritto l'uso di un lembo di cute ruotato dalla fronte a fini riparativi. Tale soluzione, ancora oggi valida, è conosciuta come "metodo indiano".

Descrizioni successive, dopo un lungo periodo di silenzio che copre l'epoca greca, romana, araba e medioevale, risalgono al 1400 d.C. quando *Antonio Branca di Catania* divenne famoso per il suo metodo di ricostruzione del naso usando un lembo di cute trasferito dal braccio con una serie di operazioni. All'incirca nella stessa epoca la fama dei *fratelli Viano di Tropea* si estese nell'intera Europa per un analogo metodo di ricostruzione del naso; essi lavoravano, come del resto Branca, con grande riserbo per timore che venisse loro sottratto il segreto del procedimento. Non riuscirono però a impedire che con un sotterfugio ne venisse in possesso un cavaliere bolognese che, tornato alla sua città, descrisse minuziosamente il metodo a *Gaspare Tagliacozzi*, professore di anatomia a Bologna. Questi nel 1597 lo espose in un trattato che costituisce la prima descrizione tecnicamente valida e completa di un intervento di chirurgia plastica ed è considerato l'opera basilare di questa disciplina.

Si può quindi collocare in quell'epoca la vera nascita della chirurgia plastica, anche se in seguito, per un lungo periodo, essa ritornò nel silenzio.

È d'altronde comprensibile che una materia chirurgica, dedicata all'epoca solo al trattamento di patologie non strettamente legate alla sopravvivenza, abbia trovato insormontabili difficoltà a svilupparsi in assenza di nozioni di anestesia, di antisepsi e di mezzi tecnici adeguati.

Solo nella seconda metà dell'Ottocento si ritrovano descrizioni di nuove tecniche e soluzioni. La chirurgia plastica moderna conosce un definitivo sviluppo e acquista una sua precisa definizione dopo la prima guerra mondiale quando, a causa delle gravi mutilazioni provocate dalle nuove armi da fuoco, assunse particolare rilevanza il

problema del reinserimento in un normale contesto familiare e sociale di migliaia di reduci, sopravvissuti ma sfigurati. Tra la prima e la seconda guerra mondiale si aprono in tutte le nazioni centri di cura e riabilitazione. Negli anni Quaranta i progressi della chirurgia, segnatamente l'introduzione nella pratica clinica degli antibiotici e dell'anestesia mediante intubazione endotracheale, aprono anche alla chirurgia plastica nuove possibilità di sviluppo e nuovi campi di azione. Dalla chirurgia plastica sono originate discipline affini, in cui si mediano competenze di altre specialità chirurgiche, il cui corpo dottrinale si è ormai sviluppato al punto da costituire autentiche nuove specializzazioni; si ricordano in particolare la **chirurgia della mano**, cui concorrono competenze plastiche e ortopediche e la **chirurgia maxillofacciale**, in cui si fondono competenze plastiche e odontoiatriche. Un profondo mutamento è derivato, negli ultimi 20 anni, dall'applicazione delle tecniche di **microchirurgia**. Tali metodiche hanno assunto un ruolo di primaria importanza nel trattamento, in sede di emergenza o urgenza, di traumi vascolari o nervosi, specie a carico degli arti nonché nella realizzazione di progetti ricostruttivi non altrimenti praticabili. Una recente innovazione nell'armamentario tecnico del chirurgo plastico è l'impiego dell'endoscopia, grazie alla quale è possibile eseguire alcuni interventi limitando notevolmente le dimensioni delle cicatrici. Si intravedono, per un futuro ormai prossimo, sviluppi entusiasmanti legati alla biosintesi autologa di strutture anatomiche destinate al trapianto con tecniche microchirurgiche, riducendo sempre più il ricorso a zone donatrici sane provenienti dallo stesso organismo. Da molti anni ormai la chirurgia plastica ha abbandonato gli aspetti segreti e misteriosi di un'alchimia chirurgica e ha assunto la piena dignità di settore scientifico disciplinare autonomo, con un corpo dottrinale ben identificato in continua evoluzione, presente come materia di studio nei corsi di laurea delle facoltà di Medicina, come specializzazione nei board europei e internazionali, come divisione autonoma nella maggior parte degli ospedali plurispecialistici.

### **Lettere suggerite**

Bostwick J III., Eaves FF, Nahai F (Eds). Endoscopic plastic surgery. St. Louis: Quality Medical Publishers; 1995.

Faga A. Chirurgia plastica ricostruttiva ed estetica, 3ª ed. Milano: Elsevier; 2008.

Katz J. Atlas of regional anaesthesia. Norwalk, Connecticut: Appleton-Century-Crofts; 1985.

Nelson GD, Krause JL. Clinical photography in plastic surgery. Boston: Little, Brown and Co; 1988.

O'Brien BM. Microvascular reconstructive surgery. New York: Churchill Livingstone; 1977.

Zeis E. Handbuch der plastischen Chirurgie (Nebsteiner Vorrede von J.F. Dieffenbach). Berlin: Reimer; 1838.

# Melanoma e altre neoplasie cutanee di interesse chirurgico

A. Testori, S. Zurrida

### Eziologia ed epidemiologia

Il tasso di incidenza e mortalità per tumori cutanei sta lievitando in tutto il mondo, crescendo vertiginosamente negli Stati Uniti e in molti altri Paesi, Europa compresa (Boyle et al., 1995; Garbe et al., 2009). I carcinomi epiteliali cutanei rappresentano un terzo di tutti i casi di cancro diagnosticati e, analogamente a quanto succede per il melanoma, si sta verificando un abbassamento dell'età al momento della diagnosi probabilmente anche per un'aumentata consapevolezza da parte della popolazione e una migliore preparazione dei medici. Nel nostro Paese è difficile ottenere dati precisi sull'incidenza e mortalità dei tumori cutanei (melanoma e non melanoma) poiché la mancanza di un Registro Nazionale ne impedisce un preciso monitoraggio. Tuttavia per quanto riguarda il melanoma, negli ultimi 40 anni l'aumento di incidenza è certo, costituendo il 3-4% di tutte le neoplasie, superando l'aumento di incidenza constatato per altri tipi di tumori maligni: la IARC (International Agency for Research on Cancer) riporta che ogni anno vi siano nel mondo 160.000 nuove diagnosi di melanoma cutaneo; di queste, oltre 62.000 in Europa, e in Italia circa 12.000. L'incidenza di questa neoplasia è quindi in continua crescita. Attualmente i dati epidemiologici riportano per l'Italia un'incidenza pari a 14,3 casi/100.000/anno nei maschi e 13,6/100.000/anno nelle femmine.

In Italia, nel periodo 2003-2005, il melanoma cutaneo ha rappresentato il 2,1% di tutti i tumori diagnosticati fra gli uomini e il 2,6% di quelli diagnosticati nelle donne; in termini di mortalità ha

rappresentato lo 0,9% del totale dei decessi neoplastici negli uomini e l'1,0% nelle donne (Postow et al., 2015).

Questo tumore colpisce frequentemente i giovani: infatti è la terza neoplasia per incidenza nelle persone di età < 49 anni.

Esiste tuttavia una notevole variabilità geografica nell'incidenza del melanoma cutaneo nel nostro Paese con un evidente trend decrescente nord-sud: infatti i registri del meridione hanno tassi di incidenza fino a 2 volte più bassi rispetto a quelli dei registri delle aree del centro-nord Italia.

L'analisi dei trend di incidenza, espressi come stima annuale del cambiamento percentuale del tasso standardizzato APC (Annual Percentage Change), ha mostrato un significativo aumento negli uomini (I-APC 1996-2010: +3,5%) e nelle donne (I-APC 1996-2010: +3,6%).

In Italia, come in molti Paesi occidentali, si è osservato nel corso degli ultimi anni un aumento notevole dell'incidenza che è quasi raddoppiata nel giro di 10 anni, mentre la mortalità è sostanzialmente stabile (2,3 casi/100.000/anno) con una minor influenza dell'area geografica.

Le campagne di educazione sanitaria hanno contribuito ad aumentare l'attenzione della popolazione sulle lesioni pigmentarie (Cristofolini et al., 1984; Doherty et al., 1988) e a ricorrere subito all'intervento dello specialista favorendo così la formulazione di una diagnosi precoce e un intervento tempestivo su tumori in fase iniziale rendendo favorevole la guarigione di una neoplasia tra le più aggressive. Secondo quanto riportato da studi epidemiologici analitici eseguiti in popolazioni a prevalente fenotipo celtico, e recentemente anche nella nostra popolazione, sono da considerare fattori di rischio per il melanoma le condizioni elencate di seguito (Gandini et al., 2015; Genomel, 2006; Whiteman et al., 2001; Elwood, 1975; Garland, 1990; Holick et al., 2003; Koh, 1990; Kopf, 1984; Lew, 1983).

- Familiarità per melanoma con un rischio associato massimo se si hanno almeno due casi di melanoma fra consanguinei. Il rischio di melanoma decresce notevolmente qualora il soggetto riferisca soltanto un caso di melanoma fra consanguinei. Per questo motivo la Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) ha redatto delle indicazioni atte a individuare in caso di familiarità per melanoma cutaneo le mutazioni genetiche dell'inibitore 2A della kinasi ciclina-dipendente (Genomel, 2006).
- Gli occhi azzurri, i capelli biondi, la pelle chiara, la tendenza alle ustioni solari con la formazione di efelidi dopo fotoesposizione. Il rischio associato a tali condizioni, di per sé moderato, aumenta se il soggetto presenta un elevato numero di nevi melanocitici (più di trenta), nevi displastici, familiarità per melanoma, anche un solo

caso.

- La presenza di più di un nevo displastico o di nevi congeniti di grandi dimensioni è associata a un aumento del rischio, quando cioè si può configurare il quadro della cosiddetta *sindrome del nevo displastico familiare* (Fig. 86.1).
- Secondo studi recenti, le ustioni solari in età infantile, non solo in soggetti di carnagione chiara, sono correlate – oltre che alla presenza di un elevato numero di nevi melanocitici e di nevi displastici – anche a un aumento significativo del rischio di sviluppare un melanoma (Whiteman, 2001).
- Un elevato rischio di melanoma, anche precoce, è presente nei nevi congeniti giganti (Fig. 86.2), mentre non vi sono prove certe dell'incremento del rischio associato ai piccoli nevi congeniti.
- Una rara condizione predisponente allo sviluppo del melanoma in giovane età è rappresentata dallo xeroderma pigmentoso, disordine autosomico recessivo in cui si realizza precocemente un danno della cute indotto dal sole che provoca nelle cellule della pelle alterazioni irreversibili del DNA. Le lesioni hanno perciò sede nelle aree cutanee fotoesposte. Lo xeroderma pigmentoso predispone anche ad altri tipi di neoplasie maligne quali i carcinomi spino- e basocellulari e i fibrosarcomi.
- L'esposizione al sole è da sempre considerata un fattore causale per il melanoma insieme a fattori genetici. Da alcune revisioni emerge una relazione tra il tipo di esposizione ai raggi solari, l'età e il rischio di sviluppare un melanoma. L'esposizione intermittente e prolungata sembra svolgere un ruolo maggiore rispetto all'età in cui ci si espone al sole, anche se l'esposizione in età infantile/adolescenziale determina un maggior rischio rispetto all'età più avanzata (Doherty, 1988; Gandini, 2005; Genomel, 2006; Whiteman et al., 2001). La relazione tra lunghezza d'onda e induzione del melanoma è ancora sconosciuta. È noto il ruolo dei raggi UVB sulla possibilità di indurre scottature e con queste anche il melanoma; vi sono anche alcune evidenze sul ruolo degli UVA rispetto alla patogenesi del melanoma. Green et al. hanno rilevato che l'utilizzo di creme con filtro solare ha ridotto il rischio di melanoma.
- Numerosi studi hanno valutato l'associazione tra rischio di melanoma e l'uso di lampade e/o lettini per l'abbronzatura. Sono state pubblicate metanalisi i cui risultati complessivi evidenziano un significativo aumento del rischio di melanoma nei soggetti che fanno uso di lampade e/o lettini per l'abbronzatura e che il rischio è maggiore se l'esposizione avviene in giovane età. Inoltre, è stato rilevato che l'utilizzo di lampade artificiali con differenti emissioni UV comporta un rischio maggiore di melanoma nei soggetti sottoposti a radiazioni UVA con un aumento di rischio proporzionale

agli anni e al numero di sedute di esposizione.



**Fig. 86.1.** Sindrome del nevo displastico.





**Fig. 86.2.** Melanoma del tronco di un giovane di 16 anni. Melanoma a diffusione superficiale, 1,6 mm secondo Breslow, insorto su nevo tipo Spilus.

In conclusione, la causa principale dello sviluppo del melanoma sembra essere l'esposizione ai raggi ultravioletti (UVA e UVB) e quindi al sole, con fasi acute di esposizione intermittente (vacanze) e orari scorretti. La [Tabella 86.1](#) riporta i fattori di rischio per lo sviluppo del melanoma.

**Tab. 86.1.** Fattori di rischio per lo sviluppo di melanoma.

**Presenza di nevi melanocitici**

1 o più nevi atipici

Nevo melanocitico congenito largo (> 20 cm)

Presenza di numerose lentiggini

**Caratteristiche della pelle**

Pelli rosse)

Fototipo II (pelle chiara, capelli biondi)

**Storia familiare o personale di melanoma**

Pregressi melanoma *in situ*

Pregressi tumori cutanei non-melanoma e lesioni premaligne

Cute con presenza di danno solare

**Esposizione a radiazioni ionizzanti**

Pregresse ustioni solari

Esposizione a radiazioni ultraviolette artificiali, soprattutto se prima dei 35 anni

Per contro l'abbronzatura è un fenomeno naturale ed è la nostra difesa contro i danni potenzialmente causati dai raggi ultravioletti. Gli studi di Cedric e Frank Garland dimostrano chiaramente che le persone che lavorano all'esterno hanno un minor rischio di ammalarsi di

melanoma di chi lavora in ufficio: la quantità di esposizione solare deve infatti essere proporzionata al fototipo cutaneo di ogni individuo.

## Diagnosi

L'unica arma per affrontare questo tipo di neoplasia in modo risolutivo è la prevenzione secondaria, ovvero la diagnosi precoce. Infatti, il riconoscimento nelle fasi iniziali del più temibile dei tumori cutanei ha portato la sua curabilità al 70% di tutti i casi riscontrati negli uomini e a oltre l'80% nelle donne. Mentre per altri tipi di tumore la diagnosi precoce si è potuta avvantaggiare, negli anni più recenti, di una maggiore sofisticatezza degli esami strumentali che hanno consentito di scoprire tumori anche in fase preclinica, nel caso dei tumori cutanei solo la capacità diagnostica, le campagne di sensibilizzazione della popolazione e il coinvolgimento dei medici di famiglia hanno condotto alla possibilità di riconoscere il melanoma nelle sue fasi iniziali e in particolare nel caso di lesioni *in situ*, ottenendo quell'unica situazione in cui è guaribile nel 100% dei casi.

I pazienti affetti da melanoma devono sottoporsi a controlli periodici in quanto presentano un aumentato rischio di secondi melanomi primari notevolmente superiore rispetto alla popolazione generale (fino a 1000 volte tanto); è così possibile, grazie ai controlli clinici periodici di tutta la superficie cutanea, effettuare una diagnosi precoce dei secondi melanomi.

La diagnosi clinica del melanoma è solo ispettiva e non è del tutto semplice, basti pensare che un medico di famiglia ha la probabilità di vedere un paziente con melanoma della cute 2-3 volte durante tutta la sua vita professionale e che quindi non può avere quell'accuratezza tipica e garantita da centri specialistici altamente qualificati. D'altro canto, più la diagnosi viene formulata in una fase di crescita iniziale, maggiori sono le difficoltà per riconoscerlo, in quanto la lesione non ha ancora manifestato tutti quei caratteri che la fanno identificare in una fase di crescita manifesta. Anche per gli specialisti la diagnosi del melanoma non sempre è un aspetto scontato.

Per venire incontro a medici, esperti e non, sono stati codificati degli schemi che possono in qualche modo essere di aiuto a chi deve esprimere un parere su lesioni pigmentate della cute.

Lo schema più adottato è quello definito sistema ABCD(E):

A = Asimmetria della lesione, cioè la diversità delle due metà idealmente ottenute da una linea che attraversa il suo diametro maggiore (Fig. 86.3).

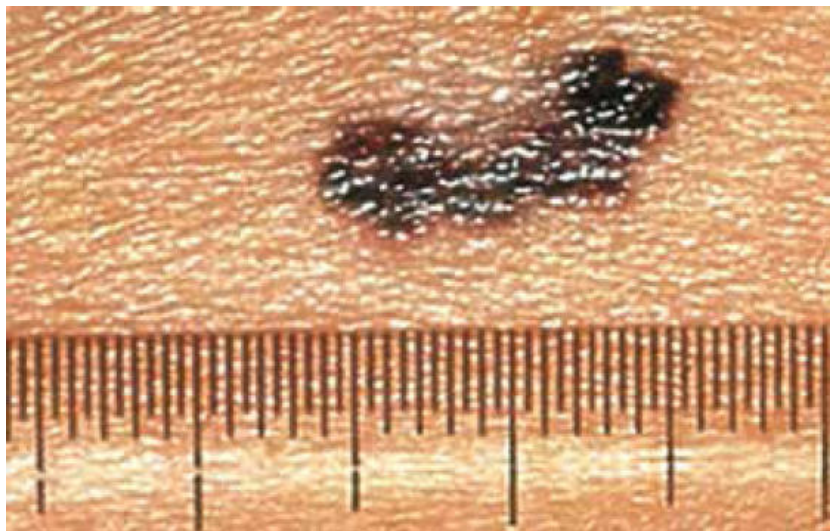


**Fig. 86.3.** Melanoma della gamba a diffusione superficiale, 0,70 mm di spessore.

B = Bordi, che nel caso del melanoma sono irregolari, frastagliati, indentati (Fig. 86.4).



**Fig. 86.4.** Melanoma a diffusione superficiale, 0,46 mm di spessore.

C = Colore, una delle caratteristiche più importanti del melanoma: esso è francamente nero, uniforme o variegato, con sfumature che vanno dal grigio scuro al marrone o al bluastro e zone di cute normalmente pigmentata. Le aree di depigmentazione corrispondono al fenomeno della regressione, che è una caratteristica istopatologica alla quale alcuni autori attribuiscono anche un significato prognostico. La regressione si presenta clinicamente come un'area più chiara, biancastra o bruno-grigiasta, che può formare un alone alla periferia

oppure zone chiare irregolari nel contesto della lesione pigmentata (Fig. 86.5). In una piccola percentuale di casi (5-12%) dei melanomi metastatici, la sede del melanoma primitivo non è evidenziabile probabilmente per una regressione totale del melanoma.



**Fig. 86.5.** Melanoma piano palpabile del tronco, 1,4 mm di spessore.

D = Dimensioni, generalmente superiori ai 6 mm, anche se il riconoscimento del melanoma in fasi sempre più precoci ha ormai portato al riscontro di lesioni non solo sottili ma anche con diametro inferiore ai canonici 6 mm.

E = Evoluzione. Ai quattro criteri diagnostici ABCD se ne è ultimamente aggiunto un altro, forse il più grave sul piano biologico: l'evoluzione. Chiaramente vorremmo riconoscere e asportare un melanoma prima che abbia iniziato a sviluppare i segni inconfondibili di un'evoluzione clinica che poi corrisponde spesso a un netto peggioramento prognostico (crescita verticale fino a sviluppare una lesione nodulare, ulcerazione, satellitosi ecc.).

Il melanoma cutaneo è un tumore a crescita bifasica. Appena insorto, per un periodo di tempo variabile, ma spesso molto lungo, il melanoma rimane invariato per dimensioni e colore, quasi in un equilibrio costante con le difese dell'organismo che lo tengono sotto una sorta di controllo immunologico. A un certo punto questo equilibrio si rompe e la lesione cambia i suoi caratteri. È questo il momento in cui una corretta diagnosi tempestiva può consentire l'asportazione e la guarigione definitiva della malattia. Nonostante questi rigidi criteri diagnostici, il melanoma cutaneo inizia a presentarsi con caratteristiche diverse dai “normali canoni” di identificazione. Primo fra tutti, le dimensioni (D): la diagnosi precoce consente l'identificazione di melanomi sempre più piccoli (Balch et al., 1998; Stanganelli et al., 2013a-c; Bartoli et al., 1992; Bono et al.,

2006; Cascinelli et al., 1994a; NIH Consensus conference, 1992; Rigel et al., 2010; Zurrada et al., 1992).

## Metodi diagnostici strumentali

Nonostante l'applicazione corretta di tutti i criteri semeiologici, la diagnosi clinica del melanoma rimane effettivamente difficile. Il grande ostacolo alla diagnosi corretta di una lesione pigmentata cutanea è rappresentato dal fatto che non esistono mezzi obiettivi che aiutino nella procedura diagnostica, che è ancora esclusivamente legata all'esperienza personale del medico osservatore. Attualmente esiste un grande interesse nell'ambito degli strumenti diagnostici cosiddetti "ancillari" che sono rappresentati dall'epiluminescenza e dalla microscopia laser confocale; altre metodiche per una diagnosi strumentale sono state proposte negli anni, ma non hanno ancora assunto un ruolo standard nel processo diagnostico di queste neoplasie: tali indagini sono rappresentate dalla telespettrofotometria e dall'analisi computerizzata dell'immagine.

L'*epiluminescenza*, o *dermatoscopia*, è la metodica che consente di osservare, attraverso una lente di ingrandimento e un microscopio operatore, le lesioni pigmentate cutanee fino alla giunzione dermo-ipodermica. L'immagine viene ingrandita fino a 50 volte e osservata con luce polarizzata che elimina la riflessione legata allo strato corneo, l'irregolarità della superficie cutanea e gli errori degli indici di rifrazione tra cute e aria, permettendo così la visione diretta del reticolo del pigmento dell'epidermide, della giunzione dermo-ipodermica e delle papille dermiche superficiali (Fig. 86.6).



**Fig. 86.6.** Immagine del videodermatoscopio (a) e immagine rilevata (b).

Premesso che l'anamnesi e l'esame obiettivo sono comunque indispensabili e preliminari a qualsiasi indagine strumentale, negli ultimi anni la dermatoscopia è divenuta lo strumento alla base di ogni visita nel settore dermato-oncologico (Figg. 86.7-86.9). La dermatoscopia consente lo studio approfondito dei caratteri strumentali superficiali della cute non apprezzabili a occhio nudo

mediante un microscopio manuale (dermatoscopio) con ingrandimento da 15 a 50 volte. L'analisi si completa con la misura delle dimensioni della lesione cutanea e con l'osservazione della morfologia dei vasi del plesso capillare superficiale. Con l'avvento della videodermatoscopia computerizzata, l'esame clinico ha incrementato l'accuratezza diagnostica nel riconoscimento delle lesioni cutanee e nella costituzione di atlanti iconografici di riferimento, le cosiddette *mappature dei nei* (Soyer et al., 2001).



**Fig. 86.7.** Decisione clinica semplice: lo specialista non necessita di particolari e complesse indagini per decidere che tale lesione melanocitaria debba essere asportata.





**Fig. 86.8.** Decisione clinica relativamente complessa vista la presenza di numerose lesioni melanocitarie con atipie: la mappatura può essere proposta e, in seguito a valutazione dermoscopica, alcune lesioni melanocitarie possono essere sottoposte a valutazione con microscopio laser confocale e successiva selezione per escissione ed esame istologico delle lesioni con maggiori atipie anche a scopo preventivo, vista la presenza di lesioni con caratteristiche differenti tra loro.



**Fig. 86.9.** Situazione clinica estremamente complessa con necessità di analisi dermoscopica accurata, mappatura digitale ed eventuale indagine con microscopio laser confocale su lesioni selezionate e follow-up periodico; un'escissione delle lesioni cutanee si potrà proporre solo in presenza di sospetto clinico: le lesioni melanocitarie sono sostanzialmente tutte molto simili e non si può a priori selezionarne poche con caratteristiche di atipia maggiore da sottoporre eventualmente a escissione profilattica come nel caso precedente.

La microscopia laser confocale, definita anche biopsia ottica virtuale, potrebbe essere utilizzata nell'ambito della diagnostica per immagini cutanea non invasiva come livello diagnostico successivo alla valutazione clinico-dermoscopica in casi selezionati: attraverso un raggio laser permette di fotografare la struttura cellulare di ogni singola cellula presente fino a uno spessore di 250  $\mu\text{m}$  di profondità, quindi sostanzialmente fino alla giunzione dermo-epidermica nella gran parte delle aree cutanee (quindi si escludono prevalentemente solo le aree palmo-plantari, dove lo strato corneo è nettamente superiore); in questo modo un dermatologo con adeguata esperienza è in grado di esprimere un giudizio diagnostico sovrapponibile a quello del patologo che analizza un preparato istologico (Guitera et al.,



2010).

Nell'ambito della ricerca clinica si sono sviluppate altre metodiche diagnostiche allo scopo di ottenere una diagnosi "automatica", cioè che a differenza delle altre già descritte non debba dipendere dall'esperienza dell'operatore.

L'*analisi spettrofotometrica* è basata sull'ipotesi che l'irrorazione sanguigna e la pigmentazione della cute siano in qualche modo correlate alla natura della lesione; a causa della presenza di melanina e di emoglobina, infatti, in linea di principio, si può supporre che le modalità di diffusione e di assorbimento di un fascio di luce visibile di cui sia noto lo spettro dipendano dalla natura della lesione. Per questo motivo un confronto tra gli spettri della luce incidente e della luce riflessa consente di aumentare l'accuratezza della diagnosi clinica, in termini sia di sensibilità sia di specificità, che possono raggiungere valori prossimi, rispettivamente, al 90 e all'80% (Testori et al., 1998).

L'*analisi computerizzata* dell'immagine utilizza una telecamera e un sistema esperto che riesce a distinguere la lesione dallo sfondo, eseguire valutazioni geometriche, misurare i colori e valutare le irregolarità della superficie della lesione e che, confrontando la diagnosi istologica definitiva, riesce a perfezionarsi con l'aumentare delle lesioni memorizzate. In questo caso, purtroppo, i risultati non sono stati univoci.

### **Varianti clinico-istologiche**

Tra le varianti clinico-istologiche si possono annoverare i melanomi piani (Fig. 86.10), i melanomi cupoliformi o nodulari, i melanomi piani nodulari (Fig. 86.11).



**Fig. 86.10.** Melanoma piano palpabile, 0,53 mm di spessore.



**Fig. 86.11.** Melanoma nodulare a crescita verticale, 6,7 mm di spessore parzialmente acromico.

Un caso a sé stante è rappresentato dalla *lentigo maligna*, che compare in genere in età avanzata, è pianeggiante, ha forma irregolare, è di grandi dimensioni e con una pigmentazione marrone disomogenea. La *lentigo maligna* è il melanoma più chiaramente correlato all'esposizione cronica ai raggi solari (Kopf et al., 1984).

Il *melanoma acrale* viene per definizione riscontrato al palmo delle mani e alla pianta dei piedi ed è il tipico melanoma che insorge con una certa frequenza nelle persone di razza nera. La diagnosi nelle sue fasi iniziali può comportare maggiori difficoltà di quanto non si riscontri per un melanoma di altri distretti del corpo poiché in queste sedi lo strato corneo è maggiormente sviluppato e la lesione può avere un colore meno brillante rispetto ad altre sedi e i margini più sfumati. Il *melanoma ungueale* è la lesione che in sede acrale dà le maggiori difficoltà. A parte le lesioni localmente avanzate, che devono comunque essere sospettate e non confuse con un granuloma piogenico (molto simile), nelle sue fasi iniziali non deve essere confuso con l'esito di un trauma con emorragia subungueale o con un'infezione micotica: la presenza di una pigmentazione lineare sull'unghia disposta in senso prossimale-distale può essere il segno clinico (melanonichia) di un melanoma insorto nella matrice ungueale (Fig. 86.12).

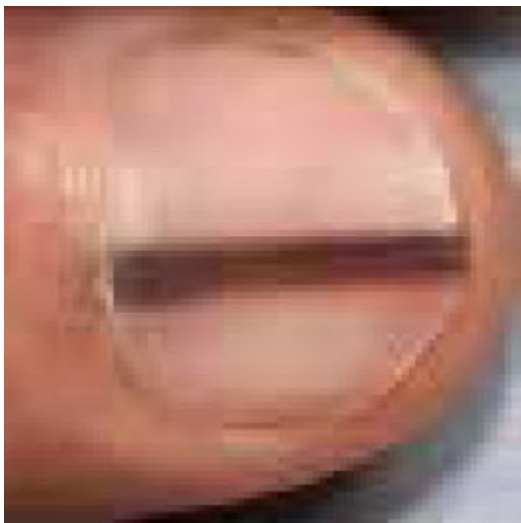


**Fig. 86.12.** Melanonichia con iniziale segno di Hutchinson.

La pigmentazione poi, se estesa alla cuticola (segno di Hutchinson), rappresenta un segno che orienta fortemente verso la presenza di un melanoma della matrice ungueale. Infatti il melanoma ungueale tipicamente non insorge nel letto ungueale, ma nella matrice dell'unghia e in presenza di tale segno clinico la biopsia incisionale diagnostica dovrà essere eseguita nella matrice ungueale prossimalmente alla melanonichia e non a carico della lamina ungueale pigmentata o del sottostante letto ungueale.

Il *melanoma acrale lentiginoso*, considerato più aggressivo degli altri, è stato dimostrato essere prognosticamente uguale al melanoma a diffusione superficiale e non rappresenta quindi un istotipo a peggiore prognosi.

Il *melanoma desmoplastico* è un raro tipo di melanoma che insorge spesso sul viso o in zone fotoesposte. Ha una spiccata tendenza neurotropica, cioè un'alta propensione a infiltrare l'avventizia dei vasi sanguigni e a diffondere attraverso un'invasione perineurale. Per questo ha una predisposizione alla recidività locale (intorno al 50%) e comporta la necessità di una maggiore attenzione all'analisi dei margini di escissione.

In una piccola percentuale di casi il melanoma si presenta alle *mucose*: cavo orale, vagina-vulva, ano-retto ecc. È chiaro che gli specialisti di riferimento devono essere a conoscenza della possibilità di riscontrare un melanoma anche in queste sedi e di conseguenza la valutazione oncologica dovrà prendere in considerazione lo *staging delle stazioni di drenaggio linfatico*. Sebbene più rari, i melanomi a sede primitiva sconosciuta si manifestano con la comparsa di una localizzazione

secondaria spesso linfonodale: qualora la malattia sia resecabile chirurgicamente (localizzazioni uniche o linfonodali) è comunque raccomandabile un trattamento chirurgico (Lee, 2009). Il quadro clinico si caratterizza con la completa regressione di un melanoma cutaneo (a volte residua un'area di aspetto simile alla vitiligine) o con l'impossibilità di identificare una presunta sede primaria che nell'ambito speculativo potrebbe addirittura essere rappresentata dalla stessa struttura linfonodale individuata come sede della diagnosi di malattia; infatti nel 10-15% circa dei linfonodi si riscontra la presenza di agglomerati nevici nella capsula dei linfonodi.

## Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale deve essere posta con tutte quelle lesioni pigmentate e non pigmentate che per alcune delle loro caratteristiche possono essere simili al melanoma. È utile descriverle qui di seguito tenendo conto che le peculiarità delle lesioni benigne sono quella di non modificarsi nel tempo – e quindi di non rispondere al requisito E del sistema ABCDE, tranne in rare eccezioni costituite per esempio dalla fisiologica crescita corporea, dalla gravidanza, da un'infezione acuta o cronica – e quella di non essere quasi mai, se non nei casi che stiamo per descrivere, di un colore francamente nero.

■ **Nevo giunzionale:** appare come una piccola lesione maculare o appena rilevata, ben circoscritta, di uniforme colore bronzio, marrone anche scuro. Un'irregolarità della sua pigmentazione, se presente, può consistere in un reticolo o in una punteggiatura nera. La forma è rotonda o ovale, simmetrica, e la sua distribuzione sulla superficie corporea è casuale.

■ **Nevo dermico:** è più rilevato e si presenta spesso come una papula cupoliforme o anche come una formazione papillomatosa, di colorito uniformemente carneo, bronzio o marrone. Talvolta un nevo di aspetto leggermente traslucido e a superficie teleangectasica può simulare un carcinoma basocellulare.

■ **Nevo composto:** è leggermente rilevato e presenta una colorazione uniforme che può andare dall'arancio carne al marrone scuro (Fig. 86.13). Negli individui con carnagione più scura, i nevi composti tendono a essere relativamente più pigmentati e per escluderne la malignità bisogna considerare la regolarità della loro forma, rotonda o ovale, e le loro dimensioni, in genere < 6 mm. La segnalazione della variazione dell'aspetto di un nevo impone un accertamento biotico,

ma è importante ricordare che il normale ciclo vitale dei nevi acquisiti può comprendere periodi di sviluppo o di regressione, che non sono espressione di una trasformazione maligna. Anche i traumi, le infezioni, le trasformazioni cistiche e le influenze ormonali della pubertà e della gravidanza tendono a produrre mutamenti dell'aspetto dei nevi.



**Fig. 86.13.** Nevo composto.

■ **Nevi acquisiti:** si trasformano raramente in melanomi; si stima che la trasformazione maligna di queste lesioni si verifichi soltanto in 1 ogni 6.800 nevi acquisiti.

■ **Nevo blu:** si presenta come un nodulo cutaneo regolare di colore uniforme blu o blu-nerastro-grigiastro, di dimensioni raramente superiori al centimetro. La sua superficie è generalmente piana e liscia, e i suoi margini sono regolari ([Fig. 86.14](#)). Il nevo blu è generalmente solitario e, comparso di solito nella seconda decade, si mantiene stabile per tutta la vita. È costituito da un accumulo di melanociti spinosi benigni nello strato profondo del derma (melanocitomi dermici) e non ha potenzialità maligna. In letteratura sono descritti rarissimi casi di nevi blu maligni.



**Fig. 86.14.** Nevo blu.

■ **Nevo a cellule fusate o a cellule epiteliodi pigmentate o nevo di Spitz:** compare improvvisamente come un noduletto di piccole dimensioni di colorito rossastro, in genere sulla cute del tronco di un bambino o di un giovane adulto. In caso di più accentuata pigmentazione, può simulare un melanoma e la rapidità evolutiva può essere un segnale allarmante che richiede l'esecuzione in tempi rapidi di una verifica istologica. Anche l'aspetto microscopico pleomorfo ne conferisce una stretta analogia istopatologica con il melanoma. Per questi motivi, un nevo di Spitz presenta l'indicazione ad un accertamento mediante escissione ed esame istologico (Stanganelli et al., 2013a-c; De Giorgi et al., 2013).

Nessuna differenza esiste tra un nevo del dorso o della pianta del piede, riguardo al rischio di trasformazione maligna. Tutt'al più, a causa del maggiore spessore dello strato corneo nella cute del piede, la diagnosi differenziale tra melanoma e nevo può comportare maggiori difficoltà, ma le caratteristiche ABCDE sono comuni (Zurrida et al., 1992).

Caso a parte nella diagnostica differenziale è rappresentato dal *carcinoma basocellulare*, che nella sua variante pigmentata può creare anche al clinico esperto qualche problema di diagnosi differenziale con il melanoma (Fig. 86.15). Ciononostante, anch'esso costituisce un tipo di lesione cutanea di interesse chirurgico e andrà pertanto asportato per la definizione istologica.





**Fig. 86.15.** Carcinoma basocellulare melanotico.

Il carcinoma basocellulare è il più frequente tumore maligno della pelle e la sua insorgenza è tipicamente nelle aree corporee fotoesposte in soggetti con fototipo chiaro; aumenta con l'età, colpendo le persone che trascorrono molto tempo all'aperto (tumore dei contadini e dei pescatori). Alcuni individui, poi, hanno una predisposizione genetica (HLA) per questa neoplasia (*sindrome del carcinoma basocellulare nevoide*).

I due tipi clinici più comuni di carcinoma basocellulare sono rappresentati dal nodulo-ulcerativo e dal superficiale. Il primo si presenta spesso come una formazione rilevata e ombelicata, di colore roseo-grigiastro, a margini netti e rilevati "a gradino", ricoperto da cute sottile e traslucida, solcata spesso da fini teleangectasie serpiginose (Fig. 86.16). La sporgenza sul piano cutaneo varia da pochi millimetri fino, a volte, a 1 cm. La lesione può assumere aspetto ulcerativo superficiale, modestamente sanguinante, crostoso.



**Fig. 86.16.** Carcinoma basocellulare nodulare vegetante dell'*ala nasi*.

L'altro tipo clinico è il carcinoma basocellulare superficiale, che appare come una macchia piatta, biancastra-rosea, anch'essa traslucida e solitamente con margini indefiniti con un aspetto "pergameneo" (Fig. 86.17). È spesso multiplo e compare frequentemente sul tronco.



**Fig. 86.17.** Carcinoma basocellulare piano, variegato.



Il *carcinoma spinocellulare*, molto meno frequente del basocellulare, colpisce anch'esso le aree cutanee esposte alle radiazioni attiniche e i soggetti in età avanzata, ma può svilupparsi su cicatrici da ustioni o da radiazioni ionizzanti; le localizzazioni più frequenti sono il viso (75%), il dorso delle mani (15%) (un tempo definito cancro dei radiologi) e altre sedi (10%). Si presenta come un'ulcerazione poco rilevata con netta componente infiltrante, margini irregolari, bordi duri, fondo granuleggiante e sanguinante. La parte centrale della neoplasia può essere necrotica e per questo motivo, in caso di biopsia, è raccomandabile eseguirla ai margini della lesione. Meno frequente è la forma vegetante, che si presenta come un nodulo cutaneo sporgente, irregolare, disepitelizzato e granuloso, di colore roseo-rossastro, di consistenza dura. Questo tipo di tumore presenta un comportamento biologico completamente differente rispetto al carcinoma basocellulare, per la sua evoluzione più rapida e soprattutto per la possibilità di metastatizzare per via linfatica qualora presenti un grading moderatamente o scarsamente differenziato. In questi casi è indicato procedere a escissione con margini adeguati (0,5-1 cm) e biopsia del linfonodo sentinella. La forma ben differenziata si distingue dal cheratoacantoma prevalentemente sulla base della storia clinica: una lesione che si sia sviluppata in 4-6 settimane in genere è rappresentativa di un cheratoacantoma, mentre se la lesione avesse avuto uno sviluppo più lento nel tempo verrebbe diagnosticata come carcinoma spinocellulare. In caso di progressione extralinfonodale loco regionale, le forme più aggressive di carcinoma spinocellulare possono portare allo sviluppo di metastasi polmonari. La terapia medica del carcinoma spinocellulare cutaneo metastatico è scarsamente efficace.

Esistono inoltre altre neoplasie cutanee più rare, di interesse chirurgico, quali il *tumore neuroendocrino a cellule di Merkel*, il *sarcoma di Kaposi*, tipo mediterraneo o classico, e il *linfoma cutis*. Per questo tipo di neoplasie, quando si presentano nella loro forma localizzata, il trattamento chirurgico di ampia exeresi cutanea rappresenta la terapia di elezione. Nelle forme più avanzate, diffuse a più settori della cute, la chirurgia ricopre solo un ruolo di accertamento biotico, mentre la terapia prevede schemi di trattamento chemioradioterapici combinati, l'elettrochemioterapia o la radioterapia.

## Terapia

La terapia del melanoma è quasi esclusivamente chirurgica, almeno negli stadi I, II ma anche nel III quando il coinvolgimento è essenzialmente ai linfonodi locoregionali (classificazione TNM, AJCC) (Tab. 86.2).

**Tab. 86.2.** Classificazione AJCC (Balch et al., 2009).

| Classificazione del tumore primitivo (T)                                                                         |                                                  |         |                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------|----------------------------|
| Spessore di Breslow                                                                                              | Ulcerazione                                      | Stadio  | Sopravvivenza a 5 anni (%) |
| <b>T1</b> < 1 mm                                                                                                 | a: senza ulcerazione e assenza di mitosi         | IA      | 95,3                       |
|                                                                                                                  | b: con ulcerazione o mitosi $\geq 1/\text{mm}^2$ | IB      | 89-90,9                    |
| <b>T2</b> 1,01-2,00 mm                                                                                           | a: senza ulcerazione                             | IB      | 89-90,9                    |
|                                                                                                                  | b: con ulcerazione                               | IIA     | 77,4-78,7                  |
| <b>T3</b> 2,01-4,00 mm                                                                                           | a: senza ulcerazione                             | IIA     | 77,4-78,7                  |
|                                                                                                                  | b: con ulcerazione                               | IIB     | 63-67,4                    |
| <b>T4</b> > 4,00 mm                                                                                              | a: senza ulcerazione                             | IIB     | 63-67,4                    |
|                                                                                                                  | b: con ulcerazione                               | IIC     | 45,1                       |
| Classificazione linfonodale (N)                                                                                  |                                                  |         |                            |
| Numero di linfonodi coinvolti                                                                                    | Tipo di coinvolgimento                           | Stadio  | Sopravvivenza a 5 anni (%) |
| <b>N1</b> 1 linfonodo                                                                                            | a: micrometastasi                                | IIIA    | 69,5                       |
|                                                                                                                  | b: macrometastasi                                | IIIB    | 59                         |
| <b>N2</b> 2-3 linfonodi                                                                                          | a: micrometastasi                                | III A/B | 63,3                       |
|                                                                                                                  | b: macrometastasi                                | III B/C | 59                         |
|                                                                                                                  | c: <i>in transit</i> /satelliti senza n+         | IIIB    | nd                         |
| <b>N3</b> > 4 linfonodi/<br>adenopatie massive/<br><i>in transit</i> /satelliti<br>+ secondarismi<br>linfonodali |                                                  | IIIC    | 26,7                       |
| Classificazione sedi metastatiche (M)                                                                            |                                                  |         |                            |
| Sede                                                                                                             | LDH                                              | Stadio  | Sopravvivenza a 5 anni (%) |
| M1a cute /sottocute<br>(non <i>in transit</i> ) /<br>linfonodi distanti                                          | Normale                                          | IV      | 18,8                       |
| M1b polmone                                                                                                      | Normale                                          | IV      | 6,7                        |
| M1c viscerale                                                                                                    | Normale<br>Elevato                               | IV      | 9,5                        |

L'accertamento di una lesione pigmentata sospetta prevede di procedere con una biopsia escissionale, asportandola completamente con un margine di tessuto sano circostante di 2-3 mm. Una volta che il patologo abbia diagnosticato un melanoma, di qualsiasi istotipo esso sia, viene programmato l'intervento chirurgico definitivo. In caso di melanoma *in situ* sarà sufficiente una radicalizzazione a 0,5

cm dai margini della cicatrice: non sono indicate indagini radiologiche di staging trattandosi di una lesione a comportamento benigno.

Se lo spessore del melanoma fosse  $\leq 1-2$  mm secondo Breslow, l'intervento potrà essere eseguito in regime di day hospital, restando a 1 cm dalla precedente cicatrice, asportando cute, sottocute fino alla fascia muscolare sottostante, generalmente non includendola e con orientamento parallelo al decorso delle vie linfatiche. La validità di questo tipo di chirurgia, limitata in caso di melanoma sottile, è stata dimostrata da diversi studi, a partire da quello del Gruppo Melanoma dell'OMS (Veronesi et al., 1991).

Se lo spessore invece è  $> 1-2$  mm, sulla base della sede, può risultare necessario richiedere un concomitante intervento di chirurgia plastica più complesso. I margini di tessuto sano circostante saranno, in questo caso di melanoma più spesso, generalmente di 1-2 cm.

In ogni caso l'intervento di radicalizzazione del melanoma con margini da 1 a 2 cm dalla cicatrice precedente deve essere eseguito simultaneamente alla biopsia del linfonodo sentinella, quando tale procedura fosse indicata e cioè in presenza di melanoma con spessore  $> 1$  mm secondo Breslow, o in caso di melanoma più sottile qualora siano presenti mitosi misurate  $\times \text{mm}^2$  o ulcerazione nel melanoma primario (Fig. 86.18).



**Fig. 86.18.** Biopsia del linfonodo sentinella.

La tecnica chirurgica è semplice ma deve essere condotta con particolare attenzione. L'approccio in anestesia locale comporta un evidente risparmio in termini di costi diretti e indiretti, e viene proposto quando la radicalizzazione venga associata a biopsia del linfonodo sentinella in una singola sede linfonodale sia ascellare sia inguinale; si propone un'anestesia generale qualora le sedi della biopsia linfonodale fossero multiple o se fosse coinvolto il collo o il cavo popliteo. La tipologia del ricovero, in assenza di controindicazioni legate a comorbidità specifiche, potrà essere sempre in regime di day surgery, ma si richiede al paziente di pernottare in vicinanza della struttura ospedaliera.

L'incisione cutanea della radicalizzazione ha generalmente forma di losanga con l'asse maggiore lungo l'asse maggiore della lesione (sugli arti si cerca comunque

un asse longitudinale che segua la direzione delle vie linfatiche) e si approfonda nel tessuto sottocutaneo e nel grasso profondo fino alla fascia muscolare che viene generalmente rispettata. Il pezzo definitivo non include infatti la fascia muscolare sottostante, in quanto l'inclusione di questa non porterebbe a una maggiore radicalità dell'intervento. Durante l'intervento è importante che la neoplasia non venga compressa o toccata con ferri chirurgici e, per evitare ogni rischio di contaminazione, è raccomandabile coprirla con una plastica trasparente adesiva. La breccia chirurgica così ottenuta si chiude direttamente mediante scollamento dei due lembi laterali al di sopra della fascia muscolare, con accostamento del sottocute e con sutura generalmente intradermica.

Dalla considerazione che è ragionevole sostenere che tutti i pazienti che svilupperanno una malattia metastatica linfonodale hanno già, seppur microscopico, un coinvolgimento dei linfonodi regionali o delle vie linfatiche di drenaggio tra il primitivo e i linfonodi al momento della exeresi cutanea del melanoma, è ormai ovunque entrata nella routine chirurgica la pratica della biopsia del linfonodo sentinella, cioè l'identificazione e asportazione del primo linfonodo stazione di drenaggio di quella regione dove era presente un melanoma. Con il razionale che ogni regione cutanea ha una ben definita area di drenaggio linfatico e che tale drenaggio si dirige sempre in un linfonodo specifico, Morton et al. hanno sviluppato la tecnica della stadiazione della stazione linfonodale mediante la metodica della biopsia del linfonodo sentinella. La biopsia di tale linfonodo sentinella è una procedura minimamente invasiva e altamente accurata dal punto di vista diagnostico.

Iniettando del colorante vitale e marcante radioattivo nell'area cutanea dove il melanoma primitivo è stato asportato (o, in rari casi, dove è ancora localizzato), nell'arco di pochi minuti si ottiene l'identificazione dei vasi linfatici e del linfonodo sentinella. La metodica standard prevede l'uso di tecnezio marcato che evidenzia il linfonodo sentinella e che, tramite una sonda, permette l'individuazione dell'area di radioattività  $\gamma$  (gamma probe), e quindi di asportare ed esaminare da parte del patologo il/i linfonodo/i individuato/i mediante un'accurata e altamente specialistica analisi istologica sul definitivo.

La tecnica del linfonodo sentinella è una procedura poco invasiva che permette di valutare lo status linfonodale e di meglio individuare i pazienti con metastasi subcliniche ai linfonodi locoregionali, candidati in seguito a dissezione linfonodale radicale (Testori et al., 2013a-b; Han et al., 2013; Testori et al., 2009; Mozzillo et al., 2013; Morton et al., 1992, 2014; Veronesi et al., 1977, 1988).

La metodica richiede in misura mandatoria l'esecuzione preoperatoria di una linfoscintigrafia dinamica, al fine di individuare correttamente il linfonodo da asportare. È opportuno abbinare l'iniezione intraoperatoria di colorante vitale (patent blue) come adiuvante nella ricerca del linfonodo sentinella, in quanto l'individuazione intraoperatoria risulta facilitata se il linfonodo sentinella appare colorato. Si preferisce evitare il colorante vitale qualora non sia indicata la radicalizzazione e nei casi di melanoma al volto o al collo, dove al massimo si riduce il dosaggio a 0,5 mL e l'iniezione dovrebbe contenere il tattoo entro l'area di radicalizzazione onde non rischiare di lasciare tracce di pigmentazione perenni in aree esteticamente visibili.

La ricerca intraoperatoria del linfonodo sentinella permette di identificare uno o più linfonodi radioattivi: con le nuove sonde altamente collimate è preferibile applicare il criterio di asportare i linfonodi "caldi" che abbiano una radioattività pari fino al 10% rispetto al linfonodo più radioattivo e/o presentino la colorazione blu. Sulle lesioni melanocitarie deve essere evitato un approccio bioptico di tipo incisionale al solo fine di ottenere un accertamento istologico perché, in caso di melanoma, questo tipo di procedura potrebbe inficiare una descrizione dei caratteri

prognostici più importanti. Eccezione può essere fatta per quelle lesioni di grosse dimensioni, localizzate per esempio al viso (è il caso delle grosse lentigo maligne), ai genitali o alle estremità, in cui l'asportazione in toto della lesione per un falso positivo causerebbe danni funzionali ed estetici non giustificati.

Nella [Tabella 86.3](#) vengono riportate la terminologia e la codifica delle lesioni melanocitarie maligne secondo l'ICD-0 del 1990 (Balch et al., 2009).

**Tab. 86.3.** Terminologia e codificazione delle lesioni melanocitiche maligne non invasive e dei melanomi invasivi secondo l'ICD-0 (1990).

### **I. Lesioni melanocitiche maligne non invasive**

M 8720.0a *in situ*

M 8740.2 precancerosa, NAS (T-173./CD44.)

M 8742.3 melanotica di Hutchinson (T-173./CD44.)

Lentigo maligna (T-173./CD44.)

### **II. Melanoma invasivo**

M 8720.3a, NAS

M 8720.3a nodulare (T-173./CD44.)

M 8720.3a in regressione (T-173./CD44.)

M 8740.3a in melanosi precancerosa (T-173./CD44.)

M 8743.3a a diffusione superficiale (T-173./CD44.)

M 8744.3a acrale lentiginoso (T-173./CD44.)

M 8745.3a desmoplastico (T-173./CD44.)

Melanoma neurotropico (T-173./CD44.)

M 8760.3a in nevo gigante pigmentato (T-173./CD44.)

M 8780.3 maligno (T-173./CD44.)

### **III. Melanoma metastatico**

M 8720.6

Sull'asportazione dei linfonodi regionali al momento della diagnosi del tumore primitivo, in assenza di un coinvolgimento clinico della stazione linfatica di drenaggio (dissezione cosiddetta elettiva o precauzionale o profilattica), qualunque sia lo spessore del melanoma, è ormai dimostrata la sua inutilità.

Lo studio randomizzato condotto dal Programma Melanoma dell'OMS (trial 1) su pazienti con melanoma degli arti non ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti sui quali era stata eseguita la dissezione elettiva rispetto a quelli sui quali la dissezione linfonodale era stata eseguita al momento della comparsa clinica di metastasi linfonodali. La valutazione è stata condotta su 553 pazienti con melanoma primario localizzato agli arti. Questi pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: 267 hanno ricevuto un'ampia escissione del primario e dissezione linfonodale immediata; 286 un'ampia escissione del primario e dissezione linfonodale al momento della comparsa di metastasi ai linfonodi regionali dimostrata clinicamente ([Fig. 86.19](#)). Questi dati sono stati confermati anche da uno studio randomizzato prospettico eseguito alla Mayo Clinic. In sostanza, se la dissezione linfatica elettiva o profilattica venisse effettuata su tutti i pazienti, circa l'80% subirebbe un intervento non necessario; d'altra parte, una politica di attesa in presenza di metastasi linfonodali clinicamente non evidenti può contribuire alla diffusione sistemica della malattia stessa. Recentemente sono state messe in commercio delle gammacamere intraoperatorie che, al termine di ogni procedura, consentono di determinare se ogni significativa traccia di radioattività sia davvero stata eliminata o se, al contrario, sarebbe necessario procedere con la ricerca di ulteriori linfonodi radioattivi.

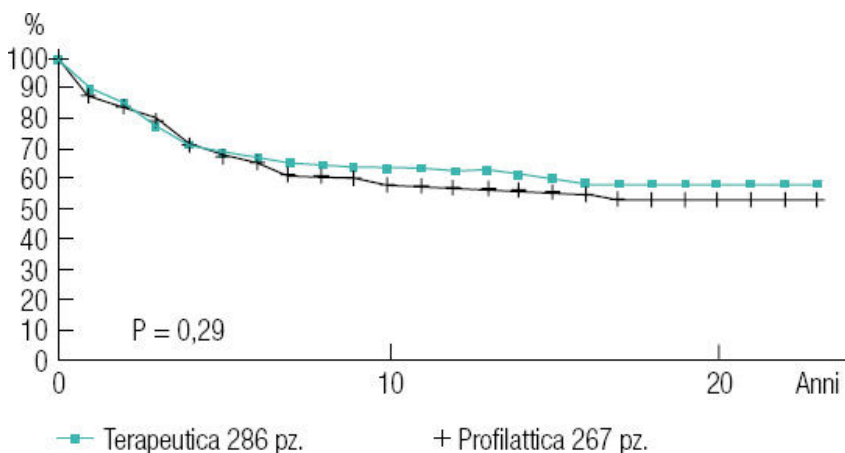


**Fig. 86.19.** OMS Trial 1. Sopravvivenza globale dei pazienti trattati con dissezione linfonodale immediata o al momento della comparsa delle metastasi regionali.

Lo studio del linfonodo sentinella è proposto ormai nella gran parte dei centri mondiali con diversi protocolli sostanzialmente sovrapponibili dal punto di vista clinico-chirurgico, ma che possono a volte diversificarsi sul piano della metodica di analisi da parte del patologo: in Europa la metodica ritenuta di riferimento è quella proposta dall'EORTC Melanoma Group.

## Metastasi linfonodali

Per i pazienti in stadio III è indicata la dissezione linfonodale completa indipendentemente dal tipo di metastasi presenti nel linfonodo sentinella, ove tecnicamente fattibile.

La descrizione dell'estensione della dissezione e il numero dei linfonodi esaminati conseguente alla valutazione patologica definiscono l'adeguatezza della dissezione stessa. È difficile definire in termini numerici l'adeguatezza di una dissezione linfonodale, in quanto tale dato è relativo alla qualità di tre variabili assolutamente indipendenti: le caratteristiche anatomiche del paziente, l'atto chirurgico e la valutazione del pezzo operatorio.

■ **Regione latero-cervicale:** dissezione radicale modificata del collo comprendente i linfonodi dei livelli I-V, conservativa del muscolo sternocleidomastoideo, della vena giugulare interna e del nervo spinale accessorio. La parotidectomia conservativa del nervo faciale viene generalmente associata alla linfadenectomia del collo in presenza di metastasi infraparotidiche documentate o qualora il melanoma primario sia localizzato tra la regione mastoidea e quella zigomatica del volto e cuoio capelluto. I linfonodi del I livello possono essere conservati qualora il melanoma primario fosse al collo distalmente o al torace superiore.

■ **Regione ascellare:** linfadenectomia ascellare comprendente i linfonodi dei tre livelli ascellari di Berg e i linfonodi di Rotter. La muscolatura pettorale dovrebbe essere conservata, non essendo necessaria la loro parziale o completa asportazione né per quanto riguarda il muscolo piccolo pettorale, né tantomeno per il muscolo grande pettorale per ottenere una dissezione linfonodale radicale.

■ **Regione inguino-iliaco-otturatoria:** estensione della dissezione inguino-iliaco-otturatoria caratterizzata dall'asportazione dei linfonodi inguino-crurali, dei linfonodi iliaci esterni (+/- comuni) ed otturatori (Fig. 86.20). I linfonodi iliaci comuni si asportano in caso di evidenza macroscopica o strumentale o istologicamente documentata di adenopatie sospette pelviche onde garantire una maggior radicalità a livello craniale della dissezione linfonodale, quando questa stessa procedura non implichi un intervento chirurgico il cui approccio debba presentare un accesso differente da quanto eseguito di norma per via pararettale extraperitoneale.

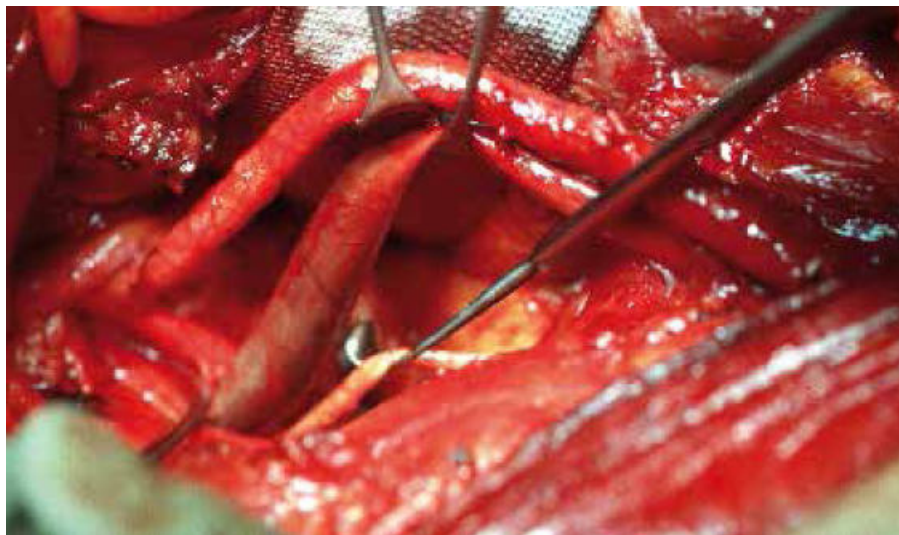


**Fig. 86.20** Esito finale dello svuotamento pelvico: si notano l'uretere a sinistra che scavalca i vasi iliaci alla loro biforcazione, i vasi iliaci esterni e il nervo otturatorio sottoposti ad asportazione del tessuto linfatico che li circonda, fino a completare il loro isolamento per tutta la lunghezza (Testori et al., 2009).

## Terapia adiuvante

Da decenni si stanno conducendo studi clinici finalizzati a valutare l'efficacia di terapie adiuvanti in grado di ottenere un miglioramento prognostico dopo completamento della chirurgia.

Il farmaco che è stato più diffusamente studiato negli ultimi trent'anni è



l'interferone (IFN). Riportare singolarmente gli studi condotti in tutti questi anni ha un significato ormai puramente accademico per cui ci si basa sulle metanalisi.

La metanalisi di Wheatley del 2007 (presentata all'ASCO ma non ancora pubblicata) e quella pubblicata da Mocellin et al. nel 2010 possono essere considerate come le più aggiornate e meritorie di considerazione. In particolare, Wheatley nel 2007 ha considerato 13 trial randomizzati internazionali per un totale di 6.067 pazienti.

È stata utilizzata una revisione sistematica con i dati individuali dei pazienti (Individual Patient Data [IPD] meta-analysis) al fine della valutazione dei risultati. L'IPD è stata ottenuta per 10 dei 13 trial considerati e per l'85% dei pazienti. Gli studi sono stati suddivisi secondo il dosaggio di IFN in alte dosi (HDI: 20 MU/m<sup>2</sup>), dosi intermedie (IDI: 5-10 MU), basse dosi (LDI: 3 MU) e dosi molto basse (VLDI: 1 MU). È stata anche eseguita un'analisi dei sottogruppi in relazione all'età e al sesso del paziente e alle caratteristiche della malattia. Il risultato di questo studio ha mostrato un beneficio assoluto in termini di sopravvivenza totale per i pazienti con melanoma del 3% (CI 1-5%) indipendente dal dosaggio e dalla durata del trattamento.

Mocellin et al. hanno eseguito una metanalisi standard considerando 14 trial clinici randomizzati per un totale di 8.122 pazienti. Questa rappresenta la metanalisi con il maggior numero di pazienti considerati, tuttavia alcuni studi non erano in doppio cieco. L'analisi dei dati ha dimostrato che l'IFN ha un impatto statisticamente significativo – nei pazienti con melanoma ad alto rischio di recidiva – sia sulla Disease Free Survival (DFS), con una riduzione del rischio relativo del 18% (HR 0,82, CI 0,77-0,87), sia sulla sopravvivenza totale (OS) con una riduzione del rischio relativo dell'11% (HR 0,89, CI 0,83-0,96). L'analisi dei sottogruppi ha inoltre evidenziato che negli studi con arruolamento esclusivo di pazienti con stadio III di malattia non è stato riscontrato alcun beneficio statisticamente significativo per la OS, così come non è stato dimostrato alcun vantaggio nel trattamento con IFN nei trial che hanno utilizzato HDI. Allo stesso modo, non è stata evidenziata significatività in rapporto alla durata o al dosaggio. Infatti, considerando il dosaggio di IFN, i risultati dell'analisi dei sottogruppi non hanno evidenziato nessun vantaggio o svantaggio delle HDI rispetto alle LDI o IDI. Va segnalato che l'impatto dell'IFN sulla OS rimaneva statisticamente significativo solo quando venivano considerati gli studi clinici che utilizzavano le LDI o IDI. Sebbene nessuno studio clinico preso singolarmente e nessuna delle metanalisi finora condotte aiutino a identificare la dose ideale o la schedula più vantaggiosa o la durata ottimale del trattamento con IFN nella terapia adiuvante dei melanomi a rischio intermedio-alto, tuttavia indipendentemente da tali parametri, o dalla formulazione peghilata o meno, la riduzione del rischio di recidiva e in minor misura del rischio di morte è sempre consistente e a vantaggio del braccio IFN. Il fatto che non emergano differenze fra dosi e durata non esclude che ci possano essere.

In sintesi le due metanalisi dimostrano che il trattamento adiuvante con IFN procura un beneficio assoluto in termini di sopravvivenza del 3% con una riduzione del rischio relativo del 18% sulla DFS e dell'11% sulla OS. Questa rappresenta la base di discussione sull'uso dell'IFN adiuvante nel melanoma (Postow et al., 2015; Chairion Sileni et al., 2013; Wheatley et al., 2007; Mocellin et al., 2010; Ascierto et al., 2008; Eggermont et al., 2012; Testori et al. 2012; Bajetta et al., 1990; Bouwhuis et al., 2010; Veronesi et al., 1982).

Recentemente è stata pubblicata la prima analisi dello studio EORTC 18071 che ha valutato l'efficacia in adiuvante dell'ipilimumab nel melanoma in stadio III. Lo studio, randomizzato, di fase III, in doppio cieco ha confrontato un trattamento con ipilimumab 10 mg/kg (fase di induzione ogni 3 settimane per 4 cicli seguita da una



fase di mantenimento ogni 12 settimane fino a 3 anni) vs placebo. Il primary end point era la Recurrence Free Survival (RFS). Ipilimumab ha dimostrato un miglioramento della RFS con un HR = 0,75 (95% CI 0,64-0,90) con una mediana di 26,1 vs 17,1 mesi. Il trattamento con ipilimumab ha presentato le classiche tossicità immunorelate; da segnalare un tasso di morti associate a evento avverso, nel braccio di terapia, dell'1,1% e una percentuale di pazienti che ha ricevuto il trattamento di mantenimento con ipilimumab per almeno 1 anno, solo del 29%. È necessario attendere i dati di OS prima di poter esprimere un giudizio sull'efficacia del trattamento con ipilimumab in setting adiuvante.

Sono in corso studi in setting adiuvante con farmaci a bersaglio molecolare (*BRAF* e *MEK* inibitori) mentre studi con vaccinoterapia come lo studio DERMA (fase III randomizzato: vaccino contro MAGE-A3 vs osservazione in pazienti con melanoma in stadio III che esprimono MAGE-A3) non ha dimostrato di incrementare in modo significativo la DFS né l'OS (Postow et al., 2015; Eggermont et al., 2015).

È stato valutato anche il ruolo della radioterapia in setting adiuvante. Uno studio randomizzato multicentrico ha valutato un trattamento radiante adiuvante (48 Gy in 20 frazioni) sul distretto linfonodale vs osservazione in 123 pazienti con melanoma in stadio III radicalmente operato e alto rischio di ricaduta linfonodale (per numero di linfonodi positivi, estensione extranodale o dimensione dei linfonodi patologici).

Con una mediana di follow-up di 40 mesi, il trattamento radiante ha determinato una significativa riduzione del rischio di recidiva locale (HR = 0,56, 95% CI 0,32-0,98) senza però un impatto significativo in termini di relapse free survival od OS. Il trattamento radiante era associato a un maggior rischio di eventi avversi G3-4 (dermatite attinica, sieroma, infezione) e quindi non è generalmente proposto dopo adeguata dissezione linfonodale (Postow et al., 2015; Testori et al., 2012).

## **Metastasi *in transit***

In caso di melanoma cutaneo degli arti recidivato localmente o in caso di metastasi *in transit* tra la sede del primitivo e la stazione linfatica di drenaggio, in alternativa all'inseguimento chirurgico delle lesioni, il trattamento di elezione consiste nella perfusione ipertermico-antiblastica, che offre percentuali di risposte complete e parziali fino all'80% dei casi e di sopravvivenza a lungo termine libera da malattia. La perfusione è un intervento chirurgico in circolazione extracorporea, che prevede un accesso per via extraperitoneale ai vasi iliaci esterni (per le perfusioni dell'arto inferiore) o ai vasi ascellari divaricando il muscolo grande pettorale (per le perfusioni dell'arto superiore). La percentuale di remissione completa e parziale con l'aggiunta nel corso della perfusione di modificatori della risposta biologica, segnatamente il tumor necrosis factor (TNF), si aggira intorno all'80% con una sopravvivenza a 5 anni che varia dal 51 al 75% a seconda.

Le recidive locali o le metastasi *in transit*, quando sono in numero limitato e la frequenza di manifestazione non è ravvicinata, possono essere sottoposte ad asportazione chirurgica.

Quando sono presenti singole recidive locali o *in transit* e l'intervallo libero è superiore a un anno si può riassociare l'esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella.

Quando sono presenti metastasi *in transit* diffuse, recidivanti e/o non asportabili con un semplice atto chirurgico agli arti e senza evidenza di metastasi a distanza,

trovano indicazione primaria la perfusione isolata di arto e l'elettrochemioterapia. La scelta tra le due metodiche è legata all'estensione locale di malattia e alle condizioni generali del paziente, partendo dal presupposto che la ILP (Isolated Limb Perfusion) ha un potenziale di efficacia che si può esprimere anche su lesioni metastatiche subcliniche, mentre l'ECT (ElectroChemoTherapy) si può eseguire solo dove vi sia evidenza di malattia macroscopica.

### ***Perfusione antiblastica, ipertermia in circolazione extracorporea di un arto con TNF e melphalan (ILP)***

Mediante la ILP si ottiene un importante controllo locale della malattia, con tassi di risposta dell'80-90% e risposte complete del 55-65%; la durata della risposta è generalmente di 9-12 mesi, ma un 20-25% di pazienti ha risposte a lungo termine. Il TNF (1 mg) si propone quando le metastasi *in transit* appaiono vascolarizzate, aspetto che si verifica quando le lesioni tumorali superano i 4-5 mm di diametro.

La *perfusione ipertermica antiblastica in circolazione extracorporea isolata degli arti* prevede la somministrazione di farmaci a livello intrarterioso dopo aver isolato la circolazione sanguigna dell'arto dalla circolazione sistemica, onde poter infondere un dosaggio di farmaci fino a 10 volte la massima dose tollerata se somministrata a livello sistemico; è impiegata in alcuni centri per il trattamento delle metastasi *in transit* da melanoma negli arti inferiori quando l'approccio chirurgico perdesse indicazione per il numero o la frequenza di recidività delle metastasi *in transit* o di fronte a tumori primari che necessitassero di interventi amputativi di parte di un arto.

■ **Tipo di ricovero:** ordinario con una degenza media di 7 giorni di cui la prima notte in terapia intensiva.

■ **Tipo di anestesia:** anestesia generale.

### ***Elettrochemioterapia***

Si tratta di una metodica che permette di ottenere l'effetto dell'elettroporazione che determina un importante aumento della permeabilità di membrana della cellula tumorale e quindi il risultato finale che si manifesta è la necrosi della cellula tumorale stessa. L'efficacia sulla lesione tumorale è variabile dal 50 al 100% delle singole lesioni neoplastiche trattate. Può essere proposta sia su lesioni agli arti sia in altre sedi corporee. È una recente tecnica di somministrazione di basse dosi di chemioterapia direttamente nelle lesioni tumorali o endovena e la contestuale applicazione di un campo elettrico per favorire la penetrazione del farmaco nelle cellule neoplastiche. Questa tecnica si è dimostrata attiva nel trattamento di lesioni cutanee o sottocutanee, metastatiche da melanoma in diverse sedi anatomiche e può essere proposta nei diversi stadi clinici per ottenere un efficace controllo locale della malattia sia prima sia dopo eventuali terapie sistemiche con i nuovi farmaci.

■ **Tipo di ricovero:** day hospital.

■ **Tipo di anestesia:** anestesia generale; l'anestesia locale può essere proposta quando il numero di lesioni da trattare non superi le 2-3 metastasi.

Altre ipotesi di trattamento di seconda linea delle metastasi *in transit*:

- iniezioni intralesionali di farmaci (BCG, IFN, IL2, PV-10);
- ablazione laser;
- imiquimod topico (lesioni superficiali);

- radioterapia;
- terapia sistemica (anti CTLA-4, anti PD-1, terapie target, chemioterapie).

## Diagnosi di IV stadio

La diagnosi di malattia al IV stadio non è sempre di univoca determinazione. È frequente il riscontro di lesioni polmonari (micronoduli) la cui presenza non era mai stata documentata in passato, ma le cui dimensioni non sono tipizzabili con le normali modalità diagnostiche: quando tale riscontro non era descritto da analoghe indagini eseguite in precedenza, la probabilità che si tratti di progressione di malattia sono elevate e si può procedere con un percorso diagnostico terapeutico invasivo (toracosopia e biopsia). Quando tale riscontro non sia stato documentato in precedenza per assenza di accertamenti analoghi, un follow-up a distanza di 2-3 mesi è preferibile. Analoga situazione può essere descritta in altre sedi come fegato o altri organi parenchimatosi.

In caso le indagini strumentali documentino la comparsa di malattia a distanza, un accertamento citologico/istologico è consigliabile: sul materiale prelevato sarà sempre utile eseguire test molecolari per identificare eventuali mutazioni dei geni coinvolti con potenziali terapie target.

Ogni paziente con malattia al IV stadio dovrebbe essere valutato da un team multidisciplinare e le opzioni di una terapia chirurgica o medica dovrebbero sempre essere valutate senza che l'una a priori escluda l'altra.

La prognosi del paziente con melanoma non è solo legata alla malattia locoregionale. Avendo il melanoma la possibilità di metastatizzare oltre che per via linfatica anche per via ematica, particolare attenzione deve comunque essere prestata nel follow-up agli altri distretti dell'organismo (Hauschild et al., 2012).

## Terapia della malattia avanzata

Quando viene evidenziata la recidiva di un melanoma o quando il melanoma viene diagnosticato in stadio avanzato (stadio IV o stadio III non operabile) il medico valuterà con il paziente le possibili opzioni terapeutiche a disposizione.

Nel caso di ripresa di malattia in poche sedi e in sedi suscettibili di intervento chirurgico potrà essere preso in considerazione l'approccio chirurgico.

Il trattamento principale del melanoma avanzato non operabile si giova dell'impiego di farmaci di nuova generazione che hanno rivoluzionato le prospettive prognostiche di questi pazienti.

È importante, prima di iniziare un trattamento con farmaci, che il melanoma venga caratterizzato dal punto di vista molecolare per quanto riguarda la ricerca delle mutazioni di *BRAF*, ed eventualmente di *NRAS* e di *c-KIT*. Queste analisi sono

svolte direttamente sul pezzo istologico del melanoma (per es. la lesione primitiva asportata o comunque da lesioni metastatiche) e prevedono l'impiego di tecnologie di biologia molecolare. Circa il 50% dei melanomi presenta mutazione del gene *BRAF* (principalmente mutazione V600E o mutazione V600K) (Postow et al., 2015).

### **Farmaci a bersaglio molecolare**

I nuovi farmaci a bersaglio molecolare diretti con *BRAF* (*BRAF*-inibitori: dabrafenib e vemurafenib) hanno dimostrato di ridurre la massa tumorale (risposta obiettiva) e prolungare la sopravvivenza dei pazienti con melanoma avanzato in presenza di mutazione V600 del gene *BRAF*.

Nel melanoma l'attivazione costitutiva di segnale delle proteinchinasi stimulate dai mitogeni (ERK/MAPK, Mitogen Activated Protein Kinases) è implicata nella regolazione della proliferazione cellulare, invasione e resistenza all'apoptosi. Nel 50% dei melanomi la mutazione attivante è a carico della chinasi *BRAF*, nel 20% sono presenti mutazioni di *NRAS* mutualmente esclusive rispetto a quelle di *BRAF*.

La mutazione più frequente di *BRAF*, rilevabile nel 90% dei casi mutati in V600, è la V600E che comporta la sostituzione della valina con acido glutammico nel codone 600.

I dati di efficacia si hanno esclusivamente nei melanomi che presentano la mutazione V600. Questi sono farmaci orali e possono causare tra i vari effetti collaterali rash cutaneo, fotosensibilità, febbre, artralgie, sviluppo di lesioni cutanee iperproliferative (per es. carcinomi squamocellulari o cheratoacantomi). Durante la terapia con farmaci inibitori di *BRAF* è importante che il paziente adotti un'adeguata fotoprotezione per ridurre il rischio di reazioni cutanee. L'associazione di *BRAF*-inibitori con farmaci *MEK*-inibitori è stata oggetto di studio, fornendo dati clinici superiori (in termini di controllo di malattia, durata della risposta clinica e minori effetti collaterali) alla terapia con solo *BRAF*-inibitore. L'utilizzo combinato di questi farmaci può ritardare l'insorgenza di resistenza delle cellule tumorali alle terapie molecolari e porta minori effetti collaterali, quindi il loro utilizzo combinato deve essere preferito rispetto alla monoterapia.

Lo studio COMBI-d (fase III dabrafenib + trametinib vs dabrafenib + placebo) ha dimostrato una superiorità in termini di PFS (9,3 vs 8,8 mesi, HR = 0,75, 95% CI 0,57-0,99, end point primario dello studio) e RR (67% vs 51% p = 0,002) per il braccio di combinazione. Inoltre, la combinazione ha mostrato una riduzione del rischio di morte del 29% (HR = 0,71, 95% CI 0,55-0,92) con una mediana di sopravvivenza nel braccio dabrafenib + trametinib di 25,1 mesi vs 18,7 mesi nel braccio con dabrafenib *single agent* e una OS a 1 anno e 2 anni rispettivamente del 74 e 68% verso il 51 e 42%.

Lo studio COMBI-v (dabrafenib + trametinib vs vemurafenib, open label) ha dimostrato una superiorità in termini di OS (sopravvivenza a 1 anno 72% vs 65%, mediana non raggiunta nel braccio di combinazione vs 17,2 mesi, HR = 0,69, 95% CI 0,53-0,89), PFS (11,4 vs 7,3 mesi, HR = 0,56, 95% CI 0,46-0,69) e RR (64% vs 51% p < 0,001) per il braccio di combinazione.

Lo studio co-BRIM (vemurafenib + cobimetinib vs vemurafenib + placebo) ha dimostrato superiorità in termini di PFS (mediana 9,9 vs 6,2 mesi, HR = 0,51 95% CI 0,39-0,68) e RR (68% vs 45%, p < 0,001) per il braccio di combinazione. L'analisi *ad interim* della sopravvivenza dimostra una percentuale di sopravvivenza a 9 mesi dell'81% vs 73% (HR = 0,65).

Sulla scorta dei dati di questi studi di fase III (senza rilevanti *bias* evidenziati), il trattamento con *BRAF* + *MEK*-inibitore è superiore in termini di efficacia e attività

rispetto al trattamento con *BRAF*-inibitore in single agent [livello di evidenza 1++]. Generalmente il trattamento di combinazione è associato a un minor rischio di sviluppare lesioni squamose iperproliferative (per es. carcinomi squamocellulari) e altre tossicità cutanee (incluse ipercheratosi, papillomi cutanei, sindromi mano-piede, alopecia, nonché nuovi melanomi primari).

### **Immunoterapia**

Lo scopo dei nuovi farmaci immunoterapici è quello di attivare il sistema immunitario del paziente contro le cellule del melanoma. Questi farmaci inibiscono i meccanismi che il melanoma attiva per bloccare il sistema immunitario (CTLA-4, PD1, PD1-L), così si ottiene un potenziamento del sistema immunitario contro il tumore. Il primo farmaco che si è reso disponibile è un anticorpo monoclonale anti-CTLA4 chiamato ipilimumab che ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza dei pazienti con melanoma avanzato (indipendentemente dalla presenza o meno della mutazione di *BRAF*). Altri farmaci anti-PD1 (nivolumab e pembrolizumab) si sono dimostrati più efficaci rispetto a ipilimumab in studi clinici anche dopo il trattamento con ipilimumab.

Il trattamento con ipilimumab è caratterizzato da una risposta antitumorale lenta e tardiva, inizialmente può evidenziarsi anche una crescita delle lesioni tumorali; il controllo di malattia una volta instauratosi può essere anche molto prolungato. I farmaci anti-PD1 hanno dimostrato negli studi un'attività antitumorale più precoce rispetto a ipilimumab. La combinazione di tali anticorpi monoclonali ha aumentato l'efficacia terapeutica ma anche la tossicità: la combinazione di ipilimumab (anti-CTLA4) e nivolumab (anti-PD1) ha dimostrato in uno studio di fase II randomizzato in prima linea (combinazione vs ipilimumab single agent) un tasso di risposte obiettive pari al 61% nei pazienti con *BRAF* wild-type e al 52% nei pazienti con mutazione di *BRAF*.

In entrambe le coorti il tasso di risposte complete è stato del 22%.

In uno studio di fase III di prima linea, il trattamento con ipilimumab è stato confrontato con la combinazione nivolumab + ipilimumab e con nivolumab. Il trattamento di combinazione ha dimostrato una mediana di PFS pari a 11,5 mesi vs 2,9 mesi del braccio con ipilimumab (HR = 0,42, 95% CI 0,31-0,57). Il braccio con nivolumab ha riportato una mediana di PFS pari a 6,9 mesi. La combinazione si è dimostrata particolarmente efficace (rispetto a ipilimumab e nivolumab single agent) nei melanomi con espressione negativa di PD-L1. Il tasso di risposte obiettive era pari al 57,6% vs 43,7% vs 19% nei bracci di combinazione, nivolumab single agent e ipilimumab single agent, rispettivamente. L'incidenza di eventi avversi G3/4 è stata più elevata nel braccio di combinazione (55,0%) vs braccio nivolumab (16,3%) vs braccio ipilimumab (27,3%).

Gli effetti collaterali di questi farmaci immunitari sono legati allo sviluppo di possibili reazioni autoimmunitarie (dirette cioè contro gli organi del paziente), per esempio reazioni cutanee, diarrea e colite autoimmune, epatite autoimmune, disturbi delle ghiandole endocrine (per es. tiroide e ipofisi), disturbi neurologici e visivi, reazioni polmonari. È importante un pronto riconoscimento di queste reazioni autoimmuni indotte dai farmaci per poterle efficacemente controllare e ridurre il disagio al paziente (Postow et al., 2015; Robert et al., 2015a-b; Dummer et al., 2015; Brahmer et al., 2012; Wolchok et al., 2013; O'Day et al., 2013).

### **Chemioterapia**

La chemioterapia ha dimostrato un'efficacia inferiore rispetto ai *BRAF*-inibitori e ai trattamenti immunoterapici. Nonostante ciò può essere considerata un'opzione qualora vi siano controindicazioni all'impiego dei nuovi farmaci o qualora questi

abbiano fallito nel controllo della malattia. I farmaci generalmente impiegati sono la dacarbazine (endovena), la fotemustine (endovena), la temozolomide (per via orale), il paclitaxel (endovena) e i composti del platino (endovena).

## **Lettere suggerite**

- Ascierto PA, Kirkwood JM. Adjuvant therapy of melanoma with interferon: lessons of the past decade. *Journal of Translational Medicine* 2008;6:62.
- Bajetta E, Negretti E et al. Phase II study of Interferon alpha-2a and Dacarbazine in advanced melanoma. *Am J Clin Oncol* 1990;13(15):405.
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-206.
- Balch CM, Houghton AN et al. *Cutaneous melanoma*. St. Louis: Quality Medical Publishing; 1998.
- Bartoli C, Zurrida S et al. Outpatient surgical treatment of cutaneous melanoma (CM). *Melan Res* 1992;1:385.
- Bono A, Tolomio E et al. Micro-melanoma detection: a clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter  $\leq 3$  mm. *Br J Dermatol* 2006;155:570.
- Bouwhuys MG, Suci S et al. Phase III trial comparing adjuvant treatment with pegylated interferon alfa-2b versus observation: Prognostic significance of autoantibodies – EORTC 18991. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2460.
- Boyle P, Maisonneuve P et al. Epidemiology of malignant melanoma. *Br Med Bull* 1995;51(3):523.
- Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012 Jun 28;366(26):2455-65.
- Campana LG, Testori A, Mozzillo N, Rossi CR. Treatment of metastatic melanoma with electrochemotherapy. *J Surg Oncol*. 2014.
- Cascinelli N, Zurrida S. Clinical presentation of primary cutaneous melanoma. In: Lejeune FJ, Chaudhuri PK, Das Gupta TK (Eds). *Malignant melanoma. Medical and surgical management* 13. New York: McGraw-Hill, Inc; 1994, pp. 165-9.
- Chairion Sileni V, Guida M, Romanini A et al. Diagnostic and therapeutic approaches in Italian Hospitals adjuvant and metastatic therapy in melanoma. *Dermatology* 2013 May;226(1):22-7.
- Chapman P, Hauschild RC, Haanen J et al. Improved survival with Vemurafenib in patients with BRAFV600e mutated metastatic melanoma (BRIM3). *N Engl J Med* 2011b;364:2507-16.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011a;364:2507-16.
- Cook MG et al. EORTC protocol for SLN for melanoma. *J Pathol* 2003; 200:314-9.
- Croftolini M, Pisciolli F et al. A program for detection of early lesions of cutaneous malignant melanoma in the province of Trento (Italy). *Am J Dermatopathol* 1984;6(1):283.
- De Giorgi V, Ascierto P, Bono R et al. Surgical management of suspicious melanocytic lesions in Italy. *Dermatology* 2013 May;226(1):18-21.
- Doherty VR, MacKie RM. Experience of a public education program on early detection of cutaneous malignant melanoma. *Br Med J* 1988;297:388.
- Dummer R, Daud A, Puzanov I et al. A randomized controlled comparison of pembrolizumab and chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. *Journal of Translational Medicine* 2015, 13(Suppl 1):O5.
- Eggermont AM, Charion-Sileni V, Grobb JJ et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 May;16(5):522-30.

- Eggermont AMM, Suci S, Testori A et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2012 Nov 1;30(31):3810-8.
- Elwood JM, Lee JAH. Recent data on the epidemiology of melanoma. *Semin Oncol* 1975;2:149.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005 Jan;41(1):45-60.
- Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009;27(1):3.
- Garland FC, Garland CF. Occupational sunlight exposure and melanoma in the U.S. Navy. *Archives of Environmental Health* 1990;45(5):261.
- Genetic Counselling and Testing for Hereditary Melanoma (GENOMEL) Consortium; 2015. [http://www.genomel.org/genetic\\_counselling/](http://www.genomel.org/genetic_counselling/)
- Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011; 29(3):257-63.
- Guitera P, Pellacani G, Crotty KA et al. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the diagnostic accuracy of lentigo maligna and equivocal pigmented and nonpigmented macules of the face. *J Invest Dermatol* 2010 Aug;130(8):2080-91.
- Han D, Zager JS, Shyr Y et al. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. *J Clin Oncol* 2013 Dec 10;31(35):4387-93.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012 Jul 28;380(9839):358-65.
- Holick MF, Jenkins M. The UV advantage. New York: Ibooks Inc; 2003.
- Ivry GB, Ogle CA, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. *Dermatol Surg* 2006;32:481-92.
- Koh HK, Caruso A et al. Evaluation of melanoma. Skin cancer screening in Massachusetts. Preliminary results. *Cancer* 1990;65:375.
- Kopf AW, Kripke ML et al. Sun and malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:674.
- Lee CC, Faries MB et al. Improved survival for stage IV melanoma from an unknown primary site. *J Clin Oncol* 2009;27(21):3489.
- Lens MB, Dawes M. Isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of malignant melanoma of the extremities: a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet Oncol* 2003;4:359-64.
- Lew RA, Sober AJ et al. Sun exposure habits in patients with cutaneous melanoma: A case-controlled study. *J Dermatol Surg Oncol* 1983;9:981.
- Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(7):493-501.
- Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014 Feb 13;370(7):599-609.
- Morton DL, Wen DR et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392.
- Mozzillo N, Pennacchioli E, Gandini S et al. Sentinel node biopsy in thin and thick melanoma. *Ann Surg Onc* 2013 Aug;20(8):2780-6.
- NIH Consensus conference: Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA* 1992;268:1314-9.
- O'Day SJ, Eggermont AMM, Chiarion Sileni V et al. Final results of phase III symmetry study: randomized, double blind trial of Elesclomol plus Paclitaxel versus Paclitaxel alone as treatment for chemotherapy-naïve patients with

advanced melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2013 Mar;31(9):1211-8.

Postow MA, Chesney J, Pavlick AC et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015 May 21;372(21):2006-17.

Rigel DS, Russak J et al. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. *CA Cancer J Clin* 2010;60:301.

Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015a Jan 22;372(4):320-30.

Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015b Apr 19.

Robert C, Thomas L, Bondarenko MD et al. Ipilimumab plus Dacarbazine in previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011 Jun 30;364(26):2517-26.

Soyer HP, Argenziano G, Chimenti S et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions. An Atlas based on the Consensus Net Meeting on Dermoscopy 2000. Milano: Edra Medical Publishing & New Media; 2001.

Stanganelli I, Ascierto P, Bono R et al. Diagnostic Services for melanoma in Italy. *Dermatology* 2013a May;226(1):3-6.

Stanganelli I, Ascierto P, Bono R et al. Managing of small and intermediate congenital nevi: a nationwide survey in Italy. *Dermatology* 2013b May;226(1):7-12.

Stanganelli I, Ascierto P, Bono R et al. The Impact of mole mapping in the Italian health system. *Dermatology* 2013c May;226(1):13-7.

Testori A, Chiarion Sileni V, Stanganelli I et al. Follow up of melanoma: a survey of Italian Hospital. *Dermatology* 2013 May;226(1):32-8.

Testori A, Chiarion Sileni V, Stanganelli I et al. Surgical treatment of melanoma: a survey of Italian Hospitals. *Dermatology* 2013a May;226(1):28-31.

Testori A, De Salvo GL, Montesco MC et al. Italian Melanoma Intergroup. Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an Italian multicentric study on 1,313 patients (SOLISM-IMI). *Ann Surg Onc* 2009 Jul;16(7):2018-27.

Testori A, Moro L, Zurrida S et al. Telespectrophotometry: a new technique for the diagnosis of skin melanoma. *Int J Surg Sci* 1998;5:119-20.

Testori A, Rossi CR, Tosti G. Utility of electrochemotherapy in melanoma treatment. *Curr Opin Oncol* 2012 Mar;24(2):155-61.

Testori A, Rutkowski P, Mardsen J et al. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009 Aug;20(6):22-9.

Testori A, Soteldo J, Powell B et al. Surgical management of melanoma: an EORTC Melanoma Group Survey. *Eur J Cancer* 2013b Mar;49(7):294.

Testori A., Suciu S et al. EORTC Melanoma Group. *Eur J Cancer* 2012;10(1):112-6.

Vaglini M, Santinami M et al. Hyperthermic antitlastic perfusion in extracorporeal circulation: surgical technique and results in treatment of extremities tumor. *J Ext Tech* 1986;18:12.

Veronesi U, Adamus J. Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. *N Engl J Med* 1977;297:627.

Veronesi U, Cascinelli N et al. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991;126:438.

Veronesi U, Cascinelli N et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988;318:1159.

Veronesi U., Adamus J. et al.: A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1982;307:913.

Wheatley K, Ives N, Eggermont A, Kirkwood J et al. Interferon- $\alpha$  as adjuvant therapy for melanoma: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 2007;25:Abstract 8526.

Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for



melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control* 2001;12:69-82.

Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK et al. Nivolumab plus Ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013 Jul 11;369(2):122-33.

Zurrida S, Bartoli C et al. Melanocytic neoplasias of the sole: diagnosis and therapeutic approach. *J Dermatol* 1992;19:280.

[www.gsk.com/media/press-releases/2013/the-investigational-mage-a3-antigen-specific-cancer-immunotherap.html](http://www.gsk.com/media/press-releases/2013/the-investigational-mage-a3-antigen-specific-cancer-immunotherap.html)

## Ustioni

L. Donati †, M. Klinger, G. Corneigliani, L. Maione, A. Lisa, S. Bonomi, A.M. Citterio, V. Donati, A. Fumagalli, R. Gilardi, M. Marazzi, V. Rapisarda

Si definisce “ustione” un’alterazione indotta da un agente lesivo posto a contatto con un tessuto vivente per un tempo sufficientemente lungo a produrre un danno tissutale.

Tali agenti possono essere termici (fiamma, liquidi o solidi caldi, vapore), fisici (corrente, radiazioni elettromagnetiche) o chimici (alcali come idrossidi o carbonati, acidi, oppure organici come solventi).

Il chirurgo plastico si configura come specialista di riferimento nella gestione acuta e cronica del paziente ustionato, che può presentare conseguenze meramente locali oppure generalizzate e sistemiche, sino a delinare talora un quadro che si configura come “malattia da ustione”. Questo quadro si configura come un politrauma con complicanze respiratorie, metaboliche, cardiocircolatorie e da ultimo infettive.

### Eziopatogenesi

Statisticamente, la principale causa di ustione sono gli infortuni domestici che si verificano nella maggior parte dei casi attraverso il contatto con fiamma o con liquidi bollenti. Seguono gli infortuni sul lavoro e gli incidenti stradali. Il paziente che presenta un’ustione che coinvolge oltre il 25% della superficie corporea richiede un approccio multidisciplinare per un inquadramento clinico generale.

I fattori determinanti la gravità della lesione sono rappresentati dalla temperatura raggiunta dai tessuti, dal tempo dell'esposizione e dalla natura dell'agente ustionante.

In condizioni fisiologiche, i tegumenti sono in grado – grazie alla

protezione di diversi mezzi omeostatici (circolazione del sangue, strato corneo, secrezione sebacea, contenuto tissutale di acqua) – di resistere a temperature sino a circa 44 °C anche per periodi prolungati. A temperature superiori a 40 °C si hanno denaturazione proteica e delle membrane cellulari, attivazione di enzimi lisosomiali rilasciati dalle membrane lesionate, perdita di funzione delle pompe Na/K, portando quindi a riduzione di ATP. Oltre 44 °C si ha necrosi cellulare, sino ad arrivare a coagulazione massiva delle proteine tissutali con formazione di un'escara (*zona 1 di Jackson*) a margine della quale troviamo un'area di stasi di circolo su base vasocostrittiva (*zona 2 di Jackson*) che può evolvere in necrosi. Distalmente alla zona di stasi si ha invece un'area di vasodilatazione mediata da sostanze vasoattive rilasciate in risposta allo stimolo infiammatorio (*zona 3 di Jackson*). Infine, si ha un'area edematosa circostante la zona ustionata sostenuta da un aumento di permeabilità vascolare e la distruzione della trama reticolare interstiziale.

L'edema locale raggiunge il massimo in 12-24 ore, compromette l'afflusso vascolare e determina un quadro ipossico-ischemico che impedisce l'apporto di ossigeno e nutrienti, favorendo così la permanenza *in situ* di tossici e sostanze ad azione lesiva.

A parità di temperatura e durata di esposizione, è la qualità della sostanza ustionante a determinare la gravità della lesione conseguente.

## Classificazione

Esistono diversi criteri di classificazione delle ustioni, tra i quali quello maggiormente utilizzato si basa sul quadro clinico e anatomo-patologico suddividendo le ustioni in tre gradi.

- **Ustioni di I grado:** sono rappresentate da intenso eritema cutaneo dolente e dolorabile legato ai fenomeni vasoattivi scatenati dal trauma. Istologicamente si osservano alterazioni epiteliali a carico degli elementi più superficiali dell'epidermide quali eosinofilia citoplasmatica, picnosi nucleare e congestione vascolare.
- **Ustioni di II grado:** assumono differenti aspetti in ragione della loro profondità e possono essere distinte in *superficiali* e *profonde*. Le prime sono caratterizzate da un roseo eritema e flittene, lesioni – queste ultime – patognomoniche di ustioni di II grado superficiale che si presentano come “bolle” di dimensioni variabili e contenenti un essudato ricco in proteine. Tali lesioni si formano a causa del distacco dell'epidermide e del derma papillare necrotici dai piani più profondi. Microscopicamente le fibre collagene appaiono frammentate e rigonfie, il derma papillare è necrotico, mentre attorno ai vasi del derma reticolare compaiono caratteristici infiltrati cellulari di natura flogistica. Si tratta di ustioni estremamente

dolorose in quanto si ha l'esposizione delle terminazioni nervose a livello del derma medio e superficiale. Le ustioni di II grado profondo (Fig. 87.1) si presentano solitamente con un'area di colore biancastro-purpureo. L'epidermide appare omogeneizzata, il derma papillare è distrutto, così come parte di quello reticolare, minime sono invece le reazioni flogistiche perivascolari. Sono generalmente poco dolenti perché le terminazioni sensitive dermiche vengono distrutte.

- **Ustioni di III grado:** presentano un colore differente a seconda del tipo di agente ustionante e della sua temperatura. Sono caratterizzate dalla formazione della lesione patognomica (escara) che può assumere un aspetto di gangrena secca o umida (Fig. 87.2). Da un punto di vista istologico si ha la distruzione di tutta la componente cutanea e nei casi più gravi anche dei tessuti sottostanti. L'omogeneizzazione epidermica e degli annessi cutanei, la necrosi profonda e la trombosi dei vasi sanguigni sono i principali aspetti istologici. Si tratta di ustioni caratterizzate da un quadro clinico molto variabile, che dal punto di vista locale non sono in grado di tornare spontaneamente a una *restituito ad integrum*, motivo per cui è necessariamente richiesto un supporto chirurgico.



**Fig. 87.1.** Ustione da fiamma di II grado profondo alla mano sinistra.



**Fig. 87.2.** Ustioni da fiamma diffuse di II grado profondo e III grado con una percentuale d'estensione dell'80% della superficie corporea in paziente di 30 anni, in cui sono state praticate fasciotomie (incisioni decompressive o escarotomie).

## Malattia da ustione

### Fisiopatologia

Le alterazioni emodinamiche e biochimiche provocate dalla noxa patogena si manifestano durante le prime 48-72 ore con una complessa sindrome morbosa a cui si dà il nome di *shock da ustione*.

Prima di discutere dei meccanismi fisiopatologici che sottendono a tale forma di shock è bene ricordare il significato fondamentale dello stato di shock, ossia l'insufficienza acuta del flusso ematico nella circolazione periferica, con severa alterazione dei meccanismi di respirazione cellulare.

Nella fattispecie dello shock da ustione si distinguono tre momenti fisiopatologici essenziali: *perdita dell'integrità microvascolare*, *danno della membrana cellulare* ed *effetto diretto dell'ustione*. Nella fase iniziale della malattia da ustione si verifica la messa in circolo nell'organismo di istamina e amine vasoattive, con vasocostrizione arteriolare periferica, ischemia del letto capillare, ipossia tissutale e acidosi metabolica. A ciò consegue l'apertura di shunt arterovenosi e la paralisi degli sfinteri precapillari, mentre le venule postcapillari rimangono contratte con conseguente aumento della pressione

idrostatica e passaggio di liquidi, micro- e macromolecole nell'interstizio. Tale espansione dello spazio vascolare viene amplificato dall'attivazione della cascata degli enzimi proteolitici includendo quelli della coagulazione, fibrinolisi, chinine e sistema del complemento. Il rilascio di questi fattori determina uno stato infiammatorio generalizzato che favorisce ulteriormente l'attivazione del sistema delle chinine aggravando l'edema tissutale. Lo stesso edema dello spazio interstiziale peggiora l'occlusione dei capillari e quindi l'ischemia periferica. Il danno cellulare sembra invece essere dovuto a una riduzione del potenziale delle membrane cellulari determinata da alterazioni della concentrazione di sodio intracellulare.

Nelle fasi avanzate dello shock si assiste a modificazioni della coagulazione tipicamente bifasiche, con un iniziale *stato procoagulante* dovuto alla liberazione dai tessuti traumatizzati di fosfolipidi di membrana, e una successiva *fase anticoagulante* da deplezione dei fattori della coagulazione precedentemente esauriti. Si crea così un'alterazione dell'equilibrio tra i processi coagulativi e fibrinolitici con, inizialmente, formazione di piccoli trombi e aggregazione intravasale di eritrociti e, successivamente, iperattività fibrinolitica. Il risultato finale è un consumo sproporzionato dei fattori della coagulazione e delle piastrine con conseguente aumento dei prodotti della fibrinolisi (FDP).

## Quadro clinico

Ustioni superiori al 20% della superficie corporea di un adulto o al 10-12% in un bambino sono causa di alterazioni fisiopatologiche che interessano tutto l'organismo e che nel loro insieme configurano la cosiddetta *malattia da ustione*.

L'imponente perdita di liquidi in parte all'esterno e in parte nello spazio interstiziale è causa di uno shock di tipo ipovolemico con emoconcentrazione.

La prima conseguenza è rappresentata dalla vasocostrizione dei distretti periferici nel tentativo di assicurare un'adequata perfusione dei parenchimi nobili, cuore e cervello in particolare. Superati i meccanismi di compenso, nei tessuti ipoperfusi si aggrava l'ipossia, che determina la liberazione di enzimi proteolitici e quindi una vasodilatazione periferica che, sottraendo sangue ai distretti nobili, sostiene il circolo vizioso.

Tra gli apparati che risentono maggiormente di questo danno sistemico troviamo il *rene*: l'eccesso di emoglobina libera, l'aumento della degradazione dei globuli rossi con danno ostruttivo tubulare, il ridotto flusso ematico da ipovolemia, la vasocostrizione arteriosa e

l'attivazione massiva del sistema renina-angiotensina-aldosterone possono instaurare un'insufficienza renale acuta immediata o tardiva (circa 2 settimane dopo il trauma).

A livello del *cuore* si può avere un'iniziale caduta della gittata sostenuta da una riduzione del precarico (ipovolemia), un danno cellulare diretto con alterazioni delle funzioni di pompa muscolare e per aumento del postcarico (aumento delle resistenze periferiche), sino ad arrivare allo scompenso cardiaco.

A livello dell'*apparato gastrointestinale* sono ormai note da tempo le gravi lesioni emorragiche che possono addirittura tradursi in vere e proprie ulcere da stress (ulcere di Curling), che favoriscono anche la transmigrazione batterica con conseguenti danni infettivi sistemici.

L'apparato respiratorio può essere infine coinvolto sia direttamente, in seguito all'inalazione di vapori tossici o aria calda, sia indirettamente con il cosiddetto quadro del "polmone da shock".

In tale condizione si realizza, entro le prime 24-72 ore dal trauma, una grave insufficienza respiratoria legata a un edema dapprima interstiziale e successivamente intralveolare. Classico lo sviluppo della sindrome ARDS sostenuta dal collasso alveolare indotto da radicali liberi e proteasi attivate.

L'infezione e l'intossicazione legata al riassorbimento di sostanze tossiche costituiscono l'evoluzione della malattia da ustione.

L'infezione rappresenta attualmente la principale causa di morte nel paziente ustionato.

L'insorgenza è favorita non solo dal grave stato di immunosoppressione in cui versa l'ammalato, ma anche dalla perdita della barriera cutanea che normalmente separa l'organismo dall'ambiente esterno e dal terreno particolarmente favorevole che i microrganismi incontrano nei tessuti necrotici.

Lo stato immunodepressivo è legato alla liberazione di cataboliti tossici da parte dei tessuti ustionati, alla formazione di immunocomplessi che "distraggono" la risposta immunitaria e infine alla diminuzione della fibronectina opsoninica la cui presenza è necessaria per una normale attività fagocitaria. La fibronectina si legherebbe al tessuto leso e alle fibre collagene esposte, diminuendo così la sua concentrazione attiva. Le stesse prostaglandine di tipo E si sono dimostrate in grado di inibire l'attività dei linfociti T helper e di aumentare quella dei T suppressor.

Alla fase infettiva si aggiunge quella dismetabolica, caratterizzata da

Il quadro è completato da un grave stato ipermetabolico sostenuto e caratterizzato da iperglicemia costante (attivazione del sistema adrenergico), perdita di massa magra (aumento della domanda di aminoacidi per ricostituire le proteine di fase acuta, per la produzione di energia e per la gluconeogenesi), alterazioni dell'omeostasi termica (rialzo medio intorno ai 38 °C per disregolazione ipotalamica), aumento del consumo di O<sub>2</sub>.

## Diagnosi e prognosi

La diagnosi di ustione è immediata; l'unico dubbio diagnostico può talora sorgere per distinguere ustioni di II grado superficiale e profondo. Sono state proposte diverse metodiche per diagnosticare in modo più oggettivo la profondità di un'ustione di II grado, dalla tintura con coloranti allo studio della vascolarizzazione con fluoresceina, alla biopsia, alla termografia; nuovi studi hanno dimostrato l'utilità del laser Doppler per stabilire la profondità dell'ustione.

Importante è come sempre la raccolta di un'accurata anamnesi, sia per quanto riguarda l'esistenza di eventuali patologie preesistenti sia per quanto riguarda le modalità con cui si è realizzato il trauma. A parte infatti i casi di ustioni chimiche o elettriche, con le relative particolari conseguenze clinico-terapeutiche, la discussione delle quali esula dagli obiettivi di questo capitolo, è fondamentale sapere se, assieme al danno da ustione, si sono verificati altri traumi (per es. ferite lacero-contuse da caduta) e se si è verificata inalazione di vapore o fumo.

In caso di pazienti incoscienti possono essere utili le informazioni raccolte da eventuali testimoni o soccorritori. Se si sospetta l'inalazione di vapori è consigliabile osservare le vibrisse dell'infortunato che potranno apparire carbonizzate. Completano la diagnosi un'emogasanalisi, una radiografia del torace e la fibroscopia.

Per quanto riguarda la definizione della gravità della lesione e quindi la sua prognosi, i principali fattori da considerare sono la profondità, l'estensione e la sede anatomica della lesione.

La *profondità* di un'ustione, come precisato nell'eziopatogenesi, è direttamente proporzionale alla temperatura e alla durata del contatto con l'agente lesivo. In linea di massima le ustioni superficiali hanno la tendenza a guarire spontaneamente con *restitutio ad integrum*. Le ustioni di I grado, infatti, guariscono spontaneamente nell'arco di 5-7 giorni senza alcun esito cicatriziale, mentre le ustioni di II grado superficiale guariscono in 9-14 giorni grazie all'attività proliferativa



degli elementi epiteliali superstiti più profondi, quali gli annessi pilosebacei e le ghiandole sudoripare. Le ustioni di II grado profondo possono guarire spontaneamente in 15-20 giorni con la formazione di esiti cicatriziali di gravità variabile e dipendente, oltre che dalle caratteristiche genetiche personali, anche dall'infezione locale e dalle tecniche di medicazione. Le ustioni di III grado richiedono invece un trattamento chirurgico che può prevedere l'escarectomia, la fasciotomia, l'omoinnesto o l'autoinnesto; la guarigione avviene sempre lasciando esiti cicatriziali importanti e invalidanti dal punto di vista sia funzionale sia estetico.

Per il calcolo dell'estensione dell'ustione si valuta il rapporto tra l'estensione dell'area interessata rispetto alla superficie corporea totale, calcolando quindi un valore percentuale. Si utilizzano schemi corporei specifici (Fig. 87.3a-c) nei quali viene riportata la superficie ustionata e si procede quindi alla somma percentuale ottenendo il dato numerico definitivo.

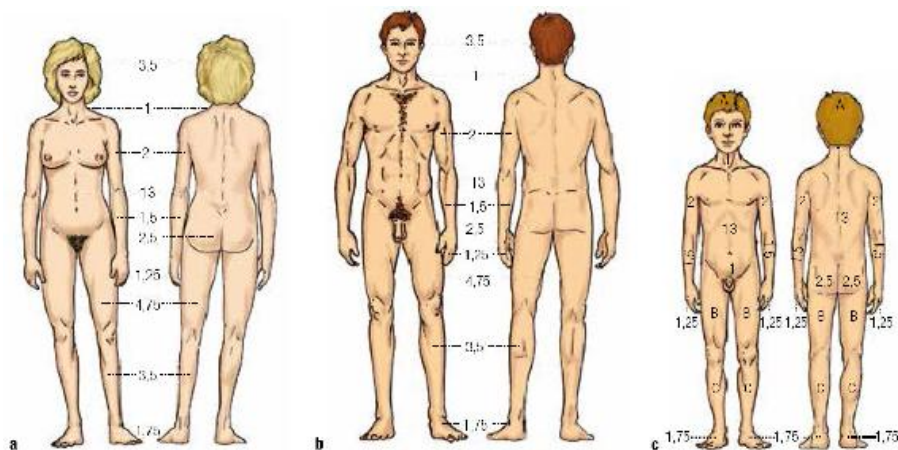


**Fig. 87.3.** Schema di valutazione dell'estensione delle ustioni in percentuale. (a) Donna. (b) Uomo. (c) Bambino.

Nella primissima valutazione e in casi di urgenza – per comodità e per velocità – ci si può avvalere della “regola del 9”, secondo la quale ai distretti corporei viene assegnato un valore numerico uguale a 9 o a suoi multipli: gli arti superiori rappresentano ciascuno il 9% della superficie corporea, l'arto inferiore il 18%, la parte anteriore e posteriore del tronco il 36% e il capo ancora il 9%.

Per una valutazione più adeguata si utilizza lo schema di Lound-Browder, che fornisce un calcolo per la superficie ustionata più preciso e che tiene conto della variazione di percentuale dei diversi distretti corporei a seconda dell'età del paziente.

Un ruolo importante è determinato anche dalla *sede anatomica* delle

lesioni: un interessamento delle vie respiratorie per le complicazioni broncopneumoniche, oppure delle mani o del viso per gli invalidanti e inestetici esiti cicatriziali, risulta essere un fattore decisamente negativo per la prognosi finale.

Notevole importanza riveste, da un punto di vista prognostico, l'età del paziente. A parità di estensione e profondità, i bambini e gli anziani godono di una prognosi peggiore rispetto all'individuo adulto. Sono da considerare, infine, nell'inquadramento clinico-prognostico dell'ustionato *eventuali condizioni preesistenti* come diabete, cardiopatie, malattie epatiche o renali o *concomitanti* come fratture, emorragie o traumi cranici.

Ai fini pratici la prognosi viene formulata facendo riferimento all'estensione e alla profondità delle ustioni, distinguendo ustioni lievi, intermedie e gravi, alla eventuale inalazione e all'età del paziente.

- Le **ustioni lievi** sono caratterizzate da estensione corporea inferiore al 10% della superficie cutanea con aree di III grado non superiori al 2%. Esse richiedono un trattamento ambulatoriale con medicazioni frequenti.
- Le **ustioni intermedie** sono caratterizzate da lesioni estese al 10-25% della superficie corporea con aree profonde inferiori al 10%. Queste lesioni richiedono sempre un ricovero ospedaliero, non necessariamente in un centro ustioni. Il trattamento perfusionale è sempre necessario nei casi in cui le ustioni superino il 15% nei bambini e negli anziani.
- Sono considerate **ustioni gravi** e richiedono il ricovero in un centro ustioni quelle caratterizzate da lesioni che coinvolgono più del 25% della superficie corporea se di II grado, o del 10% se di III, o se vengono coinvolti il volto (per le complicanze respiratorie), le mani e le grosse articolazioni (per le complicanze funzionali) e le regioni genitali.

## Terapia

### ***Primo soccorso al paziente gravemente ustionato***

Sono essenziali da parte dei soccorritori decisioni tempestive attraverso una linea di condotta operativa schematica, che permetta di raggiungere una stabilizzazione delle condizioni cliniche del paziente in modo che questi possa affrontare, con ragionevole sicurezza, il trasporto presso una struttura ospedaliera.

Sul luogo dell'incidente il soccorritore dovrà chiamare immediatamente un'autoambulanza, togliere velocemente gli indumenti che coprono la regione interessata e immediatamente raffreddare le aree ustionate mediante lavaggi con acqua fredda. In questo modo ci si prefigge di sottrarre calore dai tessuti arrestandone l'effetto dannoso e nel contempo di attenuare il dolore. Occorre quindi ricoprire il paziente con un indumento o un telo pulito in attesa di raggiungere il Pronto Soccorso più vicino. In caso di ustioni chimiche è necessario proseguire il lavaggio con acqua fino all'arrivo dell'autoambulanza.

## **Arrivo del paziente in Pronto Soccorso**

- È fondamentale valutare le condizioni generali del paziente secondo lo schema internazionale ABCDE previsto dall'Advanced Trauma Life Support (ATLS) con una valutazione primaria delle vie aeree (A, Airway), della respirazione (B, Breathing), del circolo (C, Circulation), di eventuali traumi concomitanti (D, Disability) e con l'esposizione della superficie corporea del paziente (E, Exposure). L'intubazione viene effettuata nei casi in cui vi sia inalazione certa o sospetta (storia di ustione da fiamma, ustione in ambiente chiuso, vibrisse bruciate, sputum carbonaceo, eritema periorale, raucedine e dispnea), nei casi di importante coinvolgimento del volto, nel soggetto che ha perso coscienza. Per quanto riguarda l'apparato cardiocircolatorio, oltre al controllo di eventuali traumi (conseguenti a scoppio, caduta ecc.) ed emorragie da grossi vasi, va posta attenzione ad alcuni semplici parametri clinici, come la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, la diuresi, il sensorio e la temperatura delle estremità, quando non siano coinvolte dall'ustione, quali indici di eventuale insufficienza di circolo.
- Occorre rimuovere completamente tutti i vestiti (E, Exposure), reperire due accessi venosi periferici o, se possibile, un accesso venoso centrale e iniziare l'infusione con cristalloidi. La soluzione di infusione consigliata è il Ringer lattato. Inserire il catetere venoso centrale può non essere una manovra agevole visto l'edema e il fatto che l'ustione può coinvolgere i siti di accesso. Si consiglia quando possibile di scegliere accessi lontani dalle aree ustionate. Nei giorni successivi all'ustione, la comparsa di edema e il consolidamento delle escare può rendere difficile, se non impossibile, il reperimento di vie venose periferiche.
- Nei casi di ustione grave è inoltre fondamentale procedere a posizionare un catetere vescicale.
- Il dolore nelle prime ore dal trauma è inversamente proporzionale alla gravità delle ustioni; nel dolore grave si utilizza in genere morfina (2-8 mg ogni 2-4 ore) come farmaco di prima scelta.
- È necessario eseguire i prelievi ematochimici urgenti (quadro elettrolitico, emocromo, coagulazione e acido lattico) che vanno ricontrollati a intervalli regolari a seconda della gravità dell'ustione.
- Da un punto di vista locale, nel caso di ustioni profonde localizzate a livello degli arti o del torace, può essere indicato effettuare incisioni liberatorie delle lesioni circonfenziali (escartomia o fasciotomia) per impedire la comparsa di sindromi compartimentali provocate dall'eccessivo edema tissutale "racchiuso" dai sistemi fasciali e determinante quindi danno ischemico da esocompressione.
- Infine occorre coprire il paziente con teli sterili e inviarlo presso il centro ustioni più vicino.

## **Terapia della fase di shock**

L'accettazione ospedaliera del grande ustionato coinvolge una serie di problemi organizzativi, diagnostici e terapeutici che devono essere affrontati con grande impegno dal personale medico e infermieristico.

Se non ancora eseguito, è necessario incannulare una vena centrale ed eseguire nuovi esami ematochimici, compresa l'emogasanalisi e la carbossiemoglobinemia nelle ustioni da fiamma.

Nelle prime 48-72 ore il problema principale è lo shock ipovolemico, che deve essere corretto o prevenuto con un adeguato ripristino della massa circolante a basso peso molecolare.

In alcuni centri per ustionati è previsto l'utilizzo di terapia infusionale ipertonica che prevede l'utilizzo di una soluzione contenente HSL (Hypertonic Saline Lactate) con

contenuto di Na<sup>+</sup> elevato (>300 mEq/L).

Attualmente, nella nostra esperienza, l'infusione viene effettuata con cristalloidi (di preferenza Ringer lattato) secondo la regola di Parkland.

La quantità di liquidi da infondere (Q) si calcola come segue:

$$Q = (2-4 \text{ mL/kg/ora}) \times \text{kg peso del paziente} \times \% \text{ cute ustionata}$$

½ nelle prime 8 ore dall'ustione; ½ nelle 18 ore successive

N.B. Per ustioni > 50% il fattore della percentuale di ustione è impostato a 50 per convenzione.

Questa regola non è tuttavia vincolante e deve tenere conto dell'età del paziente (bambino piuttosto che anziano) e delle patologie correlate (cardiopatia ecc.), della risposta del paziente (diuresi, pressione venosa centrale, indice cardiaco, resistenze periferiche ecc.). Nelle prime ore si dovrebbero infondere cristalloidi sino a ottenere una diuresi di circa 0,5 mL/kg/ora e mantenere una pressione di perfusione renale adeguata (pressione arteriosa media >60-65 mmHg). La diuresi oraria (valori normali = 1 mL/kg/ora) è quindi un'espressione funzionale di adeguata perfusione del distretto più sensibile agli squilibri perfusionali degli stati di shock.

Anche una buona peristalsi intestinale rappresenta un indice di situazione emodinamica compensata.

Nelle seconde 24 ore la terapia infusione viene proseguita con la somministrazione di colloidali (plasma e albumina) e di cristalloidi in proporzione del 50%.

È possibile intraprendere la somministrazione di soluzioni colloidali in quanto, 24 ore dopo il trauma, le alterazioni della permeabilità endoteliale si riducono e l'albumina e le altre macromolecole possono essere trattenute nel circolo.

Attualmente, tuttavia, si preferisce la personalizzazione di ogni tipo di terapia infusione, con l'ausilio di un'attenta monitoraggio dei parametri cardiocircolatori: a tale scopo è tuttora utilizzato il sistema PICCO (Pulsion Intravenous Continuous Cardiac Output) che, misurando la portata cardiaca, esprime in maniera continuativa l'eventuale deficit di massa liquida circolante.

È in ogni caso impensabile, nel paziente ustionato "acuto", raggiungere valori "normali" di gittata cardiaca, proprio a causa dello shock ipovolemico imponente.

Dalle prime ore, se la situazione delle vie aeree è stabile, è importante posizionare un sondino nasogastrico per garantire una nutrizione enterale al paziente. Nelle prime fasi è necessario embicare alla nutrizione enterale un supporto parenterale per garantire l'adeguato fabbisogno calorico-proteico al paziente ustionato.

Dalla terza giornata si può ricorrere a plasma, glucosata e soluzioni di aminoacidi ramificati per l'instaurazione di un'adeguata terapia nutrizionale.

È necessario instaurare la profilassi tromboembolica con eparine a basso peso molecolare e la profilassi delle ulcere gastrointestinali con H<sub>2</sub>-antagonisti. Talora si usano anche β-bloccanti come modulatori della risposta α-adrenergica.

Il monitoraggio dei parametri vitali comprende ogni 6 ore, o più frequentemente secondo le condizioni generali del paziente, la valutazione di:

- stato di coscienza;
- frequenza cardiaca;
- pressione arteriosa;
- pressione venosa centrale;
- diuresi;
- Sat O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> ematica;
- temperatura corporea;
- parametri di PICCO;
- glicosuria.

## **Terapia della fase subacuta o tossinfettiva**

È d'obbligo impostare una terapia antibiotica empirica a largo spettro, che deve essere progressivamente ridotta e sostituita – se necessario – da una terapia antibiotica mirata in base al microrganismo isolato con l'antibiogramma su tamponi delle lesioni o dalle emocolture. Fondamentale risulta inoltre l'utilizzo di antisettici topici mirati in base al germe isolato, una terapia con immunostimolanti, eventualmente una plasmateresi e un'adeguata terapia nutrizionale per sostenere l'aumentato fabbisogno calorico giornaliero, calcolato in genere moltiplicando la superficie corporea per 2000 e suddiviso come segue:

- 2,5 g/die di proteine (3 g/kg/die nei pazienti al di sotto dei 2 anni di età);
- 7,2 g/kg/die di carboidrati;
- lipidi in quantità tale da colmare il resto del fabbisogno calorico.

## **Terapia topica**

Il trattamento locale immediato della lesione da ustione consiste essenzialmente in un'accurata detersione della superficie colpita e delle zone circostanti. Dopo rasatura dei peli e dei capelli in prossimità della lesione, si asportano i detriti di materiale estraneo e le sostanze medicamentose eventualmente applicate in precedenza. Si procede alla detersione delle ferite usando garze sterili imbevute di soluzioni antisettiche e si asportano accuratamente con strumenti sterili i residui non vitali di cute ustionata. Due tipi di trattamento locale si sono alternati con maggiore o minore successo nei vari decenni: il *trattamento occlusivo* e quello *esposto*.

- Il *trattamento occlusivo* consiste nel separare dall'ambiente esterno le superfici ustionate mediante medicazione. La più comune è composta da tulle di garza non aderente e/o da un antisettico topico, il tutto ricoperto da garze e bende. L'antisettico utilizzato esclusivamente per le lesioni di II grado profondo e III grado solitamente è costituito da pomata alla sulfadiazina di argento al 5% o dal nitrato di argento al 5% o ancora dalla clorexidina in impacco, previa esecuzione di un esame colturale microbiologico. Diversamente, è possibile procedere all'impiego di pomate contenenti collagenasi al fine di digerire l'escara, promuovendo così la detersione dell'area ustionata.
- Viceversa il *trattamento esposto* consiste nell'esposizione all'aria delle superfici ustionate, allo scopo di essiccarle favorendo la formazione di un'escara che separi e isoli l'area lesionata dall'ambiente esterno.

Infine, la recente introduzione dei letti fluidizzati, considerata a tutti gli effetti tra le terapie topiche, ha permesso di ridurre la macerazione delle aree di appoggio.

## **Terapia chirurgica**

Nel quadro delle terapie del paziente ustionato, il timing chirurgico occupa una parte importante in quanto si tratta non solo di intervenire ricoprendo le aree disepitelizzate o ancora ricoperte da escare, ma anche di rimuovere il più precocemente possibile tessuti necrotici al fine di evitare sia la diffusione di tossine sia l'insorgenza di infezioni di difficile controllo. La terapia chirurgica si classifica in *escarotomia* o *fasciotomia*, *escarectomia precoce* e *ritardata* a seconda della tempistica e in *escarectomia tangenziale* o *fasciale* a seconda della profondità.

Particolare attenzione richiedono le *ustioni a tutto spessore* che interessano circonferenzialmente gli arti e il tronco: l'escara dura e anelastica che si forma immediatamente, sotto l'azione del calore può provocare stasi venosa ed edema a valle che a sua volta aumenta la compressione arteriosa dei distretti distali, con conseguente insufficienza perfusionale. In questi casi è necessario eseguire

tempestivamente delle incisioni con il bisturi in senso longitudinale, interessando a tutto spessore la cute ustionata sino a raggiungere i tessuti sani: si definiscono incisioni liberatorie decompressive, o fasciotomie o escaretomie.

Per quanto riguarda le escaretomie, è bene che siano prese in considerazione non appena il quadro emodinamico sia stato compensato. Si tratta di una terapia chirurgica che prevede l'asportazione sino in profondità (escaretomie complete) o in superficie (escaretomie tangenziali) delle aree necrotiche. In presenza di ustioni estese, cioè quando si considera una percentuale maggiore del 50% della superficie corporea con danno di III grado, le aree da privilegiare sono il torace, l'addome e gli arti. Gli interventi successivi possono essere programmati a intervalli di 4-5 giorni fino a totale rimozione delle escare e copertura delle zone cruenti.

Le *ustioni di profondità parziale* richiedono un'escaretomia tangenziale ritardata. Attualmente infatti, grazie alla presenza di letti a flussi laminari vi è una buona percentuale di guarigione spontanea di queste lesioni, con riduzione delle aree da innestare. Le escaretomie tangenziali superficiali o profonde si realizzano tramite uno strumento tagliente con cui si asportano gli strati più superficiali del derma o dei tessuti sottostanti non vitali fino a ottenere un tessuto vitale, deterso e sanguinante. L'escaretomia tangenziale superficiale permette di conservare una quantità di derma tale da garantire esiti cicatriziali meno cospicui.

L'escaretomia tangenziale profonda può essere estesa a vari livelli di profondità in rapporto alle esigenze di reperire tessuto vitale (Fig. 87.4); pertanto può portare al sacrificio di tutto il derma e del sottocute fino al piano fasciale. L'escaretomia fasciale consente un'emostasi accurata e progressiva delle perforanti fasciocutanee e può essere praticata con elettrobisturi o mediante dermatomo a mano (Fig. 87.5).



**Fig. 87.4.** Escaretomia tangenziale profonda dell'arto superiore. L'escaretomia è stata condotta fino a ottenere un buon fondo vitale e sanguinante sul quale applicare l'innesto dermoepidermico.



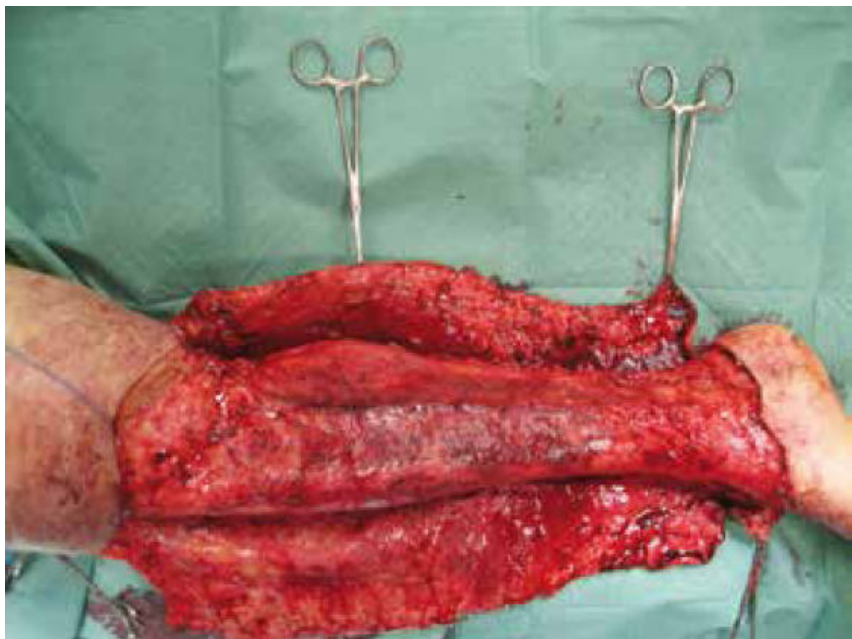


**Fig. 87.5.** Escarectomia fasciale dell'arto inferiore destro. Il tessuto necrotico è stato asportato "en bloc" fino alla fascia.

Il piano fasciale rappresenta inoltre un sito ricevente molto vascolarizzato (molto più del tessuto sottocutaneo) e può quindi garantire un migliore attecchimento degli innesti dermoepidermici.

Effettuata l'escarectomia, la copertura di prima scelta delle aree cruenti è rappresentata dall'utilizzo della cute autologa sana tramite innesti dermoepidermici, generalmente a rete (mesh graft), ossia sottoposti a un ampliamento della loro superficie in rapporto solitamente di 1:2.

Se le aree donatrici sane sono insufficienti a coprire le aree cruenti del paziente, si ricorre agli innesti di cute omologa da donatore, che fungerà da medicazione biologica temporanea per poi essere rigettata. In alternativa, possono essere utilizzati anche diversi sostituti cutanei e dermici, biologici o sintetici, quali la cute di maiale o di bovino o ancora numerosi presidi a base di poliuretano a diverso spessore. Anche in questo caso si tratterà di soluzioni temporanee e non di sistemi di guarigione definitiva delle ferite da ustione.

Il prelievo di cute è effettuato con strumenti chiamati *dermotomi*. Le aree donatrici guariscono mediamente in 10-12 giorni, dopo di che è possibile riutilizzarle per nuovi prelievi (Figg. 87.6 e 87.7).



**Fig. 87.6.** Prelievo dermoepidermico eseguito con dermatomo elettrico Zimmer®.

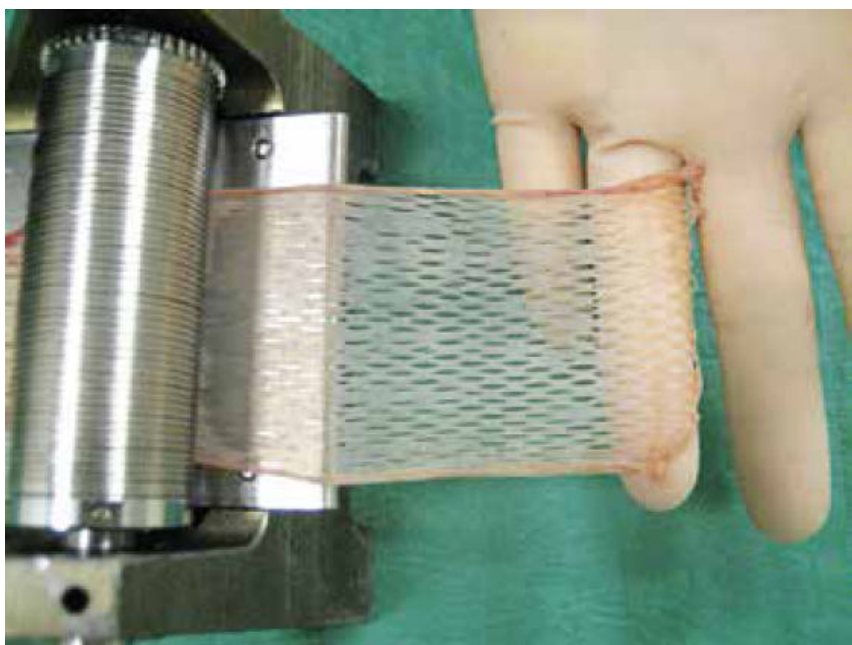


**Fig. 87.7.** La cute prelevata viene introdotta in un estensore (*mesher*) per aumentarne la superficie.

In presenza di pazienti gravemente ustionati è possibile ricorrere ai mezzi offerti



dall'ingegneria tissutale; nel caso specifico alle colture di cheratinociti *in vitro* o a lamine di fibroblasti.

L'ingegneria tissutale offre la possibilità di ricostruire e rigenerare un tessuto danneggiato a partire da cellule prelevate dal paziente stesso: tali cellule vengono espanse in coltura e seminate su matrici di supporto (*scaffold*), che hanno il compito di guidare la crescita cellulare secondo un'architettura tridimensionale simile a quella del tessuto umano. In quest'ottica è importante prestare attenzione da una parte alle tecniche di coltura cellulare, affinché la vitalità cellulare sia mantenuta, e dall'altra ai biomateriali che compongono gli *scaffold*, così da risultare sempre biocompatibili e mantenere le proprietà meccaniche e strutturali di supporto alla crescita del nuovo tessuto.

Questa tecnica di ingegneria tissutale prevede il prelievo di un frammento cutaneo dell'ampiezza di 2 cm<sup>2</sup> che viene poi portato in laboratorio dove, sotto cappa, viene aggiunta tripsina, in modo da ottenere la separazione tra derma ed epidermide. Per ottenere una prima coltura di cheratinociti l'epidermide viene frammentata e tripsinizzata; le cellule vengono seminate su un feed-layer di fibroblasti 3T3, di linea murina, precedentemente irradiate, successivamente incubate e messe in coltura. Si procede così a un'amplificazione della coltura cellulare ottenendo una coltura che viene sospesa in fiasca e crioconservata, utilizzabile in un secondo momento, e un'ulteriore coltura di cheratinociti, che viene successivamente seminata su uno *scaffold* di acido ialuronico (HYAFF). Si ottengono così delle lamine che possono essere utilizzate *statim* sui pazienti ustionati o congelate. In questo secondo caso possono essere conservate all'interno di strutture autorizzate, quale il centro di riferimento regionale per la crioconservazione dei tessuti o banca della cute.

Le lamine svolgono la duplice funzione di proteggere la zona ustionata, esposta a possibili infezioni, e di permettere una più veloce rigenerazione del tessuto epidermico.

Il principale vantaggio di questa tecnica ricostruttiva risiede nella possibilità di passare, in soli 20 giorni, da un frammento cutaneo di 2 cm<sup>2</sup> a un'area di cute ingegnerizzata di 6 m<sup>2</sup>, in grado di coprire abbondantemente l'intera superficie corporea di un paziente ustionato.

### **Presente e futuro nella terapia degli esiti cicatriziali**

Accanto alla chirurgia della fase acuta vi è quella degli esiti cicatriziali cronici ([Fig. 87.8](#)). Il risultato estetico e funzionale connesso agli esiti cicatriziali da ustione è tuttora motivo di insoddisfazione per il chirurgo plastico e per il paziente, in quanto le aree cruenti secondarie alle lesioni ustionate sono spesso sede di cicatrizzazione anomala, esitando frequentemente nella formazione di cicatrici ipertrofiche o cheloidi.



**Fig. 87.8.** Esiti cicatriziali diffusi al torace in bambina di 9 anni da pregressa ustione da fiamma.

Nel periodo di rimodellamento della cicatrice, ossia generalmente il primo anno dopo la guarigione delle lesioni, tra le “terapie” più utilizzate si annoverano la compressione locale continua con guaine elastiche, con lamine di gel di silicone, massaggi, ionoforesi, infiltrazioni con cortisonici e mucopolisaccaridasi. Si tratta di manovre che hanno lo scopo di ridurre lo stato infiammatorio intracicatriziale, di conseguenza di diminuire l'apporto di sangue e dunque di migliorare l'aspetto dell'esito cicatriziale definitivo. Tuttavia, frequentemente, il paziente deve sottoporsi a un ulteriore iter chirurgico per cercare di riacquisire una buona funzionalità e un risultato estetico quantomeno accettabile.

La terapia chirurgica spazia dalle plastiche a Z e a W che permettono, tramite la rotazione di lembi alternati, di ampliare la superficie di movimento, per arrivare ai più complessi lembi cutanei, fasciocutanei, muscolocutanei, perforanti e lembi liberi.

L'espansione tissutale è una tecnica chirurgica che si basa sulle proprietà elastiche della cute e che, per mezzo del progressivo aumento di volume degli *skin expander*, inseriti temporaneamente sottocute a livello di aree sane, permette successivamente di avanzare lembi a copertura di aree cicatriziali retraenti o deturpanti.

In un ambito chirurgico storicamente insoddisfacente e complicato come il trattamento degli esiti cicatriziali cronici da ustione, la più recente arma terapeutica – introdotta a tutto campo da non più di 10 anni – è rappresentata dall'*innesto di tessuto adiposo autologo*.

Si tratta di una procedura che prevede una sorta di piccola liposuzione, generalmente a livello addominale, al fine di prelevare tessuto adiposo in forma semiliquida che viene poi trattato con metodiche differenti al fine di separare la fase ematica e oleosa dalla componente cellulare. Quest'ultima viene poi iniettata a livello intracicatriziale nelle aree da trattare.

Con ormai migliaia di casi di esperienza alle spalle, in nome della medicina rigenerativa, questa tecnica ha dimostrato la capacità di portare a un rimodellamento (istologico e anche visivamente osservabile all'esterno) delle aree cicatriziali, in termini di colore, spessore, trofismo, elasticità, sintomatologia correlata (dolore, prurito). I campioni istologici prelevati dopo il trattamento hanno dimostrato la riorganizzazione delle fibre collagene con una neovascolarizzazione e un'iperplasia delle papille dermiche. Queste modificazioni microscopiche sono alla base del miglioramento macroscopico osservato. Nei casi di localizzazione al volto questa terapia ha consentito in numerosissimi casi di ottenere un importante miglioramento della mimica facciale e della funzionalità dei muscoli del volto (in particolare periorali e perioculari). Nei casi invece di localizzazione periarticolare, si è frequentemente ottenuto un abbondante miglioramento dell'escursione articolare dei movimenti (ROM).

Il principale vantaggio tecnico di questa procedura chirurgica risiede nel suo essere veloce, scarsamente invasiva, pressoché priva di complicanze e di dolore postoperatorio, è eseguibile nella maggioranza dei casi in anestesia locale ed è ripetibile più volte sullo stesso paziente.

L'esperienza chirurgica correlata è stata ed è tuttora tale da aver concesso un'abbondante estensione del suo campo d'azione, spaziando dal trattamento di qualsiasi tipo di cicatrice alla ricostruzione mammaria, alla chirurgia estetica.

## **Lettere suggerite**

Achauer BM, Sood R. Achauer and Sood's Burn Surgery Reconstruction and Rehabilitation. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.

American College of Surgeons-Committee on Trauma. Chicago, 1993.

Bloemen M et al. Dermal substitution in acute burns and reconstructive surgery: a 12-year follow-up. *Plas Reconstr Surg* 2010;125:1450-9.

Blumetti J et al. The Parkland formula under fire: is the criticism justified? *J Burn Care Rehabil* 2008;29:180-6.

Caviggioli F et al. Correction of cicatricial ectropion by autologous graft. *Aesthetic Plast Surg* 2008;32:555-7.

Coleman SR et al. Fat injection from filling to regeneration. St. Louis (Missouri): Quality Medical Publishing Inc; 2009.

Donati L et al. Manuale di trattamento dell'ustione. Bologna: Monduzzi; 2000.

Echinard C, Latarjet J. Les brûlures. Paris: Masson; 1995.

Fodor L et al. Controversies in fluid resuscitation for burn management: Literature review and our experience. *J Care Inj of Injury* 2006;37:374-9.

Herndon M. Color atlas of burn care. Boston: Mosby; 2000.

Herndon M et al. The hypermetabolic response to burn injury and interventions to modify this response. *Clin Plast Surg* 2009;36:583-96.

Leon-Villapalos J et al. Topical management of facial burns. *Burns* 2008;34:903-11.

Jeschke MG et al. Pathophysiologic response to severe burn injury. *Ann Surg* 2008;248:387-401.

Klinger M et al. Fat injection for cases of severe burn outcomes: a new perspective of scar remodelling and reduction. *Aesthetic Plast Surg* 2008;32:465-9.

Markell KW et al. Abdominal complications after severe burns. *J Am Coll Surg* 2009;208:940-7.

Practice guidelines for burn care. *Journal of Burn Care and Rehabilitation* April, 2001.

Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and sepsis shock. *Critical Care Medicine* 2008;36(1).

# Innesti e impianti

G. Boggio Robutti †, A. Faga, L. Donati †, M. Tresoldi

### Innesti

La chirurgia plastica, nel suo aspetto riparativo e ricostruttivo, si trova nella necessità di ricorrere al trasferimento di porzioni di tessuti per riparare perdite di sostanza.

Gli innesti costituiscono uno dei metodi basilari perché consentono di trasferire da una sede a un'altra un tessuto privo di connessioni vascolari.

Essi presentano quindi grande versatilità. In teoria qualunque tessuto può essere utilizzato per un innesto.

### Innesti di cute

La cute ([Fig. 88.1](#)) è il tessuto più frequentemente usato per gli innesti.

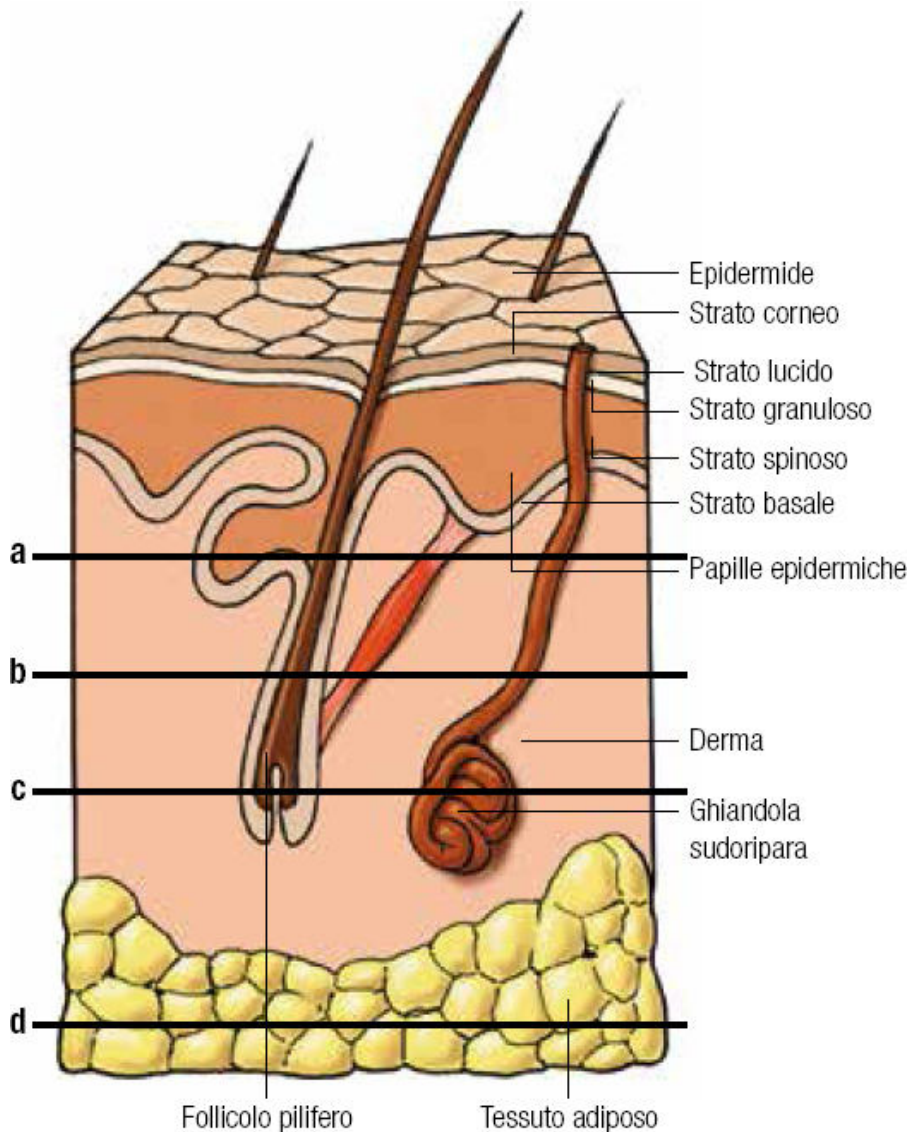


**Fig. 88.1.** Rappresentazione tridimensionale degli innesti cutanei. (a) Livello di prelievo di un innesto sottile; (b) livello di prelievo di un innesto a un terzo di spessore; (c) livello di prelievo di un innesto a due terzi di spessore; (d) livello di prelievo di un innesto a tutto spessore.

Salvo condizioni di impiego particolari come nelle ustioni, nella pratica clinica vengono normalmente usati solo gli innesti autoplastici perché sono gli unici in grado di attecchire in modo permanente.

Gli innesti attecchiscono tanto più facilmente quanto più sono sottili mentre, al contrario, il risultato estetico e funzionale è tanto migliore quanto più essi sono spessi.

Gli innesti sottili, infatti, assumono aspetto cicatriziale, sono discromici e tendono a retrarre; gli innesti di maggior spessore, invece, conservano le caratteristiche della cute della regione donatrice rimanendo morbidi, elastici e di aspetto normale. L'innesto sottile viene impiegato quindi nelle situazioni riparative più difficili, come soluzione di emergenza o di ripiego; quello spesso, invece, viene usato quando sia necessario conservare il mantenimento della funzione o dell'aspetto estetico della regione da riparare.

L'uso di un innesto è comunque sempre una soluzione sicura, pratica e versatile ma grossolana e aspecifica ed è da considerare una procedura con finalità esclusivamente riparative e non ricostruttive.

Dal punto di vista biologico gli innesti vengono classificati nel modo seguente:

- *innesti autoplastici*, quando vengono eseguiti sullo stesso individuo;
- *innesti allopastici* (o *omoplastici*), quando il trasferimento avviene tra due individui della stessa specie;
- *innesti isoplastici*, quando donatore e ricevente sono geneticamente identici, come nell'uomo tra gemelli monooriali o nell'animale tra ceppi *inbred*;
- *innesti xenoplastici* (o *eteroplastici*), quando il trasferimento si verifica tra due individui di specie diversa.

Dal punto di vista topografico si possono distinguere gli innesti come segue:

- *innesti isotopici*, quando sede di prelievo e sede ricevente sono anatomicamente analoghe come nel trasferimento di cute da un arto inferiore all'arto controlaterale;
- *innesti ortotopici*, quando le due sedi non sono analoghe ma lo sono i tessuti trasferiti, come nel trasferimento di mucosa da un labbro a una palpebra per riparare un difetto congiuntivale;
- *innesti eterotopici*, quando il tessuto viene trasferito in una sede dove non è naturalmente presente, come nell'impiego di cute per riparare un difetto mucoso.

Gli innesti di cute possono schematicamente essere classificati secondo il loro spessore:

- *innesti sottili* (tipo Thiersch-Ollier): comprendono l'epidermide e la porzione più superficiale del derma;
- *innesti a un terzo di spessore* (tipo Blair-Brown): comprendono l'epidermide e il terzo superiore del derma;
- *innesti a due terzi di spessore* (tipo Padgett): comprendono l'epidermide e i due terzi superiori del derma;
- *innesti a tutto spessore* (tipo Wolfe-Krause): comprendono la cute a tutto spessore.

Per consentire l'attecchimento di un innesto devono essere rispettate precise condizioni.

L'innesto deve avere uno spessore regolare ed essere totalmente privo di residui di tessuto sottocutaneo; la sede ricevente deve essere detera, libera da residui necrotici e corpi estranei e ben vascolarizzata per consentire all'innesto un'immediata sopravvivenza.

Il contatto tra innesto e superficie ricevente deve essere assicurato da una moderata compressione e da una rigorosa immobilizzazione. Il prelievo di un innesto di cute viene eseguito con un bisturi quando si vuole ottenere un innesto a tutto spessore; negli altri casi si utilizzano appositi apparecchi chiamati *dermotomi* (Fig. 88.2).

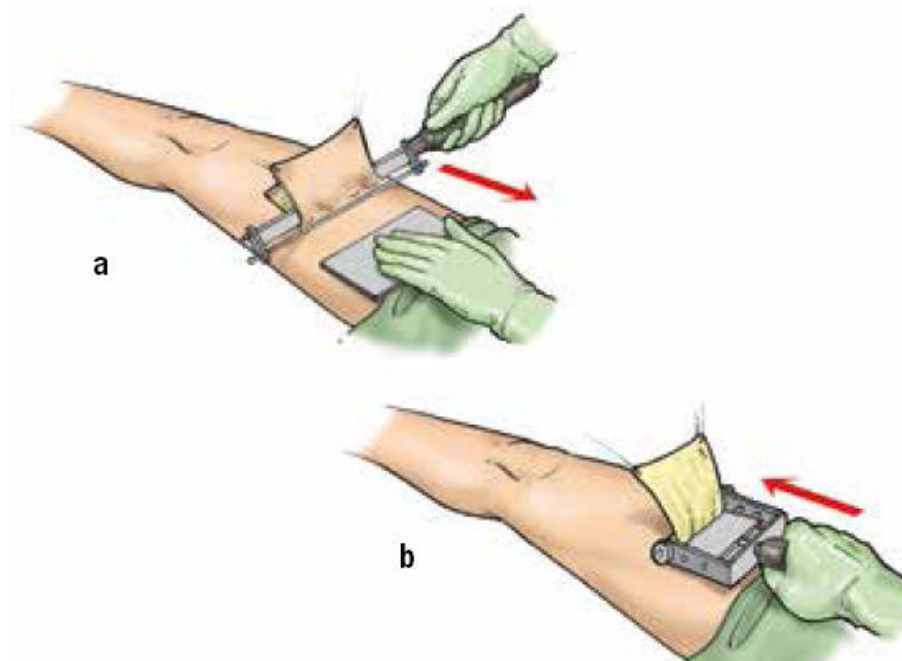


**Fig. 88.2.** Strumenti per il prelievo degli innesti di cute (dermotomi). (a) Coltello a lama regolabile; (b) dermatomo elettrico.

Ve ne sono di diverso tipo:

- il coltello a lama *regolabile*: è di uso rapido e disinvolto ma richiede buona esperienza manuale;
- il *dermatomo a tamburo*: è di uso più complesso e indaginoso ma consente il prelievo di innesti molto precisi e regolari, è caduto in disuso pressoché ovunque;
- il *dermatomo elettrico* e quello *ad aria compressa*: sono più facili da controllare, consentono l'uso anche ai chirurghi inesperti e il prelievo anche in zone a superficie irregolare.

Le zone normalmente utilizzate per il prelievo di un innesto sottile o medio sono le cosce, le natiche e l'addome: queste aree infatti sono ampie, pianeggianti e permettono un abbondante prelievo di cute; consentono inoltre di essere nascoste dagli indumenti e quindi gli eventuali reliquati cicatriziali arrecano un danno estetico modesto.

Per il prelievo di un innesto a pieno spessore sono invece preferibili

zone con cute morbida, spessore e colore uniformi, aspetto piacevole e buona sensibilità: la regione retro-auricolare, la regione sopraclaveare, la piega del gomito, la regione inguinale, la superficie interna del braccio.

La guarigione della zona donatrice dell'innesto varia a seconda dello spessore del prelievo.

Nel caso di un innesto sottile o medio la zona donatrice tende alla guarigione spontanea per riepitelizzazione a partenza dal fondo degli annessi cutanei.

La guarigione si completa nell'arco di 15-21 giorni dopo i quali è possibile ripetere il prelievo nella stessa zona.

Nel caso dell'innesto a pieno spessore o a tre quarti di spessore la guarigione spontanea può invece avvenire solo per seconda intenzione.

In tal caso, se la zona di prelievo è limitata può essere riparata suturando i margini per avvicinamento; quando le superfici sono ampie si può provvedere alla riparazione con un innesto sottile prelevato da una zona limitrofa. La riparazione per seconda intenzione porta invece a una guarigione lenta, con costituzione di cicatrici esuberanti e ipercromiche e quindi esteticamente sgradevoli.

## **Modalità di attecchimento**

Il prelievo di un innesto interrompe tutte le sue connessioni vascolari e nervose con l'area donatrice e il suo aspetto immediato è quindi intensamente pallido.

Il contatto tra innesto e zona ricevente viene in un primo momento stabilito attraverso una trama di fibrina.

La sopravvivenza delle cellule dell'innesto nell'intervallo tra prelievo e ripristino delle connessioni vascolari è assicurata dall'assorbimento di fluidi dalla regione ricevente. Questo processo, un tempo denominato erroneamente *circolazione plasmatica*, può essere più propriamente definito come *imbibizione sierica* ed è in grado di garantire all'innesto una valida nutrizione per almeno due giorni.

Si può ritenere che il ruolo della rete vascolare dell'innesto sia del tutto temporaneo e che i suoi vasi servano soltanto da guida per l'organizzazione di una nuova rete.

Già 5 ore dopo l'intervento si possono osservare nel letto ospitante mitosi endoteliali che partono dal fondo e dai margini della lesione e continuano fino a stabilire la vascolarizzazione definitiva. Le prime anastomosi tra l'innesto e l'ospite si possono documentare tra le 24 e le 72 ore dopo l'intervento. Un vero flusso di sangue nell'innesto è evidente già nella terza giornata. La rivascolarizzazione si completa



fra il sesto e il settimo giorno e in ottava giornata si verifica la differenziazione tra arteriole e venule. Il flusso ematico nell'innesto si normalizza entro i 20 giorni.

Questi dati sintetici permettono di comprendere la necessità di immobilizzare l'innesto nei primi giorni e la difficoltà di attecchimento di quelli più spessi per la maggior complessità della loro struttura cutanea e la maggiore attività richiesta per la completa formazione della rete vascolare. Entro 3 mesi dall'intervento si completa la reinnervazione, che però è frequentemente accompagnata da disturbi soggettivi come iperestesia e parestesia con dissociazione spaziale. Per quanto concerne gli annessi cutanei, il loro mantenimento è limitato per la funzione sudorifera a una lieve ripresa solo negli innesti a pieno spessore, mentre la funzione sebacea può essere presente anche negli innesti a spessore inferiore.

La rivascolarizzazione dell'innesto avviene attraverso tre meccanismi:

- *inosculazione*, cioè la connessione casuale diretta tra i vasi dell'ospite e quelli dell'innesto;
- *crescita dei vasi* dell'ospite fino ad abboccarsi con quelli dell'innesto;
- *neoformazione* di una nuova rete vascolare che parte dai vasi dell'ospite.

## Innesti alloplastici

Come si è detto, un innesto alloplastico non può giungere all'attecchimento definitivo e ha quindi una sopravvivenza di pochi giorni. Le indicazioni in chirurgia plastica sono perciò limitate alla necessità di una terapia d'urgenza, che trova la sua principale applicazione nelle grandi ustioni. In questo tipo di patologia, infatti, l'estensione del danno cutaneo può essere tale da impedire l'impiego di autoinnesti creando però nel contempo la necessità di fornire una copertura biologica immediata delle zone esposte.

L'uso degli innesti alloplastici in questi casi permette di raggiungere i seguenti obiettivi: la protezione delle zone ustionate dall'inquinamento infettivo e dall'azione degli agenti atmosferici, l'attenuazione del dolore, la limitazione delle perdite plasmatiche, sierose ed ematiche. L'attecchimento di un innesto omologo segue le tappe biologiche degli innesti autologhi fino al momento in cui, con la piena ripresa degli scambi vascolari tra ospite e innesto, si instaurano fatalmente i fenomeni di rigetto che portano alla trombizzazione e alla necrosi del tessuto tra la settimana e la decima giornata dopo l'intervento. La reazione di rigetto della cute è molto intensa e parzialmente diversa, nei suoi meccanismi, rispetto agli altri tessuti, a causa delle proprietà immunocompetenti delle cellule di Langerhans presenti nell'epidermide.

Gli innesti alloplastici di cute devono quindi essere considerati come un mezzo terapeutico provvisorio, utilizzabile solo in attesa che il quadro clinico consenta la riparazione con cute autologa.

La cute da utilizzare per un innesto alloplastico può essere prelevata dal vivente o dal cadavere.

Nel primo caso si preferisce rivolgersi a un consanguineo del paziente, nel quale è prevedibile una somiglianza immunogenetica che può limitare l'entità del rigetto e rallentarne la velocità. La cute prelevata può essere utilizzata subito – come di solito avviene in questi casi – o essere conservata – se è in quantità esuberante – e utilizzata per innesti successivi.

Nel secondo caso la cute può essere fornita da una *banca della pelle*. Si tratta di strutture generalmente presenti presso i Centri Grandi Ustionati, che sono gli utilizzatori per eccellenza di questo materiale. Il prelievo dal cadavere deve essere eseguito preferibilmente entro 12 ore dal decesso o al massimo entro 24 ore. Il funzionamento di una banca della pelle, analogamente a tutte le strutture ove si effettuano trapianti d'organo, è regolamentato da una rigorosa legislazione.

La conservazione della cute dopo il prelievo può essere effettuata in varie maniere:

- a  $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$  in ambiente umido e sterile per non più di 2 settimane;
- a  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$  per immersione in azoto liquido previo raffreddamento graduale e citoprotezione con dimetilsolfossido o con glicerolo. Così protetta la cute può essere conservata per almeno 6 mesi in condizioni di vitalità latente e, scongelata, è in grado di attecchire come una pelle normale;
- a temperatura ambiente sotto vuoto dopo essere stata liofilizzata, per un tempo praticamente illimitato. Questo trattamento toglie ogni vitalità alla cellula per cui la pelle dopo la reidratazione non è più in grado di attecchire perché non è più viva, ma rappresenta solamente una possibilità di medicazione biologica.

## Innesti xenoplastici

Gli innesti xenoplastici sono quelli effettuati tra due individui di specie diversa. Gli animali usati come donatori sono il maiale, il vitello e il feto bovino. La vascolarizzazione dell'eteroinnesto cutaneo non è però mai stata dimostrata nell'uomo per nessuna specie animale. Un eteroinnesto quindi non provoca un vero rigetto né la comparsa di anticorpi circolanti, ma solo una risposta infiammatoria aspecifica. L'innesto xenoplastico per questa ragione può rimanere in sede anche per 2 settimane; dopo questo periodo viene eliminato per necrosi ischemica.

L'innesto xenologo (anche temporaneo) di cute a scopo clinico o sperimentale nell'uomo è attualmente sospeso in base alla moratoria attuata dalla raccomandazione n. 1399/1999 del Consiglio d'Europa.

## Innesti di mucosa

Hanno le stesse modalità di attecchimento dell'innesto cutaneo del quale condividono le indicazioni. Vengono impiegati normalmente a tutto spessore per riparare il fornice gengivale o quello congiuntivale. Un impiego particolare della mucosa della regione genitale – prepuzio nel maschio e piccole labbra nella femmina – è quello di sfruttare la loro particolare morbidezza, la loro pigmentazione e la totale assenza di peli per la ricostruzione dell'areola e del capezzolo, soprattutto nella ricostruzione mammaria. Le zone donatrici vengono in questi casi normalmente riparate per semplice avvicinamento dei margini.

## Innesti di tessuto adiposo

L'innesto adiposo non è utilizzabile come tale per la povertà della sua rete vascolare che conduce a necrosi con colliquazione del tessuto stesso. Per consentire la sua sopravvivenza è necessario trasferirlo in associazione con il derma profondo al quale esso è collegato: la ricchezza della rete vascolare dermica consente in tal modo la sopravvivenza del tessuto adiposo. Il comportamento dell'*innesto dermoadiposo*, come viene chiamato in questo caso, è analogo a quello descritto nell'innesto cutaneo; le connessioni circolatorie del derma con la sede ricevente riprendono dopo circa 4 giorni dall'innesto. Una parte delle cellule adipose va fatalmente incontro a sofferenza e a lisi e le cellule necrotiche vengono asportate da una popolazione di istiociti che si raccolgono nella sede dell'innesto. Per il suo incostante comportamento è necessario utilizzare una quantità di tessuto adiposo maggiore di quella apparentemente necessaria in previsione di un parziale riassorbimento.

Le indicazioni all'innesto dermoadiposo sono costituite da perdite di sostanza sottocutanea che causano una alterazione del normale profilo di una regione.

Come regioni donatrici si utilizzano le natiche o l'addome per la loro ricchezza in tessuto adiposo sottocutaneo e per la possibilità di situarvi cicatrici più facilmente mascherabili. L'innesto dermoadiposo può andare incontro, dopo il suo attecchimento, alla formazione di cavità cistiche nel contesto della sua massa adiposa.

Negli ultimi 15 anni si è andata affermando la pratica del *lipofilling*, consistente nell'innesto di piccolissimi lobuli di tessuto adiposo ottenuti mediante aspirazione con un apposito agocannula e analogamente collocati nel sito ricevente mediante iniezione

transcutanea. È dimostrato che il tessuto adiposo contiene cellule staminali multipotenti (AMSC, Adipose Mesenchymal Stem Cells). È quindi da ritenere che la tecnica del lipofilling consista in un autoinnesto di cellule staminali, alle quali le cellule adipose fungono da nicchia. Pertanto il lipofilling viene attualmente utilizzato in un numero crescente di situazioni cliniche, in cui sia necessario indurre un impulso rigenerativo.

## Innesti di osso

---

Il tessuto osseo viene impiegato quando si deve sostituire o costituire una rigida impalcatura di sostegno.

Perché l'innesto attecchisca è necessario che venga trasferito completo del suo periostio e posto a contatto con il periostio dell'osso ricevente in modo da mantenere la funzione osteogenetica. In tal caso, fin dalla prima settimana può avvenire una ripresa delle connessioni vascolari che consentiranno all'osso di attecchire, anche se dovrà essere parzialmente riassorbito e rimodellato. Se queste condizioni non vengono rispettate l'innesto viene invece completamente riassorbito dagli istiociti e si trasforma in una massa fibrosa.

L'osso viene prelevato di regola dalle seguenti sedi:

- le coste, che possono essere impiegate come tali o divise per la loro lunghezza in due parti e quindi duplicate; è la zona di prelievo ideale nei bambini perché il periostio residuo della zona di prelievo genera nuovo tessuto osseo e quindi ricostituisce la costa asportata;
- la cresta iliaca, che fornisce un'abbondante quantità di tessuto facilmente modellabile;
- il tavolato esterno della volta cranica, utilizzato per lo più per piccoli innesti nello scheletro della faccia.

Va segnalata la possibilità di utilizzare osso omologo, il quale però deve essere trattato preliminarmente con la bollitura, con la liofilizzazione o con l'irradiazione in modo da essere totalmente privato dei suoi costituenti cellulari; in questi casi si tratta di una semplice struttura minerale che serve per guidare provvisoriamente la formazione di tessuto connettivo e non rappresenta un vero e proprio innesto in grado di attecchire.

## Innesti di cartilagine

---

Le indicazioni di questo innesto sono costituite dalle piccole perdite di sostanza

che rendono necessaria la creazione di un'impalcatura sottocutanea sostenuta ma elastica come per le ali del naso, il padiglione auricolare, il tarso palpebrale.

La cartilagine in alcuni casi può essere frammentata e utilizzata per colmare perdite di sostanza ossea, per la forma compatta che assume dopo l'attecchimento. L'attecchimento ha luogo per imbibizione.

Le regioni donatrici sono le cartilagini costali, il setto nasale e il padiglione auricolare. L'assenza di una rete vascolare consente di utilizzare la cartilagine anche come omoinnesto: questo infatti non provoca risposta immunitaria, ma viene totalmente riassorbito, sostituito da una masserella di tessuto fibroso.

## **Innesti di muscolo**

---

Il tessuto muscolare attecchisce facilmente grazie alla sua ricca vascolarizzazione, ma va incontro alla perdita della funzione per degenerazione nervosa con conseguente atrofia delle fibre muscolari.

Pertanto l'innesto di muscolo è da considerarsi una pratica desueta, sostituita dal trapianto microchirurgico di unità funzionali neuromuscolari.

## **Innesti di nervo**

---

Un innesto di nervo attecchisce a livello delle cellule di Schwann e delle guaine connettivali, ma il tessuto nervoso va incontro alla degenerazione walleriana e quindi alla perdita della funzione.

Questa può essere recuperata con la sua neurotizzazione per rigenerazione, da parte degli assoni, del moncone di nervo prossimale. Il recupero della conduzione nervosa è però ostacolato dal processo di cicatrizzazione che tende a invadere l'innesto e il moncone distale del nervo da riparare.

Le indicazioni all'innesto di tessuto nervoso sono costituite principalmente dalle lesioni traumatiche che creano una soluzione di continuo di un nervo tale che i due capi separati non possano essere semplicemente avvicinati.

I nervi donatori sono costituiti dal nervo surale, dal cutaneo ulnare dell'avambraccio, dal cutaneo laterale dell'avambraccio, dal safeno, dagli intercostali, dalla branca superficiale del radiale.

La tecnica di sutura dei nervi va eseguita con manualità microchirurgica: non deve infatti essere limitata al perinervio ma va estesa all'epinervio e alle guaine interfascicolari; nei centri più specializzati è possibile suturare un nervo rispettandone con buona

approssimazione la mappazione, così da limitare la comparsa di dissociazioni, sia sensitive sia motorie.

## Innesti di tendini e di fascia

Un tendine è costituito da un insieme di fasci più piccoli separati tra loro da sottilissimi foglietti connettivali lungo i quali corrono sottili vasi nutritizi che si anastomizzano con la rete vascolare dei foglietti che avvolgono il tendine stesso. L'attaccamento dell'innesto avviene, dopo i primi 3 o 4 giorni di ischemia, mediante anastomosi vascolare tra il letto ricevente e la rete propria del tendine.

Le due estremità dell'innesto si saldano a quelle riceventi con un processo di normale cicatrizzazione. Considerate le caratteristiche di un tendine è evidentemente necessaria l'assoluta immobilizzazione per almeno 4 settimane.

Se l'innesto è destinato a funzioni dinamiche, la costituzione di aderenze cicatriziali lungo il suo decorso può essere causa di insuccesso dell'intervento: è indispensabile infatti che il tendine possa liberamente scorrere nel tessuto circostante. Ciò non ha importanza invece quando il tendine viene usato a scopo statico, come sospensione di tessuti ptosici. I tendini che possono venire prelevati sono quelli dei muscoli palmare lungo, plantare gracile, estensore lungo delle dita dei piedi.

Un tessuto simile a quello tendineo è la *fascia muscolare*, in particolare la fascia lata, che viene utilizzata sia come sostegno per sospensione di tessuti, sia come rinforzo nella ricostruzione della parete addominale o toracica, sia come riempimento di modeste perdite di sostanza sottocutanea.

## Impianti

Il materiale ideale per un impianto deve essere:

- fisicamente immutabile;
- chimicamente inerte;
- non conduttore di calore e di elettricità;
- resistente ai traumi;
- facilmente fabbricabile e reperibile;
- facilmente modellabile;
- sterilizzabile;
- non flogogeno;
- non carcinogeno;
- non allergizzante.

Gli innesti autoplastici che, come abbiamo detto, sono gli unici in

grado di attecchire stabilmente, presentano peraltro diversi inconvenienti: sono disponibili in quantità limitata, il loro prelievo crea sempre un esito cicatriziale con deficit secondario, possono non attecchire totalmente o parzialmente, sono spesso strutturalmente alterati dai processi cicatriziali ed evolutivi. È quindi evidente che a scopi ricostruttivi si è da sempre ricercato un materiale sintetico in grado di sostituirli. Tralasciando quelli di impiego più remoto, come l'oro e l'avorio, va citata la paraffina che, all'inizio del Ventesimo secolo, suscitò molto interesse per il suo particolare stato fisico (solido alla temperatura corporea ma fluido a 50 °C) e per la possibilità di essere iniettata in sede sottocutanea per colmare depressioni e creare sostegno alla pelle. Vennero segnalate però gravi reazioni da corpo estraneo con costituzione di masse infiammatorie chiamate paraffinomi.

Tra nuovi entusiasmi e puntuali delusioni si giunse così alle conquiste dell'industria chimica che, dal secondo dopoguerra, produce sostanze assai prossime alle caratteristiche richieste per un impianto, anche se in verità non esiste nessun materiale dotato pienamente di tutte queste virtù, perché solo un'esperienza pluriennale può dimostrare se le caratteristiche evidenziatesi in laboratorio si mantengono tali nella realtà clinica.

All'impianto di un qualsiasi materiale sintetico, conseguono inevitabilmente alcune reazioni biologiche, dipendenti essenzialmente dalle caratteristiche fisico-chimiche dell'impianto stesso. Quando queste reazioni assumono un'espressività di grado elevato, possono essere causa di quadri clinici patologici (Tab. 88.1).

**Tab. 88.1.** Possibili normali reazioni biologiche all'impianto di un materiale sintetico.

- Reazione da corpo estraneo
- Biointegrazione
- Riassorbimento
- Reazione del sistema immunitario
- Effetto "massa"

Attualmente i materiali da impianto legalmente in commercio, compreso il silicone in tutte le sue forme, non sono né cancerogeni né immunogenici; tuttavia, in soggetti portatori di patologie autoimmuni, possono fungere da adiuvanti. I materiali da impianto attualmente in uso possono essere classificati da diversi punti di vista: in base alle caratteristiche fisiche, alle caratteristiche chimiche, alle reazioni biologiche che possono indurre, alla destinazione clinica.

La classe chimica più versatile e che ha avuto un ruolo protagonista negli ultimi 25 anni è rappresentata dai *siliconi*, polimeri il cui nome

chimico è dimetilpolisilossano. Si tratta di catene la cui lunghezza determina lo stato fisico della sostanza, che può essere resa liquida con catene più corte, semifluida, morbida o compatta con l'aumentare della lunghezza. In forma solida il silicone è stato utilizzato fundamentalmente come sostituto dell'osso, delle cartilagini, dei tendini e delle fasce, anche se ormai è da considerare superato a questo riguardo.

Altri materiali utilizzabili allo stato solido, sia in blocchi compatti sia in fogli, sono le varie *resine*, *acriliche*, *poliviniliche* e *polietileniche*, e il

Gore-Tex®. Caratteristiche di questi ultimi e più moderni materiali è di possedere una struttura microporosa, tale da potere essere colonizzata da microfibre connettivali neoformate, che stabilizzano l'impianto stesso. Sono utilizzati come sostituti dell'osso e, più correttamente, in sostituzione di innesti di fascia, là dove è richiesta una sospensione o una contenzione.

In sostituzione dell'osso l'orientamento attuale è verso le *ceramiche*, eventualmente associate a *metalli nobili* (Titanio, Ti; Vitallio, Vi; Tantalio, Ta), specie nella chirurgia delle articolazioni, oppure, più fisiologicamente, verso materiali osteoinduttori e osteoconduttori, sia destinati a rimanere a permanenza in sede, come le *fibre di vetro*, sia destinati al riassorbimento, come l'*idrossiapatite* e il *corallo naturale (fosfato tricalcico)*.

Un posto a parte è occupato dal *carbonio pirolitico*, variante della molecola di carbonio puro, che viene utilizzato come rivestimento di altri materiali, a causa della sua proprietà di evocare una modestissima reazione da corpo estraneo. Utilizzato da anni per rivestire protesi valvolari cardiache, è stato impiegato sperimentalmente per rivestire protesi mammarie ed espansori cutanei.

Recentemente molta attenzione è stata dedicata all'impiego di materiali "biodegradabili". Tra questi vanno segnalati: i derivati dell'*acido polilattico*, con i quali sono stati costruiti, oltre che fili di sutura e fettucce, anche placche e viti per fissazione ossea, e il *collagene* bovino. Quest'ultimo viene utilizzato in forma spugnosa, come induttore della neoangiogenesi ma soprattutto in forma liquida per correggere, mediante semplici iniezioni, piccole depressioni della superficie cutanea (rughe, cicatrici ecc.).

Nell'ambito dei materiali fluidi ricordiamo il *silicone gel*, come riempimento delle protesi mammarie.

Si segnalano infine, per puro dovere di completezza dottrinale, il *silicone fluido* e il *silicone* come sospensione di *microsfere*, in quanto l'impiego nei tessuti sottocutanei di tali preparazioni, oltre a essere illegale in molti Paesi, tra cui l'Italia, è assolutamente da proscrivere.



Infatti l'organismo reagisce all'iniezione di silicone fluido scindendo il materiale in minutissime gocce, che vengono sequestrate con vivace reazione infiammatoria da corpo estraneo. Inoltre, se iniettato in grandi quantità, tende per gravità o per i movimenti muscolari a spostarsi dalla sede in cui è stato introdotto. Questo comportamento è imprevedibile e responsabile di gravi conseguenze.

Qualsiasi tipo di impianto si utilizzi, è fondamentale che venga posizionato al di sotto di un piano cutaneo-sottocutaneo perfettamente trofico, integro e privo di cicatrici (Fig. 88.3; Tab. 88.2).

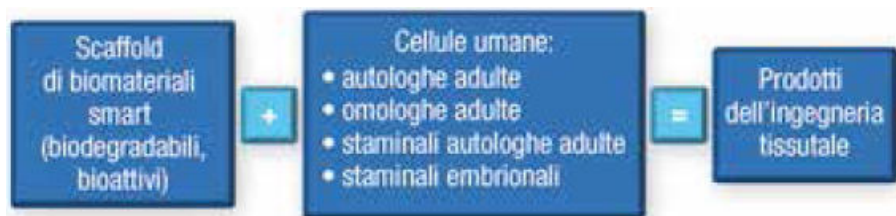


Fig. 88.3. Medicina rigenerativa e chirurgia induttiva.

Tab. 88.2. Prodotti dell'ingegneria tissutale.

#### Uso clinico corrente (alcune migliaia di casi)\*

##### 1. Cheratinociti autologhi e omologhi adulti su scaffold

- Esteri dell'acido ialuronico
- Collagene
- Gel di fibrina

Applicazione: ustionati, ulcere vascolari

##### 2. Fibroblasti autologhi e omologhi adulti su scaffold

- Esteri dell'acido ialuronico (3D)
- Collagene
- Gel di fibrina

Applicazione: ulcere diabetiche

##### 3. Condrociti umani autologhi adulti

- Liberi (in sospensione)
- Su scaffold biodegradabili
  - Acido ialuronico
  - Collagene

Applicazione: condropatie articolari (ginocchio)

#### Allo studio per impiego clinico

##### 1. Autocolture autologhe adulte espanse *in vitro* di cellule corneali, endoteli, uroteli, osteoblasti

- Su scaffold vari

##### 2. Autocolture adulte espanse *in vitro* di cellule staminali autologhe o embrionali omologhe

\*1 + 2: esempio di cute totale ingegnerizzata.

- Boyd BJ, Jones N. Operative microsurgery. 1st ed. New York: McGraw Hill Education; 2015.
- Donati L, Farneti A, Tallacchini MC. Aspetti medico-legali e normativi dei prodotti dell'ingegneria tessutale. Milano: Giuffrè Editore; 1998.
- Faga A. Chirurgia plastica: ricostruttiva ed estetica. 3a ed. Milano: Elsevier Masson; 2013.
- Giachero E. Materiali sintetici in chirurgia plastica. Milano: Libreria Cortina; 1992.
- Mathes SJ. Plastic surgery, 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.
- Sasaki GH. Tissue expansion in reconstructive and aesthetic surgery. St. Louis: Mosby; 1998.
- Shiffman MA. Autologous fat transfer: art, science, and clinical practice. Berlin: Springer; 2010.
- Thorne CH. Grabb and Smith's plastic surgery. Plymouth: Wolters Kluwer; 2013.
- Zhao X, Courtney JM, Qian H. Bioactive materials in medicine: design and applications. Cambridge: Woodhead publ Ltd; 2011.

# Trapianti di cute

G. Boggio Robutti †, A. Faga, L. Valdatta, M. Cherubino, M. Tresoldi

Con il termine trapianto o lembo si indica il trasferimento di un organo, di più tessuti o di un singolo tessuto conservando un peduncolo vascolare che ne consenta la sopravvivenza.

I trapianti di cute sono alla base di numerose tecniche ricostruttive laddove, al contrario degli innesti, che danno risultati modesti sia dal punto di vista estetico sia funzionale, essi consentono il conseguimento di migliori ricostruzioni, giacché mantengono tutti i caratteri di una vera e propria cute, in quanto sono forniti di tessuto sottocutaneo e di normale vascolarizzazione.

I trapianti di cute vengono d'abitudine denominati “lembi cutanei” o *skin flap* secondo la terminologia anglosassone.

I trapianti di cute possono essere schematicamente suddivisi in due tipi a seconda delle tecniche volte a identificare il peduncolo vascolare:

- *lembi a vascolarizzazione casuale* con peduncolo nutritizio, che include una vascolarizzazione identificata dal chirurgo su base empirica (“lembi random”);
- *lembi arterializzati*, quando il peduncolo è costituito da vasi afferenti al lembo stesso anatomicamente ben identificati. Quando il peduncolo vascolare di un lembo arterializzato viene reciso, per essere abboccato mediante microanastomosi vascolare a vasi della sede ricevente, si parla di “lembo libero” o *free flap*.

### Lembi a vascolarizzazione casuale

Questi lembi (*random flap*) sono quelli di più comune impiego (Tab.

**Tab. 89.1.** Classificazione dei lembi a vascolarizzazione casuale.

|      |            |                        |
|------|------------|------------------------|
| di   | Prossimità | epitassati             |
| di   | Prossimità | peduncolati            |
| solo | A distanza | sottocutaneo (a isola) |
| solo | A distanza | tubolizzati            |

Possono avere peduncolo singolo o doppio, possono essere allestiti come lembi piani o tubolizzati ed essere impiegati in prossimità della loro sede di prelievo o a distanza da essa.

### **Lembi piani monopeduncolati**

I lembi piani monopeduncolati hanno forma approssimativamente rettangolare od ovale ([Fig. 89.1](#)); uno dei lati minori non viene inciso e costituisce il peduncolo del lembo.

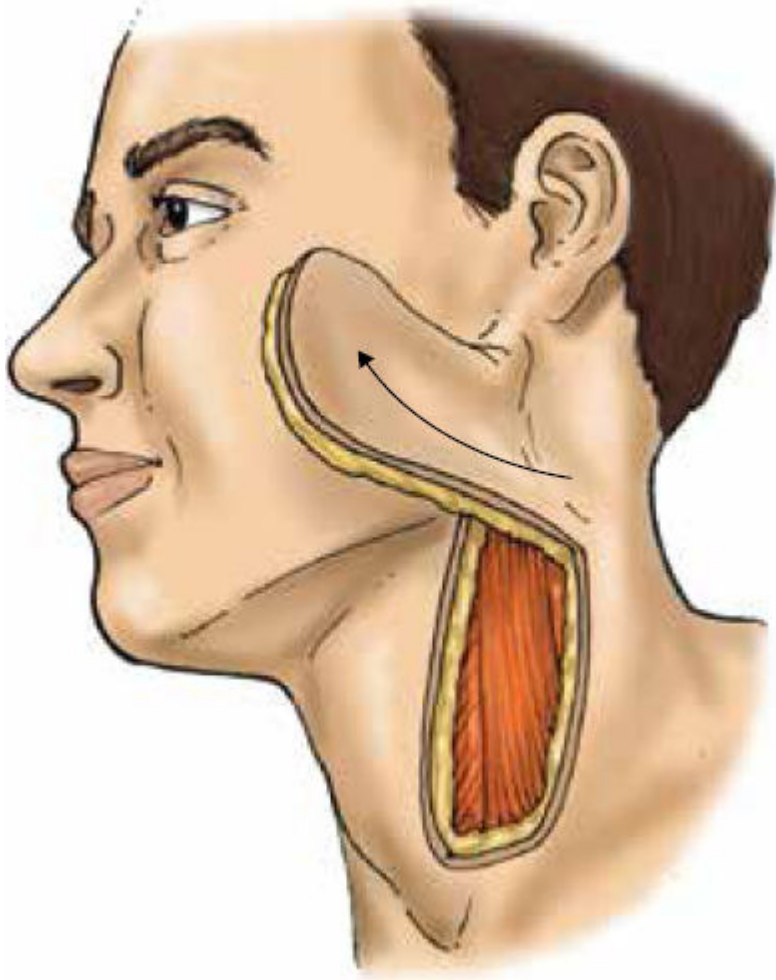


**Fig. 89.1.** Esempio di lembo piano monopeduncolato ruotato dalla regione latero-cervicale a quella geniena.

Come regola generale, la larghezza del peduncolo non dovrebbe essere inferiore alla metà della lunghezza del lembo, per evitare che un'irrorazione insufficiente possa condurlo a necrosi parziale o addirittura totale. Nel trasferimento di un lembo dalla sede donatrice a quella ricevente si deve porre attenzione a evitare uno stiramento o una torsione eccessivi del peduncolo, che potrebbero causare lo strozzamento dei vasi.

Non si deve allestire un lembo di cute non perfettamente integra, quale quella interessata da cicatrici o da pregressi trattamenti con radiazioni ionizzanti, che potrebbero avere ridotto notevolmente l'assetto vascolare della regione. Un lembo a vascolarizzazione casuale deve seguire particolari regole a seconda della regione in cui viene

tracciato: sul tronco non deve mai attraversare la linea mediana, sugli arti deve avere il peduncolo situato prossimalmente. Sul viso esiste invece una rete vascolare così ricca da consentire di trasgredire alla regola della proporzione tra la lunghezza del lembo e la larghezza del peduncolo e di allestire lembi apparentemente molto audaci.

Un lembo può andare incontro a sofferenza da ischemia se l'irrorazione arteriosa è insufficiente e apparirà in tal caso di colorito pallido; da stasi se è invece insufficiente lo scarico venoso e in tal caso il lembo diventerà gradualmente cianotico nell'arco di alcune ore.

La riparazione della zona donatrice di un lembo può avvenire in due modi: per semplice avvicinamento dei margini se questo è consentito dalla grandezza della perdita di sostanza e dall'elasticità della cute della regione, o con applicazione di un innesto cutaneo quando non sia possibile la prima modalità. In questo caso, l'innesto può essere applicato immediatamente all'atto dell'intervento di rotazione del lembo o in un successivo intervento che, eseguito a distanza di 8 o più giorni dal primo, consentirà di applicare l'innesto cutaneo su un tappeto di tessuto di granulazione che ne faciliterà l'attecchimento.

In zone con vascolarizzazione a rischio, come negli arti inferiori, o in lembi con particolari dimensioni, è opportuno eseguire un procedimento preliminare denominato **autonomizzazione**.

Esso consiste nello scolpire il lembo nella forma desiderata ma, anziché ruotarlo o farlo scorrere immediatamente nella regione da riparare, lo si ripone provvisoriamente nella sede del prelievo.

Ciò consente di verificare, prima del definitivo trasferimento, se il lembo è sufficientemente vascolarizzato; in caso contrario si può provvedere, dopo alcuni giorni, all'eliminazione della porzione che risulta sofferente, utilizzando con sicurezza la parte residua.

Inoltre, così facendo, si abitua il lembo a vivere in condizioni di vascolarizzazione ridotta: è dimostrato, infatti, che una riduzione vascolare stimola la crescita dimensionale e numerica dei vasi del peduncolo e migliora quindi la possibilità di sopravvivenza del lembo successivamente trasferito. L'intervento di trasferimento definitivo nella sede ricevente può essere eseguito 8 giorni dopo l'autonomizzazione. In casi particolari è possibile anche frazionare l'autonomizzazione in tempi diversi in maniera da rendere il procedimento ancora meno rischioso.

Un lembo piano può essere trasferito in prossimità della zona di allestimento per scorrimento o per rotazione a seconda delle particolari esigenze riparative.

## **Plastica a zeta**

Una modalità di frequente impiego dei lembi piani di prossimità è la cosiddetta plastica a zeta ([Fig. 89.2](#)). Essa consiste nella trasposizione

di due lembi piani triangolari di dimensioni eguali, disposti in modo che i loro margini formino una zeta. Trasponendo i due lembi, l'incisione centrale della zeta cambia direzione di circa  $90^\circ$ ; per l'elasticità della cute avviene una variazione dimensionale della regione con un allungamento in corrispondenza dell'incisione centrale e un contemporaneo restringimento in senso perpendicolare a esso. L'allungamento che si può così ottenere dipende dall'ampiezza degli angoli formati dall'incisione centrale con le due incisioni laterali: con angoli di  $30^\circ$  si ha un allungamento del 25%, con angoli di  $45^\circ$  del 50%, con angoli di  $60^\circ$  del 70%. Queste possibilità dipendono naturalmente dalla regione e dalla sua capacità di cedere in una direzione a vantaggio dell'altra. È inoltre fondamentale che le due incisioni estreme della zeta decorrano parallelamente alle linee di tensione cutanea.

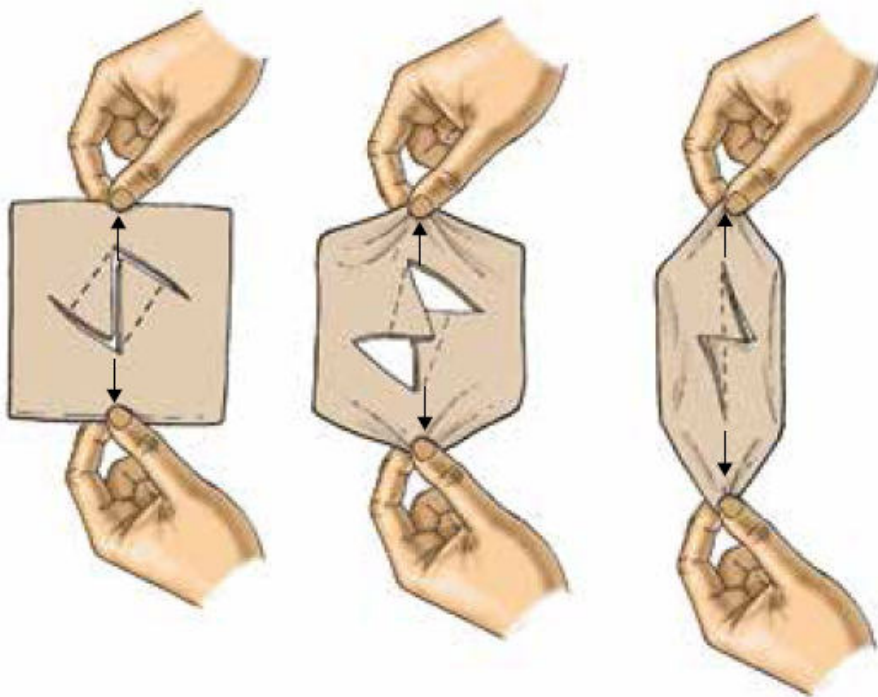


**Fig. 89.2.** Illustrazione del principio della plastica a zeta.

La plastica a zeta è impiegata fundamentalmente nella correzione delle retrazioni cicatriziali, soprattutto in corrispondenza di superfici flessorie.

La plastica a zeta può essere eseguita, oltre che con due lembi, anche con lembi multipli, in situazioni particolari come la correzione di una cicatrice particolarmente lunga.

## Lembi a distanza

Quando in prossimità della zona da riparare non sia possibile reperire sufficiente tessuto, si deve ricorrere al trasferimento di lembi a distanza. Ciò può essere realizzato congiungendo temporaneamente, con il lembo piano, due regioni anatomicamente non contigue. Il trapianto così eseguito può essere separato dalla regione donatrice solo dopo un periodo di almeno 3 settimane, necessario perché si stabiliscano connessioni vascolari, tra il lembo e la regione ricevente, tali da consentire la recisione del peduncolo senza danni per la vitalità del trapianto. Questo metodo presenta, rispetto al lembo piano di prossimità, alcuni aspetti negativi, perché le due regioni anatomiche unite dal trapianto devono essere mantenute in stretta immobilità e la posizione è spesso di grave disagio per i pazienti, che, soprattutto se anziani, possono conseguire anchilosi articolari difficilmente risolvibili; inoltre, occorrendo ripetuti interventi, si ripetono i rischi anestesilogici e di contaminazione infettiva e soprattutto si rendono necessarie lunghe degenze.

A seconda delle regioni anatomiche coinvolte nel trapianto, si distinguono diversi tipi di trapianto a distanza.

■ **Cross leg:** con questo termine si indica la riparazione di una perdita di sostanza di un arto inferiore mediante un lembo a distanza dall'arto controlaterale; il lembo viene generalmente ricavato dalla regione surale o dalla coscia.

L'intervento serve per riparare lesioni con esposizione di tendini e ossa, di fistole osteomiellitiche o di necrosi cutanee per fratture esposte con impianto di placche e viti metalliche.

■ **Cross arm:** il lembo viene prelevato dalla superficie interna del braccio e utilizzato per riparare lesioni dell'arto controlaterale, in particolare della mano.

■ **Cross finger:** è la riparazione della superficie volare di un dito della mano mediante un lembo ricavato dalla superficie interdigitale di un dito adiacente. Per riparare perdite di sostanza della punta delle dita è anche possibile utilizzare un lembo analogo ricavato dalla regione *tenar*.

Un esempio storico di lembo ricavato dalla faccia interna del braccio e condotto a riparare una perdita di sostanza del viso, in particolare del naso, è quello conosciuto con il nome di *metodo italiano*.

Il torace e l'addome possono anch'essi fornire abbondante cute per la riparazione di perdite di sostanza degli arti superiori, che vengono facilmente avvicinati e mantenuti in contatto con essi.



## Espansione cutanea

Questa tecnica, in uso ormai da circa 30 anni, consiste nell'incrementare la cute di una regione mediante la sua progressiva espansione, ottenuta tramite inserzione di un "espansore cutaneo". Esso consta di una sacca in silicone che è possibile gonfiare progressivamente mediante l'iniezione di soluzione fisiologica attraverso un'apposita valvola (Fig. 89.3). L'espansione della cute è determinata sia dalla distensione delle fibre elastiche sia da un'autentica proliferazione dei tessuti. La cute così ottenuta viene utilizzata per scolpire un lembo di vicinanza, opportunamente progettato. Nel corso del secondo intervento viene anche rimosso l'espansore. Il tempo che intercorre mediamente tra il primo e il secondo intervento è di circa 2 mesi.

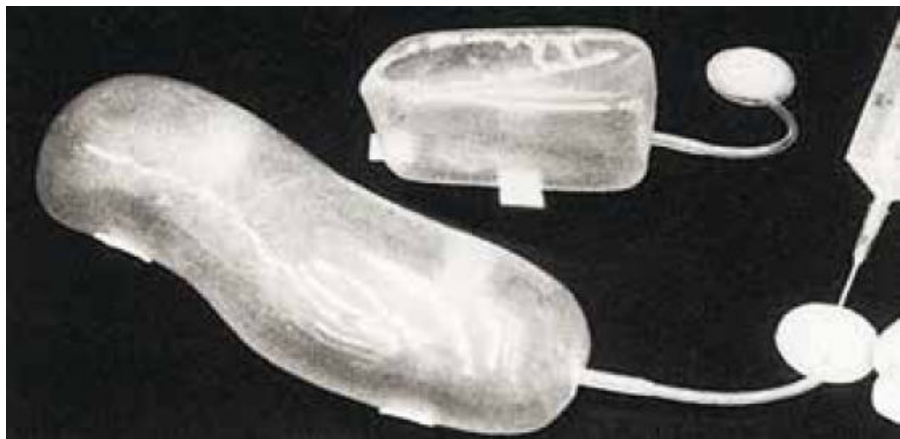


**Fig. 89.3.** Espansori cutanei di diverse forme e misure.

I grandi vantaggi di questa tecnica sono legati all'eliminazione dei ripetuti interventi chirurgici richiesti dai trasferimenti a distanza e alla possibilità di utilizzare cute di prossimità dotata delle stesse caratteristiche della regione da riparare.

La tecnica riconosce però una discreta percentuale di complicanze, legate all'elevato rischio di infezione e alla possibilità di sofferenza circolatoria della cute soprastante l'espansore. Inoltre non è evidentemente utilizzabile nelle situazioni cliniche in cui sono necessarie riparazioni immediate.

## Lembi piani bipeduncolati

Una particolare categoria di lembi piani è quella dei lembi bipeduncolati, che potrebbero essere definiti anche *lembi a ponte*. Essi infatti dispongono di due peduncoli e possono perciò essere molto lunghi, con rapporto anche di 4 a 1 tra lunghezza e larghezza. Possono

essere usati come lembi di prossimità, per esempio, per portare cuoio capelluto a ricostruire un labbro superiore fornito di peli, o a distanza, per esempio per riparare lesioni di una mano con un lembo di cute addominale. Sono lembi di impiego non frequente.

### Lembi tubolati

Un lembo tubolato è costituito da un lembo bipeduncolato piano suturato su se stesso lungo i due lati maggiori, in modo da costituire un tubo che presenta la superficie cutanea esternamente e la parte sottocutanea al suo interno (Fig. 89.4). Il lembo può avere una lunghezza notevole perché è sufficientemente nutrito dai due peduncoli.

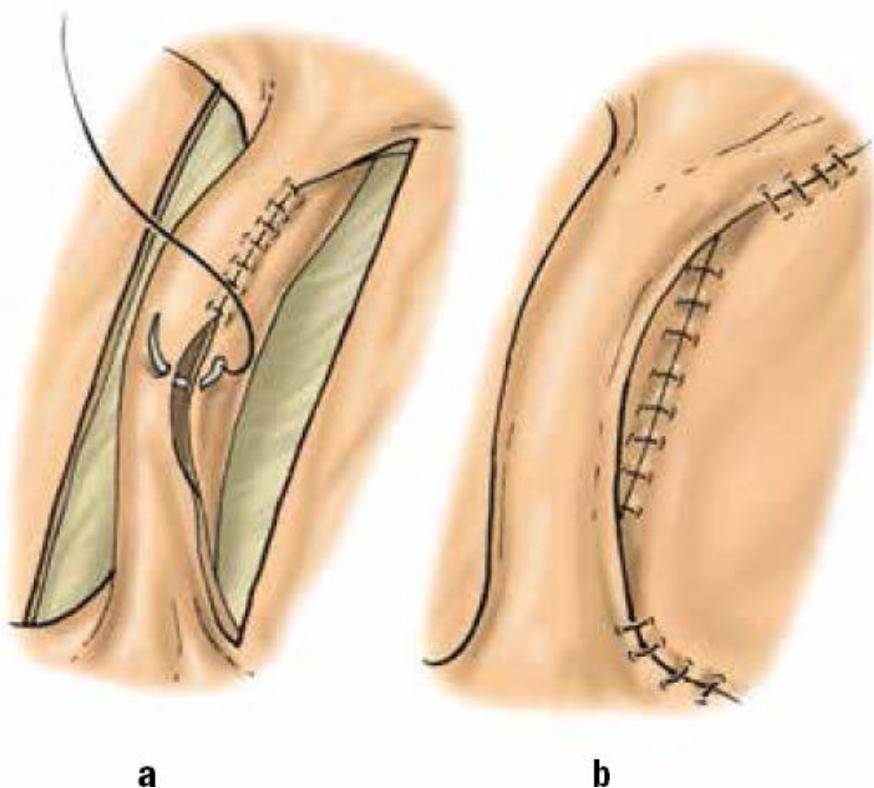


**Fig. 89.4.** Allestimento di un lembo tubolato. La zona di prelievo viene riparata per sutura diretta dei margini cutanei. (a) Allestimento del lembo; (b) sutura della sede di prelievo.

La sua indicazione principale è data dalla necessità di trasferimento di molta cute a grande distanza.

Il lembo tubolato viene allestito in zone preferenziali costituite dalla

base della regione cervicale anteriore, dall'addome, dalla regione pettorale, dalla faccia interna del braccio.

Dopo 3 settimane dal suo allestimento, viene iniziato il trasferimento, che può essere diretto dalla regione donatrice a quella ricevente se esse sono vicine o avvicinabili, o indiretto mediante un primo trasferimento su una regione vettrice, normalmente rappresentata dal polso, che può consentirgli di raggiungere poi anche l'estremità di un arto inferiore.

Una volta giunto alla propria sede definitiva, esso viene riaperto lungo la cicatrice ventrale per effettuare la riparazione.

Nelle prime fasi del trasferimento, un lembo tubolato può essere autonomizzato per aumentare la sicurezza dell'attecchimento. Gli aspetti negativi di questi lembi sono il numero elevato di interventi necessari per giungere alla riparazione e quindi i tempi di degenza molto prolungati; inoltre è consistente il rischio di perdite di sostanza per necrosi ischemica che si ripete a ogni passaggio.

I lembi tubolati, che per decenni hanno costituito un caposaldo della chirurgia ricostruttiva, sono divenuti desueti, in quanto il problema del trasferimento a distanza di abbondanti quantità di cute viene oggi elettivamente affrontato con altre tecniche (espansione cutanea e lembi liberi).

### **Lembi a isola**

I lembi a isola ([Fig. 89.5](#)) costituiscono un tipo particolare di lembo piano: il loro peduncolo è infatti costituito dal solo tessuto sottocutaneo e la cute del lembo viene totalmente incisa e isolata dalla cute circostante.

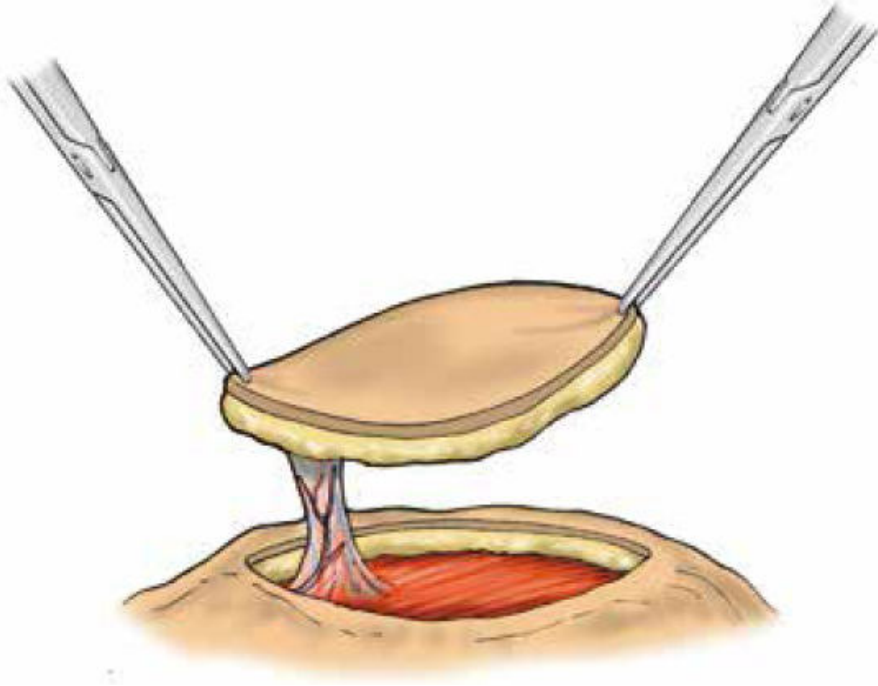


**Fig. 89.5.** Lembo a isola. La cute da trasferire è stata completamente incisa e la vascolarizzazione è affidata a un peduncolo sottocutaneo.

Il pregio di questi lembi è la loro estrema versatilità, perché il peduncolo sottocutaneo permette torsioni, stiramenti e spostamenti molto più agili di quanto consentito da un peduncolo cutaneo.

I lembi a isola a vascolarizzazione sottocutanea casuale trovano indicazione quasi esclusivamente nel viso, dove l'estrema ricchezza della rete vascolare ne consente un impiego sicuro.

### Lembi arterializzati

Un lembo arterializzato è un trapianto di cute che comprende, nel suo peduncolo, un'arteria cutanea con la vena e i vasi linfatici satelliti.

Può essere scolpito sia come lembo piano a peduncolo cutaneo, sia come lembo a isola a peduncolo sottocutaneo. Nel primo caso il fascio vascolare viene mantenuto per tutta la lunghezza del lembo e il trapianto, quindi, non è vincolato a particolari rapporti dimensionali tra la larghezza del peduncolo e la lunghezza del lembo, poiché, contenendo in sé l'arteria, ha garantita la vascolarizzazione per tutta la sua estensione. Nel secondo caso, invece, viene isolato il fascio vascolare sottocutaneo e si ottiene un'isola cutanea nutrita solamente

in posizione centrale: forma ed estensione del lembo variano a seconda della regione anatomica coinvolta.

Le arterie sulle quali sono basati i più comuni lembi arterializzati sono:

- l'*arteria temporale superficiale*, per un lembo che può occupare tutta la fronte e viene utilizzato nella ricostruzione del naso, del cavo orale e della guancia;
- le prime quattro branche perforanti dell'*arteria mammaria interna* per un lembo delto-pettorale utilizzato per la ricostruzione dell'esofago cervicale, dei faringostomi, della regione nucale;
- il ramo superficiale dell'*arteria epigastrica inferiore*, per un lembo ipogastrico utile per la riparazione delle zone circostanti o a distanza come sull'arto inferiore;
- il ramo superficiale dell'*arteria iliaca circonflessa*, per un lembo che corrisponde alla regione inguinale e che serve per le riparazioni della regione pubica e perineale o come lembo a distanza;
- l'*arteria dorsale del piede*, per un lembo dorsale del piede;
- l'*arteria labiale*, utilizzata per trasferire una porzione del labbro superiore per riparare il labbro inferiore o viceversa, affidando l'intero spessore di un lembo labiale a un sottile peduncolo di bordo rosa nel quale decorre questa arteria.

Recentemente un nuovo gruppo di lembi arterializzati è stato descritto e introdotto nella pratica clinica. I lembi perforanti (così chiamati perché il peduncolo vascolare è costituito solo dai vasi perforanti la fascia muscolare) rappresentano l'ultima evoluzione della chirurgia plastica moderna. I lembi perforanti sono l'evoluzione dei lembi fasciocutanei o muscolocutanei, senza il muscolo o la fascia trasportatrice. È stato infatti dimostrato che la vitalità della cute non è garantita dalla presenza passiva del muscolo o della fascia sottostante, ma dal solo peduncolo vascolare a essa deputata. Basandosi su tecniche microchirurgiche, vengono scolpiti lembi di grandi dimensioni con peduncoli vascolari di diametro modesto, permettendo il risparmio delle strutture anatomiche nel sito donatore e diminuendo la morbidità. Gli svantaggi di questi lembi sono la dissezione molto meticolosa, la variabilità anatomica dei vasi perforanti e la loro fragilità.

### **Lembi liberi**

Sono lembi basati sull'isolamento e la recisione del peduncolo vascolare, che viene poi anastomizzato con analogo peduncolo preventivamente isolato nell'area ricevente: l'intervento va eseguito con tecnica microchirurgica.

Le indicazioni di questi lembi sono le situazioni che richiedono un lembo a distanza, evitando però i tempi operatori intermedi richiesti da altri tipi di lembi come quelli tubolati.

La progressiva diffusione della manualità microchirurgica in ambito plastico e l'elevata qualità delle tecnologie e dei materiali oggi disponibili rendono attualmente praticabili con ragionevole sicurezza le procedure ricostruttive basate su tali lembi. Oltre che in interventi elettivi, i lembi liberi vengono oggi utilizzati anche per il trattamento in urgenza ed emergenza di gravi traumatizzati, in associazione alla rivascolarizzazione di un segmento di arto.

## Trapianti compositi

Lo studio dell'anatomia vascolare della cute, inteso non in senso puramente descrittivo ma finalizzato all'esecuzione di trapianti cutanei, ha condotto, a partire dagli anni Settanta, alla formulazione del concetto di "angiosoma", unità anatomica pluritissutale, imperniata su un preciso albero vascolare. Ciò ha consentito l'ideazione di nuove unità ricostruttive, in cui sono presenti anche tessuti diversi dalla cute. La conoscenza dell'anatomia vascolare di tutti i tessuti che costituiscono un angiosoma fornisce la base dottrinale per il trasferimento di unità composite (Tab. 89.2) di cute, muscoli, nervi, tendini e ossa, tutti riforniti da un singolo sistema artero-venoso.

**Tab. 89.2.** Trapianti compositi e non cutanei.

### Trapianti compositi

|                      |
|----------------------|
| Lembi fasciocutanei  |
| Lembi fascio-cutanei |
| Lembi prefabbricati  |
| Lembi osteocutanei   |
| Lembi prefabbricati  |

In un lembo composito, la presenza di diversi tessuti talora ha il solo significato di supportare adeguatamente la cute, più spesso è invece finalizzata alla realizzazione di un complesso progetto ricostruttivo pluritissutale; a volte vengono infine confezionati trapianti in cui la cute è totalmente assente (per es. lembi fasciali e lembi muscolari).

In questo tipo di trapianti è completamente perduto l'empirismo che è alla base della scultura dei *random flap* cutanei, in quanto la vascolarizzazione è sempre esattamente individuata, così come le dimensioni dei tessuti che possono essere trasferiti.

Esistono al riguardo apposite tavole anatomiche e la ricerca è tuttora aperta all'identificazione di nuove e sicure unità ricostruttive.

### ***Lembi fasciocutanei***

Sono costituiti da cute, sottocute e fascia e rappresentano una variante dei classici lembi piani.

L'inclusione della fascia profonda ha il significato di preservare e veicolare i vasi cutanei dominanti, i quali decorrono intimamente a ridosso e nel contesto della fascia stessa. Va tenuto presente che in seguito al loro impiego possono residuare ernie muscolari in sede di prelievo. Si tratta di lembi frequentemente utilizzati per la riparazione di perdite di sostanza a carico degli arti, dove l'assetto vascolare fasciale di tipo longitudinale consente la scultura di versatili lembi lungo l'asse maggiore degli arti stessi.

### ***Lembi neurocutanei***

È dimostrata la possibilità di realizzare il trasferimento di un lembo di cute impostato sopra il decorso di un nervo sensitivo sottostante, che funge da vettore per i vasi a esso comitanti, in quanto tali vasi sono in grado di assicurare la vitalità del lembo.

Nella scultura di tali lembi è importante includere una guaina protettiva di tessuto areolare lasso circostante il nervo, giacché in tale guaina decorrono sia i vasi comitanti sia i *vasa nervorum*, che in parte concorrono alla perfusione del lembo stesso.

### ***Lembi miocutanei***

Sono unità ricostruttive la cui prima ideazione risale al pavese Tansini, nei primi anni del Novecento, ma che sono state riprese, studiate e utilizzate in larga scala solo a partire dalla fine degli anni Settanta.

Questi lembi sono impostati sul principio della conservazione dei vasi perforanti, che connettono la cute ai muscoli sottostanti. Salvaguardando il peduncolo vascolare di un muscolo è possibile garantire la vitalità anche di una determinata isola di cute soprastante. A tale proposito, i diversi muscoli sono classificabili in cinque diversi sottotipi, in base alle caratteristiche dei diversi peduncoli vascolari.

Utilizzati all'inizio esclusivamente per veicolare in un solo tempo grandi quantità di cute, ben presto tali lembi si sono dimostrati preziosi per colmare le perdite di sostanza più profonde e vivacizzare la funzione circolatoria della regione ricevente.

I lembi miocutanei possono essere impiegati come lembi arterializzati lasciando intatto il peduncolo vascolare del muscolo o come lembi liberi.

La loro indicazione è costituita da lesioni con perdita di sostanza ampia e profonda e da situazioni che richiedono la riparazione in un tempo operatorio unico.

Ogni muscolo è potenzialmente utilizzabile per confezionare un trapianto.

L'unico limite è rappresentato dai non trascurabili deficit funzionali ed estetici che possono residuare nell'area donatrice.

### ***Lembi osteocutanei***

Utilizzate quasi esclusivamente come lembi liberi, queste unità consentono la ricostruzione di intere strutture anatomiche (per es. lembo osteocutaneo di fibula per la ricostruzione dell'intera regione mandibolare). Le recenti ricerche anatomiche a carico dei vasi perforanti hanno consentito di dimostrare come isole cutanee connesse a segmenti ossei siano dotate di una buona e sicura perfusione ematica, consentendo un ampliamento delle loro applicazioni cliniche in chirurgia ricostruttiva.

## **Trapianti non cutanei**

### ***Lembi muscolari***

Anche il muscolo isolato può rappresentare un trapianto, utilizzato soprattutto per colmare gravi perdite di sostanza cutanea e sottocutanea; al di sopra del muscolo la riparazione cutanea può essere effettuata con un lembo di prossimità o con un semplice innesto.

Un esempio è il riempimento della cavità orbitaria dopo *exenteratio orbitae* con l'impiego del muscolo temporale opportunamente ruotato.

Anche la rianimazione della muscolatura mimica per correggere i deficit conseguenti alla paralisi del VII nervo cranico (paralisi del facciale) si consegue per mezzo di un trapianto microchirurgico di unità muscolari rivascolarizzate e reinnervate.

### ***Lembi fasciali***

Come già accennato a proposito dei lembi fasciocutanei, i lembi di fascia hanno il significato di veicolare la rete vascolare a essi intimamente adesa, migliorando così le condizioni circolatorie della regione ricevente. Devono essere ricoperti da un lembo cutaneo di prossimità o da un innesto cutaneo.

Trovano indicazione in quelle situazioni cliniche in cui la copertura con tessuto vitale e perfuso si associa alla necessità di scarso spessore e/o di notevole duttilità del tessuto trasferito.

Il loro impiego clinico è in espansione, specie per tecniche ricostruttive a seguito di traumi.

### ***Lembi prefabbricati***

Nell'ambito dei lembi compositi, una recente innovazione è



rappresentata dai lembi prefabbricati. Si tratta di lembi in cui la composizione tissutale viene non direttamente mutuata da una situazione anatomica esistente naturalmente, bensì prodotta chirurgicamente tramite uno o più interventi chirurgici.

Tali operazioni, definite “di allestimento”, servono per prefabbricare un’unità ricostruttiva, che verrà nel prosieguo trasferita con tecnica microchirurgica.

Essi consentono la riparazione di complesse lesioni pluritissutali, quale per esempio la ricostruzione dell’intera piramide nasale nelle sue componenti osteocartilaginee e cutanee mediante un lembo prefabbricato sulla superficie volare dell’avambraccio, in cui le componenti costitutive la piramide nasale da ricostruire siano state opportunamente assemblate nel corso di uno o più interventi chirurgici pregressi.

### **Lecture suggerite**

Buncke H, Furnas D. Clinical frontiers in reconstructive microsurgery. St. Louis, Mo: CV Mosby Co; 1984.

Cormack GC, Lamberty GH. The arterial anatomy of skin flaps. 2nd ed. Edimburgh: Churchill Livingstone; 1994.

Farhadieh R, Bulstrode N, Cugno S. Plastic and reconstructive surgery: approaches and techniques. New York: John Wiley & Sons; 2015.

Gordon L. Microsurgical reconstruction of the extremities: indications, techniques, and postoperative care. New York: Springer-Verlag; 1988.

Hewitt CW, Black KS. Composite tissue transplantation. Austin, Texas: RG Landes; 1999.

Masquelet AC, Gilbert A. Atlante dei lembi cutanei nella ricostruzione degli arti. Roma: Antonio Delfino Editore; 1996.

Mathes SJ, Nahai F. Reconstructive surgery: principles, anatomy & technique. London: Churchill Livingstone; 1997.

McCarthy JG. Plastic surgery, Vol. I. Philadelphia: WB Saunders Co; 1990.

Strauch B, Vasconez LO, Hall-Findlay EJ, Lee BJ. Grabb’s Encyclopedia of Flaps. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer-LWW; 2009.

Strauch B, Yu H-L. Atlas of microvascular surgery: anatomy and operative techniques. New York: Thieme Medical Publs; 2006.

Thorne CH. Grabb and Smith’s plastic surgery. Plymouth: Wolters Kluwer; 2013.

# Chirurgia plastica ricostruttiva della mammella

G. Boggio Robutti †, A. Faga, L. Valdatta, M. Cherubino, M. Tresoldi

Il problema della ricostruzione della mammella dopo mastectomia ha assunto grande rilievo negli ultimi anni per il numero crescente di pazienti che non accettano la menomazione creata dall'intervento demolitivo e la vivono come un'autentica mutilazione, con gravi ripercussioni psicologiche, emozionali e relazionali.

I chirurghi del passato erano contrari a intraprendere una ricostruzione dopo interventi oncologici. Le ricostruzioni, d'altra parte, erano limitate dalle difficoltà tecniche riguardanti il trasferimento di abbondanti quantità di tessuto cutaneo e sottocutaneo.

Tali limiti sono da considerare oggi in gran parte superati, grazie all'avvento degli espansori cutanei, dei lembi compositi, sia peduncolati sia microchirurgici, delle protesi mammarie. Qualunque sia la tecnica demolitiva praticata dal chirurgo oncologo, prima di affrontare un intervento ricostruttivo della mammella è necessario raccogliere un'accurata anamnesi della paziente.

La storia familiare positiva per neoplasie mammarie aumenta il rischio delle pazienti del 50%; sono inoltre indispensabili notizie riguardanti eventuali noduli mammari controlaterali, l'esistenza di esami biotici, il tipo di demolizione praticata, la localizzazione e l'entità della lesione rimossa, l'eventuale compromissione linfonodale.

È altrettanto importante sapere se la paziente è in trattamento chemioterapico o lo ha ricevuto e se è stata sottoposta a terapia radiante.

L'indagine clinica deve inoltre accertare la qualità dei tessuti residui

nella regione da ricostruire: la disposizione delle cicatrici, l'abbondanza e lo spessore del tessuto sottocutaneo, la cedevolezza della cute, la presenza del piano muscolare sottostante sono tutti elementi che indirizzano nella scelta del tipo di tecnica ricostruttiva da adottare.

È fondamentale il consenso del chirurgo generale e dell'oncologo che hanno seguito la paziente e che debbono essere responsabilmente coinvolti nella decisione di procedere a una ricostruzione o di evitarla.

Si tenga presente che le moderne tecniche di indagine strumentale associate a una maggiore consapevolezza delle donne nei confronti del “cancro mammario” hanno reso possibile la sempre più frequente individuazione di forme tumorali precoci, per le quali il trattamento chirurgico elettivo si configura in interventi di ablazione di quadranti mammari.

Tali interventi demolitivi (quadrantectomie) rendono possibili, in virtù della limitata demolizione praticata, ricostruzioni immediate basate sull'impiego di lembi scolpiti nel contesto del parenchima mammario residuo; tali lembi, opportunamente ruotati nel rispetto della relativa vascularizzazione e innervazione, consentono di confezionare una neomammella che, per quanto più piccola di quella originale, ha tuttavia il pregio di essere ricostruita con l'impiego di soli tessuti locali, senza ricorrere ad altre sedi donatrici autologhe o a impianti.

È intuitivo come interventi ricostruttivi di questo tipo siano di più facile progettazione ed esecuzione rispetto a ricostruzioni mammarie complete e possano essere effettuati solo per demolizioni parziali, tali da risparmiare un volume di parenchima mammario sufficiente a garantire un'accettabile salienza e proiezione della mammella così confezionata.

La ricostruzione totale della mammella è basata sulla soluzione di quattro distinti problemi fondamentali, che possono peraltro essere affrontati anche contemporaneamente, in senso cronologico, ma sempre rispettandone la sequenza:

- il ripristino dei tessuti cutanei e sottocutanei toracici;
- la creazione del rilievo mammario;
- la ricostruzione del complesso areola-capezzolo;
- la simmetrizzazione della mammella ricostruita con la controlaterale.

## **Ripristino della cute toracica**

Allorché i tessuti residuati alla demolizione si rivelino insufficienti e siano stati asportati i muscoli pettorali, sarà necessario portare in

quella sede un'adeguata quantità di tessuto cutaneo e sottocutaneo. A questo fine si può ricorrere alla rotazione di lembi piani pedunculati di prossimità (Fig. 90.1). Può trattarsi in tal caso o di un lembo toracico laterale o di un lembo toraco-epigastrico.

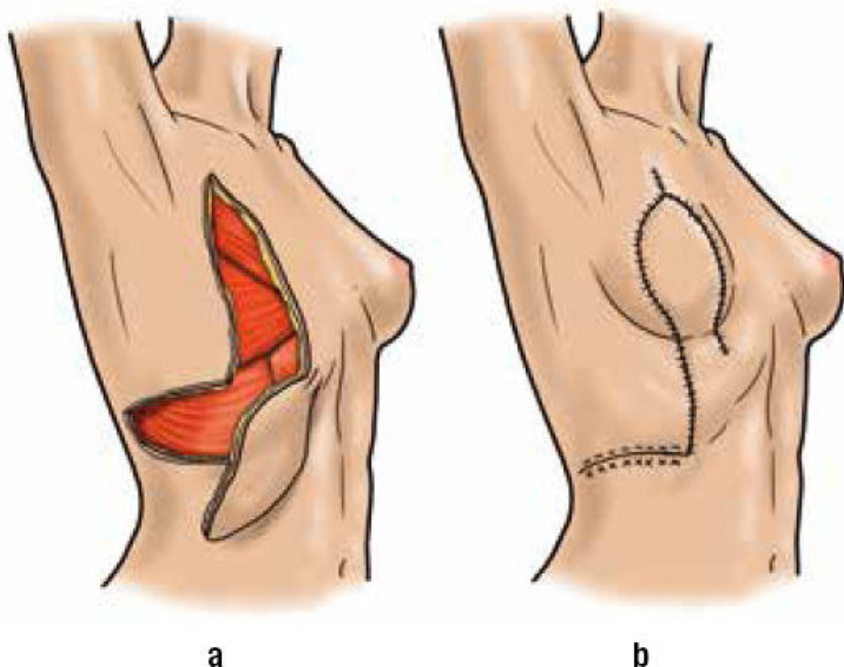


**Fig. 90.1.** Lembo piano toraco-epigastrico ruotato sul torace per riparare la scarsità di cute conseguente alla mastectomia. (a) Escissione della cicatrice da mastectomia e sollevamento del lembo cutaneo toraco-epigastrico, già disepitelizzato nel suo tratto più distale trattenuto dalla pinza; (b) ruotato il lembo sulla zona ricevente, la parte disepitelizzata viene immessa sottocute e ancorata ai residui del gran pettorale. La zona donatrice viene chiusa per scorrimento.

Quando la demolizione abbia invece conservato cute elastica e sana, mantenendo il muscolo pettorale e lasciando una cicatrice trasversale, il semplice scollamento cutaneo può consentire l'avanzamento in alto di abbondante tessuto addominale. Più frequentemente si ricorre in questi casi all'espansione cutanea, grazie alla quale si può aumentare la superficie cutanea in misura tale da ottenere una mammella ricostruita addirittura ptosica, rendendo così ancora più naturale il risultato.

Quando invece la mastectomia ha residuo tessuti fortemente retratti per azione della cicatrice residua o in condizioni qualitativamente scadenti per terapie radianti successive, è necessario ricorrere al trasferimento di tessuti da sedi lontane, ricorrendo a un lembo miocutaneo.

La rotazione del *muscolo grande dorsale* (Fig. 90.2) consente una valida sostituzione del piano del muscolo grande pettorale, quando questo sia stato asportato, e il trasferimento di isole cutanee di varia misura e orientamento secondo le necessità ricostruttive.

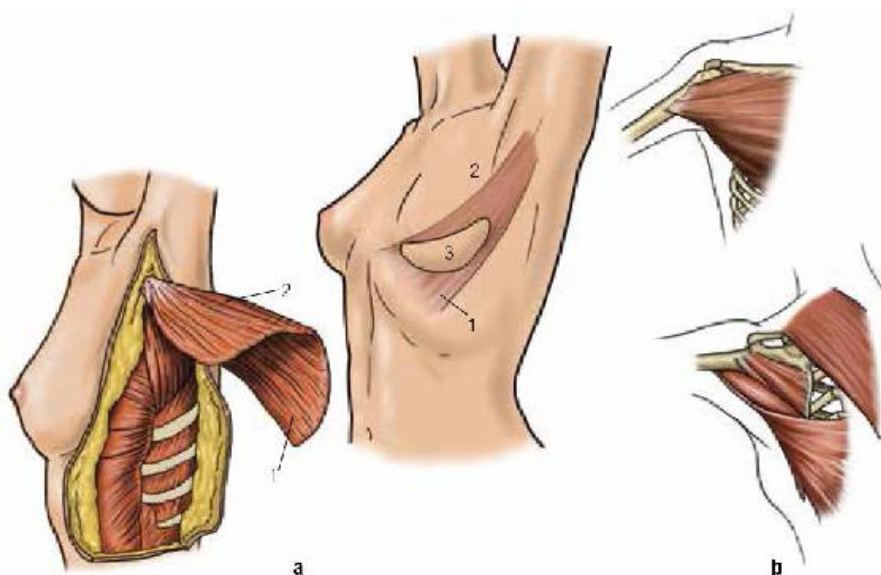


**Fig. 90.2.** Utilizzo del lembo miocutaneo di grande dorsale per riparare il deficit cutaneo da mastectomia. (a) Ruotando il lembo anteriormente in sede mammaria, i fasci orizzontali del muscolo (1) giungono al solco sottomammario, quelli verticali (2) fino alla clavicola. L'isola cutanea (3) può essere disepitelizzata alla sua estremità superiore (ora laterale) e immessa sottocute per ricostruire il pilastro anteriore dell'ascella, mentre la parte cutanea restante integra e/o sostituisce la cute della parete toracica; (b) in evidenza l'inserzione tendinea del muscolo all'omero (proiezione posteriore). Parte dell'inserzione tendinea è trasposta anteriormente a ricostruire il pilastro anteriore dell'ascella (proiezione anteriore).

Il lembo miocutaneo di retto addominale (Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous flap, TRAM) rappresenta oggi un caposaldo della ricostruzione mammaria, in quanto, grazie all'abbondanza del tessuto sottocutaneo comprendibile nel lembo, consente di ripristinare non solo la perdita di sostanza cutanea, ma anche il volume mammario, senza impiego di protesi e in un solo tempo operatorio, anche contestuale all'atto demolitivo. Sia il lembo di gran dorsale sia il TRAM possono essere trasferiti come lembi peduncolati o come lembi liberi microchirurgici (Fig. 90.3).

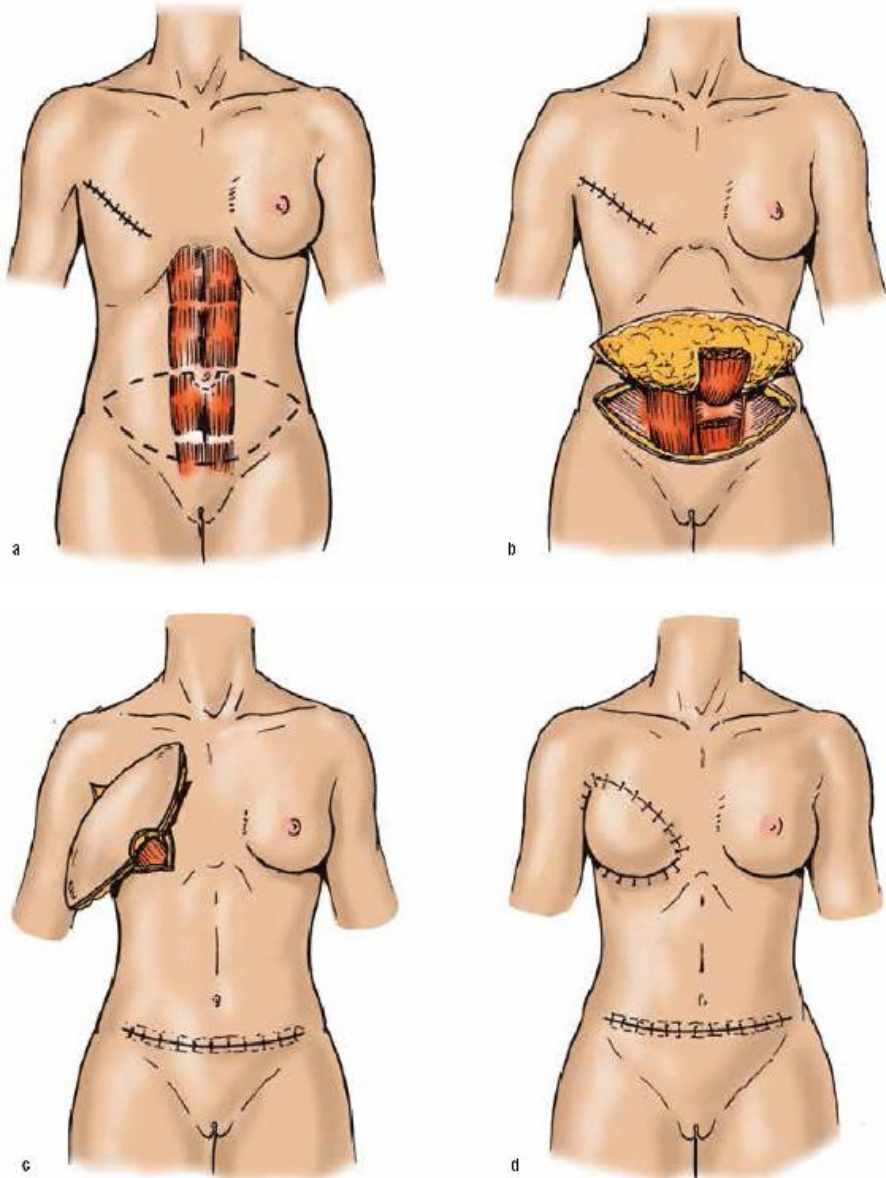


**Fig. 90.3.** Schema di scultura e impiego del TRAM per la ricostruzione della mammella. (a) Incisione dell'isola cutanea in regione ipogastrica; (b) isolamento del muscolo retto addominale; (c) trasferimento del lembo in regione mammaria; (d) sutura del lembo in sede.

Il lembo DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforators) è l'evoluzione, come lembo perforante, del lembo TRAM. Esso richiede una dissezione più accurata, con un allungamento dei tempi operatori, ma evita la diminuzione della resistenza della parete addominale, non compromettendo l'integrità del muscolo retto addominale.

In mani molto esperte, la ricostruzione contemporanea della cute toracica e della salienza mammaria viene proposta anche mediante trasferimento microchirurgico di lembo miocutaneo di grande gluteo.

## Creazione della salienza mammaria

Come precedentemente detto, la salienza mammaria può essere validamente ripristinata con tessuti autologhi mediante trasferimento di unità miocutanee. In alternativa, ottimi risultati sono ottenibili mediante impianto di una protesi, purché, come ogni impianto alloplastico, collocata al di sotto di un tessuto spesso ed eutrofico.

Le protesi attualmente disponibili sul mercato sono costituite da una sacca di materiale impermeabile, ripiene di fluido, che dona alla protesi una consistenza simile a quella del parenchima mammario.

Ne esistono di svariate forme e dimensioni e sono classificabili in base alle caratteristiche della sacca contenitrice e del contenuto (Tab. 90.1).

**Tab. 90.1.** Protesi mammarie in commercio (situazione al 2015).

### **Contenuto (sacca silicea)**

Sale fisiologico a base di acqua e sale

Silicone fisiologico a base di olio

Silicone differenziale (per informazioni anatomiche)

Una protesi mammaria di recente commercializzata, definita come “anatomica”, rappresenta l’ultimo ritrovato della tecnologia relativa agli impianti mammari: tale impianto, consentendo un selettivo recupero di proiezione nei quadranti mammari inferiori, conferisce al cono mammario ricostruito maggiore naturalezza.

La legislazione che regola l’utilizzo delle protesi mammarie, in ordine sia alle indicazioni sia al tipo di protesi, varia da paese a paese. Attualmente (2015), in Italia è consentito l’impianto di qualsiasi tipo di protesi, sia con indicazioni ricostruttive sia con indicazioni estetiche.

## Ricostruzione del complesso areola-capezzolo

Il capezzolo viene creato elevando una porzione di cute alla sommità della mammella ricostruita, grazie a lembi a vascolarizzazione random, locali.

Il tessuto più idoneo per ricostruire l’areola (Fig. 90.4) è quello dell’areola controlaterale, che può essere prelevato nella misura del



50% e trasferito come innesto libero; analogamente, il capezzolo residuo può essere parzialmente amputato e usato per la ricostruzione.

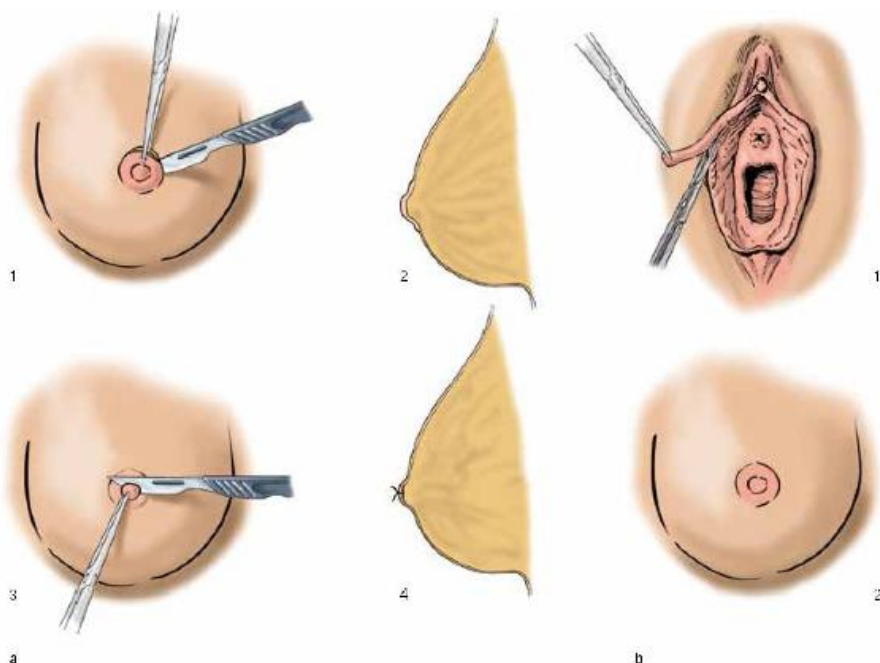


**Fig. 90.4.** Ricostruzione dell'areola e del capezzolo con tessuti prelevati dalla mammella controlaterale o dalla vulva. (a) Ricostruzione del complesso areola-capezzolo con innesto prelevato dalla mammella controlaterale. 1: prelievo di innesto dermo-epidermico dall'areola; 2: schema in sezione del prelievo di innesto dermo-epidermico dall'areola e della decapitazione del capezzolo; 3: decapitazione del capezzolo; 4: in sezione, sulla mammella donatrice il capezzolo decapitato viene ricostruito con 1-2 punti di sutura, mentre l'areola donatrice viene lasciata guarire per seconda intenzione (come una normale zona donatrice di innesto dermo-epidermico). (b) Ricostruzione del capezzolo con innesto prelevato dalle piccole labbra. 1: prelievo con le forbici dell'innesto di cute totale dal piccolo labbro; 2: l'innesto già suturato al centro della zona ricevente disepitelizzata.

Tale tecnica viene elettivamente impiegata qualora si effettui un modellamento in senso riduttivo della mammella controlaterale.

In alternativa, si può ricorrere a innesti di mucosa delle piccole labbra, che, però, presentano spesso un'eccessiva pigmentazione. Ottimi risultati si ottengono anche con la pigmentazione mediante tatuaggio.

### Simmetria delle mammelle

In genere, non è possibile ottenere una nuova mammella assolutamente identica alla controlaterale; per ovviare a tale inconveniente si dovrà ricorrere a una mastoplastica riduttiva, se



quella è di volume eccessivo, o a una mastoplastica additiva se è di volume insufficiente.

Tali interventi volti al recupero della simmetria mammaria si rendono spesso necessari anche a seguito di quadrantectomie riparate con rotazioni di lembi locali di ghiandola mammaria residua.

Non deve mai essere sottovalutato il concetto che in una paziente operata per carcinoma mammario anche la mammella sana presenta un elevato rischio di malattia. Sia un intervento riduttivo sia l'inserimento di una protesi dovrebbero essere affrontati solo su richiesta della paziente e dopo averla informata del possibile rischio.

A questo proposito, va considerato che l'atteggiamento psicologico della paziente è l'unico valido motivo per interventi estetici in campo oncologico e che una buona percentuale di pazienti si ritiene soddisfatta dalla semplice creazione della salienza mammaria, rifiutando non solo il raggiungimento della simmetria, ma spesso anche la ricostruzione dell'areola e del capezzolo.

### **Lettere suggerite**

Ambroggio GP, Oberto E. La ricostruzione mammaria. Milano: Masson; 1990.

Bostwick J III. Chirurgia ricostruttiva ed estetica della mammella. Roma: Capozzi; 1986.

Furlan S. Chirurgia plastica ricostruttiva ed estetica. Padova: Piccin; 2002.

Gabka CJ, Bohmert H. Chirurgia plastica e ricostruttiva della mammella. Roma: Verduci editore; 2009.

Kroll S. Breast reconstruction with autologous tissue: art and artistry. New York: Springer; 2013.

Shiffman MA. Mastopexy and breast reduction: principles and practice. Berlin: Springer-Verlag; 2009.

Veronesi U. Senologia oncologica. Milano: Masson; 1999.

# Malformazioni congenite

G. Boggio Robutti †, A. Faga, G. Nicoletti, M. Tresoldi

Le malformazioni congenite sono alterazioni della normale morfologia corporea determinate da un errore di sviluppo nel corso della vita intrauterina.

Le malformazioni che interessano la chirurgia plastica sono quelle relative alle strutture esterne della faccia, del collo, della regione mammaria, delle mani, dei piedi e dei genitali esterni.

### Frequenza

Non esistono statistiche relative all'incidenza delle malformazioni congenite in senso assoluto, poiché vi sono malformazioni congenite che determinano alterazioni lievi e che non vengono quindi denunciate. In altri casi, come in alcune malformazioni vascolari, si manifestano con lesioni inizialmente modeste che, nel corso dello sviluppo del corpo, assumono dimensioni e aspetti clinici anche di notevole gravità.

Nel nostro territorio, come in tutti i Paesi evoluti, il numero dei nati malformati è in diminuzione; ciò è da correlare con:

- decremento della natalità;
- migliorato standard economico-sociale-culturale medio;
- diffusione delle pratiche di igiene e di prevenzione prenatale.

Al contrario, nei Paesi del cosiddetto "Terzo mondo" la presenza percentuale di nati malformati è costante.

### Eziologia

L'eziologia della malformazione congenita può essere fondamentalmente suddivisa in due tipi di fattori: fattori endogeni o

fetali e fattori esogeni o materni.

I fattori endogeni comprendono le alterazioni del patrimonio genetico del neonato trasmesse per via ereditaria; le alterazioni genetiche riferibili a una mutazione spontanea; le malattie da alterazione del numero di cromosomi sia autosomici, come nella sindrome di Down, sia sessuali, come nelle sindromi di Turner, Klinefelter ecc.

I fattori esogeni sono fattori di origine ambientale che possono interferire sullo sviluppo di un embrione, quali: traumi meccanici, processi flogistici a livello del sacco amniotico, deficit circolatori a livello placentare, malattie sistemiche metaboliche e/o ormonali della madre, deficit alimentari e vitaminici, assunzione di farmaci potenzialmente teratogeni come ormoni, antiblastici, cortisonici, analgesici, psicofarmaci, antibiotici, alcolismo, tabagismo e tossicodipendenza, esposizione a radiazioni ionizzanti, malattie infettive da vari agenti patogeni (toxoplasmosi, sifilide, rosolia ecc.).

## Patogenesi

I meccanismi patogenetici delle malformazioni congenite possono essere schematicamente suddivisi in due categorie.

■ **Meccanismi displasici:** in questo caso l'anomalo sviluppo di una regione deriva da una precoce o tardiva comparsa dei normali fenomeni di inibizione dello sviluppo stesso. Nel primo caso si avrà la costituzione di un'ipoplasia (per es. nella focomelia), nel secondo si avrà un'iperplasia (per es. nella macrodattilia).

■ **Meccanismi disrafici:** la formazione deriva dalla mancata saldatura di fessure e di soluzioni di continuo che sono normalmente presenti nei vari stadi della vita embrionale. In linea di massima quanto più precocemente agisce la noxa patogena tanto più grave sarà la malformazione che ne deriva; particolarmente gravi sono quindi le malformazioni che originano nel periodo della organogenesi e cioè nel primo trimestre di vita intrauterina.

La correzione di una malformazione congenita da parte del chirurgo plastico richiede un'accurata pianificazione dei tempi chirurgici, che sono spesso molteplici; un risultato definitivo si può infatti avere solo al termine dello sviluppo corporeo.

## Malformazioni della testa e del collo

Lo studio delle malformazioni congenite non può prescindere dalla conoscenza dello sviluppo dell'embrione. In particolare, l'osservazione della testa embrionale (Fig. 91.1) è essenziale per la comprensione

della patogenesi del maggior numero di malformazioni ivi reperibili.

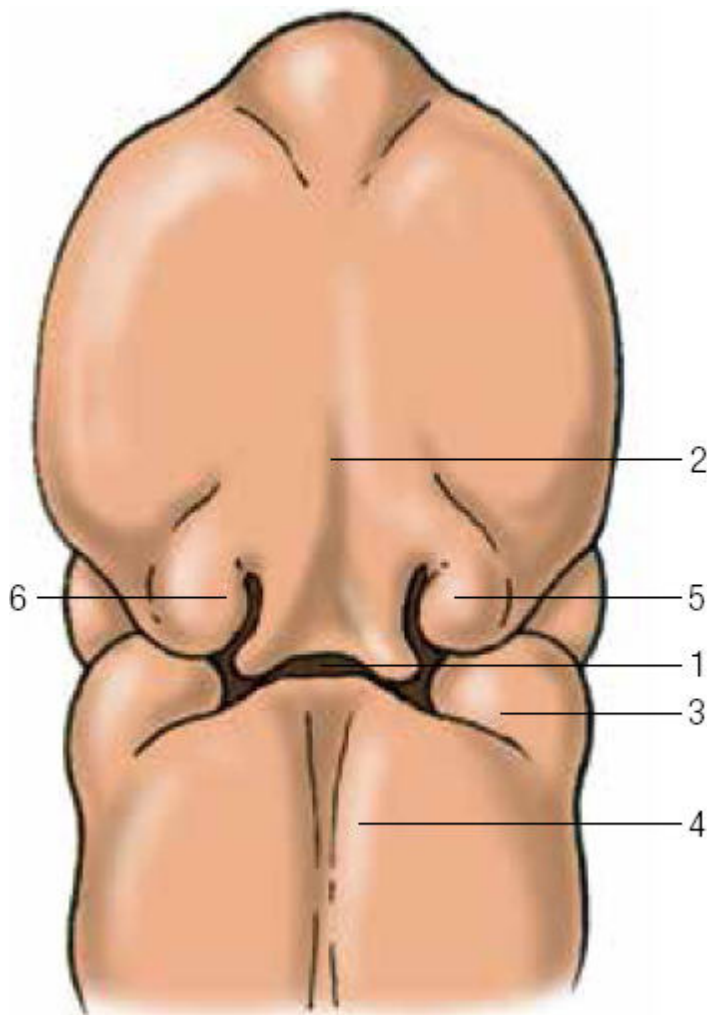


**Fig. 91.1.** Disegno schematico di embrione alla sesta-settima settimana. (1) Stomodeo; (2) processo frontale; (3) processo mascellare o zigomatico; (4) processi mandibolari (già saldati); (5) processo nasale esterno; (6) processo nasale interno.

Per quanto riguarda l'estremo cefalico, le malformazioni più frequenti sono da inquadrare nell'ambito delle disrafie. In questo ambito si possono raggruppare il labbro leporino e la palatoschisi (assai frequenti) e schisi più rare, definite con il termine generico di colobomi.

È fondamentale sottolineare che il meccanismo patogenetico che porta alla mancata saldatura dei diversi abbozzi embrionari è da riferire a un difetto di sviluppo e quindi di progressione del mesenchima: è per questo che nella sede di una malformazione disrafica si osserva

regolarmente non solo un'anomala fissurazione ma anche un reale deficit, di maggiore o minore entità, dei tessuti di origine mesenchimale (ossa, cartilagini, muscoli ecc.).

## Labbro leporino

Con il termine di labbro leporino (o labioschisi o cheiloschisi) si intende la schisi del labbro superiore (Fig. 91.2). Essa deriva da un difetto di fusione tra il processo mascellare e i processi nasali. Si distinguono diverse varietà:

- *cheiloschisi cicatriziale*, nella quale non esiste una vera schisi ma è presente una cicatrice verticale che suggerisce l'idea di un'azione malformativa arrestatasi e regredita spontaneamente;
- *cheiloschisi incompleta*, quando la schisi interessa il labbro in vario grado dal bordo fino al pavimento della narice che non ne viene però interessato;
- *cheiloschisi completa*, quando la schisi interessa oltre al labbro in tutto il suo spessore anche il pavimento della narice e il palato primario (porzione di palato che si estende dal processo alveolare al forame incisivo).

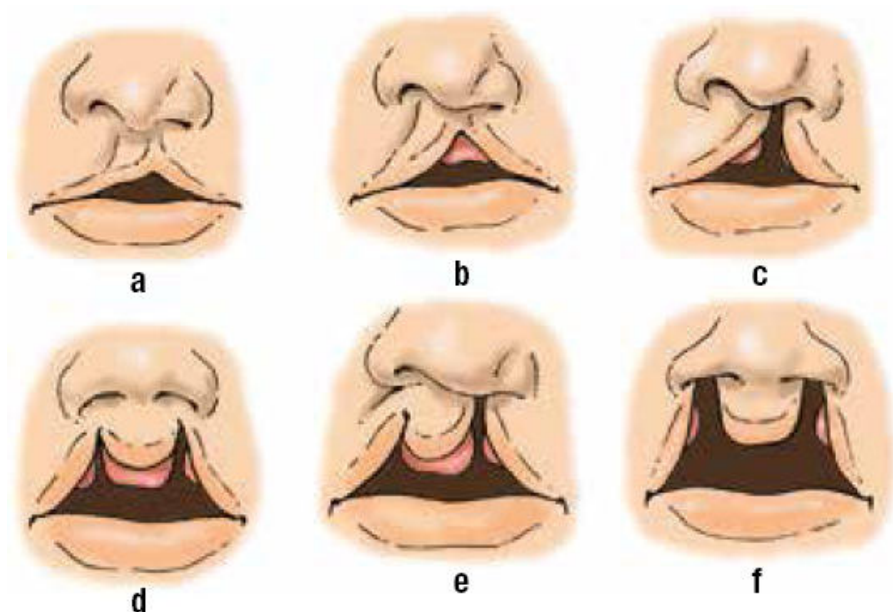


**Fig. 91.2.** Principali forme cliniche di cheiloschisi. (a) Cicatriziale; (b) unilaterale incompleta; (c) unilaterale completa con gnatoschisi; (d) bilaterale incompleta con gnatoschisi parziale; (e) bilaterale incompleta con gnatoschisi parziale a destra e completa con gnatoschisi totale a sinistra; (f) cheilognatoschisi bilaterale completa.

In tutte le cheiloschisi, ma in maggiore misura in quelle complete, sono sempre presenti un'ipoplasia dell'osso mascellare e una deformazione dell'ala nasale dello stesso lato. La cheiloschisi può essere monolaterale o bilaterale e associata variamente in tutti i possibili gradi di gravità. Nelle forme bilaterali è sempre presente una protrusione verso l'alto e l'avanti del prolabio, porzione di labbro compresa fra le due schisi; esso è inoltre spesso ipoplasico.

La *riparazione chirurgica* ha lo scopo di ripristinare la continuità anatomica del labbro ricostruendo i piani cutaneo, muscolare e mucoso fino a ottenere un ripristino non solo estetico ma anche funzionale del labbro; ristabilire la continuità dell'arcata alveolare, qualora risulti interrotta, così da consentire un'adeguata eruzione dentaria; riposizionare correttamente gli elementi dello scheletro del naso, in varia misura dismorfici e distopici.

L'epoca dell'intervento varia a seconda delle scuole e della personale esperienza del chirurgo; è comunque opportuno intervenire nei primi mesi di vita del paziente per ragioni funzionali, poiché la schisi del labbro impedisce la suzione, soprattutto quando si tratta di una schisi bilaterale. Nei pazienti affetti da cheiloschisi sono sempre presenti anomalie dentarie e occlusali di vario grado che richiedono la collaborazione dell'ortodontista.

## Palatoschisi

---

La schisi del palato origina da un meccanismo patogenetico differente da quello della schisi del labbro, con la quale tuttavia è frequentemente associata. Il palato secondario si costituisce verso la settima-ottava settimana di gestazione e le due lamine ossee palatine, in precedenza verticali per la presenza della lingua, ruotano di 90° disponendosi su un piano orizzontale e congiungendosi sulla linea mediana; avviene così la separazione della cavità orale dalle fosse nasali; il palato molle si costituisce successivamente. La schisi del palato secondario può essere completa quando interessa sia il palato duro sia il palato molle o essere limitata al palato molle: in tal caso viene definita veloschisi. La palatoschisi comporta problemi alimentari perché la presenza di comunicazione tra cavità orale e nasale impedisce la suzione per l'impossibilità di creare il vuoto nella cavità orale.

L'alimentazione viene quindi ostacolata, ma il piccolo paziente impara rapidamente ad alimentarsi con un cucchiaino. La possibile permanenza di detriti alimentari nella cavità nasale e l'alterazione della massa d'aria che l'attraversa possono provocare uno stato flogistico cronico con riniti, ipertrofia delle tonsille e otiti. L'alterazione dell'anatomia palatina causa sempre alterazioni fonetiche di varia gravità secondo il grado di compromissione del palato molle; la mancata chiusura posteriore della cavità nasale durante la pronuncia di consonanti

esplosive determina una rinolalia aperta molto sgradevole e nei casi più gravi rende incomprensibile il linguaggio.

La *terapia chirurgica* consiste nell'avvicinamento sulla linea mediana e nella sutura dei due lembi palatini mucoperiosteici con ricostruzione della continuità delle fibre muscolari del palato molle, così da consentirne la motilità.

L'epoca più adatta per l'intervento è generalmente situata tra i 9 e i 12 mesi di vita: l'intervento deve essere eseguito bilanciando da un lato la necessità di fornire al paziente uno strumento anatomico atto alla fonazione, prima che si siano completati i circuiti nervosi a ciò preposti, dall'altro la necessità di evitare troppo precocemente cicatrici che possono interferire sullo sviluppo dell'intero massiccio facciale.

## Colobomi

Con questo termine generico si indica un gruppo di malformazioni del volto, abbastanza rare, rappresentate da una o più schisi in corrispondenza dei solchi embrionari.

Possono essere schematicamente suddivisi nel modo seguente.

- **Colobomi obliqui** (naso-oculari e oro-oculari), derivanti da un difetto di fusione tra il processo mascellare e il processo nasale laterale (Fig. 91.3).
- **Colobomi trasversi** (oro-auricolari), derivanti da un difetto di saldatura tra il processo mascellare e il processo mandibolare. Ne risulta una forma clinica definita macrostomia; possono essere associati a microtia e a dislocazione in avanti e in basso dell'orecchio con ipoplasia dell'emimandibola corrispondente.
- **Colobomi mandibolari**, risultanti dalla mancata saldatura lungo la linea mediana del primo arco branchiale. Possono limitarsi a una semplice incisura sul bordo rosa del labbro inferiore o determinare una schisi totale della sinfisi mentoniera.



**Fig. 91.3.** Complessa deformità della faccia, in bambina di 2 anni. Si apprezzano, nell'emifacies destra: encefalocele, iperteleorbitismo, schisi facciale tipo Tessier n. 2 (schisi dell'ala nasale associata a schisi paramediana verticale dell'osso mascellare).

Tra i difetti derivanti da errori di saldatura e di sviluppo degli archi branchiali si ricordano ancora per la loro frequenza:

- *fistole congenite* del padiglione auricolare;
- *poliotia*, rappresentata da piccole formazioni cutanee con contenuto cartilagineo situate davanti al trago e lungo la linea oro-auricolare;
- *sindrome di Franceschetti*, caratterizzata da associazione di varie malformazioni: microtia, atresia del condotto uditivo, micrognazia mandibolare, appiattimento delle ossa malari, palato ogivale. Esse danno luogo a un aspetto caratteristico detto “a profilo di uccello”. La sindrome è bilaterale ma può essere monolaterale e prende in tal caso il nome di sindrome di Treacher-Collins;
- *fistole laterali del collo*;
- *disrafia mento-sternale*, rappresentata da una schisi più o meno accentuata, a livello della linea mediana, del collo che origina alla sinfisi mentoniera giungendo fino al manubrio sternale e anche oltre.

Un'altra malformazione che a livello del collo interessa il chirurgo plastico è lo *pterygio*, che consiste in una plica cutanea mono- o bilaterale situata in corrispondenza del margine superiore del muscolo



trapezio; la malformazione può essere singola o associata con altre, come nel caso della sindrome di Turner.

## Microtie

---

Si tratta di ipoplasie di vario grado a carico del padiglione auricolare, frequentemente associate a iposviluppo o ad atresia del condotto uditivo esterno (Fig. 91.4). La forma più grave, rara, è la *anotia*, assenza totale dell'orecchio esterno. Nelle forme di media gravità, di più frequente osservazione, è presente il lobulo del padiglione auricolare, variamente deformato e orientato, al di sopra del quale permane un informe rudimento di scheletro cartilagineo dell'orecchio. In questi casi è spesso presente anche un deficit uditivo, da iposviluppo dell'orecchio medio.

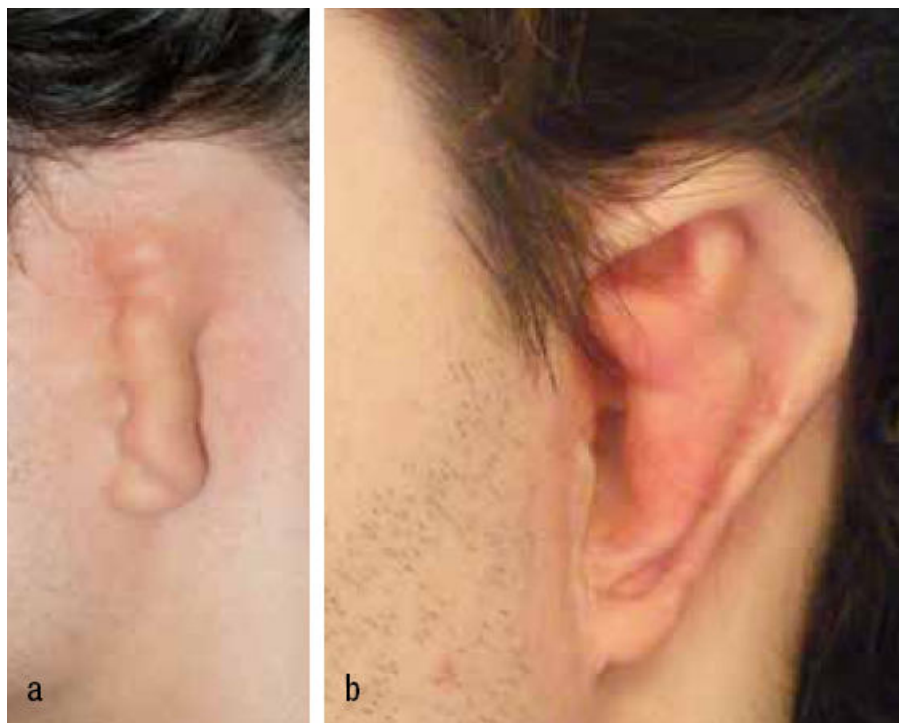


**Fig. 91.4.** (a) Microtia; (b) ricostruzione totale del padiglione auricolare; è ancora edematosa la cute al di sopra delle crura dell'antelice.

La ricostruzione del padiglione auricolare è un intervento di natura esclusivamente plastica, mentre l'aspetto funzionale della malformazione è di competenza dell'otorinolaringoiatra.

Gli interventi sono sempre molteplici e devono essere pianificati al fine di ottenere la normalizzazione del padiglione auricolare possibilmente prima dell'età scolare.

La ricostruzione si esegue rimuovendo tutti gli abbozzi cartilaginei deformi, mantenendo l'integrità della cute soprastante, sotto la quale va collocato un nuovo scheletro costituito da elementi di cartilagine autoplastica prelevata dalla regione costale.

## Malformazioni del tronco

Le più frequenti malformazioni a carico del tronco sono le seguenti.

- *Onfalocele*, provocato dalla mancata riduzione dell'intestino e, nei casi più gravi, anche del fegato e della milza nella cavità addominale in corrispondenza della cicatrice ombelicale. Si differenzia dall'ernia ombelicale per l'assenza del peritoneo al suo interno.
- *Sventramenti addominali* congeniti con conseguenti ernie viscerali. Tutte queste malformazioni sono, per la presenza di una patologia viscerale, di competenza del chirurgo infantile piuttosto che del chirurgo plastico.
- *Pectus excavatum*, malformazione sternale che porta a una depressione della parete toracica anteriore.
- *Malformazioni mammarie*, di notevole interesse per il chirurgo plastico, soprattutto nel sesso femminile, nel quale è frequente l'ipoplasia di una o di entrambe le mammelle. Nel primo caso si verifica un'asimmetria che si manifesta solo al momento dello sviluppo della ghiandola mammaria quando a quella ipoplasica si contrappone la contro-laterale sana. In entrambi i sessi si può verificare una *polimastia* costituita da mammelle soprannumerarie e rudimentali o una *politelia* quando il difetto interessi i soli capezzoli. L'*amastia* e l'*atelia* definiscono l'assenza della mammella o del capezzolo con un danno evidentemente maggiore nel sesso femminile. Tra le malformazioni del capezzolo la più frequente è la sua invaginazione verso l'interno della mammella per la anormale brevità dei dotti galattofori. La *ginecomastia*, relativa al solo sesso maschile, è provocata da un abnorme aumento del volume delle ghiandole mammarie che le rende simili a quelle femminili.
- *Spina bifida*: è una malformazione della parete posteriore del tronco di varia gravità caratterizzata da una schisi della colonna vertebrale per un errore di saldatura lungo la linea mediana degli archi vertebrali. La varietà più lieve viene denominata *spina bifida occulta* perché è spesso inapparente, mentre nei casi più gravi si ha la *spina bifida cistica* che comprende il *meningocele* o ernia delle guaine meninee, il *mielomeningocele* quando nel sacco erniario si ritrovano oltre alle meningi anche elementi nervosi e il *mielocele* quando tutti gli elementi della colonna vertebrale e del midollo spinale si estrinsecano all'esterno: in quest'ultimo caso la spina bifida è associata a paralisi degli arti inferiori e a incontinenza degli sfinteri.

L'opera del chirurgo plastico è comunque di puro supporto a quella del neurochirurgo.

## Malformazioni delle mani e dei piedi

Le più comuni sono la polidattilia e la sindattilia sia a carico delle mani sia dei piedi.

- *Polidattilia*: consiste nella presenza di una o più dita soprannumerarie. Può essere isolata o essere associata con altre malformazioni.
- *Sindattilia*: consiste nella fusione a vari livelli di due o più dita ([Fig. 91.5](#)). La fusione può riguardare solo la cute o giungere alla saldatura delle strutture scheletriche realizzando vere sinostosi; può interessare una o più falangi fino a realizzare il quadro della *mano palmata* o, nei casi più gravi, dell'*acrosindattilia*.



**Fig. 91.5.** Sindattilia completa semplice fra 3° e 4° dito della mano.

## Malformazioni dei genitali esterni

### Genitali maschili

L'**ipospadia** è la più frequente malformazione dei genitali maschili: il meato uretrale, anziché sulla punta del glande, si apre sulla superficie ventrale del pene a varie altezze. È causata dalla mancata fusione

delle pieghe genitali disposte lateralmente al seno urogenitale. A seconda dell'epoca di azione della noxa patogena si avrà l'apertura del meato in posizione più o meno prossimale.

Si distinguono quindi un'*ipospadia perineale*, spesso associata con una marcata femminilizzazione di tutto l'apparato genitale con pene piccolo e criptorchidismo; un'*ipospadia peniena*, che è la forma più frequente e nella quale lo sviluppo del pene e dei testicoli è perfettamente normale; un'*ipospadia balanica*, che è la forma più lieve e non necessita di correzioni chirurgiche se non per ragioni psicologiche e di normalizzazione estetica.

Nella maggior parte dei casi di ipospadia è presente un cordone fibroso di tipo cicatriziale in corrispondenza del decorso dell'uretra che provoca un incurvamento ventrale del pene nell'erezione.

L'**epispadia** è una malformazione molto più rara e più grave della precedente ed è costituita dallo sbocco del canale uretrale sulla superficie dorsale del pene. Una forma frequente e molto grave è la varietà penopubica, che si associa a estrofia vescicale e incontinenza urinaria.

## Genitali femminili

---

L'interesse del chirurgo plastico nelle malformazioni dei genitali femminili si limita all'*atresia della vagina*. L'opera ricostruttiva avviene in questi casi in stretta collaborazione con il ginecologo. Nella pratica clinica la creazione di una neovagina si collega più frequentemente con problemi d'intersessualità.

### Lettere suggerite

Berkowitz S. Cleft Lip and palate: diagnosis and management. Berlin: Springer-Verlag; 2013.

Jurkiewicz MJ, Krizek TJ, Mathes SJ, Ariyan S. Plastic surgery. Vol. I. St. Louis: CV Mosby Co; 1990.

Mathes SJ. Plastic surgery, 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.

Millard DR Jr. Cleft craft. Boston: Little, Brown and Co; 1977.

Mustardé JC, Jackson IT. Plastic surgery in infancy and childhood. London: Churchill Livingstone; 1988.

Perovic SV. Atlas of congenital anomalies of the external genitalia. Skopje, Macedonia: Refot-Arka; 1999.

Rodriguez ED, Neligan P, Losee JE. Plastic surgery: craniofacial, head and neck surgery and pediatric plastic surgery. Vol. 3, 3rd ed., Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2012.

Sitzman TJ, Marcus JR. Cleft lip and palate: current surgical management. Clinics in Plastic Surgery 2014;41(2).

Smith P. Lister's the hand: diagnosis and indications. 4th Ed. London: Churchill Livingstone; 2001.

Stricker M, Van Der Meulen J, Raphael B, Mazzola R. Craniofacial malformations.

- London: Churchill Livingstone; 1990.
- Thaller S, Bradley JP, Garri JI. Craniofacial surgery. Boca Raton: CRC Press; 2007.
- Thorne CH. Grabb and Smith's Plastic Surgery. Plymouth: Wolters Kluwer; 2013.
- Touchmann Duplessis H. Atlante di embriologia umana. Torino: UTET; 1981.
- Turvey TA, Vig KWL, Fonseca JR. Facial clefts and craniosynostosis: principles and management. Philadelphia: Saunders; 1996.
- Van der Meulen JC. The classification and management of facial clefts. In: Cohen M (Ed). Mastery of plastic and reconstructive surgery. Boston: Little, Brown and Co; 1994.
- Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC et al. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.
- Williams JL. Rowe and Williams' maxillofacial injuries. Vol. 2, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1994.

# Chirurgia estetica

G. Boggio Robutti †, A. Faga, S. Scevola, M. Tresoldi

La chirurgia estetica rappresenta una particolare applicazione della chirurgia plastica, in cui le competenze operative proprie della disciplina vengono rivolte non alla correzione di quadri patologici, ma di tratti morfologici non graditi dal paziente o non aderenti ai canoni estetici del momento, pur essendo compatibili con la norma. Ne consegue che la chirurgia estetica riconosce indicazioni esclusivamente soggettive.

Le motivazioni che spingono un paziente a richiedere un intervento di chirurgia estetica sono puramente psicologiche, anche se spesso pienamente giustificate e comprensibili, ma il chirurgo in questi casi può e deve valutare solo la possibilità di soddisfare tecnicamente le richieste. Ne deriva quindi un rapporto tra chirurgo e paziente del tutto particolare, sia sul piano psicologico sia contrattuale, con le conseguenti particolari implicazioni medico-legali.

Un intervento di chirurgia plastica ha sempre indicazioni di carattere oggettivo, perché l'operatore può valutare il difetto da correggere come una deviazione dalla norma. Un intervento di chirurgia estetica, invece, scaturisce da una richiesta di adeguamento di una morfologia normale a un ideale di bellezza soggettivo e quindi di correzione di difetti valutabili come tali solo dal paziente.

I pazienti che richiedono questi interventi vivono un dissidio tra il proprio aspetto fisico e l'immagine interiore di sé; ne derivano talora veri e propri quadri psicotici. In questi casi il soggetto va riconosciuto come anormale e inviato allo psichiatra; ogni risultato chirurgico sarebbe infatti inferiore all'aspettativa anche se l'intervento fosse ben riuscito e non sarebbe in grado quindi di risolvere il vero problema umano e sociale del paziente. In tutti i casi è comunque sempre

necessario un approccio psicologico di base che deve essere eseguito dal chirurgo, competente sia a livello dell'indicazione chirurgica sia a livello psicologico.

Un intervento di chirurgia estetica può essere complicato da eventi negativi che possono provocare danni sia morfologici sia funzionali. Il chirurgo deve preventivamente informare il paziente di queste possibilità, oltre che dei motivi che possono sconsigliare l'esecuzione dell'intervento richiesto. Gli interventi di chirurgia estetica possono essere schematicamente raggruppati come segue.

## Naso

La correzione di una eccessiva dimensione del naso così come di una sua deviazione laterale o di una eccessiva depressione del dorso è l'intervento chirurgico richiesto più frequentemente.

Una **rinoplastica** può essere eseguita solo al termine dello sviluppo corporeo del paziente, all'incirca dopo i 18 anni nella femmina e dopo i 21 nel maschio. La tecnica è basata sul modellamento dello scheletro osseo e cartilagineo del naso cui si può accedere o attraverso incisioni vestibolari che non lasciano alcuna cicatrice visibile o, nei casi più complessi, attraverso un'incisione transcolumellare (tecnica open). Nel caso della depressione del dorso nasale l'intervento si avvarrà di innesti autologhi di osso o di cartilagine per ricostituire il deficit scheletrico.

## Padiglione auricolare

Le orecchie a ventola sono causa di notevole disagio psicologico soprattutto nell'età scolare. L'intervento può essere eseguito sia nell'età prescolare sia nell'età adulta; esso non interferisce comunque con lo sviluppo normale del padiglione auricolare.

I risultati sono molto buoni poiché le cicatrici rimangono ben dissimulate nei solchi del padiglione.

## Palpebre

La cute della palpebra superiore è soggetta, per il suo naturale invecchiamento, a una ptosi che la porta a divenire sempre più sovrabbondante e a disturbare, nei casi più gravi, anche il sollevamento della palpebra stessa provocando disagio funzionale al paziente. L'intervento correttivo di **blefaroplastica** consiste nell'asportazione della cute in eccesso lasciando una cicatrice che è

situata in corrispondenza del solco tarso-orbitale e diviene quindi praticamente invisibile.

Le palpebre inferiori vengono corrette più frequentemente nell'anziano, ma possono richiedere una correzione anche nel soggetto giovane costituzionalmente predisposto; esse appaiono rigonfie alla loro base a causa della pressione del grasso retro-bulbare associata a una eccessiva debolezza dello strato muscolo-connettivale così da configurare il quadro clinico di una vera e propria "ernia".

L'intervento consiste nell'eliminare l'eccesso di tessuto adiposo retro-bulbare e nel ricostruire il piano muscolo-aponeurotico indebolito; l'incisione è situata a livello del margine della palpebra, subito al di sotto dell'impianto delle ciglia, o a livello congiuntivale.

## Viso

Il naturale processo dell'invecchiamento determina il cedimento dei tessuti anche a livello del viso provocando la costituzione di pieghe e rughe che dichiarano impietosamente l'età del soggetto. L'intervento di correzione si chiama **ritidectomia** o più comunemente **face lifting** e consiste nello scollamento della cute del viso e del collo attraverso un'incisione praticata sul cuoio capelluto e sui margini anteriore e posteriore del padiglione auricolare dei due lati. Viene quindi resecata la cute eccedente; per migliorare il sostegno, e quindi il risultato nel tempo dell'intervento eseguito, si procede al modellamento e al fissaggio ai piani profondi del sistema muscolo-aponeurotico superficiale (SMAS). Nei casi in cui sia richiesta, più che una distensione cutanea, una profonda modificazione dei tratti fisionomici, si utilizza una tecnica relativamente più nuova, il lifting sottoperiosteo (*mask lift*), in cui tutti i tessuti molli del volto vengono scollati "en bloc" dallo scheletro e riposizionati nel modo desiderato mediante fissazione all'osso e alla fascia temporale. I risultati del face lifting si mantengono per diversi anni e le cicatrici sono facilmente occultabili tra i capelli. Le possibili complicazioni dell'intervento sono principalmente legate all'insorgenza di ematomi postoperatori o, nello scollamento della cute del viso, alla possibilità di danneggiare rami del nervo facciale.

## Mammelle

Il seno può presentare difetti per ipertrofia, per ptosi, per ipoplasia. L'**ipertrofia** crea problemi non solamente estetici ma anche di tipo funzionale perché, soprattutto se accentuata, può causare una tensione dolorosa della cute, solchi sulle spalle per la compressione delle



spalline del reggiseno, lordosi e scoliosi, intertrigini ed eczemi nel solco sottomammario. L'ipertrofia mammaria è naturalmente sempre associata a una ptosi provocata dal peso della mammella; la **ptosi** può però verificarsi anche in una mammella normale o addirittura ipotrofica a causa dell'invecchiamento o per un cospicuo dimagrimento o ancora come esito di un prolungato allattamento. L'ipertrofia mammaria viene corretta con un intervento che ha due momenti fondamentali: dapprima una resezione cutanea e ghiandolare per ottenere un volume ottimale, successivamente la ricostituzione del cono mammario.

Nelle ptosi si eseguono interventi analoghi che ovviamente non prevedono il tempo della resezione ghiandolare ma solamente l'asportazione dell'eccesso di cute e il rimodellamento della ghiandola presente. Talora alla ptosi mammaria si può associare anche l'introduzione, quando la ghiandola residua non è sufficiente per ricostituire un seno di volume normale, di una protesi mammaria che assicuri maggiore consistenza. Le cicatrici che conseguono a un intervento di mastoplastica riduttiva o di mastopessi sono sempre visibili e situate in sede periareolare, lungo il polo inferiore della mammella e, nei casi più gravi, lungo il solco sottomammario. Possono tuttavia essere occultate con un normale reggiseno e il danno estetico che provocano è quindi accettabile. L'intervento di mastoplastica riduttiva viene sempre condotto in maniera da non alterare la funzione dell'allattamento e da mantenere il più possibile integra anche la sensibilità della areola e del capezzolo.

L'**ipoplasia mammaria**, di natura costituzionale, e l'**ipotrofia**, conseguente invece a gravidanze, allattamento, dimagrimento, menopausa, vengono ottimamente corrette con l'inserimento di una protesi.

Come già esposto nel capitolo dedicato alla ricostruzione della mammella (cfr. [Cap. 90](#)), le **protesi mammarie** sono involucri mono- o bistratificati di materiale morbido e impermeabile che contengono un materiale fluido, di consistenza molle ed elastica, così da dare una sensazione al tatto di perfetta normalità. Le protesi hanno diverso volume, diversa sezione, diverso profilo a seconda delle differenti situazioni cliniche; vengono situate tra la ghiandola mammaria e la fascia del muscolo grande pettorale o al di sotto di questo muscolo, attraverso una via d'accesso che può essere a livello del solco sottomammario o dell'areola o del pilastro anteriore dell'ascella. È stato proposto l'inserimento delle protesi per via transombelicale, con l'ausilio dell'endoscopia, ma i risultati finora ottenuti sono molto discutibili. I risultati estetici sono ottimi, salvo qualche caso in cui la costituzione della capsula fibrosa periprotetica provochi retrazioni così fastidiose da richiedere l'asportazione chirurgica della protesi

stessa. L'impiego delle protesi non è in alcun modo collegabile all'insorgenza di carcinoma mammario.

## Addome

L'addome sottoposto all'azione di gravidanze, diete dimagranti o per condizioni costituzionali di debolezza connettivale può, con il passare degli anni, giungere a uno sfiancamento della parete con diastasi più o meno marcata dei muscoli retti e rilasciamento cutaneo che può giungere fino a formare pieghe al di sopra del pube. La correzione chirurgica presenta quindi indicazioni, a seconda della gravità del caso, di tipo estetico e di tipo funzionale. L'intervento consiste nella resezione di una porzione di cute e tessuto adiposo sottocutaneo simile a un triangolo isoscele con base a livello del pube, apice a livello dell'ombelico e due angoli laterali a livello delle spine iliache antero-superiori. Vengono poi avvicinati e suturati insieme i margini mediali dei muscoli retti, la cute al di sopra dell'ombelico viene scollata accuratamente fino alla regione costale e stirata verso il basso per riparare l'asportazione effettuata; infine l'ombelico opportunamente isolato e modellato viene fatto emergere nella posizione conveniente a livello della ricostituita parete addominale. All'intervento residuano solo una cicatrice trasversale soprapubica e una cicatrice periombelicale facilmente mascherata dall'infossamento dell'ombelico stesso.

L'intervento risulta controindicato in caso di pazienti forti fumatori, diabetici, cardiopatici e in caso di presenza di cicatrici chirurgiche sovraombelicali che compromettono la vascolarizzazione della cute addominale.

## Natiche e fianchi

Possono, per eccesso di tessuto adiposo o per ptosi, per ragioni costituzionali o acquisite, presentare deformazioni sgradevoli.

La correzione chirurgica è possibile eliminando segmenti di cute e di tessuto sottocutaneo che creano però cicatrici vistose e quindi invalidano il risultato estetico.

Oggi il problema è in parte risolto dalla **liposuzione**. Si tratta di una tecnica che consente di aspirare, attraverso piccole incisioni della lunghezza di pochi millimetri e l'introduzione nel tessuto sottocutaneo di cannule, la quantità voluta di grasso e di conseguire un modellamento pilotato della linea corporea e degli eccessi adiposi localizzati.

L'aspirazione può essere effettuata mediante un aspiratore o, più

modernamente, mediante una siringa azionata manualmente. Può essere integrata dall'azione lipoclasica di una sonda a ultrasuoni. In mani esperte, si possono raggiungere risultati stabili nel tempo ed estremamente gratificanti per il paziente.

È fondamentale sottolineare che, nonostante l'apparente semplicità, la liposuzione è da considerare un intervento maggiore, in quanto nelle aree trattate si verificano fenomeni circolatori e metabolici paragonabili a quelli riscontrabili in una *crush-sindrome*.

La quantità di grasso asportabile in un solo tempo operatorio può essere anche molto elevata (>10 L, megaliposuzione o steataferesi), ma solo a condizione di poter contare su un'assistenza anestesiológica e rianimatoria di prim'ordine e per almeno 2-3 giorni dopo l'intervento, a causa dell'insorgenza di profondi scompensi emodinamici.

Al contrario, nel caso di aspirazione di poche decine di mL, l'intervento può essere eseguito in anestesia locale, ambulatorialmente.

## Braccia e cosce

Si tratta di correzioni di ptosi cutanee determinate da invecchiamento o da un forte dimagrimento delle braccia e delle cosce, che, soprattutto nell'anziano, appaiono flaccide e di aspetto sgradevole.

L'asportazione della cute in eccesso lascia in questi casi cicatrici sempre molto evidenti e quindi sconsigliabili se non in casi con indicazioni particolari.

## Tatuaggi

La richiesta di rimozione di tatuaggi praticati a scopo ornamentale è frequente. Purtroppo, a fronte di un grande numero di tecniche proposte, il problema non è quasi mai di facile soluzione. Le opzioni possibili sono: la distruzione profonda (per es. laser CO<sub>2</sub>), la distruzione superficiale (per es. peeling chimico, dermabrasione, Argon laser, Q-switched laser), metodi infiammatori (per es. acido tannico, acido ossalico), metodi chirurgici (escissione, escissioni seriate, escissioni con innesti, lembi, espansione cutanea). Tra queste tecniche i Q-switched laser rappresentano la scelta più attuale e più selettiva, dal momento che attraverso la fotodermolisi selettiva sono diretti solo contro il pigmento intracellulare con minima distruzione del derma e dell'epidermide adiacenti. Esistono laser diversi specifici per i diversi colori. Le complicazioni più frequenti consistono in discromie cutanee residue, efficacia parziale del trattamento, cicatrici.

Le aspettative del paziente sono di solito maggiori dei risultati ottenibili.

I tatuaggi in chirurgia plastica vengono praticati per sfumare o ripigmentare innesti cutanei, chiazze di vitiligine, cicatrici; per accentuare il colore naturale del vermiglione, di sopracciglia e ciglia; per simulare strutture perdute come ciglia, sopracciglia, barba, areola mammaria.

## **Tecniche di resurfacing del volto**

Si basano sulla distruzione dell'epidermide e/o del derma con conseguente rigenerazione di nuovo tessuto e possono avvalersi di metodi fisici (dermoabrasione, laser) o chimici (acido tricloroacetico, acido salicilico,  $\alpha$ -idrossiacidi, tretinoina). È necessaria un'attenta selezione del paziente in base al fototipo della cute (classificazione di Fitzpatrick) perché più alto è il fototipo, maggiore è il rischio di discromie post-trattamento.

I laser di più frequente impiego in chirurgia plastica sono il laser a CO<sub>2</sub>, erbio, neodimio-Yag e a luce pulsata.

Ciascuno di questi apparecchi trova una specifica indicazione (per es. resurfacing: CO<sub>2</sub> ed erbio; ipercheratosi senili pigmentate: neodimio-Yag; ringiovanimento degli strati profondi della cute: luce pulsata).

## **Autotrapianto di capelli**

In alopecie di natura diversa a distribuzione androgena (stempiatura, retrazione della linea dei capelli), si prelevano dal cuoio capelluto della regione nucale dello stesso individuo micro- e mininnesti di bulbi, che mantengono l'insensibilità agli androgeni anche nella sede ricevente. Si possono eseguire 2-3 sedute a circa 1 anno di distanza, trapiantando ogni volta migliaia di bulbi che vanno così a reinfoltire le aree da trattare. L'intervento è in anestesia locale. L'attecchimento si calcola attorno al 90% e i risultati sono generalmente ottimi.

### **Lettere suggerite**

Adamson P, Litner JA. Aesthetic otoplasty: thomas procedures in facial plastic surgery. Shelton-Usa: PMPH; 2011.

Aiache AA, Shiffman MA. Atlas of liposuction. New Delhi: Jaypee Brothers; 2013.

Baker TJ, Gordon HL, Stuzin JM. Surgical rejuvenation of the face. 2<sup>nd</sup> ed. St. Louis: Mosby; 1996.

Bostwick J. Aesthetic and reconstructive breast surgery. St. Louis: Quality Medical Publishing; 1990.

Fagien S. Putterman's cosmetic oculoplastic surgery. London: Saunders; 2007.

- Gasparotti M, Lewis CM, Toledo L. Superficial liposculpture: manual of technique. New York: Springer-Verlag; 1993.
- Gonzalez-Ulloa M, Mayer R, Smith JW et al. Aesthetic plastic surgery. Padova: Piccin; 1987.
- Hammond DC. Atlas of aesthetic breast surgery. London: Saunders; 2009.
- Hamra ST. Composite rhytidectomy. St. Louis: Quality Medical Publishing; 1993.
- Lejour M. Vertical mammoplasty and liposuction of the breast. St. Louis: Quality Medical Publishing; 1994.
- Mang WL. Manual of aesthetic surgery. Berlin: Springer-Verlag; 2010.
- Mustardé JC. The correction of prominent ears using simple mattress suture. Br J Plast Surg 1963;16:170-8.
- Oustermout DK. Aesthetic contouring of the craniofacial skeleton. Boston: Little, Brown and Co; 1991.
- Peebles Sheen A. Aesthetic rhinoplasty. Vol 1. Michigan: Taylor & Francis; 1998.
- Pitanguy I. Abdominal lipectomy. Clin Plast Surg 1975;2:401.
- Scuderi N, Toth BA. Trattato internazionale di chirurgia estetica. Roma: Verduci editore; 2012.
- Shiffman MA, Mirrafatti S. Aesthetic surgery of the abdominal wall. Berlin: Springer-Verlag; 2005.
- Sullivan DA. Cosmetic surgery: the cutting edge of commercial medicine. Rutgers University Press; 2001.
- Thaller S, Panthaki Z. Aesthetic and reconstructive breast surgery: solving complications and avoiding unfavorable results. New York-London: CRC Press; 2012.
- Warren RJ, Neligan PC. Plastic surgery. Vol. 2. Aesthetic Surgery. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2012.

# Chirurgia craniofacciale

A. Bozzetti, F. Mazzoleni, F.M.G. Riva, M.C. Meazzini

La chirurgia craniofacciale è la branca della chirurgia maxillofacciale che si occupa della correzione di tutte quelle patologie che interessano il cranio e la faccia e che comprendono quadri malformativi sindromici e non, tumori e traumi. La terapia chirurgica delle patologie malformative craniofacciali ha un'indubbia valenza funzionale ed estetica e comporta la conoscenza di tutti i meccanismi fisiopatologici che coinvolgono lo sviluppo cerebrale, la crescita della faccia nonché la psicologia dei piccoli pazienti e dei genitori.

Le malformazioni craniofacciali sono annoverate fra i difetti strutturali più frequenti alla nascita e questi disordini, più o meno complessi, sono spesso associati ad alterazioni di sviluppo e anomalie di crescita cerebrale, come anche disturbi funzionali quali perdita dell'udito, problemi respiratori, oculari, masticatori, deglutitori e fonatori, delineando sindromi sempre più numerose.

I bambini affetti da queste malformazioni e disabilità richiedono, fin dalla nascita, un trattamento interdisciplinare specialistico estremamente qualificato a cui concorrono il neonatologo, il genetista, il chirurgo maxillofacciale, il neurochirurgo, l'anestesista pediatrico, l'ortodontista, il dentista, il foniatra, l'otorinolaringoiatra, l'oftalmologo, il pediatra, lo psichiatra e lo psicologo, gli esperti di *nursing* e di alimentazione, l'ortopedico, il cardiologo e il cardiocirurgo.

I quadri malformativi considerati in questo capitolo sono dovuti alla "sinostosi" di una o più suture del cranio, cioè alla prematura fusione con conseguente ossificazione delle ossa adiacenti.

Il processo sinostotico può colpire una sola sutura della volta cranica, come nelle craniosinostosi, o può interessare più suture della volta e della base cranica, come nelle craniofaciosinostosi.

Il processo sinostotico, quando localizzato alla sola volta cranica, impedisce la corretta espansione della scatola cranica che fa seguito a una normale crescita cerebrale e dà luogo a uno scarso interessamento facciale, mentre quando è localizzato alla volta e alla base cranica comporta, oltre alla deformità cranica, un interessamento di tutto il terzo medio della faccia, che non cresce in modo corretto. Quindi, mentre la craniosinostosi genera per lo più una deformità cranica, la craniofaciosinostosi determina una deformità cranica e facciale.

## Craniosinostosi

Le craniosinostosi sono patologie della scatola cranica caratterizzate da una precoce ossificazione di una o più suture. Si manifestano con un'alterazione della morfologia del cranio che è specifica per ogni forma di craniostenosi e, in alcuni casi, con alterazioni delle strutture scheletriche naso-orbita-zigomatico-mascellari.

L'eziopatogenesi è in gran parte sconosciuta e la maggior parte dei casi insorge per mutazione sporadica.

L'incidenza delle craniostenosi nel loro insieme è di 1 ogni 1.000/1.500 nati vivi.

L'inquadramento clinico è molto semplice e si basa sul fatto che alla precoce sinostosi di una sutura, corrisponde, come si vedrà, una ben determinata forma di cranio.

Sebbene ogni craniostenosi presenti aspetti clinici peculiari, in tutte è presente un variabile incremento della pressione endocranica, la cui reale influenza sullo sviluppo cognitivo del bambino, tuttavia, è tuttora controversa e poco definita.

Dal punto di vista funzionale vi possono essere, quindi, un rallentamento dello sviluppo cognitivo, disturbi della visione, postura anomala del cranio e del rachide.

## Plagiocefalia

La plagiocefalia (dal greco *plagios*, obliquo, e *kephalé*, testa) consegue alla precoce sinostosi della sutura emicoronale e ha un'incidenza di 1 ogni 10.000 nati vivi. Sono presenti un appiattimento della regione fronto-orbitaria omolaterale alla sinostosi, che contrasta con la convessità della restante emifronte, e una deviazione controlaterale del naso.

All'esame radiologico del cranio in proiezione antero-posteriore e latero-laterale si evidenziano la precoce chiusura di una sutura emicoronale e un aspetto tipico dell'orbita che viene definito "mefistofelico".

È interessante segnalare che una percentuale pari al 5-25% dei nati vivi presenta una deformità posizionale simile alla plagiocefalia, ma che a differenza di quest'ultima ha una spontanea tendenza al miglioramento in quanto non vi è alcun problema patologico a carico delle suture craniche.

Un'altra importante osservazione riguarda la frequente associazione di questa craniostenosi con l'anomala postura della testa, che è dovuta a una combinazione di fattori quali il torcicollo muscolare congenito, i difetti di inserzione della muscolatura estrinseca dell'occhio, la distopia del bulbo oculare secondaria alla deformità scheletrica e lo livellamento delle articolazioni atlanto-occipitali.

## **Trigonocefalia**

---

La trigonocefalia (testa a triangolo) è dovuta alla precoce sinostosi della sutura metopica e la gravità del quadro clinico dipende dalla precocità e dall'estensione della sinostosi. Ha un'incidenza di 1 ogni 15.000 nati vivi, è prevalente nei maschi (rapporto 3:1) e, come in tutte le craniostenosi, la diagnosi è clinica e viene confermata radiologicamente.

Clinicamente si rileva una diminuzione del diametro bitemporale; la fronte assume una caratteristica forma triangolare con l'apice rivolto in avanti e l'area etmoido-nasale è più stretta del normale, con ipotelorismo orbitario (diminuzione della distanza tra gli occhi) e depressione delle aree temporali.

## **Scafocefalia**

---

La scafocefalia (testa a forma di chiglia) consegue alla prematura chiusura della sutura sagittale e determina uno sviluppo anomalo del cranio con aumento della dimensione antero-posteriore e diminuzione di quella bitemporale.

Si osserva in 1 ogni 5.000 nati vivi.

Clinicamente si rilevano ispessimento della sutura sagittale, diminuzione dei diametri trasversali e prominenzia della regione occipitale e frontale che divengono estremamente evidenti.

## **Brachicefalia**

---

La brachicefalia (cranio corto) è la conseguenza della sinostosi di tutta la sutura coronale e di parte delle suture della base cranica.

Dal punto di vista morfologico si presenta con una riduzione del



diametro antero-posteriore della base cranica anteriore, a cui conseguono un incremento trasversale compensatorio del diametro bitemporale e una retrusione della fronte e delle strutture naso-orbitarie, che sono meno profonde.

Assai di rado questo tipo di craniosinostosi si presenta da solo; molto più frequentemente si riscontra nei vari quadri sindromici di craniofaciosinostosi.

È la craniosinostosi che più frequentemente si associa a valori elevati della pressione endocranica.

## Terapia

La terapia delle craniosinostosi è chirurgica ed è basata sull'intervento di cranioplastica. L'intervento viene eseguito attraverso un accesso coronale e prevede una craniotomia fronto-orbitaria con smontaggio dei segmenti ossei, che vengono modificati nella forma e rimontati per la correzione della malformazione.

La finalità dell'intervento è quella di consentire l'espansione cerebrale e correggere la dismorfia cranica al fine di ottenere una conformazione craniofacciale proporzionata e simmetrica.

## Sinostosi craniofacciali sindromiche: craniofaciosinostosi

### Eziologia

Mentre le craniosinostosi precedentemente descritte si presentano come quadri isolati, sporadici e non sindromici, le craniofaciosinostosi sono espressione di quadri di tipo sindromico, familiare e genetico.

Di queste sindromi con craniofaciosinostosi se ne conoscono più di 90, che si presentano nella maggior parte dei casi in associazione con malformazioni degli arti, delle orecchie e del sistema cardiovascolare.

I quadri sindromici con craniofaciosinostosi di più frequente riscontro nella pratica clinica sono rappresentate dalle sindromi di Apert, Crouzon, Pfeiffer e Saethre-Chotzen.

Sebbene l'eziologia di queste sindromi non sia perfettamente nota, in tutte è presente una mutazione del gene *FGFR* (Fibroblast Growth Factor Receptor), per cui esse vengono anche chiamate *sinostosi FGFR-correlate*.

## Sindrome di Apert

Nel 1557 Licostene, per primo, descrisse di un bambino con deformità del cranio e degli arti che si ritiene essere la prima segnalazione

dell'acrocefalosindattilia successivamente descritta da Apert nel 1906. La sindrome di Apert è una patologia a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da una craniosinostosi, vale a dire prematura fusione di alcune suture craniche, e da una grave sindattilia (fusione delle dita) dei piedi e delle mani. Più raramente questa sindrome si associa ad anomalie a carico del sistema nervoso centrale, dell'apparato cardiovascolare, dell'apparato genitourinario o della pelle.

Nella sindrome di Apert la base cranica è malformata e spesso asimmetrica, e la fossa cranica anteriore è molto corta con orbite poco profonde; ciò causa, unitamente all'ipoplasia del terzo medio della faccia, un più o meno marcato exorbitismo.

Il cranio è corto sul piano antero-posteriore, la fronte è alta e ripida e l'occipite è piatto con profili anteriore e posteriore paralleli, mentre il bregma è prominente. Poiché l'estensione e la precocità delle sinostosi è variabile, anche l'aspetto del cranio varia nei diversi pazienti: si possono rilevare, in associazione, turricefalia, brachicefalia o plagiocefalia.

Generalmente l'angolo naso-frontale è più chiuso, il naso ha un profilo a sella, il setto è spesso deviato e la volta palatina è alta e stretta sino a presentare un solco mediano; nel 30% dei casi vi è una schisi del palato molle e dell'ugola.

Da sottolineare che le vie aeree possono essere compromesse da un'ipoplasia del rinofaringe, da cui deriva un aumento del rischio di insufficienza respiratoria e apnee notturne.

## **Sindrome di Crouzon**

---

La sindrome di Crouzon è una patologia a trasmissione autosomica dominante che, come la sindrome di Apert, è associata a mutazioni a carico del gene *FGFR*. Clinicamente è caratterizzata da craniosinostosi, ipoplasia del terzo medio della faccia, orbite poco profonde e sporgenza dei globi oculari.

L'incidenza di questa malattia è stimata intorno a 16,5 su 1 milione di nati vivi; essa costituisce circa il 4,8% delle craniofaciostenosi diagnosticate e circa il 30-60% dei casi ha insorgenza sporadica.

Si tratta di una craniofaciostenosi, descritta per la prima volta da Crouzon nel 1912, in cui sono presenti sinostosi a carico delle suture coronale e sagittale con conseguente iposviluppo antero-posteriore del basicranio, specie nella sua parte anteriore, e con grave iposviluppo antero-posteriore e verticale del massiccio facciale. Ne risulta un fenotipo acro-brachicefalico e uno sviluppo compensatorio del cranio con marcata protrusione nella zona della fontanella anteriore.

I pazienti affetti dalla sindrome di Crouzon presentano un arresto della crescita ossea a livello del mascellare, delle orbite e della volta cranica, con alterazioni che si estrinsecano soprattutto lungo l'asse sagittale conferendo loro un aspetto generale di retrusione della faccia.

Il primo elemento che si nota, quindi, è la faccia appiattita, talvolta addirittura concava, in cui spicca l'exorbitismo dovuto all'insufficiente profondità delle cavità orbitarie per l'ipoplasia del mascellare e del tetto orbitario. Frontalmente il naso appare schiacciato e con il dorso allargato, mentre di profilo la punta del naso è sporgente e arcuata, e il naso assume una forma a becco di pappagallo a causa della retrusione dell'osso mascellare.

## **Sindrome di Pfeiffer**

---

La sindrome di Pfeiffer è una patologia a trasmissione autosomica dominante, con penetranza completa ed espressività variabile, associata anch'essa a mutazioni a carico del gene *FGFR*. Questa sindrome è stata descritta per la prima volta da Pfeiffer nel 1964 e da allora molti altri casi sono stati documentati; tuttavia, l'incidenza reale resta sconosciuta.

A seconda della gravità delle manifestazioni fenotipiche, si possono riconoscere tre livelli corrispondenti, in ordine crescente di gravità, alla sindrome di Pfeiffer di tipo I, di tipo II e di tipo III.

Dal punto di vista morfologico sono presenti sinostosi della sutura coronale con conseguente turri-brachicefalia, ipoplasia del terzo medio della faccia, ipertelorismo orbitario (aumento della distanza fra gli occhi), brachidattilia, sindattilia cutanea di grado variabile soprattutto a carico del secondo, terzo e quarto dito, pollici e alluci appiattiti e allargati. Possono altresì essere presenti anomalie a livello dell'apparato genito-urinario, gastrointestinale e respiratorio.

## **Patologia neurologica, orbitaria e mascellare-respiratoria**

---

### **Ipertensione endocranica e ritardo mentale**

I soggetti affetti da craniofaciostenosi presentano un rischio notevole di sviluppare ipertensione endocranica ed è documentato che l'incidenza di ipertensione endocranica aumenta con l'aumentare del numero di suture coinvolte.

La difficoltà nella diagnosi precoce di ipertensione endocranica è data dal fatto che i bambini affetti da queste sindromi possono anche non mostrare alcun sintomo per lungo tempo e che la dilatazione degli spazi ventricolari cerebrali, per esempio, costituisce un reperto assai

comune nelle craniofaciostenosi pur senza sottendere un'ipertensione endocranica.

Nemmeno l'edema della papilla rappresenta un buon indicatore; infatti, pur presentando buona sensibilità (l'87% dei pazienti con papilledema presenta una pressione endocranica  $> 15$  mmHg), offre scarsa specificità dal momento che il 68% dei pazienti con pressione endocranica  $> 15$  mmHg non presenta papilledema.

Pochi sono gli studi relativi allo sviluppo mentale dei soggetti affetti da craniofaciostenosi che, pur avendo un QI medio di 73,6 con ampia variabilità (tra 52 e 89), possono presentare un ritardo mentale di vario grado non sempre attribuibile alla sindrome, bensì all'influsso psicologico e relazionale che la sindrome ha avuto sui rapporti familiari e sullo sviluppo psicomotorio.

Sembra appurato che più precoce è l'intervento chirurgico migliore è la prognosi dello sviluppo mentale, fermo restando che la chirurgia non determina un miglioramento ma previene piuttosto l'instaurarsi di un peggioramento. Sembra, inoltre, che la malformazione cerebrale più frequentemente associata al ritardo mentale sia a livello del setto pellucido.

## **Cavità orbitarie**

Normalmente il terzo superiore della faccia non ha un ritmo di crescita rapido come quello del cranio nel primo anno di vita e la regione orbitaria mostra un tasso di crescita con elevata variabilità.

Nei pazienti affetti da craniofaciostenosi lo scheletro osseo orbitario non presenta che una minima crescita, mentre i tessuti molli orbitari e periorbitari si sviluppano normalmente. Ne deriva quindi che, a causa della ridotta dimensione antero-posteriore della fossa cranica anteriore e dell'orbita, si ha un'eccessiva protrusione dei bulbi oculari (exorbitismo).

È importante quindi comprendere che nelle craniofaciostenosi si parla di *exorbitismo* e non di esoftalmo, in quanto nell'esoftalmo la protrusione dell'occhio è causata da un aumento del contenuto orbitario in presenza di un'orbita ossea, il contenente, di dimensioni normali, mentre nell'exorbitismo la protrusione dell'occhio è dovuta a una ridotta capacità del contenente, l'orbita ossea, con contenuto orbitario di dimensioni normali.

## **Ostruzione delle vie aeree**

La correlazione tra alterazioni dello scheletro facciale e sindrome da *apnea ostruttiva durante il sonno* (Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS) è ampiamente dimostrata e questa correlazione diviene ancor più evidente nell'ambito dei pazienti affetti da craniofaciostenosi, che presentano un'ostruzione delle vie aeree superiori più frequentemente

e in forma più grave rispetto alla popolazione normale.

L'incidenza di problemi respiratori nei pazienti con craniofaciostenosi varia tra il 40 e il 100%.

Questa predisposizione all'ostruzione delle alte vie aeree deriva da malformazioni scheletriche ben precise: nei soggetti affetti da craniofaciostenosi le fosse craniche anteriore e posteriore sono di dimensioni ridotte, con marcata retrusione del terzo medio della faccia che comporta un'alterata anatomia e una riduzione degli spazi aerei rinofaringei visibile già alla teleradiografia.

A questo quadro, inoltre, si può associare una riduzione dell'altezza e della profondità delle coane fino alla completa atresia, un palato molle allungato e ispessito e una retroposizione linguale che aggravano il quadro.

L'esame più utile per la valutazione di queste problematiche è senza dubbio la *polisonnografia*, che permette di valutare sia il numero di apnee notturne, sia la percentuale media di saturazione di O<sub>2</sub>, sia la percentuale minima raggiunta nel corso del sonno.

L'importanza di questi disturbi respiratori va intesa non solo nell'evento singolo, ma nella cronicità di una condizione che, a lungo termine, può portare all'instaurarsi di problematiche cardiovascolari e respiratorie che possono rendere necessaria una tracheotomia a permanenza.

## Aspetti psicosociali

---

Sicuramente i pazienti affetti da craniofaciostenosi presentano una malformazione a carico del volto in grado di generare importanti risvolti dal punto di vista dell'autostima e della vita di relazione, che si ripercuotono in più ambiti, a partire dal rapporto madre-figlio e dall'inserimento scolastico.

Numerosi studi hanno valutato elementi concreti, come il numero dei contatti tra madre e figlio e il numero dei sorrisi, evidenziando differenze significative tra i pazienti sindromici e il gruppo di controllo, rilevando un vizio relazionale già nel rapporto con la madre.

Allo stesso modo, una buona qualità dell'ambiente familiare svolge un ruolo importantissimo nella prognosi dello sviluppo mentale di questi pazienti.

A scuola, inoltre, l'approccio e il contatto degli insegnanti con i bambini con malformazioni craniofacciali è spesso problematico e difficoltoso e tale da poter pregiudicare un corretto sviluppo psicomotorio.

# Terapia

I pazienti affetti da craniofaciostenosi possono presentare problemi neurologici legati all'alterazione dell'espansione della scatola cranica, come l'ipertensione endocranica, e problemi facciali imputabili alla mancata crescita del terzo medio della faccia che presenta una marcata retrusione.

I principali segni e sintomi facciali sono la proptosi (eccessiva protrusione del bulbo oculare, che può anche lussarsi a causa della sproporzione fra l'orbita ossea e il contenuto), l'impossibilità di chiusura della rima palpebrale con conseguenti cheratiti e cheratocongiuntiviti, nonché difficoltà respiratorie di vario grado (la retrusione del terzo medio facciale può determinare un restringimento delle vie respiratorie) che possono richiedere anche una tracheotomia, e i rapporti intermassellari di terza classe.

Una corretta terapia chirurgica deve quindi mirare a correggere tutte le malformazioni sopra descritte al fine di risolvere i problemi clinici a esse correlati, che sono estremamente variabili in funzione del numero, del grado e della localizzazione delle sinostosi.

Un corretto *timing* chirurgico deve prevedere la risoluzione dei problemi cranici e facciali per evitare quanto più possibile danni neurologici e risolvere i problemi funzionali facciali offrendo ai pazienti la possibilità di ottenere una morfologia del viso compatibile con una vita psicologicamente e socialmente normale.

Alla nascita, dopo le eventuali prime manovre rianimatorie spesso necessarie, è opportuno stabilire se vi sia o meno un'ipertensione endocranica che necessiti di terapia.

Successivamente, stabilizzato il quadro, si passerà a uno studio radiologico adeguato mediante RM, rimandando di qualche mese l'esecuzione della TC per valutare sede ed estensione della sinostosi e morfologia del difetto craniofaciale (la TC, se non sussistono indicazioni urgenti, viene eseguita dopo i 6 mesi, quando le fibre nervose sono giunte a una più completa mielinizzazione).

Il timing chirurgico prevede un primo intervento di cranioplastica all'età di 3-6 mesi, che permetterà all'encefalo di espandersi correttamente e che potrà essere ripetuto a 2-3 anni nei casi gravi in cui la tendenza all'espansione della scatola cranica sia scarsa o assente.

I successivi interventi sullo scheletro facciale per la risoluzione dei problemi oculari e respiratori verranno eseguiti non secondo un timing prestabilito, bensì secondo necessità in base alla gravità dei sintomi (vedi osteotomia di Le Fort III).

## ***Cranioplastica***

L'intervento di cranioplastica consente di cambiare la forma e il volume della scatola cranica permettendo al cervello di espandersi e prevenendo nel contempo i possibili danni da ipertensione endocranica.

L'intervento di cranioplastica ha inoltre lo scopo di posizionare le regioni sovraorbitaria e frontale in una posizione più avanzata e conferire loro una forma morfologicamente più armonica.

Nel soggetto normale, infatti, le regioni sovraorbitaria e frontale hanno una posizione più avanzata e una forma convessa che conferisce alla fronte il tipico effetto estetico con angolo naso-frontale acuto; il margine orbitario superiore, inoltre, si trova normalmente in una posizione anteriore rispetto al punto più avanzato dell'occhio in modo da proteggerlo da eventuali traumi.

Questo intervento viene attuato di solito all'età di 4-6 mesi da un'équipe di chirurghi maxillofacciali e neurochirurghi.

La via di accesso classica è quella coronale, con incisione cutanea nel contesto

del capillizio da orecchio a orecchio, isolamento della regione frontale e orbitaria ed esecuzione di una craniotomia frontale con rimozione dell'opercolo osseo.

In fase successiva, dopo isolamento della base cranica, si eseguono le osteotomie della base stessa, del processo frontozigomatico e della radice del naso in modo da poter rimuovere la parte superiore delle orbite (*bandeau* fronto-orbitario).

A questo punto i segmenti ossei asportati vengono accuratamente rimodellati con osteotomie e fratture a legno verde e la nuova conformazione viene fissata, a seconda dei casi, con placche e viti in titanio o riassorbibili.

I segmenti ossei così opportunamente modellati vengono rimontati sul cranio nella nuova posizione più avanzata e stabilizzati con mezzi di sintesi.

L'intervento termina con la sutura a strati del cuoio capelluto.

Gli obiettivi di questa prima procedura chirurgica sono:

- aumentare il volume del cranio per ottenere una decompressione endocranica e diminuire quindi la pressione endocranica, consentendo all'encefalo di espandersi e di crescere ed evitando o contenendo i danni da ipertensione;
- correggere la componente dell'exorbitismo dovuta alla retrusione del margine orbitario superiore e dell'osso frontale fornendo, con l'avanzamento di questi segmenti, un'adeguata protezione ai bulbi oculari e facendo fronte con un'ipercorrezione anche al successivo difetto di crescita (Fig. 93.1).



**Fig. 93.1.** Bimbo affetto da brachicefalia. (a) Visione laterale, si noti la fronte piatta e retrusa; (b) postoperatorio dopo avanzamento fronto-orbitario.

Nei casi particolarmente gravi, in cui l'avanzamento non sia sufficiente a risolvere i problemi, a distanza di tempo è possibile prendere in considerazione un secondo avanzamento.

### ***Osteotomia di Le Fort III***

L'osteotomia di Le Fort III è l'intervento che consente di trattare la retrusione del terzo medio della faccia e i problemi correlati come la proptosi e i disturbi respiratori, modificando la morfologia del viso con notevole beneficio sul piano psicologico e dell'inserimento sociale.

L'avanzamento chirurgico della regione naso-orbita-zigomatico-mascellare consente di aumentare il volume delle orbite, di ampliare lo spazio respiratorio oro-naso-faringeo e di migliorare i rapporti intermascellari senza peraltro avere l'obiettivo di chiudere il morso aperto che si riscontra in questi pazienti, né di

ricercare un'occlusione predeterminata.

La via di accesso all'osteotomia di Le Fort III si avvale della stessa incisione coronale precedentemente utilizzata per la cranioplastica.

L'intervento prevede un'osteotomia della sutura frontonasale e dell'orbita lungo la parete mediale fin dietro la fossa lacrimale, l'interruzione della sutura frontozigomatica e sfenozigomatica fino alla fessura orbitaria inferiore, la sezione del pavimento orbitario nonché l'osteotomia dell'arco zigomatico e la separazione del mascellare dal processo pterigoideo attraverso una piccola incisione endorale in modo da poter separare lo splancnocranio, che include zigomi, orbite, naso e mascellare, dal neurocranio e, mediante una mobilizzazione, farlo avanzare fino alla posizione desiderata.

La fissazione rigida viene ottenuta con placche e viti posizionate a livello dell'arcata zigomatica e della sutura frontozigomatica e innesti ossei in queste sedi prelevati dalla calvaria.

L'intervento termina con la sutura dell'accesso coronale.

Nell'ultimo decennio, per i casi di avanzamento oltre i 10 mm, alla tecnica classica si è andata sostituendo quella osteodistrattiva che, tramite un più graduale stretching dei tessuti molli, consente un maggiore avanzamento del blocco osteotomizzato migliorando, con un avanzamento progressivo, anche l'adattamento dei tessuti molli alla nuova posizione ([Figg. 93.2](#) e [93.3](#)).





**Fig. 93.2.** Sindrome di Crouzon: da notare la retrusione del terzo medio della faccia e la proptosi.



**Fig. 93.3.** Risultato morfologico dopo avanzamento del terzo medio della faccia con osteotomia di Le Fort III e osteodistrazione.

L'osteotomia di Le Fort III non ha un timing predefinito, ma viene piuttosto eseguita quando sia necessario correggere i problemi che la malformazione comporta, come la presenza di un exorbitismo talmente grave da provocare lussazioni del bulbo oculare, frequenti congiuntiviti e riduzione o perdita della vista.

Altra indicazione importante è la presenza di un disturbo respiratorio acuto con cianosi, perdita di coscienza e rischio di danno cerebrale da ipo-ossigenazione, oppure di un disturbo respiratorio cronico legato alla particolare morfologia delle alte vie aeree.

In questo caso i problemi sono rappresentati dalle apnee notturne, con un quadro più o meno evidente di OSAS (sindrome definita dall'assenza di flusso aereo per almeno 10 secondi pur in presenza di movimenti toracoaddominali). Questa situazione si manifesta clinicamente con russamento, desaturazione e sonnolenza

diurna e, perdurando a medio/lungo termine, determina ipertensione polmonare e cuore polmonare cronico.

Ultima indicazione, ma non per questo meno importante, è la deformità della faccia, che rappresenta un'indicazione al trattamento in quanto la dismorfia, che di solito viene percepita dal bambino verso i 6-7 anni (al passaggio dall'asilo alle scuole elementari), influisce negativamente sullo sviluppo psicologico del piccolo paziente.

### ***Chirurgia ortognatica***

I pazienti affetti da craniofaciosinostosi presentano uno schema di crescita che, molto spesso, nonostante le osteotomie di Le Fort III eseguite per correggere la retrusione del terzo medio della faccia, tende a ripetere a fine crescita l'aspetto della deformità, caratterizzata da un'evidente malformazione dentoscheletrica intesa come deviazione dalla norma delle proporzioni facciali e dei normali rapporti dentofacciali.

La malocclusione di terza classe, molto spesso associata a morso aperto e a contrazione trasversale del mascellare, è la malformazione di più frequente riscontro in questi pazienti.

La terapia chirurgica può essere attuata tra i 15 e i 18 anni, con un certo anticipo rispetto al normale in quanto la crescita facciale si esaurisce precocemente a causa del processo sinotico che caratterizza la sindrome, e si avvale ancora di un'osteotomia di Le Fort III o di un'osteotomia di Le Fort I (vedi oltre) con o senza mentoplastica. La necessità di un'osteotomia mandibolare è di solito rara, in quanto la crescita mandibolare nelle craniofaciosinostosi è per lo più normale.

La programmazione dell'intervento chirurgico, come nella chirurgia delle dismorfie della faccia, va attuata, per quanto possibile, con un'analisi morfologica della faccia, con analisi dei modelli e con i dati indicativi di un esame cefalometrico.

### ***Osteotomia di Le Fort I***

L'osteotomia di Le Fort I è l'intervento principe nella terapia della retrusione mascellare, con o senza morso aperto, caratteristica delle craniofaciosinostosi anche dopo trattamento con osteotomia di Le Fort III.

L'intervento consente in questi casi di avanzare il mascellare fino a ottenere normali rapporti intermascellari con la mandibola, che di solito è normale, consentendo altresì di chiudere il morso.

L'intervento viene eseguito in anestesia generale con intubazione naso-tracheale. L'incisione endorale viene eseguita nella porzione più alta del solco alveolobuccale e si estende dalla linea mediana fino alla regione molare bilateralmente, interessando tutti i piani fino a raggiungere l'osso mascellare.

L'osteotomia del mascellare viene eseguita bilateralmente, con sega oscillante o fresa, dall'apertura piriforme alla fessura pterigomascellare.

Si eseguono poi la *down fracture* e la mobilizzazione del mascellare, che a questo punto può essere messo nella corretta posizione antero-posteriore nell'occlusione predeterminata. L'intervento termina con la fissazione dell'osteotomia con viti e placche e con la sutura dell'accesso chirurgico.

### ***Chirurgia plastica estetica***

Infine, come ultima fase del trattamento chirurgico, in base ai reliquati dei precedenti interventi e in base alla gravità del quadro malformativo residuo, nonché alle esigenze morfologiche e psicologiche del paziente, si potranno prendere in considerazione procedure di chirurgia plastica come la rinoplastica, la

cantoplastica (riposizionamento del canto mediale e laterale) e il *lipofilling* al fine di ottenere il migliore risultato in termini di funzionalità e armonia della faccia.

## Ipertelorismo orbitario

L'ipertelorismo orbitario è un'alterazione morfostrutturale della regione mediana craniofacciale secondaria a patologie malformative, traumatiche o eteroplasiche.

Dal greco *iper* (eccessivo) e *teloros* (distanza) e dal latino *orbis* (cavità circolare nella quale è situato l'occhio) è stata coniata la dizione *ipertelorismo orbitario* per indicare patologie con incremento della distanza tra le orbite. In letteratura la prima descrizione di condizioni cliniche con incremento della distanza tra le orbite risale al 1924 a opera di Grieg.

Il termine *iperteleorbitismo* è stato introdotto in letteratura negli anni Settanta per indicare gli stessi quadri clinici, senza che l'etimologia faccia riferimento al quadro clinico.

La distanza interorbitaria può aumentare in seguito alla lateralizzazione di una sola orbita o di entrambe, in modo simmetrico o asimmetrico.

## Epidemiologia

Un'ampia revisione della letteratura mostra come nessun autore abbia potuto valutare la reale incidenza dell'ipertelorismo orbitario, a causa delle modalità di manifestazione di questa deformità.

L'ipertelorismo orbitario non è l'espressione di un unico genotipo, ma una deformità che si può associare a un elevato numero di quadri sindromici, di molti dei quali non è nota l'incidenza per l'estrema rarità.

La notevole variabilità della gravità e delle alterazioni morfostrutturali locali con cui l'ipertelorismo orbitario si può presentare e l'altrettanto elevato numero di malformazioni del resto del corpo alle quali può associarsi hanno spesso determinato un inadeguato inquadramento diagnostico-epidemiologico.

## Diagnostica clinica e strumentale

L'ipertelorismo orbitario corrisponde a una deformità scheletrica in cui *la distanza tra le due cavità orbitali è aumentata*. Questa caratteristica è da considerarsi solamente una manifestazione clinica di molte e complesse deformità che colpiscono i tessuti ossei e molli della regione mediana craniofacciale.

Un'accurata valutazione clinica, sistemica e locale, e adeguate indagini strumentali sono presupposti indispensabili per definire le caratteristiche anatomiche e funzionali peculiari di ognuno di questi

quadri clinici ed eseguire una corretta pianificazione del trattamento. La diagnosi strumentale per l'ipertelorismo orbitario si avvale dell'utilizzo di radiografie, della TC e della RM. Le radiografie del cranio in proiezione postero-anteriore consentono di visualizzare l'osso lacrimale e il punto dacryon normalmente impiegato per misurare la distanza interdacryon o distanza interorbitaria, mentre la proiezione latero-laterale è utile per valutare l'eventuale concomitante retrusione del terzo medio della faccia. La TC del cranio e del massiccio facciale fornisce immagini bi- o tridimensionali che permettono ricostruzioni in scala reale e quindi la valutazione delle forme e dei rapporti delle parti scheletriche, mentre la RM consente una maggiore definizione delle lesioni a carico dei tessuti molli, in particolare delle strutture intraorbitarie (schisi e/o ipotrofie del bulbo oculare, del nervo ottico e della muscolatura estrinseca) e del parenchima cerebrale (malformazioni cerebrali associate, studio dell'encefalocele).

## **Terapia**

Quando gli esami sono completati e si hanno a disposizione tutti i dati, il team che ha partecipato alla fase diagnostica può riunirsi per pianificare la terapia. Le finalità del lavoro mirano a stabilire il tipo di intervento chirurgico e l'età in cui eseguirlo.

La strategia chirurgica varierà di volta in volta a seconda della gravità della malformazione e sarà rivolta a risolvere i problemi cranici (per es. encefalocele), quando presenti, e quelli morfologico-estetici della faccia con interventi osteotomici eseguiti per via intra-/extracranica.

La strategia del trattamento, compresa la completa descrizione della tecnica, delle complicanze e dei risultati, deve essere illustrata ai familiari nei minimi dettagli al fine di evitare aspettative non raggiungibili o eccessivamente ambiziose.

## **Lettere suggerite**

Apert E. De l'acrocephalosyndactylie. Bull Soc Med Paris 1906;23:1310-30.

Barden RC, Ford ME, Wilhelm WM et al. Emotional and behavioral reactions to facially deformed patients before and after craniofacial surgery. Plast Reconstr Surg 1988 Sep;82(3):409-18.

Cohen MM Jr, Kreiborg S, Lammer EJ et al. Birth prevalence study of the apert syndrome. Am J Med Genet 1992;42:655-9.

Crouzon O. Dysostose craniofaciale héréditaire. Bulletin de la Société de Médecine d'Hôpital 1912;33:545-55.

Kreiborg S. Crouzon syndrome: a clinical and roentgencephalometric study. Scand J Plast Reconstr Surg 1981;18:1-198.

Lowe LH, Booth TN, Joglar JM, Rollins NK. Midface anomalies in children. Radiographics 2000 Jul-Aug;20(4):907-22. Radiographics 2000 Sep-Oct;20(5):1494.

Meazzini MC, Mazzoleni F, Caronni E, Bozzetti A. Le Fort III advancement osteotomy in the growing child affected by Crouzon's and Apert's syndromes: presurgical and postsurgical growth. J Craniofac Surg 2005 May;16(3):369-77.

- Pfeiffer RA. Dominant hereditary acrocephalosyndactylia. Z Kinderheilkd. German. PubMed PMID 1964 Sep;16(90):301-20.
- Renier D, Sainte-Rose C, Marchac D, Hirsch JF. Intracranial pressure in craniostenosis. J Neurosurg 1982 Sep;57(3):370-7.
- Tessier P. The definitive plastic surgical treatment of the severe facial deformities of craniofacial dysostosis. Crouzon's and Apert's diseases. Plast Reconstr Surg 1971 Nov;48(5):419-42.
- Tuite GF, Chong WK, Evanson J et al. The effectiveness of papilledema as an indicator of raised intracranial pressure in children with craniosynostosis. Neurosurgery 1996 Feb;38(2):272-8.
- Upton J. Apert syndrome. Classification and pathologic anatomy of limb anomalies. Clin Plast Surg 1991 Apr;18:321-55.

## SEZIONE VII

# Chirurgia ortopedica

a cura di Paolo Cabitza

Capitolo 94 Tessuti

Capitolo 95 Mal di schiena (lombalgia riflessa, organica, funzionale)

Capitolo 96 Patologie dell'età evolutiva

Capitolo 97 Artrosi

Capitolo 98 Lesioni della cuffia dei rotatori

Capitolo 99 Lesioni meniscali del ginocchio

Capitolo 100 Patologie del piede

Capitolo 101 Patologie della mano

Capitolo 102 Tumori ossei

Capitolo 103 Infezioni ossee

Capitolo 104 Fratture

# Tessuti

G.M. Peretti, M. Agnoletto, A. Montaruli, E. Roveda, A. Di Giancamillo, A. Pozzi, R. Ballis, M. Melato, D. Deponti

### Tessuto osseo

L'osso è un tessuto connettivo caratterizzato da una notevole robustezza e resistenza meccanica. È composto in larga parte da un'abbondante matrice extracellulare costituita da una componente fibrillare, rappresentata principalmente da fibre di collagene, e da una parte amorfa di origine glicoproteica in cui queste fibre sono disperse. La componente fibrillare (prevalentemente collagene di tipo I) costituisce la maggior parte (95%) di questa matrice. Pur essendo una tipica struttura connettivale, la matrice extracellulare del tessuto osseo si differenzia dalle altre in virtù del suo elevato livello di mineralizzazione che la rende molto resistente.

La componente minerale costituisce circa il 65% del peso secco del tessuto osseo ed è composta principalmente da calcio, combinato con ossigeno, fosforo e idrogeno a formare una molecola cristallina definita idrossiapatite. È importante notare come le diverse componenti della matrice, quella organica e quella minerale, conferiscano proprietà diverse e interdipendenti al tessuto: la frazione calcificata è responsabile della durezza dell'osso, mentre quella fibrillare è responsabile della flessibilità e, dunque, della resistenza del tessuto alla trazione.

Il tessuto osseo forma le ossa, le quali, nei vertebrati, concorrono a costituirne lo scheletro, svolgendo funzioni di sostegno del corpo, di movimento (grazie ai muscoli) e di protezione degli organi vitali (come, per esempio, nel caso della cassa toracica). Il tessuto osseo,



inoltre, costituisce una vasta riserva di calcio da cui l'organismo può attingere in caso di bisogno per mezzo di una fine regolazione ormonale (PTH, calcitonina, vitamina D ecc.), meccanismo che prende il nome di *omeostasi minerale*.

In base alla loro morfologia, le ossa possono essere distinte in quattro tipi: ossa lunghe, ossa corte, ossa irregolari e ossa piatte.

■ **Ossa lunghe:** sono composte da un corpo detto diafisi e da due estremità, le epifisi (Fig. 94.1). All'interno delle diafisi si trova una cavità, detta canale diafisario. Le pareti della diafisi sono costituite da tessuto osseo compatto, mentre le epifisi sono costituite da tessuto osseo spugnoso, reso particolarmente resistente da trabecole ossee disposte secondo un particolare orientamento, in risposta alle forze meccaniche a cui l'osso viene continuamente sottoposto. All'interno delle ossa si trova il midollo osseo rosso, responsabile dell'emopoiesi. Nell'adulto solo il midollo del tessuto spugnoso mantiene tali caratteristiche, mentre quello della cavità diafisaria assume un colore giallo perché è sostituito da tessuto lipidico ed è pertanto definito midollo giallo.

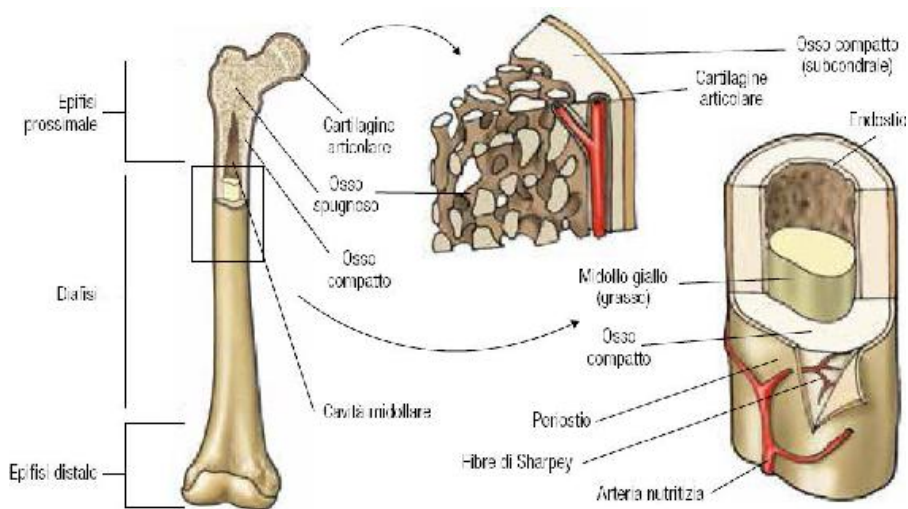


**Fig. 94.1.** Organizzazione generale del tessuto osseo.

■ **Ossa corte:** hanno forma pressoché cuboide e sono costituite da tessuto osseo spugnoso circondato da uno strato sottile di tessuto osseo compatto.

■ **Ossa irregolari:** costituiscono raggruppamenti di ossa (vertebre, ossa facciali) con forme e dimensioni variabili.

■ **Ossa piatte:** sono costituite da uno strato di tessuto spugnoso frapposto tra due lamine di tessuto compatto. Il tessuto spugnoso può presentare delle lacune di maggiori dimensioni contenenti residui di tessuto emopoietico.

L'osso è totalmente rivestito dal periostio, una membrana di connettivo denso elastico che si ancora all'osso grazie alle robuste fibre di Sharpey. Unica eccezione sono le superfici articolari epifisarie che, invece, sono rivestite da un'incrostazione di cartilagine ialina, sotto la quale si trova osso compatto detto subcondrale o sottocondrale.

Esistono tipi diversi di tessuto osseo: *lamellare*, che comprende il tessuto compatto e il tessuto spugnoso, e *non lamellare*, che a sua volta può presentarsi a fibre intrecciate o a fibre parallele. Per quanto concerne questi ultimi tipi, mentre il tessuto osseo non lamellare a fibre parallele è, nell'uomo, raro e presente solo in poche sedi, quello a fibre intrecciate è molto più importante ed è presente nelle prime fasi di ossificazione nel corso dello sviluppo embrionale, nonché nelle fasi iniziali del processo di riparazione delle fratture.

L'unità morfologica caratteristica del tessuto osseo lamellare compatto o corticale è l'osteone (Fig. 94.2), una struttura con forma cilindrica di diametro pari a circa 0,2 mm e lunghezza che può anche superare il millimetro, formata da tante lamelle concentriche. Fra le singole lamelle dell'osteone sono presenti lacune ossee, piccole cavità contenenti le cellule tipiche del tessuto osseo: gli *osteociti*. Dalle lacune si dipartono i canalicoli in cui si trovano i prolungamenti degli osteociti stessi. All'interno dell'osteone è presente un canale (centrale o di Havers) dal quale si dipartono, perpendicolarmente o con angoli diversi, altri tipi di canali (perforanti o di Volkmann), che si anastomizzano a loro volta con i canali di Havers limitrofi. Nel canale centrale decorrono uno o più vasi sanguigni responsabili della vascolarizzazione del tessuto, oltre a strutture nervose e linfatiche.

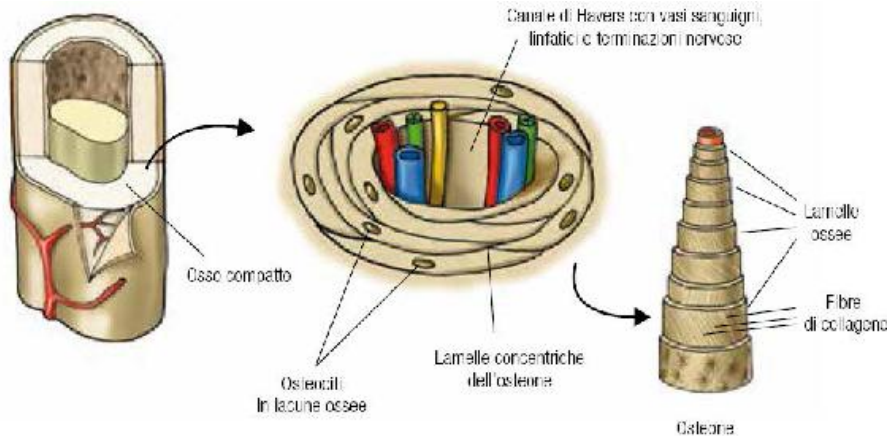


**Fig. 94.2.** Tessuto osseo lamellare compatto.

Ciascuna lamella è caratterizzata da fibre di collagene parallele fra loro, orientate a formare angoli diversi con le fibre di collagene delle lamelle limitrofe. Nell'osteone la lamella più giovane è quella situata più in profondità, ovvero più vicina al canale di Havers.

Il tessuto osseo spugnoso è caratterizzato dalle trabecole ossee e per questo prende anche il nome di osso trabecolare (Fig. 94.3). Il principale orientamento delle trabecole è rappresentato dai "traiettori", che rappresentano la risposta del tessuto osseo alle sollecitazioni meccaniche alle quali viene sottoposto. Questa caratteristica funzione dell'osso di modificare continuamente la propria organizzazione strutturale in base alle sollecitazioni meccaniche prende il nome di *omeostasi scheletrica*. Una trabecola è formata dalle lamelle, dagli osteociti e da uno strato di endostio che ricopre ogni singola trabecola. Così come la parte interna delle ossa lunghe, detta midollare, è ricoperta dall'endostio, così lo è anche ogni singola trabecola dell'osso spugnoso. Negli spazi presenti tra le diverse trabecole è presente, invece, il midollo rosso.

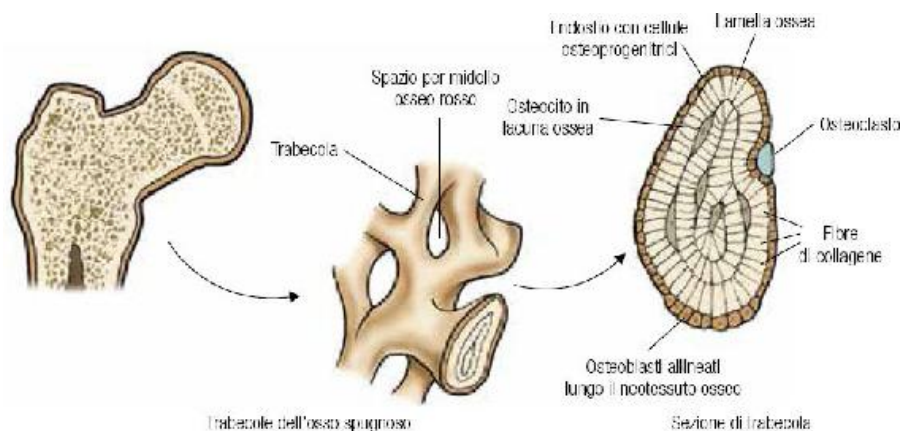


**Fig. 94.3.** Tessuto osseo lamellare spugnoso o trabecolare.

## Cellule del tessuto osseo

Le cellule del tessuto osseo sono: cellule osteoprogenitrici o preosteoblasti, osteoblasti, osteociti, preosteoclasti e osteoclasti. Preosteoclasti e preosteoblasti sono i precursori di osteoclasti e osteoblasti.

Gli osteoblasti, le cellule deputate alla deposizione di matrice extracellulare, producono una grande quantità di matrice fino a essere inglobati all'interno della stessa. Conseguentemente cambiano forma e architettura, e si trasformano in osteociti che permangono all'interno delle lacune ossee.

L'osteoclasto deriva invece dalle cellule emopoietiche, i preosteoclasti; è multinucleato, si forma per fusione di più cellule e presenta una zona chiamata "orletto striato" a livello del quale si concentra la sua attività catabolica, ovvero il riassorbimento del tessuto osseo.

## Rimaneggiamento osseo

Con il termine "rimaneggiamento" si intendono i processi di trasformazione del tessuto osseo, il modellamento e il rimodellamento. Per modellamento intendiamo tutte quelle trasformazioni che accompagnano la crescita delle ossa, come l'aumento del diametro delle diafisi e del canale diafisario, della lunghezza delle ossa lunghe, dello spessore e del grado di curvatura delle ossa craniche ecc. Il rimodellamento è invece quel processo biologico che permette al tessuto osseo di rinnovarsi continuamente. Non è accompagnato, se non in piccolissima misura, da cambiamenti della forma dell'osso, ma rappresenta una modificazione della composizione del tessuto. Il

rimodellamento avviene dove il tessuto osseo risulta danneggiato, fratturato o invecchiato e questo tessuto alterato viene sostituito con un neo-tessuto.

Il modellamento si verifica fino alla pubertà, mentre il rimodellamento, presente anche nell'embrione, dura tutta la vita.

A livello istologico-morfologico, nel modellamento il lavoro degli osteoblasti e degli osteoclasti è disaccoppiato, mentre nel rimodellamento è accoppiato perché per rinnovare il tessuto è necessario che l'osteoclasto assorba il tessuto che immediatamente l'osteoblasto nuovamente deporrà.

## Tessuto cartilagineo

La *cartilagine articolare* è un tessuto di aspetto bianco opalescente che riveste la superficie articolare delle diartrosi. A livello istologico è costituita da quattro zone (**Fig. 94.4**): *zona tangenziale superficiale*, *zona intermedia*, *zona profonda*, *zona di cartilagine calcificata*. Al confine tra lo strato profondo e quello della cartilagine calcificata è presente una sottile linea ondulata di demarcazione, spesso facilmente evidenziabile nei diversi preparati istologici, che prende il nome di *tidemark*.

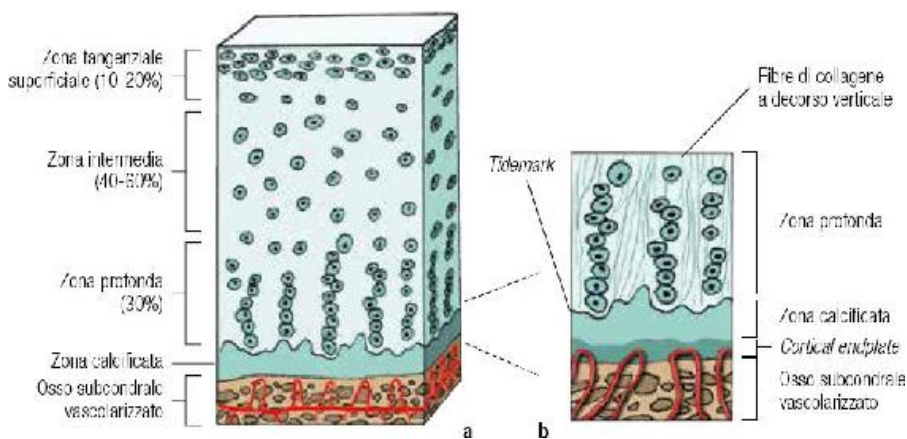


**Fig. 94.4.** Cartilagine articolare. (a) Rappresentazione schematica dell'aspetto istologico della cartilagine articolare; (b) dettaglio dell'organizzazione strutturale del passaggio osteocondrale.

Nella matrice extracellulare della cartilagine articolare sono contenuti principalmente collagene, proteoglicani, cellule e acqua.

Nella zona tangenziale superficiale le fibre di collagene hanno un orientamento parallelo rispetto alla superficie articolare (**Fig. 94.5**); è presente, inoltre, una scarsa componente cellulare e un alto contenuto di acqua.

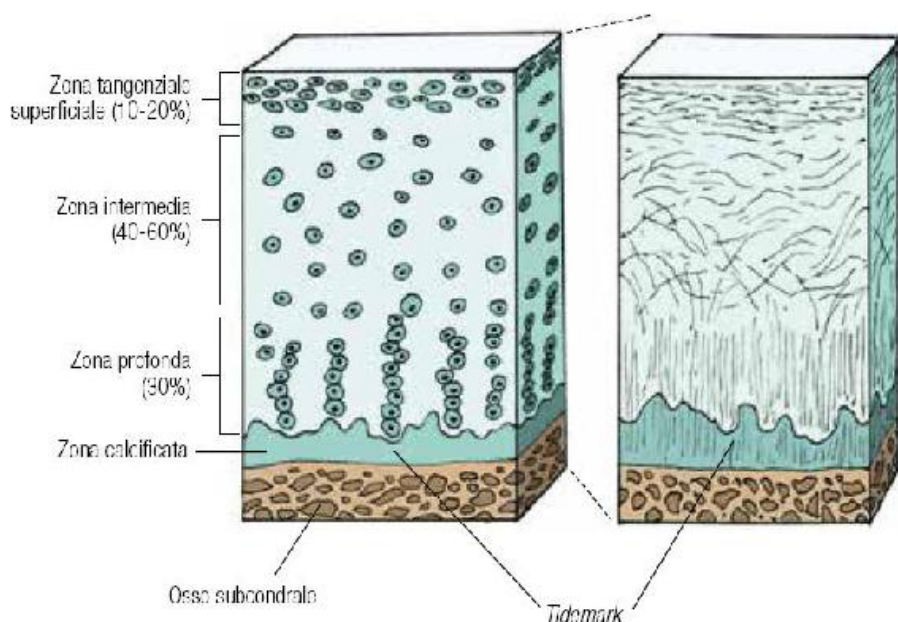


**Fig. 94.5.** Rappresentazione schematica dell'organizzazione delle fibre di collagene della cartilagine articolare.

La zona intermedia contiene fibre di collagene distribuite a formare un intreccio apparentemente amorfo; i condrociti assumono una forma sferoidale e secernono una maggiore quantità di matrice extracellulare.

Nella zona profonda le fibre di collagene sono orientate perpendicolarmente alla superficie articolare, è presente un minore contenuto di acqua e l'attività metabolica delle cellule è maggiore. Queste cellule risultano impilate in gruppi di 4-8 a formare delle colonne perpendicolari alla superficie articolare. Profondamente alla cartilagine calcificata è presente l'osso subcondrale.

La zona calcifica, il cui spessore non supera di solito il millimetro, rappresenta una struttura di transizione tra la cartilagine e l'osso subcondrale. In questa regione, definita appunto osso condroide, i condrociti, scarsi e di maggiori dimensioni, vengono definiti ipertrofici e sono circondati da una matrice extracellulare similossea.

## Biomeccanica della cartilagine articolare

La cartilagine articolare ha la funzione di sopportare carichi applicati staticamente, ciclicamente e ripetitivamente; di conseguenza, le macromolecole che la compongono, ossia principalmente collagene e proteoglicani, devono essere organizzate in una matrice solida in



grado di resistere a tali carichi.

La matrice in questione è costituita dall'80% di acqua, mentre il restante 20% è rappresentato dalla componente solida. Pertanto, la cartilagine articolare rappresenta un modello di materiale bifasico, costituito da una fase solida e da una fase liquida, e le sue peculiari proprietà biomeccaniche dipendono da queste caratteristiche.

La fase solida è costituita da proteoglicani e collagene. I proteoglicani, caricati negativamente, attraggono ioni positivi che risultano fondamentali nell'attrarre osmoticamente l'acqua, che viene poi trattenuta all'interno della matrice extracellulare grazie alla bassissima permeabilità di quest'ultima. La pressione idrostatica che si sviluppa in presenza di forze di tipo compressivo permette il trasferimento del carico dallo strato superficiale a quello profondo in maniera omogenea e salvaguardando la componente solida della matrice stessa, che risulterà quindi solo minimamente coinvolta nella risposta biomeccanica (Fig. 94.6a).

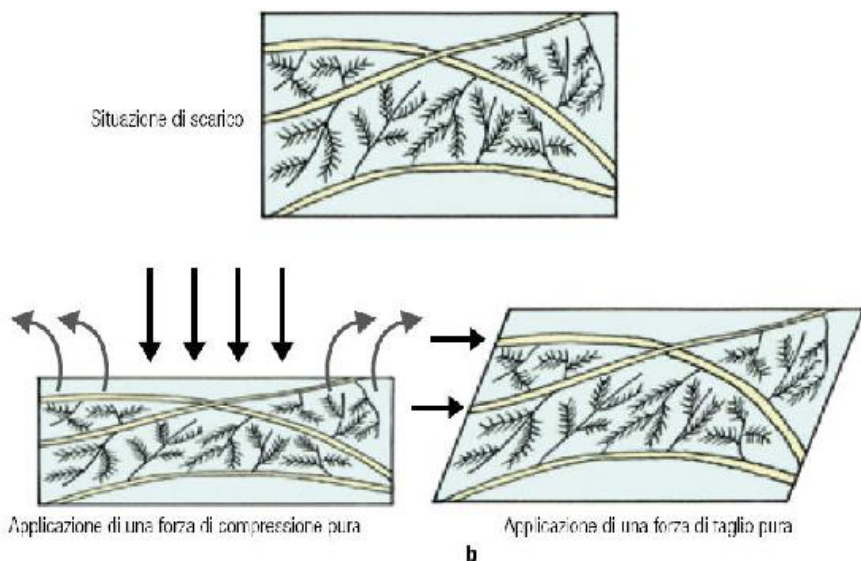


**Fig. 94.6.** Rappresentazione schematica del comportamento della cartilagine articolare in risposta a diversi stimoli biomeccanici: (a) in presenza di forze di compressione il carico viene sostenuto dall'acqua presente nella matrice; (b) in presenza di forze di taglio lo stress viene assorbito invece dalle fibre collageniche presenti nella zona intermedia della matrice extracellulare, senza che si verifichi fuoriuscita di liquido.

Le fibre di collagene risultano invece fondamentali nella risposta alle forze di taglio (Fig. 94.6b) grazie alla loro resistenza alla tensione e alla torsione. Sono soprattutto le fibre della zona intermedia, con un orientamento apparentemente casuale, che permettono alla cartilagine

un certo grado di deformazione senza alcuna fuoriuscita di liquidi. Di conseguenza, quando la cartilagine articolare è sottoposta a forze di taglio, la componente solida sarà direttamente coinvolta nella risposta biomeccanica andando incontro a usura. La cartilagine articolare si difenderà da questo fenomeno riducendo ai valori minimi le resistenze di superficie, grazie all'efficacissima lubrificazione tissutale.

## Tessuto tendineo

Il tendine è un tessuto connettivo denso, la cui funzione principale è quella di connettere il muscolo all'osso e di trasmettere a esso le forze generate dall'apparato contrattile, consentendo il movimento dei segmenti scheletrici. I tendini sono dotati di notevole resistenza alle forze di trazione, deformandosi limitatamente quando sollecitati a carichi elevati. Il tendine è flessibile e possiede un certo grado di estensibilità. Infatti da un lato si può flettere nettamente a livello di alcune articolazioni e dall'altro è in grado di assorbire gli stress meccanici e, conseguentemente, può limitare il potenziale danno muscolare. L'energia elastica accumulata durante la fase di stiramento del tendine, può essere parzialmente recuperata e utilizzata come riserva elastica per facilitare l'inizio del ciclo di accorciamento muscolare.

I tendini sono delle strutture di colore biancastro, madreperlaceo, che hanno forma, dimensioni e lunghezza variabili. I tendini lunghi e sottili, tipici dei muscoli flessori o estensori del polso e delle dita, consentono una fine e precisa modulazione del movimento, mentre quelli corti e robusti permettono la trasmissione di potenza e forza, caratteristiche dei tendini dei muscoli flessori o estensori della gamba. Per quanto riguarda la forma, i fasci connettivali possono essere disposti in modo tale da costituire non solo dei cordoni o nastri, ma anche delle lamine con una superficie più ampia, denominate aponeurosi.

Il tendine è composto da molteplici fasci di fibre collagene (Fig. 94.7). L'**endotenonio** è un delicato tessuto connettivo lasso contenente sottili fibrille collagene e fibre elastiche, che riveste il tendine e dalla cui superficie profonda originano sepimenti via via più sottili e lassi che circondano i vari ordini di fasci e consentono la distribuzione delle strutture vascolari, nervose e linfatiche. Ciascun tendine è avvolto da un involucro, detto **epitenonio**, la cui superficie interna è adiacente all'endotenonio. Nei tendini che non si flettono a livello di un'articolazione e che sono solitamente sollecitati lungo una direzione (per es. il tendine di Achille), un tessuto areolare lasso, il **paratenonio**, circonda l'epitenonio; la funzione del paratenonio è



quella di facilitare il libero scorrimento del tendine rispetto alle strutture anatomiche circostanti. Nei tendini che si piegano considerevolmente (per es. i tendini dei muscoli flessori del polso e della mano), il paratenonio può essere sostituito da una guaina sinoviale o membrana tenosinoviale, che riduce gli attriti tra tendini e ossa. Tra la parete esterna del tendine e quella interna della guaina, vi è liquido sinoviale che controlla lo scorrimento del tendine.

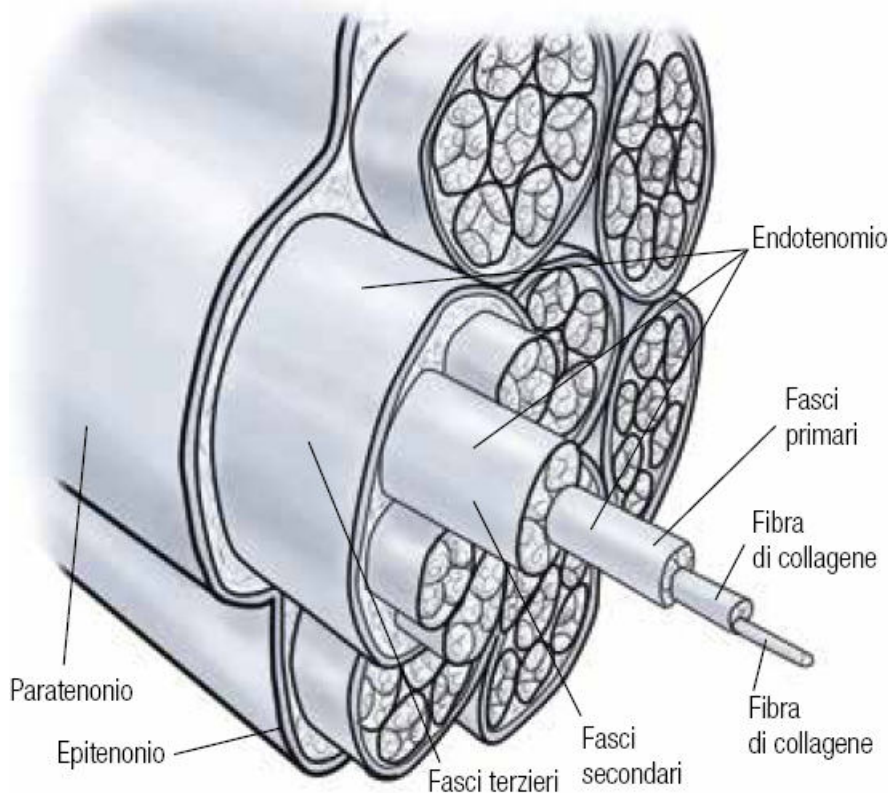


**Fig. 94.7.** Rappresentazione grafica della microstruttura di un tendine.

La giunzione osteotendinea, o entesi, è la regione dove il tendine si inserisce sull'osso e comprende quattro zone: tendine, fibrocartilagine, fibrocartilagine mineralizzata, osso. Le fibrille collagene più superficiali si inseriscono sul periostio, mentre quelle più profonde si inseriscono direttamente sull'osso. A livello della giunzione miotendinea, la superficie di contatto tra tendine e muscolo è ampia, grazie a dei ripiegamenti formati dalle fibrille collagene, riducendo così lo stress in questa regione durante la contrazione muscolare.

## Matrice extracellulare

La matrice extracellulare del tendine è costituita da acqua (60-65%), proteoglicani, glicosaminoglicani, collagene ed elastina (Tab. 94.1).

Tab. 94.1. Composizione del tendine.\*

### Composizione (%)

|               |        |
|---------------|--------|
| Acqua         | 60-65% |
| Collagene I   | 25-30% |
| Collagene III | 2%     |
| Collagene IV  | 1%     |
| Elastina      | 1%     |
| Proteoglicani | 1%     |
| Glicole       | 3%     |

\*(Da Peretti GM, Canata GL (Eds). Il tendine e il muscolo. Roma: CIC Edizioni Internazionali; 2014, per gentile concessione).

■ **Collagene:** sono stati identificati finora più di 20 tipi diversi di collagene; i tipi I, II e III formano fibrille, altri tipi formano fibrille interrotte e altri ancora formano strutture non fibrillari. Il collagene di tipo I è il più abbondante nel tendine, mentre i tipi III e IV sono meno rappresentati. Nel collagene di tipo I, il precursore molecolare è il procollagene, una tripla elica costituita da tre catene polipeptidiche sinistrorse unite da legami a idrogeno, che viene secreto dal tenocita e, una volta scisso, forma il tropocollagene. I principali residui aminoacidici che compongono le catene di tropocollagene sono glicina, prolina e idrossiprolina. Cinque molecole di tropocollagene formano una microfibrilla; dall'unione di diverse microfibrille origina una fibrilla (diametro 20-280 nm, lunghezza 0,3-2 mm). Le fibrille collagene si raggruppano a loro volta e formano le fibre, che si organizzano in fasci di dimensioni progressivamente maggiori (primari, secondari e terziari). L'insieme dei fasci terziari forma il tendine vero e proprio (Fig. 94.7).

■ **Elastina:** è solitamente presente nelle strutture che possono subire variazioni di lunghezza, senza che vi siano alterazioni strutturali permanenti. Per questo motivo è presente in quantità rilevanti nel legamento nucale o nell'aorta, mentre nei tendini costituisce meno dell'1% del peso secco.

Le fibre elastiche sono presenti maggiormente in prossimità della fibrocartilagine e della fibrocartilagine calcificata della giunzione osteotendinea. Hanno diametro variabile tra 0,3 e 2,0  $\mu\text{m}$  e la loro struttura è caratterizzata da una porzione centrale di elastina e una parte periferica di microfibrille, formate da proteine come la fibrillina, la fibulina e altre glicoproteine. La quantità di fibre elastiche

diminuisce con l'aumentare dell'età, quando si riducono le richieste funzionali del sistema muscolo-scheletrico. Le fibre elastiche sembrano giocare un ruolo fondamentale nel ripristinare la struttura ondulata del tendine in seguito allo stiramento subito durante la contrazione muscolare.

■ **Proteoglicani:** la sostanza fondamentale è caratterizzata dalla presenza di una complessa rete di proteoglicani, macromolecole dal core proteico unito a lunghe catene di polisaccaridi o glicosaminoglicani. Tra l'1% e il 20% del peso secco del tendine è costituito da proteoglicani, i quali svolgono importanti funzioni per l'omeostasi della matrice extracellulare. Quelli di grandi dimensioni, come l'aggregano, sono localizzati soprattutto nelle aree soggette a forze di attrito e compressione e sono responsabili del comportamento viscoelastico del tendine. Essi agiscono infatti da lubrificanti, facilitando lo scivolamento delle fibrille collagene e occupano lo spazio tra queste, prevenendone il collasso. I proteoglicani con peso molecolare minore, come la decorina o il biglicano, modulano invece l'organizzazione tridimensionale e la disposizione delle fibrille collagene.

## Cellule tendinee

---

Il **tenocita** è la cellula più diffusa nel tendine e ha aspetto fusiforme con orientamento lungo la direzione delle fibrille di collagene. In misura minore, sono presenti cellule endoteliali e cellule del sistema immunitario come macrofagi, mastociti e linfociti; sono state inoltre identificate cellule contrattili che sembrano essere implicate nel pretensionamento del tendine e nella modulazione del ciclo di contrazione del complesso muscolo-tendine. Il tenocita produce e secerne i componenti della matrice extracellulare: collagene, elastina e proteoglicani. La stretta interazione tra il suo citoscheletro e la matrice extracellulare, attraverso proteine come le integrine, consente la trasduzione del segnale in entrambe le direzioni, modulando l'orientamento delle fibrille collagene o la sintesi proteica e il differenziamento cellulare.

## Istologia

---

All'analisi istologica, il tessuto connettivo denso è costituito da fasci di fibre collagene disposti lungo l'asse maggiore del tendine, allineati strettamente in parallelo tra loro, con scarsa matrice extracellulare interposta. Il peculiare andamento delle fibre collagene a ondulazioni,

definite **crimp** tendinei, consente di resistere alle forze di trazione che si generano durante la contrazione muscolare e permette il ritorno elastico alla struttura basale del tendine quando la fase di stiramento è terminata. I tenociti hanno nuclei ellittici con l'asse maggiore nella direzione dei fasci di collagene, mentre il citoplasma è difficilmente riconoscibile utilizzando la comune preparazione con ematossilina-eosina, in quanto acquisisce la stessa colorazione delle fibre collagene (Figg. 94.8, 94.9).

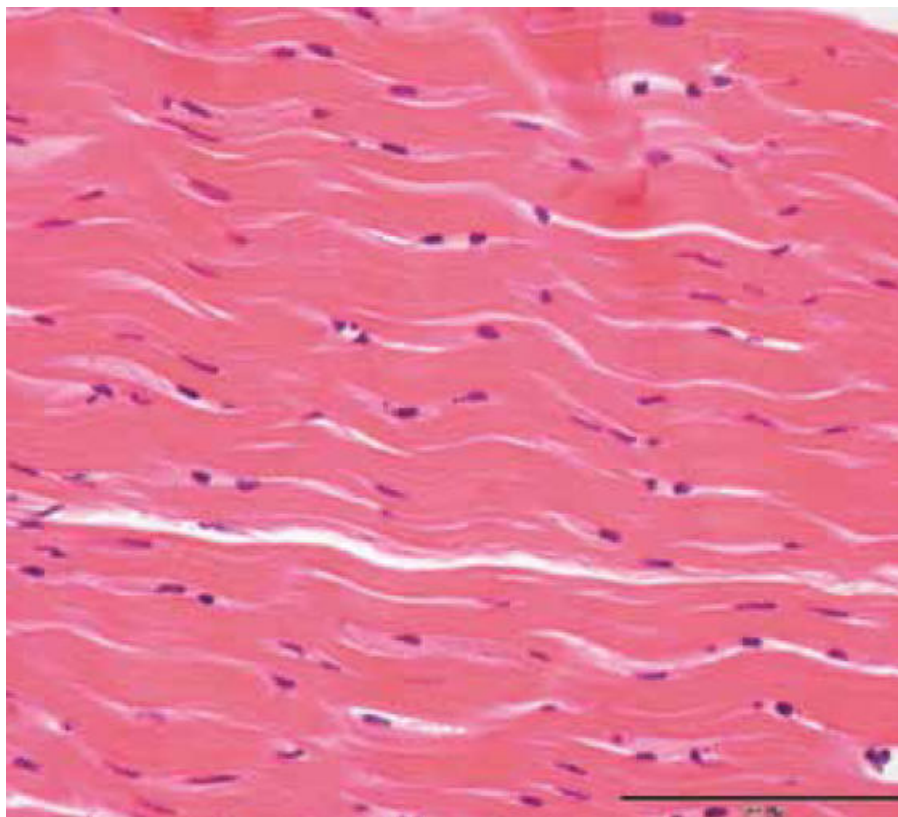


**Fig. 94.8.** Tendine di Achille, sezione longitudinale; ematossilina-eosina, scala bar 100  $\mu\text{m}$ . (Da: Peretti GM, Canata GL, *op. cit.*)

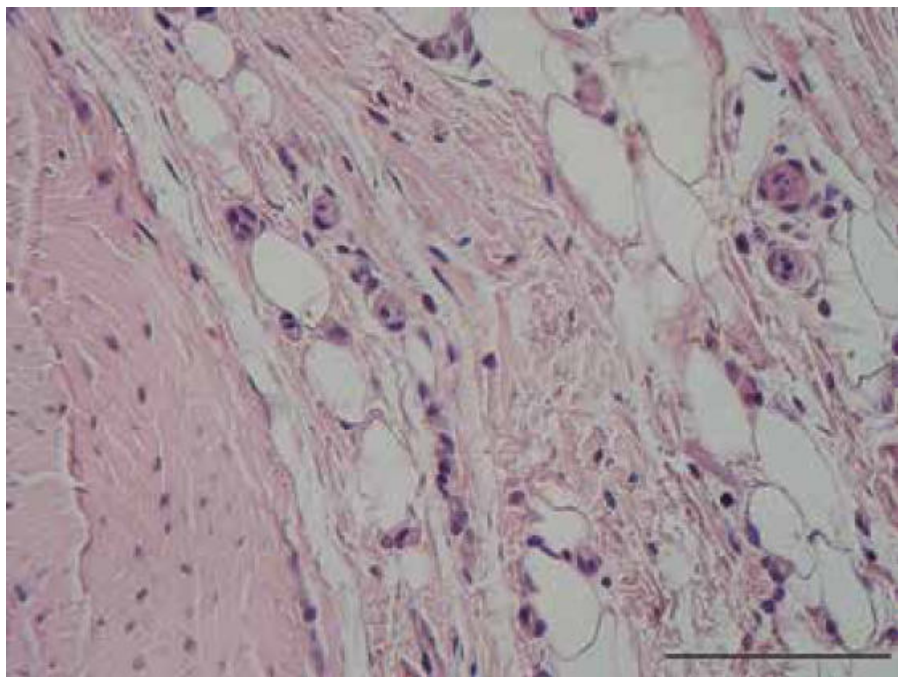


**Fig. 94.9.** Tendine di Achille, sezione assiale; ematossilina-eosina, scala bar 50  $\mu\text{m}$ . Rappresentata in figura la parte periferica del tendine, rivestito da epitenonio e paratenonio.

## Vascularizzazione e innervazione

Il tendine è scarsamente vascularizzato; infatti il flusso sanguigno è circa 0,5-1,5 mL/min per 100 g di tessuto, distribuito prevalentemente in superficie, ed è garantito da vasi del paratenonio e da vasi che provengono dal perimysio, dal periostio e da altri tessuti circostanti. Nei tendini avvolti dalla guaina sinoviale, l'ossigeno e le sostanze nutritive sono veicolate per diffusione dal liquido sinoviale.

L'innervazione del tendine è scarsa ed è solo sensitiva. Le terminazioni nervose libere trasmettono la sensibilità dolorifica, mentre i meccanocettori (organi tendinei del Golgi, corpuscoli di Pacini, del Golgi-Mazzoni, di Ruffini), che si trovano soprattutto in prossimità della giunzione miotendinea, mediano la sensibilità propriocettiva e i riflessi miotatici.

## Tessuto muscolare

Il tessuto muscolare, il più abbondante del corpo umano, è un particolare tessuto in grado di produrre movimento, trasformando

l'energia chimica contenuta nell'ATP in energia meccanica. La contrazione muscolare permette non solo di muovere le diverse parti del corpo, ma anche di mobilitare i contenuti del corpo, consentendo attività quali la circolazione del sangue, la respirazione e la digestione.

Nel corpo umano se ne conoscono tre varietà:

- il *tessuto muscolare liscio*, definito anche *involontario* o *non striato*, costituisce le tonache muscolari degli organi cavi e dei vasi sanguigni o partecipa a formare lo stroma di alcuni visceri. La contrazione delle cellule muscolari lisce non è sotto il controllo della volontà ed è più lenta e meno energica rispetto alla contrazione della muscolatura striata;
- il *tessuto muscolare cardiaco*, o *miocardio*, è il tessuto che forma la parete del cuore; anche questo tipo di tessuto è involontario, pur presentando caratteristiche morfologiche simili al tessuto muscolare scheletrico;
- il *tessuto muscolare scheletrico* è invece definito *striato* o *volontario*, perché si contrae sotto il controllo della volontà.

## Il tessuto muscolare scheletrico

---

Le cellule che caratterizzano il tessuto muscolare scheletrico sono definite comunemente **fibre muscolari** per la tipica forma cilindrica e si dispongono parallelamente tra loro, avvolte da una sottile membrana connettivale, ricca di fibre nervose e di vasi sanguigni. Vasi e fibre nervose presentano decorso ondulato, adeguandosi alle continue variazioni in lunghezza del tessuto muscolare.

Nell'organizzazione del muscolo, gli elementi costitutivi sono rappresentati dai fascicoli, a loro volta formati da un certo numero di fibre muscolari (Fig. 94.10). Le diverse componenti del muscolo sono organizzate da involucri connettivali, che avvolgono il muscolo *in toto* o ne separano le singole parti: i gruppi di fascicoli che formano il muscolo sono rivestiti dall'*epimisio*, mentre il *perimisio* si porta a rivestire un singolo fascio di fibre all'interno del muscolo e l'*endomisio* ciascuna fibra muscolare.



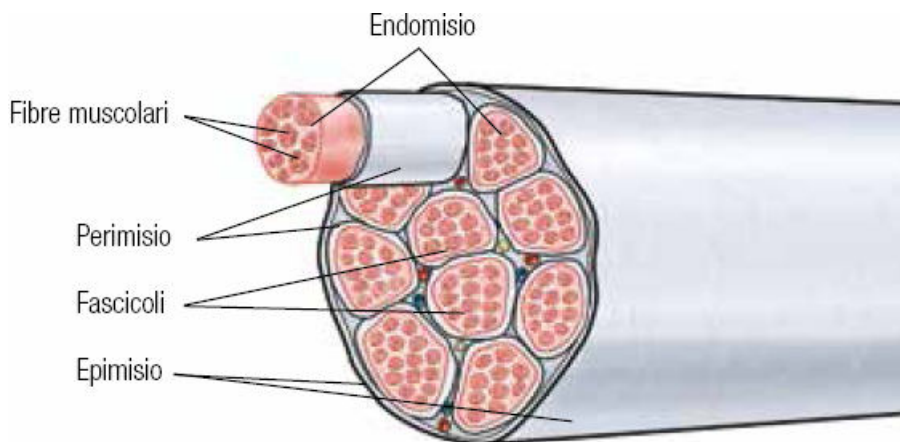


**Fig. 94.10.** Organizzazione del muscolo scheletrico e involucri connettivali. Da notare i fascicoli muscolari, all'interno dei quali si possono osservare le singole fibre muscolari contenenti miofibrille. Gli involucri connettivali sono rappresentati dall'epimisio, che è l'avvolgimento più esterno, dal perimisio, che circonda un singolo fascicolo, e dall'endomisio, che si porta intorno a ciascuna fibra muscolare. (Modificata da: Peretti GM, Canata GL, *op. cit.*)

Durante lo sviluppo embrionale e fetale la cellula muscolare si forma per la fusione di cellule progenitrici mesodermiche mononucleate, i mioblasti; ne risulta una cellula definibile come un sincizio polinucleato, ovvero una massa citoplasmatica dotata di numerosi nuclei (Fig. 94.11). Durante la vita fetale, da alcuni mioblasti origina un pool di cellule quiescenti, le *cellule satelliti*, identificate alla periferia delle fibre muscolari, che sono cellule progenitrici miogeniche, coinvolte nella crescita e nella rigenerazione muscolare, essendo in grado di dare origine ai mioblasti.

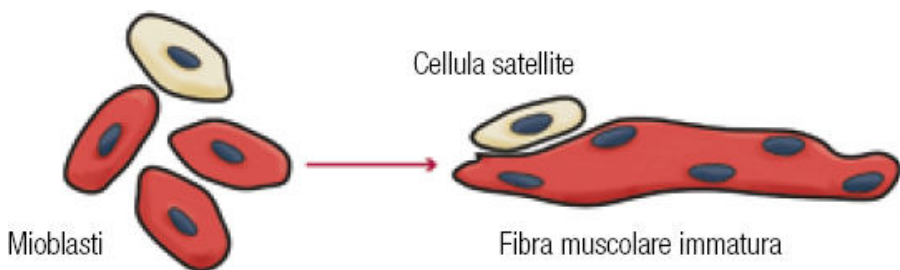


**Fig. 94.11.** Formazione della fibra muscolare a partire da elementi mononucleati, i mioblasti. Alcuni mioblasti (in giallo) vanno a costituire le cellule satelliti, elementi quiescenti che si localizzano alla periferia delle fibre muscolari. (Modificata da: Peretti GM, Canata GL, *op. cit.*)

La cellula muscolare è quindi una cellula allungata piuttosto grande,

della lunghezza di 40-200  $\mu\text{m}$  e dello spessore di 4-20  $\mu\text{m}$  il cui citoplasma, definito con il termine di *sarcoplasma*, è molto ricco in mitocondri; è presente inoltre uno sviluppato reticolo endoplasmatico liscio (*reticolo sarcoplasmatico*) organizzato in una rete di canali anastomizzati fra loro e contenente una grande concentrazione di ioni  $\text{Ca}^{2+}$ . I nuclei si distribuiscono eccentricamente, in prossimità della membrana plasmatica, il *sarcolemma*, che circonda l'intera fibra.

Nel sarcoplasma della fibra muscolare sono contenute le miofibrille, costituite da fasci di *miofilamenti* paralleli fra loro e orientati parallelamente all'asse maggiore della fibra muscolare. Ogni miofibrilla appare suddivisa in segmenti successivi, i sarcomeri, all'interno dei quali la disposizione dei miofilamenti, parzialmente intercalati fra loro, conferisce un aspetto striato alla singola miofibrilla. In particolare, lungo la fibra muscolare, si evidenzia al microscopio ottico una tipica alternanza di bande scure (bande A, anisotrope) e bande chiare (bande I, isotrope). La microscopia elettronica a trasmissione identifica inoltre all'interno di ciascuna banda chiara I una sottile stria scura (linea Z) e al centro della banda scura A una zona più chiara (banda H), che presenta al centro un'ulteriore stria scura (linea M); quest'ultima corrisponde ai ponti trasversali che uniscono i filamenti spessi. Il **sarcomero** è definibile come la porzione di miofibrilla compresa fra due linee Z: questo segmento rappresenta l'unità funzionale della fibra muscolare, poiché l'accorciamento di ciascun sarcomero sta alla base della contrazione muscolare (Fig. 94.12).



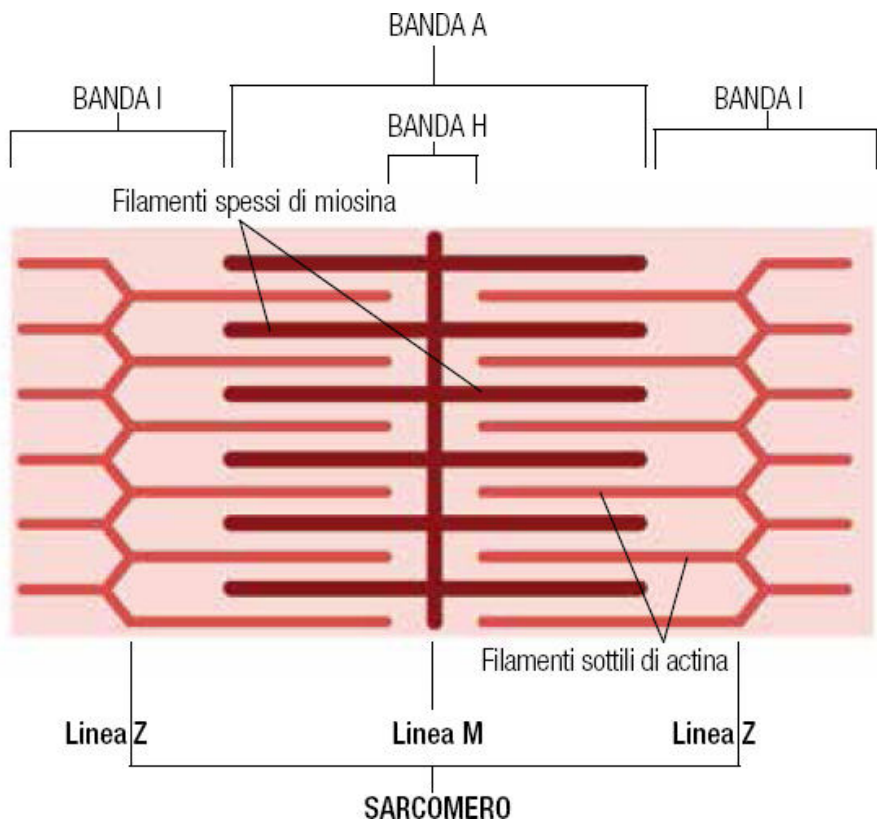


**Fig. 94.12.** Schema dell'organizzazione molecolare del muscolo scheletrico in filamenti sottili di actina e in filamenti spessi di miosina. Ciascun segmento di miofibrilla che si estende tra due linee Z rappresenta il sarcomero. La linea M corrisponde ai ponti trasversali che uniscono i filamenti spessi. I filamenti di miosina occupano l'intera banda A, quelli di actina formano la banda I, penetrando per un certo tratto anche nell'adiacente banda A. La banda H, parte centrale della banda A, non presenta filamenti sottili, essendo formata dai soli filamenti di miosina. (Modificata da: Peretti GM, Canata GL, *op. cit.*)

Nella banda A, che rappresenta una zona di sovrapposizione, ogni filamento spesso di miosina appare circondato da sei filamenti sottili di actina. La banda H, che occupa la parte centrale del sarcomero, è costituita unicamente da filamenti di miosina, mentre i soli filamenti sottili di actina entrano nella costituzione della banda I ([Fig. 94.13](#)).

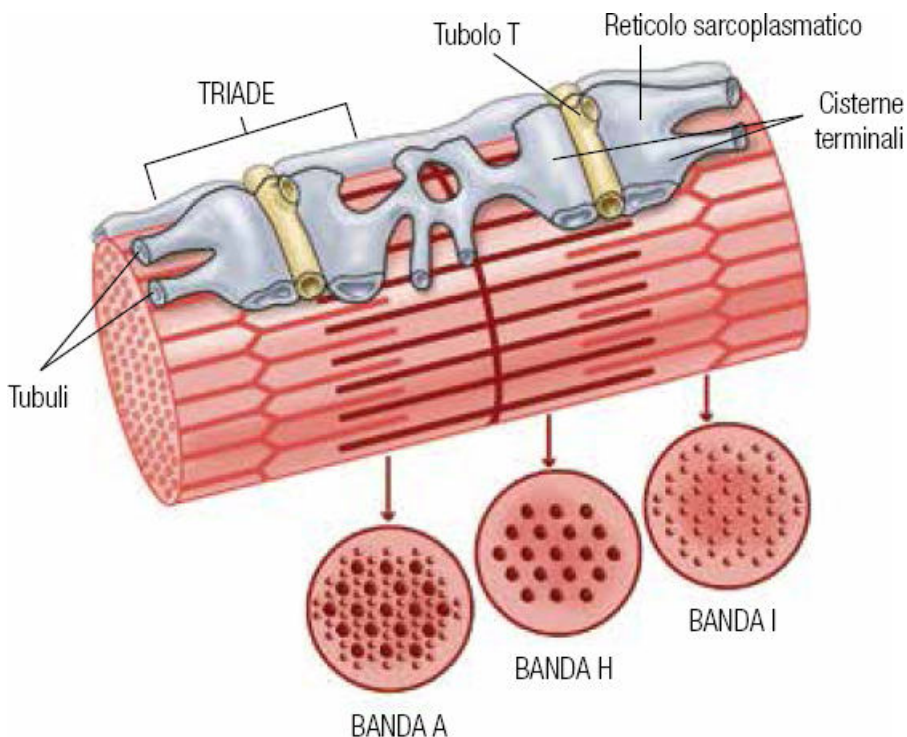


**Fig. 94.13.** Organizzazione del reticolo sarcoplasmatico e delle proteine contrattili in una miofibrilla. Si può notare la disposizione del reticolo sarcoplasmatico, formato da sistemi di tubuli a decorso longitudinale che avvolgono ciascuna miofibrilla e che confluiscono nelle cisterne terminali. Tra due cisterne adiacenti si interpone il tubulo trasversale T. Il complesso rappresentato da due cisterne terminali insieme al tubulo T centrale viene definito con il termine di triade. Nella parte inferiore della figura è inoltre rappresentata la disposizione reciproca dei filamenti di actina e di miosina in sezioni trasverse, corrispondenti alle diverse regioni riconoscibili in un sarcomero. (Modificata da: Peretti GM, Canata GL, *op. cit.*)

Le proteine contrattili dei miofilamenti sono la **miosina**, che va a formare i filamenti spessi, e l'**actina** che, insieme alla troponina e alla tropomiosina, costituisce i filamenti sottili. La miosina presenta una coda filamentosa e un'estremità ricurva e un po' rigonfia. Ogni filamento spesso è formato da un fascio di molecole di miosina le cui teste sono orientate in modo tale da sporgere dal filamento e legarsi all'actina per produrre la contrazione muscolare (Fig. 94.14).

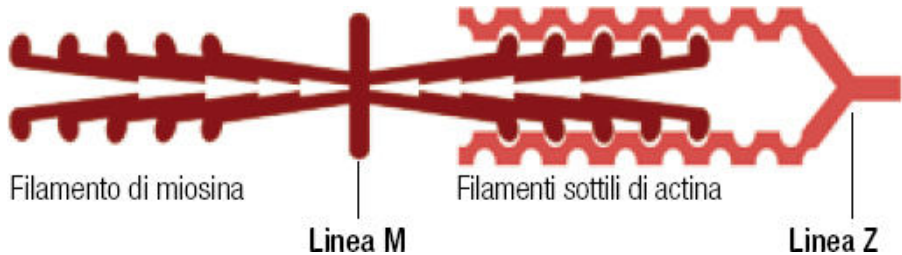


**Fig. 94.14.** Disposizione relativa dei filamenti di actina e miosina. Nei filamenti spessi, le molecole di miosina si legano tra loro tramite le code, lasciando esposte le teste che sporgono dal filamento a intervalli regolari, orientandosi in direzione opposta nelle due parti esterne del sarcomero. Le teste di miosina possono così legarsi alle molecole di actina a livello di specifici siti. (Modificata da: Peretti GM, Canata GL, *op. cit.*)

La contrazione muscolare è un evento determinato dallo scivolamento dei filamenti sottili lungo quelli spessi: le teste della miosina si legano infatti all'actina spostando i filamenti sottili verso la parte centrale del sarcomero e determinando quindi la riduzione della lunghezza di questo fino a oltre il 35%.

Durante la contrazione il potenziale d'azione che ha attraversato la giunzione neuromuscolare provoca la liberazione nel sarcoplasma degli ioni calcio contenuti nel reticolo sarcoplasmatico: questi si legano alla troponina che, inducendo un cambiamento di posizione della tropomiosina, determina l'esposizione dei siti attivi presenti sul filamento di actina. In tal modo, le teste di miosina possono legarsi ai siti attivi dell'actina e le due estremità del sarcomero si avvicinano tra loro. Successivamente, il potenziale d'azione si arresta e l'acetilcolina, neurotrasmettitore rilasciato a livello dell'intervallo sinaptico, viene degradata e disattivata. Gli ioni calcio sono richiamati nel reticolo sarcoplasmatico e i filamenti di tropomiosina si riallineano, coprendo nuovamente i siti di legame dell'actina. In questo modo, il muscolo torna alla sua lunghezza di riposo.

## Classificazione funzionale delle fibre muscolari scheletriche

Le fibre muscolari scheletriche presentano differenze molecolari, metaboliche, strutturali e contrattili, tali da raggrupparle in tre diverse tipologie, che differiscono non soltanto per la loro anatomia ma anche per la modalità di produzione di energia a partire dall'ATP. Le fibre muscolari possono essere classificate nel modo seguente.

- **Fibre di tipo I o fibre rosse** (fibre SO, Slow Oxidative), contenenti un'alta concentrazione di mioglobina, pigmento rosso simile all'emoglobina deputato a immagazzinare ossigeno. In tal modo,

anche a riposo, esse possiedono una riserva di ossigeno disponibile per la contrazione. La ricchezza in capillari sanguigni favorisce l'apporto di ossigeno e conferisce a tali fibre un colore rosso piuttosto intenso; il loro sarcoplasma contiene poche miofibrille ma molti mitocondri. Le fibre rosse sono anche definite *fibre lente* perché, possedendo un tipo di miosina che lavora a bassa velocità, si contraggono lentamente. Contraendosi e rilasciandosi lentamente, le fibre lente sono capaci di produrre ATP abbastanza velocemente da soddisfare le richieste energetiche della miosina, evitando così l'affaticamento. Esse tipicamente prevalgono nei muscoli posturali.

- **Fibre di tipo II o fibre bianche** (fibre FTG, Fast-Twitch-Glycolytic), più voluminose delle rosse, poiché contengono molte miofibrille, generano una maggiore quantità di forza, ma sono meno ricche in mitocondri e mioglobina e contengono pochi capillari, perciò sono più pallide delle precedenti. Le fibre bianche sono anche dette *fibre rapide*, poiché si contraggono molto più velocemente delle precedenti. La rapida contrazione comporta però il rapido esaurimento di ATP, pertanto sono più sensibili alla fatica rispetto alle fibre rosse. Avendo pochi mitocondri, per produrre ATP devono fare ricorso principalmente alla respirazione anaerobica (metabolismo di tipo glicolitico), che utilizza la scissione anaerobica del glicogeno e produce acido lattico. Poiché la respirazione anaerobica può produrre piccole quantità di ATP, le fibre rapide non possono sostenere contrazioni prolungate. Esse prevalgono nei muscoli di tipo fasico (per es. il tricipite brachiale).

- **Fibre intermedie** (fibre FTOG, Fast-Twitch-Oxidative-Glycolytic), di più recente identificazione, possiedono caratteristiche strutturali, ultrastrutturali e biochimiche intermedie rispetto a fibre rosse e bianche, tali da renderle fibre a contrazione rapida ma, al contempo, resistenti alla fatica. Le fibre intermedie predominano nei muscoli che sovrintendono alla postura ma ai quali sono occasionalmente richieste contrazioni rapide e violente.

La proporzione relativa tra i diversi tipi di fibre all'interno del muscolo, o meglio il loro reclutamento, dipende dal tipo di attività fisica svolta: per esempio le fibre rosse tendono a prevalere in atleti che praticano sport di resistenza come i maratoneti, mentre le fibre bianche in atleti centometristi o in coloro che praticano il sollevamento pesi.

## Tipi di contrazione muscolare

---

Nella **contrazione isometrica** la lunghezza del muscolo e l'angolo articolare restano invariati, mentre aumenta la tensione sviluppata.

Questa contrazione di tipo statico è utilizzata per stabilizzare le articolazioni.

La **contrazione isotonica** è invece di tipo dinamico, poiché viene modificata la lunghezza del muscolo creando movimento, mentre la tensione generata resta più o meno costante.

Esistono due tipi di contrazioni isotoniche: *concentriche*, in cui il muscolo si accorcia con avvicinamento dei suoi estremi verso il centro ed *eccentriche*, in cui il muscolo invece si allunga. Una contrazione eccentrica si realizza quando il muscolo controlla il movimento di un segmento corporeo contro una forza che viene applicata.

## Vascolarizzazione e innervazione dei muscoli

---

Il tessuto muscolare striato è riccamente vascolarizzato. Di norma ogni muscolo riceve sangue da diverse arterie, che generalmente entrano nella compagine muscolare nei punti meno soggetti a spostamento durante la contrazione, per poi suddividersi in rami che si anastomizzano fra loro a formare una *rete perifascicolare* e una *rete intrafascicolare* di capillari, i quali decorrono parallelamente alle fibre muscolari.

I muscoli sono poi raggiunti da rami nervosi, sia motori sia sensitivi. Nel compartimento motore la comunicazione tra terminale sinaptico di un motoneurone e fibra muscolare scheletrica avviene a livello della **giunzione neuromuscolare** o **placca motrice**, posta a circa metà della fibra muscolare.

Il dispositivo sensitivo, oltre che da terminazioni libere, è caratterizzato da due tipi di recettori specializzati: gli *organi muscolo-tendinei del Golgi* e i *fusi neuromuscolari*, in grado di determinare il senso di posizione, ai fini della coordinazione dei movimenti e della regolazione del tono muscolare. Le *terminazioni libere* recano informazioni dolorifiche di provenienza muscolare e sono largamente distribuite.

## Unità motorie

---

Fibre muscolari con caratteristiche morfofunzionali simili sono innervate da un singolo motoneurone. I *neuroni motori* o *motoneuroni*, responsabili della contrazione muscolare, comunicano con un numero definito di fibre muscolari. I motoneuroni che innervano un singolo muscolo costituiscono un pool di motoneuroni. Poiché tutte le fibre muscolari innervate da un singolo motoneurone si contraggono contemporaneamente in risposta al potenziale d'azione, l'insieme di tutte le fibre muscolari controllate da un singolo motoneurone prende

il nome di **unità motoria**; essa rappresenta l'unità funzionale del movimento, ovvero la minima quantità di tessuto muscolare controllata dal sistema nervoso. Un singolo motoneurone è in grado di stimolare centinaia di fibre muscolari, ma il controllo può anche essere esercitato su una o pochissime fibre muscolari. Il *rapporto di innervazione* è quindi estremamente variabile: il numero di fibre controllate da un singolo motoneurone  $\alpha$  è inversamente proporzionale al grado di finezza e di precisione del movimento compiuto dal muscolo. Di norma, il rapporto di innervazione è proporzionale al volume del muscolo, pertanto più è piccolo il muscolo, meno ampia è anche l'unità motoria.

Per concludere, minore è il numero di fibre che compongono le unità motorie, più è controllabile in modo preciso la tensione del muscolo, aumentando o diminuendo il reclutamento delle unità motorie stesse.

Le diverse unità motorie presenti in un muscolo non sono tutte attive contemporaneamente ma esiste un'asincronia di contrazione, responsabile dello sviluppo di una forza costante nel tempo, che previene l'insorgenza di fenomeni di fatica. Inoltre, considerando che tutte le fibre muscolari appartenenti a una singola unità motoria hanno caratteristiche morfologiche e fisiologiche omogenee, ne consegue che le unità possono essere classificate in tre diversi tipi:

- unità motorie rapide sensibili alla fatica (di tipo FF, Fast-Fatigable), formate da fibre rapide affaticabili FTG;
- unità motorie rapide resistenti alla fatica (di tipo FR, Fast-Resistant), formate da fibre rapide di tipo FTOG;
- unità motorie lente resistenti alla fatica (di tipo S, Slow), formate da fibre lente SO.

Dal momento che le fibre muscolari di diverse unità motorie sono ingranate fra loro, l'attivazione di più unità motorie non varia la direzione della trazione, bensì aumenta in modo costante l'intensità della forza.

Nel muscolo a riposo, l'attivazione costante di alcune unità motorie determina la produzione di una tensione minima, il cosiddetto tono muscolare, che non provoca spostamento ma mantiene i muscoli tonici e pronti a contrarsi.

L'utilizzo più frequente dei muscoli, come avviene durante la pratica di esercizio fisico, determina un aumento del tono muscolare; se sovraccaricati, i muscoli possono poi sviluppare un tono eccessivo (ipertono), mentre al contrario un ridotto uso muscolare, per esempio a causa di un evento traumatico o di un allettamento prolungato, può determinare una diminuzione del tono, ovvero una flaccidità muscolare.

## **Lecture suggerite**

- Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SR. Orthopaedic basic science. 2<sup>nd</sup> ed. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2000.
- Gathercole LJ, Keller A. Crimp morphology in the fibre-forming collagens. *Matrix* 1991;11:214-34.
- Jozsa L, Balint BJ, Reffy A, Demel Z. Histochemical and ultrastructural study of adult human tendon. *Acta Histochem* 1979;65:250-7.
- Macaluso F, Brooks NE, Niesler C, Myburgh K. Satellite cell pool expansion is affected by skeletal muscle characteristics. *Muscle & Nerve* 2013;48:109-16.
- Malisoux L, Francaux M, Theisen D. What Do Single-Fiber Studies Tell Us about Exercise Training? *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2007;39:1051-60.
- Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Jan 5(Suppl 1):S23-30.
- Peretti GM, Canata GL (Eds). *Il tendine e il muscolo*. Roma: CIC Edizioni Internazionali; 2014.
- Redaelli A, Montevecchi F. *Biomeccanica. Analisi multiscala di tessuti biologici*. Bologna: Patron Editore; 2007; pp. 153-215.
- Vesentini S, Redaelli A, Gautieri A. Nanomechanics of collagen microfibrils. *Muscles Ligaments Tendons J* 2013;21;3(1):23-34.
- Wang JH. Mechanobiology of tendon. *J Biomech* 2006;39:1563-82.

# Mal di schiena

(lombalgia riflessa, organica, funzionale)

C. Verdoia, C. Corradini

### Definizione

Con il termine *lombalgia* si intende un quadro clinico caratterizzato dal sintomo dolore localizzato nella regione lombare, che si può anche irradiare perifericamente in modo simmetrico o asimmetrico. La popolazione maggiormente civilizzata viene colpita frequentemente dalla lombalgia: infatti secondo gli studi epidemiologici il 70-80% della popolazione è affetto da uno o più episodi di mal di schiena nell'arco della vita. Questa alta incidenza si può in parte spiegare con il cambiamento posturale che l'uomo ha subito nel corso della sua evoluzione.

Il dato epidemiologico più rilevante si riferisce al tempo di impotenza funzionale della colonna, causato dall'episodio lombalgico; pensando alla frequenza degli episodi nella popolazione, si può capire quale importanza socioeconomica rivesta questo problema clinico.

Malgrado le conoscenze in campo anatomo-funzionale siano progredite, la lombalgia nella popolazione resiste, anzi aumenta. La maggior parte delle lombalgie è trattata in modo non appropriato, ci si interessa prevalentemente del sintomo dolore, senza approfondire le cause che sono alla base dell'alterazione che lo genera.

Un paziente che sia affetto da mal di schiena per tempi prolungati (la soglia è ritenuta di oltre 3 mesi) sviluppa, nella maggior parte dei casi, anche una sindrome psicotica che lo rende più sensibile al dolore, meno collaborante e, in ultima analisi, diventa anche un problema sociale.



È curioso peraltro notare come nelle popolazioni meno abbienti, la lombalgia sia altrettanto presente, ma non incida sulla società come accade invece nelle popolazioni più acculturate. Resta il fatto che si deve fare ancora molto per ottimizzare la diagnosi e il conseguente trattamento, per cercare di migliorare l'evoluzione di questo quadro clinico.

### Note di biomeccanica

Di seguito è presa in considerazione l'anatomia funzionale della colonna, considerando le cause propriamente meccaniche che possono stare alla base di un'alterazione intrinseca del rachide e che sono in grado di causare lombalgia.

La colonna vertebrale svolge due funzioni principali: una *funzione statica*, prevalentemente deputata al sostegno del corpo, e una complessa *funzione cinetica* (Fig. 95.1).

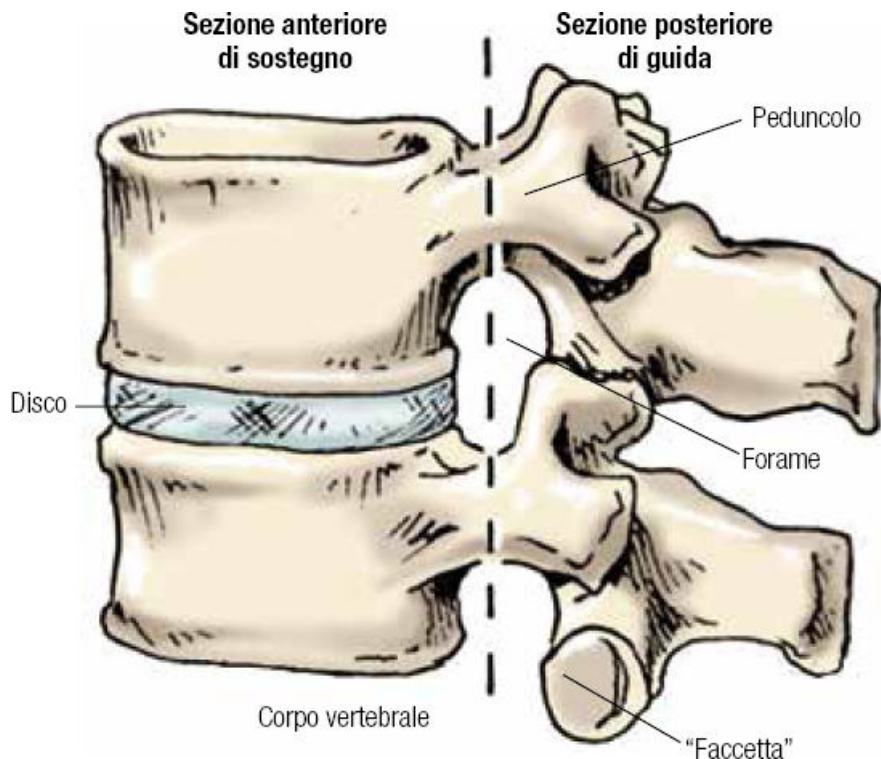


**Fig. 95.1.** Funzione statica, prevalentemente deputata al sostegno del corpo, e funzione cinetica della colonna vertebrale.

La colonna risulta così composta da più *unità funzionali* sovrapposte,

unite tra loro. L'unità funzionale è formata da una sezione anteriore (che comprende i corpi vertebrali adiacenti, il disco intervertebrale, il legamento longitudinale anteriore, il legamento longitudinale posteriore) e da una sezione posteriore costituita dall'arco vertebrale, dalle apofisi trasverse, spinose e dalle apofisi articolari, che sono preposte alla guida del movimento.

Ogni volta che viene alterata una componente qualsiasi dell'unità funzionale (disco, legamenti, articolazioni ecc.), si provoca un mutamento della funzione della colonna, che, se persistente, può portare a episodi di lombalgia acuta (2-3 giorni), a lombalgia acuta ricorrente (episodi ciclici) o infine a lombalgia cronica, che risulta persistente specialmente durante il carico o nella posizione ortostatica, se la colonna non è più in grado di rispondere in maniera elastica ai cambi posturali.

Un cenno a parte meritano le articolazioni sacroiliache, che trasmettono i carichi e i movimenti della colonna al cingolo pelvico, trasmissione che nell'uomo diventa peculiare durante il passo, per l'alternanza del carico monopodalico. Le articolazioni sacroiliache sono dotate di robusti legamenti anteriori e posteriori, ricchi di meccanocettori e nocicettori; un carico anomalo o asimmetrico sulle sacroiliache può portare a una lombalgia intermittente, che si estrinseca dopo un carico prolungato.

Da queste poche note, ben si comprende come solo un perfetto sinergismo tra tutti gli elementi citati possa permettere alla colonna un funzionamento corretto e quindi non doloroso.

## Eziologia

Le cause che possono dare origine a una lombalgia sono molteplici. Bisogna ricordare come il sintomo dolore, riferito alla regione lombare, possa essere dovuto a cause vertebrali, ma anche a patologie viscerali, neurologiche, vascolari che esprimono il sintomo doloroso anche a livello lombare, ma non dipendono primitivamente da un'alterazione intrinseca della colonna.

Di seguito sono elencate le cause più frequenti di lombalgia.

- **Cause meccaniche (70-80%):**
  - malattie congenite o acquisite del rachide lombosacrale;
  - emisacralizzazione;
  - spondilolisi-spondilolistesi;
  - scoliosi;
  - artrosi;
  - osteocondrosi;
  - alterazione dell'angolo sacrale;

- malattia di Paget;
- artrite reumatoide;
- spondilite anchilosante;
- ernia discale;
- stenosi del canale.
- **Cause neurogene** (10-20%):
  - neoplasie del tessuto nervoso;
  - neuropatie periferiche.
- **Cause extraspinali** (4-6%):
  - metaboliche;
  - osteoporosi-osteomalacia;
  - mieloma;
  - leucemie.
- **Cause viscerali** (4-6%):
  - malattie gastrointestinali;
  - pancreatite;
  - malattie renali;
  - malattie genitourinarie;
  - aneurisma dell'aorta addominale.

A una classificazione eziologica se ne affianca una funzionale, che comprende tutte le principali tipologie delle lombalgie, privilegiando le componenti meccaniche. Secondo tale classificazione, le lombalgie sono distinte in *funzionali* e *organiche-strutturate*.

## Lombalgie funzionali

---

Una colonna che presenta un normale comportamento statico e cinetico non manifesterà una sintomatologia algica. Se, come detto nelle premesse funzionali, si altera un elemento anatomico dell'unità vertebrale anteriore (statica prevalente) o posteriore (dinamica prevalente), ecco che insorge il sintomo dolore.

Dal punto di vista meccanico, l'angolo sacrale (circa 30°), il trofismo dei dischi intervertebrali e il controllo muscolare sono i principali effettori dell'azione statica e cinetica della colonna. Un aumento dell'angolo sacrale ([Fig. 95.2](#)) comporta un'*iperlordosi lombare*, con conseguenti usura dell'anulus discale e discopatia degenerativa.



**Fig. 95.2.** Iperlordosi lombare con conseguente usura dell'anulus discale e discopatia degenerativa.

È interessante notare lo stretto legame che esiste tra il trofismo discale e la funzione delle articolari vertebrali (processi articolari) (Fig. 95.3).

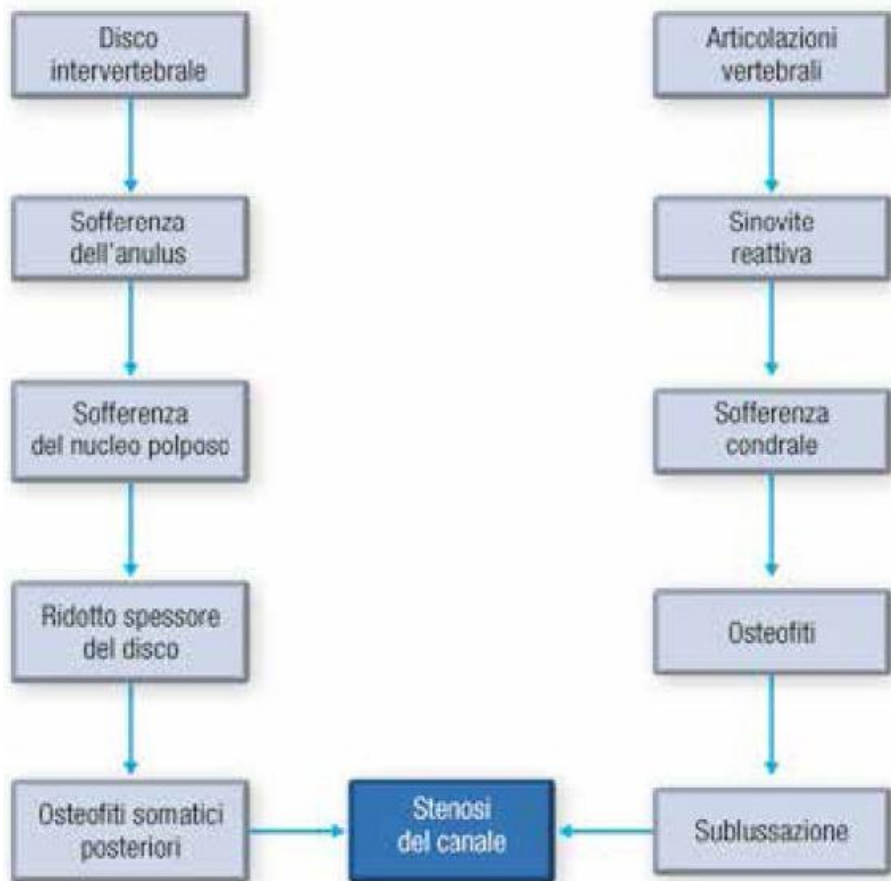


**Fig. 95.3.** Relazione tra disco intervertebrale e articolazioni vertebrali.

La stenosi del canale vertebrale è una delle cause più frequenti di lombalgia cronica, non rispondente ai trattamenti medici o fisioterapici. Spesso è causa di una *claudicatio neurologica*, che pone una diagnosi differenziale con la *claudicatio vascolare arteriosa* degli arti inferiori.

L'inizio della lombalgia può riconoscere una causa funzionale, ma se questa non viene individuata e rimossa, la lombalgia si trasforma, come si è visto, nella forma organica e strutturata. Anche un'alterazione cinetica, come quella legata al ritmo lombopelvico, può portare a una lombalgia persistente.

Il *ritmo lombopelvico* è caratterizzato dalla fase lombare, che consiste nella graduale inversione della lordosi lombare, fino a giungere a una lieve cifosi. La fase pelvica del ritmo è rappresentata dalla rotazione della pelvi attorno a un asse passante per il centro di rotazione delle coxofemorali. Ne consegue che l'angolo sacrale aumenta il suo valore nella flessione per tornare ai valori iniziali, in posizione statica eretta.

È facile comprendere come una modificazione strutturale o funzionale a carico del tratto lombare e delle anche si possa tradurre in un ritmo lombopelvico patologico, con conseguente risposta dolorosa della colonna.

Si ricorda, infine, come un'ipometria a carico di un arto inferiore generi una scoliosi funzionale con convessità omolaterale all'ipometria stessa; questa situazione comporta una possibile discopatia secondaria, premessa per una possibile futura lombalgia.

## Lombalgie organiche

---

Tra le lombalgie organiche sono comprese tutte le forme congenite o acquisite. Le più frequenti sono sicuramente quelle legate a malattie del rachide lombosacrale (cfr. il paragrafo "[Eziologia](#)").

L'*artrosi lombare*, qualunque sia la causa principale che l'ha generata, è caratterizzata da dolore "a freddo" e all'inizio del movimento, regredisce con il riposo e, se non vengono interessati i nervi spinali, non manifesta dolore irradiato agli arti inferiori.

Diversa è la condizione clinica secondaria a una *discopatia compressiva*, quindi con conflitto disco-nervo spinale. In questo caso vi può essere una lombalgia con dolore irradiato a un arto inferiore (solitamente monolaterale, per ernia laterale); oppure dolore lombare con modesta glotalgia monolaterale, se non vi è un conflitto con il nervo spinale.

La lombalgia in questo caso si spiega con l'interessamento del nervo meningeo ricorrente o senovertebrale di Luschka, ramo del tronco del nervo spinale. Il nervo di Luschka è provvisto di fibre sensitive che innervano il legamento longitudinale posteriore e i legamenti interdiscali, creando un arco riflesso con contrattura antalgica della muscolatura paravertebrale. Tra le forme organiche più frequenti, si ricordano i cedimenti somatici nei pazienti osteoporotici o nelle forme miste poro-malaciche. L'innalzamento dell'età media delle popolazioni più abbienti ha reso questa patologia più rilevante rispetto alle patologie cardiovascolari.

Sicuramente la lombalgia secondaria a un cedimento fratturoso di un corpo vertebrale porotico presenta caratteristiche diverse dalla lombartrosi o dalla discopatia. Il sintomo lombare è acuto, solitamente ingravescente con il carico, e si riduce lentamente con lo scarico della colonna. L'impotenza funzionale è importante nei primi giorni dopo il cedimento vertebrale, può manifestarsi un ileo paralitico persistente di solito per 24-48 ore (ematoma retroperitoneale). Non sono presenti generalmente deficit neurologici periferici.

La diagnosi differenziale si attua con gli esami ematochimici e strumentali (Rx, risonanza magnetica nucleare). Le forme di lombalgia

organica secondaria ad altre patologie richiedono un'attenta raccolta di dati anamnestici, laboratoristici e strumentali, onde evitare di classificare come semplice lombalgia meccanica una forma evolutiva, con tutte le complicazioni cliniche che ne possono derivare.

## Esame obiettivo

L'esame ispettivo del rachide *in toto* permette di individuare le deviazioni della colonna sui piani corporei (frontale, laterale e orizzontale) e di rilevare la presenza di eventuali asimmetrie. Le presso-percussioni sulle spinose consente di evidenziare i punti effettivamente dolenti, utili per stabilire il livello prevalentemente interessato. Lo studio della mobilità passiva e della motilità permette di valutare l'azione muscolare e l'azione articolare associata.

È importante cercare di stabilire se vi sono legatte compromissioni neurologiche e/o viscerali o se prevale l'aspetto meccanico. Semplici manovre semeiologiche, come l'esplorazione della sensibilità tattile, termica, dolorifica e pallestesica, il controllo dei riflessi osteotendinei, la forza di contrazione muscolare agli arti inferiori e le manovre di Lasègue e di Wasserman, possono chiarire la patogenesi e indirizzare sul livello del nervo spinale eventualmente compromesso.

Il conflitto con un nervo spinale può essere generato da molteplici cause, ma nel 90% dei casi è dovuto a una protrusione discale o a un'artrosi vertebrale.

Se si evidenziano deficit a carico degli sfinteri, la diagnosi differenziale si pone con malattie a carico della cauda equina o del cono midollare, quindi gli accertamenti saranno indirizzati in campo prevalentemente neurologico.

La palpazione dell'addome, in tutti i suoi quadranti, è indicata e indispensabile per accertare eventuali patologie viscerali; la più subdola e pericolosa è certamente la presenza di un aneurisma dell'aorta addominale. Quest'ultimo simula una lombalgia artrosica, ma è più costante, non si modifica con i cambi posturali e si può esacerbare improvvisamente.

Una particolare attenzione va riservata alla funzionalità delle articolazioni coxofemorali. Una coxalgia monolaterale può simulare, per il dolore irradiato alla faccia antero-mediale della coscia, una lombo-cruralgia. Anche l'ipotrofia a carico della coscia può trarre in inganno e fare pensare a un'ipotrofia neurogena del quadricipite, quando invece è dovuta a un uso improprio dell'arto inferiore affetto da coxartrosi.

Infine, non bisogna dimenticare come malattie dismetaboliche o tumorali possano esordire con episodi diffusi di rachialgia e solo in un

secondo tempo svelare la loro vera origine; un esempio è il mieloma, che è più frequente nella popolazione sopra la quinta decade di vita. Un corretto esame clinico porrà nella condizione di seguire un adeguato algoritmo diagnostico, senza disperdere energie e tempo nella ricerca di dati inutili.

## Quadro clinico

Il quadro clinico è sostanzialmente simile sia nella lombalgia acuta sia in quella cronica, le variabili sono legate alla durata temporale e all'eventuale interessamento nervoso periferico. Il dolore è localizzato alla regione lombare, nelle docce paravertebrali e sui legamenti delle spinose, e si accentua con i movimenti e con la succussione. La muscolatura paravertebrale è contratta bilateralmente o monolateralmente, creando una scoliosi funzionale. In caso di interessamento di uno o più nervi spinali, il dolore si irradia agli arti inferiori con una distribuzione metamERICA. Poiché i nervi spinali lombari sono nervi misti, si manifesteranno deficit sia sensitivi sia motori. Le articolazioni sacroiliache potranno essere coinvolte da un'alterata funzionalità della colonna, dando origine a una sacroileite reattiva.

Nelle forme cronicizzate (lombalgia persistente oltre i 3 mesi), il dolore può essere meno intenso, ma solitamente è più persistente, risente meno favorevolmente del riposo e, in genere, il ritmo lombopelvico è alterato. Il persistere del dolore lombare può incidere in maniera sfavorevole sull'attività lavorativa, ma non solo, anche la psiche ne può risentire. Lo stress e l'ansia per il dolore insistente, infatti, possono comportare anche stati di depressione e si forma un circolo vizioso: depressione → postura alterata → meccanica impropria → dolore → ansia → depressione.

La clinica delle forme secondarie ad altre patologie primitive è legata al quadro patologico che propone la lombalgia; le varianti cliniche sono molteplici, ma sempre riconducibili alla malattia di base.

## Diagnosi

La diagnosi si avvale in primo luogo dell'esame clinico seguito dagli esami strumentali; questi ultimi comprendono gli esami ematici, con particolare riferimento ai test di flogosi (VES, proteina C-reattiva, reuma test), test metabolici (rapporto Ca/P, vitamina D, PTH, fosfatasi alcalina, osteocalcina, elettroforesi) e test funzionali per rene e fegato. Gli esami di imaging, che comprendono le radiografie standard ([Fig. 95.4](#)), la risonanza magnetica (RM) e la tomografia computerizzata



(TC), sono indagini di secondo livello e vengono utilizzati a seconda che si vogliano studiare meglio le patologie comprendenti segnali evidenziabili con la RM o rendere più evidente la struttura trabecolare o corticale dell'osso con la TC. L'utilità della diagnostica per immagini è condizionata dall'alta prevalenza di alterazioni degenerative nella colonna di un adulto. Dal punto di vista clinico, non sempre vi è una corrispondenza tra il quadro artrosico vertebrale e la sintomatologia algica. Certamente l'indagine radiologica è determinante per evidenziare patologie maggiori (neoplasie, metastasi, mieloma, cedimenti strutturali ecc.).



**Fig. 95.4.** Radiografia standard per la diagnosi di lombalgia.

In conclusione, si ritiene che la radiologia standard possa fornire notizie sufficientemente valide per collocare la lombalgia nel suo giusto alveo clinico; la RM o la TC possono essere indicate per porre la diagnosi differenziale tra le forme puramente artrosiche degenerative e quelle con interessamento neurologico o secondario a malattie sistemiche o tumorali. La scintigrafia ossea si riserva solitamente per escludere o evidenziare le alterazioni metaboliche, possibile espressione di metastasi ossee e di flogosi.

L'elettromiografia (EMG) viene utilizzata per confermare un danno periferico neurologico. Ulteriori esami più specifici per altri organi o apparati (polmoni, rene, vie urinarie ecc.) saranno argomento delle patologie specifiche.

## Terapia

La terapia della lombalgia è evidentemente legata al momento eziopatogenetico che ne induce la comparsa. Per semplificare, l'approccio terapeutico delle forme acute, subacute e croniche a prevalente eziologia meccanica posturale sarà diviso da quello delle forme dove la lombalgia è un sintomo aggiunto o derivato da una patologia di base legata, oppure no, direttamente all'apparato osteoarticolare.

### *Lombalgia acuta*

Di fronte a un primo episodio di mal di schiena, l'anamnesi e gli accertamenti strumentali sono obbligatori, non bisogna mai sottovalutare l'episodio, trattarlo con analgesici e poi aspettare di vedere come si evolverà nel futuro.

Accertare dove può essere l'alterazione funzionale organica, che sta alla base della lombalgia, permetterà di attuare precocemente le opportune strategie terapeutiche e consentirà di non farla evolvere verso una forma intermittente o cronica.

Il riposo è utile o è dannoso? Il riposo, inteso come la riduzione temporanea delle normali attività quotidiane, può essere indicato nella fase acuta ma un allettamento non è conveniente. Il riposo obbligato a letto può creare problemi di inefficienza muscolare con conseguente alterazione del controllo funzionale della colonna. A tutt'oggi non vi sono studi validati che abbiano dimostrato come lo stare a letto migliori l'evoluzione della lombalgia. Sembra quindi che continuare le ordinarie attività, nei limiti consentiti dal dolore, permetta un recupero più rapido che non rimanere completamente inattivi.

Come si contrasta la lombalgia? Si ritiene che gli esercizi attivi, atti a recuperare la funzionalità del ritmo lombopelvico, associati a esercizi che riportino le catene muscolari posteriori in sinergia con quelle anteriori, siano le risorse biologiche più idonee a ridurre l'alterata funzione della colonna, sia sulla componente dell'unità anteriore sia dell'unità posteriore vertebrale.

L'associazione a farmaci antiflogistici, non steroidei, può essere utile nel trattamento precoce (i primi 2-3 giorni dell'attacco lombalgico).

I corsetti o i bustini non si sono dimostrati efficaci, anzi nella maggior parte dei casi possono rendere meno efficiente l'azione della muscolatura paravertebrale, con aggravamento della lombalgia.

La posizione spaziale del corpo deve essere presa in considerazione; la postura in

carico stazionario e la posizione assisa, perdurante per un periodo di tempo maggiore di 30-60 minuti, possono far aumentare il dolore lombare, mentre la deambulazione può a volte ridurre la sintomatologia.

Se associato alla lombalgia vi è anche un interessamento dei nervi spinali, allora bisognerà considerare l'opportunità di trattare anche la discopatia o qualsiasi altra formazione che possa entrare in conflitto con un nervo spinale.

La fisioterapia può essere utile in un secondo tempo per facilitare l'azione muscolare, così come un'adeguata massoterapia. Non vanno effettuate manipolazioni vertebrali nei soggetti con rarefazione ossea di qualsiasi origine.

### ***Lombalgia cronica***

Quando gli episodi di lombalgia si ripetono nel tempo e perdurano per più di 3-4 mesi, la lombalgia può essere considerata cronica. Il problema è, a questo punto, riuscire a motivare il paziente a riprendere il più presto possibile una normale attività lavorativa o di relazione sociale, nell'ambito del suo stato antecedente all'insorgenza lombalgica.

Gli obiettivi che ci si deve porre possono essere così riassunti:

- condividere con il paziente un intervento riabilitativo;
- migliorare, con la funzione, la resistenza al carico;
- incrementare la capacità di coordinamento muscolare;
- incoraggiare il ritorno alle normali occupazioni lavorative.

■ **Blocchi nervosi epidurali:** le lombalgie che persistono oltre i 2 mesi di trattamento possono trarre beneficio dal blocco epidurale e risultano più risolutive nelle forme con associato dolore periferico radicolare. Nelle forme croniche, il blocco epidurale può ridurre la sintomatologia per periodi relativamente brevi (2-3 mesi).

Nei pazienti con lombalgia secondaria a una patologia degenerativa a carico delle faccette articolari, l'infiltrazione locale intrarticolare con cortisonici può dare un sollievo temporaneo.

### ***Terapia fisica***

Gli obiettivi della fisiochinesiterapia sono rivolti essenzialmente:

- alla riduzione del dolore;
- alla riduzione della contrattura muscolare;
- al miglioramento della postura;
- all'apprendimento del controllo del movimento della colonna.

I mezzi fisici che si possono utilizzare in caso di lombalgia sono molteplici: Marconi, radar, tecarterapia, laser, TENS, ultrasuoni, elettroforesi, massoterapia, trazioni vertebrali.

La terapia con questi mezzi fisici e manuali è volta a ridurre la sintomatologia dolorosa, ma non è in grado di contrastare completamente l'evoluzione della malattia.

Solo la combinazione di fisioterapia, terapia medica e controllo della corretta kinesiologia vertebrale può concorrere a ripristinare un corretto assetto vertebrale e, quindi, a una risoluzione del dolore, sempre che alla base di tutta la patologia vertebrale non vi siano cause organiche ben determinate e non solo uno squilibrio meccanico delle unità funzionali a carico della colonna.

Non vi sono infatti evidenze scientifiche che, allo stato attuale delle conoscenze, indichino in quale percentuale e con quale meccanismo certo le cure fisiche interferiscano con la possibile risoluzione della sintomatologia.

## ***Terapia chirurgica***

Gli interventi chirurgici hanno lo scopo di stabilizzare la colonna e proteggere le strutture nervose comprese nel canale vertebrale.

Quando la lombalgia è dovuta a un'instabilità, l'intervento di stabilizzazione migliora la funzione e riduce il dolore. In un caso di stenosi del canale, devono essere valutati i benefici che l'intervento può dare a fronte dei risultati finali che si possono ottenere.

Nei casi di degenerazione artrosica del rachide, gli interventi di fusione intervertebrale o l'utilizzo di protesi intersomatiche possono trovare indicazione solo nei casi di dolore cronico, resistente a ogni terapia riabilitativa.

La lombalgia di origine discale può trovare un'indicazione chirurgica quando vi sia un conflitto persistente tra disco protruso o erniato e un nervo spinale.

Specialmente le erniazioni discali che impegnano il forame di coniugazione sono ribelli al trattamento conservativo.

Tra gli interventi proposti per risolvere il problema di un'erniazione discale i più utilizzati sono i seguenti:

- discectomia standard a cielo aperto;
- microdiscectomia;
- discectomia percutanea videoassistita.

Si è aggiunta alla chirurgia mininvasiva la nucleoplastica (radiofrequenze), che trova indicazione nelle protrusioni discali sintomatiche, non entrando quindi in competizione con le tecniche chirurgiche sopra citate.

La metodica della nucleoplastica presenta un grado di invasività minima e i rischi per il paziente sono molto ridotti. Gli aghi utilizzati e le sonde sono di calibro sottile e si utilizza l'anestesia locoregionale. Il paziente quindi non avverte dolore durante l'applicazione della radiofrequenza. La radiofrequenza viene utilizzata con successo anche in altre patologie ortopediche (per es. osteoma osteoide).

Ovviamente l'indicazione della radiofrequenza richiede una selezione dei pazienti da trattare, poiché nelle ernie espulse o migrate non vi è un'indicazione all'utilizzo di questa tecnica. La chemionucleolisi è stata abbandonata, mentre la discectomia con l'utilizzo di laser è ancora a livello di studio clinico-sperimentale.

Un cenno a parte merita il trattamento con ozono. Vi sono studi che indicano una riduzione del sintomo dolore nel 70% dei pazienti trattati, affetti da lombalgia di origine meccanica; non vi è un'evidenza scientifica su come l'ozonoterapia riesca a essere efficace. Vi sono molti studi aperti a questo scopo. Sicuramente in pazienti selezionati con protrusioni discali, l'ozonoterapia potrebbe trovare un proprio spazio terapeutico certo. È necessario, allo stato attuale delle conoscenze, procedere a studi clinici controllati e randomizzati, allo scopo di validare maggiormente questa tecnica. Il futuro che cosa riserva? L'impiego di fattori di crescita, di cellule staminali, l'uso di biomateriali e la terapia genica sono campi da cui ci si può aspettare, in futuro, ulteriori strumenti terapeutici da affiancare a quelli tradizionalmente oggi utilizzati. Rimane comunque sempre valida l'affermazione secondo la quale una buona funzionalità della colonna permette di affrontare "la quotidianità" con serenità. Quindi la funzione, in tutte le sue manifestazioni biomeccaniche, deve essere ricercata e preservata il più a lungo possibile, così il sintomo dolore sarà saltuario o nei casi più fortunati assente per tutta la vita.

## **Lettere suggerite**

ACC New Zealand acute low back pain guide. Accident Rehabilitation & Compensation. Wellington: Insurance Corporation of New Zealand and the National Health Committee; 1997.

- Andersson GB. The epidemiology of spinal disorders. In: Frymoyer JW (Ed.). *The adult spine: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997; Cap. 7; pp. 93-141.
- Bach SM, Holten KB. Guideline update: what's the best approach to acute low back pain? *J Fam Pract* 2009;58(12):E1.
- Bortz WM. The disuse syndrome. *West J Med* 1984;141:691-4.
- Brower RG. Consequences of bed rest. *Crit Care Med* 2009;37(10 Suppl):S422-B.
- Cherkin DC, MacCornack FA, Berg AO. Managing low back pain – a comparison of the beliefs and behaviors of family physicians and chiropractors. *West J Med* 1988;149:473-80.
- Chilibeck PD, Vatanparast H, Cornish SM et al. Evidence-based risk assessment and recommendations for physical activity: arthritis, osteoporosis, and low back pain. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011 Jul;36 Suppl 1:S49-79.
- Chou R. Pharmacological management of low back pain. *Drugs* 2010;70(4):387-402.
- Coomes EN. A comparison between epidural anaesthesia and bed rest in sciatica. *BMJ* 1961;1:20-4.
- Croft P, Joseph S, Cosgrove S et al. Low Back pain in the community and in hospitals. A report to the Clinical Standards Advisory Group of the Department of Health Arthritis & Rheumatism Council. Epidemiology Research Unit, University of Manchester; 1994.
- Croft PR, Rigby AS. Socioeconomic influences on back problems in the community in Britain. *J Epidemiol Community Health* 1994;48:166-70.
- Crowe M, Whitehead L, Jo Gargan M et al. Self-management and chronic low back pain: a qualitative study. *J Adv Nurs* 2010;66(7):1478-86.
- Deyo RA, Diehl AK. Patient satisfaction with medical care for low back pain. *Spine* 1986;11:28-30.
- Deyo RA, Rainville J, Kent DL. What can the history and physical examination tell us about low back pain? *JAMA* 1992;268:760-5.
- Eilat-Tsanani S, Tabenkin H, Lavie I et al. The effect of low back pain on work absenteeism among soldiers on active service. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010 Sept;35(19):E995-9.
- Farmer A. Medical practice guidelines; lessons from the United States. *BMJ* 1993;307:313-7.
- Garrad J, Bennett AE. A validated interview schedule for use in population surveys of chronic disease and disability. *Br J Prev Soc Med* 1971;25:97-104.
- George SZ, Robinson ME. Preference expectation, and satisfaction in a clinical trial of behavioral interventions for acute and sub-acute low back pain. *J Pain* 2010 Nov;118:11074-82.
- Gundewall B, Liljeqvist M, Hansson T. Primary prevention of back symptoms and absence of work. A prospective randomized study among hospital employees. *Spine* 1993;18:587-94.
- Hagen KB, Hilde G, Jamtvedt G et al. Withdrawn: bed rest for acute low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jun 16;(6):CD001254.
- Harding VR, Williams AC, Richardson PH et al. The development of a battery of measures for assessing physical functioning of chronic pain patients. *Pain* 1994;58:367-75.
- Heneweer H, van Woudenberg NJ, van Genderen F et al. Measuring psychosocial variables in patients with (sub) acute low back pain complaints, at risk for chronicity: a validation study of the Acute Low Back Pain Screening Questionnaire-Dutch Language Version. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35(4):447-52.
- Hoy D, Marc L, Brooks P et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 Study. *Ann Rheum Dis* 2014 Jun;73:968-74.
- Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a

- comparison of six methods. *Pain* 1986;27:117-26.
- Jensen MP, Strom SE, Turner JA et al. Validity of the Sickness Impact Profile Roland scale as a measure of dysfunction in chronic pain patients. *Pain* 1992;50:157-62.
- Kobayashi Y, Sekiguchi M, Konno SI et al. Increased intramuscular pressure in lumbar paraspinal muscles and low back pain: model. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35(15):1423-8.
- Lehmann TR, Spratt KF, Lehmann KK. Predicting long-term disability in low back injured workers presenting to a spine consultant. *Spine* 1993;18:1103-12.
- McGill CM. Industrial back problems: a control program. *J Occup Med* 1968;10:174-8.
- Merskey H, Bogduk N (Eds). Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. Seattle: International Association for the Study of Pain (IASP) Press; 1994.
- Moffroid MT, Haugh LD, Henry SM et al. Distinguishable groups of musculoskeletal low back pain patients and asymptomatic control subjects based on physical measures of the NIOSH low back atlas. *Spine* 1994;19:1350-8.
- Nagarajan M, Nair MR. Importance of fear-avoidance behavior in chronic non-specific low back pain. *J Back Musculoskeletal Rehabil* 2010;23(2):87-95.
- New Zealand Guidelines Group. Guide to Assessing Psychosocial Yellow Flags in Acute Low Back Pain: Risk Factors for Long-Term Disability and Work Loss; 2002.
- Oesch PR, Hilfiker R, Kool JP et al. Perceived functional ability assessed with the spinal function sort: is it valid for European. *Eur Spine J* 2010;19:1527-33.
- Prinsen JK, Hensel KL, Snow RJ. OMT associated with reduced analgesic prescribing and fewer missed work days in patients with low back pain: an observational study. *J Am Osteopath Assoc* 2014 feb;114(2):90-8.
- Ramprasad M, Shenoy DS, Singh SJ et al. The magnitude of pre-programmed reaction dysfunction in back pain patients: experimental pilot electromyography study. *J Back Musculoskeletal Rehabil* 2010;23(2):87-95.
- Sternbach RA. Pain patients traits and treatment. New York: Academic Press; 1974.
- Sternbach RA. Psychological aspects of chronic pain. *Clin Orthop* 1977;129:150-5.
- Waddell G. An approach to backache. *Br J Hosp Med* 1982;23:187-219.
- Waddell G, Main CJ. Assessment of severity in low back disorders. *Spine* 1984;9:204-8.
- Watson PJ, Main CJ, Waddell G et al. Medically certified work loss, recurrence and costs of wage compensation for back pain: a follow-up study of the working population of Jersey. *Br J Rheumatol* 1988;37:82-6.
- Wiesel SW, Cuckler JM, Deluca F et al. Acute low back pain. An objective analysis of conservative therapy. *Spine* 1980;5:324-30.
- Wiesel SW, Feffer HL, Rothman RH. Industrial low back pain: a prospective evaluation of a standardized diagnostic and treatment protocol. *Spine* 1984;9:199-203.
- Williams CM, Maher CG, Hancock MJ et al. Low back pain and best practice care: A survey of general practice physicians. *Arch Intern Med* 2010;170(3):271-7.

# Patologie dell'età evolutiva

M.M. Parrini, A. Albisetti, M. Franceschini, C. Lamartina, F. Mancini, N. Portinaro, A. Panou, F. Ronchi

### Osteocondrosi

M.M. Parrini, A. Albisetti, M. Franceschini

Le osteocondrosi fanno parte di un gruppo molto eterogeneo di patologie, che colpisce con un processo degenerativo-necrotico i nuclei di accrescimento delle epifisi e delle apofisi ossee. La maggiore incidenza si registra tra i 5 e i 15 anni: nell'infanzia e nell'adolescenza, infatti, l'attività osteogenetica è massima.

L'ipotesi eziopatogenetica più accreditata ritiene che un insufficiente fenomeno di condificazione dei canali cartilaginei all'interno del centro di crescita condurrebbe alla necrosi vascolare asettica del canale di condificazione, sia a livello dell'osso subcondrale sia nella cartilagine epifisaria viciniora; si verrebbe quindi a creare una necrosi ossea su base ischemica coinvolgendo i nuclei di crescita epifisari, apofisari o anche di un intero osso breve.

Un'altra ipotesi patogenetica vede nei traumi e nei microtraumi ripetuti l'origine dei processi necrotici e di degenerazione: infatti, le sedi più colpite sono quelle sottoposte alle maggiori sollecitazioni meccaniche e al carico.

È importante ricordare che il tessuto osseo in crescita necessita di un flusso ematico continuo e valido e che i vasi ematici che lo nutrono possano attraversare senza ostacoli gli strati in crescita. Nelle apofisi e nelle epifisi vertebrali l'ossificazione avviene tramite meccanismo diretto, ossia la matrice ossea viene depositata attorno ai piccoli vasi

arteriosi che attraversano la cartilagine; questo sistema di vascolarizzazione è estremamente delicato, in quanto è composto quasi esclusivamente da vasi terminali. Un'interruzione, traumatica o degenerativa, porta a uno stato di sofferenza ischemica del tessuto osteocartilagineo.

Le sedi interessate più frequentemente sono l'anca, la tibia prossimale, la colonna vertebrale, il piede e il polso.

In linea generale, la prognosi delle osteocondrosi è benigna, a condizione che si prevengano le deformazioni articolari, che possono rimanere in conseguenza del carico. La malattia è nella maggior parte dei casi autolimitante e la sintomatologia dolorosa si riduce spontaneamente in seguito alla riduzione dell'attività fisica.

Il trattamento, conservativo o cruento, è volto ad alleviare la sintomatologia algica e a prevenire le deformazioni articolari.

Fondamentali per una prognosi favorevole sono tanto un corretto iter diagnostico quanto un adeguato trattamento.

## Classificazione clinica

Le osteocondrosi possono essere classificate in base all'eziologia delle lesioni (epifisarie da carico, apofisarie da trazione, da compressione e carico) o suddivise sulla base della localizzazione anatomica (scheletro assile, del cingolo scapolare, dell'arto superiore e inferiore) (Tab. 96.1).

**Tab. 96.1.** Classificazione delle osteocondrosi in base all'eziologia e alla localizzazione.

|                      |                           |                                   |                  |
|----------------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------|
| Da carico            | Epif. prossimale femore   | Malattia Legg-Calvé-Perthes       | Arto inferiore   |
|                      | Epif. distali metatarsi   | Malattia Köhler I                 | Arto inferiore   |
|                      | Epif. corpi vertebrali    | Malattia Scheuermann              | Scheletro assile |
|                      | Corpo vertebrale          | Malattia Gallei                   | Scheletro assile |
| Da trazione          | Apof. tibiale anteriore   | Malattia Osgood-Schlatter         | Arto inferiore   |
|                      | Apof. base V metatarsi    | Malattia Iselin                   | Arto inferiore   |
|                      | Apof. posteriore calcagno | Malattia Haglund-Sever-Elenke     | Arto inferiore   |
|                      | Apof. rotulee             | Malattia Sinding-Larsen-Johansson | Arto inferiore   |
|                      | Capitolo radiale          | Malattia Panner                   | Arto superiore   |
| Da carico e trazione | Scafoid tarsale           | Malattia Kienbock                 | Arto inferiore   |
|                      | Semi-lunare               | Malattia Kienbock                 | Arto superiore   |

## Anatomia patologica

Le alterazioni anatomico-patologiche sono comuni a tutte le osteocondrosi. Nella prima fase, è presente un processo degenerativo-necrotico, a carico delle cellule ossee del nucleo di ossificazione e dei condrociti circostanti, conseguente alla sollecitazione biomeccanica e fisica: l'osso risponde addensandosi in seguito allo schiacciamento delle trabecole ossee e al conseguente accumulo di  $\text{Ca}^{2+}$  locale.



Successivamente, nella sede interessata vengono reclutate cellule infiammatorie del sistema reticolo endoteliale (osteoclasti e macrofagi) che procedono al riassorbimento osseo; è in questa fase che si possono presentare le deformità anatomiche conseguenti al carico gravante su un osso di diminuita resistenza meccanica. Nello stadio terminale, grazie allo stimolo neoangiogenetico e alla liberazione di fattori di crescita, i vasi intraossei si riorganizzano nella zona necrotica; le cellule osteoblastiche ricompaiono e cominciano a depositare neomatrice ossea che si ricalcifica. L'intero processo ha una durata variabile dai 10 ai 20 mesi, l'osso neoformato è del tutto simile all'osso sano, ma non sono infrequenti alterazioni anatomiche residue.

## Quadro radiografico

Le alterazioni anatomo-patologiche sono riconoscibili in senso cronologico e strutturale nelle alterazioni radiografiche. La prima fase, di solito clinicamente silente, è seguita dalla *fase di metallizzazione* per l'aumento della densità ossea per il compattamento delle trabecole ossee e si può accompagnare alla deformazione dell'epifisi. Nel terzo stadio, definito *fase del nucleo tigrato*, l'osso è caratterizzato dall'alternanza di aree a maggiore radiotrasparenza e aree più radiopache per via del riassorbimento progressivo del tessuto necrotico. Al termine del processo, l'osso appare radiograficamente normale, ma si possono evidenziare le eventuali alterazioni anatomiche precedentemente descritte (Tab. 96.2).

**Tab. 96.2.** Alterazioni radiologiche.

### Aspetto Rx

#### Prima fase

#### Seconda fase

**Seconda fase:** aumento della densità ossea per il compattamento delle trabecole, eventuale deformazione dell'epifisi

#### Terza fase

#### Quarta fase

**Terza fase:** alternanza di aree radiotrasparenti e radiopache  
**Quarta fase:** con *restitutio ad integrum* ovvero con deformazione anatomica

## Sintomatologia

La sintomatologia è comune a tutte le localizzazioni anatomiche e si caratterizza per la presenza di dolore e impotenza funzionale, ma ha caratteristiche cliniche differenti a seconda della sede anatomica coinvolta.

## Terapia

Nella maggior parte dei casi, è sufficiente il trattamento conservativo e sintomatico, volto principalmente alla riduzione della sintomatologia dolorosa. È sempre consigliabile evitare le attività che sollecitano eccessivamente il segmento

scheletrico interessato. Nelle localizzazioni sottoposte al carico questo dovrà essere proscritto per evitare residue deformità. Solo raramente si adotta un approccio chirurgico, nelle localizzazioni che evolverebbero verso una deformità anatomica.

## Malattia di Legg-Calvé-Perthes

---

Descritta in modo indipendente nel 1910 da Legg (Stati Uniti), Calvé (Francia) e Perthes (Germania), è una patologia acquisita che colpisce la condrogenesi e l'osteogenesi dell'epifisi prossimale del femore, soprattutto nei maschi con un rapporto di 4:1; la malattia può essere bilaterale nel 10% dei casi. Sono frequentemente colpite le popolazioni caucasiche e del Giappone, principalmente tra i 4 e i 10 anni; in particolare, sembrano esserne maggiormente colpiti i bambini attivi, di bassa statura, con età ossea in ritardo di 1-3 anni.

I sintomi esordiscono in modo lento e insidioso con zoppia intermittente, algia localizzata remittente con il riposo; in seguito, il dolore, a livello della regione antero-laterale della coscia (territorio del n. otturatore), diventa continuo e si associa a limitazione funzionale persistente nei movimenti di intrarotazione.

All'esame clinico è raramente presente una tumefazione evidente, la digitopressione evoca forte dolorabilità in sede inguinale, l'articolazione dell'anca, attiva e passiva, è limitata su tutti i piani, particolarmente nei movimenti di abduzione e intrarotazione; è possibile inoltre riscontrare un ipotonotrofismo della muscolatura.

L'esame radiografico ([Fig. 96.1](#)) può essere silente nella prima fase; in seguito, nella fase di metallizzazione, il nucleo di ossificazione dell'epifisi prossimale del femore diventa radiopaco; 4-5 mesi dopo, il nucleo si frammenta per il riassorbimento osseo contrapposto alla rigenerazione osteoblastica (fase del nucleo tigrato); infine, circa 12 mesi dopo, il tessuto osseo ritorna allo stato primitivo (fase riparativa). Nella fase attiva della malattia, è possibile ricorrere alla classificazione di Catterall per la valutazione dell'interessamento del nucleo osseo epifisario ([Tab. 96.3](#)).

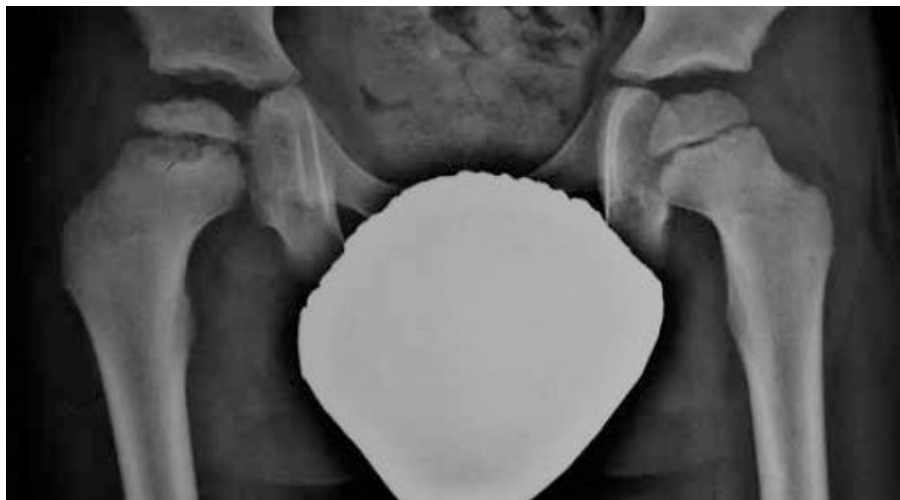


**Fig. 96.1.** Radiografia del bacino con testa femorale con iniziale malattia di Legg-Calvé-Perthes.

**Tab. 96.3.** Classificazione radiografica di Catterall della malattia di Legg-Calvé-Perthes.

- Stadio I** - frammento di una piccola porzione antero-laterale del nucleo epifisario
- Stadio II** - frammento della metà antero-laterale
- Stadio III** - frammento dei due terzi antero-laterali
- Stadio IV** - frammento di tutto il nucleo

La RM permette la diagnosi nella fase silente iniziale della malattia (Fig. 96.2).



**Fig. 96.2.** RM del bacino con testa femorale con iniziale malattia di Legg-Calvé-

Se non curata adeguatamente, la malattia di Legg-Calvé-Perthes può evolvere verso alterazioni anatomiche tipo *coxa plana*, *coxa magna* o *coxa valga* o con coxartrosi precoce. La prognosi non del tutto benigna è dovuta alla frequente necrosi asettica della testa femorale e ai quadri di deformazione, anche importante, della stessa.

Il trattamento ha lo scopo di ridurre la sintomatologia algica e il mantenimento dell'anatomia e della biomeccanica dell'articolazione coxofemorale.

Se la necrosi della testa coinvolge meno del 50% della stessa, si consigliano riposo, fisiochinesiterapia per il mantenimento dell'articolarietà e il recupero del tonotrofismo muscolare, terapia antalgica e, nei casi più severi, ausili e stoffe di scarico di Thomas.

In caso di coinvolgimento maggiore del 50%, la terapia è chirurgica. Si può eseguire un'osteotomia del femore prossimale e/o dell'acetabolo per modificare le forze di carico e di contrazione muscolare che agiscono sull'anca. È anche possibile eseguire delle perforazioni nella testa femorale per permettere la creazione di anastomosi metaepifisarie e la rivascolarizzazione della zona necrotica.

## Malattia di Osgood-Schlatter

---

Nel 1903 Osgood e Schlatter indipendentemente descrivono questa osteocondrosi dell'apofisi tibiale anteriore. Ne vengono colpiti gli adolescenti tra gli 8-15 anni prevalentemente maschi (3:1), con interessamento bilaterale nel 25-40% dei casi.

Le sollecitazioni meccaniche ripetute che si esercitano sull'apofisi tibiale anteriore durante il movimento di flessoestensione del ginocchio determinano delle microfratture della cartilagine con infiammazione locale; queste sono la causa della tumefazione localizzata, della sintomatologia algica e della zoppia di fuga. Tipicamente, il dolore si presenta dopo un breve periodo di esercizio fisico impegnativo (di solito durante il secondo tempo di una partita di pallone) e risente positivamente del riposo, ma è vivo anche alla compressione della tuberosità anteriore tibiale, come quando venga mantenuta la posizione genuflessa.

La patologia è autolimitante in 1-2 anni e si risolve senza esiti.

La diagnosi clinica è facile (Fig. 96.3a) e la diagnostica per immagini non è solitamente indispensabile. La radiologia tradizionale non dimostra i quattro stadi tipici ma le alterazioni strutturali a carico del nucleo apofisario (Fig. 96.3b). La RM e l'ecografia possono essere utili per determinare lo stadio di malattia, lo stato del nucleo apofisario ed eventuali segni di apofisite e/o di tendinite.



**Fig. 96.3.** (a) Aspetto clinico con evidente tumefazione a livello della tuberosità tibiale anteriore; (b) la radiografia mostra la frammentazione del nucleo dell'apofisi tibiale anteriore.

Il trattamento è volto a favorire la rivascolarizzazione distrettuale limitando il carico, riducendo l'attività fisica in contrazione, privilegiando invece lo stretching del quadricipite; solo eccezionalmente possono trovare impiego farmaci antinfiammatori e/o antidolorifici. L'immobilizzazione è consigliata solo in caso di sintomatologia algica importante o di diastasi dei frammenti. Negli eccezionali casi refrattari alla terapia conservativa, la chirurgia può essere indicata per effettuare delle microperforazioni sulla tuberosità o per rimuovere l'eventuale calcificazione pretuberositaria.

## Malattia di Sinding-Larsen-Johansson

Questa osteocondrosi interessa il polo inferiore della rotula: è però forse determinata da una tendinite da trazione, non esistendo una vera e propria apofisi nella rotula, in quanto osso sesamoide.

L'epidemiologia registra un picco di incidenza tra gli 8 e i 15 anni, soprattutto nei giovani atleti maschi.

Il dolore si localizza nella regione anteriore del ginocchio in seguito a sforzi ripetuti in trazione del muscolo quadricipite. Clinicamente, il punto di maggiore dolorabilità si riconosce a livello del polo patellare inferiore, ma raramente il paziente si presenta zoppicando.

La malattia è autolimitante, ma è consigliato il riposo dall'attività sportiva, almeno finché non cessa la sintomatologia algica, che

generalmente si riduce con la progressione dell'ossificazione patellare. La diagnosi è clinica e radiografica con la dimostrazione del tipico quadro osteocondrosico. All'ecografia si evidenziano facilmente l'ispessimento del tendine rotuleo e l'infiammazione della borsa infrapatellare.

## **Malattia di Haglund-Sever-Blanke**

---

In questa osteocondrosi a essere colpita è l'apofisi calcaneare posteriore. L'incidenza massima si registra tra gli 8 e i 12 anni, risultando spesso bilaterale.

I fattori di rischio più rilevanti sono la presenza di un piede pronato e l'esecuzione di attività sportive su una superficie dura, spesso in concomitanza con l'utilizzo di scarpe non adeguate (poco ammortizzanti).

La sintomatologia è caratterizzata dal dolore sull'inserzione achillea, soprattutto sotto sforzo, e occasionalmente zoppia. Clinicamente si rileva la contrattura dei muscoli surali, dolore alla palpazione dell'apofisi calcaneare, tumefazione locale e impotenza funzionale più o meno marcata.

Il quadro radiografico è sovrapponibile a quanto già descritto sopra ([Fig. 96.4](#)).



**Fig. 96.4.** Radiografia del retropiede in carico: è evidente la “metallizzazione” del nucleo di accrescimento dell’apofisi calcaneare (malattia di Haglund-Sever-Blanke).

La prognosi è favorevole: la malattia si autolimita in 6-18 mesi.

Il trattamento prevede il riposo dall’attività sportiva, l’utilizzo di ortesi con scarico calcaneare e lo stretching della catena cinetica posteriore.

## **Malattia di Köhler I**

---

L’ostecondrosi dello scafoide tarsale è stata identificata per la prima

volta nel 1908.

La malattia si presenta spesso unilaterale, in bambini di sesso maschile tra i 3 e i 10 anni.

Il quadro sintomatologico è caratterizzato da dolore, zoppia, impotenza funzionale e impossibilità a spostare il peso sulla parte mediale del piede.

Obiettivamente si rilevano un piede dolente, dolorabile e una tumefazione alla palpazione superficiale dell'arco mediale del piede.

Radiograficamente il navicolare appare sclerotico, addensato, deformato e frammentato.

La prognosi è benigna, la patologia si autorisolve in 6-12 mesi.

Il trattamento consiste nel riposo, nell'astensione dalle attività sportive e, a volte, nello scarico completo per qualche settimana. Raramente è indicato l'utilizzo di uno stivaletto gessato, più frequentemente si consiglia l'adozione di un'ortesi per il sostegno della volta plantare.

## Malattia di Köhler II

---

Nella malattia di Köhler II si verifica una necrosi avascolare dell'epifisi distale del II e/o del III osso metatarsale con conseguente degenerazione della stessa.

Questa ostecondrosi colpisce prevalentemente il sesso femminile con distribuzione bimodale: un picco tra i 12-18 anni e un secondo picco di incidenza nelle pazienti con più di 30 anni. Questo secondo picco si spiegherebbe con l'utilizzo delle scarpe con tacco alto che aumenta le sollecitazioni a livello delle teste metatarsali, già normalmente sottoposte a grandi forze di carico.

La sintomatologia si caratterizza per dolore spontaneo, in assenza di un'anamnesi positiva per trauma, che aumenta durante la deambulazione, ridotta mobilità del metatarsale interessato e tumefazione localizzata.

Alla radiografia, la testa metatarsale appare deformata, appiattita, metallizzata o frammentata (Fig. 96.5).





**Fig. 96.5.** Radiografia di testa metatarsale con malattia di Köhler II.

L'evoluzione è sfavorevole, persistendo molto spesso una deformità che richiede l'uso di ortesi plantari dedicate.

Il trattamento prevede 4 settimane di riposo e scarico; a volte la chirurgia può essere indicata (resezione della testa metatarsale patologica dolorosa).

## **Malattia di Panner**

---

Questa osteocondrosi, conosciuta anche come *Little League elbow*, colpisce il capitello radiale ed è così definita per l'alta incidenza che si registra nei giovani che praticano il baseball.

I microtraumi ripetuti sono infatti alla base dell'insorgenza della malattia. Il picco di incidenza si registra nella popolazione maschile compresa tra i 5 e i 10 anni.

Il bambino lamenta dolore laterale al gomito, rigidità ai movimenti e tumefazione locale. Clinicamente è notevolmente diminuita l'escursione articolare in estensione. La diagnosi è clinica e radiologica.

La prognosi è eccellente; in rari casi può residuare un lieve deficit dell'estensione.

Il trattamento prevede riposo e astensione dall'attività sportiva. In caso di dolore importante, si può utilizzare un'ortesi funzionale da indossare per 2-4 settimane.

## Malattia di Kienböck

---

Questa osteocondrosi interessa l'osso semilunare del carpo, è più rara rispetto ad altre osteocondrosi e interessa i pazienti adulti, tra i 15 e i 40 anni.

Sono state riconosciute diverse condizioni predisponenti allo sviluppo della malattia: pregressi traumi in iperestensione, lussazioni anteriori del semilunare, microtraumatismi sportivi, fattori anatomici.

Il paziente riferisce comparsa di rigidità al polso, algia e tumefazione locale.

L'obiettività è caratterizzata da dolore spontaneo e all'iperestensione, limitazione funzionale e riduzione della forza prensile.

La radiologia tradizionale dimostra un addensamento dell'osso; la RM permette una diagnosi precoce e il differenziamento da cisti ossee o fratture traumatiche. La radiologia permette anche una classificazione dello stadio di malattia; le due più utilizzate sono quelle di Lichtman (4 stadi progressivi, da architettura conservata fino all'artrosi con collasso della radiocarpica) e quella di Stahl in 5 stadi.

Il trattamento nelle fasi precoci è conservativo, con l'utilizzo di ortesi per almeno due mesi.

La chirurgia è fondamentale nelle fasi avanzate o quando fallisca il trattamento conservativo. È possibile tentare di rivascolarizzare il semilunare con microperforazioni o con trapianti di osso vascolarizzato con un peduncolo di arteria digitale dorsale. Nelle fasi finali è indicato il riallineamento radiocarpico o l'artrodesi.

## Malattia di Scheuermann

---

È un'ostecondrosi descritta da Scheuermann nel 1921 che colpisce i corpi delle vertebre, particolarmente i nuclei epifisari superiore e inferiore, con successiva deformazione a cuneo del soma vertebrale (Fig. 96.6a). I tratti del rachide più spesso interessati sono il livello dorsale e lombare, raramente è interessata una sola vertebra. I pazienti hanno generalmente un'età compresa tra gli 8 e i 10 anni, sono più frequentemente maschi e nel 30% dei casi si associa una scoliosi.



**Fig. 96.6.** Nella radiografia (a) si notano le alterazioni a carico dei nuclei di ossificazione accessori dei corpi vertebrali alla base della cifotizzazione; (b) aspetto clinico di cifosi ad ampio raggio, corretta mediante l'applicazione di un corsetto (c).

La deformazione a cuneo di una o più vertebre contigue determina una curva ipercifotica fissa, ad ampio raggio del tratto toracico e/o lombare (Fig. 96.6b). Si sviluppa di conseguenza un'iperlordosi cervicale e dorsale e spalle spioventi per protrusione anteriore del cingolo scapolare, con contrattura della muscolatura flessoria. Tipicamente questa osteocondrosi si associa *ad habitus* astenico. Clinicamente, la cifosi è fissa, non riducibile e persiste quando il paziente viene disposto in decubito prono a colonna estesa.

La radiografia dimostra la deformazione a cuneo di una o più vertebre contigue. Si possono associare ernie di Schmorl e, come detto, scoliosi.

Il trattamento è conservativo con fisiochinesiterapia e l'adozione di corsetti gessati o ortopedici tipo Milwaukee (Fig. 96.6c). La terapia chirurgica con artrodesi dorso-lombare si esegue solo se il dolore diventa refrattario al trattamento antalgico e in presenza di cifosi superiori a 65°.

## Malattia di Calvé

La malattia di Calvé interessa generalmente una sola vertebra, specialmente del tratto D12-L2, che si deforma fino a ridursi a una sottile lamina, da cui la definizione di vertebra plana di Calvé.

I pazienti sono più colpiti nella fascia tra i 2 e i 15 anni, con un picco tra i 5 e i 7.

La diagnosi è clinica, con dolore e facile affaticabilità, e radiografica, che dimostra il tipico aspetto metallizzato e laminare.

La terapia prevede l'utilizzo di corsetti ortopedici o gessati che mantengano la colonna in iperestensione, così che il corpo vertebrale danneggiato possa rimodellarsi.

## Scoliosi e cifosi

C. Lamartina, F. Mancini

In un soggetto normale, la colonna vertebrale appare dritta sul piano frontale con delle curvature sul piano sagittale. Infatti il rachide è composto da due curve a convessità anteriore, al livello del tratto cervicale e lombare (lordosi), e una curva a convessità posteriore a livello toracico (cifosi). Per scoliosi si intende una curva patologica della colonna vertebrale sul piano frontale sempre associata a una rotazione delle vertebre sul piano assiale. Le vertebre più ruotate sono quelle in corrispondenza dell'apice della curva e la rotazione è associata a una torsione della vertebra stessa. Infatti se si valuta la vertebra apicale (al centro della curva) sul piano assiale, essa perde la sua simmetria, con la metà rivolta verso la concavità della curva più piccola e deformata rispetto a quella rivolta verso la convessità. La rotazione vertebrale inoltre deforma la gabbia toracica (gibbo) e nelle forme gravi crea delle asimmetrie che possono determinare alterazioni della meccanica respiratoria (Fig. 96.7). La curvatura frontale del rachide senza rotazione viene invece definita atteggiamento scoliotico e non necessita di alcun trattamento, in quanto è di spontanea risoluzione. L'incidenza della scoliosi è del 5% nella popolazione caucasica, ma le forme gravi o evolutive sono molto meno frequenti.

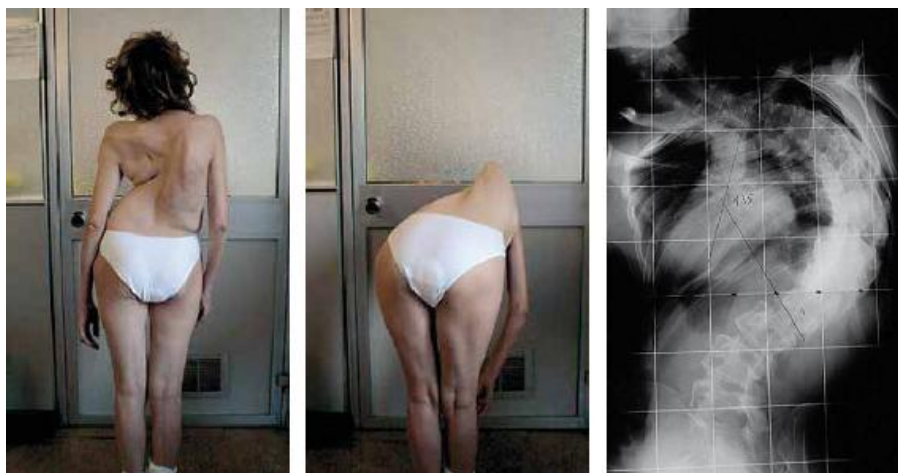


**Fig. 96.7.** Severa deformità del torace con gibbo dorsale destro da scoliosi toracica. La meccanica respiratoria è gravemente compromessa.

## **Classificazione**

Non tutte le scoliosi hanno la stessa storia naturale e, poiché il trattamento è strettamente legato al valore angolare della curva e al suo possibile aggravamento, una misura della gravità e una classificazione che possa guidare il trattamento sono indispensabili. Il metodo più utilizzato per il calcolo del valore angolare di una curva scoliotica è quello di Cobb ([Fig. 96.8](#)).

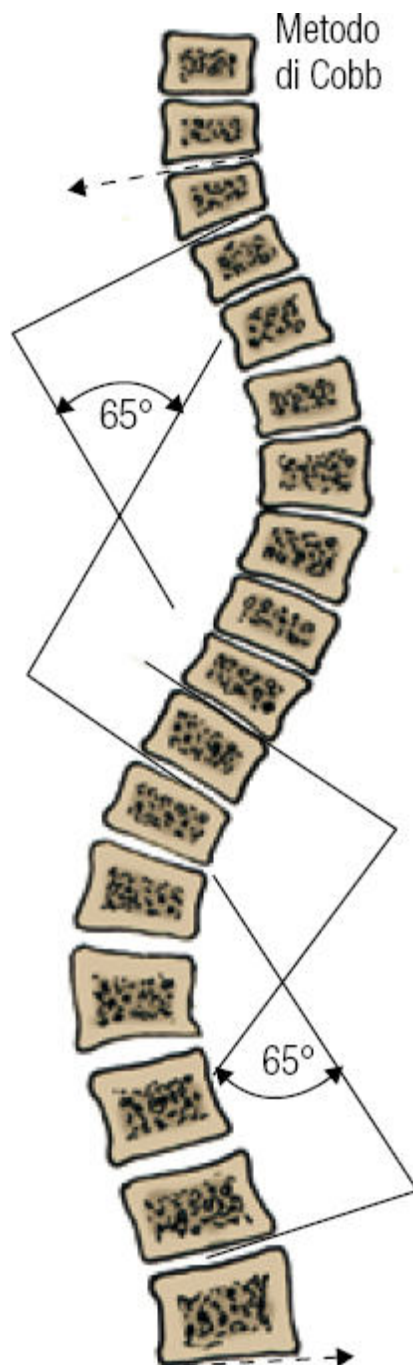


**Fig. 96.8.** Il valore angolare di ciascuna curva è dato dalla perpendicolare al piatto craniale della vertebra limite craniale (la più inclinata) e dalla perpendicolare al piatto caudale della vertebra limite caudale (la più inclinata).

La classificazione della scoliosi è molto complessa e include un grande

numero di differenti eziopatogenesi. Si dividono in scoliosi idiopatiche, congenite e secondarie ad altre patologie sistemiche o locali.

Le scoliosi idiopatiche (la cui eziologia è incerta) sono le più frequenti e in base all'età di insorgenza si dividono in infantili (tra 0 e 3 anni), giovanili (tra 3 e 10 anni), dell'adolescenza (oltre i 10 anni). Le scoliosi congenite sono dovute invece a un difetto di formazione, di segmentazione, o di entrambe (miste), di una o più vertebre. Tra le scoliosi secondarie troviamo: le scoliosi neuromuscolari a eziopatogenesi di tipo neuropatico, con interessamento del primo o del secondo motoneurone, oppure secondarie a miopatie; scoliosi nella neurofibromatosi, nei disordini mesenchimali e nella malattia reumatica; le scoliosi post-traumatiche, secondarie a fratture, a interventi chirurgici e a irradiazioni vertebrali; scoliosi causate da retrazioni extravertebrali secondarie a empiema o ustioni; le scoliosi nelle osteocondrodistrofie, nelle infezioni e nei disordini metabolici. Infine, vanno considerate le scoliosi causate da tumori, da anomalie del giunto lombosacrale, da dismetrie degli arti inferiori o anomalie delle anche.

In base alla localizzazione, la scoliosi si definisce *cervicale* se l'apice della curva è tra la I e la VI vertebra cervicale, *cervico-toracica* se l'apice è tra la VII cervicale e la I toracica, *toracica* se l'apice è tra la II e la XI toracica, *toracolombare* se l'apice è tra la XII toracica e la I lombare; *lombare* se l'apice è tra la I e la IV lombare, *lombosacrale* se l'apice è tra la V lombare e la I sacrale.

### **Rischio di aggravamento**

È opportuno in questa sede considerare solamente le scoliosi idiopatiche dell'età evolutiva e quelle degli adulti e degli anziani, perché rappresentano di gran lunga le scoliosi di più frequente osservazione. Le idiopatiche, probabilmente legate a squilibri ormonali, rimangono a eziologia sconosciuta e sono più gravi quelle a più precoce insorgenza.

Indipendentemente dall'eziologia, il rischio di aggravamento dipende dall'età scheletrica e dalla crescita residua della colonna vertebrale. L'età scheletrica è facilmente valutabile osservando il grado di ossificazione dell'epifisi iliaca, agevolmente osservabile nelle radiografie sul piano frontale. Il test di Risser suddivide in sei stadi questo processo di ossificazione ([Fig. 96.9](#)). Quando il grado di ossificazione raggiunge il quarto stadio, il processo di crescita della colonna cessa e con esso anche il rischio di aggravamento della curva, che viceversa è massimo a Risser 0, 1, 2.

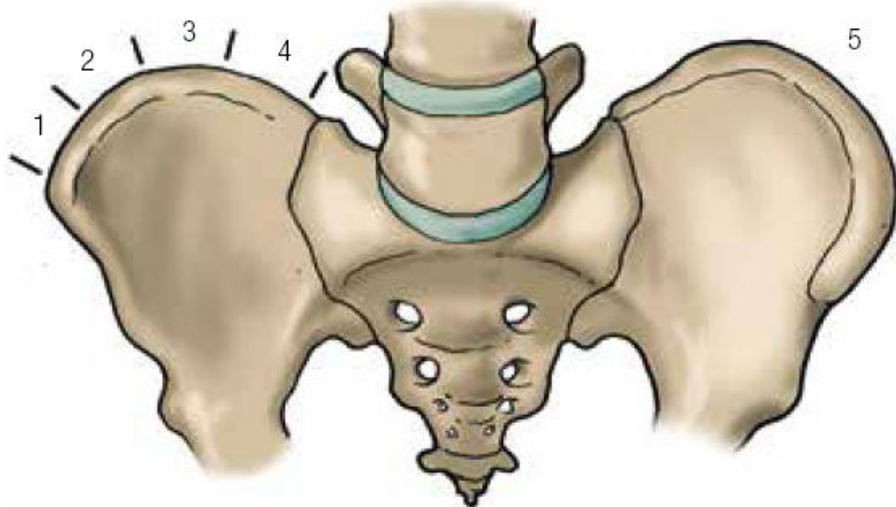


**Fig. 96.9.** L'ossificazione dell'epifisi iliaca comincia lateralmente con una barretta che copre un quarto della cresta iliaca (Risser 1) e continua medialmente fino al margine mediano della cresta (progressivamente Risser 2, 3 e 4). Infine, quando la barretta si salda all'ala iliaca, il processo è terminato (Risser 5) e la maturità scheletrica è completamente raggiunta.

## Scoliosi idiopatica dell'adolescente

L'80% delle scoliosi osservate nell'adolescenza è idiopatico e solo lo 0,1% di queste curve supera i 40° Cobb. Per curve fino a 10°, il rapporto tra i sessi è di 1:1, ma per curve maggiori il rapporto F:M è di 4:1 e il rischio di peggioramento che si verifica all'epoca della pubertà è 10 volte maggiore nel sesso femminile. Questo rischio è comunque basso ed è direttamente proporzionale all'entità angolare della curva prima della pubertà. Il rischio di aggravamento arriva al 22% per curve inferiori a 20° e al 68% per curve superiori a 20°. Dopo la crisi puberale e prima della completa maturità scheletrica, il rischio diminuisce notevolmente ed è pari all'1,6% per curve inferiori a 20° e al 23% per curve superiori a 20°.

Il trattamento tiene conto di diversi fattori che ci indicano il rischio di aggravamento delle curve: il valore angolare, la pubertà, la sede della curva, l'età scheletrica (Risser).

Al di sotto di 20° non vi è indicazione al trattamento, ma è opportuno eseguire controlli periodici fino al raggiungimento della maturazione scheletrica. Per curve tra 20° e 40°, è indicato il trattamento con corsetti (Fig. 96.10), che ha come obiettivo quello di evitare il peggioramento delle curve. Il corsetto gessato è stato in passato molto utilizzato, ma, pur garantendo risultati molto apprezzabili, è mal tollerato perché limita grandemente le normali attività quotidiane. I corsetti in materiale plastico sono meglio tollerati, ma spesso vengono indossati per un



tempo insufficiente perché comunque sono esteticamente e funzionalmente molto sgraditi ai pazienti. Comunque, per evitare un inutile e pesante condizionamento della vita di giovani pazienti, il trattamento con corsetti va consigliato soltanto quando vi è una documentata progressione delle curve. Associata al trattamento con corsetti, la fisiochinesiterapia può migliorare il risultato finale.

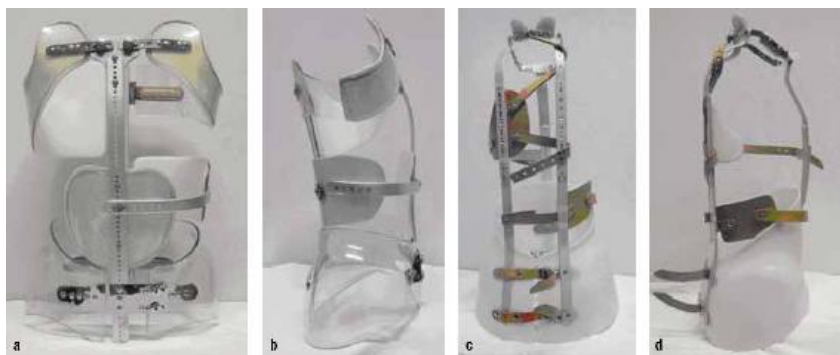


**Fig. 96.10.** (a, b) Corsetto tipo Lionese; (c, d) corsetto tipo Milwaukee.

La terapia chirurgica va considerata per le curve al di sopra dei 40° (Fig. 96.11) e la correzione chirurgica che si può ottenere dipende dalla rigidità della curva. Al fine di ottenere la riduzione delle curve e il mantenimento della correzione nel tempo, è sempre necessaria una strumentazione della colonna vertebrale (viti peduncolari, uncini, bande sublaminari, barre, connettori trasversali) e una fusione ossea delle vertebre (artrodesi). L'artrodesi strumentata, soprattutto nelle scoliosi lombari, riduce la motilità del rachide, ma questa condizione, seppur limitante, rimane meglio tollerata rispetto al deficit respiratorio che si può verificare nelle gravi scoliosi toraciche (Fig. 96.7), o ai gravi squilibri sul piano coronale e sagittale presenti nelle scoliosi lombari (vedi oltre, Fig. 96.13).

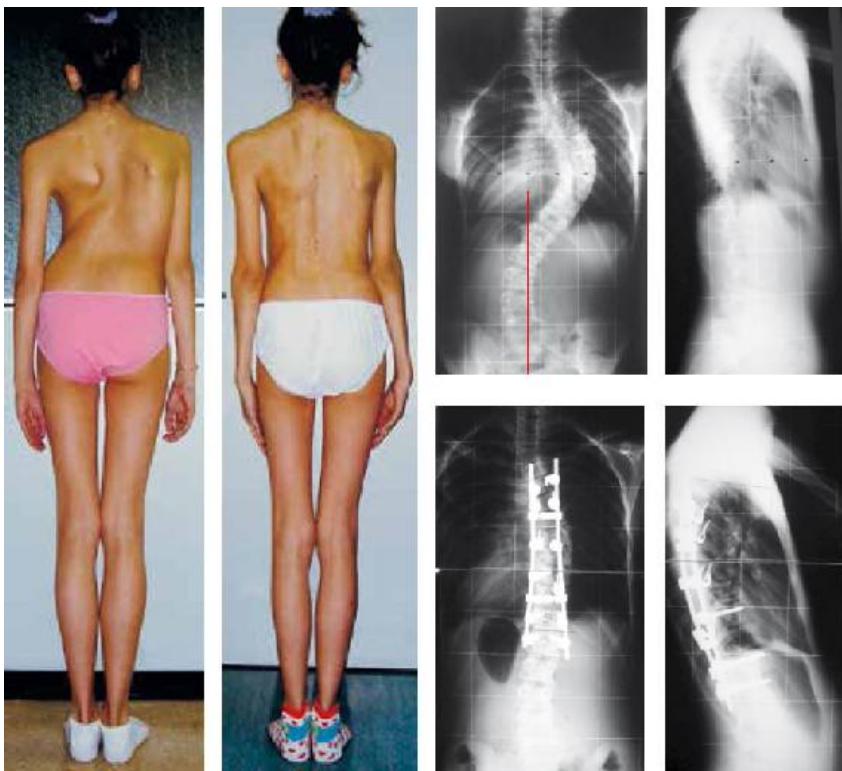


**Fig. 96.11.** Scoliosi idiopatica giovanile (insorta a 5 anni) in adolescente di sesso femminile di 13 anni. La curva toracica destra di 75° Cobb è stata trattata chirurgicamente con uncini, viti, barre e connettori laterali. La correzione di 55° ottenuta dà un ottimo equilibrio del tronco grazie alla correzione spontanea della curva lombare, conseguenza della correzione della curva toracica. Limitando così l'artrodesi strumentata alla sola curva toracica, la motilità della colonna rimane buona.

### **Scoliosi idiopatica dell'adulto e dell'anziano**

Questo tipo di scoliosi rappresenta oggi un importante problema, in quanto la popolazione di anziani in Italia e nei Paesi occidentali è in netto aumento. Inoltre, gli ultrasessantenni hanno spesso un'intensa vita sociale e familiare. Contrariamente agli adolescenti, nei quali la scoliosi non causa mai dolore e la richiesta di trattamento è legata essenzialmente a problemi di ordine estetico, i soggetti adulti e anziani richiedono una terapia della scoliosi per il dolore, talvolta estremamente invalidante, ma anche perché non accettano la deformità di cui sono affetti e i limiti funzionali che questa comporta (Fig. 96.12). Fattori che rendono più difficile il trattamento delle scoliosi nell'adulto e soprattutto nell'anziano sono l'osteoporosi, la rigidità delle curve, le comorbidità e lo squilibrio sagittale del tronco (scoliosi cifosanti). In effetti, quest'ultimo aspetto è spesso la

principale caratteristica in questi pazienti e solo attraverso una buona correzione del piano sagittale del rachide si avranno risultati soddisfacenti. La maggioranza di queste scoliosi è l'esito di curve idiopatiche non adeguatamente trattate durante l'adolescenza e che si sono aggravate soprattutto durante la gravidanza e la menopausa (Fig. 96.12). In queste curve è sempre evidente la componente degenerativa-artrosica, che per ovvie ragioni meccaniche è sempre più grave che in un coetaneo senza scoliosi.



**Fig. 96.12.** Scoliosi idiopatica insorta prima della pubertà e non trattata in precedenza, operata di artrodesi strumentata toraco-lombare all'età di 66 anni per l'invalidante sintomatologia dolorosa e claudicatio resistenti al trattamento

conservativo.

L'indicazione all'intervento chirurgico deve essere attentamente considerata perché si tratta di una chirurgia complessa, con frequenti complicanze legate all'intervento e alle comorbidità presenti spesso in questo tipo di paziente. Le più frequenti complicanze sono: rilevanti sanguinamenti con rischio di shock emorragico causati dalla grande esposizione chirurgica e dalle osteotomie spesso necessarie per correggere principalmente lo squilibrio sagittale, mobilizzazioni delle viti peduncolari per la scarsa presa nell'osso porotico, infezioni precoci, malposizionamento delle viti con conseguente compressione degli elementi nervosi.

Relativamente frequenti sono i reinterventi necessari per il trattamento delle complicanze o il mancato equilibrio sagittale del tronco. Inoltre, vanno considerate le complicanze legate alle frequenti comorbidità (diabete, cardiopatie ecc.). Per queste ragioni, la terapia chirurgica deve essere riservata a quei pazienti in cui il trattamento conservativo (ortesi, fisiochinesiterapia, FANS) non ha dato alcun risultato e dopo attenta valutazione del rischio operatorio. Comunque in alcuni pazienti ben selezionati la terapia chirurgica rappresenta l'unica soluzione, con buoni risultati nella maggior parte dei casi (Fig. 96.12). Molta attenzione va dedicata all'informazione di pazienti e familiari sui rischi di questa chirurgia e sul postoperatorio, che richiede una lunga riabilitazione.

La scoliosi definita *de novo* (meglio sarebbe *ex novo*) ha la caratteristica di insorgere in adulti esenti da preesistente scoliosi (Fig. 96.13). È riconducibile a degenerazione discale asimmetrica a livello lombare ed è caratterizzata da curve brevi lombari che creano un'ipolordosi o addirittura una cifosi della curva lombare. I sintomi più frequentemente associati a queste scoliosi sono una severa e invalidante lombalgia e/o una *claudicatio* spinale causata dalla stenosi del canale lombare.



**Fig. 96.13.** Donna che a 45 anni presenta una colonna lombare in asse (a), a 57 un'iniziale scoliosi (b) e a 65 una severa scoliosi (c). Tipico esempio di scoliosi insorta nell'età adulta (scoliosi *de novo*).

Se il trattamento conservativo con ortesi, fisiochinesiterapia e FANS fallisce, deve essere considerata la terapia chirurgica una decompressione senza strumentazione se il sintomo prevalente è la *claudicatio*, una correzione della deformità con artrodesi strumentata se è prevalente la lombalgia. Talvolta è necessaria la combinazione dei due trattamenti.

Quasi sempre lo squilibrio sul piano sagittale domina il quadro clinico (Fig. 96.14) e la correzione deve tenere conto di questo punto cruciale. La stragrande maggioranza dei cattivi risultati dipende da un'insufficiente correzione della cifosi lombare; in questi casi le osteotomie vertebrali rappresentano la migliore soluzione per questo complesso problema.

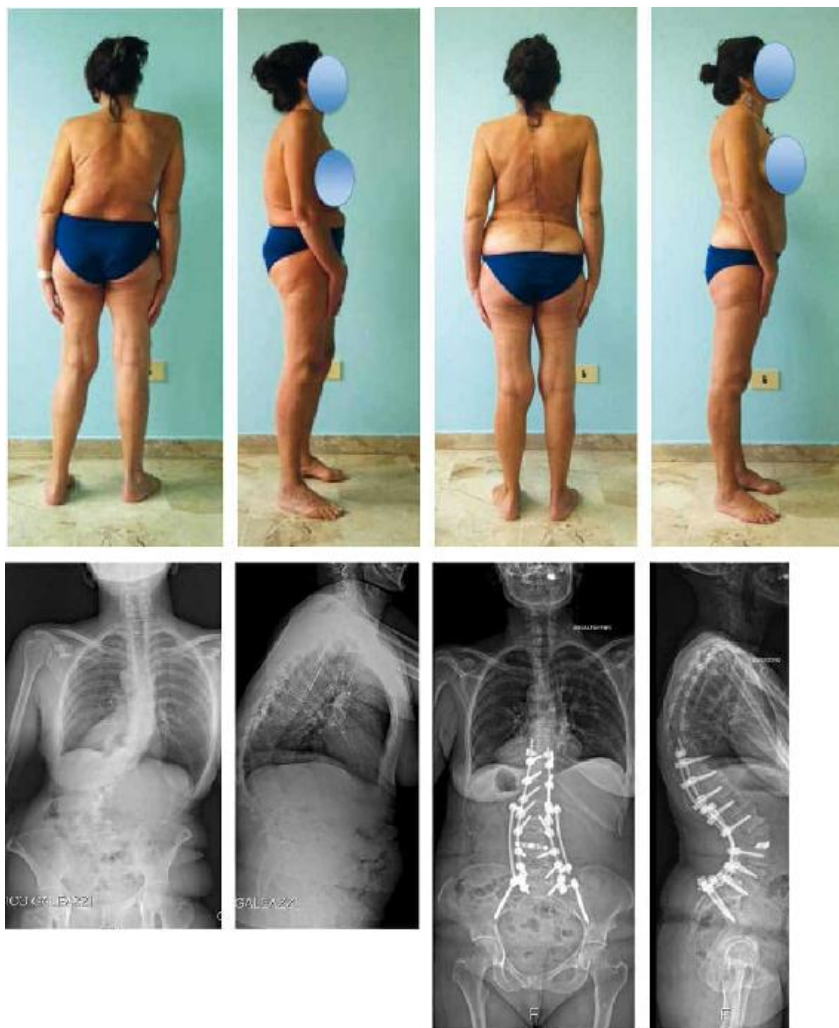


**Fig. 96.14.** Scoliosi *de novo* in donna di 52 anni. La flessione del tronco è la causa principale della sintomatologia. La correzione, ottenuta con viti e barre, è possibile grazie a un'osteotomia di sottrazione peduncolare a livello della III vertebra lombare. Un'artrodesi su tutta l'area strumentata è necessaria per mantenere

## Cifosi

---

L'aumento della cifosi toracica si definisce dorso curvo o ipercifosi o, impropriamente ma comunemente, cifosi. Come per la scoliosi, la classificazione delle cifosi è molto articolata. Si possono considerare, durante l'adolescenza, le cifosi posturali, che sono benigne, non presentano alterazioni strutturali e si risolvono spontaneamente con semplici autocorrezioni della postura e con l'attività sportiva. La cifosi nella malattia di Scheuermann ([Fig. 96.15](#)) (cfr. paragrafo "[Malattia di Scheuermann](#)") presenta la classica triade: cuneizzazione di almeno tre corpi vertebrali contigui, noduli di Schmorl (penetrazione di materiale discale nel soma) e marcate irregolarità dei piatti vertebrali. Le cifosi congenite invece sono secondarie a difetti di formazione, di segmentazioni o miste. Inoltre, si osservano cifosi secondarie a: patologie neuromuscolari, mielomeningocele, traumi vertebrali mielici o amielici (rispettivamente con o senza danni neurologici), interventi chirurgici (postlaminectomie o resezioni vertebrali), terapia radiante. Nel campo delle cifosi metaboliche troviamo l'osteoporosi (senile o giovanile), l'osteomalaci e l'osteogenesi imperfetta che possono essere causa di dorso curvo. Anche displasie scheletriche (acondrodisplasia, mucopolisaccaridosi e neurofibromatosi), collagenopatie (malattia di Marie-Strümpell) e tumori (benigni, maligni primitivi o metastatici) possono essere responsabili di ipercifosi.



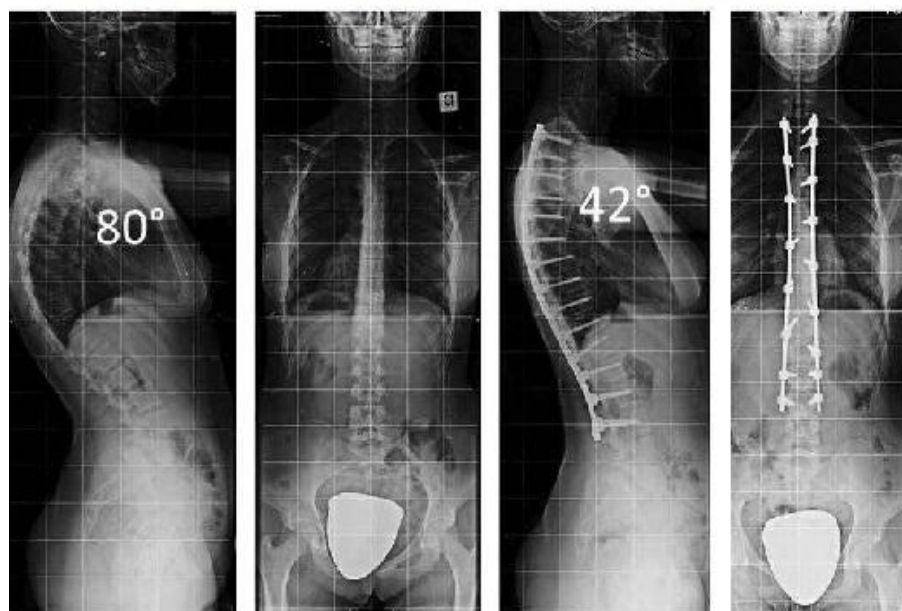


**Fig. 96.15.** Ragazza di 15 anni con ipercifosi toracica secondaria a malattia di Scheuermann. La correzione ottenuta mediante artrodesi strumentata T2-L3 ristabilisce un armonico profilo sagittale del rachide.

## Conclusioni

Il trattamento della scoliosi e dell'ipercifosi presuppone una preparazione specifica che comporti la conoscenza delle varie forme secondo le differenti eziologie, la conoscenza dell'evoluzione e la capacità di impostare un trattamento conservativo o chirurgico. Per tali ragioni, è necessario un approccio multidisciplinare in centri dedicati. Fino a oggi, la maggior parte degli sforzi è stata riservata allo sviluppo di sistemi sempre più potenti di correzioni chirurgiche. La ricerca futura dovrà essere indirizzata soprattutto alla comprensione del meccanismo patogenetico della scoliosi idiopatica; soltanto così sarà possibile un trattamento precocissimo e adeguato delle forme evolutive, risparmiando inutili terapie a giovani pazienti con scoliosi non evolutive.

## **Displasia congenita dell'anca**

N. Portinaro, A. Panou, F. Ronchi

Con le definizioni di displasia e di lussazione congenita dell'anca (DCA/LCA) si descrive un numero insieme di alterazioni morfologiche dell'anca che spaziano da un iposviluppo acetabolare fino alla lussazione franca della testa del femore; esse tendono a progredire, se non trattate, nel corso dell'infanzia e dell'adolescenza. Con il termine "displasia" si intende quindi un'alterata maturazione della cavità acetabolare, principalmente, e di tutte le strutture anatomiche dell'articolazione coxofemorale.

La displasia e la lussazione della testa femorale, ovvero la perdita di contatto anatomico fra la testa femorale e l'acetabolo, possono avvenire in utero, alla nascita o nei primi anni di vita.

La DCA/LCA si può presentare isolata o in associazione ad altre patologie (mielomeningocele, artrogriposi, agenesia sacrale, malattie cromosomiche). Vi sono vari quadri di displasia a seconda dell'entità della malformazione acetabolare, così come vi sono vari quadri di lussazione a seconda della mobilità della testa femorale (Staheli, 2001).

### **Incidenza**

Prima dell'avvento dello screening neonatale la DCA/LCA aveva solamente una presentazione clinica tardiva ed era quindi di difficile riconoscimento. Nel 1962, Barlow studiò che l'incidenza dell'instabilità clinica dell'anca è 1 ogni 60 bambini. Negli anni Ottanta, con l'avvento dell'esame ecografico del neonato, si stabilì che l'incidenza era anche maggiore di quel 6% che fino ad allora si era ipotizzato.

La DCA/LCA si presenta con una frequenza estremamente variabile a



seconda delle popolazioni, dallo 0,17 allo 0,75%, e predilige il sesso femminile, con una frequenza da 6 a 8 volte superiore a quella del sesso maschile (Andren, 1961). Colpisce in maniera più frequente l'anca sinistra, ma nel 20% dei casi è bilaterale.

## **Eziologia**

Fattori genetici, sesso, problematiche legate allo sviluppo, alterazioni ormonali e meccaniche possono essere alla base della DCA/LCA.

Lo screening dei soggetti a rischio deve tener conto di:

- fattori ereditari;
- iperlassità legamentosa;
- eccessiva antiversione del collo femorale;
- antiversione dell'acetabolo associata o meno alla sua displasia;
- posizionamento intrauterino non corretto.

Lo screening dei soggetti a rischio andrà eseguito tenendo anche conto di:

- familiarità positiva;
- primogenitura e sesso;
- presentazione podalica al parto;
- oligoidramnios;
- gravidanza gemellare.

## **Quadro clinico**

La clinica varia a seconda dell'età del bambino, del grado di displasia, del tipo di lussazione e della posizione della testa femorale. L'esame clinico del neonato ha però una sensibilità del 60% circa e una specificità riconducibile al 99%, mentre ha un valore predittivo positivo di circa il 24% (Mace et al., 2015); per questi motivi, la diagnosi deve sempre essere avvalorata da esami strumentali quali l'ecografia.

### ***Dalla nascita ai 2 mesi di età***

Nella displasia i segni clinici sono quasi sempre negativi (95% dei casi). Nel primo mese di vita, tuttavia, può essere presente un'instabilità dell'articolazione, dipendente dagli ormoni materni, che si risolve spontaneamente. Solo nei casi di displasia grave l'instabilità persiste e può peggiorare fino ad arrivare alla lussazione vera e propria.

Nei casi di lussazione, invece, i segni clinici sono molto spesso positivi (60% dei casi già alla nascita). Quelli presenti più spesso sono un'adduzione rigida dell'anca, una sensazione di scatto in abduzione e in adduzione delle anche (segno di Ortolani-Barlow) (Barlow, 1962; Ortolani, 1948), un'apparente riduzione di lunghezza di un femore

rispetto al controlaterale (segno di Galeazzi), l'asimmetria delle pliche inguinali, l'iperestensione del ginocchio ad anca flessa (segno di Ludlhoff). Questi segni, quando presenti anche singolarmente, sono da considerare come indici di rischio per lussazione.

Il test di Ortolani si esegue abducendo delicatamente le anche flesse a 90° (Fig. 96.16). Al momento della riduzione dell'anca lussata si udirà un brusco movimento di rientro detto "scatto di Ortolani". Il test di Barlow viene usato al fine di evidenziare la lussabilità dell'anca e si esegue adducendo e spingendo posteriormente le anche flesse a 90°; in caso di lussabilità si avrà la sensazione di movimento e fuoriuscita della testa femorale dall'acetabolo.



**Fig. 96.16.** Manovra di Ortolani, da eseguire ad anche e ginocchia flesse a 90°, abducendo delicatamente le anche.

### ***Dai 3 mesi all'anno di vita***

In questo periodo, i casi di displasia lieve restano silenti e possono portare a una progressiva deformità dell'acetabolo fino alla lussazione franca o a una coxartrosi precoce, la quale però si manifesterà solo in età adulta.

Nei casi di franca lussazione si instaura invece una progressiva migrazione postero-superiore della testa del femore, portando così a una serie ulteriore di segni clinici:

- contrattura in adduzione dell'anca;
- ulteriore accentuazione del segno di Galeazzi;
- postura in extrarotazione dell'arto inferiore con anca e ginocchio esteso;

- aumento dell'asimmetria delle pliche inguinali;
- ipermobilità della testa femorale verso l'alto e il basso (segno del pistone) (Browne, 1982).

### ***Dopo l'inizio della deambulazione***

Ai segni precedenti si aggiungono: andatura anserina, pseudoipometria del lato colpito, iperlordosi lombare, positività del segno di Trendelenburg, ginocchio valgo correlato a un aumento della contrattura in adduzione dell'anca.

## **Diagnosi strumentale**

### ***Ecografia***

Permette di visualizzare bene (fino circa ai 6 mesi di età) le parti cartilaginee e ossee dell'acetabolo, della testa e del collo femorale. Sono due i metodi comunemente usati per la valutazione ecografica delle anche:

- metodo di Graf (o metodo morfologico) (Graf, 1983);
- metodo dinamico di Harcke (Harcke et al., 1991).

■ **Metodo di Graf:** si esegue a paziente in decubito laterale con anca flessa a 35-45° e intraruotata di 10-15°. Esso permette di evidenziare la morfologia delle strutture dell'articolazione e la loro mobilità (la parte distale ossea dell'ileo; il muro osseo mediale dell'acetabolo; la cartilagine triradiata; la parte cartilaginea della testa femorale e il suo nucleo di ossificazione; il tetto cartilagineo dell'acetabolo e il *labrum*; la fisi femorale; la metafisi ossea del collo femorale).

Sull'immagine ecografica si tracciano tre linee (Fig. 96.17) e si misurano l'angolo  $\alpha$  di copertura cartilaginea e l'angolo  $\beta$  di copertura ossea della testa femorale (Fig. 96.18). L'angolo  $\alpha$  normale è di 60°; quanto più diminuisce, tanto più grave è il grado di displasia. L'angolo  $\beta$  normale è  $< 77^\circ$ ; nei casi in cui superi i 77° l'anca risulta progressivamente lateralizzata.

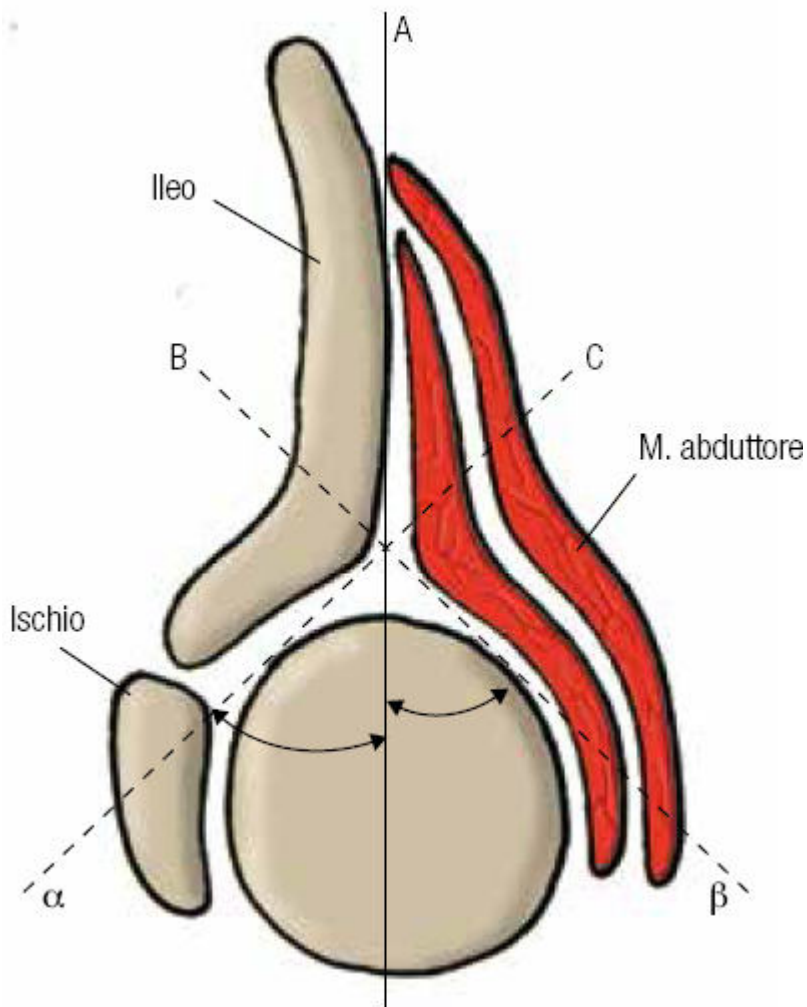


**Fig. 96.17.** Schema di immagine ecografica d'anca. Sono rappresentate le tre linee di riferimento, la *linea "base"* (A), parallela all'eco dell'osso iliaco, la *linea del "tetto cartilagineo"* (B) o linea di esposizione, che va dal ciglio osseo al centro del *labrum* e la *linea del "tetto osseo"* (C), che va dal margine inferiore dell'ileo al cotile osseo e tangente a esso.

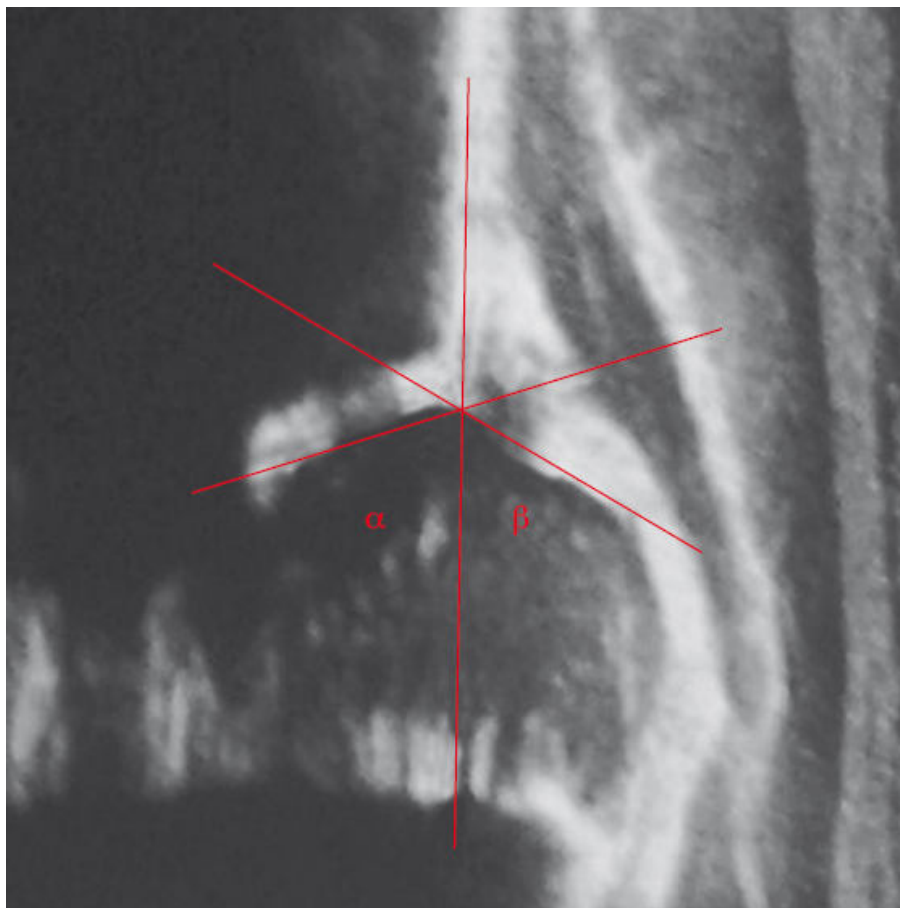


**Fig. 96.18.** Immagine ecografica d'anca sui cui sono state tracciate le tre linee di riferimento e indicati l'angolo  $\alpha$  di copertura cartilaginea e quello  $\beta$  di copertura ossea della testa femorale.

La classificazione di Graf prevede quattro tipi in base alla gravità, ai quali sono correlate le modalità di trattamento:

- tipo 1, anca normale (angolo  $\alpha > 60^\circ$  e  $\beta < 77^\circ$ );
- tipo 2, anca ridotta ma immatura e con ritardo di ossificazione (con quattro sottotipi legati all'età del paziente e al grado di displasia);
- tipo 3, anca sublussata o modestamente dislocata;
- tipo 4, lussazione franca dell'anca.

Recentemente è stata studiata in comparazione al metodo di Graf la distanza pubo-femorale, sempre tramite indagine ecografica, riscontrando un'esatta corrispondenza. In particolare, è stato visto che nei casi di displasia dell'anca diagnosticata secondo il metodo di Graf la distanza pubo-femorale è circa il doppio rispetto a quella nei

pazienti sani (Teixeira SR et al., 2015).

■ **Metodo dinamico di Harcke:** questo metodo valuta principalmente l'instabilità all'ecografia dell'articolazione coxofemorale; a paziente supino, l'anca viene valutata sul piano trasversale mentre l'esaminatore esegue la manovra di Barlow e di Ortolani per valutarne la stabilità. Viene generalmente considerata instabile un'anca che si sposta dalla cavità acetabolare più di 2-4 mm.

### ***Radiologia***

Nel neonato e nel bambino la testa femorale non è ossificata e una gran parte dell'acetabolo è cartilaginea; per tale motivo, al fine di valutare il grado di displasia, ci si dovrà servire di una serie di linee tracciabili sui componenti già ossificati del bacino.

Le linee di uso più comune in ambito ambulatoriale sono:

- *“arco” di Shenton* (Perkins, 1948): è una linea che si traccia dal bordo superiore del forame otturatorio al bordo mediale del collo femorale; una sua interruzione sta a indicare una dislocazione supero-laterale del femore;
- *indice acetabolare:* è l'angolo formato tra la linea a Y di Hingelreiner (Perkins, 1948) (linea orizzontale che attraversa il margine superiore della cartilagine triradiata) e una linea tangenziale al margine osseo laterale del tetto dell'acetabolo. Un indice acetabolare  $> 30^\circ$  è segno di displasia acetabolare ([Figg. 96.19](#), [96.20](#)).

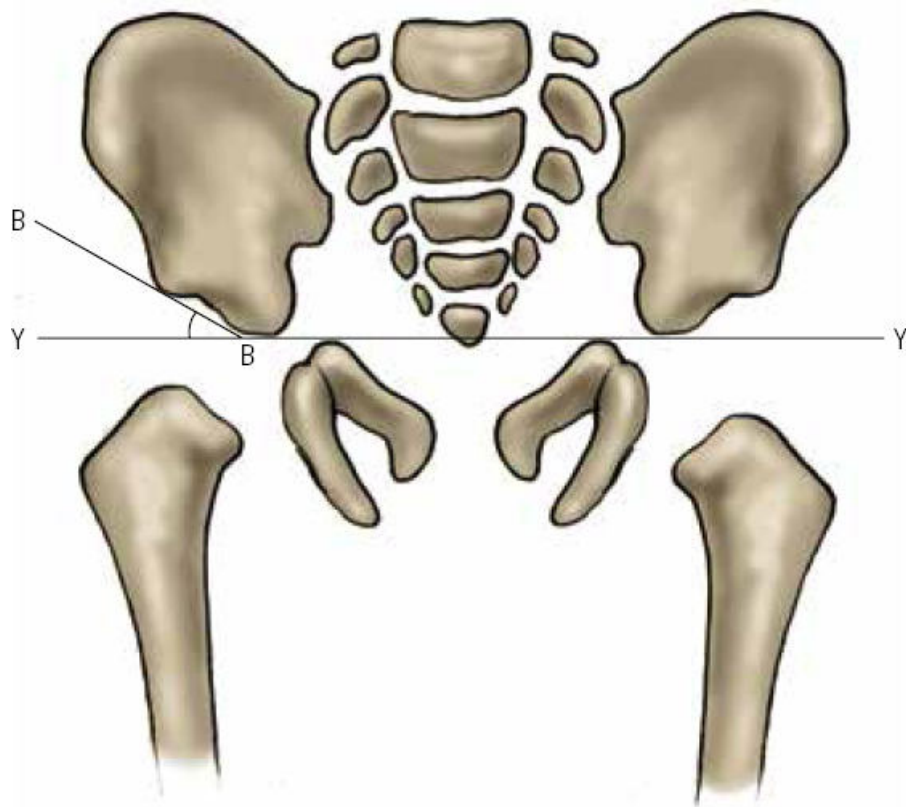


**Fig. 96.19.** L'angolo formato dalle due linee YY (passante per le cartilagini triradiate) e BB (tangenziale al margine laterale del tetto osseo acetabolare) è denominato indice acetabolare; nel bambino un indice acetabolare  $> 30^\circ$  è segno di displasia acetabolare.

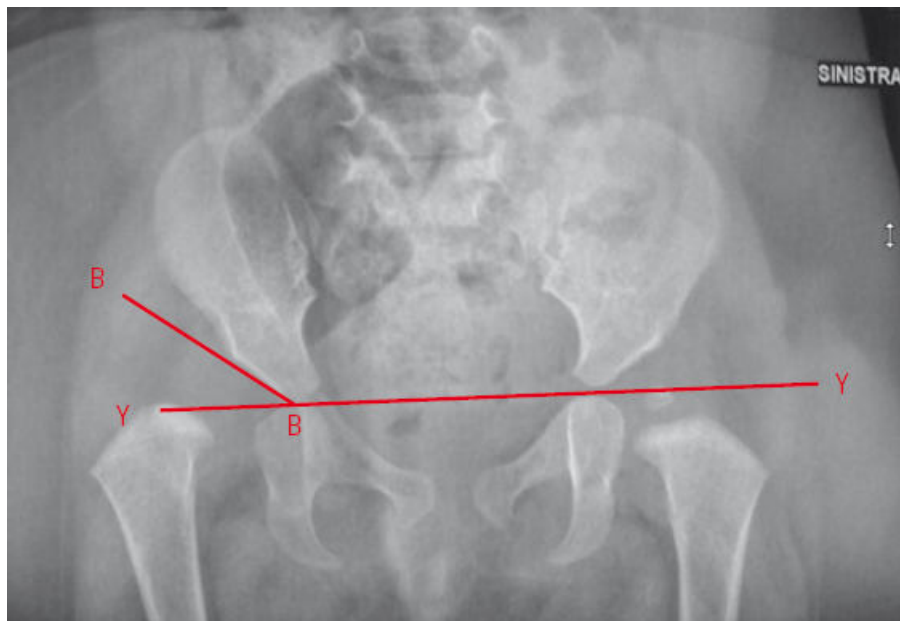


**Fig. 96.20.** Immagine radiologica di un bacino di una bambina di 10 mesi, affetta da DCA a destra. Si possono notare a destra l'interruzione dell'arco di Shenton, l'aumento dell'indice acetabolare e la non visibilità del nucleo cefalico, indice di sofferenza della testa femorale lussata.

■ **Artrografia:** attualmente poco in uso a scopo diagnostico, conserva una sua utilità nella valutazione della posizione migliore per la riduzione o nell'individuazione di eventuali ostacoli alla riduzione stessa. Fornisce inoltre in alcuni casi specifici informazioni sull'esatta morfologia articolare.

■ **TC:** viene prevalentemente utilizzata come indagine di controllo dopo manovre di riduzione con confezionamento di apparecchio gessato pelvipodalico. Negli ultimi anni si è diffuso il software per la ricostruzione in 3D delle immagini TC che permette studi sempre più accurati.

## Terapia

Il trattamento della DCA varia in base al grado di displasia, instabilità o lussazione e in base all'età del paziente.

### ***Dalla nascita ai 6 mesi di età***

In presenza di displasia, diagnosticata su base ecografica, i protocolli di trattamento prevedono l'immobilizzazione della testa femorale nella posizione di riduzione e la centratura della testa femorale all'interno dell'acetabolo per garantire la migliore potenzialità di crescita della parte laterale dell'acetabolo; la posizione è



quindi quella con anche flessie a 90° e abdotte non più di 45°. Essa è mantenuta con un divaricatore (Fig. 96.21) e il follow-up viene eseguito con l'esame ecografico, ogni 6 settimane fino alla guarigione.



**Fig. 96.21.** Divaricatore d'anca posizionato (Coxa-Flex®).

In presenza di lussazione ma con una testa femorale riducibile all'interno dell'acetabolo, si applica lo stesso protocollo terapeutico della displasia descritto sopra.

L'uso del divaricatore è controindicato se il bimbo ha un'età superiore ai 6 mesi, l'anca e il ginocchio sono rigidi, la lussazione è prenatale, irriducibile e completa e in presenza di iperlassità legamentosa.

Se è presente una lussazione riducibile ma instabile con tendenza quindi a nuove lussazioni, allora la testa femorale va ridotta e mantenuta nella posizione corretta all'interno dell'acetabolo con un apparecchio gessato pelvi-podalico. Il follow-up sarà radiografico e successivamente ecografico fino a guarigione.

***Da 6 a 12 mesi***

L'anca lussata va ridotta a cielo chiuso e immobilizzata con un apparecchio gessato per un periodo variabile dai 2 ai 4 mesi, con cambi di gesso in narcosi ogni 4-6 settimane.

L'esame artrografico permette di stabilire se l'anca sia completamente riducibile oppure se vi sia l'interposizione di strutture muscolo-tendinee che ne impediscono la riduzione. Qualora ciò accada si renderebbe necessaria la riduzione a cielo aperto, associandola generalmente al detensionamento chirurgico dei muscoli (ileopsoas, adduttori).

In taluni casi l'iperlassità legamentosa va supportata da una capsuloplastica.

Nel postoperatorio si provvederà a immobilizzazione dell'anca con apparecchio gessato per 6-8 settimane (Tachdjian, 1996).

### ***Dopo l'inizio della deambulazione***

In questo periodo diventano particolarmente importanti gli ostacoli alla riduzione sia intra- sia extrarticolari.

La testa femorale è solitamente nettamente risalita e la capsula tende ad aderire alla parete laterale dell'ileo. Il legamento trasverso acetabolare è spinto, insieme alla parete infero-anteriore della capsula, contro l'acetabolo, rendendo impossibile la centratura della testa nell'acetabolo stesso. Il *labrum* è sottile e deformato, e a volte introflesso.

In questi casi, si rendono necessarie una riduzione a cielo aperto e una ricostruzione della cavità acetabolare. La presenza o meno di ossificazione dell'epifisi prossimale del femore non è un fattore dirimente per la ricostruzione articolare.

### ***Complicanze delle varie terapie***

■ **Instabilità persistente dell'anca:** è generalmente legata all'iperlassità legamentosa, all'antiversione femorale e/o acetabolare o all'ipoplasia della porzione antero-superiore e/o posteriore dell'acetabolo.

Il trattamento consiste nel mantenere più a lungo l'ortesi in flessione-abduzione.

Se il problema non si risolve in 6-12 mesi si renderà necessaria la correzione chirurgica dei fattori anatomici causanti l'instabilità d'anca.

■ **Persistenza dell'antiversione acetabolare:** la correzione del difetto va generalmente eseguita chirurgicamente tramite interventi di osteotomia acetabolare.

■ **Eccessiva antiversione femorale:** l'antiversione femorale, fisiologica alla nascita, va incontro a una progressiva correzione fino a 5-6 anni di età. Tale correzione non avviene in un 10-12% di pazienti affetti da lussazione congenita dell'anca. In tali soggetti si renderà necessaria un'osteotomia derotativa di femore prossimale eventualmente associata a capsulorrafia.

■ **Necrosi ischemica della testa femorale:** è una complicanza iatrogena legata al posizionamento in eccessiva abduzione e rotazione in gesso, manipolazioni violente o lesione dei vasi del retinacolo o circumflesso durante la chirurgia.

Le deformità conseguenti all'ischemia variano a seconda dell'età del paziente, del tipo di lesione vascolare e a seconda che sia colpita l'epifisi, la fisi o entrambe (Kalamchi et al., 1980). Può colpire il nucleo di ossificazione femorale, che, se non fosse visibile entro l'anno di età, dovrebbe essere considerato danneggiato (Salter et al., 1969).

### ***Osteotomia di Salter (osteotomia di ridirezionamento)***

■ **Indicazioni:** necessità di una copertura antero-laterale della testa femorale.

■ **Controindicazioni:** incongruenza testa femorale-acetabolo.

■ **Tecnica chirurgica:** incisione tra la spina iliaca anteriore superiore (SIAS) e la spina iliaca anteriore inferiore (SIAI), spingendosi lateralmente sino alla linea del grande trocantere. Esposizione dello spazio tra il muscolo sartorio e il tensore della fascia lata (TFL). Esposizione della cresta iliaca dalla tuberosità iliaca fino alla SIAI, apertura del periostio e suo distacco dalla cresta. Tenotomia intrapelvica dell'ileoipoas. Esecuzione dell'osteotomia a partire dall'incisura sciatica con direzione anteriore e verticale attraverso la SIAI. Prelievo di un innesto di tessuto osseo dalla SIAI in prossimità della tuberosità della cresta iliaca, quindi apertura dell'osteotomia e inserimento dell'innesto osseo e suo fissaggio con due fili di Kirschner diretti postero-medialmente. Chiusura per strati. Immobilizzazione non richiesta ma carico vietato per 6 settimane.

### ***Osteotomia di Pemberton (osteotomia periacetabolare)***

■ **Indicazioni:** si tratta di un intervento estremamente versatile, specie nell'insufficienza acetabolare laterale.

■ **Controindicazioni:** cartilagine triradiata chiusa.

■ **Tecnica chirurgica:** incisione sulla cresta iliaca partendo circa 5 cm prossimalmente alla SIAS e portandosi in basso e medialmente per una decina di centimetri. Passaggio attraverso lo spazio tra il sartorio e il TFL, esposizione dell'inserzione del retto sulla SIAI, della capsula articolare e del capo riflesso del retto. Incisione e scollamento del periostio.

Nel caso in cui la testa femorale sia lussata, prima di provvedere all'osteotomia bisognerà ridurla. Esecuzione di una prima corticotomia sul muro esterno dell'ileo circa 1 cm al di sopra della capsula seguendo la curvatura della stessa sia lateralmente sia posteriormente fin dove possibile.

Seconda corticotomia sulla superficie interna dell'ileo leggermente più in basso e con un minor angolo di curvatura (dalla distanza in senso cranio-caudale delle due corticotomie dipende l'entità della copertura della testa).

Unione delle due corticotomie per mezzo di un osteotomo curvo portandosi il più posteriormente possibile. Prelievo di un innesto triangolare a tutto spessore dalla cresta iliaca e suo inserimento nell'apertura cretasi con l'osteotomia senza fissaggi. Chiusura per strati. Carico concesso dopo 6 settimane.

### ***Osteotomia di Dega (acetaboloplastica laterale)***

■ **Indicazioni:** testa femorale riducibile, assenza di deformità maggiori della testa e/o dell'acetabolo.

■ **Controindicazioni:** cartilagine triradiata chiusa.

■ **Tecnica chirurgica:** incisione dalla SIAS per 4 cm lungo la cresta iliaca e per 2 cm lungo il legamento inguinale. Si staccano i muscoli addominali dalla cresta iliaca e si isola il legamento inguinale alla spina iliaca. Si isola fino a reperire la capsula articolare e il capo riflesso del retto, e anteriormente si carica e si sposta l'ileoipoas. Si seziona il tetto acetabolare 6-8 mm al di sopra del margine acetabolare laterale portandosi in avanti e medialmente verso il margine posteriore della cartilagine triradiata. L'osteotomia deve terminare in prossimità della

cartilagine triradiata senza entrarvi. Una volta completata l'osteotomia si abbassa il tetto dell'acetabolo. Si inserisce nella porzione posteriore dell'osteotomia l'innesto osseo, che può provenire dall'ala iliaca o dal femore nel caso in cui si sia associata un'osteotomia varizzante di femore. Eventuale fissaggio dell'innesto con fili di Kirschner. Immobilizzazione per 6 settimane.

### ***Osteotomia di Steel (osteotomia triplice ileo-pubo-ischiatica/riorientamento acetabolare con copertura supero-anteriore)***

■ **Indicazioni:** necessità di copertura della testa femorale in pazienti in età più avanzata (cartilagine triradiata chiusa) nei quali l'utilizzo delle tecniche prima descritte non darebbe garanzie di risultato dato lo scarso nuovo orientamento acetabolare.

■ **Controindicazioni:** grave degenerazione della testa femorale e/o dell'acetabolo, anchilosi fibrosa.

■ **Tecnica chirurgica:** si approccia per primo l'ischio attraverso un'incisione orizzontale al di sopra della tuberosità ischiatica. Si sposta lateralmente il grande gluteo e si identifica la borsa ischiatica superficialmente alla tuberosità ischiatica su cui si inseriscono il bicipite femorale, il semimembranoso e il semitendinoso. Dopo aver inserito due divaricatori sul margine superiore e inferiore dell'ischio si esegue l'osteotomia in direzione latero-mediale. Si allunga l'incisione sulla cresta iliaca fino alla SIAS superiormente e allo stretto anteriore inferiormente esponendo il pube, previo spostamento dell'ileopsoas. Si esegue l'osteotomia pubica dopo avere inserito i divaricatori nel forame otturatorio a protezione delle strutture neurovascolari. Si esegue infine l'osteotomia iliaca come già descritto per la tecnica di Salter. A questo punto, l'acetabolo è totalmente libero e viene mobilizzato in modo da ottenere la migliore copertura possibile della testa femorale, si inserisce l'innesto osseo nell'osteotomia iliaca e lo si fissa con due fili di Kirschner. Immobilizzazione per 8-10 settimane.

### ***Osteotomia "shelf" (tettoplastica)***

Con il termine *shelf osteotomy* si indica una serie di tecniche chirurgiche di acetabolooplastica che tendono ad aumentare la copertura superiore e laterale della testa femorale utilizzando un flap osseo (acetabolooplastica di Wainwright, tettoplastica giapponese ecc.). Tali tecniche chirurgiche vengono utilizzate in soggetti in adolescenza avanzata o adulti in cui si abbia una displasia acetabolare con incongruenza tra le dimensioni della testa femorale e dell'acetabolo. Offrono inoltre una copertura soltanto a livello laterale e non garantiscono una copertura posteriore.

La tecnica si basa sulla costruzione di un flap ottenuto dal tavolato iliaco esterno che viene rivoltato sulla testa del femore esternamente alla capsula e viene poi sostenuto superiormente da innesti ossei. La tecnica richiede inoltre 4 settimane di trazione postoperatoria, immobilizzazione per altre 4 settimane e ripresa del carico progressivo dopo altre 2 settimane.

Gli interventi più comunemente utilizzati sono l'*osteotomia di Salter* (osteotomia di derotazione acetabolare), che presenta il vantaggio di non ridurre la capacità dell'acetabolo, e l'*osteotomia di Pemberton* (osteotomia periacetabolare), il cui vantaggio è quello di non permettere un ulteriore aumento della lassità capsulare.

Si definisce coxa valga un femore che abbia un angolo cervico-diafisario  $> 130^\circ$ . L'angolo cervico-diafisario di  $150^\circ$  è fisiologico nel bambino fino a 4 anni.

L'aumento dell'angolo tra collo femorale e diafisi femorale si presenta raramente in maniera primitiva, mentre è presente in circa l'80% dei pazienti affetti da paralisi cerebrale o altre affezioni neuromuscolari, conferendo un aumentato rischio di lussazione (Hermanson M et al., 2014).

La patogenesi in questi ultimi soggetti è, con ogni probabilità, riconducibile all'alterazione dei normali meccanismi di sollecitazione muscolare che stimolano un cambiamento degli orientamenti ossei degli arti inferiori (Amstutz, 1970).

Nella stragrande maggioranza dei casi al valgismo si associa una mancata riduzione dell'angolo di antiversione del collo femorale. L'antiversione femorale è definita dall'angolo del collo femorale in relazione ai condili sul piano coronale; questo angolo è maggiore nell'infanzia e decresce gradualmente con l'età. Negli infanti, invero, l'angolo medio di antiversione femorale è di  $40^\circ$ , mentre nell'adulto l'angolo medio decresce fino a  $16^\circ$ .

### Radiologia

Nella radiografia di bacino in proiezione antero-posteriore appare un netto aumento dell'angolo tra collo e diafisi femorale, che risulterà  $> 140-150^\circ$  (Fig. 96.22).



**Fig. 96.22.** Immagine radiografica di bacino in bambina di 10 anni affetta da PCI. Ben visibile l'accentuato valgismo femorale con lussazione coxofemorale e displasia acetabolare.

## Terapia

La terapia chirurgica è indicata quando il valgo eccessivo diventa un fattore predisponente per lo sviluppo di artrosi precoce, al malallineamento degli arti inferiori, o addirittura alla lussazione della testa femorale.

Mentre nel bambino normale la terapia è l'osservazione nel tempo (anche fino all'adolescenza), nel bambino con patologie neurologiche la correzione chirurgica con un'osteotomia resta l'unica soluzione praticabile.

### ***Osteotomia varizzante (sottotrocanterica triplanare)***

Mediante questo tipo di osteotomia si ottiene una varizzazione dell'angolo cervico-diafisario femorale, e contestualmente si ha la possibilità di modificare la posizione del femore prossimale rispetto alla diafisi per quanto riguarda la flessione-estensione e l'intra-extrarotazione. All'osteotomia si associa generalmente una derotazione femorale, in modo da favorire una migliore copertura della testa femorale da parte dell'acetabolo, ristabilendo un parziale equilibrio nella distribuzione di quelle forze che si estrinsecano sulla testa femorale.

■ **Indicazioni:** tendenza alla sublussazione o alla deformazione della testa femorale.

■ **Controindicazioni:** nessuna se si eccettua la lussazione franca, in cui all'osteotomia varizzante andrà associata un'osteotomia di bacino per assicurare una copertura adeguata.

■ **Tecnica chirurgica:** incisione laterale dall'apice del grande trocantere al terzo prossimale del femore. Apertura sulla medesima linea del grasso sottocutaneo e della fascia lata. Si incide il vasto laterale trasversalmente alla sua inserzione prossimale, lo si distacca verso il basso sulla faccia postero-laterale del femore e lo si rivolta anteriormente utilizzando un elevatore periostale.

Si scolla il periostio per tutta la circonferenza subito al di sotto del trocantere.

Si inserisce un filo di Kirschner centrato sul collo femorale per valutare l'angolo di antiversione. Se si associa una derotazione, un secondo filo di Kirschner andrà inserito più distalmente stando paralleli al filo sovrastante, in modo da poter poi valutare correttamente in gradi la derotazione che si andrà a dare.

Si inserisce la lama guida nel collo femorale controllandone radiologicamente la progressione e si procede all'osteotomia mantenendo la sega parallela alla lama guida nella prima incisione (prossimale) e perpendicolare al femore nella seconda incisione (distale), in modo da ottenere un cuneo a base mediale. L'osteosintesi verrà eseguita con lama o vite/placca. Chiusura per strati. Utilizzo di una ginocchiera per 4 settimane. Mobilizzazione precoce (Fig. 96.23).



**Fig. 96.23.** Immagine radiografica di osteotomia varizzante del femore prossimale, sintetizzata con lama-placca e tre viti, e osteotomia periacetabolare di copertura all'emibacino omolaterale.

La coxa vara congenita è quella condizione per cui l'angolo cervico-diafisario risulti  $< 120^\circ$ , la cui causa principale sia un difetto cartilagineo a livello del collo femorale. Al varismo cervico-diafisario si associano un accorciamento del collo femorale, un relativo aumento della crescita del gran trocantere e un'ipometria dell'arto inferiore affetto (Fig. 96.24).



**Fig. 96.24.** Immagine radiografica di coxa vara congenita bilaterale in bambino di 6 anni. Si notano la diminuzione dell'angolo cervico-diafisario ( $< 120^\circ$ ) e la zona di radiotrasparenza a livello del collo femorale, segno radiologico del difetto cartilagineo alla base della patologia.

L'incidenza della coxa vara congenita è di 1 ogni 25.000 nati vivi; entrambi i sessi risultano egualmente colpiti. È una patologia che si presenta generalmente in bambini di 2-3 anni di età e può essere mono- o bilaterale.

La malattia, specie se bilaterale, si può associare ad altre forme displasiche come alcuni tipi di displasia spondilo-metafisaria o la malattia di Morquio.

Nella coxa vara congenita la riduzione dell'angolo cervico-diafisario è progressiva, e questo è dovuto al difetto primitivo dell'ossificazione endcondrale della porzione mediale del collo femorale, dove persiste la presenza di tessuto fibroso o fibrocartilagineo (Pawels, 1976).



Tale tessuto, sotto la spinta del peso corporeo e delle forze muscolari, determina un'eccessiva correzione in varismo del collo con conseguente alterazione dell'orientamento della fisi.

### **Quadro clinico**

Si manifesta con un'andatura zoppicante, non dolorosa. L'arto colpito risulta accorciato generalmente di 2-3 cm.

Il test di Trendelenburg è positivo e vi è una marcata iperlordosi lombare, specie nella forma bilaterale. L'altezza dei soggetti affetti è nel 95% dei casi inferiore alla norma.

L'articolazione risulta limitata in abduzione e intrarotazione. A causa della varizzazione della testa e del collo femorale, l'apice del grande trocantere risulta in corrispondenza del centro della testa femorale e quindi del centro di rotazione dell'anca, determinando una poco vantaggiosa leva meccanica dei muscoli extrarotatori e abduttori dell'anca e un possibile conflitto in abduzione.

### **Radiologia**

In proiezione antero-posteriore è evidente l'anomala riduzione dell'angolo cervico-diafisario formato dal collo femorale e dal femore. La zona di mancata ossificazione encondrale si manifesta come una zona radiotrasparente a forma di V capovolta.

Sempre sulla proiezione antero-posteriore si può misurare l'angolo di Hilgenreiner (Herndon et al., 1992), che si forma tra una linea orizzontale tirata sulle cartilagini triradiate e una linea obliqua-verticale tirata attraverso il lato metafisario del difetto del collo femorale (Fig. 96.25): tanto più ampio è tale angolo, quanto più il varismo tenderà ad aumentare con la crescita (Weinstein et al., 1984). Il valore normale di questa misura è compreso fra i 20 e i 23°.

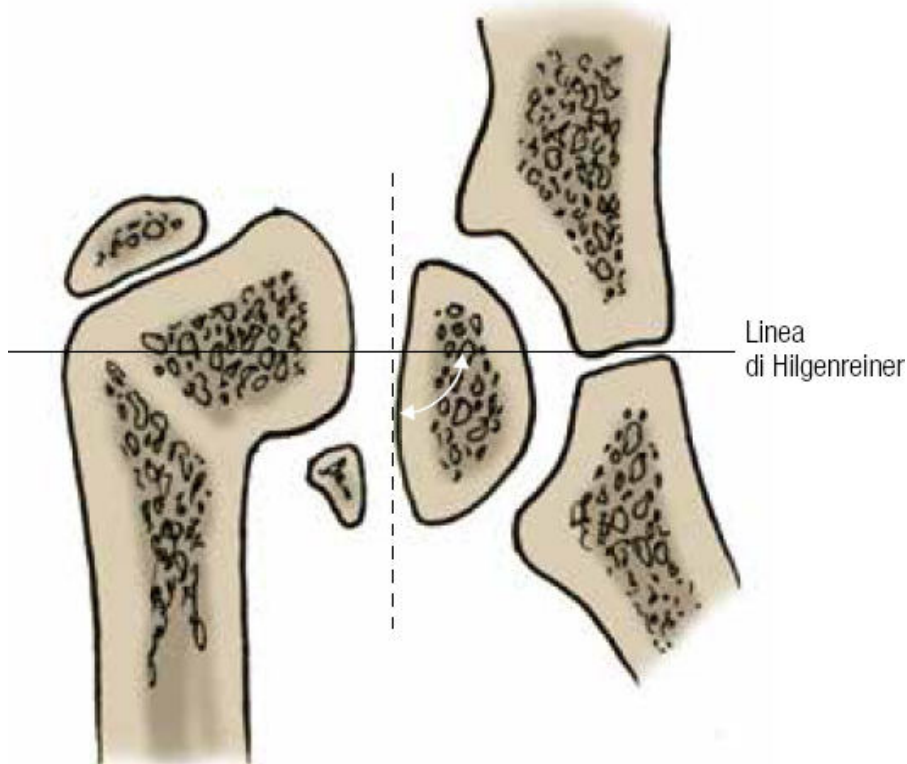


**Fig. 96.25.** Schema rappresentativo dell'angolo di Hilgenreiner.

## Terapia

La terapia chirurgica è indicata quando l'angolo di Hilgenreiner supera i  $60^\circ$  (Weinstein, 1984). Il collo femorale viene valgizzato sino a rimettere la fisi della testa in posizione orizzontale, in modo da stimolare con i carichi l'ossificazione del collo e ristabilire un equilibrio muscolare fisiologico.

### ***Osteotomia valgizzante***

■ **Tecnica chirurgica:** l'incisione è analoga a quella utilizzata nell'osteotomia varizzante; la tecnica di inserzione del filo di Kirschner nel collo femorale è identica.

L'osteotomia è eseguita con un'incisione prossimale perpendicolare al femore e una seconda incisione distale parallela al filo, in modo tale da ottenere un cuneo a base esterna. La sintesi avviene con placca a concavità esterna (Fig. 96.26).



**Fig. 96.26.** Radiografia postintervento di osteotomia valgizzante bilaterale, sintetizzata con lama-placca e viti, nello stesso bambino della [Figura 96.24](#), affetto da coxa vara congenita bilaterale.

## Torcicollo

N. Portinaro, A. Panou, F. Ronchi

### Torcicollo miogeno

Il torcicollo miogeno è una patologia sostenuta da una retrazione con accorciamento del muscolo sternocleidomastoideo (SCM), la quale causa un'inclinazione del capo verso il lato colpito e una rotazione del mento verso l'altro lato. Tale condizione porta nel tempo a deformità unilaterali del massiccio facciale e del collo. La deformità preferisce il sesso femminile e il lato più colpito risulta essere il destro (75%).

### Eziologia

La causa è una fibrosi dello SCM, che risulta retratto. I motivi reali della fibrosi sono tuttora da determinare. Valore nel tempo è stato dato a vari fattori, tra i quali i traumatismi durante il parto con conseguente formazione di un ematoma intramuscolare, senza però

mai arrivare a una conclusione definitiva sia clinicamente, sia istologicamente, sia anamnesticamente.

### Quadro clinico

Le alterazioni posturali possono essere presenti alla nascita o comparire tra la seconda e la terza settimana di vita e sono rappresentate dall'inclinazione del capo verso il lato colpito con rotazione dello stesso verso il lato opposto (Canale et al., 1982) (Fig. 96.27). Palpatoriamente è possibile rilevare nel primo mese di vita la presenza di una tumefazione fusiforme di consistenza semisoffice sui capi sternale e clavicolare del muscolo, che tende nelle settimane successive a indurirsi e ad aumentare di volume. La tumefazione, in genere, scompare tra il quarto e il sesto mese di vita, quando il muscolo si trasforma in una sorta di cordone retratto e accorciato. Nel corso del primo anno di vita iniziano a comparire le prime deformità del capo e del viso, con asimmetrie che tendono ad aggravarsi con la crescita scheletrica. Nei casi non trattati compare una scoliosi cervico-toracica con concavità dal lato affetto.



**Fig. 96.27.** Bambina affetta da torcicollo miogeno congenito, determinato dalla retrazione fibrosa dello SCM a sinistra. Si manifesta clinicamente con inclinazione del collo e rotazione del capo verso il lato opposto alla lesione.

## **Diagnosi**

Anamnesticamente si deve rivolgere l'attenzione ad alcuni particolari, quali: primiparità (il torcicollo è più frequente nei bambini nati da prima gravidanza), tipo di presentazione alla nascita (parto "difficile"), traumatismi da parto, movimenti degli arti superiori (spontanei e riflessi). Vanno indagate eventuali malformazioni associate, quali per esempio deformità degli arti inferiori (piede varo-supinato o valgo-pronato, dismetrie secondarie da obliquità pelvica), problemi oculari (miosi, enoftalmo, deficit visivi), deformità della testa e del collo, rigidità della deformità, presenza della tumefazione dal lato colpito, problemi alla suzione, presenza di sintomatologia collegabile a reflusso gastroesofageo.

L'esame clinico verterà su un'indagine accurata ed estesa a tutti i segmenti corporei (Morrison et al., 1982). A livello degli arti inferiori, l'eventuale presenza di malformazioni a carico del piede o la presenza di una dismetria o di una sublussazione dell'anca va accuratamente valutata al fine di considerare la possibilità di un torcicollo da malposizione intrauterina (Davids et al., 1993), causa anche dell'accorciamento dello SCM non accompagnata, in questo caso, da fibrosi del muscolo e quindi passibile di una buona risposta al trattamento fisioterapico. Andrà valutata la presenza di un'eventuale scoliosi, specie cervico-toracica, nonché di altri segni quali attaccatura bassa dei capelli e collo corto, al fine di escludere una sindrome di Klippel-Feil, che spesso è associata a un torcicollo da retrazione dello SCM o a deformità vertebrali. Come ultimo passo si valuterà la postura della testa e del collo. Nel torcicollo miogeno si ricorda che la testa risulta inclinata dal lato colpito, mentre il mento ruota dal lato opposto. La palpazione del muscolo permetterà di apprezzare la presenza di una retrazione fibrotica cordoniforme alla metà distale del muscolo (capi sternale e clavicolare).

Dal punto di vista strumentale, una Rx del capo e della colonna cervico-toracica è necessaria al fine di escludere forme secondarie ad anomalie scheletriche.

## **Terapia**

Nel neonato la terapia consiste in esercizi fisioterapici passivi di stiramento dello SCM da effettuarsi dapprima da parte dello specialista e in una seconda fase anche da parte dei genitori, purché adeguatamente addestrati. Tale terapia ha successo in una percentuale di casi che varia, a seconda delle casistiche, dall'80 al 90%, purché gli stiramenti inizino in fase precoce e siano correttamente eseguiti ogni giorno.

Superato l'anno di età, qualora la fisioterapia non abbia raggiunto l'obiettivo, risulta a quel punto improbabile che un ulteriore proseguimento delle cure possa portare a un miglioramento del quadro clinico. Per tale motivo, quando la rotazione del collo è superiore a 30° e iniziano a comparire deformità del massiccio facciale, la

terapia indicata risulta essere quella chirurgica. L'intervento di elezione è il distacco distale del capo clavicolare associato a una plastica a Z del capo sternale. Nei casi più severi si rende necessario un distacco bipolare con sezione del capo mastoideo alla sua origine.

Nel postoperatorio andrà applicato un collare in materiale sintetico da portare per un tempo variabile dalle 4 alle 8 settimane, a seconda della gravità del caso. Dopo 2 settimane è necessaria la ripresa degli esercizi di stiramento dello SCM.

## **Complicanze**

Tra le complicanze più comuni vanno considerate la recidiva (generalmente legata a un distacco incompleto e quindi a un errore tecnico), la cattiva cicatrizzazione (da cheloide o da ipertrazione) e i danni neurovascolari (lesione del nervo spinale accessorio da errore tecnico).

## **Toraciccollo secondario**

---

### **Toraciccollo acuto**

È relativamente comune e insorge spontaneamente o in seguito a traumi modesti, o ancora dopo infezioni delle vie aeree superiori primitive (ascesso retrofaringeo secondario a faringiti o tonsilliti) o secondarie (reflusso gastroesofageo).

Si ritiene che sia legato a spasmi muscolari secondari alla linfadenite cervicale o, in casi post-traumatici peraltro rari, a sublussazione di una vertebra cervicale (più spesso è coinvolta l'articolazione C1-C2, alla quale anche traumi minori possono causare una sublussazione).

Clinicamente, il toraciccollo acuto è caratterizzato da un'inclinazione della testa con rotazione verso il lato colpito. Utile una Rx cervicale, che tuttavia non è di facile esecuzione a causa della posizione in rotazione e inclinazione, al fine di evidenziare l'eventuale sublussazione di una vertebra.

La terapia è generalmente di tipo riabilitativo.

La persistenza di un toraciccollo acuto deve far supporre la presenza di una sublussazione da rotazione atlanto-assiale, che, se non riconosciuta, porta a una fissazione permanente posturale e che è clinicamente caratterizzata dalla perdita di capacità di ruotare la testa in entrambe le direzioni.

La diagnosi si pone tramite Rx cervicale o TC della base cranica e della colonna cervicale.

La terapia di approccio si fonda sulla trazione; nel caso in cui essa fallisse si può arrivare alla necessità di un riposizionamento con fusione chirurgica di C1-C2.

## Torcicollismo cronico non muscolare

Nel 20% dei casi di torcicollismo cronico la causa non è muscolare. Un'indagine radiologica adeguata potrà, unitamente ad altri segni (attaccatura dei capelli, collo corto ecc.), indurre a sospettare una sindrome di Klippel-Feil (Hensinger RN et al., 1974) o mostrare la presenza di emispondili (Fig. 96.28). La sindrome di Down, la displasia ossea e la sindrome di Morquio hanno anch'esse un'influenza negativa sulla stabilità dell'articolazione C1-C2.



**Fig. 96.28.** (a) Sindrome di Klippel-Feil con quadro clinico di collo corto e bassa attaccatura dei capelli; (b) quadro radiologico di torcicollismo cronico non muscolare dovuto a emispondilia cervicale.

Esistono poi forme che non vertono su problemi di ordine osteomuscolare, quali quelle secondarie a problemi oculistici, neurologici (stiramento del plesso brachiale) e oncologici (tumori midollari) (Bullock et al., 1996).

## Lettere suggerite

### *Osteocondrosi*

- Catterall A, Bayers PD. A review of the morphology of Perthes disease. *J. Bone Joint Surg* 1982;64:269.
- De Flavis L, Nessi R, Scaglione P et al. Sonographic diagnosis of Osgood-Schlatter disease. *International Congress On Ultrasound, Tunis, 22-25 May 1988.*
- De Flavis L, Nessi R, Scaglione P et al. Ultrasonic diagnosis of Osgood-Schlatter and Sinding-Larsen-Johansson diseases of the knee. *Skeletal Radiol* 1989;18:193-7.
- Doyle SM, Monahan A. Osteochondroses: a clinical review for the pediatrician. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:41-6.
- Gelbermann RH. Vascularity of the lunate. *Hand Clin* 1993;9:391.
- Glueck CJ, Crawford A. Association of antithrombotic factor deficiencies and hyperfibrinolysis with Legg-Calvé disease. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:3.
- Guttman J, Mackenzie W. Osgood-Schlatter disease. *Apr.* 23, 1996.

Herring JA. Legg-Calvé-Perthes disease. AAOS Monograph Series 1996.  
Liu SL, Ho TC. The role of venous hypertension in the pathogenesis of Legg-Calvé disease. J Bone Joint Surg Am 1991;73:194.

### ***Scoliosi e cifosi***

Aebi M, Arlet V, Webb JK. AO Spine Manual. Stuttgart: Thieme; 2007.  
Bradford DS, Lonstein JE, Ogilvie JW, Winter RB. Moe's textbook of scoliosis and other spinal deformities. Philadelphia: Saunders; 1987.  
Medlar RC, Lyne ED. Sinding-Larsen-Johansson disease: its etiology and natural history. J Bone Joint Surg 1978;60:1113-6.  
Mikkelsen SS. Poor function after nonoperative treatment of KD. Acta Orthop Scand 1987;58:241.  
Phemister DB. Operation for ephysitis of the head of the femur: finding and result. Arch Surg 1921;2:221.  
Pradeep KV, Nagel JS. Bone scintigraphy in Kienbock's disease. Sept. 5, 1989.  
Rosemberg ZS, Kawelblum M, Cheung YY et al. Osgood-Schlatter lesion: fracture or tendinitis? Scintigrafic, CT and MRI imaging features. Radiology 1992;185(3): 853-8.  
Stulberg SD, Cooperman DR, Wallensten R. The natural history of Legg-Perthes disease. J Bone Joint Surg Am 1981;63:1095-108.

### ***Displasia congenita dell'anca, Coxa valga, Coxa vara congenita***

Amstutz HC. Developmental coxa vara, a distinct entity. Report of two patients with previously normal roentgenograms. Clin Orthop 1970;72:242.  
Andren L. Frequency and sex distribution of congenital dislocation of the hip in newborns. Acta Orthop Scand 1961;31:152.  
Barlow TG. Early diagnosis and treatment of congenital dislocation of the hip. J Bone Joint Surg 1962;44B:292.  
Browne RS. The management of late diagnosed congenital dislocation and subluxation of the hip with special reference to femoral shortening. J Bone Joint Surg 1982;61B:27.  
Graf R. New possibilities for diagnosis of congenital hip joint dislocation by ultrasonography. J Pediatr Orthop 1983;3:354.  
Harcke HT, Kumar SJ. Current concept review. The role of ultrasound in the diagnosis and management of congenital dislocation and dysplasia of the hip. J Bone Joint Surg 1991;73A(622).  
Herndon WA, Bolano L, Sullivan JA. Hip stabilization in severely involved cerebral palsy patients. J Pediatr Orthop 1992;12:68.  
Hermanson M, Häggglund G, Riad J, Wagner P. Head-shaft angle is a risk factor for hip displacement in children with cerebral palsy. Acta Orthop 2014 Nov 27;1-4.  
Kalamchi A, Mc Ewen GD. Avascular necrosis following treatment of congenital dislocation of the hip. J Bone Joint Surg 1980;62A:876.  
Mace J, Paton RW. Neonatal clinical screening of the hip in the diagnosis of developmental dysplasia of the hip: a 15-year prospective longitudinal observational study. Bone Joint J 2015 Feb;97-B(2):265-9.  
Ortolani M. La lussazione congenita dell'anca. Bologna: Licinio Capelli; 1948.  
Pawels F. Biomechanics of normal and diseased hip. New York: Springer; 1976.  
Perkins G. Signs by witch to diagnose congenital dislocation of the hip. Lancet 1948;1:648.  
Staheli LT. Practice of pediatric orthopedics. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2001.  
Tachdjian MO. Clinical pediatric orthopedics. Stamford: Appleton & Lange; 1996; pp. 167-193.



Teixeira SR, Dalto VF, Maranhão DA et al. Comparison between Graf method and pubo-femoral distance in neutral and flexion positions to diagnose developmental dysplasia of the hip. *Eur J Radiol* 2015 Feb;84(2):301-6.

Weinstein JN, Kuo KN, Millar EA. Congenital coxa vara. A retrospective review. *J Pediatr Orthop* 1984;4:70.

### ***Torticollis***

Bullock RT, Song KM. The prevalence of non-muscular causes of torticollis in children. *J Pediatr Orthop* 1996;16:500.

Canale ST, Griffin DW, Hubbard CN. Congenital muscular torticollis. *J Bone Joint Surg* 1982;64A:810.

Davids JR, Wenger DR, Mubarak SJ. Congenital muscular torticollis: sequel of intrauterine or perinatal compartment syndrome. *J Pediatr Orthop* 1993;13:141.

Hensinger RN, Lang JE, MacEwen GD. Klippel-Feil syndrome: a constellation of associated anomalies. *J Bone Joint Surg Am* 1974;56:1246-53.

Morrison DL, Mac Ewen GD. Congenital muscular torticollis: observations regarding clinical findings, associated conditions and results of treatment. *J Pediatr Orthop* 1982;2:500.

# Artrosi

G. Mineo, M.M. Parrini

### Definizione e generalità

Le articolazioni umane rappresentano la soluzione perfetta per lo svolgimento delle complesse funzioni articolari, consentendo uno scivolamento fra i capi articolari in pratica privo di attrito e un assorbimento ottimale dei carichi che le stesse funzioni articolari comportano. Basti pensare, per esempio, ai carichi articolari su anca, ginocchio e tibiotarsica nell'espletamento della deambulazione.

Le articolazioni umane sono organo bersaglio di un gruppo di malattie, reumatiche e non, che ne comportano il sovvertimento anatomo-funzionale.

In tale contesto, la patologia certamente più comune è l'artrosi, che può essere definita come affezione di tipo degenerativo cronico, nella quale le alterazioni di base si estrinsecano prevalentemente a carico della cartilagine articolare, ma interessano anche l'osso, la sinovia, la capsula e i legamenti (Fig. 97.1).

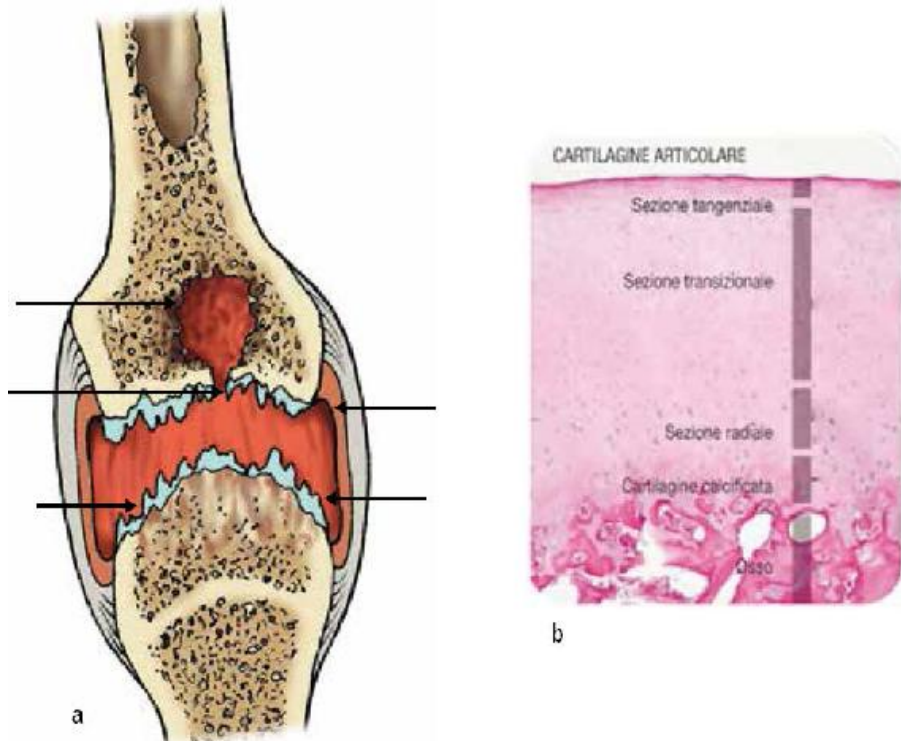


**Fig. 97.1.** (a) L'artrosi è una patologia degenerativa che interessa prevalentemente la cartilagine articolare, ma anche l'osso e le strutture capsulo-legamentose; (b) la cartilagine articolare ha una struttura multistratificata che varia procedendo dalla superficie articolare all'osso subcondrale.

Il termine “artrosi” è stato adoperato per la prima volta nel 1931 dagli autori francesi Coste, Forestier e Lecapère allo scopo di differenziare il reumatismo cronico degenerativo da quello flogistico, che era definito con il termine “artrite”.

Inquadrabile nel grande capitolo delle malattie reumatiche, l'artrosi rappresenta per incidenza il 72,6% delle stesse e, secondo dati epidemiologici ministeriali aggiornati al 2004, i casi di artrosi registrati per anno ammontano a circa 4.000.000.

La patologia aumenta progressivamente in frequenza con l'età, mediante un meccanismo di correlazione che è ancora ignoto.

Tale incremento è puramente aritmetico fino ai 50 anni d'età per diventare geometrico oltre i 50 anni. Riguardo al sesso, se nella manifestazione precoce, prima dei 45 anni, è prevalentemente interessato il sesso maschile, dopo i 45 anni è il sesso femminile a essere maggiormente colpito.

L'artrosi può presentare un quadro monoarticolare o più frequentemente poliarticolare; per incidenza, la sede a maggiore

riscontro è la colonna lombare, seguita dalla colonna cervicale, dall'anca e dal ginocchio. Certamente inferiore il riscontro a livello di piede, mano e colonna dorsale.

La patologia può essere condizionata da fattori genetico-razziali, come risulta dal maggior riscontro nelle popolazioni dei nativi americani (68% di incidenza) o delle razze africane (70%) rispetto, per esempio, a quelle asiatiche (< 20%).

## Classificazione

Si distingue un'*artrosi primaria*, identificabile come un'alterazione metabolica degenerativa della cartilagine articolare priva di eventi anamnestici o malattie concomitanti, da un'*artrosi secondaria* correlabile a evento o malattia in cui il processo degenerativo è riferibile a fattori del tutto estrinseci alla cartilagine.

L'artrosi primaria o idiopatica, a sua volta, può essere distinta in localizzata (rachide, ginocchio, anca, mano, piede, altre sedi) o generalizzata, nel qual caso possono essere cointeressate le piccole e grandi articolazioni, le piccole articolazioni e il rachide, le grandi articolazioni e il rachide, e infine tutte le articolazioni e il rachide.

L'artrosi secondaria può conseguire:

- a un trauma, a una malattia congenita o acquisita generalizzata (malattia metabolica, displasia ossea) o localizzata (displasia congenita dell'anca, scoliosi);
- a una malattia da deposito di sali di calcio (artropatia da idrossiapatite);
- ad altre affezioni articolari come la necrosi avascolare, l'artrite gottosa, l'artrite settica, la malattia di Paget, l'osteopetrosi e le osteocondrosi.

Bisogna ricordare, però, che esistono correlazioni e interferenze delle forme secondarie nell'ambito delle forme primarie con espressività clinica e diagnostica strumentale, oltre che quadro anatomo-patologico, differenti a tal punto da mettere in discussione l'unicità della malattia stessa. In conformità a ciò, più recentemente si è propensi a non inquadrare l'artrosi come singolo processo morboso, bensì come una vera e propria sindrome che rappresenta la risposta della cartilagine articolare a una serie molteplice di stimoli e noxe patogeni.

## Eziopatogenesi e ontogenesi

Il verificarsi del processo artrosico può seguire due percorsi distinti.

Da una parte può identificarsi con l'incapacità della cartilagine articolare alterata di sopportare carichi normali, dall'altra con l'incapacità della cartilagine articolare normale di sopportare carichi abnormi.

Tenendo presente che sia nell'uno sia nell'altro percorso bisogna prendere in considerazione fattori eziologici dimostrati, come quelli genetici, ormonali, anagrafici, metabolici, post-traumatici, e fattori eziologici incerti, come quelli razziali, climatici e ambientali, il meccanismo eziopatogenetico trova il proprio starter, prevalentemente, nel sovraccarico meccanico. Sia questo abnorme o, come detto, del tutto normale ma agente su strutture incapaci di resistere anche a sollecitazioni submassimali, viene attivato un processo chimico metabolico a livello articolare che, attraverso l'incremento dell'attività catabolica cartilaginea e l'incremento di enzimi proteolitici, porta al cedimento delle strutture costitutive della stessa cartilagine, ovverosia le fibre collagene. Ciò comporta, a livello della cartilagine articolare, la comparsa di aree di fibrillazione progressiva in associazione, come risposta dell'osso subcondrale, di sclerosi, osteofitosi e formazione di geodi; contemporanea, ancorché modesta e localizzata, risulta la risposta infiammatoria della membrana sinoviale.

In tale contesto viene a determinarsi il coinvolgimento del sistema immunitario, con un aggravamento progressivo e irreversibile delle lesioni artrosiche.

Dal punto di vista ontogenetico il primo stadio dell'alterazione degenerativa a carico della cartilagine articolare è identificabile nel rammollimento (Fig. 97.2). Macroscopicamente la cartilagine risulta globalmente scolorita, con aree di franca perdita di consistenza, mentre microscopicamente si evidenzia abnormemente la trama fibrosa, diretta conseguenza del rilascio dei proteoglicani, elementi costitutivi principali (Fig. 97.3). In questa fase la cartilagine perde la capacità di resistere principalmente ai carichi in compressione.

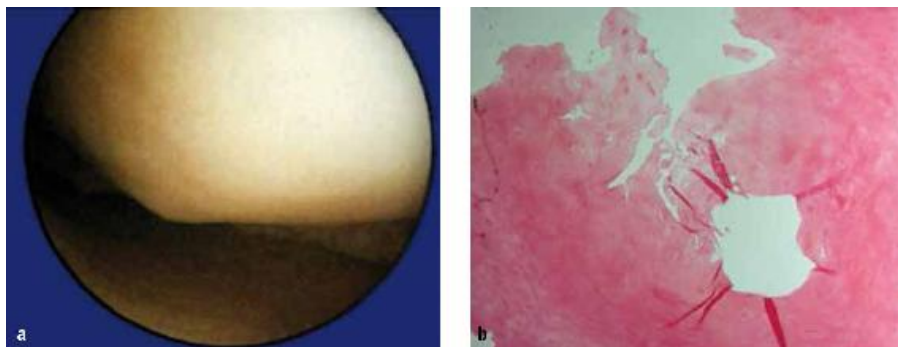


**Fig. 97.2.** Rammollimento. (a) Immagine macroscopica della cartilagine che appare

globalmente scolorita con aree di franca perdita di sostanza; (b) immagine microscopica nella quale si evidenzia abnormemente la trama fibrosa, diretta conseguenza del rilascio dei proteoglicani.

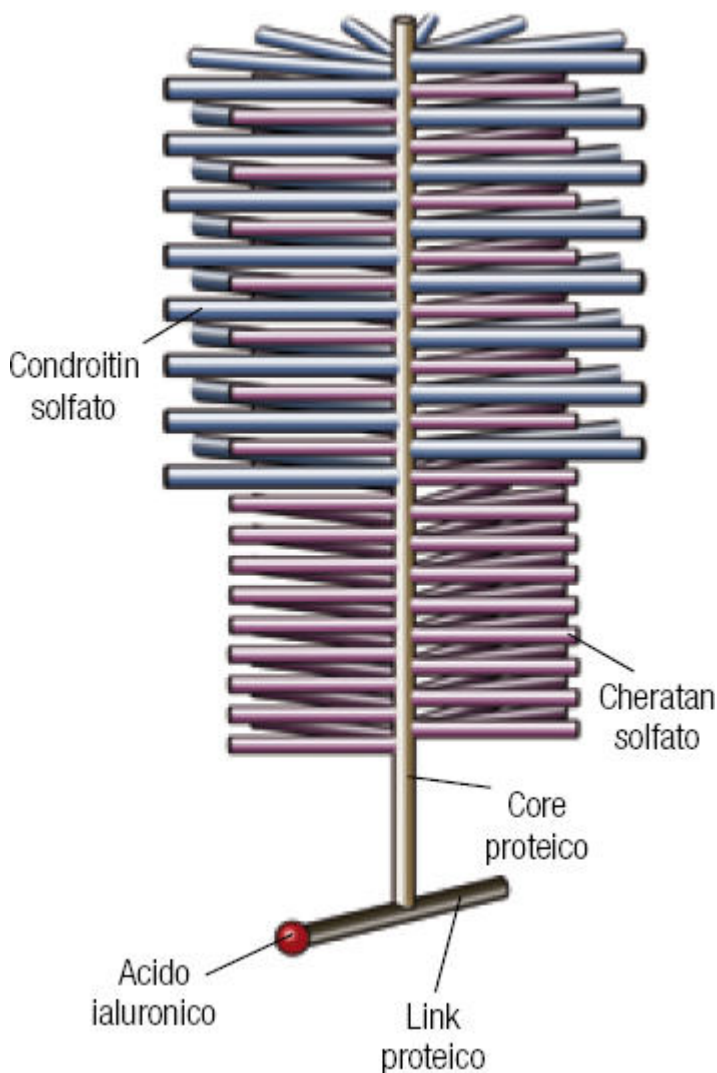


**Fig. 97.3.** Proteoglicani. Filamento proteico centrale (*core*) con numerose catene di condroitin e cheratan solfato. I proteoglicani sono l'elemento costitutivo fondamentale della fibra di collagene.

Al rammollimento consegue la fibrillazione; macroscopicamente la cartilagine articolare assume il caratteristico aspetto a barba. Microscopicamente si osserva una fissurazione che dagli strati superficiali si estende verso gli strati profondi. In questa fase i condrociti inizialmente si ipertrofizzano e successivamente, in

conseguenza dell'aumento del catabolismo, innescato a sua volta dall'attivazione degli enzimi lisosomiali, vanno in necrosi (Fig. 97.4).

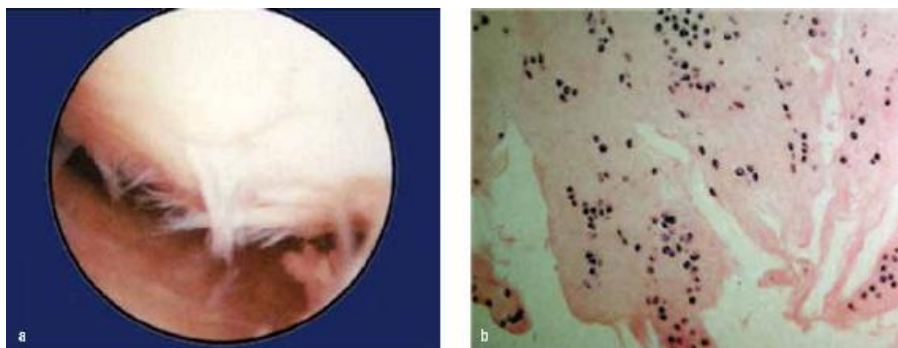


**Fig. 97.4.** Fibrillazione. (a) Macroscopicamente la cartilagine articolare assume il caratteristico aspetto a barba; (b) microscopicamente si osserva una fissurazione che dagli strati superficiali si estende verso gli strati profondi.

La necrosi condrocitaria corrisponde alla fase della fissurazione con approfondimento delle lesioni fino all'osso subcondrale, che macroscopicamente risulta privo della copertura cartilaginea (Fig. 97.5).

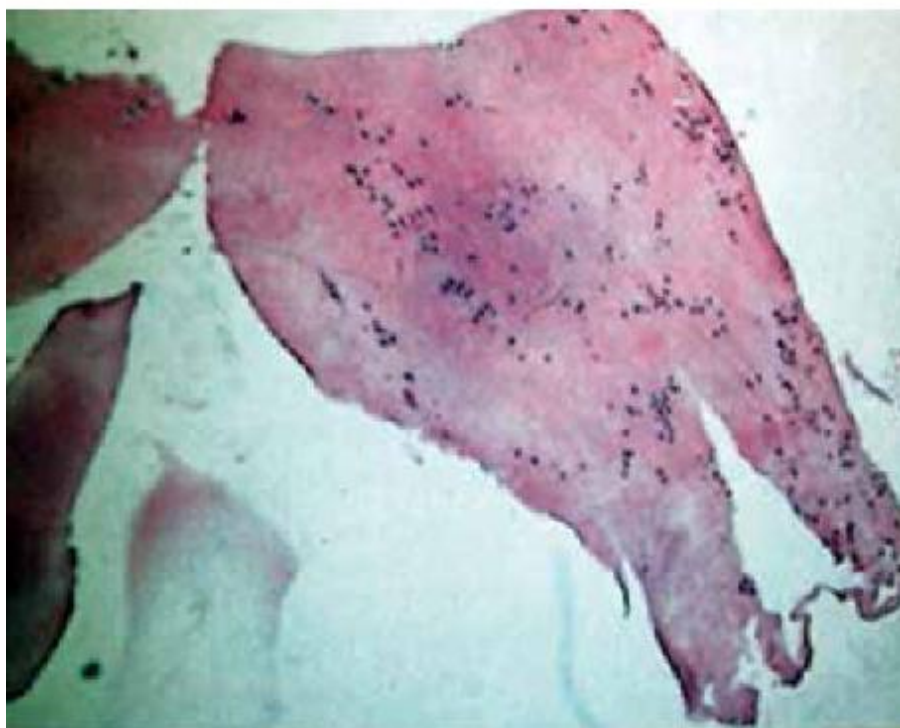


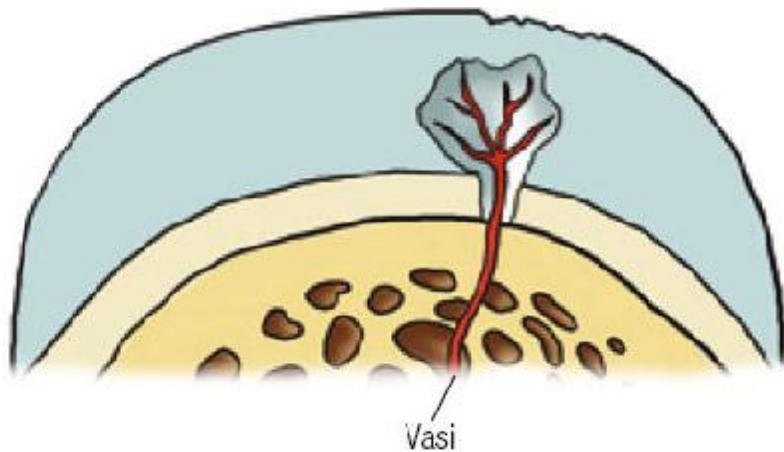
**Fig. 97.5.** Fissurazione. Necrosi condrocitaria con approfondimento delle lesioni fino



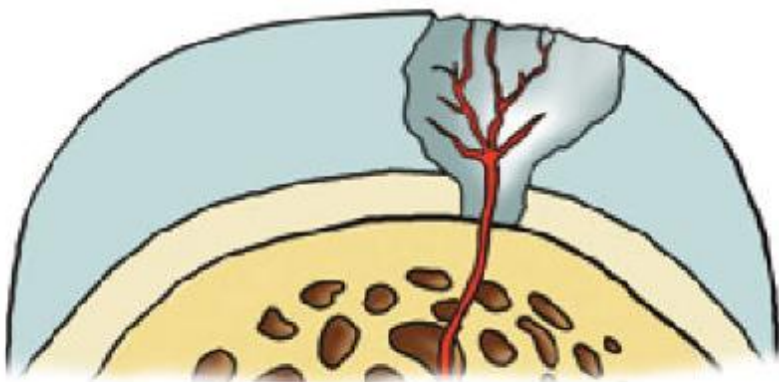
all'osso subcondrale.

Contemporaneamente, a livello dell'osso subcondrale si determina una congestione vascolare che comporta la formazione di un essudato e innesca la migrazione dei macrofagi con successiva differenziazione e sintesi di una sorta di *gel* osteoide; successivamente si realizza un'organizzazione di fibre collagene che si compattano in lamelle sottili che si anastomizzano con le lamine dell'osso spongioso, realizzando una sclerosi subcondrale. I processi erosivi associati a quelli irritativi cronici determinano una vera instabilità articolare, con allargamento della superficie di contatto fra i capi articolari ossei, il periostio e la membrana sinoviale. Su questa base, in seguito a una reazione morfogenetica che tende al recupero della stabilizzazione articolare, vengono a formarsi gli osteofiti. Il processo di formazione osteofitosica parte dal riassorbimento osseo, passa attraverso l'invasione cartilaginea e l'innescò dell'ossificazione encondrale per concludersi con la sostituzione della cartilagine con osso spongioso lamellare (osteofita) ([Fig. 97.6](#)).

**a**



**b**



**c**

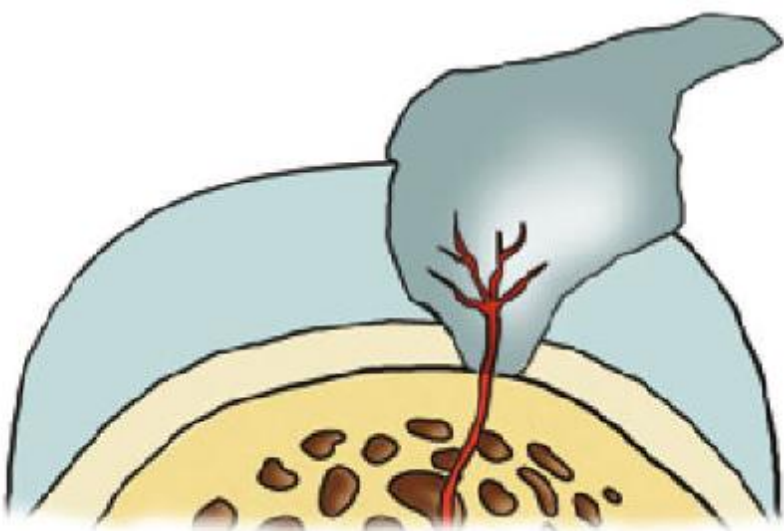


**Fig. 97.6.** Osteofitosi. (a) Riassorbimento osseo; (b) invasione della cartilagine; (c)

formazione dell'osteofita.

A livello dell'osso spongioso si realizza una rarefazione strutturale che porta al collasso osseo e alla formazione di vere e proprie cavità ad aspetto tondeggianti, a pareti addensate e contenuto gelatinoso, che vengono definite *geodi* (Fig. 97.7).



**Fig. 97.7.** Formazione dei geodi.

Infine, a livello della membrana sinoviale si constatano alterazioni morfologiche che conseguono all'azione delle citochine e sono identificabili nell'ispessimento della subintima con alterazione della barriera ematosinoviale e delle caratteristiche reologiche del liquido sinoviale; si verificano piccoli stravasi emorragici associati ad angiogenesi con realizzazione di un neocircolo e, quindi, di una matrice interstiziale.

Il quadro clinico dell'artrosi risulta condizionato da una serie polimorfica di fattori che vanno dalla specificità dell'attività lavorativa al peso corporeo; dalla presenza di eventuali dimorfismi all'utilizzo di supporti per la deambulazione; dalle patologie metaboliche associate alle terapie farmacologiche in atto.

Ciò premesso, la fenomenologia sintomatica risulta caratterizzata prevalentemente dal dolore, che condiziona, a sua volta, la rigidità articolare e la limitazione funzionale conseguenziale.

Il **dolore** inizialmente è di tipo meccanico e dipende dalla distensione della capsula associata allo spasmo della muscolatura. Progressivamente, in relazione al verificarsi delle microfratture trabecolari e all'aumento della pressione endo-ossea, da un dolore tipicamente meccanico si passa a un dolore flogistico modulato dalle sollecitazioni applicate.

La **rigidità articolare** è caratteristicamente mattutina, alla ripresa del movimento, ed è di breve durata; successivamente si identifica con una sensazione di cedimento improvviso che può ripetersi senza nessuna fenomenologia di preavviso.

La **limitazione funzionale**, infine, direttamente correlata al dolore nelle fasi precoci, è solamente attiva, mentre in seguito diviene anche passiva fino alla possibilità del realizzarsi di un vero e proprio blocco articolare che quasi sempre coincide con la scomparsa del dolore.

Nel contesto del quadro clinico, una particolare rilevanza è da assegnare alla diagnostica strumentale incentrata sul laboratorio e sulla diagnostica per immagini. Il laboratorio di per sé in termini specifici non fornisce dati di rilevanza significativa.

Diversamente la diagnostica per immagini rappresenta il supporto principale nella formulazione della diagnosi. In tale contesto, la **radiografia tradizionale** (Fig. 97.8) risulta specifica, oltre che per la diagnosi stessa, per la stadiazione legata all'identificazione delle espressività principali, ovverosia gli osteofiti, la sclerosi subcondrale, il restringimento asimmetrico della rima articolare e infine la formazione di geodi. Per la diagnosi precoce e il monitoraggio dell'evoluzione, un ruolo significativo è ascrivibile all'**ecografia**, che permette di evidenziare le fasi evolutive specificamente attraverso la riduzione della trasparenza della banda cartilaginea, la perdita della definizione dell'interfaccia sinovia/cartilagine e, infine, la riduzione dello spessore della cartilagine articolare. La **TC** (Fig. 97.9) risulta poco utile nelle fasi iniziali della patologia e certamente non risulta superiore alla radiografia tradizionale nel monitoraggio dell'evoluzione. Diversamente la **RM** (Fig. 97.10) è estremamente accurata per la valutazione della stadiazione, specie per quanto

concerne la cartilagine articolare e le strutture capsulo-legamentose. La **scintigrafia** risulta utile nell'identificazione delle fasi evolutive, anche se per un fenomeno che viene definito di asincronismo interdistrettuale può risultare negativa nelle fasi più avanzate.



**Fig. 97.8.** Radiografia tradizionale del bacino con anche. A carico dell'anca sinistra si evidenziano tutti gli aspetti peculiari della coxartrosi.

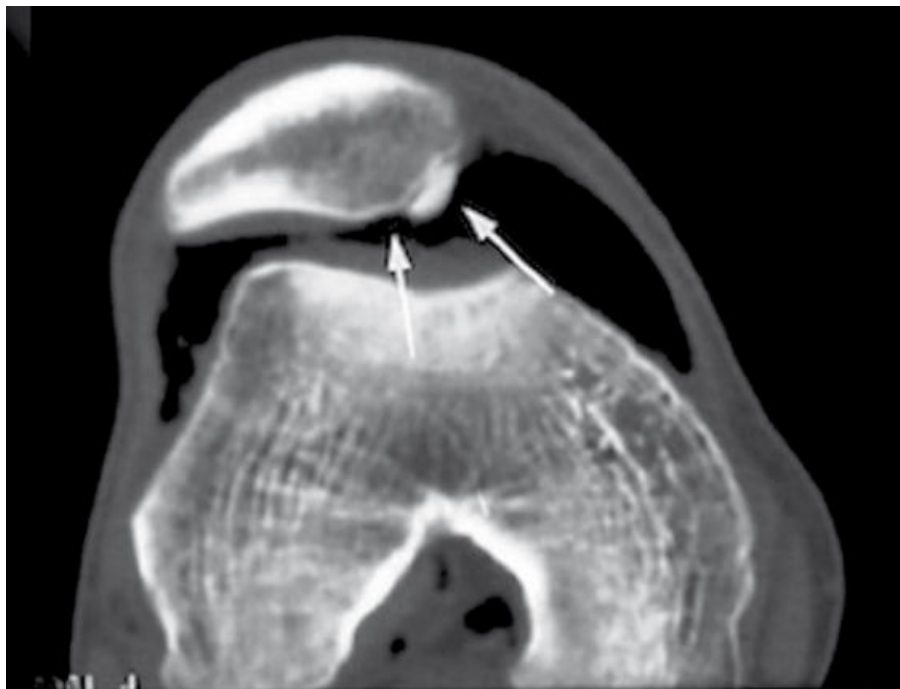


**Fig. 97.9.** TC che evidenzia le alterazioni a livello dell'articolazione femoro-rotulea con evidenziazione di sclerosi subcondrale su ambedue i versanti articolari.

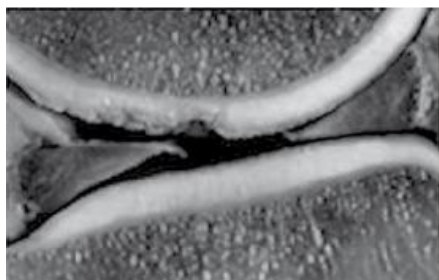
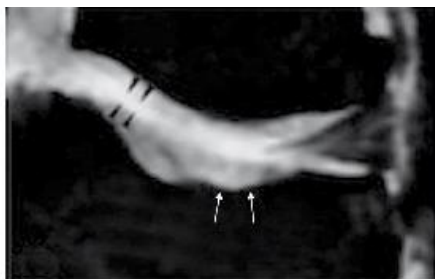


**Fig. 97.10.** RM del ginocchio. La comparazione fra preparati anatomici (a sinistra) e le immagini di RM (a destra) evidenzia l'elevata riproducibilità e sensibilità della tecnica diagnostica.

A oggi non esiste ancora una terapia che sia in grado di modificare la storia naturale della malattia che, come detto sopra, è progressiva, anche se spesso molto lentamente.

Non essendo possibile guarire, diviene ancora più importante mettere in atto alcune norme igieniche che sono importanti nel modificare la velocità di progressione della patologia: in primo luogo la riduzione, o per lo meno il controllo, del peso corporeo; secondariamente la modifica di alcuni stili di vita, per esempio prediligendo, nelle localizzazioni alle anche e alle ginocchia, l'uso della bicicletta per gli spostamenti quotidiani al posto dell'auto o dell'andare a piedi. Altro aspetto importante riguarda l'attività fisica e sportiva: andranno evitate le attività sportive forzate, attuando invece una regolare e moderata attività fisica senza sovraccarico articolare quali il nuoto, la ginnastica in acqua e la cyclette.

Nel trattamento farmacologico si possono usare farmaci antinfiammatori non steroidei, che trovano specifica indicazione nelle fasi infiammatorie della malattia, e antidolorifici per controllare le manifestazioni algiche, oltre a preparati, cosiddetti condroprotettori, che forniscono i costituenti fondamentali della cartilagine (condroitin solfato, glucosamina); sebbene per questa ultima categoria manchino studi definitivi che ne dimostrino l'efficacia, il basso costo, sia economico sia biologico, e la buona compliance dei pazienti ne rendono assai diffuso l'utilizzo. Può trovare indicazione l'iniezione intrarticolare di acido ialuronico che migliora il trofismo e la lubrificazione delle cartilagini; esistono in commercio formulazioni di acido ialuronico con peso molecolare molto diverso (da 0,5 a 3,6 milioni di Dalton) e con diverse caratteristiche e, conseguentemente, differenze nel regime terapeutico (monosomministrazione, invece di cicli di 3-5 somministrazioni su base settimanale) e nella persistenza dell'effetto (6-12 mesi). Nel trattamento farmacologico dell'artrosi non trovano mai indicazione gli steroidi, né per via sistemica, né per via locale.

Altro cardine del trattamento conservativo è costituito dalla fisioterapia: questa si articola in terapie che usano mezzi fisici, nelle varie forme applicative (ultrasuoni, laser ecc.; [Tab. 97.1](#)) e nella chinesioterapia che ha lo scopo di mantenere un buon trofismo muscolare e un sufficiente arco di movimento ([Tab. 97.2](#)). Nel controllo dei sintomi talvolta risultano utili le cure termali (bagni, docce, sabbiature, fanghi). A parte vanno considerate le terapie eterodosse non convenzionali, quali l'agopuntura, la chiroterapia e l'omeopatia.

**Tab. 97.1.** Applicazioni di terapia fisica.

**Modality**

Paraffinoterapia  
Termoterapia  
Elettroterapia  
Laserterapia  
Massoterapia  
Crioterapia

**Tab. 97.2.** Applicazioni di chinesioterapia.

- Attiva
- Attiva assistita

- Passiva
- Isometrica
- Isotonica
- Contro resistenza
- Idrochinesi
- Terapia occupazionale

La terapia chirurgica può essere instaurata nella prevenzione e nel trattamento delle deformità (per es. osteotomie correttive di alterazioni in varo o in valgo di ginocchio), ma nel trattamento vero e proprio dei disturbi artrosici si può intervenire sostanzialmente con la sostituzione o il sacrificio dell'articolazione malata. La sostituzione protesica di alcune grandi articolazioni, quali l'anca, il ginocchio e la spalla, ha dato negli ultimi decenni risultati davvero notevoli; purtroppo meno favorevoli sono i tentativi di sostituzione protesica di altre articolazioni (come la caviglia). Oggi si impiantano annualmente molte migliaia di protesi di anca e di ginocchio, con un'aspettativa di sopravvivenza dell'impianto a 10-20 anni davvero buone (Fig. 97.11). L'impianto di una protesi, però, richiedendo il completo sacrificio di un'ampia porzione di osso, oltre che dell'articolazione, deve essere attentamente ponderato con il paziente in considerazione del fatto che un eventuale fallimento dell'impianto (mobilizzazione su base meccanica, infezioni, fratture ecc.) può comportare reliquati fortemente invalidanti.





**Fig. 97.11** Teleradiografia degli arti inferiori in carico bipodalico di un paziente affetto da coxartrosi sinistra. Al paziente sono già state impiantate, sempre per artrosi, protesi all'anca destra e alle ginocchia bilateralmente.

Ancora oggi si ricorre talora alla fusione dei capi articolari (artrodesi) che, pur dando di solito un completo sollievo dal dolore, comporta ovviamente la perdita della funzione. In alcune sedi, l'intervento di artrodesi garantisce però risultati davvero buoni, come per esempio nella rizoartrosi del pollice (artrodesi trapezio-metacarpale). Discretamente tollerate sono le artrodesi a livello della caviglia (Fig. 97.12) o del gomito, sempre che le articolazioni a monte siano sane e in buone condizioni. Molto invalidante è ovviamente la perdita di funzione del ginocchio, dell'anca e della spalla.



**Fig. 97.12.** (a) Ricostruzione tridimensionale TC della caviglia destra: si apprezzano le alterazioni degenerative artrosiche, di origine post-traumatica, a carico dell'articolazione tibiotalarica; (b) quadro radiografico postoperatorio di intervento di artrodesi di caviglia: la stabilizzazione è stata ottenuta mediante chiodo endomidollare e viti.

### Lettere suggerite

- AA.VV. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 7<sup>th</sup> ed. American Society for Bone and Mineral Research; 2011.
- Cooper G. The arthritis handbook: improve your health and manage the pain of osteoarthritis (A DiaMedica Guide to Optimum Wellness). New York: Dia Medica Publishing; 2008.
- Eustice C. Causes of arthritis. Different types have different causes. [About.com](#) Guide; updated December 28, 2009.
- Theodosakis J, Fox B, Buff S. The arthritis cure, revised and updated: the medical miracle that can halt, reverse, and may even cure osteoarthritis. New York: New York Times Best Sellers; 2011.

# Lesioni della cuffia dei rotatori

P. Randelli, R. Compagnoni, P. Cabitza

La *cuffia dei rotatori* è costituita dai tendini del sovraspinato, dell'infraspinato, del piccolo rotondo e del sottoscapolare. I loro muscoli originano separatamente dalla scapola, ma i tendini si fondono all'inserzione sull'omero prossimale formando una struttura comune. I tendini della cuffia contribuiscono al movimento della spalla e, assieme al tendine del capo lungo del bicipite, costituiscono gli stabilizzatori dinamici dell'articolazione gleno-omeroale, permettendo un ampio raggio di movimento senza compromettere la stabilità articolare. I tendini della cuffia contribuiscono infatti a mantenere la testa dell'omero centrata sulla glenoide durante il movimento del braccio. Questa funzione è coadiuvata da quelli che sono chiamati stabilizzatori statici della spalla, cioè il labbro glenoideo, la capsula articolare, i legamenti gleno-omerali e il legamento coraco-omeroale. Viste le continue sollecitazioni, i tendini della cuffia possono andare incontro a usura fino ad arrivare a rotture complete, causando in molti casi sintomatologia dolorosa e limitazione dell'arco di movimento della spalla.

### Eziologia

I tendini della cuffia dei rotatori possono andare incontro a usura o a franche rotture per motivi intrinseci al tessuto tendineo (alterazioni vascolari o metaboliche) o estrinseci come traumatismi o *impingement* subacromiale (conflitto fra acromion e testa omerale in particolari posizioni) (Fig. 98.1). La correlazione tra morfologia dell'acromion e lesione di cuffia è stata negli anni oggetto di molteplici studi. Il primo ortopedico a correlare il conflitto subacromiale con la patologia

degenerativa di cuffia fu Neer, avvalorato dagli studi di Morrison e Bigliani che a metà degli anni Ottanta descrissero la morfologia dell'acromion (piatto, curvo e uncinato) e ne misero in relazione la morfologia con le sottostanti lesioni di cuffia. Una diversa teoria considera la morfologia irregolare dell'acromion conseguenza delle rotture di cuffia. Inizialmente, si avrebbe una sofferenza tissutale della porzione articolare dei tendini con lesioni parziali o complete della cuffia a seguito di microtraumatismi ripetuti o eventi traumatici acuti. Le lesioni parziali di questo versante riducono le proprietà meccaniche dei tendini, che non sono più in grado di opporsi alla forza del deltoide garantendo che la testa dell'omero rimanga centrata sulla glenoide durante il movimento della spalla. La morfologia irregolare dell'acromion può rappresentare la risposta alla risalita della testa dell'omero sull'arco coraco-acromiale. L'acromion divenuto abnorme può successivamente lesionare il versante bursale della cuffia.



**Fig. 98.1.** Immagine artroscopica di una rottura della cuffia dei rotatori.

Le rotture acute della cuffia dei rotatori non sono frequenti e sono provocate dall'assorbimento di grandi quantità di energia in seguito a traumi o sovraccarichi improvvisi e possono essere associate alle lussazioni anteriori della spalla.

Le lesioni di cuffia sono molto frequenti nella popolazione adulta anche in assenza di sintomi (Fig. 98.1). Il sovraspinato è il tendine più frequentemente interessato da questa patologia. L'incidenza delle rotture di cuffia raggiunge il valore del 30% nella popolazione adulta. In particolare, è stato stimato che circa il 13% della popolazione tra i 50 e i 59 anni di età e il 51% della popolazione con oltre 80 anni sono affetti da questa patologia; l'incidenza è inoltre destinata ad aumentare a causa del progressivo invecchiamento della popolazione. Le lesioni acute rappresentano invece solo una modesta percentuale delle rotture di cuffia (circa l'8% delle cuffie trattate chirurgicamente). I tendini della cuffia dei rotatori normalmente presentano uno spessore di 10-12 mm e le lesioni possono essere a tutto spessore o parziali. Le *lesioni a tutto spessore* stabiliscono una comunicazione tra la cavità articolare e la borsa sottoacromiale-sottodeltoidea, mentre le parziali coinvolgono solo una parte dello spessore tendineo. Le rotture interessano spesso solo un tendine; quando ne colpiscono due o più vengono definite lesioni massive di cuffia. Come descritto nel 1994 da Goutallier e confermato da numerosi lavori successivi, le lesioni ampie o massive sono spesso associate a una degenerazione grassa irreversibile del tessuto muscolare.

## Diagnosi

I sintomi più frequenti delle rotture di cuffia sono il dolore persistente e la riduzione della forza. Il dolore più o meno intenso è localizzato alla spalla, alla regione deltoidea antero-laterale con irradiazione alla regione laterale del braccio; esso si accentua ai movimenti attivi e passivi e in posizione supina, impedendo il riposo notturno. La palpazione della zona del trochite e di tutta la regione deltoidea risulta molto dolorosa.

La valutazione del movimento della spalla (elevazione nel piano della scapola, abduzione, rotazione esterna e interna) deve essere eseguita prima attivamente e poi passivamente dall'esaminatore. La valutazione dell'arto controlaterale può fornire un valore di riferimento, se non è affetto da patologie.

I test funzionali vanno effettuati per ognuno dei quattro muscoli della cuffia dei rotatori: sottoscapolare, sovraspinato, infraspinato e piccolo rotondo. Il muscolo del sottoscapolare viene testato misurando la resistenza nella rotazione interna; il sovraspinato rilevando la resistenza in abduzione (test di Jobe); l'infraspinato e il piccolo rotondo sono testati misurando la resistenza nella rotazione esterna.

La diminuzione della forza può essere dovuta alla presenza di lesioni ampie o massive di cuffia oppure all'inibizione volontaria o

involontaria generata dal dolore, come si verifica nelle rotture parziali di cuffia. L'utilizzo di antinfiammatori steroidei e/o anestetici somministrati a livello dello spazio sottoacromiale può aiutare a distinguere i due casi.

L'esame radiografico è un importante strumento di screening indicato per tutti i pazienti che riportano dolore alla spalla da oltre 6 settimane. La proiezione antero-posteriore può rilevare la presenza di uno sperone acromiale e la riduzione dello spazio subacromiale dovuta alla migrazione della testa dell'omero.

L'esame a ultrasuoni è un esame non invasivo, in grado di valutare più specificamente la cuffia dei rotatori e le strutture circostanti. L'esame di risonanza magnetica basale o con mezzo di contrasto, nonostante i costi e la possibilità di falsi positivi, è l'indagine strumentale a più alta sensibilità (circa il 100% per la diagnosi delle lesioni a tutto spessore) (Fig. 98.2). Il mezzo di contrasto migliora la sensibilità della diagnosi delle lesioni parziali (> 90%). Nonostante questo, è importante ricordare che anche studi recentissimi (2015) hanno evidenziato l'importanza di indagini ecografiche e radiografiche per un corretto protocollo terapeutico, sia esso medico o chirurgico.

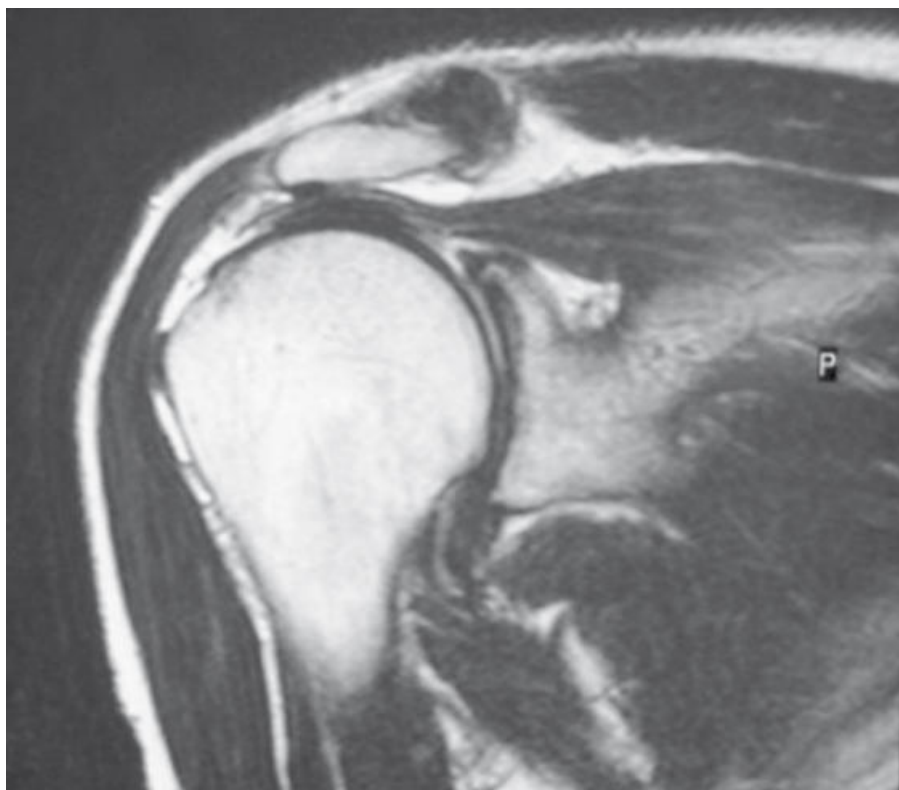


**Fig. 98.2.** Immagine di risonanza magnetica di una lesione completa del tendine del sovraspinato.

L'integrità strutturale dei tendini della cuffia non è una condizione necessaria al raggiungimento di una risoluzione della sintomatologia dolorosa e delle limitazioni funzionali.

Per questo motivo, le lesioni di cuffia atraumatiche inizialmente possono essere curate con un trattamento conservativo, che include: fisioterapia per il rafforzamento muscolare, infiltrazioni con antinfiammatori steroidei e somministrazione di FANS.

L'obiettivo è il miglioramento della qualità della vita soprattutto nei pazienti più anziani. I risultati sono soddisfacenti per il 62-75% dei pazienti.

L'opzione chirurgica viene presa in considerazione nei pazienti che ottengono scarsi risultati dal trattamento conservativo o con lesioni che coinvolgono oltre il 50% dello spessore del tendine (grado 3).

La riparazione chirurgica ripristina la continuità anatomica della cuffia e i suoi risultati sono soddisfacenti in un'elevata percentuale di pazienti (dal 77 al 98%). Il dolore e la funzionalità della spalla (forza e movimento) migliorano in oltre l'80% dei casi. Anche i pazienti con una rilesione tendinea dopo l'intervento chirurgico di riparazione di cuffia mostrano un miglioramento dei risultati clinici rispetto ai valori di baseline. Le performance di questi ultimi restano tuttavia inferiori rispetto ai pazienti con una cuffia integra, soprattutto in termini di forza.

La dimensione della lesione inoltre, può determinare la scelta del tipo di terapia chirurgica (pulizia tendinea, acromionoplastica, riparazione chirurgica a cielo aperto o artroscopica con ancore) ([Fig. 98.3](#)).



**Fig. 98.3.** Proiezione radiografica anteriore della riparazione del sovraspinato e del sottoscapolare con l'uso di ancore.

L'intervento chirurgico di pulizia tendinea (*debridement*) è attualmente poco diffuso, ma può essere sufficiente per il trattamento delle lesioni parziali di cuffia,

che coinvolgono una percentuale di fibre inferiore al 50%. La riparazione chirurgica è invece indicata nel trattamento delle lesioni parziali con coinvolgimento di uno spessore maggiore.

La riduzione della morbidità perioperatoria e il più rapido recupero funzionale, associati a risultati clinici sovrapponibili a quelli della chirurgia a cielo aperto, hanno reso la riparazione artroscopica il "gold standard" nel trattamento delle lesioni di cuffia.

L'entità della lesione si è mostrata un importante fattore predittivo della guarigione dopo la riparazione chirurgica. Le lesioni più estese hanno una maggiore probabilità di rilesione; inoltre, il recupero postoperatorio della forza rimane inferiore rispetto alle cuffie con lesioni più piccole.

Il piano riabilitativo, dopo l'intervento chirurgico di riparazione, deve essere programmato considerando i tempi di guarigione biologica.

Esso prevede un periodo di immobilizzazione di circa 28 giorni, necessari alla guarigione dell'interfaccia osso-tendine, seguito da una fase di mobilizzazione passiva e poi attiva. Un periodo di immobilizzazione troppo lungo può tuttavia determinare un'importante complicanza quale la rigidità della spalla.

## Epicondilite

### Eziologia

Il dolore laterale del gomito è una patologia di comune riscontro nella pratica clinica quotidiana. L'epicondilite laterale è da quattro a sette volte più frequente di quella mediale con un'incidenza variabile dall'1 al 3% della popolazione generale e attorno al 15% della popolazione sottoposta a microtraumi ripetuti. Tipicamente insorge in soggetti di età compresa tra i 30 e i 50 anni. La diagnosi più classica che viene posta, di epicondilite, indica una condizione di infiammazione, spesso cronicizzata, che riguarda l'inserzione ossea della massa dei muscoli estensori-supinatori. Il meccanismo causativo non è del tutto noto. Le teorie più conosciute riguardano un *overuse* da gesti ripetuti, come l'utilizzo del mouse o la pratica del tennis.

Studi istologici hanno confermato che l'origine della patologia da *overuse*, che provoca uno stretching dei tessuti (capsula laterale e origine dei tendini estensore radiale breve e lungo del carpo), è un microtrauma cui si sommano continui tentativi riparativi con apposizione di materiale infiammatorio prima e fibroso poi, che non riesce a essere riassorbito.

### Diagnosi

Il dolore spontaneo è localizzato nella regione epicondiloidea omerale e sul lato esterno dell'avambraccio ed è esacerbato dai movimenti di estensione del polso, specie se contrastati dall'esaminatore. Anche la palpazione delle parti molli periepicondiloidee suscita vivo dolore. Il paziente può lamentare una sensazione di debolezza a livello del braccio anche sollevando pesi modesti.



L'esame radiografico è quasi sempre negativo. In rari casi sono presenti microcalcificazioni nel contesto delle parti molli.

## Terapia

La terapia si basa sul riposo, sulla sospensione temporanea dell'attività lavorativa o sportiva, sulla somministrazione di antinfiammatori non steroidei, sull'infiltrazione locale di preparati cortisonici, sul tutore e sulla fisioterapia.

Altre sostanze che possono essere somministrate a livello locale includono il sangue autologo, la tossina botulinica e i glicosaminoglicani. Al sangue autologo è stata attribuita la capacità di stimolare l'angiogenesi e la guarigione.

Accanto a terapie fisiche antalgiche, quali laser, ultrasuoni, agopuntura, ipertermia, non va sottovalutata un'opzione relativamente recente per la terapia del dolore nelle tendiniti croniche e nell'epicondilite in particolare – anche se i lavori scientifici che ne hanno valutato l'efficacia non sono sempre arrivati a risultati univoci – che riguarda il trattamento con cicli di onde d'urto extracorporee a bassa energia (ESWT, Extracorporeal Shock Wave Therapy).

Nei casi, comunque piuttosto rari, che non dovessero rispondere alla terapia medica è possibile ricorrere a un intervento chirurgico di sezione dei muscoli epicondiloidei e a perforazioni multiple dell'epicondilo.

## Lettere suggerite

Baring T, Emery R, Reilly P. Management of rotator cuff disease: specific treatment for specific disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(2):279-94.

Randelli P, Cucchi D, Ragone V, De Girolamo L, Cabitza P, Randelli M et al. History of rotator cuff surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23(2) 344-62.

Calfee RP, Patel A, DaSilva MF, Akelman E. Management of lateral epicondylitis: current concepts. *J Am Acad Orthop Surg* 2008;16(1):19-29.

Faro F, Wolf JM. Lateral epicondylitis: review and current concepts. *J Hand Surg Am* 2007;32(8):1271-9.

Gomoll AH, Katz JN, Warner JJ, Millett PJ. Rotator cuff disorders: recognition and management among patients with shoulder pain. *Arthritis Rheum* 2004;50(12):3751-61.

Lewis JS. Rotator cuff tendinopathy. *Br J Sports Med* 2009;43(4):236-41.

Morag Y, Jacobson JA, Miller B et al. MR imaging of rotator cuff injury: what the clinician needs to know. *Radiographics* 2006;26(4):1045-65.

Rees JL. The pathogenesis and surgical treatment of tears of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90(7):827-32.

Yadav H, Nho S, Romeo A, MacGillivray JD. Rotator cuff tears: pathology and repair. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009;17(4):409-21.

# Lesioni meniscali del ginocchio

V. Sansone, V. Pascale

### Anatomia funzionale

I *menischi* del ginocchio sono due strutture articolari di forma semicircolare, interposti tra il femore e la tibia. Funzionalmente, sono delle espansioni di quest'ultima e hanno lo scopo di rendere più congruente la superficie tibiale, altrimenti piatta, che deve accogliere la convessità dei condili femorali. Le superfici superiori sono quindi concave e a contatto con i condili femorali. Le superfici inferiori sono piatte e si adattano all'epifisi prossimale della tibia. Il bordo periferico è spesso, convesso e connesso alla capsula articolare. In sezione, i menischi hanno forma triangolare. Il bordo libero si riduce quindi a un margine sottile situato quasi al centro dell'articolazione. Ciascun menisco copre circa i due terzi della superficie articolare della tibia e ha caratteristiche anatomiche e funzionali proprie.

Il menisco mediale, visto dall'alto, ha la forma della lettera C. È lungo circa 3,5 cm ed è considerevolmente più ampio posteriormente che anteriormente. La parte anteriore (o *corno anteriore*) si inserisce sul piatto tibiale, davanti al legamento crociato anteriore. Il corno posteriore è invece vicino al legamento crociato posteriore.

Un nastro fibroso (*legamento trasverso*) unisce il corno anteriore al suo omologo laterale ed entrambi sono collegati alla rotula mediante i legamenti menisco-rotulei.

Il bordo periferico è connesso alla capsula articolare lungo tutto il suo perimetro dal legamento menisco-tibiale. All'incirca a metà di questo semicerchio, la connessione si fa ancora più salda con una zona di ispessimento della capsula articolare, che prende il nome di *legamento collaterale mediale profondo*.

Rispetto al mediale, il menisco laterale ha una forma più chiusa, quasi

circolare, e più regolare (la larghezza è all'incirca costante nelle varie parti). Il corno anteriore si inserisce sulla tibia subito davanti all'eminanza intercondiloidea, mentre il corno posteriore termina subito dietro questa. Altre differenze con il menisco mediale sono i rapporti più lassi del bordo periferico con la capsula articolare e la mancanza di connessioni con il legamento collaterale laterale. Infine, c'è una discontinuità posteriore (*hiatus*) per consentire il passaggio intrarticolare del tendine del popliteo.

Nella vita fetale i menischi sono molto vascolarizzati. Dalla nascita inizia un arretramento della vascolarizzazione dal centro verso la periferia. Nell'adulto resta vascolarizzato il 10-30% della larghezza del menisco mediale e il 10-25% della larghezza del menisco laterale (Arnoczky e Warren, 1982).

La struttura è fibrocartilaginea, formata da un intreccio di fibre collagene prevalentemente di tipo I con interposte le cellule. Il resto della matrice extracellulare è costituito da proteoglicani, con un contenuto d'acqua analogo a quello della cartilagine ialina. Le cellule sono definite *fibrocondrociti*, perché hanno alcune caratteristiche dei fibroblasti e altre dei condrociti. L'orientamento della maggior parte delle fibre è circonferenziale. Tale disposizione ha lo scopo di distribuire e attenuare i carichi compressivi trasmessi al ginocchio. Ma questa non è la sola funzione dei menischi, in quanto essi concorrono alla stabilità, alla lubrificazione e alla propriocettività del ginocchio. L'asportazione chirurgica o un'ampia rottura di un menisco aumenta significativamente il rischio di artrosi del ginocchio negli anni successivi (Roos et al., 1998; Aagaard e Verdonk, 1999).

## Epidemiologia e classificazione

In generale, sono lesioni che coinvolgono circa 15 persone ogni 10.000, per la maggior parte maschi. È anche la causa più frequente che porta a un intervento chirurgico al ginocchio. Le lesioni del menisco mediale sono molto più comuni e costituiscono circa il 75% del totale (Baker et al., 1985).

Sono sostanzialmente di due tipi: *acute* e *degenerative*. Le prime (Fig. 99.1) si verificano nei pazienti giovani, a seguito di un trauma significativo. Questo, oltre a ledere il menisco, provoca spesso la rottura di altre strutture articolari come il legamento crociato anteriore (nel 10-40% dei casi), la cartilagine articolare (40-50%) e l'altro menisco (20-30%). Circa la metà delle rotture acute accade durante un'attività sportiva. Le lesioni degenerative (Fig. 99.2) sono tipiche dell'anziano e, molto spesso, l'evento traumatico è minimo o assente. In questo caso, la lesione associata è quasi sempre l'artrosi.



**Fig. 99.1.** Ampia lesione acuta (“a manico di secchio”) del menisco mediale. Il frammento rotto è lussato oltre il condilo femorale mediale (in alto) e provoca un blocco articolare.

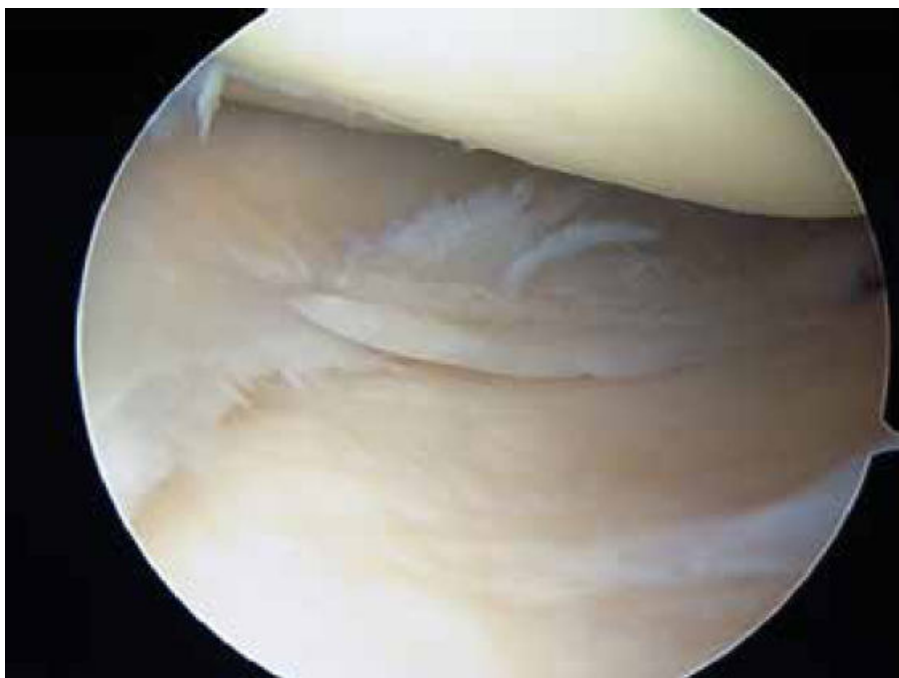


**Fig. 99.2.** Lesione degenerativa del corno posteriore del menisco mediale. In alto il

condilo femorale mediale, in basso il piatto tibiale mediale.

Le lesioni acute sono spesso riparabili, mentre quelle degenerative non lo sono quasi mai. Anche le caratteristiche della rima di frattura sono diverse tra i due gruppi. Nelle lesioni acute la rottura è netta e verticale; osservando il menisco dall'alto, l'andamento è longitudinale o obliquo (detto anche radiale). Talvolta le rime di frattura possono essere più di una, denotando quella che viene definita una *rottura complessa*. Le lesioni degenerative, invece, sono quasi sempre orizzontali, con bordi sfrangiati e irregolari. Nell'anziano spesso si associano a una parziale estrusione del bordo meniscale dal piatto tibiale, a causa della concomitante perdita di cartilagine.

Un altro criterio classificativo utilizzato è quello topografico, che definisce la lesione in base alla sua sede. Procedendo in senso antero-posteriore, il menisco è diviso in tre parti: il corno anteriore, il corpo e il corno posteriore. Normalmente una lesione è confinata in una sola porzione. Una lesione ampia può interessare due sezioni contigue che, nella maggior parte dei casi, sono il corpo e il corno posteriore. Più raramente sono coinvolte tutte e tre le sezioni (*lesioni a manico di secchio*).

A questo criterio, spesso si associa quello che definisce se la lesione cade in una zona vascolarizzata o meno. La separazione è ugualmente in tre zone, ma questa volta nel senso della larghezza del menisco. Una lesione situata vicino al bordo libero, è definita "in zona bianca", in quanto è la parte non più vascolarizzata; al contrario, una lesione periferica è considerata "in zona rossa", perché ben vascolarizzata. La porzione centrale, infine, è definita "bianco-rossa", in quanto l'apporto ematico è incerto e varia da persona a persona. Questa classificazione è molto utile ai fini della prognosi e del tipo di terapia chirurgica da adottare (Henning et al., 1987). Infine, ci può essere un altro tipo di lesione quando la rottura si verifica al passaggio tra il menisco e la capsula articolare. In questo caso non si tratta di una lesione meniscale vera e propria, ma di una *disinserzione*. Il menisco, in effetti, è integro, ma è staccato dalla capsula articolare. È una lesione tipica dei bambini o degli adolescenti e ha buone potenzialità di guarigione, anche spontanea.

## Meccanismi lesionali

Benché saldamente ancorati alla tibia, i menischi hanno una certa possibilità di movimento. Il menisco mediale è relativamente fisso, mentre i movimenti del laterale possono superare i 10 mm (Vedi et al., 1999). La parte meno mobile è il corno posteriore del menisco

mediale e questo spiega perché è quella più frequentemente lesa. Il meccanismo lesionale, in genere, è una rotazione lungo l'asse longitudinale dell'arto inferiore accompagnata dalla compressione dei capi articolari. Il ginocchio è variamente flesso e spesso si associano movimenti di valgismo (più frequente) o di varismo. Le rotture avvengono per un asincronismo dei movimenti del menisco, che resta schiacciato sotto il condilo femorale. Le situazioni più frequenti sono una brusca torsione del tronco con il piede fisso al suolo, tipica dei traumi da sport, oppure ripetuti movimenti di flessione accentuata (accosciata), più caratteristica di alcune attività lavorative (Drosos e Pozo, 2004). Sono possibili anche altri meccanismi lesionali, come l'iperestensione o la ricaduta da un salto.

Le lesioni meniscali possono essere favorite dalla presenza di altre patologie. La più rilevante è la lesione cronica del legamento crociato anteriore, che porta quasi sempre a un progressivo cedimento del menisco (Nikolic, 1998; Wickiewicz, 1990).

## Diagnosi clinica

La maggior parte delle lesioni meniscali può essere dedotta da un'anamnesi accurata, anche se spesso manca un evento traumatico significativo.

Nei casi acuti, la sintomatologia è molto simile a quella di una distorsione del ginocchio. Gli elementi più importanti sono:

- il *dolore*, che è il sintomo principale, in genere localizzato sul versante mediale o laterale dell'articolazione;
- il *gonfiore*, frequente, anche se, in genere, subentra nelle ore successive;
- il *blocco articolare*, che è l'incapacità di estendere completamente l'articolazione. Costituisce un segno patognomonico di una lesione meniscale ampia, in genere a manico di secchio.

Nei casi cronici, il paziente riferisce la comparsa del dolore con alcuni movimenti, come quelli di rotazione del ginocchio (per es. nell'entrare o uscire dall'automobile) o di flessione accentuata, oppure dopo avere svolto una qualche attività fisica. Altre volte, l'unico sintomo è il gonfiore del ginocchio, talvolta presente anche posteriormente. Frequente è la sensazione di uno scatto articolare che può essere più o meno doloroso e accompagnato da una sensazione di blocco dell'articolazione. A volte è presente anche una sensazione di instabilità. È bene precisare però, che la sintomatologia di una lesione meniscale cronica è incostante e imprevedibile, con periodi anche prolungati di completa remissione dei sintomi.

L'esame clinico è basato sull'ispezione e su manovre che riproducono

le classiche situazioni dolorose sopra citate.

■ **Tono-trofismo muscolare:** una lesione intrarticolare si accompagna quasi sempre a una riduzione di forza e di volume del quadricipite femorale.

■ **Gonfiore articolare:** si riscontra nel 50% dei casi e si valuta con la manovra del ballottamento rotuleo. A volte è presente una tumefazione posteriore, nota come *cisti poplitea*, che è quasi inevitabilmente associata a una lesione del menisco mediale (Sansone, 1995).

■ **Escursione articolare:** un'articolarià limitata e dolente, specie ai gradi estremi della flessioestensione (iperestensione e massima flessione) è un reperto molto frequente.

■ **Punti dolorosi:** con il ginocchio flesso a 90°, si palpano le due rime articolari alla ricerca di punti dolorosi. In genere, c'è una buona corrispondenza tra sede della lesione e punto doloroso (Eren, 2003).

■ **Movimenti dolorosi:** l'esaminatore, impugnando il piede del paziente, eseguirà dei movimenti forzati di rotazione della tibia. Il dolore in rotazione esterna è indicativo di una lesione del menisco mediale, quello in rotazione interna, di una lesione del menisco laterale. Nell'effettuare i vari movimenti, è possibile che un frammento di un menisco leso resti incarcerato momentaneamente tra femore e tibia. In questo caso, anche l'esaminatore percepirà il rumore di scatto sordo, frequentemente descritto dai pazienti. Esistono infine, numerose manovre semiologiche analoghe, ma la cui esecuzione e interpretazione richiedono un'esperienza adeguata e sono da riservare allo specialista.

## Diagnosi differenziale

Il blocco articolare che, come detto, è uno degli elementi diagnostici più caratteristici per la diagnosi di lesione meniscale, va differenziato da quelle altre condizioni articolari in grado di dare anch'esse un impedimento alla flessioestensione del ginocchio. Esse sono:

- corpi mobili osteocondrali (da osteocondrite dissecante, condromatosi, fratture osteocondrali): la condizione è clinicamente indistinguibile dalla lesione meniscale e richiede un'indagine strumentale dirimente;
- lesione del legamento crociato anteriore con interposizione dei fasci legamentosi lesi: saranno positive le manovre di lassità

legamentosa, mentre è improbabile riscontrare una dolorabilità elettiva nei punti meniscali tipici;

- pseudoblocchi da lesioni condrali o da sindrome femoro-rotulea: netta positività dei test rotulei, sfumati o assenti quelli meniscali.

Le altre patologie che, pur non provocando un blocco articolare, possono simulare una lesione meniscale sono:

- la sindrome della plica sinoviale;
- le patologie idiopatiche (sinovite villonodulare) o neoplastiche della membrana sinoviale;
- le lesioni dei legamenti collaterali;
- le lesioni del legamento crociato posteriore;
- le tendinopatie periarticolari;
- le artropatie da microcristalli (gotta e pseudogotta);
- la necrosi ossea del femore o della tibia;
- le patologie dell'anca omolaterale.

## Diagnosi strumentale

È sempre opportuno iniziare lo studio con le radiografie convenzionali, nelle proiezioni tradizionali: antero-posteriore, laterale e assiale di rotula a 30°. La proiezione antero-posteriore è bene che includa anche il ginocchio controlaterale e va eseguita con il paziente in piedi ("sotto carico"). Dalle immagini sarà possibile accertare o escludere la presenza di artrosi o di fratture. Questa metodica però, non consente di visualizzare i menischi, che sono radiograficamente trasparenti. In caso di dubbio diagnostico, è necessario quindi completare lo studio con una risonanza magnetica (RM), che è ormai l'esame standard per valutare i menischi e tutte le altre strutture articolari (Behairy et al., 2009). Il livello di accuratezza diagnostica della RM è molto alto, con valori compresi tra il 90 e il 95% (Sansone et al., 1997). Il menisco normale appare come una struttura omogenea, di forma triangolare, come visto nel paragrafo "[Anatomia funzionale](#)". Le anomalie sono classificate in tre gradi:

- *grado 1*: piccola area di ridotta densità all'interno del menisco (in genere, il corno posteriore);
- *grado 2*: linea di ridotta densità, che però non raggiunge la superficie del menisco;
- *grado 3*: linea di ridotta densità, che interrompe una o entrambe le superfici del menisco.

I primi due gradi sono molto comuni nei pazienti anziani, quale espressione di processi degenerativi legati all'invecchiamento, ma si possono osservare anche nei giovani come zone di disomogeneità



strutturale o presenza di canali vascolari. Non sono vere e proprie lesioni, ma solo zone potenzialmente più deboli. In artroscopia il menisco appare normale. Le lesioni vere sono quelle di grado 3. La tomografia assiale computerizzata (TC) è anch'essa un esame molto affidabile per studiare i menischi, ma ha lo svantaggio di esporre il paziente a una significativa dose di radiazioni ionizzanti.

## Terapia

### *Terapia conservativa*

La scelta della terapia si basa sulla valutazione di numerosi parametri, i più significativi dei quali sono: l'età del paziente, il livello di attività, il tipo di lesione, la durata dei sintomi, la presenza di lesioni associate (Mezhov et al., 2014). In ogni caso, con l'eccezione dei pazienti con blocco articolare, un tentativo di terapia conservativa è consigliabile. La terapia è basata su riposo, uso di ghiaccio e di farmaci antinfiammatori, modifiche dell'attività, graduale rinforzo muscolare. In caso di mancato beneficio, è opportuna la terapia chirurgica, anche per evitare che la lesione si ampli e provochi danni cartilaginei.

### *Terapia chirurgica*

Il principio che deve regolare qualsiasi tipo di terapia è quello di conservare il menisco (Blackmore et al., 2015). Le lesioni recenti situate nella zona vascularizzata possono essere suture, con buone probabilità di guarigione (Dehaven e Arnoczky, 1994). Se la lesione non ha le caratteristiche sopra esposte, si asporta il frammento leso, cercando di conservare la maggior parte di tessuto possibile (*meniscectomia selettiva*). La tecnica di riferimento è, ormai da molti anni, l'artroscopia per gli innegabili vantaggi legati alla sua minima invasività (Logan et al., 2009).

Negli ultimi tempi si sta diffondendo il trapianto di menisco da donatore, particolarmente nei pazienti giovani con pregresse ampie asportazioni del menisco e il rischio di artrosi incipiente (Vaziri et al., 2008). I risultati sono incoraggianti, anche se sarà necessario attendere diversi anni prima di poter avere dati attendibili (Beaufils et al., 2015; Smith et al., 2015). Infine, un'ulteriore possibile evoluzione è quella offerta dall'ingegneria tissutale che fa intravedere la possibilità, in un futuro non troppo lontano, di ricostruire il menisco in laboratorio per poterlo poi reimpiantare nel paziente (Halili et al., 2014).

## Lettere suggerite

- Aggaard H, Verdonk R. Function of the normal meniscus and consequences of meniscal resection. *Scand J Med Sci Sports* 1999;9:134-40.
- Arnoczky SP, Warren RF. Microvasculature of the human meniscus. *Am J Sports Med* 1982;10(2):90-5.
- Baker PE, Peckham AC, Puppato F et al. Review of meniscal injury and associated sports. *Am J Sports Med* 1985;13(1):1-4.
- Beaufils P, Becker R, Verdonk R et al. Focusing on results after meniscus surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015 Jan;23(1):3-7.
- Behairy NH, Dorgham MA, Khaled SA. Accuracy of routine magnetic resonance imaging in meniscal and ligamentous injuries of the knee: comparison with

- arthroscopy. *Int Orthop* 2009;33(4):961-7.
- Blackmore SA, McGee AW Jr, Gladstone JN et al. The management of meniscal pathology: from partial meniscectomy to transplantation. *Instr Course Lect* 2015;64:511-20.
- Dehaven KE, Arnoczky SP. Meniscus repair: basic science, indications for repair, and open repair. *J Bone Joint Surg (Am)* 1994;76(1):140-52.
- Drosos GI, Pozo JL. The causes and mechanisms of meniscal injuries in the sporting and non-sporting environment in an unselected population. *Knee* 2004;11(2):143-9.
- Eren OT. The accuracy of joint line tenderness by physical examination in the diagnosis of meniscal tears. *Arthroscopy* 2003;19(8):850-4.
- Halili AN, Hasirci N, Hasirci V. A multilayer tissue engineered meniscus substitute. *J Mater Sci Mater Med* 2014 Apr;25(4):1195-209.
- Henning CE, Lynch MA, Clark JR. Vascularity for healing of meniscus repairs. *Arthroscopy* 1987;3(1):13-8.
- Logan M, Watts M, Owen J, Myers P. Meniscal repair in the elite athlete: results of 45 repairs with a minimum 5-year follow-up. *Am J Sports Med* 2009;37(6):1131-4.
- Mezhov V, Teichtahl AJ, Strasser R et al. Meniscal pathology - the evidence for treatment. *Arthritis Res Ther* 2014;16(2):206.
- Nikolic DK. Lateral meniscal tears and their evolution in acute injuries of the anterior cruciate ligament of the knee. *Arthroscopic analysis. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1998;6(1):26-30.
- Roos H, Lauren M, Adalberth T et al. Knee osteoarthritis after meniscectomy: prevalence of radiographic changes after twenty-one years, compared with matched controls. *Arthritis Rheum* 1998;41:687-93.
- Sansone V, De Ponti A, Minio Paluello G et al. Popliteal cysts and associated disorders of the knee. *International Orthopedics*, 1995;19:275-9.
- Sansone V, De Ponti A, Vanzulli A et al. Valore diagnostico della risonanza magnetica nelle lesioni meniscali e legamentose del ginocchio. *G It Ort Traum* XXIII 1997;(1):77-88.
- Smith NA, Costa ML, Spalding T. Meniscal allograft transplantation: rationale for treatment. *Bone Joint J* 2015 May;97-B(5):590-4.
- Vaziri A, Nayeab-Hashemi H, Singh A et al. Influence of meniscectomy and meniscus replacement on the stress distribution in human knee joint. *Ann Biomed Eng* 2008;36(8):1335-44.
- Vedi V, Williams A, Tennant SJ et al. Meniscal movement. An in-vivo study using dynamic MRI. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81(1):37-41.
- Wickiewicz TL. Meniscal injuries in the cruciate-deficient knee. *Clin Sports Med* 1990;9(3):681-94.

# Patologie del piede

M.M. Parrini, N. Portinaro, A. Memeo, E. Panuccio

**Adulto**

## Ossa accessorie

Le ossa accessorie descritte nel piede sono numerose.

Il cosiddetto *os trigonum* è quello di più frequente riscontro: esso è localizzato posteriormente all'astragalo, prossimalmente alla superficie superiore della grande tuberosità del calcagno. Esso non ha mai alcun rilievo sintomatologico, ma può essere confuso con una frattura dell'astragalo. Di maggiore importanza, poiché frequentemente causa di sintomi, è l'*os tibiale externum*, anche detto navicolare accessorio, che si trova medialmente allo scafoide tarsale e forma una protuberanza ben evidente, frequentemente causa di dolore per conflitto con le calzature, sul margine mediale del piede.

Se giustificata dai sintomi, può esserne presa in considerazione l'asportazione.

## Piede piatto

È la condizione nella quale l'arco plantare longitudinale è abbassato, così che, in carico, il bordo interno del piede può giungere in contatto con il terreno, in associazione a un valgismo del calcagno. L'origine può essere congenita e, talora, è conseguente ad alterazioni neurologiche. È una deformità molto comune e spesso ben tollerata. I sintomi sono legati a una certa "affaticabilità" del piede, anche se a volte sono conseguenti alle secondarie alterazioni artrosiche a carico del tarso.

Quando sintomatico, il piede piatto può essere trattato conservativamente, mediante appositi plantari; se vi sono associate alterazioni artrosiche significative, le terapie fisiche abitualmente utilizzate nel contrastare i dolori artrosici sono generalmente utili. In casi particolari può essere indicata la terapia chirurgica.

## Piede cavo

Nel piede cavo ([Fig. 100.1](#)) si riscontra un'accentuazione dell'arco plantare longitudinale. Frequentemente su base congenita, è spesso associato a malattie neurologiche che comportano un'alterazione dell'equilibrio muscolare (spina bifida, poliomielite). Le teste metatarsali sono plantarizzate rispetto al retropiede e i tessuti molli plantari sono abnormemente corti; le dita sono in genere iperestese a

livello delle articolazioni metatarso-falangee e flesse a livello delle interfalangee prossimali. Questa deformità, che sembra dovuta a un deficit funzionale dei lombricali e degli interossei, comporta la perdita di funzionalità delle dita stesse, che non sono più in grado di svolgere il loro ruolo nella distribuzione dei carichi. Ciò comporta un sovraccarico a livello delle teste metatarsali, con importanti callosità plantari e dolore. Questa deformità, che può comparire già nell'infanzia, può essere mono- o bilaterale e può comportare una sintomatologia di intensità molto variabile; spesso è del tutto asintomatica. I sintomi, quando presenti, possono andare da un dolore plantare a livello della callosità a un disturbo a carico delle dita in conseguenza di un conflitto con le calzature, fino a un dolore, a livello tarsale, conseguente a una degenerazione artrosica legata al sovraccarico locale. L'esame clinico è semplice: l'arco longitudinale è accentuato, le teste metatarsali sono prominenti plantarmente, le dita sono ad artiglio, la cute plantare a livello delle teste metatarsali è spessa e callosa, le dita non possono essere estese attivamente.



**Fig. 100.1.** (a) Radiografia in proiezione laterale in carico di un classico piede cavo: è ben evidente l'accentuato arco plantare; (b) dita ad artiglio (o a griffe) in un quadro di piede neurologico.

Nella maggioranza dei casi è sufficiente un trattamento conservativo, che si basa sulla confezione di plantari. Solo in casi particolari può essere preso in considerazione un intervento chirurgico, che potrà essere indirizzato alle dita (correzione della deformità ad artiglio), ai tessuti molli plantari o alle articolazioni tarsali (mediante artrodesi).

## Artrosi tarsale

Può interessare tutte le articolazioni, ma è più frequentemente localizzata a livello della mediotarsica e della sottoastraglica. Si tratta quasi sempre di alterazioni secondarie a fratture (soprattutto del calcagno) o a sovraccarichi funzionali (come quelli presenti nei gravi piedi piatti o cavi). Il sintomo principale è il dolore, che può con il tempo diventare importante, tanto da provocare zoppia. All'esame

clinico è presente dolore elettivo alla pressione sull'articolazione interessata, con limitazione funzionale. Uno studio radiografico confermerà la diagnosi.

La terapia, quando necessaria, si basa sulla limitazione del sovraccarico mediante plantari e fisioterapia antalgica. In casi gravi si ricorre all'artrodesi dell'articolazione patologica.

## Patologie del retropiede

A parte quelle patologie aspecifiche che possono, raramente, localizzarsi al calcagno (per es. malattia di Paget, infezioni ecc.), le più comuni cause di dolore alla regione calcaneare possono localizzarsi posteriormente o inferiormente al calcagno stesso. Tra i disturbi posteriori meritano di essere citati, innanzi tutto, la *paratendinite dell'achilleo* (talora meno correttamente indicata come tenosinovite) conseguente all'infiammazione degli scarsi tessuti molli attraverso i quali il tendine scorre; al dolore locale si associa un ispessimento della zona. Può risultare utile lo studio ecografico della regione.

Riposo, uso di calzature con moderato tacco per ridurre le sollecitazioni al tendine, antinfiammatori locali o per via generale e fisioterapia (fino alla Roentgenterapia) sono in genere in grado di risolvere il problema. La terapia chirurgica è eccezionale.

La più comune causa di patologia è però costituita dalla *borsite achillea*. Una borsa sierosa tra la grande tuberosità del calcagno e la cute è sempre presente. Sollecitazioni meccaniche ripetute contro la calzatura possono portare a uno stato infiammatorio cronico. La borsa, se molto distesa, può essere apprezzata palpatariamente, ma è ben evidenziabile con l'ecografia. Spesso si apprezza una sensazione di crepitio alla palpazione e la cute può essere ispessita e arrossata.

Proteggere la regione dal conflitto con la calzatura è spesso una misura sufficiente a risolvere il problema, ma talora si deve procedere all'asportazione chirurgica della borsa infiammata (è allora spesso utile, come misura preventiva di eventuali recidive, procedere a modellare lo spigolo postero-superiore del calcagno con uno scalpello).

Tra i disturbi inferiori bisogna ricordare la classica *talalgia*, un disturbo doloroso a carico del tallone esacerbato dal carico e dal cammino. Il dolore è localizzato ai tessuti fibroadiposi che si trovano inferiormente alla porzione di carico dell'osso calcaneare. Il dolore esacerbato dal cammino, soprattutto ai primi passi, è elettivamente

evocabile alla digitopressione dei tessuti sottocutanei profondi del calcagno.

Anche se la patologia tende a essere autolimitantesi, risultano utili l'impiego di talloniere ammortizzanti (*shock-adsorber*), cicli di fisioterapia con onde d'urto focali ed eventualmente, specie nei giovani-adulti, l'infiltrazione locale di steroidi deposito.

Un'altra condizione infiammatoria è la *fascite plantare*. Si tratta di una patologia a carico dei tessuti molli, a livello dell'inserzione dell'aponeurosi plantare sulla faccia inferiore della grande tuberosità del calcagno. Il dolore è localizzato inferiormente al tallone, si estende lungo la fascia plantare ed è esacerbato dalla distensione passiva di quest'ultima. Alla digitopressione il sito elettivo di dolore è più distale rispetto a quello della classica talalgia. Alle radiografie in laterale è spesso riscontrato uno sperone inferiore che si diparte dalla superficie inferiore della grande tuberosità in direzione distale, spesso indicato come spina calcaneare per la sua somiglianza alla spina della rosa; tale reperto radiografico non ha però alcuna correlazione clinica, essendo spesso presente, soprattutto nelle persone anziane, senza sintomi di sorta ed essendo legato alla deposizione di sali di calcio sull'inserzione dell'aponeurosi.

I trattamenti sono gli stessi che si possono mettere in atto per la talalgia.

## Patologie dell'avampiede

Il dolore localizzato all'avampiede è uno dei sintomi più frequentemente lamentati nella popolazione adulta e costituisce una delle cause più comuni di consultazione ortopedica. Può essere causato da tre principali quadri nosologici: la metatarsalgia, il neuroma di Morton e le fratture da durata.

### Metatarsalgia

La più comune, e concettualmente la più semplice, causa di metatarsalgia è l'allargamento della volta plantare con riduzione dell'arco trasverso e sovraccarico delle teste metatarsali intermedie. L'arco trasverso, anche nei soggetti sani, è spesso un arco "in potenza", ma, sempre in condizioni normali, è possibile sollevare dal piano di appoggio le teste metatarsali, utilizzando le dita mantenute estese a livello delle articolazioni interfalangee per mezzo dell'azione combinata dei flessori lunghi e brevi e dei muscoli intrinseci. In questo modo il carico viene distribuito tra le dita e le teste metatarsali. Se la

muscolatura intrinseca è insufficiente e le dita non sono più in grado di svolgere la loro azione, tutto il peso viene scaricato sulle teste metatarsali. Il paziente lamenterà quindi dolore plantare all'avampiede, esacerbato dal carico, di solito accompagnato dalla presenza di più o meno estese callosità a livello delle teste metatarsali. La pianta del piede appare allargata. Il disturbo è esacerbato dall'uso di calzature con tacchi alti, anche se questi non sono la causa del problema.

Il disturbo è in genere ben contrastato dall'uso di plantari con sostegno del retrocapitato per lo scarico delle teste metatarsali interessate con calzature adeguate. Solo in casi particolari si deve ricorrere a interventi di osteotomia dei colli metatarsali per ottenere una dorsalizzazione della testa.

### **Neuroma di Morton**

Anche definita metatarsalgia di Morton, è in effetti una patologia a carico di un nervo digitale. Il disturbo è sostenuto dall'ispessimento fibroso (neuroma) del nervo digitale, che decorre nel terzo spazio intermetatarsale, prossimalmente alla sua divisione nelle branche terminali. Tra le teste del terzo e del quarto osso metatarsale (molto più raramente tra le teste del secondo e del terzo) si riscontra un ispessimento fusiforme del nervo, lungo circa 1 cm, forse conseguente a un sovraccarico meccanico locale. Il paziente (generalmente di sesso femminile) lamenta un dolore acuto esacerbato dal carico, localizzato alla regione metatarsale e irradiato (spesso con sintomatologia parodisestesica) al terzo e al quarto dito del piede. Il dolore, talora descritto come una scossa elettrica, è spesso alleviato dalla rimozione della scarpa e dal massaggio locale. Alla digitopressione nella regione plantare del terzo spazio o delle teste contigue si risveglia un dolore acuto. Quando il quadro è classico, la diagnosi è sostanzialmente clinica; in casi dubbi la RM può mettere in evidenza la formazione neuromatosa.

Solo se la terapia conservativa mediante plantari di scarico fallisce, si prende in considerazione l'opzione chirurgica di asportazione del neuroma, che può essere raggiunto per via dorsale o, meglio, plantare.

### **Fratture da durata**

Chiamate anche fratture da marcia o da stress, o fratture da fatica, sono lesioni di continuo dell'osso in assenza di qualunque anamnesi traumatica (Fig. 100.2). Pur non essendo frequenti devono essere tenute in considerazione, in caso di dolore importante al carico. L'insorgenza è di solito rapida, senza alcun riferimento a traumi di sorta; talvolta è presente un sovraccarico funzionale (lunga



camminata). La frattura colpisce prevalentemente la diafisi del secondo e del terzo metatarsale ed è causata da sollecitazioni meccaniche cronicamente ripetute nel tempo che portano l'osso a cedere "per fatica".



**Fig. 100.2.** (a) Radiografia del piede destro, nella quale è evidente una frattura da durata (o da stress) a carico della diafisi del quarto osso metatarsale (nel riquadro) in una paziente affetta da alluce rigido; (b) radiografia del piede destro che mostra la situazione postoperatoria dopo osteotomia distale del primo metatarsale stabilizzata con filo di Kirschner percutaneo; nel riquadro è evidenziato uno scafoide accessorio (*os tibiale externum*).

Radiograficamente all'inizio si evidenzia solo una sottilissima linea di frattura che può facilmente passare misconosciuta, senza alcuno spostamento dei frammenti; dopo due o tre settimane diviene però evidente una grande massa di callo osseo che circonda l'originale sito

di frattura.

Clinicamente è spesso presente una tumefazione al dorso del piede, selettivamente dolente alla pressione.

La frattura evolve spontaneamente senza bisogno di trattamenti, salvo un certo grado di riposo funzionale; possono successivamente trovare indicazione plantari che modifichino la distribuzione del carico.

## Alluce valgo

L'alluce valgo è un'alterazione nella quale il primo dito del piede è deviato lateralmente a livello dell'articolazione metatarso-falangea (Fig. 100.3). È di riscontro frequente nel sesso femminile nell'età adulta e avanzata, pur non essendo eccezionale in età giovanile. Una sindrome da eccessiva pronazione ne è la causa più comune, ma si può presentare anche in piedi senza evidenti alterazioni funzionali. L'uso di calzature con tacco alto e punta stretta, pur potendo giocare un ruolo peggiorativo o favorente, non può però essere considerato la causa unica.



**Fig. 100.3.** (a) Radiografie dorsoplantari dei piedi; al piede destro è evidente un alluce valgo con sublussazione dei sesamoidi; (b) quadro clinico tipico di un piede affetto da alluce valgo; (c) immagine intraoperatoria di un intervento di correzione di

alluce valgo; è stata eseguita un'osteotomia distale a V secondo Austin, che viene stabilizzata con filo di Kirschner percutaneo. Il filo verrà lasciato fino a guarigione dell'osteotomia (mediamente 3-4 settimane).

Se la deviazione all'esterno dell'alluce è l'aspetto clinico più evidente, la deviazione mediale del primo osso metatarsale è altrettanto importante, con un allargamento del primo spazio intermetatarsale. Una volta instauratasi, la deformità tende ad aggravarsi a causa della trazione dei muscoli che prendono inserzione sulle falangi dell'alluce (estensore proprio e flessore proprio dell'alluce). Nelle parti molli sovrastanti, compresse tra testa metatarsale e tomaia della calzatura, si forma molto frequentemente una borsite reattiva, spesso infiammata e dolente, che talora può essere sede di un processo infettivo. Anche la degenerazione artrosica è presente spesso nei casi di lunga durata.

Inizialmente la paziente (di solito una donna di mezza età) lamenta disturbi solo in conseguenza dell'uso di scarpe strette, ma con il tempo i fastidi aumentano in conseguenza del progredire della deformità, con una vera difficoltà a utilizzare scarpe "normali", che si accompagna a reazione cutanea infiammatoria o borsitica a livello dell'articolazione. Con il passare del tempo insorgono disturbi secondari alla degenerazione artrosica metatarso-falangea e fastidi secondari al progressivo allargamento della pianta, con spianamento dell'arco trasverso e sovraccarico funzionale delle teste metatarsali intermedie. All'esame clinico la deformità è immediatamente evidente; la pelle a livello dell'articolazione deviata è spesso ipercheratosica, arrossata e infiammata per lo sfregamento contro le calzature. Talora è apprezzabile la borsite più o meno infiammata. La pianta del piede appare allargata con frequente riscontro di callosità plantari a livello delle teste metatarsali intermedie. Nei casi di più lunga durata è evidente quasi sempre una progressiva limitazione funzionale della prima metatarso-falangea. Una radiografia dei piedi in carico è indispensabile per studiare le componenti della deformità e per definire i possibili interventi terapeutici.

Quando l'alluce valgo sia secondario a una sindrome pronatoria e in caso di pazienti giovani, la terapia andrà indirizzata sull'impiego di ortesi funzionali, per ridurre la tendenza alla pronazione dell'articolazione sottoastraglica.

Il trattamento si basa inizialmente sulla protezione dei disturbi cutanei e sulla correzione delle metatarsalgie associate. Essendo il valgismo dell'alluce usualmente secondario a un "malfunzionamento" del piede non sempre chiaro e correggibile, la recidiva della deformità è frequente. L'indicazione alla chirurgia correttiva andrebbe quindi posta di fronte a seri disturbi, senza lasciare che la paziente si lasci influenzare dall'aspetto estetico della deformità: la sola lamentela di "avere un brutto piede" (peraltro frequente) non deve essere condizionante nella scelta della terapia chirurgica. Le possibilità chirurgiche sono molte e diverse, e sono andate evolvendosi nell'arco di circa un secolo. Tra i primi interventi proposti

è da ricordare la semplice resezione della base della falange prossimale dell'alluce, ormai di valore quasi esclusivamente storico, la quale portava a una discreta correzione della deformità tramite il semplice accorciamento del raggio. La semplice asportazione della pseudoesostosi mediale, che pure può ridurre il dolore locale e le sofferenze bursitiche o cutanee, è da ritenersi solo un intervento palliativo. Negli anni Cinquanta-Settanta del secolo scorso, numerosi autori (soprattutto di scuola francese) hanno proposto interventi che associavano, alla resezione della pseudoesostosi, plastiche più o meno estese della capsula con lo scopo di riposizionare i sesamoidi inferiormente alla testa metatarsale e, quindi, di riallineare l'apparato tendineo.

Più articolato è il capitolo delle osteotomie correttive a carico del primo metatarsale, che oggi sono gli interventi più frequentemente praticati: questi hanno lo scopo di ridurre la deviazione mediale del metatarsale, trasladone la testa lateralmente, con riduzione dell'angolo intermetatarsale; l'osteotomia può quindi essere stabilizzata con diversi mezzi di sintesi (fil di Kirschner, viti ecc.).

La scelta del sito di osteotomia (prossimale o distale) dipende anche dall'entità dell'angolo intermetatarsale. Esistono tecniche di osteotomia a cielo chiuso, quindi poco invasive, che hanno dimostrato buoni risultati. Anche l'artrodesi in posizione funzionale (alcuni gradi di estensione) può trovare indicazione in casi particolari.

Si deve sempre tenere a mente, però, che il valgismo dell'alluce non è sempre causa di disturbi algici e che, anzi, spesso i sintomi lamentati dalle pazienti sono secondari a deformità associate (metatarsalgie, callosità, deformità delle altre dita), che non verranno minimamente influenzate dall'eventuale intervento chirurgico correttivo sul solo alluce e che andranno trattate singolarmente, caso per caso.

## Alluce rigido

Si tratta della localizzazione di un "comune" processo artrosico a carico della prima articolazione metatarso-falangea. Le cause (sovraccarico funzionale, alterazioni post-traumatiche ecc.) e le alterazioni anatomo-patologiche (riduzione dello spessore cartilagineo, eburnizzazione dell'osso subcondrale, produzione di osteofiti ecc.) sono quelle classicamente presenti nell'artrosi. Clinicamente si ha dolore e limitazione funzionale progressiva con difficoltà alla deambulazione (si tenga presente che normalmente la prima articolazione metatarso-falangea ha un'escursione articolare in dorsiflessione – o estensione – prossima ai 90°). Inoltre, la produzione di osteofiti può portare alla formazione di processi bursitici (spesso infiammati e molto dolorosi) a causa del conflitto con le calzature. Le radiografie confermeranno la presenza delle classiche alterazioni artrosiche.

Nei casi iniziali è spesso utile la mobilizzazione passiva dell'articolazione per mantenere un sufficiente arco di movimento. Spesso risulta valida per il cammino la confezione di un plantare a barra trasversale per permettere il basculamento dell'avampiede, in sostituzione della dorsiflessione ora impossibile dell'alluce. Sono possibili anche interventi chirurgici, che possono andare dalla cheiloplastica (eliminazione degli osteofiti che limitano l'escursione articolare) all'artroplastica

(tipo Keller, nella quale le superfici artrosiche vengono resecate permettendo così, anche tramite un accorciamento del raggio, un certo grado di movimento non doloroso), all'artrodesi in posizione funzionale (dorsiflessione di alcuni gradi).

## Patologie delle dita

### Dito a martello

Con questo termine si indica una deformità fissa in flessione di un'articolazione interfalangea. La deformità è probabilmente secondaria a uno sbilanciamento del delicato equilibrio tra flessori ed estensori. Clinicamente l'articolazione interessata si presenta flessa, talora riducibile passivamente, ma non attivamente, all'inizio. Successivamente la retrazione dei tessuti plantari della capsula articolare porta a una stabilizzazione della deformità. Una callosità dolorosa è in genere presente dorsalmente all'articolazione deformata, conseguente al conflitto con le calzature. Classicamente è interessato un solo dito, di solito il secondo, ma è possibile la contemporanea presenza di più dita deformate, anche bilateralmente. Quando l'articolazione interfalangea prossimale è in flessione fissa, quella distale, ancora mobile, si atteggia in iperestensione compensatoria. I sintomi, quando presenti, sono secondari alla callosità dorsale.

Se i sintomi non sono controllabili con feltraggi o semplice modifica della calzatura, può essere indicato l'intervento di resezione-artrodesi dell'articolazione interfalangea prossimale.

### Dita ad artiglio o a griffe

Quando alla flessione non riducibile dell'articolazione interfalangea prossimale si associa anche quella dell'interfalangea distale si parla di dito ad artiglio ([Fig. 100.1b](#)). In questo caso, i disturbi sono conseguenti al sovraccarico dell'apice del dito che entra in conflitto con il suolo durante la deambulazione. È infatti tipicamente presente un callo dolente a livello dell'apice del dito. Spesso l'alterazione colpisce più dita: è tipica l'associazione a un piede cavo importante.

Se le misure conservative, che modifichino l'appoggio plantare con specifiche solette, non controllano i sintomi, può trovare indicazione l'intervento di artrodesi.

### Unghia incarnita

L'unghia incarnita è frequente solamente all'alluce. Talora vi è una tendenza allo sviluppo della deformità, ma spesso essa è causata da un non corretto modo di tagliare l'unghia o da un'iperpressione secondaria, alla calzatura o al dito adiacente. Quando si taglia

l'unghia si devono lasciare i margini abbastanza lunghi in modo che si proiettino oltre il limite del polpastrello. Altrimenti il margine ungueale si trova in contatto con il perionichio e, quindi, può approfondirsi, soprattutto se sottoposto a pressione dall'esterno. È più frequentemente colpito il margine laterale; clinicamente il paziente lamenta dolore e infiammazione locale. È frequente la complicità infettiva che richiede una terapia antibiotica locale.

Per il trattamento è spesso sufficiente una corretta igiene; risulta utile inserire un piccolo pezzetto di garza (forma e dimensioni di un chicco di riso) bagnata in alcol etilico inferiormente all'angolo ungueale, da sostituire quotidianamente, in modo da sostenerne la crescita. Esistono anche delle piccole graphes che agiscono evertendo i margini ungueali. La terapia chirurgica prevede l'asportazione di una parte (il margine patologico e la corrispondente matrice) o di tutta l'unghia (sempre avendo cura di rimuovere la matrice per evitare la ricrescita).

### **Verruca plantare e calli**

La verruca plantare è la localizzazione alla pianta del piede dell'infezione virale papillomatosa. A causa del peso corporeo la verruca plantare cresce in profondità; si presenta come un elemento piatto, cheratosico, rotondeggiante, con parte centrale disseminata di piccoli puntini nerastri, corrispondenti alle papille dermiche ipertrofiche e ricche di capillari dilatati. I margini sono in genere chiaramente demarcati dalla cute limitrofa; raramente supera il centimetro di diametro. La lesione è dolorosa spontaneamente e alla pressione centrale e laterale. È spesso difficile differenziarla dal callo. Mentre la verruca può colpire qualunque parte della pianta, il callo (un semplice ispessimento cutaneo in risposta a un sovraccarico) è però sempre secondario a un carico localizzato (testa metatarsale, prominenza ossea ecc.); inoltre il callo passa senza soluzione di continuità alla cute normale e può avere dimensioni molto ampie.

Il trattamento della verruca plantare è dermatologico, mai chirurgico, mentre le callosità non andrebbero asportate ma prevenute con plantari.

## Piede torto congenito

Il piede torto congenito è una deformità stabile (nel senso che non tende a peggiorare durante l'accrescimento) del piede, presente alla nascita, caratterizzata da un atteggiamento viziato rispetto alla gamba, tale che il contatto del piede con il suolo non avviene più nei punti normali di appoggio. È sostenuta da alterazione dei rapporti reciproci delle ossa che lo compongono cui si associano alterazioni capsulari, miotendinee, legamentose e delle fasce.

L'incidenza di tale patologia è relativamente alta: 1-2 casi su 1.000 bambini nati vivi. Costituisce circa il 19% delle deformità scheletriche e colpisce maggiormente il sesso maschile con un rapporto maschi/femmine di 3:1. In Italia nascono ogni anno più di 500 bambini con questa patologia, frequentemente bilaterale, nel 15% si ritrova una familiarità.

L'*eziopatogenesi* di tale patologia è controversa e ancora incerta, ma le ipotesi sono riconducibili a tre teorie: *posizionali*, *neurogene*, *teratogene* o *sindromiche*.

Le deformità posizionali derivano appunto dalla posizione intrauterina del feto (per es. per la presenza di briglie amniotiche): la malformazione può essere riconosciuta già dopo il terzo mese con l'ecografia morfologica, che mostra le ossa del piede mal posizionate e il piede orientato verso l'interno in maniera più o meno grave. Queste forme presentano un'ottima prognosi se tempestivamente trattate, poiché, con il normale processo di maturazione scheletrica, le alterazioni tendono con il tempo a divenire rigide e difficilmente correggibili. Le deformità neurogene si riscontrano in bambini affetti da spina bifida o paralisi cerebrale infantile e sono il risultato di uno squilibrio muscolare. Le forme teratogene sono invece osservabili in quei pazienti sindromici, in cui la causa è da ricercare in difetti genetici.

Il piede torto congenito viene comunemente classificato in quattro varianti che possono presentare delle forme intermedie le une con le altre:

- piede torto equino-varo-addotto-supinato, che costituisce il 70% dei casi;
- piede talo-valgo, 10% dei casi;
- metatarso addotto, 15% dei casi;
- piede riflesso valgo/astragalo verticale, 5% dei casi.

## Piede torto equino-varo-addotto-supinato

È la deformità più frequente tra quelle elencate e nella metà dei casi è bilaterale. Clinicamente il piede risulta atteggiato in equinismo (la punta del piede è rivolta verso il basso per una retrazione del tendine di Achille), in varo (il retropiede è ruotato all'interno), addotto (l'avampiede guarda all'interno), supinato (rispetto all'asse longitudinale della gamba tutto il piede ruota internamente) (Fig. 100.4).



**Fig. 100.4.** Piede torto equino-varo-addotto-supinato bilaterale: sono ben evidenti tutte le componenti della deformità.

Dal punto di vista anatomico, l'astragalo scivola in avanti e medialmente, mentre la faccia posteriore del calcagno è sollevata, in equinismo, dal tendine di Achille. Lo scafoide invece si medializza. In questo modo, la deambulazione viene effettuata sulla faccia esterna del piede, in posizione supinata, dove si formano callosità dovute all'attrito determinato dall'astragalo e dal cuboide, che risulta sublussato medialmente. La tibia si presenta ruotata internamente, portando l'articolazione della tibiotarsica in varismo.

In base al grado di deformità il piede torto congenito viene così suddiviso:

- I grado: deformità modesta e riducibile, con l'angolo mediale formato fra l'asse della gamba e quello del piede maggiore di  $90^\circ$ ;
- II grado: deformità con limitata riducibilità e angolo mediale di



90°;

- III grado: deformità rigida con angolo mediale minore di 90°.

La terapia, che deve essere precoce per una buona riuscita, si basa su manipolazioni correttive seguite dall'uso di una sequenza di apparecchi gessati femoropodali, confezionati settimanalmente con l'obiettivo di ridurre progressivamente la deformità. Il trattamento oggi universalmente riconosciuto segue la tecnica proposta e divulgata da Ignacio Ponseti (1914-2009), chirurgo spagnolo di nascita ma che ha lavorato negli Stati Uniti per oltre 50 anni. A fine trattamento conservativo, se la riduzione è completa si utilizzano dei tutori che mantengono la correzione del piede.

Al terzo-quarto mese, se il trattamento incruento non ha portato al raggiungimento degli obiettivi prefissati, si deve prendere in considerazione l'opzione chirurgica. Le procedure chirurgiche possono essere divise in tre gruppi: chirurgia sulle parti molli, chirurgia sulle ossa, chirurgia combinata sulle parti molli e ossee. Di solito, si interviene sulle ossa solo su bambini più grandi, in quanto questa procedura viene intesa come ultima procedura possibile.

### **Piede talo-valgo**

Si tratta di una deformità posturale congenita nella quale il neonato presenta un'eccessiva dorsiflessione del piede ([Fig. 100.5](#)), eventualmente associata a una limitazione della flessione plantare (il piede si piega molto verso l'alto sino in alcuni casi a toccare il bordo anteriore della tibia, mentre può presentare una limitazione della plantar flessione). È più raro della forma equino-varo-addotta-supinata e colpisce soprattutto primogeniti di sesso femminile. La deformità è il risultato di una posizione anomala del piede del feto che si trova schiacciato contro la parete dell'utero.



**Fig. 100.5.** Piede talo-valgo.

Se da un punto di vista visivo è l'opposto della forma equina-vara-addotta-supinata, se ne differenzia però clamorosamente sul versante patogenetico: nel piede talo-valgo, i tessuti sono sani, sviluppati normalmente, ed è quindi più facile la risoluzione anche spontanea della deformità che ha appunto una genesi esclusivamente posturale. Oltre all'eccessiva dorsiflessione del piede si associa spesso valgismo del retropiede. La deformità è sempre mobile, mai fissa, a eccezione della già menzionata limitazione in flessione plantare (a tale riguardo deve essere differenziata dal ben più grave piede riflesso-valgo, cosiddetto astragalo verticale). In alcuni casi è stata segnalata l'associazione con la displasia congenita dell'anca, specie nelle sue forme clinicamente non evidenti. Per tale motivo, è doveroso il precoce controllo ecografico delle anche nei bimbi che presentano un piede talo-valgo alla nascita. A volte, si associa un recurvato mediale di tibia che – se mantenuto nel tempo – potrebbe sottendere un'alterazione di sviluppo del terzo distale della gamba (un difetto morfogenetico ben più serio del piede talo-valgo posturale isolato). Spesso si nota una rotazione esterna degli arti inferiori, che diverrà più evidente con l'inizio della fase di cammino del bambino.

Il trattamento prevede esercizi di stretching e manipolazioni da parte dei genitori (cui possono essere affiancati gessi correttivi solo nei rari casi più gravi ma mai la chirurgia.) Il follow-up nel tempo deve essere accurato a causa del rischio di esitare in un piede piatto valgo.

### **Metatarso addotto**

È una deformità caratterizzata da una rotazione interna dell'avampiede rispetto l'asse del mesopiede e del retropiede che risultano fisiologici (Fig. 100.6). Può essere indicato come flessibile quando la deformità è ben riducibile, o rigido nel caso contrario.



**Fig. 100.6.** Metatarso addotto: si noti la rotazione interna dell'avampiede rispetto all'asse del meso-retropiede.

Il trattamento si basa sull'esecuzione di semplici manipolazioni, associate all'utilizzo di ortesi correttive. Nei casi di metatarso addotto irriducibile, si eseguono trattamenti seriati in gesso; in alcuni casi può essere necessario ricorrere alla terapia chirurgica che consiste in una tenotomia dell'adduttore lungo dell'alluce, associata a capsulotomia.

### **Piede riflesso valgo/astragalo verticale**

L'astragalo verticale congenito è una rara anomalia congenita del piede, detta anche piede valgo riflesso congenito. Si può manifestare in modo isolato o associarsi a difetti del tubo neurale, disordini neuromuscolari, sindromi malformative, aberrazioni cromosomiche.

È caratterizzato da una rigida dislocazione dorsale dello scafoide accompagnata da una verticalizzazione dell'astragalo.

Clinicamente il piede appare con una forma a dondolo. La diagnosi di astragalo verticale congenito è confermata dall'esame radiografico che mostra le anomale relazioni stabilizzate tra le ossa del retropiede e

dell'avampiede.

Gli obiettivi del trattamento, sia esso conservativo con manipolazioni e gessi, sia esso chirurgico, includono il ripristino delle normali relazioni anatomiche fra l'astragalo, lo scafoide, il calcagno e il cuboide, come pure il ripristino della competenza a sostenere il carico del primo raggio.

## Piede piatto valgo

Il piede piatto è un dismorfismo del piede caratterizzato dall'appiattimento della volta plantare longitudinale mediale (Fig. 100.7), in associazione alla deviazione in valgo-pronazione del calcagno. Nel bambino piccolo (fino a 3 anni) è fisiologico, sia perché l'arco plantare è pieno di grasso sottocutaneo, sia perché i legamenti e la muscolatura del piede sono poco efficienti.



**Fig. 100.7.** Piede piatto valgo: a sinistra non è visibile la normale volta plantare.

Si riconoscono tre forme: piede piatto primitivo, secondario e idiopatico.

■ **Primitivo o congenito:** presente alla nascita, è determinato dalla verticalità dell'astragalo, da un piede talo valgo o da sinostosi tarsiche

(calcaneo-scafoidea, astragalo calcaneare, calcaneo-cuboidea). Tale variante si caratterizza per un piede piatto clinicamente rigido, imm modificabile sia in carico sia fuori carico. La diagnosi è confermata da esami di imaging di secondo livello (TC/RM), in quanto la sinostosi non è sempre identificabile all'esame radiografico.

■ **Secondario o acquisito:** dovuto a cause traumatiche, malattie sistemiche, patologie neuromuscolari.

■ **Idiopatico:** è la forma più comune, caratterizzata da una certa lassità legamentosa, da un'eccessiva mobilità articolare, da un ridotto o assente contenimento verticale del retropiede che si traduce in un valgismo del calcagno in ortostatismo (Fig. 100.8), da un cedimento della porzione mediale del piede con medializzazione della tibio-astraglica e appiattimento della volta plantare longitudinale mediale. In pratica, si ha, in tutte le fasi del passo, un eccesso di pronazione dell'articolazione sottoastraglica (che porta molti autori a definire appunto la patologia come "sindrome pronatoria").



**Fig. 100.8.** Piede piatto valgo: a destra si nota l'importante valgismo del calcagno.

Occorre ricordare che il piede piatto nel bambino è una condizione molto frequente, che si corregge spontaneamente entro i 6-7 anni

d'età; è nella maggior parte dei casi bilaterale, di norma non è doloroso, non impedisce l'acquisizione corretta del cammino e dello sviluppo corporeo, può essere associato ad altre caratteristiche come il ginocchio varo o il ginocchio valgo e si riduce notevolmente in posizione seduta o stando sulle punte.

La classificazione clinica si basa sull'aspetto del profilo mediale al podogramma:

- I grado, concavità ridotta;
- II grado, concavità annullata;
- III grado, convessità.

La diagnosi è basata sulla clinica, sull'osservazione del cammino, sull'esecuzione di alcuni semplici test (Jack test, tip-toe test), sul podogramma e sulla valutazione dell'usura delle calzature (Fig. 100.9); in alcuni casi vengono richiesti esami radiografici.



**Fig. 100.9.** L'esame delle calzature fornisce importanti indicazioni: normalmente l'usura del tacco è maggiore nella porzione medioesterna.

Solo una quota di bambini con piede piatto deve essere trattata:

- con plantare, nei casi importanti in cui vi sia un dolore localizzato al piede o irradiato alla gamba, che per esempio impedisca la normale attività sportiva; esistono diversi tipi di plantari: tra questi i più frequentemente utilizzati sono il plantare di Martorell, il guscio di Roberts, il plantare a elica (Fig. 100.10);





**Fig. 100.10.** Esempi di plantari per la correzione del piede piatto valgo: (a) plantari secondo Martorell in cuoio e sughero; (b) plantare secondo Martorell in materiale plastico; (c) plantare a guscio.

- con la terapia chirurgica, che di norma deve essere eseguita tra i 10 e i 14 anni, solo nei casi in cui vi sia un piede piatto doloroso e in cui sia stata riconosciuta la causa (in genere in questi casi il piattismo è asimmetrico); solitamente si utilizzano interventi di artroresi (ossia di limitazione dell'escursione articolare) della sottoastragalica mediante utilizzo di viti o ortesi endosenotarsiche (Fig. 100.11) con funzioni meccanica e propriocettiva.



**Fig. 100.11.** Terapia chirurgica. (a) Infissione di un'ortesi endosenotarsica; (b) la radiografia mostra una vite posizionata nel pavimento del seno del tarso (intervento di calcaneo-stop).

## Piede cavo

Il **piede cavo** è una malformazione caratterizzata dall'aumento della volta plantare mediale e laterale (Fig. 100.12). L'area di appoggio del piede è limitata alla parte anteriore e al calcagno, la parte intermedia ha un contatto limitato o assente con la base di appoggio. Il calcagno si varizza e si verticalizza. Si ha una compromissione della biomeccanica dei metatarsi che perdono l'allineamento fisiologico e,

durante la marcia, la caduta in flessione del primo raggio sposta il carico sui metatarsali esterni.



**Fig. 100.12.** Piede cavo: la volta plantare risulta anomalmente accentuata.

Il piede cavo può essere classificato, a seconda dell'eziologia, in piede cavo congenito (raro, già presente alla nascita), secondario (malattie reumatiche, traumi, paralisi cerebrali infantili, neuropatie periferiche) o idiopatico (non è possibile riconoscere alcuna patologia alla sua base).

Clinicamente si caratterizza dalla comparsa di dolore e facile affaticabilità: il dolore è soprattutto localizzato alle teste dei metatarsi, dove spesso sono presenti tilomi plantari (con un quadro che nell'adulto è sovrapponibile a quello della metatarsalgia da sovraccarico). Tale patologia può associarsi con il tempo a deformità delle dita del piede (dita a martello).

La diagnosi è essenzialmente clinica; la radiografia e l'esame podoscopico possono fornire utili informazioni complementari.

La terapia è in genere conservativa, caratterizzata da stretching e utilizzo di ortesi che forniscono il sostegno alla volta plantare, con scarico delle teste metatarsali. Nei rari casi in cui è indicato, la terapia chirurgica si basa su un tempo sulle parti molli (aponeurotomia plantare e sezione dei muscoli brevi della pianta del piede) e talora su un tempo osseo con osteotomie calcaneari.

### **Lettere suggerite**

Blitz NM, Stabile RJ, Giorgini RJ. Flexible pediatric and adolescent pes planovalgus: conservative and surgical treatment options. Clin Podiatr Med Surg



- 2010;27(1):59-77. Review.
- Horn BD, Davidson RS. Current treatment of clubfoot in infancy and childhood. *Foot Ankle Clin* 2010;15(2):235-43.
- Matos MA, de Oliveira LA. Comparison between Ponseti's and Kite's clubfoot methods: a meta-analysis. *J Foot Ankle Surg* 2010;49(4):395-7.
- Merrill LJ, Gurnett CA, Connolly AM et al. Skeletal muscle abnormalities and genetic factors related to vertical talus. *Clin Orthop Relat Res* 2011 Apr;469(4):1167-74.
- Riccio V, Porpora G, Riccio I. Pediatric flat foot: a review. *Pediatr Med Chir* 2009;31(5):201-4.
- Rodriguez N, Choung DJ, Dobbs MB. Rigid pediatric pes planovalgus: conservative and surgical treatment options. *Clin Podiatr Med Surg* 2010;27(1):79-92. Review.
- Rome K, Ashford RL, Evans A. Non surgical interventions for paediatric pes planus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7:CD006311. Review.
- Trepal MJ. Hallux valgus and metatarsus adductus: the surgical dilemma. *Clin Podiatr Med Surg* 1989;6(1):103-13.

# Patologie della mano

G.F. Berzero

### Malattia di Dupuytren

È una “retrazione delle dita per una malattia dell’aponeurosi palmare”, secondo la definizione data nel 1932 dall’autore eponimo, la quale riconosce un’eziologia ancora oggi incerta, con una prevalente origine familiare dovuta a un singolo gene dominante a variabile penetranza.

L’eziologia è però probabilmente multifattoriale, con coinvolgimento di fattori genetici e di fattori ambientali. Si associa caratteristicamente al diabete mellito di tipo I o II (5% dei soggetti), all’epilessia (con doppia incidenza rispetto ai soggetti non affetti e con insorgenza in età giovanile e decorso assai più evolutivo) e all’alcolismo cronico. Anche fattori di crescita presenti in condizioni neoplastiche potrebbero essere implicati nella patogenesi dell’affezione: la proliferazione fibroblastica si può infatti associare a un aumento del fattore B di crescita piastrinica. La controversia sull’origine metatraumatica della malattia risale alla descrizione iniziale a opera di Dupuytren, ma non esiste certezza sul fatto che il lavoro manuale faciliti l’insorgenza della malattia.

Colpisce elettivamente la razza bianca (caucasica) e il sesso maschile con un rapporto di 9:1 e con un picco di incidenza nella quinta e sesta decade; la prognosi è peggiore se insorge nell’adulto giovane; i raggi digitali più colpiti risultano quelli ulnari, in ordine decrescente il quarto, il quinto, il terzo, il secondo e il primo.

Molto più frequentemente isolata, la malattia di Dupuytren si può associare ad altre fibrosi, quali la malattia di Ledderhose (retrazione dell’aponeurosi plantare, caratterizzata da una o più nodosità inglobate nell’aponeurosi plantare, senza retrazione digitale), la

malattia di La Peyronie o *induratio penis plastica* (indurimento fastidioso del pene e perdita dell'erezione secondaria alla formazione di noduli e placche fibrotiche nella tunica albuginea), i cuscinetti fibrosi dorsali delle dita (*knuckle pads*), localizzati sulla superficie dorsale delle articolazioni metacarpo-falangee e interfalangee prossimali.

La comparsa di un nodulo duro e indolente localizzato alla plica palmare distale, in corrispondenza della bendelletta pretendinea di uno o più raggi digitali, rappresenta la manifestazione iniziale della malattia; successivamente compare una corda palmare dovuta alla retrazione fibrosclerotica della bendelletta pretendinea, che causa la flessione irriducibile dell'articolazione metacarpo-falangea. Con il progredire della retrazione verso il prolungamento digitale della bendelletta, compare la flessione irriducibile anche dell'articolazione interfalangea prossimale. Come conseguenza, la cute diventa distrofica e assottigliata, strettamente adesa alle formazioni fibrotiche sottostanti (nodulo e corda pretendinea), con approfondimento delle ombelicate cutanee, delle pliche e delle commissure interdigitali e possibile comparsa di infezioni micotiche secondarie.

La sintomatologia soggettiva è legata alla limitazione funzionale che la malattia determina con la flessione articolare obbligata del raggio interessato; solo raramente è presente dolore, per l'associarsi di una tenosinovite dei flessori.

Le classificazioni sono varie: la più utilizzata è quella di Tubiana in cinque stadi evolutivi (N, I, II, III, IV).

Il nodulo e la briglia sono gli elementi che caratterizzano l'affezione dal punto di vista anatomo-patologico; essi rappresentano due aspetti della stessa affezione e differiscono solo dalla sede della lesione e non dai suoi stadi evolutivi. Il nodulo, costituito prevalentemente da fibroblasti con ricca attività mitotica, si localizza nel tessuto celluloadiposo, invadendo progressivamente il derma e contraendo strette aderenze con il piano cutaneo.

La briglia si localizza invece nell'aponeurosi ed è costituita da abbondante tessuto connettivo denso, orientato in fibre parallele.

L'elemento istologico tipico dell'affezione è il miofibroblasto, che presenta caratteristiche morfologiche sia del fibroblasto sia della cellula muscolare liscia; esso secerne fibre collagene ricche di actina e di miosina che rendono retrattile la zona in cui tale tipo di collagene si localizza (Fig. 101.1).



**Fig. 101.1.** (a) Aspetto clinico di malattia di Dupuytren del quarto dito; (b) tracciato dell'incisione chirurgica; (c) aspetto clinico dopo aponeurectomia.

La terapia della malattia di Dupuytren è sempre chirurgica e di tipo funzionale e trova indicazione in presenza di un deficit articolare della catena digitale superiore a 30°, quando la flessione obbligata della metacarpo-falangea e dell'interfalangea causa disagio nell'utilizzo della mano; esso comprende la fasciectomia a cielo aperto (di gran lunga la più utilizzata), la fasciotomia (percutanea o a cielo aperto) e la fasciotomia ad ago (Foucher, 2003; van Rijssen, 2006).

La tecnica chirurgica più utilizzata è l'aponeurectomia parziale selettiva, volta all'asportazione del tessuto patologico, evitando la resezione totale dell'aponeurosi palmare, utilizzata in passato, che determina frequenti complicanze a causa degli ampi scollamenti cutanei che richiede. La scelta del tipo di incisione chirurgica obbedisce alle regole della chirurgia plastica e viene effettuata secondo le caratteristiche evolutive e anatomo-patologiche della malattia, adattandola singolarmente, caso per caso; le incisioni più utilizzate sono quelle digito-palmari descritte da Dieckmann-Iselin e da Brunner, che consentono una buona esposizione delle fasce digitali e il rispetto dei fasci vascolo-nervosi, dislocati o inglobati nel contesto dei noduli e dei cordoni fibrosi.

Il repere dei muscoli lombricali rappresenta la chiave di volta per la dissezione dei fasci vascolo-nervosi, che viene effettuata in senso prossimo-distale, procedendo parallelamente all'asportazione dell'aponeurosi, fino a ottenere l'estensione del o dei raggi interessati. La cute, assai aderente alla fascia sottostante e talvolta anche infiltrata dalla presenza delle ombelicate, va maneggiata con cautela per ridurre il rischio di necrosi cutanea.

Nel periodo postoperatorio è raccomandabile l'uso di ortesi in estensione, specialmente in presenza di una rigidità articolare.

Le recidive e le estensioni della malattia ad altri raggi digitali sono più frequenti a livello digitale che a livello palmare e, in alcune casistiche, raggiungono a 10 anni dall'intervento percentuali elevate (fino al 60-70%); ambedue sono più frequenti nelle forme a sviluppo giovanile e nei soggetti a rischio (epilettici e alcolisti).

Nella terapia delle recidive e in quello delle forme rapidamente evolutive (epilettici, alcolisti), sono di grande utilità la dermofasciectomia, proposta da Hueston, o la tecnica dell'*open palm* (di McCash) che fanno ricorso rispettivamente all'uso di innesti cutanei liberi o della cicatrizzazione secondaria da perdita di sostanza cutanea.

Nei casi avanzati può essere necessario associare una capsulotomia per vincere la rigidità successiva alla prolungata flessione articolare e/o un innesto cutaneo libero per colmare la perdita di sostanza secondaria alla retrazione digitale.

Recentemente, è stato proposto un trattamento ambulatoriale di tipo non chirurgico (Badalamente, 2007; Hurst, 2009), utilizzando un'infiltrazione locale di collagenasi clostridio botulinico, iniettato nella corda pretendinea e seguito, il giorno successivo, da una manipolazione locale volta alla rottura della corda fibrosa.

In due terzi dei pazienti trattati con tale metodica si osserva un miglioramento

dell'estensione digitale dopo un massimo di tre infiltrazioni locali.

Sono segnalate tuttavia frequenti reazioni avverse, rappresentate da dolore locale, emorragie, linfadenopatie ascellari, la maggior parte dei quali regredisce spontaneamente.

## Sindrome del tunnel carpale

La compressione del nervo mediano nel suo passaggio nel canale del carpo è la sindrome compartimentale più frequente e conosciuta dell'arto superiore. Descritta per la prima volta nel 1913 da Pierre Marie e Charles Foix, è dovuta a una compressione del nervo mediano all'interno del canale del carpo, struttura anatomica osteo-fibrosa e inestensibile per cause che riducono la sua capacità volumetrica (sclerosi del legamento volare trasverso, esiti di fratture di polso viziosamente consolidate, acromegalia) oppure a cause che comportano un aumento del suo contenuto (tenosinoviti aspecifiche o reumatiche, anomalie anatomiche muscolo-tendinee o vascolari, tumori o forme similtumorali). La forma di gran lunga più frequente è quella essenziale, non riconducibile a cause anatomiche o patologiche definite, nella quale microtraumi ripetuti, unitamente alla stasi venosa notturna, giocano un innegabile ruolo; essa compare tipicamente in situazioni fisiologiche, quali la gravidanza e la menopausa, in seguito alle variazioni ormonali e alla ritenzione idrica, indotte da esse.

Seppure non riconducibile ad attività lavorative specifiche, la sindrome compare più frequentemente in soggetti dediti ad attività lavorative ripetitive, con polso atteggiato in flessione.

È una patologia frequente (nei reparti di Chirurgia della mano, circa il 7% degli interventi chirurgici è rappresentato dalla liberazione del nervo mediano al polso) e si riscontra prevalentemente in soggetti di sesso femminile con maggiore frequenza nella quarta e quinta decade. La percentuale di bilateralità (20%) depone altresì per fattori di tipo costituzionale nel determinismo della malattia.

La sintomatologia iniziale (fase irritativa) è caratterizzata da parestesie e da dolore prevalentemente notturno localizzati alle dita radiali della mano, con possibili estensioni all'avambraccio. Clinicamente, si presenta con ipoestesia e senso di intorpidimento nel territorio di distribuzione sensitiva del nervo mediano, cui seguono difficoltà e impaccio nell'esecuzione dei movimenti fini della mano e difficoltà all'opposizione del pollice. Può essere presente succulenza dei tessuti molli prossimalmente al legamento trasverso del carpo (fase intermedia), con positività del segno di Tinel (evocazione di parestesie alle dita radiali mediante percussione del nervo mediano al polso) e del segno di Phalen (evocazione di parestesie dopo flessione prolungata del polso).

In fase tardiva (fase paralitica), si associa ipotonia e ipotrofia della muscolatura dell'eminenza tenar con perdita progressiva dell'opposizione del pollice e con un deficit dell'abduktore breve e del flessore breve del pollice.

La diagnosi clinica viene confermata dallo studio elettrofisiologico che evidenzia un deficit sensitivo di conduzione, una diminuzione del potenziale di azione dei muscoli tenari e un caratteristico aumento delle latenze motrici distali (superiori a 8 m/s); tale esame appare essenziale per escludere disturbi di origine radicolare nel territorio del nervo mediano.

La diagnosi differenziale va posta con le sindromi radicolari cervicali, con la sindrome dello stretto toracico e con varie affezioni neurologiche, quali la sclerosi laterale amiotrofica e la siringomielia (Fig. 101.2).



**Fig. 101.2.** (a) Incisione chirurgica tradizionale per liberare il nervo mediano; (b) mini-incisione cutanea.

La terapia nella fase irritativa si può avvalere dell'utilizzo di farmaci antiflogistici non steroidei e neurotrofici (acido lipoico, vitamina B6 ecc.), di ortesi notturne e di riposo, ma spesso è necessario ricorrere alla terapia chirurgica che consiste nella sezione del legamento volare trasverso del carpo, causa della compressione del nervo.

L'apertura del canale del carpo può essere realizzata mediante una mini-incisione intertenare o mediante un accesso chirurgico più ampio; deve essere riposta grande attenzione nel rispettare il ramo cutaneo-palmare del nervo mediano e il ramo motorio tenare che sovente presenta anomalie anatomiche. L'apertura del legamento trasverso viene effettuata sul lato ulnare al fine di rispettare l'emergenza del ramo motorio per l'opponente che presenta molteplici variazioni anatomiche di emergenza dal nervo mediano.

Le controversie degli ultimi anni tra la terapia chirurgica convenzionale a cielo aperto e le tecniche endoscopiche (a uno o a due portali) hanno posto in evidenza l'importanza di evitare ogni incisione chirurgica nella regione tenare (tallone della mano): studi recenti evidenziano una sostanziale sovrapponibilità tra tecniche mininvasive e quelle endoscopiche, che però presentano lo svantaggio di una scarsa visualizzazione delle strutture nervose, con conseguente aumento del

rischio di lesione delle medesime e di una lunga curva di apprendimento. Le tecniche mininvasive rappresentano oggi quelle più diffuse.

La semplice apertura del canale carpale è generalmente sufficiente a risolvere la sindrome compressiva; solo raramente è necessario associare la tenosinovectomia dei tendini flessori e ancora più raramente l'epineurectomia anteriore del nervo mediano, tempi chirurgici che nei decenni scorsi erano più frequentemente utilizzati, ma la cui utilità è stata oggi ridimensionata.

Generalmente il dolore notturno e le parestesie regrediscono dal giorno dell'intervento, mentre le disestesie persistono per qualche settimana; il recupero di sensibilità e delle turbe di movimento appare correlato alla durata del tempo della compressione nervosa e quindi alla tempestività dell'intervento chirurgico.

Ancora non del tutto chiara resta invece l'eziologia del dolore residuo alla base del palmo (*pillar pain*), che si osserva piuttosto frequentemente dopo l'intervento chirurgico e che tende a scomparire in 2-3 mesi.

## **Tenosinovite stenosante o dito a scatto**

Si tratta di una tenosinovite aspecifica, correlata a sindromi da sovraccarico o a traumi ripetitivi, che interessa più sovente l'arto dominante; colpisce più frequentemente il sesso femminile, suggerendo l'influenza di fattori ormonali e si associa frequentemente a osteoartrosi, ad artrite reumatoide, a diabete mellito e a ipotiroidismo.

È una condizione morbosa molto frequente dovuta alla formazione di noduli tendinei nel contesto del flessore superficiale delle dita a livello della puleggia di riflessione dell'articolazione metacarpo-falangea (puleggia A1 delle dita lunghe e puleggia T1 del pollice), formazione anatomica preposta a mantenere l'adesione del tendine allo scheletro sottostante, al fine di evitare il formarsi di una corda d'arco che renderebbe meno efficace la flessione digitale.

Si produce così una proliferazione della sinoviale tendinea dei flessori, che determina una difficoltà di ingresso nel canale osteo-fibroso, a livello della puleggia A1.

Il fenomeno dello scatto appare quindi secondario ed è dovuto al fatto che il tendine, tumefatto per la flogosi reattiva alla frizione, si arresta contro la puleggia di riflessione, anatomicamente inestensibile, prima di riuscire a passare, producendo uno scatto al passaggio nella zona di stenosi. Il movimento di flessione generalmente non provoca scatto poiché la forza dei flessori è notevole mentre, una volta che il nodulo è passato prossimalmente sotto la puleggia, i tendini estensori, dotati di minor forza, presentano maggiore difficoltà a fare scorrere il tendine.

Spesso la malattia ha localizzazioni in più raggi digitali ed è bilaterale, il quarto e il primo dito sono i più colpiti.

La sintomatologia è più fastidiosa al risveglio, con difficoltà

all'estensione delle dita colpite e può divenire meno evidente durante la giornata. Alla palpazione si evidenzia un nodulo duro nel contesto del flessore superficiale, in prossimità della testa metacarpale. La flessione attiva provoca talora un blocco in flessione e il paziente, incapace di estendere il dito attivamente, deve utilizzare la mano controlaterale per ottenere l'estensione digitale che produce uno scatto doloroso.

Quando il dito è bloccato in flessione, il paziente evita di estenderlo per non provare il dolore che lo accompagna; è raro invece il blocco in estensione, che talvolta può essere un atteggiamento antalgico.

Talvolta, si può evitare lo scatto estendendo prima l'interfalangea distale, provocando così lo scorrimento del flessore profondo e la modifica dei rapporti con il flessore superficiale; ciò consente al nodulo tendineo di scorrere attraverso la guaina senza scatto doloroso. Esistono forme di dito a scatto congenito localizzate prevalentemente al pollice. Si distinguono una forma neonatale, che si evidenzia nei primi mesi di vita e che non regredisce spontaneamente, presentando un'incidenza familiare con una modalità di trasmissione genetica che non è conosciuta, e una forma infantile che appare nei primi anni e che può regredire spontaneamente in circa un terzo dei casi. Dal punto di vista clinico, il pollice presenta un atteggiamento in flessione obbligata dell'articolazione interfalangea, dovuto probabilmente a una prolungata flessione del dito in epoca fetale; raramente è presente uno scatto, ma il nodulo tendineo risulta ben palpabile e ben evidente appare la flessione coatta dell'articolazione interfalangea. Nel 25% dei casi la forma congenita è bilaterale.

## Terapia

Un'iniezione endosinoviale di cortisonici può trovare indicazione in casi selezionati e in fasi iniziali, a patto di non essere ripetuta nel tempo per il rischio di rotture tendinee degenerative.

La terapia è però chirurgica e consiste nella sezione della puleggia basale, in modo da consentire un libero scorrimento tendineo; non occorre invece intervenire sul nodulo che, risolto il fatto meccanico, si riassorbe (Fig. 101.3).



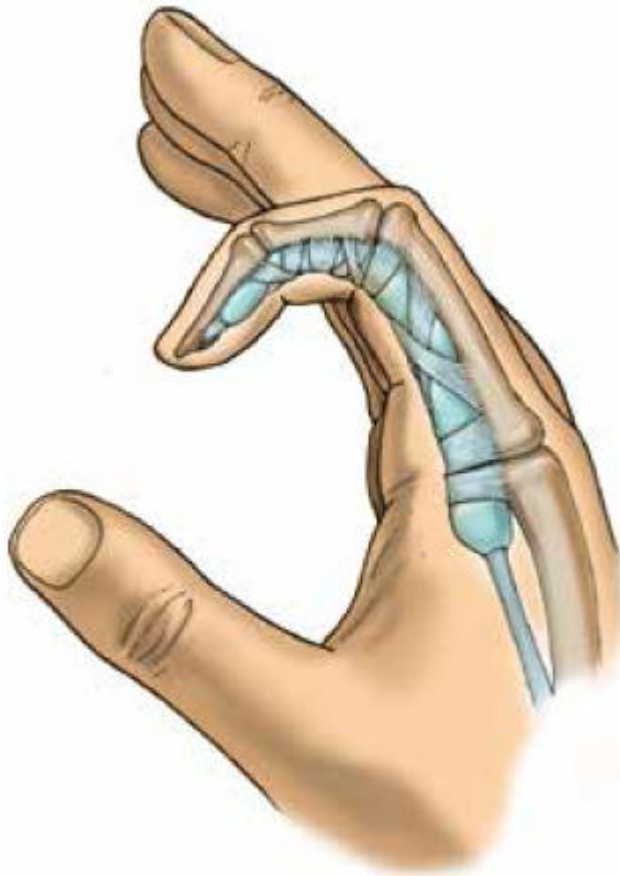


**Fig. 101.3.** Schema del canale digitale e delle pulegge di riflessione.

L'incisione deve tenere conto delle pliche cutanee e avviene sulla plica palmare distale per il terzo, il quarto e il quinto dito, mentre è obliqua sul secondo dito ed è localizzata alla plica flessoria dell'articolazione metacarpo-falangea per il pollice. Grande attenzione deve essere riposta nel rispettare i fasci vascolo-nervosi digitali per l'ipoestesia-disestesia che ne può derivare, in caso di lesione.

Il *release* percutaneo espone al rischio di lesioni vascolo-nervose, mentre quello endoscopico, più complicato e costoso, non appare determinare migliori risultati.

Nell'ultimo decennio si sta affermando l'utilizzo della tecnica di release endoscopico del dito a scatto che presenta minori problemi cicatriziali e di retrazione rispetto alla tecnica a cielo aperto, ma che tuttavia è gravato da una lunga curva di apprendimento, da costi economici più rilevanti e da maggiori possibilità di lesione dei collaterali nervosi digitali (soprattutto a carico del pollice).

### **Lettere suggerite**

Bowers WH, Berner SH. Limited incision carpal tunnel release. *Tech Hand Up Extrem Surg* 1997;1(1):15-20.

Chammas M, Bousquet P, Renard P et al. Dupuytren's disease, carpal tunnel syndrome, trigger finger and diabetes mellitus. *J Hand Surg* 1995;20:109-14.

- Ghazi MR. Dupuytren disease. In: The American Society for Surgery of the Hand: Hand surgery update; 1999; Cap 5; pp. 245-56.
- McGrouther DA. Dupuytren's contracture. In: Green's operative hand surgery. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, Churchill-Livingstone; 2005; Vol 1; pp. 159-86.
- McKinnon SE, Novack CB. Compression neuropathies. In: Green's operative hand surgery. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, Churchill-Livingstone; 2005; Vol 1; pp. 999-1046.
- Turowski GA, Zdankiewicz PD, Thomson JG. The results of surgical treatment of trigger finger. J Hand Surg [Am] 1997 Jan;22(1):145-9.

# Tumori ossei

P. Cabitza, P. Daolio

### Principi generali

I tumori primitivi dello scheletro rientrano tra i tumori rari e rappresentano circa lo 0,2% delle neoplasie. Più frequenti sono le lesioni benigne e simil-tumorali. Le forme simil-tumorali sono rappresentate da lesioni che possono mimare per comportamento clinico e strumentale i tumori con i quali sono facilmente confusi. Sono lesioni simil-tumorali, per esempio, la cisti ossea semplice, la cisti ossea aneurismatica, la miosite ossificante ecc. La diagnosi di queste malattie si basa sulla correlazione attenta della storia clinica delle immagini strumentali e dell'esame istologico. Prescindere da uno di questi aspetti può portare a errori grossolani e a confondere una lesione benigna con una maligna, e viceversa.

Nella storia clinica è importante indagare la presenza di sintomatologia dolorosa e le modalità di insorgenza. Il riscontro occasionale di una lesione in assenza di dolore, per esempio in occasione di lastre eseguite per traumi, è più frequente nelle lesioni simil-tumorali o benigne. La comparsa di dolore acuto che tende a ridursi o a scomparire con il tempo o con antinfiammatori è più frequente nelle lesioni infettive, infiammatorie. Il dolore notturno è più tipico dell'osteoma osteoide. La comparsa di dolore in un condroma asintomatico deve fare pensare a una degenerazione maligna. Il dolore di un tumore maligno tende in genere a peggiorare rapidamente dal momento della sua comparsa. È importante anche l'età del paziente: il sarcoma di Ewing e l'osteosarcoma sono tumori tipici dell'età scolare e dell'adolescenza, mentre il condrosarcoma è un tumore dell'età adulta. Il tumore a cellule giganti è raro prima della chiusura delle cartilagini di accrescimento, invece prima dei 5 anni

sono più frequenti le metastasi da neuroblastoma. Infine, dopo i 40 anni sono più frequenti il mieloma o le metastasi da carcinoma.

Il primo esame da eseguire è lo studio radiografico standard: la lesione maligna a rapido accrescimento si presenta in genere con aree di osteolisi a bordi sfumati e con scarsa reazione osteogenetica, perché l'aggressività del tumore non consente all'osso una reazione di tipo riparativo. Al contrario, una lesione litica a bordi netti con orletto sclerotico periferico è associata a una lesione a lento accrescimento che consente all'osso ospite di "delimitare" la lesione. Quando l'esame radiografico non è sufficiente a chiarire la diagnosi è corretto completare lo studio strumentale con gli esami di secondo livello: RM, TC e scintigrafia o PET. La RM e la TC, oltre a confermare il pattern infiltrativo e le caratteristiche più o meno aggressive della lesione, sono fondamentali nello studio dell'esatta estensione e dei rapporti con le strutture vascolo-nervose e viscerali. La PET e la scintigrafia consentono di individuare altre lesioni occulte (malattie pluriostotiche) o eventuali metastasi secondarie. Fare diagnosi basandosi solo su esami radiografici anche sofisticati può comunque portare a confondere una metastasi da carcinoma con un tumore primitivo, un'osteomielite con un sarcoma di Ewing, una cisti ossea aneurismatica con un osteosarcoma teleangectasico, una miosite ossificante con un osteosarcoma parostale.

L'anatomopatologo associa allo studio morfologico classico moderne tecniche molecolari di immunofenotipizzazione che consentono nella maggior parte dei casi di identificare una linea differenziativa persino in tumori maligni anche altamente indifferenziati. Ma anche il patologo esperto, in assenza di informazioni cliniche della sede, del volume e dell'aspetto radiografico della lesione, può confondere un condrosarcoma con un condroma o una condromatosi, e viceversa, o una cisti ossea aneurismatica con un osteosarcoma ecc.

Da quanto detto risulta evidente che la diagnosi di queste malattie sia spesso difficile. Così nella maggior parte dei Paesi occidentali i tumori ossei maligni vengono inviati a centri di riferimento dove sia disponibile un'"équipe dedicata" (ortopedico, radiologo, patologo, oncologo).

La terapia di queste lesioni è molto differente in rapporto al grado di aggressività. A questo proposito è fondamentale il lavoro di Enneking, che ha codificato lo stadio dei tumori ossei e, di conseguenza, il tipo di chirurgia da attribuire. Nell'ambito dei tumori benigni, Enneking riconosce tre gradi differenti di aggressività biologica e radiografica indicati con i numeri arabi 1, 2 e 3. Nell'ambito dei tumori maligni i tre gradi vengono definiti con i numeri romani I (tumori a basso grado di malignità, G1), II (tumori ad alto grado di malignità, G2 e G3) e III (tumori metastatici). Enneking introduce poi il concetto di compartimento: è da considerare un compartimento l'osso al di sotto del periostio, l'articolazione, il muscolo al di sotto della fascia. I tumori maligni a basso grado vengono così classificati come IA o IB

nel caso siano intracompartimentali (quando sono ancora contenuti nel compartimento di origine) o extracompartimentali (nel caso in cui l'abbiano superato). I tumori ad alto grado vengono classificati come IIA o IIB nel caso siano intracompartimentali o extracompartimentali.

Conseguenza di questa classificazione è stata la standardizzazione delle tecniche chirurgiche. Infatti per le lesioni benigne di grado 1 e 2 (le forme meno attive) è consentita una *chirurgia intralesionale* (curettage): cioè la lesione viene asportata "entrando nel tumore". Nel grado 3 (le forme attive) il semplice curettage è frequentemente seguito da recidive e, quindi, al curettage deve essere aggiunto l'impiego di adiuvanti (fenolo, crioterapia con azoto liquido, cemento acrilico). Queste sostanze provocano una necrosi delle pareti ossee residue per pochi millimetri e trasformano la chirurgia da intralesionale a marginale. Per le lesioni maligne a basso grado (I) la chirurgia deve essere *marginale* (il tumore viene cioè asportato al limite con il tessuto sano) o *ampia* (il tumore deve essere asportato circondato da tessuto libero da malattia). Le lesioni maligne ad alto grado devono essere asportate sempre con *margini ampi* o *radicali*: asportazione con ampio tessuto sano a copertura della lesione o asportazione dell'intero compartimento.

## Lesioni simil-tumorali

### Cisti ossea giovanile

È rappresentata da una cavità metafisaria ripiena di liquido sieroso. È una lesione frequente in età scolare con lieve prevalenza nei maschi, ha sede più frequentemente nell'omero prossimale o nel femore prossimale ed è normalmente asintomatica e viene spesso diagnosticata in seguito a un frattura spontanea o in conseguenza di un trauma anche modesto. Macroscopicamente la cisti appare come una voluminosa rilevatezza del periostio che risulta molto sottile ma integro e di colorito debolmente brunastro. Inciso il periostio, si evidenzia un'unica cavità con qualche cresta modicamente rilevata alle pareti. La cavità è ripiena di liquido sieroso limpido o siero ematico in caso di pregresse fratture. Le pareti sono coperte da una sottile membrana trasparente discretamente adesa all'osso. All'esame istologico si mostra come un sottile connettivo contenente depositi di emosiderina e fibrina e talvolta piccole quantità di osso neoformato. L'esame radiografico presenta un'ampia area litica che occupa la regione metafisaria senza superare la cartilagine di accrescimento, il periostio è assottigliato ma non presenta né orletto sclerotico né reazioni di tipo riparativo tipiche delle lesioni maligne (Fig. 102.1). All'interno della cavità sono visibili sottili travate parietali incomplete (la cisti è unicamerale). Nell'adulto l'area litica tende a presentarsi in regione prevalentemente diafisaria per la migrazione legata all'accrescimento osseo. Le pareti corticali sono più definite e spesse.



**Fig. 102.1.** Cisti ossea giovanile al terzo prossimale dell'omero.

La terapia è differente in rapporto all'età del paziente. Nei bambini in fase di accrescimento, la cisti è definita "attiva" e la terapia più utilizzata è l'infiltrazione con preparati steroidei. Sotto controllo, in amplificatore di brillantezza, in anestesia generale si perfora la cavità con un mandrino cannulato, si aspira il liquido cistico, si eseguono lavaggi con fisiologica e, infine, si instilla una modica quantità di steroidi. La manovra va ripetuta a distanza di due o tre mesi previo controllo radiografico dell'evoluzione riparativa.

In genere, sono necessari cicli di 3-4 infiltrazioni per portare a guarigione la cisti. Se la diagnosi è dovuta a una frattura spontanea, l'arto va immobilizzato (con bendaggio Desault o apparecchio gessato a seconda delle sedi); talvolta la frattura porta a guarigione totale o parziale della cisti. Da qualche anno, inoltre, è stato proposto il trattamento con iniezione endocistica di cellule staminali mesenchimali autologhe prelevate dal midollo osseo (in genere con puntura della cresta iliaca), associata a biomateriali. Questa tecnica, molto promettente, permette di ridurre i tempi di guarigione, consentendo una ricostruzione valida in una o due sedute. Nell'adulto, se la lesione rappresenta un rischio di frattura per l'ampiezza e la sede, è indicato invece l'intervento chirurgico di curettage della lesione e il

riempimento della cavità con innesti spongiosi o sostituti dell'osso. La terapia chirurgica è sconsigliata quando la cisti nel bambino è ancora attiva perché è inficiata da alte percentuali di recidiva.

## **Cisti ossea aneurismatica (COA)**

---

È una lesione pseudotumorale più rara della cisti ossea giovanile. Ha una distribuzione uniforme nei due sessi, con un picco di incidenza nell'adolescenza al di sotto dei 20 anni. Ha sede nelle ossa lunghe, in genere nelle metafisi, specialmente nella tibia e nel femore e nelle vertebre a livello dell'arco posteriore. Il paziente lamenta dolore localizzato spontaneo o al carico e nelle sedi superficiali può comparire una tumefazione. All'atto chirurgico la COA si presenta macroscopicamente come una cavità ripiena di liquido sieroemorragico. Aspirato il liquido, si mette in evidenza una cavità irregolare sulla cui parete è adeso un tessuto lasso spugnoso di colore rosso scuro o giallastro. Istologicamente il tessuto è formato da tralci di istiociti e fibroblasti all'interno dei quali sono presenti lacune vascolari prive di endotelio e numerose cellule multinucleate. La presenza di osteoide neoformato può trarre in inganno il patologo che può confondere la COA con un osteosarcoma teleangectasico. L'esame radiografico mostra un'area litica "bollosa", inizialmente periferica, che tende a sollevare il periostio sino a renderlo sfumato e, a volte, invisibile. Questo aspetto aggressivo può talvolta fare pensare a un tumore maligno. I margini verso la parte centrale sono netti e con il passare del tempo la COA può arrivare a occupare dalla periferia verso il centro gran parte dell'osso ospitante.

La terapia è basata sullo svuotamento chirurgico della cavità e dallo zeppaggio con innesti ossei e sostituti dell'osso. Le sedi chirurgiche più complesse, specie nel bambino, possono essere trattate con embolizzazione.

## **Displasia fibrosa**

---

È un'alterazione congenita, un'amartia formata da tessuto fibroso all'interno di una struttura ossea. Si tratta di una malattia che tende a esaurirsi con l'età adulta. È relativamente frequente. Può essere mono- o pluriostotica. Nelle forme poliostotiche può colpire poche sedi, un emisoma o essere diffusa anche a tutti e quattro gli arti, al cranio e alle altre ossa piatte. Quando è associata a chiazze cutanee pigmentate, a maturità scheletrica precoce e a pubertà precoce (nelle femmine) si configura come sindrome di Albright.

La sintomatologia nelle forme monostotiche può essere del tutto

assente e in questi casi viene diagnosticata in occasione di esami radiografici eseguiti per traumi o altre patologie. Nelle localizzazioni in arti inferiori può manifestarsi dolore o modesta tumefazione e con il progredire della malattia può comparire deformità dell'osso colpito con deviazioni in varo-valgo o in procurvato particolarmente evidenti quando la localizzazione è tibiale. Con il progredire delle deviazioni assiali il dolore può farsi più importante e può essere associato a episodi di microfratture. L'esame radiografico nelle forme iniziali ha l'aspetto di un'area osteolitica tondeggianti senza caratteri particolari (Fig. 102.2). Con il passare del tempo l'area litica aumenta di volume fino a rigonfiare l'osso, la corticale appare molto sottile e, all'interno, il tessuto fibroso ossificando acquista un aspetto più radiopaco a "vetro smerigliato". Altre volte la maturazione si manifesta con aree chiaramente sclerotiche e addensate frammiste ad aree più litiche. Nelle localizzazioni diafisarie sono più evidenti le deviazioni assiali specie nell'arto inferiore. L'aspetto macroscopico è molto caratteristico: incisa la corticale si mette in evidenza un tessuto biancastro abbastanza compatto, di consistenza elastica che occupa tutta la cavità. Il tessuto friabile è adeso alle pareti e difficilmente scollabile. Istologicamente è composto da fibroblasti circondati da tessuto collagene fibrillare e da numerose trabecole ossee. Le trabecole hanno però sempre una forma incompleta e non presentano osteoblasti periferici. Nell'adulto l'aspetto può sembrare più maturo, appaiono i fibrociti, il tessuto collagene è più denso e le trabecole ossee appaiono più strutturate.





**Fig. 102.2.** Displasia fibrosa monostotica a livello della regione metafisaria del femore.

La displasia fibrosa non necessita di terapia se non provoca dolore, deformità importanti o fratture. La terapia è chirurgica e consiste nel curettage della sede di lesione, nello zeppaggio con osso autologo o sostituti dell'osso e nell'osteosintesi con infibuli bloccati o placche. Nel bambino è preferibile evitare l'intervento per l'alto rischio di recidive. Le deviazioni assiali più importanti a carico del femore e della tibia necessitano di osteotomie di correzione e di osteosintesi.

### **Fibroma istiocitico (fibroma non ossificante, difetto fibroso della corticale)**

---

Si tratta di un'amartia: in questo caso un gruppo di cellule istiofibroblastiche si localizza all'interno dell'osso corticale durante la sua fase di formazione. È probabilmente la lesione di più frequente osservazione tra le malattie ossee tumorali e pseudotumorali. Essendo asintomatica e tendendo alla guarigione spontanea è impossibile però conoscerne la reale incidenza. Viene diagnosticato più frequentemente in età scolare verso i 10-12 anni in occasione di esami radiografici eseguiti a causa di traumi o di altre patologie. Ha localizzazioni spesso multiple, prevalentemente nella regione metafisaria distale del femore e metafisaria prossimale della tibia. È più rara nelle ossa lunghe

dell'arto superiore ed è assente nelle ossa piatte. Il fibroma istiocitico è in genere asintomatico ma può provocare dolore nei casi in cui raggiunga un volume importante sino a occupare gran parte della metafisi. Raramente può provocare fratture per traumi anche modesti. Il quadro radiografico è tipico e non necessita in genere di esami ulteriori (TC, RM, scintigrafia ecc.). Si manifesta con una piccola areola litica, unica, plurilobata, abbastanza periferica a livello di una delle corticali. Il margine esterno è delimitato dal periostio, è sottile e a volte lievemente rigonfio. Verso la spongiosa è presente invece un orletto di osteosclerosi che delimita e racchiude la lesione. Le forme più voluminose mantengono le stesse caratteristiche, ma tendono a occupare gran parte della metafisi. Con la crescita la lesione tende ad allontanarsi dalla metafisi verso la diafisi. Nell'adulto, infine, può manifestarsi come un'area di sclerosi localizzata. Al taglio il fibroma è formato da tessuto giallastro di consistenza parenchimatosa alternato ad aree più scure per il contenuto emosiderinico. L'esame istologico mostra un tessuto formato da istiofibroblasti a distribuzione vorticosa, inframmezzati da piccoli agglomerati di emosiderina. Il tessuto fibroso ha un bordo netto di delimitazione con l'osso ospitante.

Come è stato detto, la lesione tende alla guarigione spontanea e non necessita di un intervento chirurgico, tranne nei rari casi di sviluppo importante che rappresentino un rischio di frattura o in caso di fratture scomposte. In questi casi la terapia consiste nel curettage della lesione, nel riempimento della cavità residua con chip spongiose ed eventuale osteosintesi.

## **Granuloma eosinofilo (istiocitosi X)**

---

È una malattia simil-tumorale, secondo alcuni autori di origine virale, che può manifestarsi in varie forme con coinvolgimento del midollo osseo, della cute o dei visceri. La forma più frequente ha solo localizzazione ossea e prende il nome di granuloma eosinofilo. Molto più rare le altre forme acute o croniche a interessamento viscerale (polmone, milza, ipofisi ecc.) come la malattia di Letterer-Siwe e di Hand-Schüller-Christian. Il possibile coinvolgimento polmonare e la presenza di linfadenite hanno fatto ipotizzare un'origine virale con una reazione di tipo disergico-granulomatosa. Le forme più aggressive con interessamento viscerale si manifestano in genere prima dei 5 anni, mentre il granuloma eosinofilo è più frequente in età scolare, attorno ai 10 anni, con prevalenza nel sesso maschile. È molto frequente nelle ossa piatte e nelle ossa brevi: vertebre, cranio, bacino, coste, scapola e clavicola, ma può colpire anche le ossa tubulari come femore e tibia. L'aspetto radiografico è di un'area litica tondeggiante che nelle fasi iniziali della malattia può avere margini sfumati,

infiltrati e, nelle localizzazioni diafisarie con interessamento della corticale, può dare origine a reazioni periostee di tipo “bulbo di cipolla”. Questi aspetti possono fare pensare a un tumore maligno, come il sarcoma di Ewing, o anche a una osteomielite. Nelle forme più avanzate si assiste invece a un delimitarsi della lesione con la comparsa di un orletto di sclerosi reattiva via via più evidente. Nelle lesioni vertebrali è molto evidente l'aspetto a “vertebra plana” per il cedimento del corpo vertebrale. Al taglio la lesione si manifesta con un tessuto molle diffidente purissimo di colore grigiastro, istologicamente è presente un tessuto ricco di istiociti e di linfociti (specialmente eosinofili e neutrofili, neutrofili e linfomonociti) come in un granuloma infiammatorio e numerose cellule di Langerhans. La sintomatologia è caratterizzata da dolore nella sede delle lesioni. Il dolore può manifestarsi in modo acuto e tende a ridursi nell'arco del tempo. A volte sono presenti febbre e aumento di VES e PCR. Nelle forme a interessamento viscerale sono presenti i segni di sofferenza d'organo e la compromissione dello stato generale: dispnea, enfisema, diabete insipido, esoftalmo, epatosplenomegalia, linfadenite, lesione della mucosa del cavo orale, rush cutanei.

Il decorso del granuloma eosinofilo è positivo e la lesione tende a esaurirsi spontaneamente nell'arco di qualche mese dopo la biopsia. Le lesioni più ampie necessitano di curettage e zeppaggio con innesti ossei. Le localizzazioni vertebrali vanno trattate con un corsetto, come nel caso di una normale frattura. La vertebra plana nel bambino più piccolo tende in genere a una buona ricostruzione del corpo vertebrale. Le forme sistemiche sono di competenza pediatrica e oncologica.

## **Miosite ossificante**

---

È una lesione relativamente frequente, spesso confusa con un sarcoma dell'osso o delle parti molli, provocata dalla formazione di tessuto osseo nelle parti molli o in contiguità con il periostio. Può manifestarsi in qualsiasi età, è spesso associata a un trauma, ma talora il paziente non è in grado di ricordarne. Si manifesta con la comparsa di una tumefazione duro-elastica profonda più frequentemente nella coscia, nei glutei o nel braccio, accompagnata da un intenso dolore locale. La tumefazione cresce rapidamente per poi fermarsi. Nelle fasi iniziali sono presenti segni di tipo infiammatorio, oltre al dolore, all'edema, all'iperemia e all'aumento del calore locale. L'esame radiografico è inizialmente negativo, ma con il passare delle settimane compaiono segni di ossificazione periferica con aspetto lamellare o cotonoso. Con il passare del tempo la lesione “matura” spontaneamente ossificando con gradualità dalla periferia verso il centro (al contrario di quello che succede nei sarcomi) sino ad assumere l'aspetto di una grossolana

formazione tondeggiante osteosclerotica talvolta aderente al periostio. L'esame istologico nelle fasi iniziali mostra una degenerazione muscolare e un connettivo riparativo. Poi proliferazioni istiofibroblastiche, neoangiogenesi riparativa e comparsa di produzione osteoblastica dapprima periferica che tende poi a svilupparsi verso il centro della lesione. Proprio questo comportamento ben documentabile con l'esame radiografico standard e la TC è fondamentale nella diagnosi differenziale con gli osteosarcomi che, al contrario, prendono origine da un nucleo centrale di cellule patologiche che tende gradualmente a espandersi verso la periferia. Di conseguenza l'ossificazione compare inizialmente al centro della lesione per poi svilupparsi verso la periferia.

La miosite ossificante non necessita di terapia chirurgica poiché dopo la maturazione il dolore in genere scompare e, talvolta, nel corso degli anni la lesione scompare anche radiograficamente in modo spontaneo. L'escissione chirurgica va effettuata solo se persiste dolore anche dopo la "maturazione".

## **Tumore bruno delle paratiroidi**

---

Lesioni scheletriche da tumore bruno delle paratiroidi sono relativamente frequenti e colpiscono più spesso l'adulto. Sono causate da un'iperplasia delle paratiroidi, da un adenoma o da un carcinoma delle paratiroidi. Si manifestano con un quadro di osteoporosi intensa e diffusa o con quadri di osteolisi localizzata o vere e proprie fratture patologiche; le lesioni scheletriche sono provocate dall'innalzamento del paratormone che attiva un intenso riassorbimento calcico dall'osso. La diagnosi nelle fasi iniziali può non essere agevole perché il quadro clinico può essere sottovalutato e trattato come un caso di osteoporosi idiopatica. Più semplice è fare diagnosi di fronte a una lisi ossea o a una frattura che necessitino di una biopsia e della terapia chirurgica. I pazienti presentano una sintomatologia sfumata: dolori muscolari diffusi, astenia. I livelli elevati di calcemia portano a polidipsia e a poliuria. Nelle fasi più avanzate, oggi di rara osservazione, si possono manifestare quadri di insufficienza renale, calcificazioni vascolari e calcificazioni corneali. La diagnosi è basata, oltre che su un'attenta anamnesi, sul riscontro di elevati valori di calcemia e di bassi valori di fosfatemia (infatti i due ioni sono mantenuti in costante equilibrio) e da elevata calciuria e fosfaturia. Anche i livelli di paratormone sono elevati. Gli esami radiografici standard evidenziano inizialmente un'osteoporosi diffusa, ma nelle forme localizzate il tumore bruno provoca una vera area litica anche di ampio volume che tende ad assottigliare le corticali senza però superare il periostio. I margini sono sfumati e possono fare pensare

alla presenza di un sarcoma. Utili per la diagnosi risultano l'ecografia e la scintigrafia tiroidea.

La terapia consiste nella rimozione dell'adenoma (o degli adenomi tiroidei); dopo la riduzione del tumore primitivo si assiste a una rapida normalizzazione della omeostasi fosfo-calcica, a una scomparsa dell'osteoporosi e a una ricostruzione completa delle aree litiche. Necessitano di chirurgia le fratture e le lesioni ad alto rischio di frattura. In questo caso, la terapia è rappresentata dal curettage della lesione e dall'armatura dell'osso affetto da malattia con placca o infibuli.

## Tumori benigni

### Osteoma

---

È un tumore benigno tipico del blocco facciale e del cranio provocato da cellule mesenchimali che tendono a formare lamelle di tessuto osseo maturo in una matrice di tessuto connettivale. Può raramente manifestarsi anche a livello della diafisi delle ossa lunghe come la tibia, dove appare come un ispessimento fusiforme della corticale. Ha aspetto radiografico di una masserella tondeggiante a volte mammellonata sclerotica localizzata in genere nei seni frontali e mascellari.

La lesione è quasi sempre asintomatica e non necessita di terapia chirurgica. Viene trattata chirurgicamente con l'asportazione solo se diventa sintomatica.

### Osteoma osteoide

---

È un tumore abbastanza frequente, specie nell'adolescenza e nel giovane adulto. Ha sede prevalentemente nelle ossa lunghe, soprattutto nel femore e nella tibia. Nel femore è caratteristica la localizzazione a livello del collo e della testa femorale. Può localizzarsi però anche a livello delle ossa corte: caratteristica è la lesione dell'astragalo o all'arco posteriore delle vertebre. L'osteoma osteoide causa dolore intenso che porta rapidamente il paziente dal medico. Il dolore si esacerba durante la notte o con il calore. Non è legato all'attività motoria. Si riduce o scompare con la somministrazione di antidolorifici. Se è localizzato superficialmente, per esempio a livello tibiale, si può evidenziare una lieve tumefazione molto dolente alla palpazione. Radiograficamente si presenta come una piccola area litica tondeggiante o ovoidale circondata da un'area di sclerosi più o meno estesa. L'area litica può presentare nel suo contesto una piccola calcificazione: quest'area, detta *nidus*, rappresenta la sede del tumore,

mentre l'area sclerotica circostante è solo un'area reattiva (Fig. 102.3). L'esame radiografico può essere confuso con quello di un'osteite o con un ascesso di Brodie. L'esame scintigrafico mostra uno spot molto intenso a livello del *nidus*. Macroscopicamente al taglio il *nidus* è formato da tessuto neoplastico di aspetto bruno-rossastro di consistenza sabbiosa, che appare circondato da osso normale intensamente sclerotico. Istologicamente è formato da un connettivo molto vascularizzato e da osteoblasti con abbondante produzione di osteoide. L'osteoide si organizza in lamelle irregolari che terminano con un bordo netto nei confronti dell'osso circostante.

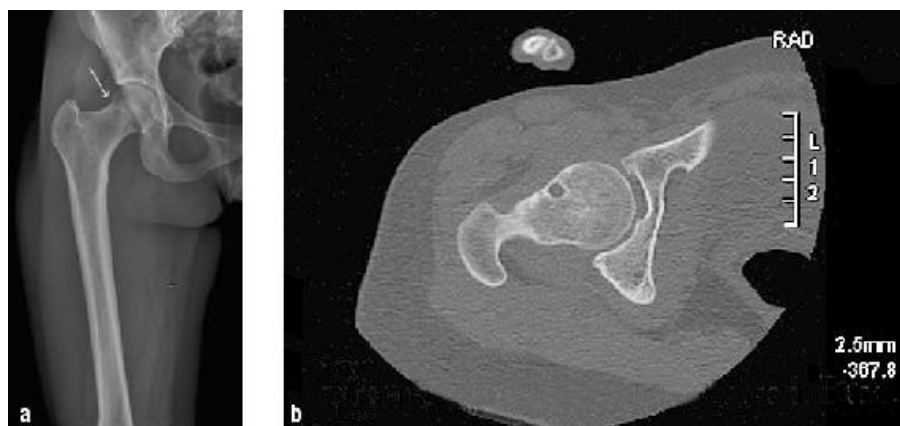


**Fig. 102.3.** (a) Osteoma osteoide del collo femorale; (b) immagine TC in cui è ben evidente il *nidus* dell'osteoma osteoide.

La terapia di scelta è oggi la radiofrequenza: il *nidus* viene “centrato” in anestesia locoregionale o generale sotto guida TC, quindi trattato con radiofrequenza per provocarne la necrosi. L'escissione chirurgica è riservata alle sedi dove la radiofrequenza può rappresentare un rischio per le strutture vicine (contiguità con rami nervosi o vasi).

## Osteoblastoma

---

È un tumore benigno molto simile istologicamente all'osteoma osteoide, ma è molto più raro. Colpisce i giovani con massima incidenza tra i 10 e 20 anni. È caratteristica la localizzazione vertebrale sia all'arco posteriore sia al corpo, più raramente alla metaepifisi delle ossa lunghe. Provoca un dolore poco caratteristico e la diagnosi può essere tardiva perché il quadro clinico e gli esami radiografici standard sono nelle fasi iniziali del tutto aspecifici. L'esame radiografico mostra un'area litica tondeggiante più o meno voluminosa a margini mal definiti con un guscio periferico. Spesso

all'interno della lesione sono evidenti radiopacità sfumate o calcificazioni diffuse e irregolari. Nelle sedi vertebrali è quasi sempre necessario eseguire una TC e/o una RM per localizzare con precisione la lesione. Istologicamente è del tutto simile all'osteoma osteoide: sono presenti numerosi osteoblasti senza atipie, cellule giganti e abbondante deposizione di osteoide che tende a calcificare progressivamente.

La terapia è chirurgica: va effettuato un curettage approfondito e attento e, quando occorre, una ricostruzione con innesti ossei e osteosintesi. Pur essendo benigno, l'osteoblastoma ha una certa tendenza alla recidiva locale. Sono inoltre descritti in letteratura rari casi di metastasi polmonari.

## Condroma

---

È un tumore benigno formato da cartilagine che si accresce all'interno di un osso tubulare. Da alcuni autori è considerato un'amartia probabilmente originata da una piccola porzione di cartilagine epifisaria che si isola e cresce in modo autonomo. È molto frequente, come l'esostosi e il fibroma istiocitico, anche se stabilire la reale frequenza è impossibile perché può decorrere in modo asintomatico per tutta la vita. Nella maggior parte dei casi è localizzato nelle ossa tubulari della mano e del piede, seguite dal femore e dall'omero prossimale. La sintomatologia è scarsa ed è in genere diagnosticato in occasione di esami radiografici eseguiti per altro motivo. A volte nelle localizzazioni alla mano può manifestarsi con tumefazione o dolore articolare oppure con una frattura patologica. L'esame radiografico è molto caratteristico nella mano dove si manifesta con un'area litica centrale, bollosa, che assottiglia l'osso metacarpale o la falange sino a rendere il periostio molto sottile o a interromperlo. All'interno dell'area litica sono presenti piccole calcificazioni che rappresentano "la maturazione della cartilagine" con il passare del tempo. Meno caratteristico può essere l'aspetto delle lesioni a livello delle ossa lunghe degli arti dove negli esami standard può risultare scarsamente visibile. Bisogna pensare a un condroma di fronte alla presenza di piccole calcificazioni sfumate, circondate da aree di radiotrasparenza in regione metaepifisaria prossimale dell'omero o del femore. In questi casi vengono in aiuto la RM o la TC che consentono di valutare bene tridimensionalmente la presenza di un tumore. Al taglio la lesione si presenta come un agglomerato di tessuto biancastro che ricorda la cartilagine frammista a qualche granulo calcifico bianco-giallastro o a tessuto mucoide. Istologicamente è presente un tessuto cartilagineo ben differenziato con scarsa cellularità e assenza di atipie.

La terapia è basata sul curettage approfondito della lesione e sullo zeppaggio dell'osso autologo o sostituti sintetici dell'osso. La chirurgia viene riservata alla lesione a rischio di frattura o sintomatica. Nel caso di lesioni di piccolo volume la terapia chirurgica non è obbligatoria.

Bisogna però informare il paziente che, in caso di comparsa di dolore in sede di lesione, è consigliabile un controllo strumentale e una visita medica, perché la comparsa di dolore o un aumento di volume possono rappresentare una degenerazione maligna del tumore. La trasformazione in tumore maligno (condrosarcoma) avviene in età adulta ed è molto più frequente nelle lesioni a carico del bacino o delle ossa lunghe. È molto rara nella mano. Accanto al condroma solitario (encondroma) esistono *condromi multipli*. Questa malattia, molto più rara rispetto al condroma solitario, si caratterizza per la presenza di più condromi a volte localizzati nell'osso di una mano, di un arto (malattia di Ollier) o anche a tutti e quattro gli arti. Pur mantenendo anche istologicamente gli stessi aspetti di benignità, la clinica è più evidente: il bambino viene inviato in genere per la comparsa di tumefazioni evidenti alle falangi, agli ossi metacarpali, alle falangi dei piedi o per deviazioni assiali del gomito, del polso, del ginocchio e della caviglia. Queste malattie hanno una crescita più rapida fino a raggiungere volumi importanti, ma tendono in genere ad assestarsi al termine dell'accrescimento. Hanno possibilità di virare verso la malignità molto più frequentemente rispetto al condroma.

Anche in questo caso la terapia è chirurgica: va eseguito un attento curettage della lesione e una correzione delle eventuali deviazioni assiali.

## Esostosi

---

Come il condroma, è una lesione molto frequente considerata da numerosi autori come un'amartia. Origina da un'isola cartilaginea dalla regione periosteale verso l'esterno: l'esostosi tende a crescere progressivamente terminando lo sviluppo con il raggiungimento della maturità scheletrica. Nelle prime fasi è quindi asintomatica e diventa clinicamente evidente in età scolare, specialmente nelle localizzazioni più superficiali. Ha sede più frequente attorno al ginocchio (femore distale e tibia prossimale) e omero prossimale. La sintomatologia è legata alla comparsa di tumefazione, che porta il bambino dal medico. Può causare fastidio o impaccio motorio quando è vicina a un'articolazione, mentre normalmente non provoca dolore in quanto la crescita è lenta e graduale. Radiograficamente si presenta come un'estroflessione digitiforme di volume variabile a livello di una metafisi. È importante notare che la corticale e la spongiosa dell'osso



si continuano direttamente nella corticale dell'esostosi. La sommità dell'esostosi è rivestita di cartilagine che in fase di accrescimento del bambino può avere spessore anche di 2 cm, mentre nell'adulto si riduce a uno strato di pochi millimetri. La comparsa di dolore, l'aumento di volume e, soprattutto, l'aumento dello spessore cartilagineo nell'adulto sono segni di degenerazione maligna (condrosarcoma periferico). Istologicamente la cartilagine presenta la normale struttura delle cartilagini da accrescimento. La spongiosa ha una trabecolatura ben rappresentata pur senza orientamento preciso lungo le linee di forza e può contenere isole di tessuto cartilagineo in parte calcificato. La terapia è la resezione chirurgica nei casi in cui l'esostosi provochi dolore o deficit articolari o rappresenti un problema estetico. Bisogna eseguire l'escissione completa del cappuccio cartilagineo evitando di frantumare la superficie per il pericolo di lasciare in sede frammenti di cartilagine e, quindi, di recidive.

## **Malattia delle esostosi multiple**

---

È una malattia con familiarità positiva e netta prevalenza per il sesso maschile. Il paziente presenta numerose esostosi a partenza dalle metaepifisi delle ossa lunghe, con distribuzione quasi simmetrica. Le esostosi sono più frequenti a livello del ginocchio, della caviglia, delle spalle, del polso, del bacino e del rachide; la loro crescita rapida e progressiva comporta una deformità importante dei profili scheletrici, deviazioni assiali e limitazione del normale range di movimento e mancato accrescimento staturale. La trasformazione maligna è molto più frequente che nel caso dell'esostosi solitaria. Anche in questo caso avviene principalmente nell'adulto. Bisogna quindi informare il paziente e i genitori che, se al termine dell'accrescimento un'esostosi tende ad aumentare di volume, questo può essere il segno di una trasformazione maligna e, quindi, della necessità di un accertamento medico urgente.

La terapia consiste nell'exeresi dell'esostosi alla base dell'impianto. Ovviamente non vanno rimosse tutte le esostosi, ma solo quelle che comportano un disturbo della crescita articolare, una deviazione o un danno estetico.

## **Condroblastoma**

---

È un tumore raro benigno originato probabilmente da condroblasti. La sede è caratteristica perché nasce a livello delle epifisi o delle metaepifisi delle ossa lunghe e piatte (omero prossimale, femore

prossimale e distale, tibia prossimale). È più frequente nell'adolescente e molto raro nell'adulto, radiograficamente ha l'aspetto di un'area litica a bordi netti che nelle sedi epifisarie tende con la crescita a superare la cartilagine di accrescimento e a disporsi "a clessidra" tra metafisi ed epifisi. All'interno dell'area litica sono spesso presenti fini granulazioni calcifiche. Al taglio è presente un tessuto giallastro ad aree brune e ad aree cartilaginee; in molti casi ricorda l'aspetto macroscopico a crème caramel del tumore a cellule giganti. L'esame istologico, invece, mostra numerose cellule giganti, condroblasti immaturi ma senza atipie immersi in uno stroma mesenchimale e di chiazze di cartilagine. Frammiste alle cellule si evidenziano aree di calcificazione fine che, quando presenti, sono tipiche del condroblastoma. Il tumore ha una crescita piuttosto lenta e comporta dolori articolari inizialmente modesti e incostanti. È benigno ma ha una certa tendenza alla recidiva locale e sono descritti anche rari casi di metastasi polmonari.

La terapia è chirurgica: va effettuato un curettage attento e approfondito della lesione sino a esporre il tessuto spongioso sano. Le pareti ossee residue e la cartilagine articolare vanno trattate con adiuvanti (toccature con fenolo e alcol o con diatermocoagulo) per ridurre il pericolo di recidive. Quando necessario la ricostruzione può avvenire con chip spongiose, sostituti sintetici dell'osso o cemento acrilico.

## **Fibroma condromixoide**

---

Anche questo è un tumore benigno alquanto raro a matrice fibrosa e cartilaginea. Si può osservare dall'infanzia fino all'età matura. È più frequente all'altezza della tibia prossimale, del femore distale, del perone e nelle ossa del piede. La sintomatologia è scarsa perché tende a crescere progressivamente. Radiograficamente si presenta come un'area litica tondeggiante o ovalare a volte plurilobata. I confini della lisi sono netti e a volte sclerotici. La corticale è spesso sottile e nei casi avanzati manca del tutto. Al taglio, però, il tumore è delimitato dal periostio e il contenuto è formato da un tessuto gelatinoso, molle, di colore bianco-grigiastro. Istologicamente sono presenti i caratteristici lobuli condromixoidi quasi circondati da una fitta distribuzione di cellule fusiformi a citoplasma eosinofilo e nuclei voluminosi ma senza atipie.

Anche in questo caso, il tumore va trattato con un curettage molto attento per evitare le frequenti recidive. La ricostruzione può avvenire in funzione della sede e del volume con chip spongiose e sostituti dell'osso ed eventuali osteosintesi.

## Tumore a cellule giganti

---

È un tumore benigno abbastanza frequente (rappresenta circa il 20% dei tumori benigni) che manifesta una notevole aggressività locale con tendenza alla recidiva. È un tumore dell'età adulta e del giovane, mentre è raro dopo i 50 anni ed è eccezionale prima della chiusura delle cartilagini di accrescimento. Colpisce più frequentemente le metaepifisi delle ossa lunghe, specialmente a livello del ginocchio. Può colpire anche il femore e l'omero prossimale, il bacino e i corpi vertebrali, soprattutto il sacro. È molto caratteristica la localizzazione alla metaepifisi distale del radio: i tumori del radio distale sono per la maggior parte dei casi dei tumori a cellule giganti. Si tratta di un tumore aggressivo, che tende a crescere rapidamente vicino a un'articolazione, quindi provoca dolore progressivamente ingravescente. Nelle sedi più superficiali può comparire gonfiore. Può presentarsi a volte con fratture patologiche. L'aspetto radiografico è stato ben descritto da Campanacci e prevede tre quadri principali che permettono di classificare il tumore a cellule giganti. La variante calma (grado 1) è rappresentata da un'area litica netta di piccole/medie dimensioni con corticali ancora integre. La variante attiva (grado 2), la più frequente, è rappresentata da un'area litica metaepifisaria che assottiglia fino a fare scomparire la corticale, a margini sfumati, che occupa gran parte della metaepifisi e può raggiungere la cartilagine articolare. Infine, la variante aggressiva (grado 3) in cui la corticale è scomparsa, la lisi occupa tutta la metaepifisi mentre il tessuto tumorale, superato il periostio, invade le parti molli vicine. A queste tre varianti non corrisponde però alcuna differenza sul piano istologico. Il tumore infatti è sempre rappresentato da una sempre notevole quantità di cellule simil-osteoclastiche, giganti plurinucleate che costituiscono la caratteristica della neoplasia. È presente una matrice di collagene frammista a qualche tralcio osteoide di significato riparativo. Possono essere evidenti aree emorragiche che fanno pensare a una COA. Al taglio, l'aspetto macroscopico è molto caratteristico, è formato da un tessuto compatto parenchimatoso, di colore giallastro che ricorda il crème caramel, frammisto ad aree più scure nelle sedi emorragiche.

La terapia chirurgica deve tenere conto dei gradi di aggressività. Nella variante calma (abbastanza rara) il curettage approfondito della lesione, il trattamento delle pareti residue con adiuvanti (fenolo e alcol o diatermocoagulo) e la ricostruzione con cemento acrilico e innesto spongioso sono generalmente sufficienti per la guarigione.

Nella variante attiva, al termine di un curettage adeguato, la ricostruzione può risultare molto difficoltosa per l'estensione a gran parte dell'osso colpito. Specialmente nelle ossa sottoposte a carico, quindi, si deve ricorrere a tecniche più complesse di ricostruzione con innesti di stecche corticospongiose autologhe o

ad *allograft* e a osteosintesi con placche. Nelle varianti più aggressive è quasi sempre indicata la resezione dell'osso; in questi casi, la ricostruzione avviene con protesi oncologiche o con protesi composite (protesi per grandi resezioni e allograft). È stata recentemente introdotta anche una terapia medica basata sull'impiego di bifosfonati. Questi farmaci riducono l'attività osteoclastica e portano a un'ossificazione di gran parte della matrice, rendendola pressoché solida. Essi hanno, inoltre, un'ottima efficacia sulla sintomatologia dolorosa. Non hanno però dimostrato alcuna attività sulle cellule tumorali e, alla sospensione del farmaco, si assiste a una rapida ripresa della malattia e della lisi ossea. Il tumore a cellule giganti può raramente dare metastasi polmonari che vanno trattate chirurgicamente. La degenerazione sarcomatosa è rara ed è in genere legata a trattamenti di radioterapia.

## Tumori maligni

### Osteosarcoma

È il tumore maligno più frequente dell'osso se si escludono il mieloma multiplo e le metastasi da carcinoma che ovviamente non possono essere considerati tra i tumori primitivi dell'osso. Resta comunque un tumore raro, con un'incidenza di 4-5 casi per milione (in Italia, circa 100 nuovi casi all'anno). Il tumore nasce da cellule mesenchimali che tendono a produrre osso (osteosarcoma osteoblastico). Oltre all'osteosarcoma classico esistono forme più rare come l'osteosarcoma dei mascellari, l'osteosarcoma a piccole cellule e l'osteosarcoma al periostio. Si tratta di un tumore tipico dell'adolescenza, con un picco tra i 10 e 20 anni. Può colpire qualunque osso, tuttavia come altri tumori è più frequente "attorno" al ginocchio (femore distale e tibia prossimale) o al livello dell'omero e del femore prossimali. È un tumore maligno a rapida crescita e provoca dolore intenso dapprima solo con l'attività fisica, poi via via più continuo e intenso. Compaiono rapidamente anche tumefazione e dolore palpatorio locale. Gli esami ematochimici mostrano un aumento della fosfatasi alcalina e, a volte, della lattico-deidrogenasi. Secondo alcuni autori a questo incremento, quando presente, è associata una prognosi più sfavorevole. L'esame radiografico nelle fasi iniziali mostra, a seconda delle varietà, un'area di osteolisi o di opacità a margini sfumati all'interno dell'osso colpito. Il tumore nasce all'interno dell'osso e distrugge la spongiosa circostante. Con il progredire della crescita, il tumore interrompe le corticali e si estende nelle parti molli circostanti. L'immagine del periostio sollevato dalla neoplasia è chiamata triangolo di Codman. Il periostio nel tentativo riparativo può dare a volte luogo a immagini perpendicolari all'asse principale dell'osso colpito (immagini a dente di pettine) o parallele alla diafisi (bulbo di cipolla); queste lesioni non sono però costanti e patognomiche dell'osteosarcoma. Possono

essere riscontrate anche nel sarcoma di Ewing e talvolta nell'osteomielite. Sono fondamentali nello staging della malattia, e quindi nella programmazione terapeutica, la TC e la RM locali per lo studio preciso dell'estensione nelle parti molli e dell'interessamento delle strutture vascolo-nervose vicine. La scintigrafia può valutare la presenza di eventuali metastasi nello scheletro. La TC polmonare è indispensabile per escludere la presenza di metastasi polmonari (Fig. 102.4). Al taglio, macroscopicamente il tumore si presenta come un tessuto biancastro compatto che nelle forme prevalentemente osteogeniche ha consistenza dura come il tessuto osseo. Alla periferia, specialmente se il tumore ha invaso le parti molli può invece assumere un aspetto più molle e parenchimoso. L'esame istologico di queste sedi mostra numerose cellule voluminose, dismorfiche con aberrazioni nucleari, ipercromia e frequentissime mitosi. Nelle zone di deposizione ossea la cellularità è più scarsa, ma la deposizione di osso è disordinata e tende ad alterare e a distruggere gli spazi midollari nella sua rapida crescita. Quando prevale la matrice cartilaginea viene definito osteosarcoma condroblastico, mentre la cellularità prevalentemente fusiforme con scarsa deposizione di osteoide o di tessuto condroide è indicativa dell'osteosarcoma fibroblastico.

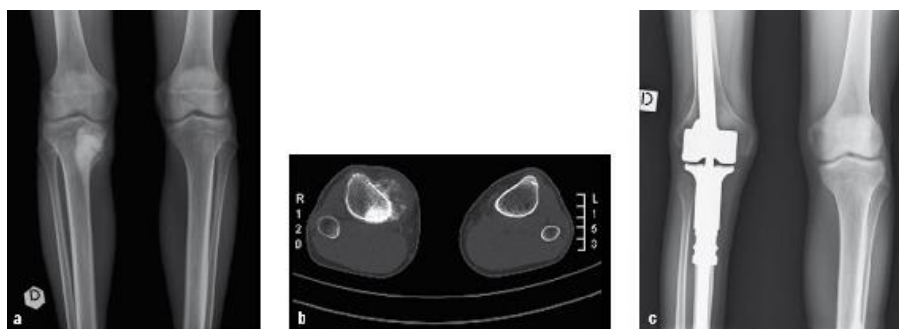


**Fig. 102.4.** (a) Osteosarcoma della tibia prossimale; (b) osteosarcoma: immagine TC che evidenzia l'aspetto sclerotico dell'osso patologico neoformato e l'ampio interessamento delle parti molli (stadio IIB); (c) osteosarcoma: la ricostruzione con protesi a partire da grandi resezioni.

La terapia di questi tumori nella gran parte dei Paesi occidentali viene inviata ai centri di riferimento per la gravità della prognosi e la difficoltà di trattamento di questi pazienti. Prima dell'avvento della chemioterapia, la terapia era basata sull'amputazione e, nonostante ciò, la sopravvivenza a 5 anni era inferiore al 10%. I moderni protocolli di terapia prevedono cicli di chemioterapia preoperatoria seguita dalla chirurgia. L'anatomopatologo studia poi la percentuale di necrosi chemioindotta sul pezzo di resezione. Seguono ulteriori cicli di chemioterapia postoperatoria che l'oncologo potrà diversificare in rapporto al grado di necrosi ottenuta con la chemioterapia neoadiuvante. La terapia chirurgica demolitiva oggi è ridotta a meno del 20% dei pazienti. La moderna chirurgia consiste

nell'asportazione della neoplasia con margini ampi e nella ricostruzione dell'arto o dell'articolazione con protesi oncologiche per grandi resezie, con innesti ossei di banca (allograft) o con protesi composite (insieme di protesi oncologiche inserite nell'allograft). Vengono utilizzate protesi modulari che consentono ricostruzioni di differente lunghezza in rapporto all'estensione della malattia. Nei pazienti in fase di crescita posso essere utilizzate protesi "allungabili" (Fig. 102.5): protesi modulari che contengono al loro interno un motore che consente lo scivolamento graduale delle componenti protesiche, così da ridurre il rischio di ipometria dell'arto al termine della crescita fisiologica del paziente. L'impiego degli allograft consente di ottenere risultati funzionali molto validi per la possibilità di suturare le strutture muscolo-tendinee residue a quelle del donatore. Un'altra tecnica di ricostruzione consiste nel trapianto di allograft nei quali viene inserito il perone del paziente stesso. Con la tecnica microchirurgica il peduncolo vascolare del perone autologo viene suturato a vasi di calibro adeguato reperibili a livello della sede chirurgica. In questo modo, si può ottenere una ricostruzione biologica stabile che unisce la resistenza meccanica dell'allograft alla vitalità del perone. Il perone nel tempo tende a ipertrofizzarsi e a saldarsi con l'allograft che lo ospita. Il perone vascolarizzato può essere trapiantato anche singolarmente comprendendo l'epifisi e la cartilagine di accrescimento prossimale. Questa tecnica è particolarmente indicata nei bambini in fase di crescita per alcune localizzazioni, quali l'omero prossimale e il radio distale, in quanto consente di trapiantare un osso che tenderà a crescere gradualmente riducendo il rischio di ipometria. La prognosi di questi pazienti nelle casistiche più ampie è favorevole nel 60-65% dei pazienti.

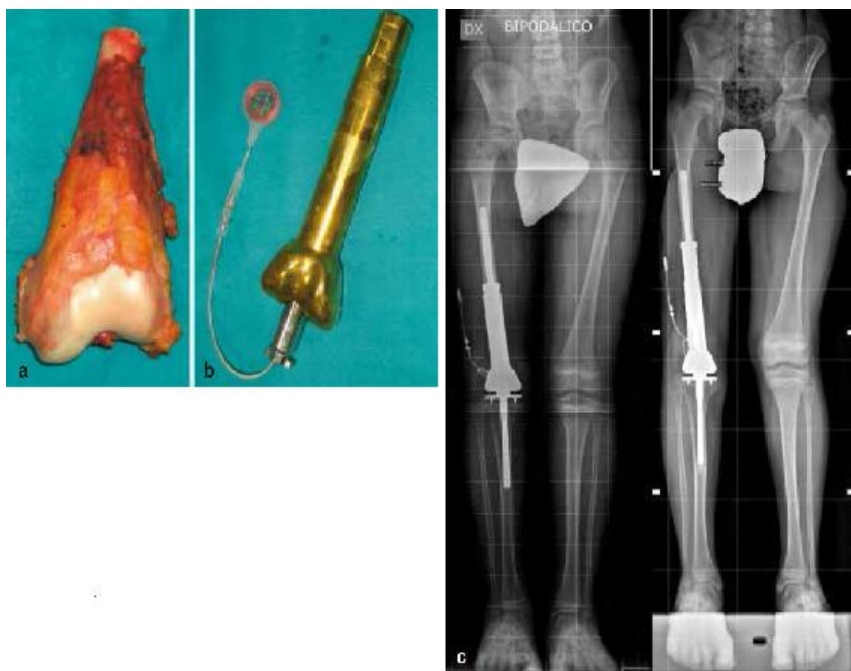


**Fig. 102.5.** Protesi allungabile per resezione di femore distale. (a) Porzione di femore distale interessata dal tumore; (b) ricostruzione protesica *custom-made* con motore per allungamento; (c) radiografia di controllo postoperatorio e a fine allungamento.

## Osteosarcoma parostale

---

Va considerato come entità a parte l'osteosarcoma parostale, molto più raro e a decorso meno aggressivo, che compare nell'adolescente e nel giovane adulto. Si presenta nelle ossa lunghe, ma è caratteristica la localizzazione nella faccia posteriore del femore a livello del ginocchio (cavo popliteo). Tende a crescere lentamente e con sintomatologia dolorosa scarsa. Radiograficamente si presenta come una massa biancastra di osso sclerotico a margini sfumati e tondeggianti adesa all'osso colpito. L'aspetto può essere a volte confuso con calcificazioni eterotopiche o con la miosite ossificante. L'esame istologico mostra cellule fusate atipiche e trabecole ossee immerse in collagene atipico. I segni di malignità a volte sono scarsi e la diagnosi non è agevole, anche per il patologo esperto, se non con la correlazione con il quadro clinico.

La terapia è basata sulla chirurgia con margini ampi: con un doppio accesso (laterale e mediale) a livello del femore distale si effettua l'exeresi del tumore e la ricostruzione con innesti ossei e placche. Se l'esame istologico definitivo dopo l'asportazione conferma la diagnosi di osteosarcoma parostale, non è necessario eseguire la chemioterapia. La prognosi è più favorevole che nell'osteosarcoma classico.

## Sarcoma di Ewing

---

Il tumore di Ewing, il tumore di Askin e il tumore neuroectodermico primitivo (PNET) rappresentano un gruppo di tumori rari originati da cellule di natura neuroectodermica. Si presenta in Italia con un centinaio di casi all'anno. Ha incidenza massima in età scolare fino ai 30 anni circa. Può colpire tutte le ossa, ma è particolarmente frequente a livello della diafisi delle ossa lunghe, dell'arto inferiore e nel bacino. Si presenta con dolore e tumefazione importanti a livello dell'osso colpito. A volte è accompagnato da compromissione dello stato generale, astenia, febbre, dimagrimento. All'esame radiografico l'osso colpito presenta una fine osteolisi centrale sfumata, a volte formata da piccole tarature. Con il progredire della malattia compare la lesione della corticale, il periostio si solleva e nel suo tentativo di riparazione possono comparire, come per l'osteosarcoma, i segni a bulbo di cipolla o a denti di pettine. La TC e la RM chiariscono bene l'estensione nell'osso e nelle parti molli: il tumore, superando la corticale, tende a contornare l'osso in un manicotto neoplastico e a produrre una massa neoplastica più o meno voluminosa che coinvolge le strutture muscolari vicine. All'esame macroscopico il tessuto neoplastico è di colore grigiastro o rossastro nelle zone più ematiche.

Ha consistenza molle, diffuente tanto da ricordare in alcuni casi il pus. L'esame istologico mostra, alternata ad aree necrotiche, una grande quantità di piccole cellule a scarso contenuto citoplasmatico, con un nucleo ben evidente e numerosi nucleoli. È caratteristica la presenza di granuli di glicogeno all'interno del citoplasma. In più dell'80% dei pazienti è presente la traslocazione cromosomica t(11,22)(q24;q12).

Anche in questo caso la terapia del paziente deve essere affidata a centri di riferimento per la complessità del trattamento. Il tumore è altamente sensibile alla chemioterapia e alla radioterapia, che in passato sono stati il cardine unico della terapia. La revisione delle casistiche più ampie ha però dimostrato che, anche in caso di buona risposta, le possibilità di recidiva in assenza di chirurgia raggiungono il 20-30%. Dopo la stadiazione locale e generale (TC locale e torace, RM locale, scintigrafia) lo standard attuale di terapia è quindi basato sulla chemioterapia neoadiuvante, al termine della quale si effettua la terapia chirurgica. Lo studio della necrosi sul pezzo di resezione da parte dell'anatomopatologo è poi fondamentale per la scelta della chemioterapia postchirurgica.

In caso di buona risposta (necrosi maggiore del 90%) viene ripetuto lo stesso schema di chemioterapia. Se la necrosi è insufficiente, i farmaci e il dosaggio vengono modificati dall'oncologo secondo differenti schemi. Le sedi di difficile accesso o i casi in cui la chirurgia non può essere radicale vengono trattati solo con chemio- e radioterapia. La chirurgia demolitiva è molto rara. Le possibilità di ricostruzione dell'arto sono differenti e complesse, come già visto per l'osteosarcoma. L'asportazione della neoplasia deve avvenire con margini alti. Nelle localizzazioni articolari la ricostruzione avviene con protesi modulari per resezioni oncologiche, mentre nei segmenti diafisari può essere effettuata con intercalari di banca (allograft) o innesti autologhi utilizzati singolarmente o con innesto di perone vascolarizzato come già visto in precedenza per l'osteosarcoma.

## **Condrosarcomi**

---

Rappresentano un gruppo di tumori in cui le cellule mesenchimali producono cartilagine. Esistono due varianti principali: i condrosarcomi centrali e i condrosarcomi periferici. I condrosarcomi centrali possono nascere su un precedente condroma, ma ciò non è sempre dimostrabile perché, come è già stato detto, il condroma è asintomatico. I condromi periferici nascono su precedenti esostosi. Esistono forme di condrosarcoma più rare come il condrosarcoma mesenchimale, il condrosarcoma periferico e il condrosarcoma a cellule chiare.

### **Condrosarcoma centrale**

È il tumore osseo maligno più frequente nell'età adulta con massima incidenza tra i 40 e i 70 anni. Colpisce soprattutto il femore prossimale e l'omero prossimale ma è molto frequente a livello anche



del bacino e della tibia prossimale. La sintomatologia può essere molto aspecifica perché il tumore tende, tranne in rari casi, ad accrescersi lentamente e il dolore può essere saltuario e lieve. Anche l'aspetto radiografico risente di questo comportamento: l'osso colpito appare rigonfiato con una o più aree litiche centrali metadiafisarie che tendono a erodere la corticale. All'interno dell'area litica sono a volte visibili calcificazioni fini e disordinate disposte a "spruzzo". La corticale può essere assottigliata ed erosa dalla crescita del tumore, ma a volte ha il tempo di reagire formando un ispessimento periferico che tende a delimitare il tumore (Fig. 102.6). Scintigrafia, TC e RM sono importanti oltre che per lo studio dei rapporti con le strutture vascolo-nervose e viscerali (specialmente nel bacino) anche per stabilire con precisione i limiti di diffusione e le caratteristiche dell'erosione all'interno del canale diafisario delle ossa lunghe. È fondamentale per lo studio di eventuali skip metastasi la presenza di metastasi a distanza all'interno dello stesso osso. Esse possono evidenziare la presenza di erosioni "a morso" della corticale interna da parte del tumore, caratteristica della malignità della neoplasia. Al taglio, il tumore si presenta con aspetto differente in rapporto al grading. Nelle forme meglio differenziate ha l'aspetto cartilagineo simile a quello di un condroma, nelle forme più aggressive il tessuto è più molle, diffuente e gelatinoso, di colore grigiastro, con piccole raccolte gessose e calcaree sparse. L'esame istologico è molto complesso anche per patologi esperti e va affidato, come per la terapia, a centri di riferimento per la cura di tumori ossei. Il condrosarcoma centrale può presentare infatti tre gradi di malignità. Il grado I in cui la differenza con un condrosarcoma può essere molto sfumata: le cellule sono più numerose, frequentemente binucleate e con nuclei più voluminosi, ma solo un patologo esperto è in grado di fare la diagnosi differenziale. Nei gradi II e III, diventano via via più manifeste le atipie cellulari, la cellularità abbondante, il polimorfismo, le bizzarrie nucleari e l'infiltrazione del tessuto osseo da parte della cartilagine neoformata. La terapia dei condrosarcomi è basata sulla chirurgia in quanto la maggior parte di questi tumori ha una scarsa risposta alla chemioterapia. È quindi fondamentale la diagnosi precoce. Da questo punto di vista è importante informare i pazienti portatori di condromi o di esostosi che la comparsa di dolore o di tumefazione nella sede di una lesione benigna già nota può rappresentare l'evoluzione del tumore verso la malignità e, quindi, che è necessario rivolgersi al medico immediatamente. Per una diagnosi corretta è importante che la biopsia venga effettuata nelle sedi dove è presente tessuto vitale e a più abbondante cellularità. Ciò è possibile con un buono studio preoperatorio che consenta di individuare con la TC e la RM queste aree. La biopsia va effettuata dal chirurgo che

effettuerà l'intervento definitivo, dopo valutazione collegiale con il patologo e il radiologo.

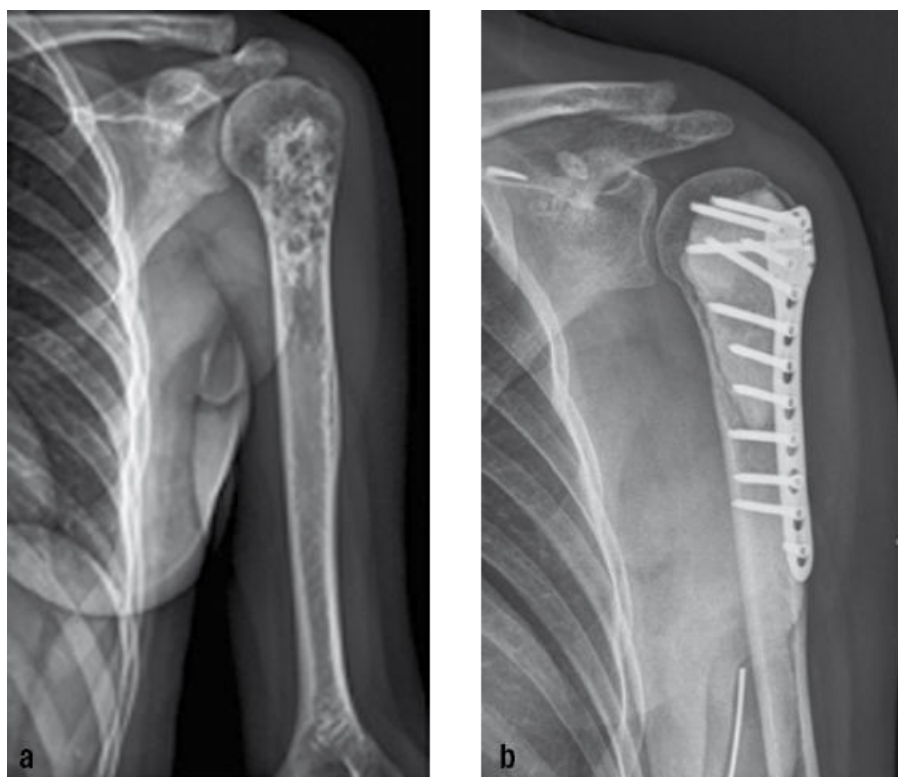


**Fig. 102.6.** (a) Condrosarcoma di basso grado a livello del terzo prossimale omerale; (b) controllo dopo un intervento di curettage, zeppaggio con cemento e sintesi con placca.

La chirurgia si basa sull'asportazione del tumore con margini ampi. La ricostruzione, trattandosi di pazienti adulti, avviene quasi sempre con protesi per grandi resezioni o con protesi composite (Fig. 102.7). La prognosi dei condrosarcomi di grado I è in genere buona. Il follow-up va però protratto per molti anni. Infatti, essendo tumori a bassa malignità, le metastasi e le recidive possono manifestarsi anche dopo 10 anni. La prognosi dei condrosarcomi di grado II e III, quando la chirurgia permette di ottenere margini adeguati, è ancora buona con sopravvivenza attorno al 50-60% dei casi.



**Fig. 102.7.** Condrosarcoma del bacino: ricostruzione con protesi acetabolare composita e protesi femorale.

### **Condrosarcoma periferico**

È un condrosarcoma che nasce su una precedente esostosi. Ha una frequenza pari al condrosarcoma centrale ed è anche esso un tumore dell'età adulta. Si localizza soprattutto al bacino, al femore e all'omero prossimale. La sintomatologia è caratterizzata dalla comparsa di una tumefazione dura e dolente nella sede di malattia, ma, specialmente nelle frequenti localizzazioni al bacino, può essere molto tardiva e il tumore ha la possibilità di raggiungere notevoli dimensioni. Radiograficamente l'aspetto è quello di una formazione esostotica alla cui periferia sono presenti calcificazioni disordinate e diffuse. La TC e la RM sono importanti nella diagnosi, perché evidenziano, oltre alla base di impianto, una cupola cartilaginea di spessore di vari centimetri all'interno della quale sono visibili fini calcificazioni. Il dato importante che permette di sospettare la natura della malignità è lo spessore della couche cartilaginea: in un'esostosi è di pochi millimetri, in un condrosarcoma periferico può essere di vari centimetri. Il tumore ha l'aspetto di una grossa massa esostotica ricoperta da cartilagine irregolarmente calcificata. Istologicamente, anche in questo caso, si riconoscono i tre gradi di malignità già visti

per il condrosarcoma centrale, ma sono più frequenti il grado I e II.

La terapia è basata sull'exeresi della lesione alla base di impianto, con una copertura da parte di tessuto sano della couche cartilaginea. La prognosi, specie nei gradi bassi, è in genere migliore rispetto al condrosarcoma centrale.

## **Cordoma**

---

È un tumore raro dell'età adulta che colpisce il rachide. In realtà, non nasce nello scheletro, ma da cellule della notocorda e per la localizzazione si diffonde al rachide. Colpisce in più dell'80% l'osso sacro e, in percentuale minore, la base cranica e il resto della colonna. Si manifesta con dolore a volte di tipo radicolare che di solito viene confuso con un dolore di origine reumatica. Nelle fasi avanzate a livello del sacro compare una tumefazione evidente clinicamente. L'esame radiografico e la TC mostrano un'area di lisi che erode l'osso circostante fino a farlo scomparire estendendolo nelle parti molli. Istologicamente è formato da tralci fibrosi e da agglomerati neoplastici. La cellularità può essere molto variabile e il prelievo biotico deve essere effettuato in varie sedi per agevolare il patologo. Sono talvolta presenti cellule piccole con scarso citoplasma, altre volte cellule a citoplasma abbondante e a nucleo centrale o periferico (a castone di anello).

La terapia è essenzialmente chirurgica e si basa sulla sacrectomia o vertebrectomia. Nei casi in cui non si possa raggiungere la radicalità o nei casi inoperabili è indicata la radioterapia. Da poco tempo sono inoltre in corso studi sperimentali per il trattamento medico con farmaci antiblastici già in uso per altri tipi di tumore.

## **Fibrosarcoma**

---

È un tumore formato da cellule mesenchimali che si differenziano in fibroblasti. È molto raro e si manifesta prevalentemente nell'adulto. Ha sede più frequente nell'area del ginocchio (femore distale e tibia prossimale), nel femore e nell'omero prossimale. L'esame radiografico e la TC sono tipici di una lesione ad alta aggressività: è evidente un'importante osteolisi che distrugge la spongiosa e la corticale sino alla frattura patologica o, in altri casi, una fine cribratura, una tarlatura che interessa l'osso colpito. Istologicamente i patologi riconoscono tre gradi di malignità per un aumento progressivo della cellularità e una riduzione della deposizione di collagene patologico. Le cellule nei gradi più alti sono fusate, voluminose, ipercromiche, con

nuclei polimorfi disposti a tralci vorticosi. La diagnosi va affidata a patologi esperti per evitare errori con la displasia fibrosa, il fibroma desmoide o il fibroma istiocitico.

La terapia è rappresentata dalla resezione dell'osso malato con margini ampi, seguita da cicli di chemioterapia adiuvante. Nelle sedi inoperabili o quando non si possano ottenere margini chirurgici adeguati, è indicata la radioterapia. La ricostruzione, trattandosi di pazienti adulti, è affidata a protesi da grandi resezioni.

## **Istiocitoma fibroso maligno**

---

È un tumore maligno molto raro formato da cellule pleomorfe e da fibroblasti che rappresenta meno del 2% dei tumori ossei maligni. Prevala nei maschi adulti, in genere dopo i 40-50 anni e come altri tumori è più frequente attorno al ginocchio (femore distale, tibia prossimale). Sono presenti dolore e, a volte, edema, tumefazione delle parti molli periarticolari. Radiograficamente si presenta come un'area litica metaepifisaria a bordi sfumati e mal definiti. La lisi può talvolta avere le caratteristiche di microtaratura. Istologicamente sono ben evidenti le cellule fusate, gli istiociti e le cellule pleomorfe con distribuzione vorticosa a fasci irregolari. Le cellule presentano numerose mitosi e nuclei atipici.

La terapia si basa sulla resezione della lesione con margini ampi e nella ricostruzione con megaprotesi. Nei casi in cui l'esame istologico mostri una lesione ad alto grado è preferibile un ciclo di chemioterapia neoadiuvante preoperatorio.

## **Adamantinoma**

---

È un tumore maligno a basso grado molto raro (circa lo 0,4% dei tumori ossei maligni). È caratteristico che in più del 90% dei casi si localizzi alla tibia, più di rado al perone o all'ulna. Ha un decorso lento e spesso passano anni tra la comparsa dei primi sintomi e la diagnosi. Il paziente riferisce una storia di dolore saltuario alla gamba e, in fase avanzata, può comparire tumefazione locale. L'esame radiografico è abbastanza caratteristico: la tibia presenta lesioni osteolitiche multilobate, alternate a setti e ad aree di sclerosi. L'aspetto istologico può essere differente per l'alternarsi in proporzioni variabili di pattern cellulari fusiformi, squamosi, tubulari e basalioidi. Sono presenti frammiste trabecole ossee bordate da osteoblasti.

La terapia è la resezione con margini ampi. Le recidive sono molto frequenti anche a distanza di molti anni e, in genere, si accompagnano a un aumento dell'aggressività e alla comparsa di metastasi prevalentemente polmonari.

In questo breve paragrafo vengono indicati i principi di terapia chirurgica di queste lesioni che, pur non essendo di primaria competenza ortopedica, hanno oggi grande importanza per la frequenza con cui queste malattie coinvolgono l'osso. La terapia del mieloma e delle altre malattie linfoproliferative è di competenza dell'ematologo, così come la terapia dei carcinomi è competenza dei differenti oncologi (chirurghi e non). L'ortopedico può essere coinvolto nella diagnosi perché a volte la lesione scheletrica rappresenta la prima sede di malattia. Oppure può essere coinvolto nella terapia di un tumore primitivo ematologico o solido già noto che comporti dolore, rischio di fratture o frattura patologica. I principi di chirurgia in questi pazienti sono molto differenti rispetto a quelli di un tumore osseo primitivo.

Lo scopo del trattamento ortopedico è qui essenzialmente palliativo, indirizzato cioè alla risoluzione del dolore, alla guarigione di una frattura, al miglioramento della qualità di vita e non alla guarigione dalla malattia. Il programma terapeutico va sempre discusso preventivamente con i vari specialisti che curano il paziente (ematologo, oncologo medico, chirurgo oncologo, radioterapista, medico del dolore) affinché, per ogni singolo paziente in rapporto alla prognosi *quoad vitam*, alle possibilità di terapia medica futura e alle priorità che si vogliono ottenere, venga effettuata una scelta medica ortopedica adeguata. In proposito esistono in bibliografia varie proposte di differenti autori di schemi a punteggio che consentono di scegliere la terapia in rapporto alla prognosi. La chirurgia "minima", rappresentata da osteosintesi con placche o infibuli semplici o bloccati e allo zeppaggio con cemento delle aree litiche, va riservata a pazienti con prognosi sfavorevole e breve sopravvivenza. La chirurgia "maggiore" (resezioni e ricostruzioni con protesi oncologiche) va riservata a pazienti con sopravvivenza maggiore a 6 mesi-1 anno.

### Lettere suggerite

Campanacci M. Bone and soft tissue tumors. Berlin: Springer Verlag; 1999.

Heymann D. Bone cancer. Oxford: Elsevier; 2010.

Kilpatrick SE, Renner JB. Diagnostic musculoskeletal surgical pathology. Philadelphia: Saunders; 2004.

Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. Edinburgh: Mosby Elsevier; 2007.

Tunn P. Treatment of bone and soft tissue sarcomas. Berlin: Springer Verlag; 2009.

Unni KK. Dahlin's bone tumors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

# Infezioni ossee

C.L. Romanò, L. Drago, D. Romanò

L'infezione ossea, o osteomielite, è un processo infiammatorio di origine batterica o, molto più raramente, micotica, coinvolgente in varia misura il tessuto osseo, l'endostio e il periostio, con fenomeni di osteolisi, necrosi e riparazione ossea e tissutale.

In passato le infezioni ossee erano essenzialmente causate dalla penetrazione batterica diretta nel tessuto osseo o nei tessuti a esso adiacenti in seguito a traumi a bassa energia (ferite, cadute accidentali ecc.) o dalla disseminazione batterica per via ematica da focolai infettivi presenti in altri organi o apparati. Mentre con il passare dei millenni tali meccanismi di colonizzazione batterica dell'osso non sono scomparsi, nel corso dell'ultimo secolo si è assistito, soprattutto nei Paesi industrializzati, ad un progressivo incremento delle infezioni ossee causate da traumi ad alta energia (traumi bellici, incidenti del traffico, traumi sportivi ecc.) o secondarie a contaminazione postchirurgica. Inoltre sempre più frequenti sono le osteomieliti associate a dismetabolismi, vasculopatie e/o neuropatie periferiche (principalmente il diabete) e a condizioni di immunodepressione e a comorbilità o all'età avanzata.

Il cambiamento della tipologia delle infezioni ossee e l'approfondirsi delle nostre conoscenze si sono tradotti progressivamente in una definizione sempre più accurata, ma anche più complessa e articolata, dei diversi quadri clinici e dei possibili trattamenti.

### Epidemiologia

Mentre nei Paesi meno sviluppati l'osteomielite è più diffusa in età infantile, nei Paesi più progrediti si verifica maggiormente negli

adulti. In particolare, l'incidenza di infezioni ossee trasmesse per via ematogena, in età pediatrica, varia tra lo 0,4/100.000 nel Regno Unito e il 14,3/100.000 nei Paesi dell'Est Europa. Il rapporto tra maschi e femmine è di circa 2:1.

Le infezioni ossee tendono a recidivare e a cronicizzare. Tra gli individui che sono stati trattati per un episodio di infezione acuta, la prevalenza di osteomielite cronica è compresa tra il 5 e il 25% negli Stati Uniti (Dich et al., 1975; Shivarathre et al., 2009; Blyth et al., 2001; Malcius et al., 2005; Rasool, 2001).

L'incidenza di osteomielite dopo fratture esposte è compresa tra il 2 e il 50%, a seconda del grado di esposizione e del tipo di trattamento. L'incidenza di infezione ossea dopo chirurgia con materiali impiantabili (osteosintesi, protesi articolari ecc.), pur in presenza di adeguate sale chirurgiche e con le profilassi antibiotiche correnti, è compresa tra lo 0,1 e il 5%, a seconda del tipo e della complessità dell'intervento, della sua durata e del tipo di ospite. Considerato l'elevato numero di interventi chirurgici effettuati ogni anno (circa 150.000 protesi articolari impiantate ogni anno in Italia) e la tendenza di queste infezioni a cronicizzare, la prevalenza stimata delle infezioni postchirurgiche in ortopedia e traumatologia è di diverse decine di migliaia di casi nel nostro Paese e di almeno 100.000 in Europa. I costi associati alle infezioni ossee postchirurgiche sono particolarmente alti, considerando che, per il solo trattamento chirurgico di un'infezione di protesi articolare, i costi sono pari a 4-6 volte quelli di una protesi di primo impianto e a circa il doppio rispetto a una revisione di protesi asettica (Bozic et al., 2005; Hebert et al., 1996; Sculco, 1993; Romanò et al., 2010).

Tra le infezioni ossee correlate a dismetabolismi, la più frequente, grave e costosa nei Paesi industrializzati è certamente quella secondaria a diabete. I soggetti diabetici hanno un tasso di infezione del piede del 30-40%, con un rischio di amputazione dell'arto inferiore 15 volte superiore ai soggetti non diabetici (Most et al., 1983); circa il 59% delle amputazioni nei diabetici è infatti preceduto da un'infezione del piede (Pecoraro et al., 1991); inoltre l'infezione è risultata la seconda indicazione all'amputazione dell'arto inferiore in termini di frequenza (dopo la gangrena) in una revisione di 31 studi pubblicati sull'argomento (Fylling et al., 1989).

## Classificazione

Le osteomieliti sono state classificate in vari modi, a seconda dell'aspetto che si voleva studiare. Oggi è possibile proporre una classificazione comprensiva delle diverse classificazioni proposte ([Tab.](#)



103.1), che sono ricapitolate brevemente di seguito (Romanò et al., 2011).

**Tab. 103.1.** Classificazione comprensiva delle infezioni ossee.

| Clinica  | Eziopatogenesi                                             | Anatomo-patologia (ossa lunghe) | Ospite | Difetto osseo |
|----------|------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------|---------------|
| Acuta    | Tubercolare                                                | Stadio 1                        | Tipo A | Tipo 1        |
| Subacuta | Enterogenica                                               | Stadio 2                        | Tipo B | Tipo 2        |
| Cronica  | Contiguità                                                 | Stadio 3                        | Tipo C | Tipo 3        |
|          | Associata a vasculopatie/<br>neuropatie/dismetabolismi     | Stadio 4                        |        |               |
|          | Correlata a impianti temporanei<br>(osteo-intest.)         |                                 |        |               |
|          | Correlata a impianti permanenti di<br>(protesi articolari) |                                 |        |               |

Il paziente viene inquadrato in modo standardizzato in base alla presentazione clinica, al tipo di ospite e all'eziopatogenesi dell'infezione. È quindi possibile effettuare, come guida al trattamento, la classificazione anatomo-patologica delle osteomieliti delle ossa lunghe secondo quanto proposto da Cierny-Mader oppure, in presenza di infezione secondaria a impianto di mezzi di sintesi, si può utilizzare la classificazione ICS. In tutti i casi è poi utile aggiungere la valutazione del tipo di difetto osseo, per pianificare la ricostruzione del segmento lesionato. Maggiori dettagli sulle diverse classificazioni sono nel testo.

## Classificazione in base alla presentazione clinica

Le infezioni ossee sono distinte secondo la durata della malattia e/o dei sintomi e al quadro clinico in:

- acute;
- subacute;
- croniche.

### Osteomielite acuta e subacuta

Si definisce **osteomielite acuta o subacuta** ogni infezione ossea che si manifesti per la prima volta in una determinata sede e che sia osservata entro, rispettivamente, 2 o 6 settimane dall'insorgenza dei primi sintomi e segni (dolore, calore e/o tumefazione locale, febbre, arrossamento, rigidità articolare).

L'osteomielite acuta presenta una distribuzione bifasica nella popolazione in relazione all'età. Un primo picco di incidenza si rileva negli individui al di sotto dei 20 anni di età (circa il 40% dei casi), mentre un secondo picco si riscontra nelle persone oltre i 50 anni (circa il 35% dei casi). Più della metà delle osteomieliti acute osservate nelle prime due decadi di vita colpisce i bambini al di sotto dei 5 anni.

La presentazione clinica dell'infezione acuta nel bambino e dell'adolescente è tipicamente contrassegnata da un esordio brusco, con brividi, cefalea, irritabilità, vomito, prostrazione, tachicardia e

febbre che raggiunge rapidamente i 40 °C. Il sensorio è tanto più gravemente compromesso, specie in giovane età, quanto più è veloce l'aggravamento dello stato settico. Il dolore nella sede del focolaio è solitamente precoce e intenso, ma non sempre immediato; a volte può essere riferito all'articolazione contigua con conseguente immobilizzazione antalgica della stessa oppure, specialmente negli infanti, può essere addirittura difficilmente dimostrabile, fatto questo che può portare a un ritardo nella diagnosi. A distanza di alcune ore o di pochi giorni dall'inizio dell'infezione, si rendono manifesti i segni locali dell'infiammazione, con tumefazione, arrossamento, accentuazione del reticolo venoso sottocutaneo e termotatto positivo, segni che sono evidenti soprattutto se la sede dell'osteomielite è superficiale e, comunque, quando la suppurazione ha avuto modo di diffondersi oltre il periostio negli spazi intermuscolari e di raggiungere il sottocute.

L'esordio nell'adulto presenta generalmente un minore coinvolgimento generale, anche se sono presenti i sintomi e i segni dell'infiammazione acuta. Nei casi a esordio subacuto, che possono evidenziarsi per germi meno virulenti e/o in presenza di ospiti di età avanzata o immunocompromessi, i segni dell'infiammazione possono essere incostanti e meno accentuati, mentre il sintomo più frequente è costituito dal dolore.

Le spondiliti e le spondilodisciti riguardano più frequentemente pazienti di età maggiore di 45 anni e hanno spesso un esordio subacuto e insidioso, con dolenzia e febbre di basso grado. Può esserci una storia di batteriemie o di infezioni nelle settimane precedenti l'inizio dei sintomi.

L'osteomielite acuta richiede un trattamento medico ed eventualmente chirurgico precoce per prevenire lesioni permanenti dei tessuti e ridurre il rischio di cronicizzazione.

## **Osteomielite cronica**

L'**osteomielite cronica** consegue spesso a una forma acuta che non è guarita, per quanto possano esistere alcune forme croniche sin dall'inizio, prodotte da germi poco virulenti o sviluppatesi in ospiti poco reattivi (osteomielite dell'anziano).

Poiché l'osteomielite cronica è la fase evolutiva finale di un'infezione che interessa il tessuto scheletrico senza soluzioni di continuità, appare difficile stabilire una netta linea di demarcazione rispetto al processo in fase acuta. Per questo si può utilizzare una definizione "funzionale" di osteomielite cronica, in cui vengono incluse tutte le infezioni osteomidollari che rispondano a uno o più dei seguenti criteri:

- persistenza di segni clinici e/o radiografici di infezione per più di 6 settimane;
- evidenza radiografica di distruzione ossea, con formazione di sequestri o sclerosi o di pseudoartrosi settica;
- persistenza o recidiva di infezione dopo un appropriato ciclo di antibioticotераpia;
- infezione associata alla presenza di un corpo estraneo;
- infezione associata a insufficienza circolatoria;
- infezione sostenuta da microrganismi in grado di causare un processo morboso cronico in modo caratteristico (per es. *Mycobacterium tuberculosis*).

Gli aspetti clinici e l'evolutivezza dell'osteomielite cronica sono assai variabili, essendo influenzati da vari fattori quali l'agente eziologico, la presenza di eventuali corpi estranei, l'atteggiamento terapeutico e le condizioni generali dell'ospite.

Il quadro clinico è di solito caratterizzato da un'alternanza di fasi paucisintomatiche, soprattutto a seguito di antibioticotераpia, e fasi di riacutizzazione con comparsa di ulcere o fistole cutanee e segni locali di flogosi. In tal caso possono coesistere affaticamento, malessere generale, febbre. Queste manifestazioni corrispondono a due condizioni differenti dei microrganismi infettanti: lo stato *sessile*, in cui i batteri restano in uno stato di quiescenza (talvolta protetti all'interno di uno strato glicoproteico da loro stessi prodotto, il cosiddetto glicocalice o biofilm) e lo stato *planctonico*, in cui i germi entrano in una fase di proliferazione, diffondendo nei tessuti molli perischeletrici. Le infezioni ossee correlate a materiali impiantabili (vedi oltre) possono essere anch'esse utilmente suddivise, in base al tempo trascorso tra l'impianto e la comparsa dell'infezione, in infezioni precoci (comparsa dell'infezione entro 6 settimane dall'impianto), ritardate (infezione diagnosticata tra le 6 settimane e un anno dall'impianto) e tardive (> 1 anno). Si ritiene che le infezioni precoci e quelle ritardate siano più probabilmente acquisite intraoperatoriamente, mentre quelle tardive riconoscano più probabilmente una genesi ematogena da focolai infettivi in altre sedi corporee (orofaringe, apparato genitourinario, addominale ecc.), talora silenti. Tuttavia, tale distinzione patogenetica, basata sul criterio temporale, è da considerarsi solo indicativa, dato che oggi sappiamo che i batteri che colonizzano un impianto protesico possono dare luogo a infezioni clinicamente evidenti anche con periodi di latenza maggiori di un anno, provocando spesso dolore locale senza altri segni o sintomi.

## Classificazione in base all'eziopatogenesi

Già 40 anni fa Waldvogel et al. (1970) proponevano una classificazione basata sull'eziopatogenesi delle infezioni ossee. Tale classificazione si è poi rivelata sempre più insufficiente a rappresentare le diverse patogenesi di questo tipo di infezioni. Una più completa classificazione eziopatogenetica oggi comprende:

- osteomieliti ematogene;
- tubercolosi osteoarticolare;
- osteomieliti per contiguità (post-traumatiche o postchirurgiche);
- osteomieliti associate a vasculopatie e/o neuropatie o dismetabolismi;
- infezioni correlate a materiali impiantabili temporanei;
- infezioni correlate a materiali impiantabili permanenti.

### **Osteomielite ematogena**

L'**osteomielite ematogena** è causata da batteri che raggiungono l'osso per via ematica da un focolaio infettivo a distanza (foruncoli, impetigine, ulcere, ferite infette, carie o ascessi dentari, infezioni del rinofaringe, intestino, apparato genitourinario ecc.); si ritiene che il focolaio di partenza sia evidenziabile solo nel 30% dei casi. Non tutti i focolai infettivi sono seguiti da invasione ematogena e successiva localizzazione ossea. Affinché ciò si realizzi è necessaria la coincidenza di due fattori: virulenza e carica batterica da un lato, condizioni locali e stato delle difese immunitarie dell'individuo dall'altro. L'osteomielite ematogena si osserva soprattutto in età pediatrica, con una distribuzione bimodale: < 2 anni e tra gli 8 e i 12 anni; essa interessa di regola le metafisi delle ossa in rapido accrescimento (femore, tibia, omero e radio sono le sedi più comunemente colpite). A tale livello il rallentamento del circolo e la presenza di vasi capillari con angoli acuti predispone i vasi sanguigni metafisari a trombosi, necrosi e proliferazione dei batteri eventualmente presenti nel sangue. L'impianto del germe nell'osso comporta una risposta infiammatoria con edema, iperemia e passaggio di polimorfonucleati dal circolo al connettivo pervasale. Questo primo tentativo di difesa da parte dell'organismo talvolta però non è efficace e l'infiltrato infiammatorio si diffonde rapidamente a tutti gli spazi midollari dell'osso spongioso e penetra nei canali di Havers dell'osso corticale. Le cellule vanno incontro a necrosi colliquativa con la formazione tra le trabecole ossee, a livello dello spazio metafisario, di microascessi che possono confluire a formare raccolte di maggiori dimensioni. Il pus si può diffondere a questo punto attraverso i canali di Havers, raggiungendo la corticale dell'osso e raccogliendosi al di sotto del periostio (ascesso sottoperiosteale). Per propagazione del pus sotto il periostio, questo si distacca dalla corticale, mentre i vasi sottoperiosteali si trombizzano con la conseguenza di immediati e gravi disturbi trofici

dell'osso. Sotto l'azione combinata delle tossine batteriche e dell'arresto circolatorio, porzioni più o meno ampie di sostanza ossea vanno in necrosi, restando isolate in una massa di materiale colliquo e necrotico, fino a formare il "sequestro osseo" identificabile sui radiogrammi. Infatti, nelle aree necrotiche la struttura trabecolare e osteonica mantiene almeno inizialmente la primitiva compattezza, perché non vi è stato abbastanza tempo per la sottrazione di materiale calcareo, ma gli osteociti, insieme con gli elementi dell'endostio e del midollo, scompaiono in poche ore per citolisi. La diffusione del processo settico procede di regola verso il cilindro diafisario, poiché è ostacolata la sua diffusione verso l'epifisi dalla cartilagine di accrescimento, una struttura priva di vasi. Tuttavia nel bambino al di sotto dell'anno di età, la presenza di vasi transisari fa sì che l'osteomielite possa diffondersi all'estremità dell'osso. La successiva erosione dell'epifisi e il passaggio di batteri in ambiente articolare possono quindi dare luogo a un'artrite settica (osteoartrite). L'anca è l'articolazione più colpita, ma l'infezione può essere localizzata anche alla spalla, al gomito, al ginocchio e alla caviglia. Nelle forme con lesioni molto estese e vasto interessamento epifisario viene danneggiato anche lo strato germinativo della cartilagine di accrescimento, determinando così una crescita asimmetrica degli arti, se la cartilagine di accrescimento è compromessa solo parzialmente, oppure un vero blocco della crescita, se la lesione è a tutto spessore. Alla fase puramente essudativa e necrotica, segue successivamente una fase delimitante e riparativa, caratterizzata da un'apposizione ossea reattiva da parte del periostio (Tab. 103.2).

**Tab. 103.2.** Schema delle fasi patogenetiche dell'osteomielite ematogena.

1. Batteriemia
2. Circolo rallentato nelle metafisi altamente vascolarizzate con capillari con anse ad angolo retto
3. I batteri colonizzano la metafisi
4. Reazione infiammatoria
5. Necrosi ossea ischemica
6. Formazione di un ascesso
7. Espansione dell'ascesso
8. Aumento della pressione intramidollare
9. Ischemia corticale
10. Fuoriuscita del materiale purulento dalla corticale nello spazio sottoperiostale
11. Ascesso sottoperiostale
12. Se non trattata: formazione di sequestri e comparsa di un'osteomielite cronica

Dopo i due anni di età, le cartilagini di accrescimento, prive di vascolarizzazione, costituiscono una vera e propria barriera al processo osteomielitico e quindi è raro il superamento delle metafisi. Nei bambini più grandi, quindi, il processo osteomielitico si espande più facilmente nella diafisi, creando un danno alla circolazione ossea endostale. Qualora ciò avvenga in concomitanza a un ascesso periostale e compromissione della circolazione periostale, si può verificare una pandiafisite con esteso sequestro e osteomielite cronica. Dopo la chiusura delle cartilagini di accrescimento, l'infezione si può estendere direttamente dalla metafisi all'epifisi e da qui all'articolazione.

Per tale motivo le artriti settiche, secondarie a osteomielite acuta ematogena, si osservano solo in età infantile e adulta.

Negli adulti l'osteomielite ematogena si localizza prevalentemente alle ossa lunghe; vi è, inoltre, una predisposizione per la localizzazione vertebrale, generalmente in ospiti immunocompromessi. A tale livello l'evoluzione è generalmente lenta e la formazione di sequestri è rara. Una forma particolare di osteomielite ematogena è quella tubercolare. La tubercolosi è una malattia infettiva ad andamento cronico causata da *Mycobacterium tuberculosis* (bacillo di Koch) e più raramente da altri micobatteri. Nella maggior parte dei casi la **tubercolosi osteoarticolare** rappresenta una localizzazione secondaria a un processo specifico per lo più polmonare o dei linfonodi ilari. Da questo primitivo focolaio, non di rado del tutto asintomatico, si liberano micobatteri che per via ematica o linfatica raggiungono quei segmenti scheletrici dove riescono a impiantarsi. Si tratta in genere di ossa spugnose con una ricca vascolarizzazione e un lento flusso circolatorio (vertebre, epifisi e metafisi delle ossa lunghe, specie nei soggetti in accrescimento), ovvero di articolazioni con ampie superfici rivestite da sinoviale.

Il bacillo di Koch, una volta insediatosi nell'osso, dà luogo a quadri anatomo-clinici di differente gravità che si rendono manifesti dopo un periodo di latenza clinica e radiografica variabile da pochi mesi ad alcuni anni.

Il quadro clinico e radiografico della tubercolosi osteoarticolare è assai vario e in molti casi del tutto aspecifico, soprattutto nelle fasi iniziali. Nella maggior parte dei casi la malattia si manifesta con l'insorgenza di dolore localizzato nella sede colpita o irradiato a distanza. È presente, inoltre, anche una sintomatologia generale caratterizzata da febbre, sudorazione serotina, astenia, anoressia e dimagrimento. All'esame obiettivo è possibile rilevare una tumefazione marcata nella sede osteoarticolare colpita e una contrattura muscolare con finalità

antalgica. Un ulteriore importante segno da ricercare alla palpazione è la presenza di un'eventuale linfadenopatia satellite.

I primi segni radiografici che si rilevano sono una diminuzione della densità ossea e una riduzione della rima articolare. Successivamente si ha la comparsa di geodi o di erosioni osteocartilaginee con irregolarità delle superfici articolari, mentre l'osso subcondrale non viene interessato. L'utilizzo di radiogrammi "molli" permette di rilevare l'eventuale presenza di un ascesso o l'opacità di una sinoviale ispessita. Qualora esista il sospetto di tubercolosi, lo studio radiografico deve comprendere un radiogramma del torace.

Le indagini di laboratorio mostrano un aumento modesto della VES e una leucocitosi. La positività della reazione tuberculinica (intradermoreazione alla Mantoux) è da considerarsi indicativa solo nei soggetti non vaccinati. Ai fini diagnostici risultano dirimenti l'analisi istologica e batteriologica condotta su materiale biotico (liquido sinoviale, ascesso, linfonodi) anche con tecniche di sequenziamento del DNA batterico (PCR, Polymerase Chain Reaction). La spondilite tubercolare (malattia di Pott) rappresenta la più frequente localizzazione osteoarticolare (30-40%) ed è particolarmente temibile per le gravi complicanze che ne possono derivare. Colpisce soprattutto le vertebre dorsali e lombari e coinvolge la porzione anteriore del soma provocando una marcata cifosi del rachide con prominenza delle spinose delle vertebre (gibbo). L'infezione, se lasciata a se stessa, può propagarsi al disco intersomatico sopra- e sottostante con coinvolgimento delle vertebre adiacenti. Nella malattia di Pott è tuttora frequente il rilievo di ascessi ossifluenti che nella loro evoluzione naturale migrano lungo il decorso del muscolo psoas, fistolizzandosi in regione inguinale. Le complicanze più gravi sono quelle neurologiche, fino alla paraplegia, descritta da Pott come patognomica di tubercolosi se associata al gibbo e al dolore (triade di Pott).

La coxite tubercolare si manifesta con il dolore, spesso riferito al ginocchio, con limitazione funzionale e zoppia. Nelle fasi più avanzate è possibile osservare l'assunzione di atteggiamenti viziati in flessione, adduzione ed extrarotazione dell'anca, un'atrofia glutea oltre che un'importante linfadenopatia satellite.

La gonilite tubercolare è caratterizzata dal dolore, dalla zoppia e dalla limitazione funzionale, cui si associa una marcata atrofia del muscolo quadricipite che contrasta con la tumefazione del ginocchio (il cosiddetto "tumore bianco").

## **Osteomieliti per contiguità**

Si definiscono **osteomieliti per contiguità o dirette** quelle causate da inoculazione diretta di batteri nel tessuto osseo in seguito a lesioni

traumatiche o chirurgica.

La presenza di batteri in una frattura aperta non è sufficiente, di per sé, a causare un'osteomielite. Nella maggioranza dei casi, infatti, il sistema immunitario è in grado di prevenire la colonizzazione dei tessuti da parte dei microrganismi. Il microambiente locale determina se si svilupperà o meno un'infezione. La tempistica e il tipo di trattamento sono di grande importanza nel determinismo del processo settico. Allo stesso tempo, le probabilità che si instauri un'osteomielite dipende dal grado di lesione dei tessuti, dall'integrità del sistema circolatorio locale e dall'efficienza del sistema immunitario. Pazienti con diabete, vasculopatie o deficit di immunità locale sono a rischio maggiore. Per quanto riguarda il tipo di lesione traumatica, si distinguono fratture chiuse, senza esposizione ossea, e fratture esposte. Relativamente a queste ultime, secondo la classificazione proposta da Gustilo-Anderson nel 1976 e successivamente riveduta (Gustilo et al., 1976; Gustilo et al., 1987), si possono osservare i seguenti tipi di fratture.

- Tipo I: esposizione < 1 cm, senza trauma da schiacciamento dei tessuti molli. Rischio di infezione: 0-2%.
- Tipo II: esposizione > 1 cm, senza significativo schiacciamento o mortificazione dei tessuti molli. Rischio di infezione: 0-5%.
- Tipo III: frattura con danno esteso ai tessuti molli o esposizione ossea per tempo > 8 ore. Le fratture di tipo III sono ulteriormente suddivise nei seguenti sottotipi.
  - Tipo IIIA: copertura delle parti molli adeguata, nonostante il trauma ad alta energia o la presenza di ampie ferite o lembi. Rischio di infezione: 5-7%.
  - Tipo IIIB: danno periostale e inadeguata copertura delle parti molli; necessità di ricostruzione plastica. Rischio di infezione: 10-50%.
  - Tipo IIIC: associato danno vascolare, che richiede il trattamento. Rischio di infezione: 25-50%.

### **Osteomielite associata a vasculopatie e/o neuropatie**

Le **osteomieliti associate a vasculopatie e/o neuropatie** sono un'importante causa di disabilità e hanno spesso una prognosi negativa nel lungo termine, a causa della difficoltà di trattamento, dell'alto rischio di recidiva e di insorgenza di nuovi focolai. Il tipico esempio è costituito dal *piede diabetico*, che sta assumendo proporzioni epidemiche nei Paesi occidentali e sempre di più nei Paesi emergenti con la diffusione del benessere e delle nuove abitudini alimentari.

### **Infezioni correlate a materiali impiantabili**

Le **infezioni correlate a materiali impiantabili** (Romanò, 2009)



costituiscono attualmente una grande parte delle infezioni ossee nei Paesi sviluppati; esse sono caratterizzate dalla difficoltà di diagnosi e di trattamento, causato da una parte dalla resistenza dei ceppi batterici infettanti di tipo ospedaliero, multiresistenti agli antibiotici e, d'altra parte, dalla capacità degli stessi batteri di aderire al corpo estraneo impiantato. È ormai ampiamente dimostrato che il materiale impiantabile, comunemente usato in ortopedia e traumatologia è generalmente ricoperto da proteine dell'ospite, come il fibrinogeno e la fibronectina, che facilitano la colonizzazione batterica conducendo a un'infezione di tipo ritardato. Un meccanismo patogenetico molto caratteristico è la formazione di biofilm (Fig. 103.1), struttura all'interno della quale i batteri aumentano la propria resistenza alle difese dell'ospite e agli antibiotici (Gristina et al., 1989).

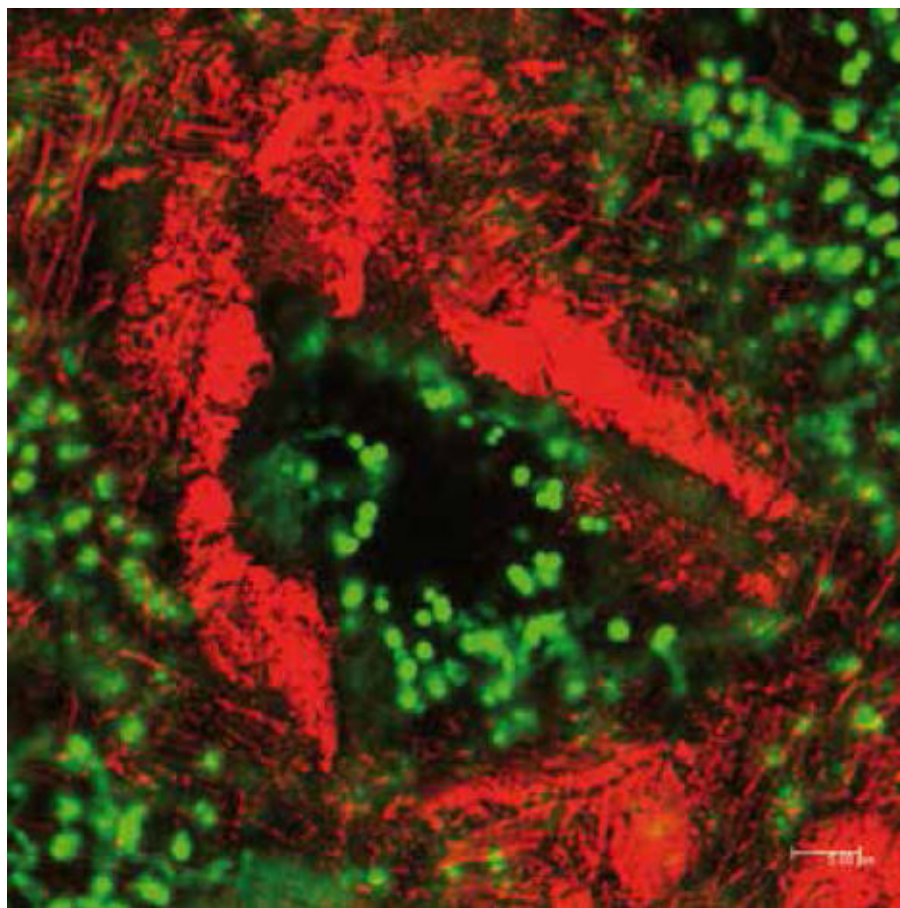


**Fig. 103.1.** Immagine al microscopio confocale a scansione laser di biofilm (in rosso) e batteri (*Staphylococcus aureus*) (in verde).

La presenza di varianti fenotipiche (*small colony variant*) delle cellule

batteriche parentali complica ulteriormente la situazione. Tali microrganismi, infatti, non solo sono difficilmente individuabili con i comuni mezzi microbiologici, ma risultano anche più resistenti ai vari antibiotici (Drago, 2009).

L'abilità di formare biofilm richiede che si verifichino le seguenti due condizioni: adesione del microrganismo a una superficie e produzione da parte degli stessi microrganismi aderenti sulla superficie di strati multipli di una sostanza chiamata *slime*, costituita da un esopolisaccaride (PIA, polisaccaride intracellulare di adesione), nella quale le cellule vengono racchiuse e, in qualche modo, protette dall'attacco del sistema immunitario e dagli antibiotici (Davey et al., 2000).

L'osservazione che i batteri, in presenza dei materiali impiantati, sono difficilmente aggredibili sia dall'organismo ospite sia dagli antibiotici spiega perché spesso per vincere il processo settico si rendano necessarie in questi casi la rimozione dell'impianto e la bonifica chirurgica dei tessuti infetti. A tale proposito, tuttavia, vi è una differenza fondamentale tra **materiali impiantabili destinati a un uso temporaneo** (materiali per osteosintesi per fratture o osteotomie) e **impianti destinati a un uso permanente** (per es. le protesi articolari). Infatti, mentre i materiali di sintesi sono necessari fino a che avvenga la consolidazione ossea e possono poi essere rimossi senza inconvenienti, la rimozione definitiva di una protesi articolare determina inevitabilmente la perdita di funzionalità di quell'articolazione.

Per quanto riguarda le infezioni dopo un'osteosintesi, dato che l'infezione ossea può rallentare il processo di consolidazione di una frattura, ma non ne impedisce, di per sé, la guarigione (Ehara, 1997), è possibile quindi mantenere il mezzo di sintesi fino alla guarigione della frattura o dell'osteotomia, controllando il processo settico, per poi rimuovere l'impianto a consolidazione ossea avvenuta.

Nelle infezioni dopo osteosintesi, secondo la classificazione ICS (Romanò et al., 2006a) (dall'acronimo di: infezione, callo osseo e stabilità del mezzo di sintesi), è possibile distinguere tre tipi.

- Tipo I: infezione in osteosintesi stabile, con progressione del callo osseo ai controlli radiografici successivi. Il trattamento in questi casi può consistere nel controllare l'infezione con terapie medico-chirurgiche, facendo progredire la formazione del callo osseo, per poi rimuovere i mezzi di sintesi a consolidazione avvenuta.
- Tipo II: infezione in osteosintesi stabile, ma con scarsa o assente progressione del callo osseo. In tali casi può essere mantenuta la sintesi, controllando l'infezione come nel tipo I, accelerando il callo osseo mediante gesti chirurgici (dinamizzazione, fattori di crescita ossea ecc.) e fisici (ultrasuoni pulsati a bassa intensità, campi elettromagnetici pulsati ecc.).
- Tipo III: infezione in osteosintesi, con scarsa progressione del callo osseo e instabilità o insufficienza della sintesi. In tali casi si rende necessaria la rimozione della sintesi e la sua sostituzione.

## Classificazione anatomico-patologica

---

Circa 20 anni fa Cierny e Mader (1985) hanno proposto una classificazione delle osteomieli delle ossa lunghe basata sul criterio anatomico-patologico di sede e di estensione della lesione ossea. Tale classificazione, ancora oggi tra quelle più utilizzate in ambito internazionale (Mader et al., 1997; Cierny et al., 2003), si rivela utile per guidare il trattamento e, integrata dalla classificazione del tipo di ospite proposta dagli stessi Autori, per confrontare i risultati e le prognosi. Essa si distingue in quattro stadi.

- Stadio 1: osteomielite midollare (per es. infezioni ematogene, complicazione settica in esiti di sintesi con chiodo endomidollare ecc.).
- Stadio 2: osteomielite superficiale, ossia infezione limitata alla sola corticale, senza interessamento dello spazio midollare (per es. infezioni paraostali, infezioni ossee da perdita di copertura delle parti molli ecc.).
- Stadio 3: osteomielite localizzata, ossia infezione estesa alla corticale a tutto spessore, fino allo spazio midollare (per es. osteomielite sequestrativa, complicanza settica di sintesi interna ecc.).
- Stadio 4: osteomielite diffusa con coinvolgimento circonferenziale della corticale e della midollare (per es. non unioni settiche).

## Classificazione dell'ospite

---

Sia la suscettibilità alle infezioni osteoarticolari sia la prognosi sono notevolmente influenzate dalla tipologia e dai fattori di rischio propri del paziente (Wald, 1985). Cierny e Mader (Cierny et al., 1985; Mader et al., 1997; Cierny et al., 2003) hanno per la prima volta differenziato gli ospiti in tre categorie fisiologiche.

- Ospite di tipo A: ospite normale.
- Ospite di tipo B: ospite compromesso sistemicamente o localmente (Tab. 103.3).
- Ospite di tipo C: ospite gravemente compromesso in cui il trattamento può essere più dannoso rispetto alla malattia. Il paziente di gruppo C può non essere di per sé un candidato al trattamento chirurgico oppure presentare disturbi modesti, che non giustificano un trattamento chirurgico impegnativo.

**Tab. 103.3.** Fattori sistemici o locali che interferiscono con la sorveglianza immunitaria, il metabolismo e la vascolarizzazione locale.

### Fattori di rischio

Mafedzione  
Riobiosia renale o epatica  
Diabete patiti  
Apostia cronica  
Ciratorio defie  
Radioterapi  
Etiavangiopatia  
Scleropatia  
Abuso di tabacco/droghe/alcol

Da: Lazzarini et al., 2004.

Tra i fattori di rischio ve ne sono alcuni congeniti, altri acquisiti e altri ancora legati a stili di vita (fumo, alcol, tossicodipendenza ecc.). Mentre alcune condizioni non sono modificabili (età [Romanò et al., 2010], insufficienza renale cronica ecc.), per molte altre è possibile adottare delle cure idonee almeno parziali (diabete, vasculopatie, denutrizione ecc.) o cambiamenti delle abitudini di vita. Ciò può permettere di modificare un ospite di tipo B in uno di tipo A, aumentando le possibilità di guarigione o riducendo il rischio di complicanze settiche.

## Classificazione del difetto osseo

Nelle infezioni dell'osso, la perdita di massa ossea locale è frequente, per una o più delle seguenti condizioni.

- Il processo infettivo ha un effetto prevalentemente osteolitico, per il rilascio batterico diretto o mediato da cellule dell'ospite di tossine, fattori proinfiammatori, apoptosi cellulare ecc.
- Le non unioni settiche e le complicanze infettive postosteosintesi si associano spesso a difetti ossei secondari al trauma, al riassorbimento osseo e a precedenti interventi chirurgici.
- Le infezioni periprotetiche, determinando non raramente micromovimenti e mobilitazione secondaria dell'impianto, sono spesso associate a osteolisi periprotetica, talora molto grave.
- Chirurgie precedenti o attuali, dirette a eradicare l'infezione, sono una potente causa di impoverimento del patrimonio osseo.

Si distinguono tre tipi di difetto osseo (Romanò et al., 2006b).

- *Tipo 1:* è un difetto cavitario. Questo comune tipo di difetto si verifica nel contesto di un segmento osseo ed è delimitato da pareti periferiche. Il volume del difetto può variare da pochi mm<sup>3</sup> a parecchi cm<sup>3</sup>. La stabilità del segmento osseo è mantenuta. Questo tipo di difetti si osserva frequentemente in osteomieliti ematogene, infezioni postosteosintesi e in quelle periprotetiche.
- *Tipo 2:* è un difetto osseo epifisario. Si caratterizza per la totale o

parziale perdita di patrimonio osseo a livello epifisario, con interessamento articolare. Può essere il risultato di infezioni in osteosintesi metaepifisarie, protesi articolari settiche, osteoartriti infettive ecc.

- *Tipo 3*: è un difetto osseo segmentario circonferenziale esteso ad almeno i due terzi della circonferenza dell'osso, con perdita della valenza meccanica dell'osso stesso. Il difetto di tipo 3 è tipicamente quello delle incomplete consolidazioni e delle non unioni settiche, resezioni ossee segmentarie dopo infezioni ossee ecc.

La classificazione dei difetti ossei nelle infezioni permette di codificare meglio le indicazioni d'uso delle diverse possibilità terapeutiche oggi disponibili che comprendono i seguenti tipi raggruppati in base a categorie omogenee.

- Biomateriali di riempimento antibiotati (filler) (Meani et al., 2007):
  - biologicamente inattivi (per es. polimetilmetacrilato [Calhoun et al., 1989]);
  - osteoconduttivi riassorbibili (innesti ossei omologhi, sali di calcio, idrossiapatiti ecc.);
  - osteoinduttivi riassorbibili (innesti ossei autologhi [Papineau, 1991], matrice ossea demineralizzata ecc.).
- Fattori di crescita (GF, Growth Factors):
  - derivati o gel piastrinici (PRP, Platelet Rich Plasma);
  - proteine morfogenetiche dell'osso (BMP, Bone Morphogenetic Protein);
  - cellule staminali.
- Tecniche chirurgiche:
  - trasporti ossei (Calhoun et al., 1991) ([Fig. 103.2](#));
  - artrodesi chirurgiche;
  - lembi di copertura fasciocutanei, miofasciali (Anthony et al., 1991), lembi liberi (Beris et al., 1995) ecc.;
  - innesti ossei massivi, vascolarizzati.
- Mezzi metallici:
  - protesi articolari da revisione e modulari;
  - infibuli endomidollari con o senza rivestimento antibiotico;
  - protesi segmentarie.
- Tecniche di stimolazione biofisica dell'osso:
  - ultrasuoni pulsati a bassa intensità (Romanò et al., 2009a);
  - campi elettromagnetici pulsati;
  - campi elettrici capacitivi.

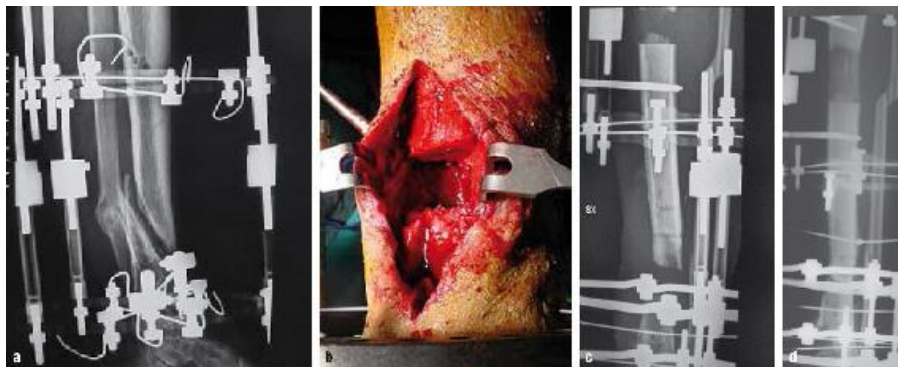


**Fig. 103.2.** (a) Quadro radiologico di pseudoartrosi settica della tibia; (b) resezione del focolaio settico; (c) impianto di un fissatore esterno circolare e osteotomia prossimale di tibia; (d) trasporto osseo: quadro radiologico dopo 4 mesi dall'intervento.

## Agenti causali

L'agente patogeno delle infezioni ossee è isolato solo nel 25-50% delle infezioni, a seconda della localizzazione e del tipo di infezione.

Un esame culturale negativo non permette, quindi, di escludere con certezza un'infezione ossea.

I microrganismi più frequentemente causa di osteomieliti ematogene in età infantile sono: *Staphylococcus aureus*, streptococchi del gruppo A e B, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter* spp., *E. coli*, mentre nel bambino più grande e nell'adulto *Staphylococcus aureus* è il germe causale in circa l'80% dei casi, seguito da *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp. (Jackson et al., 1982). Sono stati segnalati recentemente casi di infezioni ossee ematogene, extranosocomiali, causate da ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA).

Osteomieliti ematogene negli adulti, soprattutto in soggetti immunodepressi o debilitati, possono essere causate anche da *Pseudomonas*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. e da altri batteri Gram –, che possono anche essere all'origine di spondiliti e spondilodisciti. È anche possibile il riscontro di microrganismi anaerobi, principalmente *Bacteroides* spp.

Infezioni ossee di origine micotica sono più frequenti in pazienti immunocompromessi e sottoposti a terapie endovenose prolungate o a nutrizione parenterale.

La [Tabella 103.4](#) riporta i microrganismi più frequentemente causa di infezioni postchirurgiche e correlate agli impianti.

## Gram+

### ***Staphylococcus aureus***

*Staphylococcus aureus* aurei meticillino-sensibili (N)

*Staphylococcus aureus* aurei meticillino-resistenti (I)

*Enterobacter* spp.

*Klebsiella* spp.

*Citrobacter* spp.

*Serratia* spp.

### ***Staphylococcus aureus* negativi**

*Acinetobacter baumannii*

*Pseudomonas maltophilia*

*Bacteroides* spp.

*S. capitis*

*S. haemolyticus*

*S. warneri*

***Streptococcus* spp.**

***Enterococcus faecalis***

***Enterococcus faecium***

***Propionibacterium* spp.**

***Corynebacterium* spp.**

Nei pazienti traumatizzati, soprattutto in quelli con fratture esposte, il più comune agente eziologico, come singolo germe infettante, è lo *Staphylococcus aureus*, ma frequentemente esso fa parte di una flora batterica mista. È comune l'isolamento di batteri Gram–, quali *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp. e *Klebsiella* spp.

## Diagnosi

La diagnosi di infezione ossea è talora conclamata, ma in altri casi può essere difficoltosa e necessitare di un approccio multimodale (Romanò et al., 2009b). Essa si basa sull'esame clinico-anamnestico, i dati di laboratorio, gli esami culturali e talvolta istologici, e le tecniche di diagnostica per immagini.

Tra gli **esami di laboratorio** si rivelano particolarmente utili lo studio della velocità di eritrosedimentazione, il conteggio dei leucociti e la formula leucocitaria, il dosaggio della PCR, del fibrinogeno,  $\alpha_2$ - e  $\gamma$ -globuline e, in casi selezionati, dell'interleuchina-6. I test di laboratorio, sebbene non specifici per le infezioni ossee, sono altamente sensibili e di facile esecuzione e consentono anche di monitorare l'andamento della terapia.

L'**esame culturale**, eseguito su liquidi biologici (liquido sinoviale, sangue, raccolte ascessuali ecc.) o direttamente nel focolaio di lesione, consente la diagnosi di certezza, sebbene siano possibili dei falsi positivi, e di intraprendere una terapia antibiotica mirata, sulla base



dell'antibiogramma; tale accertamento, che andrebbe preferibilmente eseguito prima della somministrazione di antibiotici o, almeno, dopo la sospensione di questi per qualche giorno, risulta tuttavia positivo solo nel 25-50% delle infezioni ossee, per cui un esame colturale negativo non esclude, di per sé, l'infezione.

In casi dubbi può essere necessario eseguire un **esame istologico**, eventualmente anche con tecniche di biologia molecolare.

Le **tecniche di diagnostica per immagini** comprendono la radiologia tradizionale (poco affidabile per la diagnosi precoce di infezione ossea), l'ecografia, la TC e la RM, la scintigrafia ossea e, in casi selezionati, la PET. In particolare, la RM sta assumendo un ruolo sempre maggiore per la sensibilità della metodica nel riconoscere precocemente le alterazioni infiammatorie dell'osso, per la definizione dei dettagli nei vari piani dello spazio e per l'innocuità e la facile ripetibilità dell'esame.

Spesso si rende necessario l'uso combinato di più tecniche, sia per la diagnosi differenziale sia per lo studio preoperatorio (Sammak et al., 1999).

La [Tabella 103.5](#) riporta le più frequenti diagnosi differenziali con le infezioni ossee.

**Tab. 103.5.** Principali diagnosi differenziali con le infezioni ossee.

#### **Tumori**

- Sarcoma di Ewing
- Osteosarcoma
- Metastasi
- Leucemie, mielomi

#### **Malattie reumatiche**

- Gotta
- Pseudogotta
- Artriti infiammatorie

#### **Fratture traumatiche o da durata**

#### **Algodistrofia e necrosi asettica**

## **Terapia**

Una volta posta la diagnosi di osteomielite è necessario instaurare prontamente una terapia efficace che domini l'infezione nella fase iniziale, evitandone, per quanto possibile, la cronicizzazione. Il trattamento è generalmente coordinato dal chirurgo ortopedico, coadiuvato, secondo le necessità, dallo specialista infettivologo, microbiologo, chirurgo plastico, diabetologo-internista ecc., secondo un approccio multidisciplinare.

Il trattamento prevede l'uso singolo o associato di:

- terapia antibiotica;
- trattamenti chirurgici;



- trattamenti di supporto.

La **terapia antibiotica** è preferibilmente effettuata sulla base dell'antibiogramma. In attesa dei risultati o in caso di esami culturali negativi, è consigliabile comunque attuare una terapia antibiotica su base empirica, impostata sulla base dei dati epidemiologici e di aspetti clinici specifici del singolo paziente. La terapia antibiotica deve essere praticata a dosi piene e per un periodo di tempo adeguato, generalmente per almeno 4-6 settimane, spesso per via parenterale (Swiontkowski et al., 1991). Il tessuto osseo, infatti, viene raggiunto con una certa difficoltà dai vari farmaci antibatterici (Mader et al., 1999; Couch et al., 1987; Dirschl et al., 1993; Tetzloff et al., 1978).

Gli antibiotici più frequentemente impiegati, di solito in associazione di almeno due di essi, includono: penicilline sintetiche, cefalosporine, glicopeptidi, chinolonici, rifampicina, cotrimossazolo, clindamicina, aminoglicosidi, carbapenemici, polimixine ecc. Antibiotici di nuova produzione – linezolid, daptomicina, quinupristin/dalfopristin, tigeciclina ecc. – possono essere utilizzati a discrezione del curante, sotto stretto controllo e in casi selezionati.

La terapia delle forme di tubercolosi osteoarticolare si avvale di mezzi farmacologici, ortopedici ed eventualmente chirurgici. Il trattamento chemioterapico prevede, di solito, l'associazione di tre farmaci, tra cui la rifampicina e l'isoniazide per almeno 6-9 mesi, a cui si associa per i primi 2-3 mesi un altro antibiotico a scelta tra l'etambutolo, la pirazinamide e la streptomina.

Il monitoraggio della terapia farmacologica nelle infezioni ossee è effettuato prevalentemente sulla base dei dati clinici e di laboratorio.

Nelle osteomieliti la terapia antibiotica può avere funzione di trattamento completo o coadiuvante prima e dopo la chirurgia. Nella maggioranza delle infezioni ossee, soprattutto nelle forme cronicizzate, si rende infatti necessario associare alla terapia antibiotica il trattamento chirurgico, poiché il solo trattamento farmacologico è inefficace.

La **chirurgia** ha essenzialmente due obiettivi:

- la rimozione accurata e il più radicale possibile dei tessuti devitalizzati e infetti;
- la ricostruzione dell'anatomo-fisiologia del segmento lesionato.

I tempi e i modi del trattamento chirurgico dipendono dal tipo di infezione ossea.

Seguendo la classificazione di Cierny-Nader:

- il trattamento delle osteomieliti delle ossa lunghe di stadio 1 (osteomielite midollare) può essere effettuato con la sola terapia antibiotica (per es. infezioni ematogene nel bambino) o con la fresatura del solo canale midollare;
- le infezioni di stadio 2 (osteomielite superficiale) richiedono di solito una bonifica ossea relativamente limitata e talora un associato intervento di copertura plastica in un unico tempo o in più tempi successivi;
- nello stadio 3 (osteomielite localizzata) si rendono necessarie chirurgie più complesse di resezione ossea tangenziale, fresatura del canale midollare, eventuali plastiche e innesti di materiali antibiotati;
- nello stadio 4 (osteomielite diffusa), la complessità del trattamento aumenta, con la necessità, talvolta, di trasporti ossei, innesti ossei vascolarizzati, protesi segmentarie o articolari, amputazioni ecc.

La scelta del trattamento delle infezioni in presenza di materiale di sintesi segue le indicazioni ricordate a proposito della classificazione ICS, mentre nelle infezioni

correlate a impianti destinati a un uso permanente, come le protesi articolari (Figg. 103.3, 103.4), sono possibili diverse opzioni: semplice sbrigliamento dei tessuti infetti e terapia antibiotica, prevalentemente per le infezioni precoci, oppure, per le infezioni ritardate o tardive rimozione e sostituzione della protesi in uno o due tempi, rimozione senza reimpianto, artrodesi, amputazione (Widmer, 2001).



**Fig. 103.3.** Donna di 54 anni: infezione ematogena tardiva, comparsa a distanza di 11 anni dall'impianto di protesi totale di anca. Il quadro clinico locale non evidenzia segni di flogosi acuta, mentre gli indici infiammatori e un agoaspirato preoperatorio sono tutti positivi per infezione.

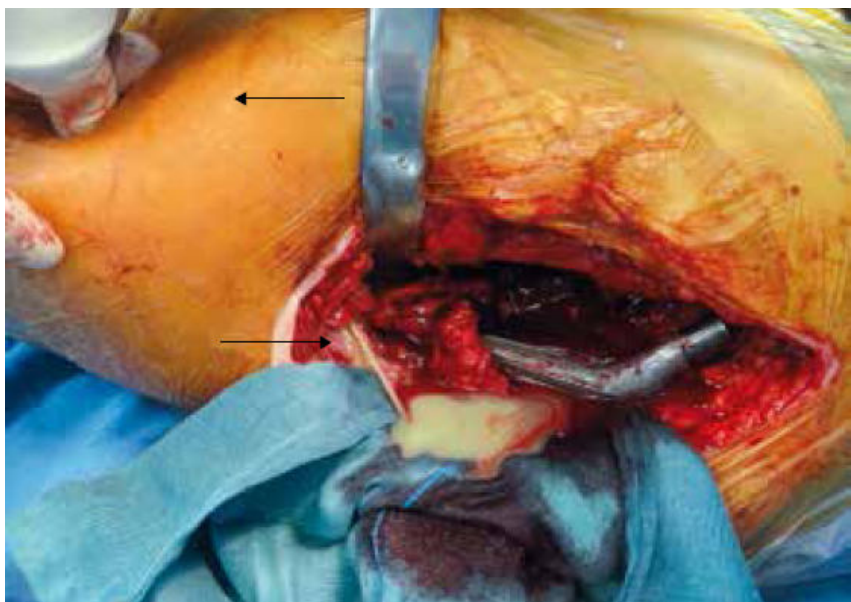


**Fig. 103.4.** Quadro intraoperatorio: per spremitura si ottiene l'evacuazione di un voluminoso ascesso sottofasciale, esteso al terzo medio di coscia e in comunicazione con la neoarticolazione. La protesi sarà rimossa e reimpiantata in un secondo tempo.

Nel trattamento delle osteomieliti, la necessità di ricorrere a ripetute procedure chirurgiche, seguite da altrettanti cicli di terapia con farmaci antibatterici, non è un'evenienza rara.

Le **terapie di supporto**, utilizzate secondo diverse indicazioni, includono l'uso di tutori, l'ossigenoterapia iperbarica (Mader et al., 1990; Mader et al., 1989), sistemi biofisici per la stimolazione del callo osseo, supporti nutrizionali ecc.

## Prognosi e possibili complicanze

Come appare evidente da quanto descritto finora, il trattamento delle infezioni ossee è tra i più complessi della chirurgia ortopedica. La prognosi è variabile a seconda del tipo di osteomielite e dell'ospite.

Mentre agli inizi del XX secolo circa il 20% dei pazienti con un'osteomielite diffusa andava incontro alla morte, oggi tale rischio è divenuto trascurabile, anche se tuttora possibile. I risultati del trattamento sono infatti decisamente migliorati negli ultimi due decenni, grazie a una diagnostica più precoce, a un trattamento più aggressivo e combinato e ai nuovi presidi terapeutici.

Rimane tuttavia un rischio di recidiva dell'infezione di circa il 15-20% e non sono rare alcune gravi complicanze tra cui si ricordano le più frequenti:

- osteomielite ricorrente;
- osteomieliti, artriti e infezioni metastatiche di altri organi;
- ascessi, celluliti e flemmoni;
- batteriemie e setticemie;
- fratture patologiche;
- arresto della crescita ossea;
- mobilizzazione degli impianti protesici;
- deficit neurologici secondari a spondiliti e spondilodisciti;
- trombosi venose;
- degenerazione carcinomatosa di tragitti fistolosi (circa l'1% dei casi di osteomielite cronica [Sedlin et al., 1963; Sankaran-Kutty, 1982]).

## Lettere suggerite

Anthony JP, Mathes SJ, Alpert BS. The muscle flap in the treatment of chronic lower extremity osteo-myelitis: results in patients over 5 years after treatment. *Plast Reconstr Surg* 1991;88:311-8.

- Beris AE, Soucacos PN, Xenakis TA. Latissimus dorsi free transfer for coverage of extensive soft tissue defects. *Acta Orthop Scand* 1995;264:31-4.
- Blyth MJ, Kincaid R, Craigen MA, Bennet GC. The changing epidemiology of acute and subacute haematogenous osteomyelitis in children. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83:99-102.
- Bozic KJ, Ries MD. The impact of infection after total hip arthroplasty on hospital and surgeon resource utilization. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:1746-51.
- Calhoun JH, Anger DM, Mader JT. The Ilizarov technique in the treatment of osteomyelitis. *Texas Med* 1991;87:56-9.
- Calhoun JH, Mader JT. Antibiotic beads in the management of surgical infection. *Am J Surg* 1989;157:443-9.
- Cierny G, Mader JT, Pennick JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop* 2003;414:7-24.
- Cierny G, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging for adult osteomyelitis. *Cont Orthop* 1985;10:5.
- Couch L, Cierny G, Mader JT. Inpatient and outpatient use of the Hickman catheter for adults with osteomyelitis. *Clin Orthop* 1987;219:226-35.
- Davey ME, O'Toole GA. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000;64:847-67.
- Dich VQ, Nelson JD, Haltalin KC. Osteomyelitis in infants and children. A review of 163 cases. *Am J Dis Child* 1975;129:1273-8.
- Dirschl DR, Almekinders LC. Osteomyelitis. Common causes and treatment recommendations. *Drugs* 1993;45:29-43.
- Drago L. Infezioni impianto-correlate e biofilm batterico. *Lo Scalpello* 2009;23:149-55.
- Ehara S. Complications of skeletal trauma. *Radiol Clin North Am* 1997;35:767-81.
- Fylling CP, Knighton DR. Amputation in the diabetic population: Incidence, causes, cost, treatment, and prevention. *J Enterostom Ther* 1989;16:247-55.
- Gristina AG, Naylor P, Myrvik Q. Infections from biomaterials and implants: a race for the surface. *Med Prog Technol* 1989;14:205-24.
- Gustilo RB, Anderson JT. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses. *J Bone Joint Surg Am* 1976;58:453-8.
- Gustilo RB, Gruninger RP, Davis T. Classification of type III (severe) open fractures relative to treatment and results. *Orthopaedics* 1987;10:1781-8.
- Hebert CK, Williams RE, Levy RS, Barrack RL. Cost of treating an infected total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res* 1996;331:140-5.
- Jackson MA, Nelson JD. Etiology and medical management of acute suppurative bone and joint infections in pediatric patients. *J Pediatr Orthop* 1982;2:313-23.
- Lazzarini L, Mader JT, Calhoun JH. Osteomyelitis in long bones. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86:2305-18.
- Mader JT, Adams KR, Wallace WR, Calhoun JH. Hyperbaric oxygen as adjunctive therapy for osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4:433-40.
- Mader JT, Hicks CA, Calhoun J. Bacterial osteomyelitis. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *Orthop Rev* 1989;18:581-5.
- Mader JT, Ortiz M, Calhoun JH. Update on the diagnosis and management of osteomyelitis. *Clin Podiatr Med Surg* 1996;13:701-24.
- Mader JT, Shirliff M, Calhoun JH. Staging and staging application in osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 1997;25:1303-9.
- Mader JT, Shirliff ME, Bergquist SC, Calhoun J. Antimicrobial treatment of chronic osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1999;47-65.
- Malcius D, Trumpulyte G, Barauskas V, Kilda A. Two decades of acute hematogenous osteomyelitis in children: are there any changes? *Cardiol Prat*

- 2005;21:356-9.
- Meani E, Romanò CL, Crosby L, Hofmann G. Infection and local treatment in orthopaedic infections. Heidelberg: Springer Verlag; 2007.
- Most RS, Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. *Diabetes Care* 1983;6:87-91.
- Papineau LJ, Alfageme A, Dalcourt JP. Osteomyelite chronique: excision et greffe de spongieux à l'air libre après mises à plat extensives. *Int Orthop* 1979;3:165-76.
- Pecoraro RE, Ahroni JH, Boyko EJ, Stensel VL. Chronology and determinants of tissue repair in diabetic lower-extremity ulcers. *Diabetes* 1991;40:1305-13.
- Rasool MN. Primary subacute haematogenous osteomyelitis in children. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83:93-8.
- Romanò CL. Infezioni osteo-articolari correlate all'impianto. Numero monografico de *Lo Scalpello* 2009;23-3.
- Romanò CL, Logoluso N, Elia A, Romanò D. Osteomyelitis in elderly patients. *BMC Geriatrics* 2010, 10 (Suppl 1):L15.
- Romanò CL, Logoluso N. Low intensity pulsed ultrasound for the treatment of bone delayed union or nonunion: a review. *Ultrasound Med Biol* 2009;35(4):529-36.
- Romanò CL, Meani E. Il difetto osseo nelle infezioni: proposta di classificazione e opzioni di trattamento. *Archivio di Ortopedia e Reumatologia* 2006;117:14-5.
- Romanò CL, Romanò D, Bonora C et al. "Combined Diagnostic Tool" for joint prosthesis infection. *Infez Med* 2009;17(3):141-50.
- Romanò CL, Romanò D, Logoluso N, Meani E. Septic versus aseptic hip revision: how different? *J Orthop and Traumatology* 2010;11:167-74.
- Romanò CL, Romanò D, Logoluso N, Drago L. Bone and joint infections in adults: a comprehensive classification proposal. *Eur Orthop Traumatol* 2011;1:207-17.
- Romanò CL, Zavatarelli GA, Tinti M, Meani E. Profilassi dell'infezione nell'osteosintesi e classificazione "ICS" come guida al trattamento. *Archivio di Ortopedia e Reumatologia* 2006;117(3):8-11.
- Sammak B, Abd El Bagi M, Al Shahed M et al. Osteomyelitis: a review of currently used imaging techniques. *Eur Radiol* 1999;9:894-900.
- Sankaran-Kutty M, Corea JR, Ali MS, Kutty MK. Squamous cell carcinoma in chronic osteomyelitis. *Clin Orthop* 1982;198:264-7.
- Sculco TP. The economic impact of infected total joint arthroplasty. *Instr Course Lect* 1993;42:349-51.
- Sedlin ED, Fleming JL. Epidermoid carcinoma arising in chronic osteomyelitis foci. *J Bone Joint Surg Am* 1963;45:827-38.
- Shivarthre D, George H, Kaimal N, James L. Epidemiology of acute haematogenous osteomyelitis in children – a single unit's experience over three different time-periods. *Acta Orthop Belg* 2009;75:81-6.
- Swiontkowski MF, Hanel DP, Vedder NB. A comparison of short- and long-term intravenous antibiotic therapy in the postoperative management of adult osteomyelitis. *J Bone Joint Surg* 1991;81B:1046-50.
- Tetzloff TR, McCracken GH, Nelson FD. Oral antibiotic therapy for skeletal infections in children: II. Therapy of osteomyelitis and suppurative arthritis. *J Pediatr* 1978;92:485-90.
- Wald ER. Risk factors for osteomyelitis. *Am J Med* 1985;78:206-12.
- Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects (first of three parts). *N Engl J Med* 1970;282:198-206.
- Widmer AF. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. *Clin Infect Dis* 2001;33:S94-106.

[www.msis-na.org](http://www.msis-na.org)  
[www.osteomyelitis.net](http://www.osteomyelitis.net)  
[www.osteomyelitis.eu](http://www.osteomyelitis.eu)

## Fratture

A. Pace, P. Randelli, F. Pace

### Principi generali

Si definisce frattura un'interruzione della continuità dell'osso che coinvolga sia tutta la circonferenza di un segmento scheletrico sia parte di essa.

Generalmente un osso si frattura quando la forza traumatica supera la resistenza dell'osso. Il trauma può determinare la rottura dell'osso nel punto della sua applicazione (frattura da trauma diretto) o in un punto lontano (frattura da trauma indiretto). Un esempio tipico di frattura da trauma diretto è la frattura da flessione (Fig. 104.1a), mentre altre fratture, come quelle spiroidi, da compressione o da strappo (Fig. 104.1b-d), sono di solito la conseguenza di un trauma indiretto.

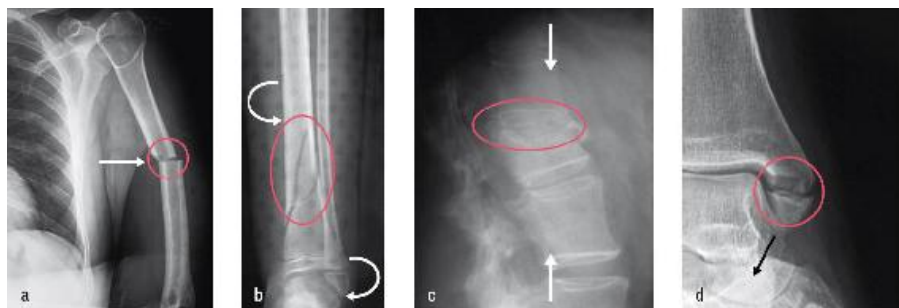


**Fig. 104.1.** Vari esempi di meccanismi d'azione di una frattura. (a) Da trauma diretto, che determina una frattura trasversa, da flessione, dell'omero; (b) da trauma indiretto per torsione, che causa una frattura spiroide della tibia; (c) da trauma indiretto per compressione, che provoca la frattura con cuneizzazione di una vertebra; (d) da trauma indiretto per trazione, che determina una frattura da strappo (o avulsione)

In alcune situazioni cliniche (osteoporosi, tumori ossei), il tessuto osseo è meno resistente del normale, per cui anche un trauma “inadeguato”, generante una forza relativamente debole e insufficiente a fratturare un osso di struttura normale, può determinarne la rottura: si parla in questi casi di frattura patologica.

## Classificazione

---

Esistono numerose classificazioni delle fratture, ma quella oggi universalmente più conosciuta e utilizzata è la classificazione AO (sigla che sta per Associazione internazionale per lo studio dell'Osteosintesi) di Maurice E. Müller. Secondo questo Autore, una classificazione è utile solo se considera la gravità della frattura e serve come base per la terapia e la valutazione dei risultati. Dall'analisi delle migliaia di casi di frattura raccolte nella documentazione centralizzata di Berna (Documentazione AO), negli anni Novanta, Müller et al. elaborarono una classificazione integrale delle fratture, che oggi è la più usata nell'ambito traumatologico (Müller et al., 1990).

Essa codifica le varie ossa con dei numeri e distingue tre segmenti in ogni osso lungo: prossimale, diafisario e distale. I segmenti prossimale e distale sono convenzionalmente identificati da un quadrato i cui lati sono lunghi quanto la maggiore larghezza dell'epifisi corrispondente (fanno eccezione il femore prossimale e il segmento malleolare: vedi oltre). La diafisi è il segmento di osso che si trova fra quello prossimale e quello distale. Per ogni segmento vengono individuati poi nove gruppi di fratture diverse (A1, A2, A3; B1, B2, B3; C1, C2, C3), con complessità crescente e prognosi sempre peggiore, da A1 a C3. Sono previsti ulteriori sottogruppi (es.: A1.1, B3.2 ecc.) per individuare tutte, o quasi, le fratture esistenti. Maggiori dettagli sui vari gruppi della classificazione AO sono riportati più avanti nei paragrafi dedicati alle *Fratture della diafisi femorale* e alle *Fratture dell'estremità distale del femore*, in *Classificazione*.

Pur con i suoi limiti, questo tipo di classificazione si è imposta nel tempo come un metodo valido per distinguere le varie lesioni ossee e oggi rappresenta un linguaggio comune, universalmente accettato, che permette con un semplice codice di identificare il tipo di frattura, rendendo così più semplice la lettura delle pubblicazioni, le *second opinions*, la valutazione dei risultati.

Esistono poi classificazioni più specifiche (e più utilizzate nella pratica quotidiana) per alcuni distretti ossei, come quella di Neer per l'omero prossimale, che verranno citate nei paragrafi riguardanti la specifica



frattura.

La classificazione AO ha ulteriormente permesso di formulare un glossario per definire in modo chiaro e univoco i termini che, a seconda del tragitto della rima, descrivono la configurazione della frattura (Fig. 104.2):

- *trasversa*, con rima perpendicolare o quasi all'asse longitudinale dell'osso;
- *obliqua*, con rima inclinata di oltre  $30^\circ$  rispetto alla perpendicolare dell'asse longitudinale dell'osso;
- *spiroide*, con una lunga rima che decorre come una spira attorno all'osso;
- *a cuneo*, o con terzo frammento, in cui esiste comunque sempre un contatto fra i frammenti principali, una volta ridotta la frattura;
- *complessa*, quando non vi è alcun contatto fra i frammenti principali, che rimangono separati da uno o più frammenti intermedi, anche una volta ottenuta la riduzione.

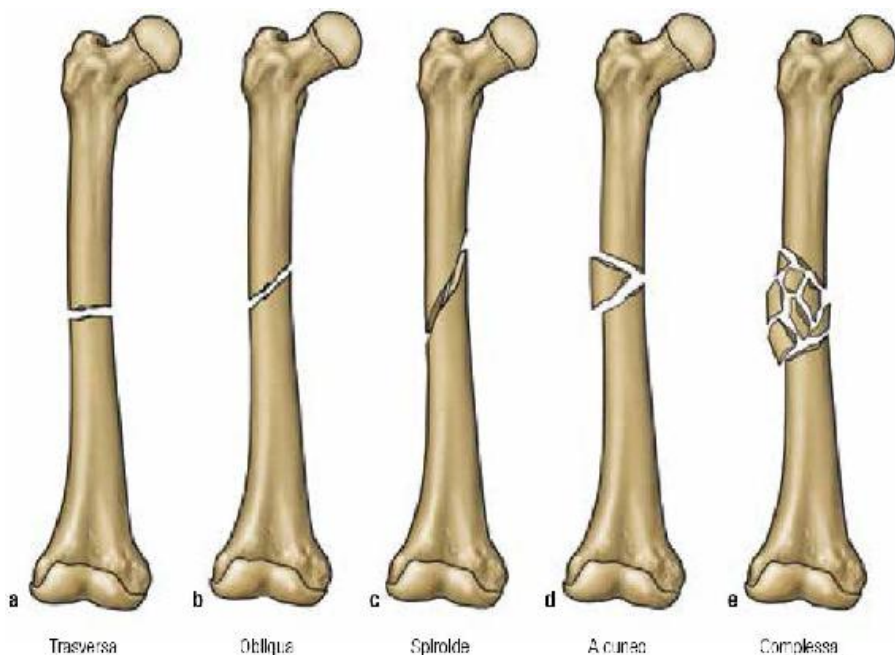


**Fig. 104.2.** Differenti configurazioni di frattura.

Ogni frattura può inoltre essere classificata come composta (senza spostamento dei frammenti) o scomposta. In quest'ultimo caso, è possibile distinguere quattro tipi di scomposizione (Fig. 104.3):

- *ad longitudinem*, quando i frammenti sono sovrapposti (accorciamento) o allontanati lungo l'asse;
- *ad axim*, quando i frammenti sono fra loro angolati (varo, valgo,

procurvato o recurvato);

- *ad periferiam*, quando i frammenti sono in asse, ma ruotati l'uno rispetto all'altro (vizio di rotazione);
- *ad latus*, quando i frammenti sono spostati, ma non rientrano in alcuna delle variazioni appena descritte.

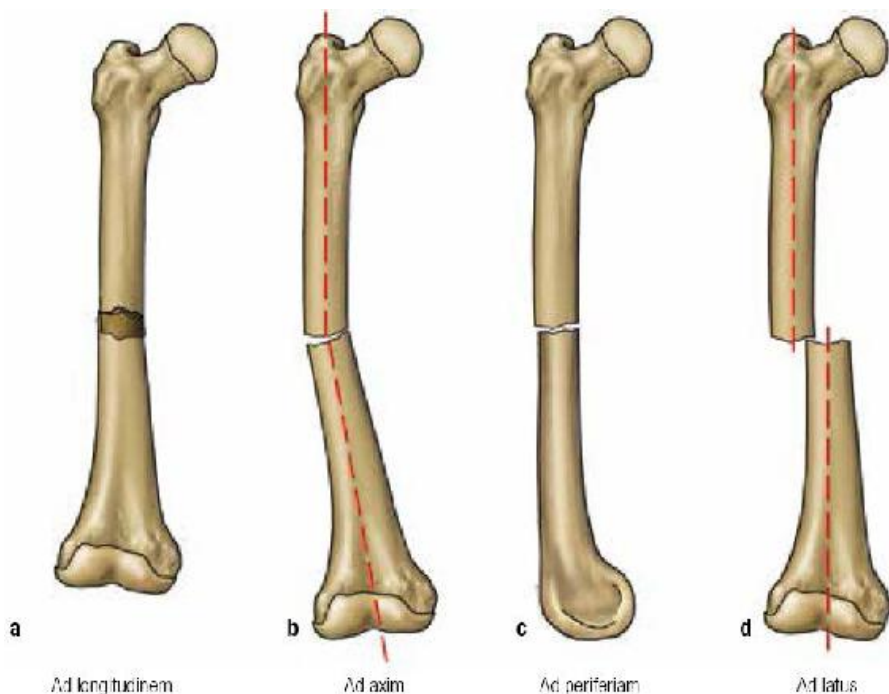


**Fig. 104.3.** Vari tipi di spostamento dei frammenti di una frattura.

In casi particolari le fratture possono essere incomplete, cioè interessare una parte dell'osso, come una corticale, senza interessare la corticale opposta: tipiche sono le fratture “a legno verde” dei bambini, l'infrazione ossea (per es. nelle coste) e l'affondamento della superficie articolare senza interruzione della corticale metafisaria (Fig. 104.4).



**Fig. 104.4.** Fratture incomplete. (a) Frattura a legno verde del radio di un bambino; (b) affondamento della superficie articolare del piatto tibiale laterale, senza interruzione della corticale ossea metafisaria.

Infine, le fratture sono distinte in chiuse o esposte, a seconda che la cute sia integra o lesionata dal trauma, con continuità fra l'ambiente esterno e l'osso (Fig. 104.5). Questa differenza è fondamentale ai fini terapeutici, prognostici e dei risultati, in quanto la guarigione di una frattura esposta richiede molto più tempo rispetto a una simile frattura chiusa; inoltre, esiste una più alta percentuale di complicanze, soprattutto di infezione ossea, e la funzionalità dell'arto può essere più o meno compromessa anche quando la consolidazione ossea fosse avvenuta in modo regolare e completo. Il grado dell'esposizione viene generalmente indicato mediante la classificazione di Gustilo (Gustilo et al., 1984), anche se più recentemente l'AO ha messo a punto una classificazione delle lesioni dei tessuti molli che ha il merito di avere incluso i danni traumatici dei tessuti molli senza ferita cutanea, che non erano previsti nella classificazione di Gustilo. L'esperienza clinica e la letteratura hanno insegnato come anche le lesioni "chiuse" dei tessuti molli possano influenzare negativamente l'evoluzione della guarigione di una frattura, soprattutto se la terapia è rappresentata da un'osteosintesi interna.



**Fig. 104.5.** Foto e radiografia della gamba di: (a) paziente affetto da frattura chiusa (senza ferita cutanea); (b) paziente con frattura esposta (ampia ferita cutanea).

## Diagnosi

Anche se l'indagine radiografica mostra in modo diretto ed evidente la presenza di una frattura, la diagnosi non può e non deve prescindere dagli altri elementi che caratterizzano da sempre l'iter diagnostico medico: anamnesi ed esame obiettivo. L'**indagine anamnestica** è fondamentale per capire il tipo di trauma, la sua direzione, la sua energia, il coinvolgimento del paziente e dei tessuti molli. Inoltre, serve a raccogliere le informazioni di eventuali patologie che possono avere favorito la lesione ossea (per es. l'osteoporosi) o che possono influenzare il tipo di terapia e la guarigione (diabete, fumo, alcol ecc.). L'**esame obiettivo** può permettere di diagnosticare una frattura ancora prima di eseguire la radiografia, se sono presenti i segni tipici: dolore, tumefazione, impotenza funzionale, crepitazione e movimento preternaturale. In ogni caso, l'esame obiettivo è indispensabile per indirizzare correttamente l'iter diagnostico sia nella scelta del tipo di indagine strumentale da effettuare, sia soprattutto per la sede da esaminare. Non sempre il dolore riferito dal paziente corrisponde alla sede della frattura, ma l'esame obiettivo permette sempre di individuare, o almeno di sospettare, la sede della possibile frattura, evitando in tal modo di incorrere in errori diagnostici o, comunque, di eseguire radiografie inutili o in maggior numero rispetto a quanto necessario.

L'indagine strumentale principale per la diagnosi di una frattura è la **radiografia** della zona di lesione in due proiezioni ortogonali fra loro: antero-posteriore e laterale. Queste due proiezioni, se correttamente

eseguite, permettono di identificare la configurazione della maggior parte delle fratture diafisarie e di molte fratture articolari; la loro esecuzione però non è sempre agevole: per la sovrapposizione di altre parti del corpo (per esempio, la proiezione laterale della spalla); per il possibile dolore causato dalle manovre necessarie ad allineare la zona interessata rispetto ai raggi X; per evitare possibili scomposizioni di una frattura composta se le manovre vengono effettuate da personale non esperto. Per questi motivi è indispensabile una precisa e continua collaborazione fra radiologo e ortopedico, anche nella scelta delle proiezioni utili ed eseguibili senza spostare l'arto interessato. L'ecografia normalmente non serve per la diagnosi di frattura, ma per le lesioni dei tessuti molli, come tendini e muscoli. La **TC** si è rivelata molto utile quando è necessario comprendere meglio la morfologia della frattura, l'estensione della rima, la posizione dei frammenti affondati e spesso aiuta a scegliere la via di accesso nella terapia chirurgica (vedi oltre). La TC è anche in grado di rivelare eventuali lesioni legamentose o meniscali se si utilizza la finestra per i tessuti molli, rendendo superfluo l'uso della RM in questi casi. La **RM** trova invece indicazione nella diagnosi di fratture perfettamente composte, non visibili alla radiologia convenzionale, come accade talvolta per il collo del femore negli anziani.

## Terapia

---

Il primo atto di ogni terapia di una frattura è la riduzione, cioè il ripristino della forma o dell'allineamento dell'osso fratturato con scomposizione dei frammenti. Solo per le fratture composte (poco frequenti) non è necessaria la riduzione e si può direttamente passare alla stabilizzazione. La riduzione può essere ottenuta mediante una manovra esterna estemporanea o in modo progressivo mediante trazione continua lungo l'asse dell'osso. Questa trazione, che può durare diversi giorni, viene ottenuta mediante speciali bendaggi adesivi sulla cute (nei casi in cui la trazione non deve superare i 4-5 kg) o mediante un filo metallico introdotto in un osso a valle della frattura (trazione transcheletrica). Alcune di queste manovre possono essere effettuate senza anestesia, altre mediante anestesia locale o generale. In ogni caso, si parla sempre di riduzione incruenta, poiché non viene aperto il focolaio di frattura (Fig. 104.6). Quando invece la riduzione è effettuata esponendo chirurgicamente il focolaio di frattura si parla di riduzione cruenta, che deve essere sempre effettuata in sala operatoria con anestesia e rispettando scrupolosamente le regole dell'asepsi. Nell'ambito della riduzione cruenta, oggi viene fatta una sottile distinzione fra riduzione diretta o indiretta. Nel primo caso, la riduzione avviene manipolando direttamente i frammenti con le mani o con appositi strumenti chirurgici; nel secondo caso si ottiene la riduzione manipolando i frammenti esposti chirurgicamente ma senza toccare il focolaio di frattura, per rispettarne la vascolarizzazione e le connessioni con il periostio (chirurgia con invasività ridotta) (Gautier et al., 2007).



**Fig. 104.6.** Controllo radiografico di una frattura del collo femorale pre- e post-riduzione incruenta, in sala operatoria con il paziente in anestesia generale. (a) Prima della riduzione; (b) dopo la riduzione.

La stabilizzazione ossea, successiva alla riduzione, può essere eseguita in modo incruento (cfr. “[Terapia conservativa](#)”) o in modo cruento (cfr. “[Terapia chirurgica](#)”).

### ***Terapia conservativa (incruenta)***

Si parla di terapia conservativa quando la stabilizzazione (o contenzione) della frattura è affidata al gesso o a tutori corrispondenti. In casi particolari di fratture composte e stabili si può utilizzare anche un semplice bendaggio, a scopo antalgico, e le stampelle se bisogna tutelare il carico. Quando la riduzione è buona e la frattura è stabile, la terapia conservativa può dare ottimi risultati funzionali. Bisogna però tenere in considerazione che l’immobilizzazione gessata, specialmente se prolungata nel tempo (evenienza frequente nella maggior parte delle fratture negli adulti), determina edema cronico, atrofia muscolare, rigidità articolare e osteoporosi a chiazze (si tratta di un quadro clinico che va sotto il nome di *malattia da frattura*), per cui determina la necessità di una prolungata e difficile riabilitazione (vedi oltre). Per questo motivo, oggi si tende a operare più frequentemente le fratture, eliminando o riducendo l’immobilizzazione gessata, migliorando i risultati funzionali e riportando il paziente molto più rapidamente alle normali occupazioni quotidiane.

### ***Terapia chirurgica (cruenta)***

Nella terapia chirurgica, le fratture vengono ridotte in modo cruento o incruento e stabilizzate mediante mezzi di sintesi interni o mediante fissatori esterni. La riduzione è sicuramente più accurata di quella che si può raggiungere con la terapia conservativa e in casi speciali, come le fratture articolari, si può ottenere una riduzione anatomica (quasi mai ottenibile con la terapia conservativa), che garantisce il risultato funzionale migliore, anche a distanza di tempo. La scelta fra i diversi tipi di stabilizzazione ossea varia a seconda del tipo di frattura, delle condizioni dei tessuti molli e delle preferenze del chirurgo ortopedico. È possibile avvalersi di fissatori esterni che mantengono l’allineamento e la stabilità della

frattura mediante un apparato esterno collegato all'osso da *fiches* opportune. Si può utilizzare una sintesi interna mediante viti isolate o mediante una placca che si fissa all'osso con le viti, o si può stabilizzare un osso introducendo all'interno del canale midollare un chiodo (o infibulo) di diametro e lunghezza adeguati. L'uso di un mezzo di stabilizzazione valido non richiede un'immobilizzazione dell'arto, quindi permette di evitare i problemi già esposti della terapia conservativa. Ogni mezzo di sintesi (Fig. 104.7) ha le sue caratteristiche meccaniche e le sue interferenze con la biologia dell'osso e dei tessuti molli, che devono essere ben conosciute da chi si accinge a trattare chirurgicamente le fratture. Esiste anche un altro metodo di osteosintesi, cosiddetta "a minima": si utilizzano mezzi di sintesi alternativi, come i fili di Kirschner, che mantengono la riduzione senza potere assicurare una sufficiente stabilità del focolaio di frattura, per cui è necessario completare l'intervento con un gesso o un tutore.



**Fig. 104.7.** Stabilizzazione chirurgica di fratture con diversi mezzi. (a) Fissatore esterno applicato su una frattura di gamba; (b) placche e viti utilizzate nell'osteosintesi di una frattura di avambraccio; (c) chiodo endomidollare in una frattura di femore.

Questo tipo di terapia è consigliata nei bambini, in cui la rapida guarigione dell'osso assicura un tempo di immobilizzazione ridotto. La terapia chirurgica delle fratture, pur con i suoi limiti e le possibili complicazioni, ha permesso di migliorare notevolmente i risultati funzionali, ha ridotto l'invalidità temporanea e permanente dei pazienti, ha migliorato la loro qualità di vita durante e dopo la consolidazione ossea e ha diminuito la percentuale di decessi nel politraumatizzato.

## Guarigione (consolidazione ossea)

---

L'osso che si è fratturato giunge a consolidazione attraverso quattro fasi (Fig. 104.8).

- **Infiammazione:** inizia subito dopo l'evento traumatico, che è caratterizzato dall'ematoma di frattura e conseguente essudato infiammatorio, con liberazione di citochine, vasodilatazione e arrivo dei leucociti.
- **Callo morbido:** si forma tra la seconda e la terza settimana, a causa della conversione delle cellule periostali ed endostali progenitrici in osteoblasti; il manicotto che si forma impedisce l'accorciamento e la

scomposizione del focolo di frattura, che può ancora angolarsi e ruotare.

- **Callo duro:** alla fine della sua formazione, il callo morbido subisce una lenta calcificazione dalla periferia verso il centro, che rende stabili fra loro i monconi di frattura; il callo di frattura diventa completamente duro fra il terzo e quarto mese negli adulti (fra il primo e il secondo mese nei bambini).

- **Rimodellamento:** inizia dopo la consolidazione ossea completa e comporta la sostituzione del callo duro in osso lamellare (del tutto simile alla struttura normale dell'osso) mediante riassorbimento e ricostruzione del callo. Questa fase dura molti mesi o alcuni anni.



**Fig. 104.8.** Consolidazione di una frattura di gamba, trattata con chiodo endomidollare nella tibia, guarita mediante callo osseo. (a) Radiografia nell'immediato postoperatorio; (b) radiografia a 6 mesi dall'intervento che dimostra la formazione di callo osseo periostale; (c) radiografia a 2 anni dall'intervento in cui si nota il rimodellamento osseo.

Esiste un altro tipo di guarigione dell'osso, chiamata *per primam* (o consolidazione diretta), in cui non si forma del callo osseo periostale radiograficamente visibile. Ciò accade quando la frattura è ridotta in modo anatomico e stabilizzata in modo assoluto, cioè senza movimento interframmentario. In questo caso, manca la fase di formazione del callo morbido, poiché non vi è movimento interframmentario né distanza fra i frammenti, che sono perfettamente a contatto l'uno con l'altro; inoltre gli osteociti possono passare direttamente da un frammento all'altro. La guarigione della frattura è dimostrata dalla scomparsa completa della linea di frattura nell'esame radiografico (Fig. 104.9). La guarigione senza callo è molto utile e ricercata nelle fratture articolari o periarticolari, dove la formazione di callo, soprattutto se esuberante, può interferire con la congruenza o con il movimento articolare.





**Fig. 104.9.** Consolidazione *per primam* di una frattura di tibia ridotta anatomicamente e sintetizzata con placche e viti in compressione interframmentaria (stabilità assoluta): si noti la scomparsa della rima di frattura senza formazione di callo osseo periostale.

I tipi di guarigione sopra descritti sono tipici dell'osso corticale, mentre a livello dell'osso spongioso la consolidazione avviene per calcificazione membranosa, senza evidente callo osseo.

## Riabilitazione

---

La riabilitazione, intesa come recupero funzionale della parte lesa, è completamente diversa a seconda che il trattamento sia stato incruento o cruento. Nel primo caso, bisogna attendere la rimozione dell'immobilizzazione (normalmente il gesso), perché si possa iniziare il movimento articolare e l'uso della zona interessata. Poiché l'immobilizzazione prolungata causa rigidità articolare e atrofia muscolare, la riabilitazione diventa molto difficile e dolorosa per il paziente, che avrà bisogno dell'aiuto di un fisioterapista; inoltre, per raggiungere una funzionalità adeguata sono spesso necessarie molte settimane o mesi oltre il periodo di immobilizzazione.

Completamente diversa è la riabilitazione nel caso di un trattamento cruento, se questo è stato effettuato secondo i moderni principi della riduzione funzionale e dell'osteosintesi stabile. In questo caso, infatti, non è necessaria alcuna immobilizzazione postoperatoria, per cui il paziente potrà muovere la o le articolazioni interessate con un

movimento attivo indolore, senza aiuti esterni, poiché la chinesiterapia passiva, abitualmente effettuata dal fisioterapista, non è necessaria (tranne in casi particolari). Inoltre, il recupero della funzionalità dell'arto leso potrà avvenire in tempi molto più brevi rispetto alla terapia conservativa, anche prima della consolidazione completa della frattura.

## Complicanze

---

Le complicanze delle fratture, oltre che in locali e generali, sono classicamente distinte, a seconda del momento di comparsa, in: immediate, precoci e tardive.

■ **Immediate:** compaiono immediatamente dopo (o insieme) il trauma che ha determinato la frattura, come una lesione vasale o nervosa. A livello generale la tipica complicanza immediata è lo shock traumatico, dovuto all'emorragia, frequente nel paziente politraumatizzato.

■ **Precoci:** si manifestano nelle ore o nei giorni successivi alla frattura. Le più comuni sono: un'ischemia a valle di una compressione arteriosa, che si è determinata lentamente (per es. aneurisma dissecante dell'arteria poplitea nella frattura del piatto tibiale); un deficit motorio e/o sensitivo per compressione di un tronco nervoso a causa dell'ematoma di frattura; la sindrome compartimentale, dovuta all'aumento della pressione all'interno di un compartimento inestensibile (i compartimenti muscolari più colpiti sono quelli della gamba e dell'avambraccio); l'infezione superficiale e/o profonda, più frequente nelle fratture esposte o dopo riduzione cruenta e osteosintesi. Fra le complicanze generali si ricordano l'embolia grassosa, la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare, maggiormente frequenti nei pazienti con fratture del bacino e/o degli arti inferiori.

■ **Tardive:** sono le complicanze che si rendono evidenti dopo mesi o anni dal momento del trauma; quando una frattura non consolida nei tempi usuali, si parla di *ritardo di consolidazione*, che potrà evolvere verso la guarigione (generalmente con adeguata terapia, raramente in modo spontaneo) o verso la non consolidazione. Questa evenienza prende il nome di *pseudoartrosi* (chiamata *non-union* dagli autori anglosassoni), che è caratterizzata dalla persistenza della rima di frattura nelle radiografie (anche dopo 8-10 mesi dal trauma iniziale) e dalla presenza di un focolaio instabile doloroso (Fig. 104.10). Nella grande maggioranza dei casi questa complicanza richiede un'adeguata

terapia chirurgica. Le nuove tecnologie, come quelle biofisiche (ultrasuoni pulsati, onde d'urto, campi elettromagnetici ecc.) e quelle basate su fattori di crescita e cellule staminali, non hanno ancora dimostrato un'evidenza clinica di sicura efficacia, ma aprono nuovi spiragli nel trattamento o nella prevenzione delle pseudoartrosi. L'infezione, complicanza già citata fra le precoci, può comparire anche tardivamente, creando quadri clinici gravi di osteite e osteomielite con o senza presenza di sequestri ossei (frammenti di osso necrotico infetto). Un'altra possibile complicanza tardiva è la *viziosa consolidazione (malunion)*, caratterizzata dalla completa consolidazione della frattura in una posizione non fisiologica (deformità più o meno grave). La correzione chirurgica di questa deformità è necessaria non solo per motivi estetici, ma soprattutto per evitare che lo scorretto allineamento limiti il movimento (quindi la funzione) dell'arto e che l'alterato carico sulle articolazioni adiacenti determini un'artrosi secondaria. Quest'ultima rappresenta un'ulteriore complicanza tardiva, l'*artrosi post-traumatica*, che può comparire non solo in presenza di deformità assiale, ma anche a causa di una non perfetta riduzione di una frattura che ha interessato la superficie articolare. Un'altra possibile complicanza è la *necrosi avascolare*, che colpisce un segmento osseo a vascolarizzazione di tipo terminale (come la testa femorale, la testa omerale, l'astragalo ecc.) e determina un danno articolare più o meno grave, più o meno sintomatico, anche quando la frattura è perfettamente consolidata. Per ultimo si cita la *rigidità articolare*, rappresentata dalla riduzione del movimento articolare a causa delle aderenze fibrose che si determinano in seguito a una prolungata immobilizzazione dell'arto interessato o del paziente. A livello generale, le principali complicanze tardive sono rappresentate da stasi polmonare, scompenso cardiaco, infezioni urinarie e piaghe da decubito, dovute alla prolungata immobilizzazione, soprattutto nei pazienti anziani.



**Fig. 104.10.** Radiografia di una pseudoartrosi di tibia (20 mesi dopo il trauma): si osservi la persistenza della linea di radiotrasparenza fra i frammenti principali.

## Fratture del cingolo scapolare

### Fratture della clavicola

Sono fratture relativamente frequenti (circa il 3,3% di tutte le fratture dell'adulto) e ne sono affetti prevalentemente gli uomini (Court-Brown et al., 2006). Possono verificarsi a causa di un *trauma diretto* o di una caduta a mano distesa. Una radiografia in proiezione AP è normalmente sufficiente per la diagnosi ([Fig. 104.11](#)).



**Fig. 104.11.** (a) Frattura della clavicola sinistra con terzo frammento verticale che tende a decubitare a livello cutaneo; (b) intervento di riduzione cruenta e osteosintesi con placca di 3,5 mm al controllo a 7 mesi, che mostra la completa consolidazione della frattura e il ripristino della normale anatomia; (c) foto del paziente che mostra il completo recupero della funzione della spalla.

La terapia chirurgica è riservata prevalentemente alle fratture in cui è presente un terzo frammento verticale (con rischio di esposizione), in cui vi è una grossa diastasi dei monconi di frattura, come spesso si verifica quando la frattura interessa il terzo laterale della clavicola. Un analogo trattamento è riservato in

caso di associazione con una frattura della scapola (*floating shoulder*) o se il soggetto ha una richiesta funzionale della spalla molto elevata, come nel caso degli atleti, in cui l'intervento chirurgico rappresenta la migliore soluzione per la ripresa funzionale più precoce.

La terapia in urgenza è riservata ai casi in cui vi sia un'esposizione della frattura o una lesione del fascio neurovascolare.

Attualmente la tendenza è quella di eseguire più spesso che in passato l'intervento chirurgico al fine di ottenere dei risultati funzionali migliori, anche in relazione al fatto che le complicanze legate all'intervento chirurgico sono diminuite. La placca da 3,5 mm è il mezzo di sintesi più frequentemente utilizzato per stabilizzare la frattura, anche se oggi sono entrate in uso delle lamelle endomidollari in titanio. I tessuti molli sono da trattare con molta cautela data l'esiguità del tessuto sottocutaneo in questa regione.

Nel postoperatorio si può utilizzare un tutore reggibraccio a scopo antalgico, ma con il consiglio di effettuare movimenti attivi fin dalla prima giornata.

La terapia conservativa consiste in un bendaggio a 8, da mantenere per 4-6 settimane. Lo scopo del bendaggio non è di ridurre la frattura (possibile solo chirurgicamente), bensì di diminuire il movimento interframmentario, quindi il dolore, permettendo l'uso parziale dell'arto, già dopo pochi giorni dal trauma. Nel caso della frattura della clavicola del neonato (da trauma del parto), il trattamento consiste solo nel riposo dell'arto (e nel tranquillizzare i genitori), poiché tale tipo di frattura, anche se scomposta, guarisce sempre senza tutori e in breve tempo (10-15 giorni).

Una delle possibili complicanze delle fratture della clavicola è la pseudoartrosi, che richiede un intervento chirurgico con un'osteosintesi *ex novo* o con la sostituzione della sintesi precedente con una più stabile e, in taluni casi, anche un innesto osseo.

## Fratture della scapola

---

Sono fratture molto rare (0,3% di tutte le fratture dell'adulto), spesso misconosciute nei pazienti politraumatizzati. Si accompagnano frequentemente a lesioni toraciche ipsilaterali.

La diagnosi si effettua con l'impiego della radiologia convenzionale, ma in determinati casi è necessario eseguire anche una TC della scapola per meglio definire la frattura e l'indicazione chirurgica.

La terapia è quasi sempre conservativa (bendaggio tipo Desault per 2-3 settimane e quindi reggibraccio per 1-2 settimane) e la guarigione della frattura è la norma. I rari casi in cui è necessaria una terapia chirurgica sono rappresentati da fratture articolari, coinvolgenti quindi la glenoide, con scomposizione superiore a 3 mm o quando alla frattura del polo inferiore della glenoide è associata una lussazione scapolo-omerale, e dalla *floating shoulder*, cioè quando si accompagna a una frattura di clavicola. L'osteosintesi avviene per mezzo di viti isolate o di placca e viti di dimensioni adeguate.

## Fratture dell'arto superiore

## Fratture dell'estremo prossimale dell'omero

---

Sono fra le fratture più frequenti nell'anziano, rappresentano il 5,7% di tutte le fratture dell'adulto e colpiscono prevalentemente le donne (rapporto donne/uomini di 7:3) a causa dell'osteoporosi tipica dell'età avanzata (Court-Brown et al., 2006). Rappresentano oltre il 70% delle fratture dell'omero e sono dovute a traumi a bassa energia di tipo indiretto nell'anziano, mentre nel giovane si verificano in seguito a traumi ad alta energia.

La classificazione più utilizzata è quella di Neer, che segue un criterio anatomico a seconda del numero di frammenti che vengono interessati: collo anatomico o chirurgico, trochite, trochine, diafisi. Su ognuna di queste strutture si inseriscono muscoli o gruppi muscolari che determinano la scomposizione della frattura. Il frammento diafisario viene trazioneato dal deltoide e dal pettorale, il trochite (o grande tuberosità) dall'azione dei muscoli extrarotatori e il trochine (o piccola tuberosità) dal sottoscapolare. Alla frattura è possibile che sia associata la lussazione della testa e questo influenza il tipo di terapia, oltre a comportare una prognosi più sfavorevole.

La sintomatologia è caratterizzata da impotenza funzionale, dolore, atteggiamento di difesa e deformità dell'arto. Il segno di Hennequin è spesso presente (ecchimosi lungo il torace e la faccia mediale del braccio). Nell'immediato le possibili complicanze sono rappresentate da lesioni vascolari o del nervo circonflesso.

Il sospetto diagnostico di frattura viene confermato con una radiografia della spalla in proiezione AP; la proiezione ortogonale a questa, la cosiddetta transtoracica, è di difficile lettura, per cui sono da preferire le tre proiezioni della *serie trauma*: AP vera della glenoide, transcapolare e ascellare. Nel caso di fratture pluriframmentarie si rende spesso necessaria l'esecuzione di una TC della spalla per meglio definire il numero e la morfologia dei frammenti, la loro distanza e il coinvolgimento o meno della superficie articolare della testa omerale: tutti questi elementi concorrono a meglio definire la diagnosi e a porre la corretta indicazione alla terapia.

La terapia conservativa è riservata alle fratture composte o stabili: bendaggio secondo Desault da mantenere per 3 settimane, seguito da un tutore reggibraccio, che permetta l'inizio della mobilizzazione della spalla, eventualmente assistita.

Il trattamento cruento, più spesso utilizzato nei pazienti giovani, si attua quando sia presente una scomposizione delle tuberosità superiore a 5 mm o del frammento diafisario superiore a 2 cm o un'angolazione della testa omerale superiore a 45°.

Nel paziente anziano, in cui la terapia conservativa resta la prima scelta, la soluzione chirurgica deve tenere conto anche di tanti altri elementi, come il grado di osteoporosi, le patologie pregresse, l'uso dell'arto prima del trauma ecc.

A seconda del tipo di frattura, diverse sono le opzioni per la terapia chirurgica.

Il trattamento con fili di Kirschner percutanei per la fissazione di queste fratture è ancora utilizzato, ma discusso.

La fissazione con chiodi endomidollari (retrogradi o anterogradi) può essere un'alternativa nel caso di fratture a 2 frammenti.

Nel caso di fratture a 2-3 frammenti l'osteosintesi con placca è sicuramente il trattamento di scelta. Nei pazienti anziani in cui nel passato si è spesso assistito alla mobilizzazione delle viti a causa dell'osso porotico, si utilizzano con successo le placche a stabilità angolare che hanno dimostrato una maggiore tenuta. Inoltre queste placche possono essere utilizzate come fissatore interno, cioè posizionate al di sopra del periostio e non a stretto contatto della corticale ossea, con un indubbio vantaggio biologico sulla vascolarizzazione e sulla consolidazione della frattura (Fig. 104.12).



**Fig. 104.12.** Frattura dell'estremo prossimale di omero. (a) Radiografia preoperatoria; (b) radiografia del controllo a distanza che mostra la consolidazione della frattura sintetizzata mediante una placca a stabilità angolare.

Nelle fratture a 3-4 frammenti, soprattutto nel caso di pazienti con osteoporosi, è presente un'importante compattazione della spongiosa nel focolaio di frattura e si rende quindi necessario, indipendentemente dal mezzo di sintesi utilizzato, un innesto osseo per colmare la perdita di sostanza ossea risultante dalla riduzione e per ripristinare una migliore anatomia della parte lesa.

Un altro elemento che può influenzare la scelta del mezzo di sintesi è la vascolarizzazione della testa omerale, che è di tipo terminale. Alcuni tipi di fratture hanno un maggiore rischio di necrosi rispetto ad altri, soprattutto se associati a una lussazione della testa.

Nel paziente anziano con frattura complessa molti autori consigliano di eseguire una protesi anziché l'osteosintesi. I risultati della protesi di spalla, però, non sono ancora costanti e prevedibili (come accade nell'anca per la frattura del collo femorale), per cui la scelta del tipo di trattamento più idoneo è ancora oggetto di ampia discussione. Nei giovani è sempre consigliabile eseguire un'osteosintesi, anche se difficoltosa, considerato il fatto che non sempre la necrosi avascolare è sintomatica, a differenza di quanto invece succede nell'anca.

La precoce mobilizzazione dopo l'intervento chirurgico è una fase fondamentale del processo di guarigione per evitare la rigidità della spalla.

Le complicanze maggiori sono rappresentate dalla necrosi avascolare sintomatica, dalla mobilizzazione dei mezzi di sintesi (soprattutto nell'osso porotico), dalla pseudoartrosi e dall'infezione.



## Fratture diafisarie dell'omero

---

Per diafisi omerale si intende il segmento osseo compreso fra l'estremo prossimale e quello distale. Sono fratture relativamente rare (circa l'1% di tutte le fratture dell'adulto e il 15% delle fratture dell'omero) che colpiscono prevalentemente l'età adulta e sono dovute in genere a traumi diretti ad alta energia con una rima fratturativa tipicamente trasversa o obliqua corta, oppure a traumi indiretti con una rima spiroide o obliqua lunga, durante l'esecuzione di movimenti con stress di tipo torsionale. Come nell'omero prossimale, la dislocazione dei frammenti è dovuta alla trazione delle varie inserzioni muscolari.

L'esame obiettivo evidenzia normalmente dolore, impotenza funzionale, accorciamento dell'arto e movimento preternaturale; si deve sempre valutare con attenzione l'eventuale presenza di deficit suggestivi per una lesione del nervo radiale. Infatti, la più comune e invalidante complicanza di queste fratture è la lesione del nervo radiale, a causa della notevole vicinanza del tronco nervoso all'osso. Il deficit di estensione della mano, tipica di questa lesione, può presentarsi in seguito all'incidente o durante la riduzione della frattura.

La diagnosi è ottenuta con due proiezioni radiografiche: AP e laterale.

La terapia della frattura diafisaria dell'omero può essere conservativa o chirurgica. La terapia conservativa è attuabile con diverse metodiche fra cui le più usate sono un bendaggio secondo Desault per 3 settimane e quindi un gesso funzionale per 1-2 mesi.

Normalmente i risultati sono buoni anche grazie al fatto che eventuali deformità dell'omero, con angolazioni e rotazioni attorno ai 20-30° o un accorciamento entro i 3 cm, sono ben tollerate dai pazienti.

Per quanto riguarda la terapia chirurgica, bisogna precisare che in caso di esposizione della frattura (e in alcuni casi di deficit primitivo del nervo radiale) è opportuno eseguirlo in urgenza.

Le altre indicazioni alla terapia chirurgica sono: riduzione non soddisfacente con terapia conservativa o scomposizione secondaria, distanza fra i frammenti tale da fare dubitare sulla possibile consolidazione, paziente politraumatizzato, frattura bilaterale di omero, *floating elbow*, fratture patologiche.

La terapia chirurgica, se effettuata secondo i principi dell'osteosintesi stabile, permette l'uso del braccio nel postoperatorio immediato e normalmente dà i migliori risultati in termini di guarigione della frattura e di ripresa funzionale.

I mezzi di sintesi più utilizzati sono la placca da 4,5 mm e il chiodo endomidollare, mentre il fissatore esterno trova indicazione nei casi in cui la frattura si presenta esposta o con grave compromissione dei tessuti molli.

L'osteosintesi in compressione con placca prevede una via chirurgica ampia, con isolamento del nervo radiale, e permette una riduzione anatomica della frattura e la guarigione senza formazione di callo osseo (*per primam*).

Per determinati tipi di frattura si è fatta strada negli ultimi anni la tecnica MIPO per la riduzione e la sintesi delle fratture diafisarie di omero mediante l'uso della placca, che prevede due mini-incisioni (una prossimale e una distale alla frattura)

senza esporre il focolaio di frattura. Un'incisione viene utilizzata per fare scorrere la placca al di sotto del piano muscolare ma sopra il periostio, mentre l'altra si utilizza per controllare la corretta posizione dell'impianto; entrambe le incisioni servono anche per l'introduzione delle viti che devono stabilizzare la placca all'osso.

Con questa tecnica la riduzione della frattura non può essere anatomica, ma viene ricercato il corretto allineamento dei monconi principali e la guarigione avviene mediante formazione di callo osseo. Questa consolidazione può essere molto veloce, per il completo rispetto della biologia del focolaio di frattura, che non è stato toccato. Una terza incisione talvolta può essere necessaria per controllare la posizione del nervo radiale rispetto all'osso e alla placca.

Il chiodo endomidollare è l'altro mezzo di sintesi utilizzato frequentemente per la fissazione di queste fratture e può essere anterogrado o retrogrado. La riduzione della frattura avviene generalmente in modo incruento e il chiodo endomidollare allinea automaticamente in modo soddisfacente la diafisi, avendo avuto cura di scegliere correttamente il punto di ingresso e quello di arrivo dell'impianto. La guarigione, mediante callo osseo, avviene di norma in modo rapido, a meno che l'inchiodamento endomidollare non abbia causato una distanza eccessiva fra i frammenti.

Una precisa conoscenza dell'anatomia locale è fondamentale durante questa tecnica (così come in tutte le tecniche a cielo chiuso) per evitare danni vascolari o nervosi iatrogeni. Va riservata particolare attenzione anche alle manovre di posizionamento del paziente e di riduzione della frattura quando la rima di frattura incrocia il decorso del nervo radiale.

La fissazione esterna, indispensabile nel caso di gravi danni dei tessuti molli, può comunque rappresentare un'alternativa terapeutica a stabilizzare e a portare a guarigione una frattura diafisaria omerale.

## **Fratture dell'estremo distale dell'omero**

---

Sono fratture poco frequenti (0,5% di tutte le fratture dell'adulto), con una maggiore frequenza nel maschio giovane e nella donna anziana. La percentuale sale di molto, 2-3%, se vengono inclusi anche i bambini, nei quali questo tipo di frattura è relativamente frequente. Sono inoltre difficili da trattare, soprattutto quando vi è un coinvolgimento articolare, che necessita quindi di una riduzione anatomica.

Si possono distinguere le fratture in: extrarticolari (come quelle sovracondiloidee o quelle da strappo dell'epitroclea o dell'epicondilo); articolari parziali con una sola e semplice rima che coinvolge l'articolazione e lascia un frammento articolare connesso con la diafisi; articolari complete con la superficie articolare interrotta da una o più rime di frattura e i frammenti articolari separati dalla diafisi (rispettivamente fratture di tipo A, B, C della classificazione AO).

La radiografia convenzionale in due proiezioni è di solito sufficiente a porre la corretta diagnosi, ma nel caso di fratture pluriframmentarie con interessamento dell'articolazione o nel caso le proiezioni radiografiche prodotte siano oblique e quindi di difficile lettura,

l'esecuzione di una TC è fondamentale per poter avere un quadro particolareggiato di tutti i frammenti e dei rapporti articolari.

Fra le fratture extrarticolari, quelle sovracondiloidee rappresentano la frattura tipica dell'età infantile in questa regione; avvengono generalmente per trauma indiretto in estensione e più raramente in flessione (per es. caduta dall'altalena).

La complicanza più temibile è rappresentata dalla lesione dell'arteria omerale per la dislocazione posteriore del frammento distale, che porta la corticale anteriore tagliente del frammento prossimale a ledere il vaso. Si può anche verificare una sindrome compartimentale con ischemia della loggia anteriore dell'avambraccio e conseguente retrazione e deformità della mano, chiamata sindrome di Volkmann.

La terapia della frattura sovracondiloidea dei bambini consiste nella riduzione in anestesia generale e nella fissazione con fili di Kirschner (paralleli o, meglio, incrociati).

Nell'adulto, le fratture extrarticolari prevedono una terapia conservativa solo nel caso di un buon allineamento dei monconi principali, altrimenti è utile l'intervento chirurgico per stabilizzare la frattura con una o due placche e consentire una precoce mobilizzazione.

Nelle fratture articolari la terapia chirurgica si rende sempre necessario per ottenere la riduzione più precisa possibile della superficie articolare, al fine di raggiungere i migliori risultati funzionali. Le placche da piccoli frammenti (3,5-2,7 mm) sono il mezzo di sintesi più utilizzato ([Fig. 104.13](#)).



**Fig. 104.13.** Paziente con frattura dell'estremo distale di omero. (a) Radiografia del gomito subito dopo il trauma, che mostra la frattura articolare del *capitulum humeri* e di una parte della troclea omerale; (b) ricostruzione TC 3D preoperatoria, che evidenzia la configurazione della frattura, la sua scomposizione e il coinvolgimento della superficie articolare; (c) radiografia a 3 mesi dall'intervento di osteosintesi con viti e placca in cui si osserva la riduzione anatomica della frattura e la consolidazione ossea con scomparsa delle rime di frattura; (d) immagine del gomito della

paziente, che dimostra l'ottimo recupero del movimento articolare.

Le complicanze riscontrate più frequentemente sono: la sofferenza del nervo ulnare, le ossificazioni eterotopiche con conseguente rigidità del gomito, la mobilitazione dei mezzi di sintesi, la pseudoartrosi; mentre più rare sono le infezioni.

La fase riabilitativa, che beneficia molto del movimento continuo-passivo mediante macchine tipo il kinetec, è di cruciale importanza per evitare la rigidità del gomito, un'articolazione particolarmente soggetta a formazione di aderenze e calcificazioni eterotopiche.

## **Fratture dell'estremo prossimale dell'avambraccio**

---

Sono fratture frequenti, rappresentando il 5% di tutte le fratture dell'adulto, e le parti anatomiche interessate sono l'olecrano, la coronoide e il capitello radiale. A seconda dei casi si possono trovare fratture isolate di ogni singola parte, oppure possono essere presenti lesioni complesse che includono anche l'estremo distale dell'omero o lesioni legamentose che comportano la lussazione (o sublussazione) dei segmenti ossei interessati.

Le fratture dell'olecrano sono le più frequenti; normalmente necessitano di terapia chirurgica, in quanto la trazione del tendine del tricipite comporta una diastasi non riducibile dei monconi di frattura. Per diagnosticare queste fratture è sufficiente utilizzare le radiografie standard (la lesione ossea si identifica meglio nella proiezione laterale).

La terapia di scelta è rappresentata dalla riduzione cruenta e dalla stabilizzazione mediante due fili di Kirschner e tirante metallico a 8 (*tension band* o *zuggurtung* degli autori anglosassoni); nel caso di fratture pluriframmentarie e/o con affondamento della superficie articolare si rende necessario l'utilizzo di una placca da 3,5 mm e viti corrispondenti.

La frattura della coronoide deve essere sempre sospettata e ricercata in caso di lussazione posteriore del gomito, poiché la coronoide è l'elemento osseo di maggiore importanza nella stabilità sagittale di questa articolazione. Tale frattura non è sempre evidente nelle radiografie standard, perciò è necessario eseguire una TC, quando se ne sospetti il coinvolgimento. Una frattura isolata, in assenza di lussazione del gomito, richiede la terapia chirurgica solo se è interessata una porzione maggiore della metà della sua grandezza. La sua stabilizzazione chirurgica è invece sempre richiesta, indipendentemente dalla grandezza del frammento, in presenza di

lussazione dei capi articolari. L'osteosintesi viene eseguita con microviti e/o con tirante metallico.

La frattura del capitello radiale può essere distinta in: semplice distacco di una sua porzione, frattura con affondamento articolare e frattura con interessamento del collo del capitello. La diagnosi è normalmente eseguita con radiografia standard, ma in taluni casi può rendersi necessaria l'esecuzione della TC del gomito.

Nel caso di fratture composte del capitello con dislocazione del frammento minore di 2 mm è possibile una terapia conservativa con mobilizzazione cauta e progressiva del gomito dopo 15 giorni circa di immobilizzazione a scopo antalgico, nell'intento di evitare la rigidità del gomito.

Nel caso di distacco di una porzione o di affondamento articolare, la riduzione della frattura e la fissazione con due microviti (1,5 o 2 mm) è sufficiente, mentre nel caso in cui sia interessato anche il colletto si rende necessario l'utilizzo di una placca per avere la migliore stabilità. Nel posizionare i mezzi di sintesi nel capitello radiale bisogna porre particolare attenzione alla scelta della porzione del capitello detta *safe zone*, di circa 90°, che permette di evitare il conflitto radio-ulnare nei movimenti di prono-supinazione. In caso di frattura pluriframmentaria non riducibile, che in passato veniva trattata con la semplice asportazione dei frammenti, è consigliabile la sostituzione protesica del capitello, al fine di evitare la successiva deviazione e instabilità in valgo del gomito.

Sono possibili varie associazioni di fratture e lesioni legamentose degli elementi sopra citati (come la triade terribile di Hotchkiss rappresentata dalla frattura del capitello radiale e della coronoide insieme alla lussazione del gomito), in cui la terapia conservativa dà pessimi risultati. In questi casi, la terapia chirurgica, oltre alla riduzione e alla stabilizzazione ossea, deve comprendere anche la ricostruzione capsulo-legamentosa per evitare instabilità successive molto difficili da trattare. In casi particolari di instabilità residua, è necessario associare alla sintesi dei frammenti un fissatore esterno articolato.

Le possibili complicanze di queste fratture, oltre a quelle già citate in altri distretti, sono in relazione alle vie d'accesso che vengono praticate. Il nervo ulnare e il ramo profondo del nervo radiale sono le strutture più a rischio.

## **Fratture diafisarie dell'avambraccio**

---

Sono l'1,2% di tutte le fratture dell'adulto, causate generalmente da un trauma diretto, a differenza dei bambini in cui il meccanismo di produzione è indiretto. Se si considerano anche i bambini, la frequenza della frattura dell'avambraccio sale al 10-14%.

Le fratture della diafisi dell'avambraccio possono interessare un solo segmento osseo o entrambi. Nel primo caso, se la frattura è scomposta, può essere presente una lesione delle articolazioni contigue, configurando vari quadri clinici:

- frattura dell'ulna con lussazione del capitello radiale (frattura di

Monteggia);

- frattura del radio con lussazione dell'articolazione radio-ulnare distale (frattura di Galeazzi);
- frattura del capitello radiale con lesione della membrana interossea e dell'articolazione radio-ulnare distale (lesione di Essex-Lopresti).

La diagnosi deve quindi prevedere una radiografia in due proiezioni in cui siano incluse le articolazioni del gomito e del polso per ridurre al minimo il rischio di misconoscere tali complesse lesioni.

La terapia conservativa è la prima scelta nelle fratture dei bambini in cui si procede a riduzione incruenta e immobilizzazione gessata. Nell'adulto invece, in considerazione del tempo eccessivo di immobilizzazione richiesto per la consolidazione ossea, è preferibile una terapia chirurgica.

Per quanto riguarda la riduzione, l'avambraccio richiede un ripristino completo degli assi, della rotazione e della lunghezza di entrambe le ossa, poiché queste sono fra loro interconnesse attraverso la membrana interossea e, nel movimento di prono-supinazione, il radio ruota attorno all'ulna compiendo un angolo vicino ai 180°. Una riduzione non perfetta di un osso condiziona pesantemente questo movimento reciproco. Solo nel caso di una frattura composta dell'ulna può essere accettabile la terapia conservativa nell'adulto, mentre in tutti gli altri casi è preferibile un intervento chirurgico con una riduzione anatomica e una sintesi perfettamente stabile, che permetta il movimento fisiologico già nel postoperatorio immediato, senza necessità di immobilizzazione. La sintesi più stabile si ottiene mediante una placca posta in compressione interframmentaria per ciascun osso fratturato. La dimensione più idonea della placca è da 3,5 mm con almeno 3 viti bicorticali per ciascun frammento principale. Negli ultimi anni hanno fatto la loro comparsa i chiodi endomidollari, ma i risultati sono ancora oggetto di discussione, in quanto la stabilità che questi impianti possono fornire durante la pronosupinazione è limitata. La fissazione esterna è invece indispensabile nelle fratture gravemente esposte e le *fiches* devono essere poste in modo tale da non impedire i movimenti fisiologici delle ossa dell'avambraccio. Si può prevedere la successiva conversione della fissazione esterna in osteosintesi interna con placche, quando i tessuti molli lo consentano.

Un cenno a parte meritano le fratture-lussazioni dell'avambraccio, che troppo spesso sono misconosciute o trattate in modo non idoneo.

■ **Frattura di Monteggia:** scoperta da Giovanni Battista Monteggia nel 1814, è l'associazione di una frattura diafisaria prossimale dell'ulna con una lussazione anteriore del capitello del radio. La diagnosi e la descrizione della particolare lesione scaturirono solo dall'esame obiettivo, poiché a quel tempo non erano ancora stati scoperti i raggi X. Circa 150 anni dopo, nel 1967, José Luis Bado classificò questa lesione in quattro tipi, a seconda della direzione dello spostamento del capitello radiale osservato sulle radiografie.

La riduzione cruenta anatomica è la sola procedura che può assicurare il ripristino

dell'anatomia e, quindi, la funzionalità completa dell'avambraccio. La semplice riduzione anatomica della frattura dell'ulna permette, nella maggioranza dei casi, la spontanea riduzione della lussazione del capitello. La sintesi dell'ulna è eseguita con una placca da 3,5 mm (Fig. 104.14).



**Fig. 104.14.** Frattura di Monteggia, trattata chirurgicamente con placca e viti. (a) Radiografia preoperatoria che evidenzia, oltre alla frattura della diafisi dell'ulna, la lussazione anteriore completa del capitello radiale; (b) radiografia postoperatoria: riduzione anatomica della frattura dell'ulna e sua osteosintesi con viti in compressione interframmentaria e placca di neutralizzazione; si noti il completo ripristino della posizione del capitello del radio nella sua sede.

■ **Frattura di Galeazzi:** scoperta da sir Cooper nel 1842, prese il nome da Riccardo Galeazzi, che per primo pubblicò una serie di 18 casi di questa lesione trattati presso l'Istituto dei Rachitici di Milano nel 1934. Si tratta della frattura della diafisi del radio, fra il terzo medio e il terzo distale, associata alla lussazione o sublussazione dell'articolazione radio-ulnare distale.

Solo la riduzione cruenta anatomica della frattura del radio (associata, nel caso di una non spontanea riduzione della lussazione, a un tempo chirurgico accessorio sull'articolazione radio-ulnare distale) è in grado di assicurare una completa guarigione di questa lesione dell'avambraccio.

■ **Lesione di Essex-Lopresti:** consiste nella frattura della diafisi prossimale o del capitello del radio con associata lesione della membrana interossea e dell'articolazione radio-ulnare distale.

Anche in questo caso, solo la riduzione chirurgica anatomica della frattura del radio può ripristinare la normale anatomia e i rapporti articolari. L'osteosintesi del radio avviene mediante miniviti o miniplacche a T.

Nel caso di fratture senza coinvolgimento articolare, trattate in modo adeguato, la ripresa dei movimenti fisiologici dell'avambraccio deve iniziare subito dopo l'intervento per ottenere la migliore funzionalità dell'arto.

Le possibili complicanze sono rappresentate dalla pseudoartrosi, più



frequente a carico dell'ulna, dalla sinostosi radio-ulnare e dalla rifrattura dopo rimozione dei mezzi di sintesi.

## **Fratture dell'estremo distale dell'avambraccio**

---

Sono le fratture più frequenti dell'adulto (il 17,5%) (Court-Brown et al., 2006). Dal punto di vista eziopatogenetico si riconosce normalmente un meccanismo traumatico indiretto con mano atteggiata in difesa; sono fratture tipiche dell'anziano, in cui è solitamente presente una marcata osteoporosi, o dei bambini, in cui si verifica un distacco condroepifisario.

La diagnosi si avvale della radiografia nelle due classiche proiezioni in AP e LL, ma nel caso si sospetti un coinvolgimento delle ossa carpali (in particolare dello scafoide) devono essere richieste delle proiezioni mirate. L'uso della TC è necessario nel caso di fratture articolari per meglio valutare eventuali affondamenti della superficie cartilaginea e per la scelta della via d'accesso.

La RM è riservata solo in seconda battuta per meglio precisare un eventuale coinvolgimento delle strutture legamentose e della fibrocartilagine triangolare.

La porzione metaepifisaria del radio è quella normalmente coinvolta, ma spesso vi è associata una frattura della stiloide ulnare, o più raramente, sono associate fratture o dislocazioni delle ossa del carpo.

Le fratture più comuni sono quelle extrarticolari generalmente causate da un trauma a bassa energia, come quella di Colles in cui il frammento distale si disloca dorsalmente e radialmente con distacco della stiloide ulnare; nel caso in cui la dislocazione si presenti volarmente si parlerà di frattura di Goyrand.

La terapia conservativa con riduzione chiusa della frattura e confezionamento di un apparecchio gessato è generalmente quella di scelta, a patto che la riduzione raggiunta si mantenga per tutto il periodo dell'immobilizzazione, come accade spesso nelle fratture stabili e meno frequentemente nelle fratture instabili.

Il gesso è solitamente di tipo antibrachio-metacarpale (anche se alcune scuole raccomandano il braccio-metacarpale) e va mantenuto per 6 settimane. Poiché è possibile lo spostamento secondario in gesso, è utile un controllo radiografico a 7, a 15 e a 21 giorni, per decidere eventualmente di convertire la terapia da conservativa a chirurgica.

Nelle fratture instabili o nel caso di alta richiesta funzionale da parte del paziente, la terapia chirurgica è quella di scelta. Si utilizzano normalmente placche da radio distale da 2,4 mm. I risultati funzionali delle fratture extrarticolari sono generalmente buoni.

Le fratture articolari del radio distale hanno invece una prognosi meno favorevole, per la difficoltà di ripristinare in modo anatomico

sia la superficie articolare del radio sia la morfologia e i rapporti corretti fra epifisi distale del radio e dell'ulna.

La terapia di scelta delle fratture articolari è chirurgica e si utilizzano placche idonee. L'uso di fili di Kirschner e di altri sistemi percutanei è indicato in casi selezionati. Il fissatore esterno è riservato a fratture con grave comminuzione metaepifisaria o nel caso di una grave compromissione dei tessuti molli.

Le principali complicanze della terapia conservativa sono i vizi di consolidazione (normalmente l'angolazione radiale e dorsale della mano), la rigidità del polso e l'algodistrofia. L'artrosi post-traumatica è relativamente frequente nelle fratture articolari, quando non si è riusciti a ottenere una buona riduzione. Le principali complicanze della terapia chirurgica sono in relazione ai mezzi di fissazione utilizzati (dall'infezione delle *fiches* nel fissatore esterno, alla mobilizzazione dei fili di Kirschner nel *pinning*, ai disturbi della guarigione dei tessuti molli e dello scorrimento dei tendini estensori nel caso delle placche dorsali) e in relazione allo stato dell'osso (perdita di riduzione e mobilizzazione delle viti e delle placche nei casi con grave osteoporosi).

## Fratture delle ossa del carpo

---

Le otto ossa del carpo sono variamente coinvolte nei traumi, che generalmente avvengono per cadute sul palmo della mano. Le fratture del carpo rappresentano circa il 2,7% delle fratture dell'adulto, con una netta prevalenza del sesso maschile (Court-Brown et al., 2006). Fra di esse la maggiore frequenza è a carico dello scafoide (circa l'80%) e del piramidale (circa il 15%), mentre le altre ossa risultano molto raramente fratturate. Non è rara invece l'associazione con lesioni legamentose e con sublussazioni o lussazioni del carpo, che non sempre sono di facile diagnosi. Inoltre, alcune ossa presentano una vascolarizzazione terminale, per cui sono frequenti le pseudoartrosi e le necrosi avascolari.

### Scafoide

È tipica del giovane adulto, si presenta con modesta tumefazione e dolore nella tabacchiera anatomica o alla mobilizzazione del pollice. Il dolore può regredire in pochi giorni (o non essere segnalato dal paziente in caso di presenza di altre fratture più invalidanti e dolorose), per cui talvolta la sua frattura passa misconosciuta. La semplice radiografia del polso in due proiezioni (AP e laterale) non sempre è in grado di mostrare la linea di radiotrasparenza nel contesto dello scafoide, per cui il trauma subito dal paziente viene confuso con una distorsione del polso e la frattura viene poi scoperta dopo molti giorni o settimane per la ripresa della sintomatologia dolorosa locale. È quindi consigliabile, in caso di trauma del carpo e di sospetto clinico di frattura dello scafoide, eseguire anche una o più proiezioni oblique

al momento del trauma o ripetere la radiografia dopo circa 10-15 giorni, per valutare l'eventuale comparsa di una linea di radiolucenza. Anche la TC, o meglio la RM, può dirimere il dubbio diagnostico e permettere all'ortopedico di intraprendere l'opportuna terapia, diminuendo così il rischio di pseudoartrosi.

Il rischio di necrosi del polo prossimale dello scafoide è invece relativamente alto nelle fratture che interessano il corpo (soprattutto la parte più prossimale), poiché la vascolarizzazione di tipo terminale penetra dal tubercolo e, con decorso retrogrado, raggiunge il polo prossimale.

La classificazione più usata per le fratture dello scafoide è quella di Herbert, che le divide in fratture acute stabili e instabili, ritardi di consolidazione e pseudoartrosi.

La maggior parte delle fratture stabili guarisce con una terapia conservativa (gesso antibrachio-metacarpale comprendente anche la falange prossimale del pollice per 6-8 settimane). Le fratture instabili, comprese anche quelle associate a sublussazione o a lussazione del carpo, beneficiano di un trattamento cruento con accesso palmare o per via percutanea, e sintesi con vite tipo Herbert.

La pseudoartrosi con frammenti vitali necessita di una terapia chirurgica con cruentazione del focolo, innesto osseo e stabilizzazione. Poiché lo scafoide ha un ruolo cardine nella stabilità del carpo, in presenza di ampia necrosi può esservi l'indicazione a eseguire un innesto osseo vascolarizzato oppure una sostituzione protesica.

Le fratture delle **altre ossa del carpo** sono molto rare e guariscono con un'immobilizzazione gessata antibrachio-metacarpale per 4-6 settimane (se non sono accompagnate da gravi lesioni dei legamenti o lussazioni del carpo, che meritano generalmente un trattamento cruento adeguato).

## Fratture dei metacarpi

---

Sono fratture molto frequenti (l'11,7% di tutte le fratture dell'adulto) e hanno un rapporto uomo/donna di 85:15. Causate da traumi diretti o indiretti, vengono distinte a seconda della zona dell'osso interessata dalla linea di frattura: base, diafisi, colletto e testa.

Le fratture della base dei metacarpi possono associarsi a lussazione carpo-metacarpale. Fra queste, quella che riveste maggiore importanza è la frattura del primo metacarpo, per il coinvolgimento funzionale del pollice: vengono distinti tre tipi di queste fratture: la frattura extrarticolare della base, la frattura con interessamento parziale della superficie articolare (frattura di Bennet) e quella con interessamento completo della superficie articolare (frattura di Rolando). La frattura di Bennet è quella più frequente e più conosciuta: si accompagna alla sublussazione del primo raggio, provocando un deficit funzionale importante del pollice.

La terapia della frattura di Bennet è chirurgica: la riduzione deve contrastare l'azione deformante dell'abduktore lungo del pollice e la sintesi può avvenire mediante fili di Kirschner e/o miniviti.

Le altre fratture della base dei metacarpi, se non particolarmente scomposte, si giovano di una terapia conservativa.

Le fratture diafisarie dei metacarpi subiscono generalmente un accorciamento e una deformità in flessione; nel caso di linee di frattura spiroidi può anche essere presente una deviazione rotatoria, che è responsabile di vizi di torsione (una deviazione angolare di  $5^\circ$  corrisponde alla sovrapposizione delle dita nel movimento di chiusura del pugno di circa 15 mm).

Le fratture dei metacarpi centrali (terzo e quarto) non presentano generalmente importanti deviazioni e possono essere trattate conservativamente con buoni risultati.

Nella maggior parte dei casi le fratture diafisarie dei restanti metacarpi richiedono invece una terapia chirurgica, al fine di correggere le deviazioni e di ottenere una stabilità della frattura che riduca al minimo il periodo di immobilizzazione e, quindi, di garantire il migliore recupero funzionale (Fig. 104.15).



**Fig. 104.15.** Frattura della diafisi del secondo metacarpo. (a) Radiografia preoperatoria in cui è evidente un accorciamento e un difetto di rotazione; (b) controllo radiografico, dopo l'intervento di riduzione cruenta e osteosintesi con placca; (c) radiografia dopo la rimozione della placca; (d) immagine della mano del paziente che mostra il completo recupero funzionale, senza accorciamento e senza difetti di rotazione del metacarpo.

Le fratture del colletto (o collo) del metacarpo sono le tipiche lesioni da pugno, con una maggiore frequenza per il quinto osso metacarpale. La deformazione è in flessione e si verifica un accorciamento del metacarpo e scomparsa della nocca corrispondente.

Un tentativo di riduzione incruenta delle fratture del colletto del metacarpo può talvolta essere fruttuoso, ma generalmente è necessaria la riduzione cruenta e quindi una sintesi della frattura per assicurare il migliore ripristino anatomico. Di solito un filo di Kirschner percutaneo è sufficiente a mantenere la riduzione.

Le fratture della testa dei metacarpi sono rare. La superficie articolare, spesso pluriframmentaria, è di difficile ricostruzione, per cui il risultato finale della terapia di queste fratture (anche se ben eseguita) non è quasi mai buono.

## Fratture delle falangi della mano

---

Si tratta, anche in questo caso, di fratture molto frequenti nell'adulto (circa il 9,6%). Quelle che rivestono maggiore importanza sono le fratture delle falangi prossimale e intermedia.

Spesso sono composte, o poco scomposte, per cui è consigliata la terapia conservativa. Uno o più controlli radiografici intermedi sono utili per controllare il mantenimento della riduzione, che non sempre rimane accettabile. L'uso di stecche metalliche che immobilizzano il dito interessato è generalmente sufficiente. Talvolta è utile includere nella stecca anche il dito adiacente, per evitare una scomposizione secondaria della frattura.

Le indicazioni a una terapia chirurgica sono:

- insufficiente riduzione, in particolare per quanto riguarda la rotazione, dopo un trattamento incruento;
- fratture articolari con gradino, o *gap*, della superficie articolare;
- fratture associate a lesioni dei tessuti molli.

A seconda del tipo di frattura diafisaria, trasversa, obliqua o spiroide, possono essere utilizzati fili di Kirschner, miniviti o miniplacche, ripristinando la normale anatomia; nel caso di fratture pluriframmentarie, quando l'anatomia non è più riconoscibile o ricostruibile, una miniplacca a ponte che stabilizzi solo i frammenti principali con il migliore allineamento possibile è il trattamento consigliato.

Le fratture articolari, della base o della testa della falange interessata, se scomposte, sono di difficile terapia per le minuscole dimensioni dei frammenti e per la necessità di una riduzione anatomica. Miniviti o sottili fili di Kirschner sono utilizzati a questo scopo. In ogni caso, anche quando si impieghino stecche per proteggere la stabilizzazione ossea, è opportuno iniziare precocemente il movimento articolare, anche parziale, per evitare rigidità articolari e retrazioni tendinee, che pregiudicano il risultato funzionale finale e l'uso della mano.

Nel caso di fratture con ampia esposizione, si consiglia la terapia chirurgica in urgenza per il necessario *debridement* e la stabilizzazione ossea, che potrà essere ottenuta mediante fili di Kirschner o minifissatore esterno.

La frattura della falange distale non necessita generalmente di terapia, poiché la tumefazione che accompagna questa lesione garantisce un'automatica immobilizzazione, capace di permettere la consolidazione ossea. Nel caso di fratture scomposte, spesso accompagnate da lesioni dei tessuti molli e avulsione dell'unghia, un filo di Kirshner endosseo o due fili paraostali sono sufficienti a fare guarire osso e tessuti molli.

## Fratture del bacino

Le fratture del bacino sono relativamente rare rispetto a quelle delle altre regioni del corpo (l'1,5-3% di tutte le fratture a seconda delle casistiche), ma rivestono una grande importanza per le implicazioni di ordine generale e locale. La loro frequenza sale notevolmente, fino al 25%, nei politraumatizzati; circa il 50% delle lesioni del bacino è causato da traumi ad alta energia. Sono fratture tipiche degli incidenti stradali e delle cadute dall'alto.

La vicinanza dei visceri e di strutture nobili, come vasi e nervi, spiega la grande frequenza di gravi complicanze immediate e tardive e di postumi altamente invalidanti.

L'anatomia particolarmente complessa rende l'imaging tradizionale (radiografia AP e laterale) di difficile lettura. In particolare la proiezione laterale è priva di informazioni utili a causa della sovrapposizione della parte destra e sinistra del bacino e la semplice AP non è sufficiente a dimostrare la morfologia di tutte le lesioni ossee. Sono quindi indispensabili appropriate proiezioni oblique e molto spesso anche una TC. Al fine di evitare di misconoscere una frattura del bacino, per i motivi appena esposti, si raccomanda di eseguire un'anamnesi accurata (se il paziente è cosciente) e un esame obiettivo particolarmente approfondito.

Le fratture del bacino vengono classicamente distinte in: fratture dell'anello pelvico e fratture dell'acetabolo. Queste ultime coinvolgono primariamente il cotile (di norma a causa della trasmissione delle forze traumatiche che agiscono sulla testa del femore), non determinano una grande instabilità dell'anello pelvico, hanno una prognosi favorevole *quoad vitam*, ma possono facilmente compromettere la funzionalità articolare dell'anca (prognosi sfavorevole *quoad valitudinem*). Le lesioni dell'anello pelvico, a parte le fratture da avulsione e quelle del pube e dell'ischio degli anziani, sono invece il risultato di traumi maggiori, che possono portare a gravi complicanze fino al decesso del paziente. Necessitano quindi di una diagnosi e di un trattamento immediati (già durante la fase di rianimazione di un paziente politraumatizzato) e solo la tempestiva stabilizzazione dell'anello potrà impedire un'emorragia mortale (Tile et al., 2003).

La pelvi è una struttura complessa ossea e legamentosa a forma di anello chiuso, la cui stabilità è assicurata posteriormente dal sacro (che agisce come una chiave di volta) e dalle articolazioni sacro-iliache, e anteriormente dalla sinfisi pubica. Il ruolo più importante, ai fini della stabilità, è rappresentato dai legamenti posteriori, sacro-iliaci, sacro-tuberosi e sacro-spinosi. La sinfisi pubica svolge invece un ruolo minore per la stabilità, tant'è che una diastasi di 1-2 cm non determina necessariamente un'instabilità dell'anello pelvico.

La classificazione delle lesioni dell'anello pelvico più attuale è quella formulata da Tile e ripresa dall'AO, che segue il principio della codifica in A, B e C con gravità crescente (Tile et al., 2003):

- le lesioni di tipo A sono quelle stabili, in cui si determina l'avulsione di una prominenza ossea senza interruzione della continuità della pelvi (come la spina iliaca anteriore superiore o quella inferiore ecc.) oppure la frattura di una branca pubica da un solo lato (è tipica la frattura della branca ischio-pubica degli anziani);
- le lesioni di tipo B sono parzialmente stabili, nel senso che l'instabilità dell'anello è di tipo rotatorio, a libro chiuso o a libro aperto (sovrapposizione o diastasi della sinfisi pubica), con interessamento parziale dei legamenti posteriori, che mantengono una certa stabilità della pelvi;
- le lesioni di tipo C sono invece quelle completamente instabili, sia a livello rotatorio sia sul piano verticale, per la rottura degli elementi posteriori ossei e/o legamentosi.

Tutte le fratture instabili dell'anello pelvico possono accompagnarsi a lesioni, più o meno importanti, dei vasi, dei nervi e dei visceri contenuti all'interno di esso. Questo comporta che un paziente affetto da una lesione grave dell'anello pelvico possa giungere in Pronto Soccorso con un'instabilità emodinamica, che richiede una pronta diagnosi e un tempestivo trattamento da parte di un'équipe multidisciplinare. Nella maggior parte dei casi l'instabilità emodinamica è dovuta all'emorragia dei plessi venosi sacrali, che può essere limitata o fermata con la stabilizzazione dell'anello pelvico: l'uso di cinture pelviche, del fissatore esterno o del morsetto pelvico d'emergenza ha permesso di diminuire la mortalità dei pazienti affetti da tali lesioni. A livello diagnostico può bastare la semplice radiografia del bacino per sospettare un'instabilità pelvica di tipo C e provvedere immediatamente alla sua stabilizzazione. Ulteriori utili indagini, come la TC, possono essere effettuate successivamente una volta ottenuta la stabilità emodinamica del paziente.

Riepilogando le varie possibili situazioni cliniche connesse alle lesioni dell'anello pelvico, è possibile affermare quanto segue.

- Nel caso di un paziente emodinamicamente instabile:
  - con una lesione dell'anello pelvico di tipo A o B, l'emorragia è indipendente da tale lesione e non si richiede una terapia ortopedica d'urgenza;
  - con una lesione di tipo C (completamente instabile), invece, il coinvolgimento dell'ortopedico nella stabilizzazione dell'anello pelvico deve essere immediato, poiché questo gesto è molto spesso in grado di ridurre o fermare l'emorragia, salvando la vita al paziente.
- Nel caso di un paziente emodinamicamente stabile (evenienza clinica più frequente), non vi è alcun motivo di una terapia d'urgenza, anche se la radiografia del bacino mostra una lesione completamente instabile dell'anello pelvico (di tipo C): si effettuano le indagini diagnostiche necessarie a definire con precisione il tipo di lesione, come le proiezioni oblique inlet e outlet e la TC completa del bacino, dall'articolazione sacro-iliaca alla sinfisi pubica, e si programma il trattamento definitivo più idoneo.

Le fratture di tipo A da avulsione possono richiedere una riduzione e un'osteosintesi a seconda della diastasi del frammento e dell'età e/o attività del paziente. Le fratture isolate delle branche del pube guariscono generalmente con una terapia conservativa.

Le fratture di tipo B richiedono la riduzione e una stabilizzazione anteriore che può avvenire mediante fissazione esterna o interna (la scelta dipende dalle condizioni dei tessuti molli, dalle eventuali lesioni associate degli organi pelvici e dall'età e dalle condizioni generali del paziente). Non vi è indicazione alla stabilizzazione posteriore in queste lesioni.

Le fratture di tipo C vanno sempre ridotte e stabilizzate. Nel caso di un paziente emodinamicamente instabile, la terapia di scelta immediata è la fissazione esterna, come già esposto in precedenza, seguita eventualmente dall'osteosintesi interna. Negli altri casi la fissazione interna mediante placche è da preferire, perché permette una migliore riduzione e un'osteosintesi stabile con *nursing* più semplice e riabilitazione del paziente più rapida e senza altri tempi chirurgici. Oltre all'eventuale stabilizzazione anteriore, è sempre richiesta una stabilizzazione posteriore, monolaterale o bilaterale e talvolta associata a una strumentazione ileo-lombare.

## Fratture dell'acetabolo

---

Le fratture dell'acetabolo (o cotile) sono determinate dalla forza d'urto della testa del femore, che trasmette l'energia del trauma che generalmente colpisce il ginocchio (o il grande trocantere): tipica è la frattura del passeggero di un'auto colpito dal cruscotto.

Sono fratture poco comuni, generalmente determinate da un trauma ad alta energia, che non causano di norma danni agli organi pelvici e non mettono a rischio la vita del paziente, come accade per le lesioni dell'anello pelvico.

La frattura acetabolare è spesso associata (dal 12 al 38%) a compromissione della funzione del nervo sciatico (deficit del movimento attivo del piede) e a lussazione della testa femorale. In



quest'ultimo caso il paziente è molto sofferente per il dolore all'anca e l'arto si presenta in flessione, adduzione e rotazione interna. La lussazione dell'anca va considerata come un'urgenza ortopedica e richiede un'immediata manovra di riduzione. Nel caso vi fosse la tendenza alla rilussazione (per es. per la frattura di tutta la parete posteriore dell'acetabolo), è opportuno applicare una trazione transcheletrica, che mantenga l'anca estesa e in rotazione esterna, se il paziente non può essere operato subito per la riduzione e l'osteosintesi della frattura acetabolare.

La diagnosi, che deve essere sempre preceduta da un'adeguata anamnesi e da un accurato esame obiettivo, richiede la radiografia del bacino in tre proiezioni: AP, obliqua iliaca e obliqua otturatoria. La TC migliora la comprensione della frattura, mettendo in evidenza il numero e la posizione relativa dei frammenti, eventuali frammenti intrarticolari e/o fratture della testa femorale, affondamenti o gradini della superficie articolare, la posizione della testa del femore rispetto all'acetabolo, la rotazione delle colonne, eventuali lesioni associate come quelle dell'articolazione sacro-iliaca o fratture del sacro.

La classificazione più utilizzata per queste fratture è quella di Judet-Letournel che, basandosi sul concetto anatomico delle due colonne dell'acetabolo (anteriore e posteriore), divide le fratture in cinque tipi elementari (colonna anteriore, parete anteriore, colonna posteriore, parete posteriore, trasversa) e cinque tipi associati (colonna posteriore più parete posteriore, trasversa più parete posteriore, a T, colonna anteriore più emitrasversa posteriore, due colonne).

La terapia di quasi tutte le fratture acetabolari è chirurgica, per ripristinare la congruenza articolare dell'anca, che altrimenti è destinata a un'artrosi post-traumatica entro breve tempo. Si tratta di una chirurgia complessa e ricca di possibili complicanze intra- e postoperatorie, anche gravi, per cui andrebbe eseguita solo in centri specializzati con personale adeguatamente formato.

Lo scopo dell'intervento deve essere innanzitutto la riduzione più accurata possibile della cavità acetabolare e il ripristino dei corretti rapporti articolari coxo-femorali, seguiti da un'osteosintesi stabile che permetta il movimento postoperatorio dell'anca con carico protetto e quindi la riabilitazione graduale e completa del paziente. I risultati di questi interventi, in assenza di complicanze maggiori, sono molto soddisfacenti e, in taluni casi, si ottiene una *restitutio ad integrum* completa dell'anca (Fig. 104.16). Fra le complicanze maggiori si citano il danno neurovascolare, l'embolia polmonare, l'infezione, la necrosi avascolare della testa femorale e le ossificazioni eterotopiche che limitano il movimento articolare.



**Fig. 104.16.** Paziente di 19 anni con grave e complessa frattura dell'acetabolo di destra. (a) Radiografia preoperatoria; (b) radiografia dopo 2 anni dall'intervento di riduzione cruenta e osteosintesi con viti e placche; (c) visione radiografica comparativa delle due anche, dopo 8 anni dall'intervento in cui si osserva come l'acetabolo operato non abbia subito alterazioni di forma né degenerazione artrosica; (d) immagine della paziente che dimostra il perfetto recupero del movimento e della funzione dell'anca.

## Fratture dell'estremità prossimale del femore

---

L'estremità prossimale del femore è il segmento che comprende la testa e il collo femorali e la cosiddetta regione trocanterica. La regola del quadrato, utilizzata dalla classificazione AO di Müller, per identificare il segmento prossimale o distale di un osso lungo, qui non si applica, poiché per convenzione il limite distale di questo segmento è rappresentato da una linea orizzontale passante per il piccolo trocantere.

Le fratture dell'estremità prossimale del femore sono suddivisibili in:

- fratture della testa del femore;
- fratture da avulsione (grande o piccolo trocantere);
- fratture del collo del femore propriamente dette (chiamate anche fratture mediali);
- fratture della regione trocanterica (chiamate anche fratture laterali del collo del femore).

### Fratture della testa del femore

Sono fratture molto rare e possono essere associate alla lussazione dell'anca. Si tratta in effetti di distacchi osteocondrali (frammenti di cartilagine e dell'osso sottostante) che possono avere dimensioni differenti e che, non di rado, sono difficili da diagnosticare. In effetti, il semplice esame radiografico può rendere la diagnosi quasi impossibile soprattutto se il frammento, come spesso avviene, è di piccole dimensioni e si distacca dalla porzione anteriore della testa del femore. L'esame principe è la TC, che permette di visualizzare il frammento, così come il minus a livello della porzione di testa del femore da cui questo si è distaccato. La classificazione più utilizzata è quella di Pipkin.

La terapia di questa invalidante frattura articolare è quasi sempre chirurgica. Trattandosi di frattura articolare, in caso di frammenti di grandi o medie dimensioni, è richiesta una riduzione anatomica riposizionando ogni frammento nella sua posizione anatomica originale senza "scalini" che possano creare un attrito e quindi una degenerazione della cartilagine articolare e un'osteosintesi con viti particolari che si affondano all'interno del manto cartilagineo, senza protrudere all'interno dell'articolazione. Frammenti di piccolissime dimensioni e provenienti da zone di non carico dell'articolazione possono essere rimossi artroscopicamente. Il trattamento incruento viene riservato solo in caso di frammenti piccolissimi, se questi sono posizionati nella fossa acetabolare (al di fuori del gioco articolare) o quando un frammento, anche di non piccole dimensioni, ha spontaneamente ripreso la sua posizione anatomica originale (dopo la manovra di riduzione della lussazione dell'anca) e non ostacola il normale movimento articolare, poiché segue automaticamente e senza provocare dolore la parte sana della testa femorale.

## **Fratture da avulsione del grande o del piccolo trocantere**

Si tratta di rare fratture da strappo delle tuberosità del femore prossimale. Delle due la più frequente è quella del grande trocantere, sede di inserzione dei muscoli medio e piccolo gluteo e, posteriormente, dei muscoli extrarotatori dell'anca. Colpiscono, di solito, pazienti giovani in cui la resistenza dei tendini supera la capacità dell'osso di resistere a forze di trazione.

Le fratture del grande trocantere con scomposizione o diastasi del frammento hanno un'indicazione chirurgica a causa del grave difetto funzionale (zoppia) che ne consegue in caso di terapia conservativa. Le avulsioni del piccolo trocantere, sede di inserzione distale del tendine del muscolo ileo-psoas, hanno invece indicazione alla terapia conservativa, nella maggior parte dei casi, per la modesta o nulla alterazione funzionale dell'anca che può derivarne.

## **Fratture del collo del femore**

### ***Epidemiologia ed eziopatogenesi***

Le fratture del collo del femore, comprendendo anche quelle della regione trocanterica, rappresentano una sorta di “pandemia” che affligge soprattutto, ma non unicamente, la fascia di età più avanzata. Rappresentano l'11,6% delle fratture dell'adulto (le terze in ordine di frequenza, dopo radio distale e metacarpi secondo Court-Brown et al., 2006), con una netta prevalenza del sesso femminile (quasi 3:1).

La loro incidenza annuale a livello mondiale è stimata in 1,6 milioni di casi ed è in continua crescita per l'aumento dell'età media della popolazione. In Italia ogni anno vengono censite più di 80.000 fratture del collo del femore. I meccanismi traumatici che le producono sono essenzialmente due.

- Traumi a bassa energia: provocano le classiche fratture dell'anziano (per esempio, da caduta in casa inciampando sul tappeto) affetto da osteoporosi e rappresentano la stragrande maggioranza delle fratture del collo del femore.
- Traumi ad alta energia: sono più frequenti nei pazienti giovani, provocano gravi fratture e sono spesso una conseguenza di incidenti stradali o cadute dall'alto. Sono talvolta emergenze ortopediche perché dalla celerità della cura, chirurgica, può determinarsi un vantaggio nella guarigione.

### ***Classificazione***

Esistono numerose classificazioni delle fratture del collo del femore. In questo breve testo saranno definite solo le classificazioni più utili a una più semplice comprensione anatomica e terapeutica di queste fratture.

Le fratture del collo del femore vengono *in primis* suddivise in due grandi categorie a seconda della loro localizzazione rispetto alla

capsula articolare. La capsula articolare dell'anca è un manicotto fibroso che racchiude l'articolazione partendo dall'acetabolo fino alla base del collo del femore.

Le **fratture mediali del collo del femore** sono le fratture che avvengono all'interno della capsula articolare, mentre le **fratture laterali del collo del femore** sono quelle che si verificano al di fuori della capsula articolare.

Questa distinzione, che può sembrare squisitamente anatomica, ha importanti ripercussioni di tipo biologico e di tipo meccanico.

Da un punto di vista biologico bisogna ricordare che la vascolarizzazione della testa del femore è di tipo terminale e avviene per oltre il 90% tramite piccole arteriole (retinacolari) che derivano da un ramo profondo dell'arteria circonflessa mediale. Esso penetra nella capsula articolare a livello della sua base (sulla faccia posteriore) e decorre lungo il collo del femore sfiocandosi in arteriole retinacolari che entrano nell'epifisi prossimale del femore al passaggio tra collo e testa. Si tratta di un sistema vascolare molto fragile e sensibile a eventi traumatici. Quando la frattura interessa la parte intracapsulare del collo femorale, vi è il rischio di un'interruzione più o meno importante della vascolarizzazione della testa femorale, che andrà incontro al fenomeno della necrosi avascolare, con deformazione della sua forma sferica e conseguente incongruenza articolare e artrosi secondaria. Se invece la frattura interessa la parte extracapsulare del collo (fratture laterali), molto difficilmente si potrà determinare un danno traumatico al vaso arterioso da cui deriva la vascolarizzazione della testa femorale, poiché esso rimane indenne insieme alla capsula articolare. Nell'ambito delle fratture mediali (o intracapsulari), più grande è la scomposizione della frattura, maggiore sarà il rischio di necrosi epifisaria. Per questo motivo, una vecchia classificazione, quella di Garden del 1964, trova ancora oggi la sua utilità: la frattura di tipo I o II (ingranata in valgo o composta) ha un rischio basso di necrosi ([Fig. 104.17a](#)), mentre quella di tipo IV (scomposta in varo) ha un altissimo rischio di necrosi ([Fig. 104.17b](#)).



**a**



**b**



**Fig. 104.17.** Disegni schematici e radiografie di fratture mediali (intracapsulari) del collo femorale. (a) Frattura composta, ingranata in valgo, in cui la circolazione della testa femorale è mantenuta; (b) frattura scomposta con lesione vascolare, che è stata la causa della necrosi avascolare della testa femorale ben visibile nell'immagine di destra.

Inoltre, anche nel femore prossimale vale la regola generale che una frattura che interessa una zona ben vascolarizzata guarisce più rapidamente di una frattura che coinvolge una zona poco o per nulla vascolarizzata; ne consegue che nelle fratture medialì è maggiore il rischio di pseudoartrosi, mentre nelle fratture laterali la pseudoartrosi è una complicanza molto rara.

Da un punto di vista meccanico, bisogna ricordare che la testa e il collo femorali si trovano in una posizione eccentrica rispetto all'asse meccanico del femore, per cui il carico fisiologico determina una forza di compressione medialmente e una forza di trazione lateralmente. Nel caso di frattura del collo del femore, la tendenza sarà quella della deformità in varo e accorciamento, tanto maggiore quanto più verticale sarà il tragitto della linea di frattura (aumento delle forze di taglio). Una classificazione molto datata (quella di Pawels del 1935) prende in considerazione proprio la direzione della linea di frattura del collo femorale per giustificare la difficoltà puramente meccanica a

tenere insieme e stabilizzare una frattura con una linea verticale (Pawels tipo 3, con angolazione della rima di 70° in riferimento all'orizzontale) rispetto a una frattura con una linea meno verticale (Pawels tipo 1, con angolazione di 30°).

Le fratture mediali vengono topograficamente suddivise in:

- **sottocapitate**, appena al di sotto della testa del femore;
- **mediocervicali**, a metà circa del collo del femore;
- **basicervicali**, alla base del collo del femore.

Più la frattura si avvicina alla testa del femore, minori sono le probabilità di poter ottenere una buona osteosintesi della stessa. Nelle fratture sottocapitate, soprattutto in presenza di osso porotico, le possibilità di presa di un mezzo di sintesi al di là della frattura sono minime.

Poiché la capsula articolare si inserisce proprio a livello della base del collo femorale, è molto difficile capire se la linea di una frattura basicervicale si trovi, in tutto o in parte, all'interno o all'esterno della capsula: per questo motivo alcuni autori inseriscono questo tipo di frattura fra quelle laterali.

Le **fratture della regione trocanterica** (chiamate anche fratture laterali del collo del femore) sono fratture la cui linea decorre completamente al di fuori della capsula articolare e vengono suddivise, in accordo con la classificazione AO, nelle seguenti tipologie.

- **Pertrocanteriche semplici (A1)**: sono fratture appena più laterali rispetto alle basicervicali, coinvolgono il grande, ma non il piccolo, trocantere e sono costituite da soli due frammenti.
- **Pertrocanteriche pluriframmentarie (A2)**: come le precedenti, ma con più di due frammenti e coinvolgono anche il piccolo trocantere.
- **Intertrocanteriche o trocanteriche inverse (A3)**: la linea di frattura, anziché decorrere dal grande verso il piccolo trocantere (come avviene nelle pertrocanteriche) nasce dalla corticale laterale del femore distalmente al grande trocantere e va a coinvolgere il piccolo trocantere (direzione della linea di frattura approssimativamente orizzontale); se la linea di frattura nasce dalla corticale laterale distalmente al livello del piccolo trocantere si parla di frattura **sottotrocanterica**, che potrebbe essere considerata una frattura del segmento diafisario, non di quello prossimale, del femore (vedi oltre).

Le fratture laterali del collo del femore possono anche essere classificate in base alle caratteristiche meccaniche, dopo la riduzione (normalmente incruenta) in **stabili** o **instabili**. Una frattura pertrocanterica di tipo A1 è generalmente stabile, mentre il tipo A2, in

cui si è distaccato il frammento postero-mediale comprendente il piccolo trocantere, è instabile. Questa differenza meccanica delle fratture laterali, poco utile per un clinico medico, è di fondamentale importanza per il chirurgo ortopedico, perché può determinare il tipo di chirurgia cui sottoporre il paziente e le aspettative di guarigione.

### **Esame clinico**

La diagnosi di una frattura del collo del femore spesso avviene all'iniziale valutazione del paziente, che riferisce di una caduta accidentale, spesso banale. Accorciamento dell'arto traumatizzato, il suo atteggiamento in extrarotazione, la *functio lesa* e il dolore alla mobilitazione passiva dell'anca lasciano pochi dubbi a un clinico esperto. Se poi si aggiungono l'età del paziente e magari il sesso femminile, l'unica cosa che manca è classificare il tipo di frattura.

Però bisogna ricordare che alcune fratture, come le mediali composte e ingranate del collo del femore, possono avere una clinica subdola con arto normoatteggiato e poco dolore. Alcune volte, il paziente si rialza da terra e riesce a camminare fino al letto o alla poltrona, indirizzando il medico verso diagnosi diverse da quelle di una frattura. In altri casi, un paziente, arrivato da solo o accompagnato dai familiari in Pronto Soccorso, lamentando un dolore al ginocchio e non all'anca, può essere rinviato a casa con una diagnosi di contusione del ginocchio, dopo l'esecuzione della radiografia di questa articolazione; la reale diagnosi di frattura del collo del femore sarà fatta successivamente, quando sarà avvenuta la scomposizione della frattura e il paziente sarà ritornato in ospedale con una sintomatologia e una clinica molto più evidente e caratteristica. Un paziente anziano, che riferisca di essere caduto e di avere difficoltà a camminare, deve sempre far nascere il sospetto di una frattura composta del collo femorale, anche se lamenta dolore al ginocchio e non all'anca. La palpazione dell'inguine, o della regione trocanterica, e la manovra di rotazione esterna-interna ad anca semiflessa che risultino dolorose orientano generalmente verso il coinvolgimento del collo femorale, che a questo punto va indagato con la diagnostica strumentale (vedi oltre). È da valutare sempre anche lo stato della cute, del sistema nervoso periferico dell'arto inferiore *in toto* (nervo sciatico *in primis*) e di quello vascolare.

### **Diagnosi strumentale**

La radiologia convenzionale è il gold standard nella diagnostica di queste fratture. Le radiografie del bacino e dell'anca traumatizzata permettono una diagnosi certa nella stragrande maggioranza dei casi. La radiografia dell'anca dovrebbe essere eseguita in due proiezioni: AP e assiale. La proiezione AP dovrebbe comprendere più diafisi femorale



possibile, al fine di far vedere l'estensione distale della linea di frattura e/o di valutare diametri e morfologia del canale femorale (utili elementi nel caso frequente in cui la frattura venga trattata con chiodo endomidollare). La proiezione assiale (e non l'ascellare) è l'unica che permette di valutare l'inclinazione dei frammenti e la loro eventuale scomposizione sul piano sagittale, *senza spostare l'arto interessato* (e quindi non si corre il rischio di scomporre un'eventuale frattura composta). Considerata l'alta probabilità di successo della diagnosi clinica, si può associare la richiesta della radiografia del torace, al fine di preparare già il paziente alla chirurgia ed evitargli inutili, ulteriori e dolorosi spostamenti.

Talvolta sono necessari esami strumentali di secondo livello, come la TC e la RM. Questi vengono utilizzati per svelare fratture dubbie non ben visibili alle radiografie (specie la RM) o per meglio definire la tipologia della frattura in fase di preparazione all'intervento (soprattutto la TC).

## **Terapia**

La terapia di queste fratture è chirurgica nel 99% dei casi. Fanno eccezione alcuni tipi di fratture mediali, ingranate in valgo, in cui è possibile attuare una terapia conservativa, sempre che il paziente sia in grado di seguire le indicazioni del curante, cosa non sempre possibile in questa tipologia di pazienti.

Le fratture del collo del femore dell'anziano non sono fratture da trattare in urgenza. L'atteggiamento degli ortopedici riguardo al timing dell'intervento è in continua evoluzione. Da un lato è bene non procrastinare troppo la chirurgia, dall'altro portare in sala operatoria un anziano disidratato e in squilibrio omeostatico non sempre ottiene il risultato voluto, che è la rapida mobilitazione del paziente. Comunque è buona norma prevedere l'intervento entro 24-48 ore. È completamente diverso l'atteggiamento in caso di fratture mediali scomposte del collo del femore nel giovane, in cui la velocità della riduzione e della sintesi della frattura può ridurre il rischio di necrosi della testa del femore.

Le fratture del collo del femore vengono trattate con **osteosintesi** o con **protesizzazione**.

Le **fratture mediali** del collo del femore del giovane hanno quasi sempre un'indicazione all'osteosintesi nel tentativo di evitare una sostituzione protesica *d'emblée*. La speranza è che, grazie all'età, possa esserci una risposta biologica sufficiente a far guarire la frattura e a evitare la necrosi della testa.

Vengono utilizzate lunghe viti che attraversano la frattura e uniscono, in compressione, i due frammenti. Un'altra possibilità, soprattutto per le fratture basicervicali, è l'utilizzo di placche particolari da cui si diparte, obliquamente, una grande vite diretta alla testa del femore (vite-placca). In ogni caso, il buon risultato dell'intervento dipende anche dall'accuratezza della riduzione della frattura in tutti i piani (non solo nel piano frontale).

Le fratture mediali del collo del femore dell'anziano hanno indicazione principale nella protesizzazione, per il rischio di necrosi avascolare della testa e per l'alta probabilità di fallimento dell'osteosintesi, a causa dell'osteoporosi.

Le protesi utilizzate possono sostituire solo il femore (endoprotesi o protesi cefalica) o l'intera articolazione dell'anca (artroprotesi o protesi totale). Nei pazienti

più anziani, con minori richieste funzionali e con un acetabolo sano (senza degenerazione artrosica), si opta per una protesi cefalica. Questa comporta una chirurgia più veloce e meno traumatizzante. Nei pazienti relativamente più giovani e attivi (o nei pazienti anziani con artrosi dell'anca), si procede a una sostituzione totale dell'articolazione che comprende una protesi anche a livello acetabolare. Le protesi possono essere cementate o non cementate.

Le **fratture laterali** del collo del femore vengono più spesso trattate con l'osteosintesi (Fig. 104.18). Ci si avvale di viti-placca o chiodi endomidollari anch'essi con viti dirette nella testa del femore e viti di bloccaggio distali a livello diafisario. Vi sono poi alcuni chirurghi che preferiscono trattare anche le fratture laterali del collo del femore con una protesizzazione. Questo perché il paziente può, grazie alla protesi, caricare più precocemente l'arto operato, senza rischio di mobilizzazione dei mezzi di sintesi nell'osso porotico. È da pagare però il prezzo di un intervento più invasivo e più difficoltoso rispetto alla protesi standard.



**Fig. 104.18.** (a) Frattura della regione trocanterica del femore destro in paziente giovane; riduzione incruenta e osteosintesi mediante chiodo endomidollare, senza aprire il focolaio di frattura: (b) controllo radiografico postoperatorio e (c) a 4 mesi dall'intervento con completa guarigione della frattura.

Fra le complicanze si citano il tromboembolismo venoso, la mobilizzazione dei mezzi di sintesi, compresa la fuoriuscita della vite cefalica dalla testa femorale all'interno dell'articolazione dell'anca, la rottura dei mezzi di sintesi, la pseudoartrosi del collo femorale, la lussazione della protesi.

## Fratture della diafisi femorale

Le fratture della diafisi del femore sono solitamente l'esito di traumi ad alta energia e costituiscono un po' meno dell'1% delle fratture dell'adulto. La diafisi femorale infatti è composta da uno spesso osso corticale ed è ricoperta e protetta da un valido strato di tessuti molli. Si tratta di fratture che colpiscono più frequentemente i giovani. Bisogna ricordare che, a differenza delle fratture di altre ossa, una frattura femorale da sola può essere causa di un'emorragia di oltre

1000 mL di sangue.

### ***Classificazione***

Le fratture diafisarie in generale, come già anticipato, vengono classificate secondo l'AO in tre tipi: A, B e C. Le fratture di tipo A sono fratture a rima semplice (un'unica rima che divide l'osso fratturato in due segmenti). A seconda poi che la rima sia spiroide (ossia giri come una spira intorno all'asse dell'osso), obliqua o trasversa le fratture semplici (tipo A) vengono ulteriormente suddivise in A1 (spiroide), A2 (obliqua) e A3 (trasversa).

Le fratture di tipo B e C sono fratture con più frammenti. Nelle fratture di tipo B la frattura presenta almeno un frammento oltre ai due monconi ossei principali. La particolarità delle fratture di tipo B rispetto a quelle ancora più gravi di tipo C è che nelle fratture di tipo B, una volta ridotta la frattura (rimesso insieme l'osso), i due monconi ossei principali sono, almeno in parte, in diretto contatto tra loro. Nelle fratture diafisarie di tipo C, dopo la riduzione, i due monconi principali di frattura sono completamente separati tra loro da uno o più frammenti ossei interposti. Anche le fratture tipo B e C sono ulteriormente suddivise in gruppi (B1, B2, B3 e C1, C2, C3) a seconda della forma e del numero dei frammenti interposti. La gradazione da A a C e da 1 a 3 corrisponde al grado crescente di gravità e peggiore prognosi della frattura e rispecchia il meccanismo traumatico che l'ha provocata. Una frattura di tipo A1 è una frattura da trauma a bassa energia rotazionale (spiroide) con trattamento e prognosi certamente migliori rispetto a una frattura tipo C3, in cui un trauma ad alta energia ha disintegrato la diafisi in più frammenti sconvolgendo l'anatomia, la vascularizzazione e i tessuti molli circostanti.

### ***Esame clinico***

Le fratture della diafisi femorale sono sempre eclatanti da un punto di vista clinico: rotazione e deviazione dell'asse dell'arto inferiore sono la regola ed è presente una completa impotenza funzionale. Spesso sono presenti vistosi ematomi. Sono possibili esposizioni dell'osso al di fuori della cute che, nel caso della diafisi femorale, sono sempre indice di un trauma ad altissima energia. È sempre necessario valutare lo stato neurologico e vascolare periferico; inoltre bisogna considerare che, data l'entità del trauma, possono esserci fratture e traumi associati, in particolare cranici e toracici.

### ***Diagnosi strumentale***

La diagnosi radiografica deve avvalersi di una radiografia del femore *in toto* in due proiezioni, possibilmente ortogonali fra loro. L'esecuzione di una sola proiezione non permette una corretta

classificazione della frattura e, di conseguenza, può fare sbagliare il trattamento e pregiudicare la guarigione. È importante che la radiografia mostri in modo chiaro il collo femorale, che potrebbe presentare una linea di frattura indipendente o in continuazione della rima di frattura diafisaria.

Misconoscere una “fissurazione” del collo femorale può avere conseguenze importanti durante o dopo l'intervento chirurgico di osteosintesi della frattura diafisaria. Non sono quasi mai necessarie la TC e la RM.

### **Primo soccorso**

Bisogna riallineare l'arto traumatizzato dopo averlo esposto completamente rimuovendo gli indumenti. Occorre pulire e disinfettare le possibili lesioni cutanee superficiali. Risulta spesso utile una trazione transcheletrica che, nel caso della diafisi femorale, avviene più spesso a livello dell'apofisi tibiale anteriore o dei condili femorali. In caso di frattura esposta di secondo o terzo grado, è necessario un intervento in urgenza, come per tutte le fratture esposte, per effettuare il *debridement* chirurgico seguito dalla riduzione e dalla stabilizzazione della frattura (fissatore esterno o osteosintesi, a seconda dei casi).

### **Terapia**

La terapia delle fratture della diafisi femorale è chirurgica. Fanno eccezione alcune fratture dei primi anni di vita in cui la terapia conservativa con gesso può dare ottimi risultati.

L'elemento fondamentale che precede l'osteosintesi di una frattura diafisaria è la riduzione, che può avvenire attraverso un letto di trazione (trazionando l'arto, i due frammenti ossei tendono a riallinearsi), aprendo il focolaio di frattura e giustapponendo direttamente i frammenti oppure in modo indiretto utilizzando speciali strumenti, tra cui un fissatore esterno o il grande distrattore. Trattandosi di fratture extrarticolari non è richiesta una riduzione anatomica (riposizionamento di tutti i frammenti nella loro posizione anatomica originale), ma una riduzione funzionale. Si tratta quindi di ripristinare la lunghezza, la rotazione e l'asse del femore fratturato.

Il mezzo di sintesi principale per le fratture del “tubo” femorale è il chiodo endomidollare. I vantaggi dell'inchiodamento endomidollare risiedono nella sua miniinvasività sul focolaio di frattura (che viene attraversato senza una sua esposizione) e nella favorevole biomeccanica.

Esistono vari tipi di chiodo endomidollare. I chiodi endomidollari più utilizzati oggi si differenziano soprattutto in base alla forma (retti o curvi) che ne determina il punto d'ingresso nel femore, alla necessità o meno di un alesaggio (fresatura del canale midollare) prima del loro inserimento e al materiale di cui sono costituiti (titanio o acciaio). Oggi si utilizzano quasi unicamente chiodi cosiddetti “bloccati”. Si tratta di chiodi che hanno al loro interno dei fori trasversali attraverso cui vengono inserite dall'esterno delle viti (di bloccaggio), che servono per stabilizzare tutta la costruzione osso-impianto, al fine di evitare scomposizioni secondarie e

favorire la consolidazione della frattura. I chiodi endomidollari possono essere inseriti da prossimale verso distale (anterogradi) o da distale verso prossimale (retrogradi). Nella stragrande maggioranza dei casi, le fratture della diafisi femorale vengono trattate con chiodi anterogradi. I chiodi retrogradi vengono utilizzati quasi esclusivamente nelle fratture più distali della diafisi femorale in pazienti obesi in cui l'ingresso prossimale di un chiodo anterogrado può essere molto difficoltoso a causa della sovrabbondanza dei tessuti molli.

I fissatori esterni, mezzi che stabilizzano la frattura mediante *fiches* metalliche percutanee introdotte lontane dal focolaio di frattura che quindi non viene esposto, vengono utilizzati meno di frequente nella diafisi femorale. Hanno un'indicazione soprattutto nella stabilizzazione temporanea iniziale in caso di pazienti politraumatizzati con coinvolgimento cranico e/o polmonare in cui l'inchiodamento potrebbe aumentare il rischio di stress respiratorio. Altra indicazione alla fissazione esterna sono alcune fratture esposte con grave compromissione dei tessuti molli in cui un mezzo di sintesi interno potrebbe aumentare il rischio di infezione. Un'ulteriore indicazione al fissatore sono le fratture dei bambini con scheletro in accrescimento, in cui un inchiodamento potrebbe danneggiare il normale sviluppo osseo.

La placca può essere utilizzata anche nelle fratture della diafisi femorale, ma ha un'indicazione di solito limitata per due ordini di fattori: uno meccanico e l'altro biologico. Il fattore meccanico è legato al fatto che l'impianto deve essere applicato all'esterno della corticale ossea, in una posizione eccentrica e quindi meccanicamente meno favorevole rispetto al chiodo centromidollare: una configurazione di frattura senza sostegno osseo mediale o un ritardo nella consolidazione della frattura sottopongono l'impianto extramidollare, cioè la placca, a un maggiore stress e, quindi, a una più facile e precoce rottura da fatica. Il fattore biologico risiede nella tecnica chirurgica, quando si usa quella tradizionale, che prevede l'esposizione del focolaio di frattura (a differenza del chiodo endomidollare e del fissatore esterno) con conseguente ulteriore danno alla vascolarizzazione dei frammenti ossei e dei tessuti molli.

Negli ultimi anni, però, la tecnica di applicazione della placca si è evoluta, è diventata miniinvasiva (cosiddetta MIPO: Minimal Invasive Plate Osteosynthesis): mediante una piccola incisione lontana dalla frattura, la placca viene introdotta e fatta scivolare sotto la muscolatura e sopra il periostio, rasente all'osso, e quindi bloccata sull'altro frammento principale tramite una seconda piccola incisione a distanza dalla prima, senza che il focolaio di frattura venga esposto. Questa nuova tecnica ha fatto rinascere l'impiego della placca a livello della diafisi femorale, rispetto al passato.

Comunque, la terapia di scelta delle fratture della diafisi femorale rimane ancora oggi il chiodo endomidollare.

Fra le complicanze si ricordano i difetti di asse e di rotazione, l'infezione, soprattutto in caso di fratture esposte e le pseudoartrosi con o senza rottura dei mezzi di sintesi.

## Fratture dell'estremità distale del femore

---

Sono fratture poco frequenti (circa lo 0,4% delle fratture dell'adulto) e possono essere l'esito di traumi ad alta energia o l'esito di traumi a bassa energia in osso porotico.

Sono fratture difficili da trattare e possono scomporsi

secondariamente, soprattutto in caso di osteoporosi o di mancanza di sostanza ossea.

### ***Classificazione***

Le fratture del femore distale vengono suddivise secondo la classificazione AO, la più utilizzata, in fratture **extrarticolari (tipo A)**, fratture **articolari parziali (tipo B)** e **articolari totali (tipo C)**.

Nelle fratture extrarticolari tipo A la frattura non raggiunge la superficie articolare lasciando intero tutto il frammento contenente la superficie articolare, che può costituire una valida presa per gli eventuali mezzi di sintesi. Seguendo il criterio prognostico e terapeutico con gravità crescente di questa classificazione, il tipo A si suddivide in tre gruppi: A1, A2 e A3.

Nelle fratture articolari parziali tipo B la superficie articolare è coinvolta dalla frattura, ma una parte della superficie articolare stessa rimane unita alla diafisi (da qui la definizione di frattura articolare parziale). Il coinvolgimento della parte mediale, laterale o posteriore dei condili contraddistingue i gruppi B1, B2 e B3.

Nelle fratture articolari totali tipo C la superficie articolare è completamente coinvolta dalla frattura e non più in continuità con la diafisi. Il gruppo C1 comprende le fratture in cui esiste una linea di frattura unica a livello sia articolare sia metafisario; nel gruppo C2 la frattura articolare è semplice, mentre quella metafisaria è pluriframmentaria; nel gruppo C3, invece, esiste una pluriframmentarietà a livello sia metafisario sia articolare.

### ***Esame clinico***

La clinica delle fratture distali extrarticolari è molto simile a quella della diafisi femorale. Nelle fratture con coinvolgimento articolare è sempre presente un emartro (versamento di sangue all'interno della capsula articolare del ginocchio). L'arto si presenta spesso deviato e la funzione è compromessa. È da valutare bene lo stato neurovascolare dell'arto colpito perché sono possibili, anche se non frequenti, lesioni arteriose (molto raramente nervose) associate.

### ***Diagnosi***

L'esame iniziale è sempre quello radiografico, da eseguirsi in due proiezioni. Spesso, se non sempre, è utile concludere l'iter diagnostico con una TC al fine di verificare l'esatto coinvolgimento articolare della frattura, frequentemente non evidenziato in modo corretto dagli esami radiografici effettuati in Pronto Soccorso.

### ***Terapia***

La terapia è quasi sempre chirurgica. Nelle fratture che non coinvolgono l'articolazione (tipo A) valgono le regole delle fratture diafisarie: bisogna ristabilire l'asse, la rotazione e la lunghezza. Questo scopo viene ottenuto solitamente con placche poste sulla superficie laterale del femore distale. Le placche oggi più utilizzate per le fratture extrarticolari del femore distale sono placche anatomiche (preconformate per seguire le fisiologiche curve del femore distale) e con viti a stabilità angolare (viti la cui testa, filettata, si avvita alla placca creando un importante supporto al carico e maggiore presa in un osso porotico). Un'altra possibilità è rappresentata dall'utilizzo di chiodi endomidollari retrogradi con ingresso tra i condili femorali. Lo svantaggio di questi chiodi retrogradi è proprio il dover violare l'articolazione altrimenti indenne in questo particolare tipo di fratture (extrarticolari). Nelle fratture articolari parziali (tipo B) e nelle articolari totali (tipo C) si preferisce la placca laterale, rispettando comunque il principio che è più importante la riduzione anatomica dell'articolazione rispetto al mezzo di sintesi utilizzato. Ai fissatori esterni vengono riservate soprattutto le fratture esposte e talune fratture in osteoporosi.

## Fratture della rotula

---

Le fratture della rotula sono considerate come lesioni dell'apparato estensore del ginocchio, inoltre sono fratture articolari. La rotula è un osso di forma ovalare, ha il maggiore strato di cartilagine di tutte le ossa articolari del corpo umano e subisce enormi pressioni durante la flessione del ginocchio. Permette di migliorare la leva quadricipitale a tal punto che una sua mancanza inficia di molto la normale cinematica del ginocchio. La rotula è ricoperta da un sottile strato cutaneo passibile di facili lacerazioni che complicano il trattamento e la prognosi della frattura.

Nel classificare una frattura di rotula bisogna considerare fondamentalmente tre cose. La prima è se si tratta di una frattura esposta, la seconda è se la frattura crea uno scalino all'interno dell'articolazione e la terza, e forse la più importante, se il meccanismo estensore è interrotto. Sono possibili anche fratture pluriframmentarie, caratteristiche dei traumi ad alta energia, descritte spesso con un termine folcloristico a rappresentare la reale sensazione del clinico: "sacchetto di noci".

Tumefazione e contusioni in sede di trauma sono di norma visibili ed eclatanti ed è spesso presente crepitio alla palpazione o "avvallamento" per la diastasi dei frammenti ossei. Le esposizioni non sono rare. È da valutare subito l'integrità del meccanismo estensore, chiedendo al paziente di estendere attivamente il ginocchio.

La diagnosi viene eseguita con tre proiezioni radiografiche: AP, laterale del ginocchio e assiale di rotula in cui la rotula viene presa d'infilata. Questa proiezione viene chiamata dagli anglosassoni proiezione a sole nascente (*sunrise view*), perché la rotula sembra nascere dai condili femorali. È importante ricordare che esistono

anomalie para fisiologiche che possono mimare una frattura di rotula. Si tratta della rotula bi- o tripartita ossia di una mancata fusione dei nuclei di ossificazione, che mimano un distacco parcellare, senza alcuna valenza clinica.

La terapia chirurgica è indicata in caso di interruzione del meccanismo estensore e in caso di fratture articolari con scomposizione dei frammenti. La tecnica chirurgica consiste nell'inserire due fili metallici paralleli (fili di Kirschner) attraverso i monconi principali della frattura e dei cerchiaggi, sempre metallici, girati a forma di 8 intorno a due fili metallici. Questo sistema crea una situazione biomeccanica detta del "tirante" che contrasta la forza diastante del quadricipite, mette in compressione dinamica i frammenti e permette di muovere l'articolazione immediatamente dopo l'intervento. In casi estremi si esegue un'asportazione parziale (emipatellectomia) o totale (patellectomia) della rotula.

## **Fratture dell'estremità prossimale della gamba (piatto tibiale)**

---

Le fratture del piatto tibiale sono fratture relativamente comuni (l'1,2% delle fratture dell'adulto, secondo Court-Brown et al., 2006). Si tratta di fratture che interessano la parte metaepifisaria prossimale della tibia. La porzione articolare di tibia a contatto con il condilo femorale mediale viene definita come piatto tibiale mediale, quella laterale come piatto tibiale laterale.

Le fratture del piatto tibiale, analogamente alle altre fratture metaepifisarie (cfr. [Fratture dell'estremità distale del femore](#)), vengono suddivise secondo la classificazione AO in fratture **extrarticolari (tipo A)**, fratture **articolari parziali (tipo B)** e **articolari totali (tipo C)**.

Le fratture di tipo B del piatto tibiale vengono classificate in modo peculiare. Nelle fratture di tipo B1 la linea di frattura distacca il piatto tibiale dal resto della tibia. Nelle B2, invece, la tibia rimane integra esternamente, ma viene a crearsi una depressione sulla superficie articolare. Queste fratture vengono infatti definite come "depressione" (o affondamento) della superficie articolare e non sono sempre semplici da diagnosticare senza una TC. Nelle fratture B3 è presente sia un distacco dell'emipiatto sia una depressione della superficie articolare.

Un'altra classificazione molto utilizzata per le fratture del piatto tibiale è quella di Schatzker, che le suddivide in sei tipi in relazione al coinvolgimento dei piatti e all'estensione diafisaria.

Tumefazione e impotenza funzionale sono la regola nelle fratture più gravi. Nelle fratture minori, con solo una piccola depressione per esempio, la clinica può essere più subdola. Talvolta viene eseguita un'artrocentesi (aspirazione del liquido articolare) al fine di



decomprimere l'articolazione e verificare l'eventuale presenza di particelle lipidiche, inconfutabile segno di frattura ossea. I polsi periferici sono sempre da ricercare perché alcuni tipi di queste fratture possono essere gravati da lesioni dell'arteria poplitea. Quando nella frattura è coinvolta anche la testa del perone, bisogna valutare la funzionalità del nervo sciatico popliteo esterno (SPE), che comanda la dorsiflessione del piede.

La diagnosi viene eseguita con due proiezioni radiografiche: AP e laterale del ginocchio. Sono talvolta utili le proiezioni oblique al fine di meglio identificare i piatti coinvolti. È molto utile, se non essenziale, uno studio TC in fase preoperatoria o nei casi dubbi, mentre la RM viene riservata solo in alcuni casi di frattura-lussazione (Fig. 104.19).



**Fig. 104.19.** Frattura complessa del piatto tibiale sinistro in donna di 34 anni. (a) Radiografia standard in proiezione laterale; (b) immagini TC che mostrano l'importante affondamento della superficie articolare del piatto tibiale laterale; (c) radiografia del ginocchio e foto clinica dell'arto inferiore sinistro a 6 mesi, che mostrano la consolidazione della frattura, la buona congruenza articolare e l'ottimo recupero funzionale del ginocchio.

La terapia è spesso chirurgica: la tecnica chirurgica consiste nel ridurre in modo anatomico la frattura articolare e nello stabilizzarla con viti e placche. Oggi sono sempre più utilizzate placche a stabilità angolare. Il chiodo endomidollare ha rarissime indicazioni in queste fratture, mentre la fissazione esterna viene riservata alle fratture esposte o con gravi danni dei tessuti molli.

Fra le complicanze si citano la mancata o insufficiente riduzione della frattura, in particolare del frammento postero-mediale, la necrosi cutanea dell'incisione chirurgica e l'infezione.

## **Fratture della diafisi tibiale**

---

Le fratture della diafisi della tibia, associate o meno alla frattura del perone, sono frequenti (l'1,9% delle fratture dell'adulto, secondo Court-Brown et al., 2006). Si possono verificare sia fratture da trauma diretto sia fratture da trauma indiretto: la tibia sopporta pochissimo gli stress in torsione. La porzione mediale della tibia è poco protetta dai tessuti molli con conseguente facilità all'esposizione della frattura. Vengono classificate analogamente alle fratture della diafisi femorale. All'esame clinico si osserva che la rotazione e l'asse della gamba sono quasi sempre alterati, con impotenza funzionale assoluta (tranne nelle fratture isolate di tibia sottoperioste dei bambini). Una particolare attenzione va posta all'esame dei tessuti molli, che possono essere danneggiati anche in assenza di ferite cutanee. Bisogna ricordare che la gamba è la parte degli arti più frequentemente soggetta a sindrome compartimentale.

Due semplici radiografie in AP e laterale della gamba sono quasi sempre sufficienti alla diagnosi e alla classificazione di queste fratture.

La terapia è quasi sempre chirurgica e nell'attesa l'arto va posto in trazione transcheletrica calcaneare. Il chiodo endomidollare è l'impianto di scelta anche in fratture con esposizioni cutanee fino a un certo grado. L'osteosintesi contemporanea della frattura del perone va valutata caso per caso, poiché non sempre è necessaria.

Le placche possono avere un ruolo soprattutto nelle fratture diafisarie più vicine alle estremità prossimale o distale, zone nelle quali il chiodo endomidollare presenta maggiori problemi di riduzione e di tenuta (White et al., 2007). Le placche possono essere inserite con tecnica mininvasiva facendo scivolare l'impianto al di sotto della cute e fissandolo con le viti attraverso due piccole incisioni prossimalmente e distalmente al focolaio di frattura che non viene esposto. Il fissatore esterno viene utilizzato con relativa frequenza, vista l'alta percentuale di danni ai tessuti molli che accompagnano le fratture di gamba. Può essere convertito entro 2-3 settimane in fissazione interna (chiodo o placca) oppure, in alcuni casi, lasciato fino alla consolidazione ossea.

Le complicanze più frequenti sono i disturbi della cicatrizzazione delle ferite, l'infezione, il ritardo di consolidazione, la pseudoartrosi e i vizi di consolidazione.

## **Fratture dell'estremità distale della gamba (pilone tibiale)**

---

Le fratture del pilone tibiale sono fratture dell'estremità distale della tibia che coinvolgono o meno il perone e la superficie articolare della caviglia. Vengono distinte dalle fratture malleolari perché queste ultime risparmiano proprio il pilone tibiale propriamente detto e coinvolgono la tibia solo a livello dei malleoli (mediale e posteriore), per il particolare meccanismo d'azione traumatico che le determina. La distinzione è molto importante perché la terapia e, soprattutto, la

prognosi sono diversi. Le fratture del pilone tibiale (per fortuna molto più rare rispetto alle malleolari, circa lo 0,7% delle fratture dell'adulto) sono spesso fratture ad alta energia (esclusi gli anziani con osteoporosi), con importante componente assiale (cadute dall'alto), e presentano molto spesso una grave pluriframmentarietà. La cute può essere coinvolta e lesionata direttamente al momento del trauma o successivamente a causa della precaria circolazione di questo distretto corporeo.

La terapia definitiva di queste fratture è spesso rimandata proprio per il grande coinvolgimento dei tessuti molli. Non di rado si posiziona un fissatore esterno temporaneo a ponte della caviglia fino al miglioramento della situazione locale. Quindi si procede a una sintesi che nella maggioranza dei casi comprende una placca dedicata a basso profilo. L'alternativa, spesso valida, è una terapia definitiva con un fissatore esterno circolare. La prognosi di queste fratture può non essere buona, poiché è molto difficile ricostruire la superficie articolare e mettere insieme i vari frammenti metafisari. Le deviazioni assiali, i ritardi di consolidazioni e l'artrosi secondaria dell'articolazione tibio-tarsica sono postumi relativamente frequenti di queste fratture che possono richiedere successivamente un'artrodesi della caviglia. Anche l'infezione con necrosi cutanea è frequente, soprattutto nei casi in cui il reale danno dei tessuti molli non era visibile o era stato sottovalutato.

## Fratture malleolari

---

Le fratture malleolari sono fratture molto comuni (rappresentano il 9% delle fratture dell'adulto) e possono coinvolgere tutti i malleoli della caviglia: laterale (o peroneale, perché appartiene al perone), mediale (o tibiale, perché appartiene alla tibia) e posteriore (che appartiene sempre alla tibia e chiamato anche triangolo di Volkmann). Il meccanismo di queste fratture è di tipo indiretto, quasi sempre per un trauma distorsivo. Durante il trauma, il piede fa leva attraverso l'astragalo all'interno del mortaio creato da tibia e perone distalmente e, a seconda della direzione e dell'energia presente, si vengono a creare specifici modelli di frattura. L'energia traumatica può essere tale da disgiungere il perone dalla tibia fino a livello prossimale con rottura dei legamenti tibio-peroneali (anteriori e/o posteriori) e della membrana interossea.

Le lesioni vengono classificate in base al livello anatomico della frattura del perone rispetto alla sindesmosi tibio-peroneale distale (articolazione tra perone e tibia, dotata di minimo movimento fisiologico). Questa classificazione ha una grande importanza nel decidere la terapia e conoscere la prognosi di una frattura malleolare. Nelle fratture di tipo A, la frattura avviene al di sotto del livello della sindesmosi. Sono fratture distali, con prognosi favorevole, in cui la sindesmosi e il legamento tibio-peroneale anteriore non vengono

coinvolti.

Nelle fratture di tipo B, la frattura avviene a livello della sindesmosi. Il legamento tibio-peroneale anteriore spesso è coinvolto.

Nelle fratture di tipo C, la frattura avviene al di sopra della sindesmosi. Il legamento tibio-peroneale anteriore è sempre lesionato. Spesso si osserva una sublussazione o una completa lussazione laterale dell'astragalo. Nelle fratture di tipo C, la frattura del perone può avvenire anche molto prossimalmente. Questo crea spesso degli errori diagnostici perché il clinico nota la tumefazione e il dolore della caviglia, ma non la frattura del perone prossimale (posta fuori dal campo di indagine radiografica dell'articolazione tibio-tarsica). Il trauma quindi viene confuso con una semplice distorsione e non come una grave frattura di tipo C. Le conseguenze possono essere severe per la funzionalità della caviglia.

Le fratture di tipo A, B e C possono poi essere mono-, bi- o trimalleolari a seconda del coinvolgimento degli altri malleoli.

All'esame clinico si notano tumefazione, impotenza funzionale e, in caso di lussazione o sublussazione, deformità della caviglia. Le esposizioni cutanee non sono frequenti, mentre è molto comune, soprattutto nelle fratture più complesse e instabili, una sofferenza dei tessuti molli caratterizzata da flittene che condizionano il momento della terapia.

Due semplici radiografie in AP e laterale della caviglia sono generalmente sufficienti alla diagnosi e alla classificazione di queste fratture. In casi particolari, in cui i tragitti di frattura non sono chiari o vi è il dubbio di una distasi tibio-peroneale o per decidere un'eventuale via di accesso posteriore, non bisogna esitare a richiedere una TC.

Una frattura-lussazione della caviglia deve essere subito ridotta e stabilizzata in buona posizione tramite un apparecchio gessato (aperto anteriormente) o una trazione transcheletrica calcaneare. Lasciare una frattura-lussazione o comunque una frattura instabile a se stessa comporta sempre l'instaurarsi o l'aggravarsi delle lesioni dei tessuti molli associate.

La terapia di queste fratture è quasi sempre chirurgica. Fanno eccezione talune fratture composte e stabili di tipo A o B, che si mantengono composte nel gesso, che deve essere mantenuto per 6 settimane, soprattutto se in pazienti defedati o ad alto rischio chirurgico. In ogni caso la terapia conservativa allunga i tempi di guarigione ed è gravata da un'alta percentuale di osteoporosi post-traumatica (algodistrofia o malattia di Sudeck).

La chirurgia si basa su una riduzione anatomica (si tratta di fratture articolari) e una sintesi stabile che permetta il movimento precoce dell'articolazione. Vengono utilizzate placche e viti di piccole dimensioni (3,5 o 2,4 mm). Una particolarità della terapia delle fratture di tipo B (se il legamento tibio-peroneale è lesionato) o di tipo C è l'utilizzo, oltre ai mezzi di sintesi dedicati a stabilizzare i frammenti malleolari, di una vite trasversa o di un filo di Kirschner obliquo, tra perone e tibia, al fine di permettere la riparazione del legamento e della membrana interossea (Fig.

104.20). Questa vite, o il filo di stabilizzazione, viene di solito rimossa dopo 6-8 settimane dall'intervento.

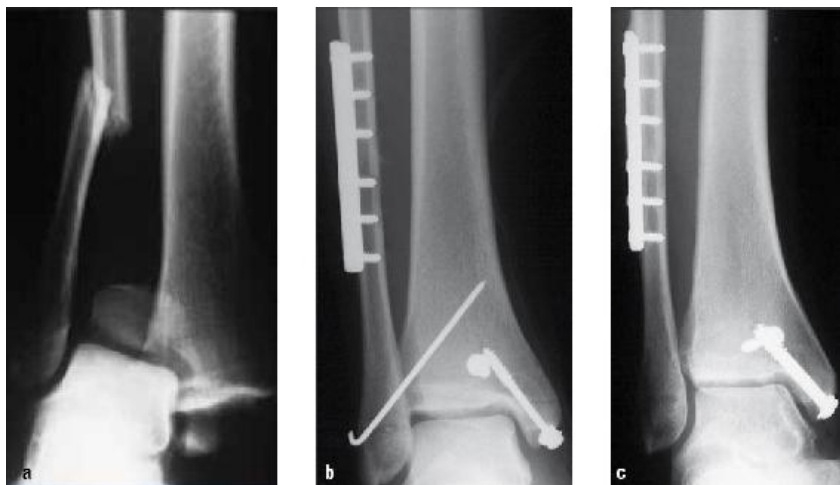


**Fig. 104.20.** Frattura-lussazione malleolare. (a) Radiografia della caviglia al momento del trauma, con evidente lussazione laterale dell'astragalo; (b) immagine radiografica postoperatoria, che mostra la riduzione della lussazione e la sua stabilizzazione con filo di Kirschner peroneo-tibiale, oltre alla sintesi del perone con placca, e dei malleoli mediale e posteriore con viti; (c) radiografia dopo circa 20 anni dall'intervento che mostra una completa guarigione delle fratture e perfetta anatomia della tibio-tarsica.

Una non perfetta riduzione dei malleoli o il permanere di una diastasi tibio-peroneale comporta delle gravi conseguenze nella funzionalità articolare tibio-tarsica con precoce rigidità, dolore e artrosi post-traumatica.

## Fratture dell'astragalo

Sono fratture rare (lo 0,3% delle fratture dell'adulto), ma gravi per le caratteristiche anatomiche dell'astragalo, che risulta coperto per circa il 60% da cartilagine articolare. La sua vascolarizzazione dipende essenzialmente dai vasi che originano dall'arteria del canale del tarso. Questa delicata rete vascolare può essere distrutta in caso di frattura o frattura-lussazione dell'astragalo, causando quella che è la più comune complicanza di queste fratture: la necrosi avascolare.

L'incidenza della necrosi è proporzionale alla gravità della frattura. In caso di una frattura composta il rischio oscilla tra lo 0 e il 15%, in caso di fratture scomposte tra il 15 e il 60% e, infine, nel caso di fratture-lussazioni, tra il 35 e il 100%. La diagnosi non è sempre agevole e spesso viene utilizzato uno studio TC.

La terapia delle fratture composte prevede l'immobilizzazione in apparecchio gessato.

Le fratture scomposte e le fratture-lussazioni richiedono una riduzione a cielo aperto e un'osteosintesi, generalmente con viti, seguita da un periodo di carico parziale sufficientemente lungo per consentire la consolidazione e la rivascularizzazione dell'astragalo.

Si deve ricordare che si possono verificare distacchi osteocondrali (frammenti di osso ricoperti da cartilagine) dell'astragalo in seguito a traumi distorsivi della caviglia o in associazione a fratture del pilone tibiale o dei malleoli. Questi distacchi, difficili da diagnosticare radiograficamente, possono pregiudicare il normale funzionamento della caviglia a lungo termine.

## **Fratture del calcagno**

---

Sono fratture frequenti (l'1,2% delle fratture dell'adulto). Il meccanismo traumatico più comune è la caduta dall'alto e, per questo, non di rado sono bilaterali. Sono lesioni tipiche dell'età adulta.

Il calcagno è un osso spugnoso rivestito da un sottile strato di corticale poco resistente a carichi assiali importanti. Esistono varie classificazioni delle fratture del calcagno: la più semplice divide queste fratture tra articolari ed extrarticolari. Vari sono gli elementi da valutare nella diagnosi e nella terapia di queste fratture: il coinvolgimento articolare, la perdita dell'arcata plantare, la deviazione dell'asse del calcagno, la qualità dell'osso e lo stato dei tessuti molli.

Clinicamente si ha dolore, impotenza funzionale e tumefazione talvolta molto importante. Il dolore inizialmente può non essere molto severo. Si devono valutare eventuali esposizioni o sofferenze cutanee tipiche di questa zona a vascolarizzazione cutanea precaria. In questi casi, si dilaziona la terapia a quando i tessuti molli si siano stabilizzati.

La diagnosi radiografica, non sempre agevole, deve comprendere la proiezione laterale del piede e la proiezione assiale del calcagno; in particolare, la proiezione laterale consente di valutare l'infossamento del talamo mentre la proiezione assiale consente di valutare la dislocazione e la perdita dell'asse del calcagno. È fondamentale uno studio TC per comprendere esattamente la frattura e decidere il piano operatorio; a questo scopo sono molto utili le ricostruzioni 2D.

Nelle fratture composte o in caso di soggetti particolarmente defedati si attua una terapia conservativa, con gesso o bendaggio adesivo e carico parziale, da tenere per circa 2 mesi. In caso di scomposizione-affossamento della componente articolare posteriore o perdita dell'asse o dell'arcata plantare, l'indicazione è

chirurgica. La tecnica oggi più utilizzata si avvale di placche dedicate a bassissimo profilo da inserire dopo aver ricostituito l'anatomia articolare e funzionale. Spesso sono necessari innesti ossei o sostituti dell'osso per colmare il gap osseo, per lo più spongioso, creato dal trauma. Il recupero postoperatorio e il risultato finale dipendono da vari fattori e non sempre si ha una *restitutio ad integrum*. La complicanza più frequente, oltre ai disturbi di guarigione della ferita chirurgica, è l'artrosi sottoastragalica.

## Fratture del mesopiede

---

Sono fratture poco frequenti che interessano l'arco romano osseo e, quindi, importanti ai fini della corretta funzionalità del piede. Le ossa più frequentemente coinvolte sono quelle che partecipano a formare l'articolazione tarso-metatarsale (o di Lisfranc), anche se lo scafoide non è esente da fratture.

Si tratta di fratture e/o lussazioni provocate da traumi ad alta energia in cui la base dei metatarsi (o i cuneiformi e il cuboide) si frattura e/o si disloca. Possono coinvolgere tutte le articolazioni tarso-metatarsali. Spesso i tessuti molli sono molto compromessi dal trauma ed è possibile lo svilupparsi di una sindrome compartimentale del piede. Non di rado, accompagnando gravi politraumi, vengono inizialmente misconosciute. La diagnosi viene effettuata mediante le proiezioni standard del piede (AP, laterale e obliqua).

La terapia è chirurgica e consiste nella riduzione e nella sintesi delle fratture o nella fissazione temporanea, dopo riduzione, delle articolazioni lussate. In caso di tessuti molli molto compromessi vengono utilizzati fili metallici transcutanei. Altrimenti, vengono impiegate viti di piccole dimensioni. La prognosi è spesso condizionata dallo sviluppo di un'artrosi post-traumatica del mesopiede, molto invalidante. In alcuni casi si passa alla fusione diretta (artrodesi) delle articolazioni coinvolte.

## Fratture dei metatarsi

---

Sono le fratture più frequenti del piede (il 6,8% delle fratture dell'adulto) e più spesso sono dovute a traumi diretti. Esiste poi una frattura peculiare da trauma indiretto che colpisce elettivamente la base del quinto osso metatarsale che viene distaccata dalla trazione del tendine del peroneo breve.

Possono interessare la base, la diafisi, il collo e la testa. Clinicamente si osservano dolore, edema, ecchimosi dorsale, plantare e interdigitale. La diagnosi viene eseguita grazie alle proiezioni standard del piede.

Fratture singole composte e stabili vengono trattate semplicemente con carico

parziale e con calzature a suola rigida e non necessitano di particolari contenzioni. Le fratture più complesse, scomposte e instabili vengono trattate chirurgicamente con fili metallici o placche e viti di dimensioni adeguate.

## **Fratture delle falangi del piede**

---

Sono tra le fratture più frequenti del piede, causate di solito da traumi diretti. La diagnosi è agevole.

La terapia è nella stragrande maggioranza dei casi conservativa. Se è presente una deviazione o una lussazione associata si procede a riduzione e riallineamento della falange e alla sua stabilizzazione tramite “cerottatura” comprendendo il dito contiguo.

## **Fratture vertebrali**

Le fratture vertebrali sono un’entità molto disomogenea con potenziali gravissime sequele. Possono colpire il rachide cervicale, toracico e lombare. Esistono poi le fratture del sacro (spesso presenti in conseguenza dei traumi che causano le lesioni dell’anello pelvico) e del coccige, queste ultime a prognosi normalmente benigna.

Da un punto di vista anatomico possono essere classificate come fratture del corpo, dei peduncoli, delle apofisi articolari, delle lamine o dei processi trasversi o spinosi. Da un punto di vista biomeccanico vengono divise in fratture stabili e fratture instabili. Da un punto di vista neurologico vengono divise in fratture mieliche (con coinvolgimento neurologico) e fratture amieliche.

Una menzione particolare deve essere fatta per le fratture del rachide cervicale alto, tra cui le fratture dell’atlante (prima vertebra cervicale) e le fratture dell’odontoide (dente della vertebra C2, detta epistrofeo). Le fratture dell’odontoide sono potenzialmente mortali per l’estrema vicinanza del tronco encefalico e per la loro caratteristica instabilità. Queste fratture colpiscono tipicamente, ma non solo, gli anziani, determinando gravissimi quadri neurologici.

### ***Classificazione AO delle fratture vertebrali***

L’AO da sempre si è occupata anche di fratture vertebrali; essa ha diviso le fratture vertebrali in base al meccanismo di azione che le ha provocate. Le fratture di tipo A sono fratture da trauma compressivo o in flessione, colpiscono solo il corpo vertebrale e comprendono anche le classiche fratture da osteoporosi. Le fratture di tipo B sono le fratture in distrazione, nelle quali sono sempre coinvolti anche gli



elementi posteriori costituendo un'entità più instabile e, quindi, più grave. Le fratture di tipo C sono le fratture da trauma rotazionale e/o di taglio e sono gravemente instabili.

### **Esame obiettivo**

In caso di trauma vertebrale, prima di iniziare un esame obiettivo, è fondamentale raccogliere più informazioni possibili sul meccanismo traumatico che l'ha provocato: conoscere il meccanismo permette di capire il grado di serietà della situazione clinica.

Dolore localizzato e impotenza funzionale del segmento di rachide coinvolto sono i sintomi più eclatanti di una frattura vertebrale. Talvolta, può essere visibile da subito una deformità. Il dolore può non essere eccessivo, soprattutto nelle fratture stabili. Diverso è il quadro nelle fratture-lussazioni (spessissimo accompagnate da deficit neurologici) o nelle fratture mieliche in cui l'elemento più importante è il danno neurologico. L'esame obiettivo in caso di sospetta frattura vertebrale deve essere molto accurato e comprendere l'esame neurologico. Inoltre, è importante ripetere l'esame neurologico a intervalli di tempo prestabiliti, perché esso può variare nel tempo, configurandosi in alcuni casi un'urgenza nella terapia della frattura. *In primis* bisogna valutare se si è davanti a un danno neurologico completo o parziale. È sempre utile classificare lo stato neurologico seguendo una scala universalmente riconosciuta come quella di Frankel.

- A: nessuna funzione sensitiva-motoria.
- B: funzione sensitiva presente, motoria assente.
- C: funzione sensitiva presente, funzione motoria presente ma non finalizzata.
- D: funzione sensitiva presente, funzione motoria presente e finalizzata ma deficitaria.
- E: funzione normale sensitiva-motoria.

In caso di danno neurologico midollare importante vengono eseguiti test neurologici specifici come il riflesso bulbo-cavernoso (segno di uno shock spinale), il risparmio sacrale (segno di una certa continuità midollare) e la ricerca di sindromi neurologiche da lesione incompleta tipo quella di Brown-Séquard (lesione unilaterale trasversa del midollo). Davanti a un danno midollare completo *ab initio* le possibilità di recupero sono molto basse, ma non assenti.

Nel politraumatizzato e nel paziente incosciente la diagnosi clinica è molto difficile. Da qui la necessità di trattare ogni paziente traumatizzato in precario stato di coscienza come se fosse affetto da un trauma alla colonna vertebrale (collare cervicale, tavola spinale di trasporto, precauzioni nelle mobilizzazioni ecc.).

## Diagnosi

La tempestività della diagnosi è un elemento fondamentale e può determinare la prognosi di queste lesioni. Una diagnosi tardiva di frattura del rachide cervicale avviene dal 22 al 33% dei casi, nel rachide dorso-lombare nel 5%. Le radiografie del rachide, soprattutto in proiezione laterale, permettono di solito una diagnosi iniziale. Bisogna però essere certi che tutto il tratto di rachide dove si sospetta la frattura venga correttamente visualizzato. In caso di trauma cervicale è bene associare una radiografia del dente dell'epistrofeo o odontoide (proiezione transorale). Bisogna ricordare che il tratto cervico-dorsale è molto difficile da visualizzare radiograficamente, mentre il tratto dorso-lombare può essere bene visualizzato se si richiede specificatamente la radiografia del passaggio dorso-lombare. Infatti, la radiografia della colonna dorsale non riesce generalmente a mostrare in modo chiaro le ultime vertebre dorsali, così come la radiografia della colonna lombare potrebbe non mostrare bene la prima vertebra lombare. Se si pensa che il maggior numero di fratture vertebrali è a carico delle ultime vertebre dorsali e delle prime lombari, è evidente l'importanza di richiedere espressamente una radiografia del passaggio dorso-lombare (Fig. 104.21).

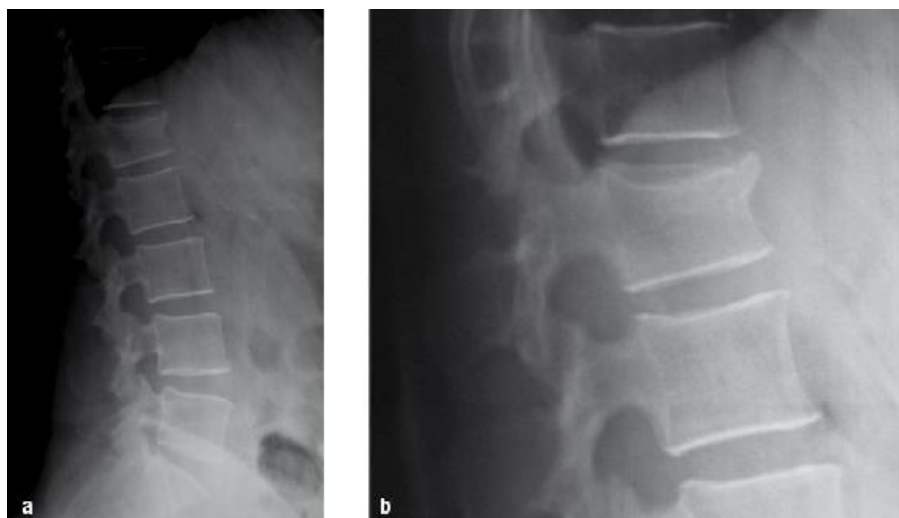


**Fig. 104.21.** Caso di una frattura della prima vertebra lombare. (a) Radiografia della colonna lombo-sacrale, dove le ultime vertebre dorsali e la prima lombare sono mal visualizzabili; (b) radiografia del passaggio dorso-lombare, ove si può ben valutare la frattura di L1, con cedimento della limitante superiore e cuneizzazione del corpo vertebrale.

Una TC dovrebbe essere richiesta in urgenza in caso di dubbio diagnostico o per meglio classificare il trauma. Una RM è molto

importante nelle lesioni midollari e può essere utile in determinate situazioni in cui la lesione degli elementi posteriori sia in discussione nonostante radiografie e TC.

## **Terapia**

Una frattura vertebrale in sé, nonostante quello che si crede, raramente è un'urgenza. Fanno eccezione le fratture mieliche, quelle a evoluzione neurologica negativa e le fratture francamente instabili. Nelle fratture mieliche esistono dei protocolli farmacologici da eseguire entro le 8 ore con metilprednisolone a 30 mg/kg in 15 minuti e poi una dose di mantenimento. Recenti studi però sconsigliano l'utilizzo di steroidi perché aumenterebbero le complicanze a fronte di risultati inconsistenti sull'evoluzione neurologica. Studi clinici sono in svolgimento per l'utilizzo del riluzolo (farmaco utilizzato nella SLA) nei traumi midollari acuti.

Il trattamento incruento è indicato nelle fratture vertebrali stabili, amieliche e senza importante deformità, che rappresentano una buona parte delle fratture vertebrali. Si tratta dell'impiego di collari o busti gessati, oggi molto meno utilizzati, o di collari o corsetti dedicati, molto più confortevoli per il paziente.

L'indicazione alla chirurgia è riservata alle fratture stabili, ma con importante deformità (oltre il 50% del corpo vertebrale), nelle fratture instabili e, chiaramente, nelle fratture con coinvolgimento neurologico dopo che il paziente sia stato emodinamicamente stabilizzato.

La riduzione e la sintesi vertebrale può essere attuata attraverso un accesso anteriore (soprattutto a livello cervicale) e/o posteriore. I mezzi di sintesi posteriori sfruttano, per l'inserimento di viti da presa, i processi articolari a livello cervicale e i peduncoli a livello toraco-lombare. Queste viti sono collegate a placche (cervicale) o a sistemi a barra. Gravi fratture con distruzione del corpo vertebrale richiedono la sostituzione *en bloc* del corpo fratturato con specifiche gabbie in titanio. Alcune fratture cervicali vengono trattate con un sistema di trazione detto "Halo Jacket", che è costituito da un sistema di appoggio sulle spalle del paziente da cui si dipartono delle aste unite a una corona metallica, o in carbonio, con viti che vanno a prendere sulla teca cranica. Si tratta di una sorta di fissatore esterno per fratture cervicali.

## **Fratture da osteoporosi**

Sono le fratture più frequenti e colpiscono maggiormente le donne in età postmenopausale. Rappresentano, come le fratture del collo del femore, dell'omero prossimale e del radio distale, una sorta di pandemia dell'epoca moderna. Le fratture da osteoporosi sono in aumento e sono associate a grave morbidità e scadimento delle condizioni generali di salute del paziente a breve e medio termine.

La migliore terapia di queste fratture è la loro prevenzione. Come terapia, il trattamento incruento, che si avvale di busti e corsetti dedicati, è il più frequentemente utilizzato. Il trattamento cruento, quando vi è l'indicazione, prevede due tipi di chirurgia mininvasiva: la vertebroplastica e la cifoplastica. Nella vertebroplastica si introducono pochi millilitri di polimetilmetacrilato (cemento ortopedico) nella vertebra fratturata sotto controllo radiologico. Nella cifoplastica, l'introduzione del cemento è preceduta dall'introduzione di un palloncino che viene

espanso all'interno della vertebra fratturata con tre scopi: ridurre il più possibile la frattura e ripristinare quindi l'altezza della vertebra fratturata, aumentare lo spazio per poter introdurre più cemento e, infine, facilitare l'introduzione del cemento che, al contrario della vertebroplastica, necessiterà di meno pressione per il suo inserimento. L'utilità o meno, a lungo termine, della vertebroplastica e della cifoplastica è oggetto di dibattito e di studi più o meno attendibili. Certo è che il paziente sottoposto a queste procedure ha un miglioramento subitaneo del dolore in più del 90% dei casi.

### **Lecture suggerite**

- Court-Brown CM, Caesar B. Epidemiology of adult fractures: a review. *Injury* 2006 Aug;37(8):691-7.
- Gautier E, Pesantez RF. Surgical reduction. In: Rüedi TP, Buckley RE, Moran CG (Eds.). *AO Principles of fracture management*. 2<sup>nd</sup> ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2007; pp. 164-87.
- Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN. Problems in the management of type III (severe) open fractures: A new classification of type III open fractures. *J Trauma* 1984;24:742-6.
- Müller ME, Nazarian S, Koch P et al. *The comprehensive classification of fractures of long bones*. 1<sup>st</sup> ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 1990.
- Tile M, Helfet DL, Kellam JF. *Fractures of the pelvis and acetabulum*. 3<sup>rd</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2003.
- White RR, Babikian GM, Pace A. Tibia, shaft. In: Rüedi TP, Buckley RE, Moran CG (Eds.). *AO Principles of fracture management*. 2<sup>nd</sup> ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2007; pp. 834-53.

## SEZIONE VIII

# Otorinolaringoiatria

a cura di Paolo Castelnuevo

Capitolo 105 Orecchio

Capitolo 106 Naso e seni paranasali

Capitolo 107 Cavo orale

Capitolo 108 Ghiandole salivari

Capitolo 109 Laringe e collo

Capitolo 110 Faringe

Capitolo 111 Audiovestibologia chirurgica

# Orecchio

P. Castelnuovo, G. Romano, I. Ermoli, F. Ferreli

### Anatomia

L'orecchio, sede degli organi deputati a svolgere funzioni relative al senso dell'udito e dell'equilibrio, si sviluppa in parte all'esterno e in parte in cavità scavate nella piramide dell'osso temporale. Esso è costituito da tre parti, l'orecchio esterno, medio e interno ([Fig. 105.1](#)).

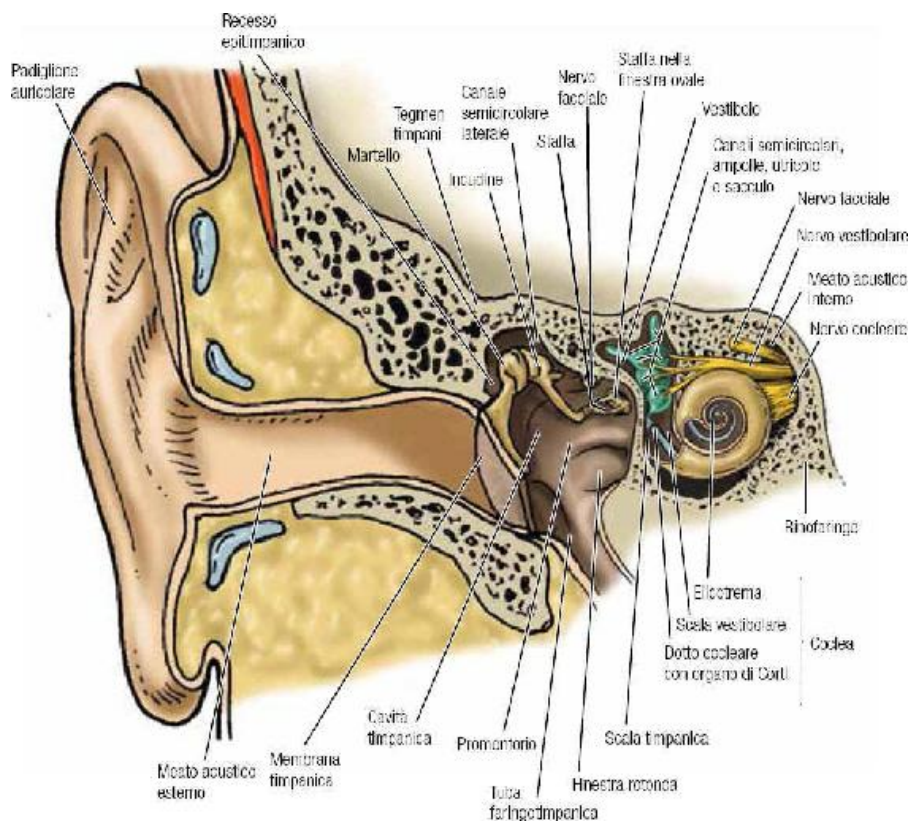


**Fig. 105.1.** Struttura generale dell'orecchio.

## Orecchio esterno

L'orecchio esterno, deputato alla raccolta e alla conduzione del suono, è costituito dal padiglione auricolare e dal condotto uditivo esterno (CUE).

Il **padiglione auricolare** circonda il CUE assumendo una forma ovale, a conchiglia. Esso è costituito da una piega di cute e da uno scheletro cartilagineo (assente solo a livello del lobulo) irregolare, ricco di prominenze e depressioni, che gli conferiscono una forma caratteristica (Fig. 105.2). L'angolo che il padiglione forma con la superficie mastoidea è di circa 30°; quando questo angolo è inferiore si parla di orecchio aderente, quando supera i 60° si parla di orecchio ad ansa.



**Fig. 105.2.** Padiglione auricolare sinistro, faccia laterale. Elice (1); antielice (2); lobulo (3); conca, parte inferiore (4); conca, parte superiore (5); trago (6); antitrago (7); fossa triangolare (8); fossa scafoidea (9).

Il **condotto uditivo esterno**, diretto dal fondo della conca del padiglione auricolare alla membrana timpanica (MT), presenta una struttura fibrocartilaginea nel terzo laterale, e ossea nei due terzi mediali. Ha sezione ellittica, andamento tortuoso, e progredendo in direzione latero-mediale va gradualmente restringendosi nella parte cartilaginea, per poi allargarsi progressivamente nella parte ossea. Nell'adulto raggiunge un diametro maggiore di circa 10 mm e una lunghezza di circa 25 mm. L'articolazione temporo-mandibolare crea una curvatura di vario grado a livello della sua parete anteriore, che nasconde in misura variabile la metà anteriore della membrana timpanica. La cute che lo riveste contiene, nella porzione cartilaginea, ghiandole sebacee e ceruminose, il cui secreto, insieme all'epitelio desquamato, forma una sostanza densa, giallo-bruna, il cerume. Il CUE è innervato dal ramo auricolotemporale del nervo mandibolare anteriormente, e dal ramo auricolare del vago posteriormente. Piccoli rami sensitivi del facciale innervano la porzione postero-superiore del condotto osseo.



L'orecchio medio è costituito da una cavità principale, o cassa del timpano, da cavità accessorie, quali l'antro e le cellule mastoidee, e dalla tuba di Eustachio.

La **cassa del timpano** ha una cavità di forma grossolanamente cubica, con un lato di circa 15 mm e uno spessore di 1-2 mm nelle parti centrali e di 4-6 mm nelle zone periferiche. La parete laterale è rappresentata principalmente dalla membrana timpanica. La porzione della cassa del timpano corrispondente alla MT prende il nome di mesotimpano, mentre quelle che si estendono superiormente e inferiormente al livello della MT prendono il nome di recesso epitimpanico (o attico) e ipotimpanico rispettivamente. La parete laterale del recesso ipotimpanico è rappresentata dall'osso timpanico che forma la parete inferiore del CUE. La parete laterale del recesso epitimpanico, definita *scutum*, o muro della loggetta, è rappresentata dalla porzione squamosa dell'osso temporale, che si rivolge in basso e medialmente dopo aver partecipato alla formazione della parete superiore del CUE. La MT, inclinata verso l'avanti e il basso, divide il CUE dalla cassa del timpano (Fig. 105.3). È una struttura di aspetto liscio, semitrasparente, teso-elastica, di forma ellittica, con un diametro verticale di circa 10 mm e uno trasverso di 8 mm, e uno spessore di 0,1 mm. Osservata dalla faccia esterna si presenta come un imbuto svasato, il cui punto più rientrante è rappresentato dall'estremità caudale del manico del martello, inserito sotto il centro della membrana, denominato ombelico, o *umbus*. Dall'*umbus* si diparte verso l'alto la stria malleolare, determinata dalla presenza del manico del martello, indovato nello spessore della MT. A livello dell'estremità superiore della stria è visibile la prominenza malleolare, rilievo determinato dall'apice del processo laterale del martello. Una linea passante lungo l'asse del manico del martello e una a questa perpendicolare passante per l'*umbus* dividono idealmente la MT in quattro quadranti, attraverso i quali, se la membrana è sufficientemente trasparente, è possibile vedere il contenuto della cassa del timpano e le strutture della sua parte mediale. Nel quadrante antero-inferiore si forma, grazie alla particolare inclinazione della MT, un riflesso luminoso, che disegna un'area triangolare definita *triangolo luminoso*, la cui assenza ha importanza diagnostica al fine della valutazione di una corretta angolazione e trasparenza della MT. La MT è costituita da uno strato esterno, cutaneo, continuazione della cute del CUE; uno intermedio, fibroso, formato da fibre collagene radiali e circolari; uno interno, mucoso, continuazione della mucosa della cassa. Il margine periferico della membrana è ispessito per la presenza di un cercine fibrocartilagineo, l'anello timpanico, o *anulus*, incastrato

in un solco osseo della parte timpanica dell'osso temporale, l'*anulus osseo*. L'anello timpanico si interrompe per un piccolo tratto in alto. Dove l'anello è interrotto la MT non possiede lo strato fibroso e prende il nome di parte flaccida, mentre la restante parte è la parte tensa. La delimitazione tra le due parti è segnata dalla prominenzia malleolare, al di sopra della quale si estende la parte flaccida. Il pavimento della cassa del timpano è in realtà un solco che forma il recesso ipotimpanico, scavato da cellette. Nella parte posteriore il pavimento è rappresentato dalla parete superiore del bulbo della vena giugulare, prominente in misura variabile. Il tetto della cassa del timpano, o *tegmen timpani*, è costituito da un sottile strato osseo, che separa la cassa timpanica dagli spazi endocranici. La parete anteriore della cassa, o carotica, presenta, al limite con la parete inferiore, visibile l'inflessione del canale carotico. Superiormente è visibile il semicanale del muscolo tensore del timpano o muscolo del martello, separato inferiormente da un setto osseo dall'orifizio della tuba di Eustachio. La parete mediale della cassa, o labirintica, è caratterizzata da una serie di strutture che sono in relazione con il labirinto dell'orecchio interno (Figg. 105.4 e 105.5); essa presenta al centro il promontorio, rilievo determinato dal giro basale della coclea. Dietro al promontorio, in alto, vi è la fossetta della finestra ovale, o finestra del vestibolo, chiusa al fondo dalla platina della staffa; in basso la fossetta della finestra rotonda, o finestra della chiocciola, chiusa al fondo dalla membrana secondaria del timpano (membrana dello Scarpa). Sul bordo superiore della fossetta della finestra ovale, al limite con la parete mediale dell'epitimpano, è visibile la prominenzia della porzione timpanica del nervo facciale (NF), e al di sopra di essa la prominenzia del canale semicircolare laterale. Sopra al promontorio si trova il canale del muscolo del martello che, dalla parete cartilaginea della tuba di Eustachio, si dirige verso la finestra ovale, terminando poco al davanti di questa con un'eminenzia, il processo cocleariforme, dalla quale emerge il tendine del muscolo che si porta al collo del martello. La parete posteriore della cassa, o mastoidea, è formata da una porzione timpanica e una epitimpanica (Figg. 105.6 e 105.7). La porzione timpanica si presenta inferiormente scavata da cellette; superiormente è visibile l'eminenzia piramidale, rilievo osseo contenente il muscolo stapedio, il cui tendine emerge dall'eminenzia per dirigersi verso il capitello della staffa; lateralmente all'eminenzia piramidale è visibile l'apertura timpanica del canalino della corda del timpano (*corda timpani*), attraverso la quale la corda del timpano entra nella cassa del timpano; tra l'eminenzia piramidale e l'area di emergenza della corda del timpano si distingue una fossetta, il seno facciale. Medialmente all'eminenzia piramidale, tra questa e la parete mediale della cassa, è localizzato il seno timpanico, recesso di profondità variabile (la

visualizzazione diretta del suo fondo è impossibile nella maggior parte dei casi, l'eradicazione di patologie da esso richiede spesso un'esperienza considerevole). Nello spessore della parete posteriore della cassa del timpano, in un'area compresa tra il seno facciale lateralmente e il seno timpanico medialmente, decorre la porzione verticale mastoidea del nervo facciale. Nella porzione epitimpanica è visibile inferiormente la fossetta per il processo breve dell'incudine e, al di sopra di questa, l'apertura dell'adito all'antro, orifizio che mette in comunicazione l'epitimpano con l'antro mastoideo.

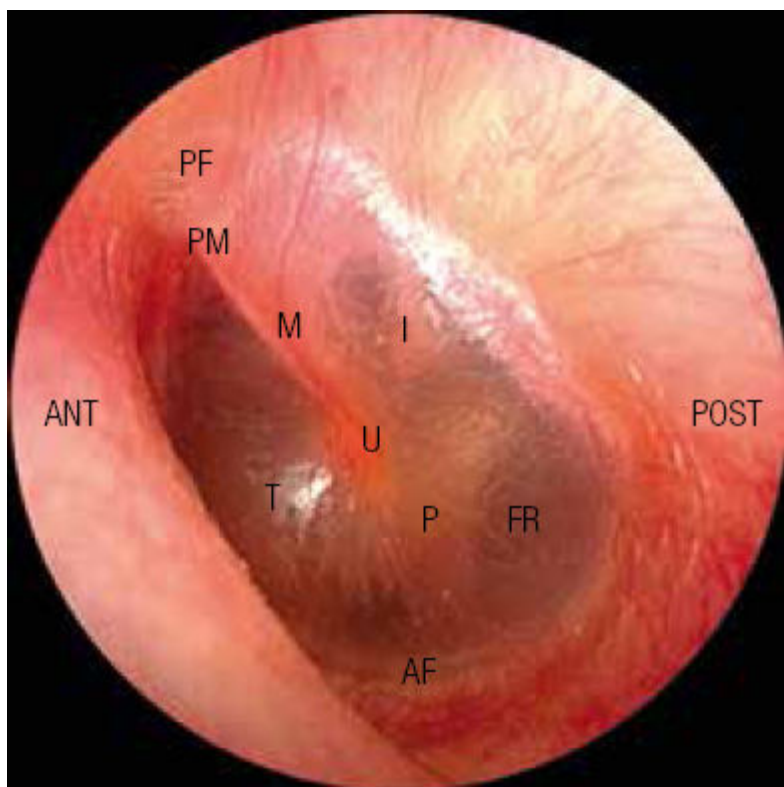


**Fig. 105.3.** Membrana timpanica normale dell'orecchio sinistro. *Anulus fibroso* (AF); finestra rotonda (FR); promontorio (P); incudine (I); manico del martello (M); triangolo luminoso (T); *pars flaccida* (PF); prominenza malleolare (PM); *umbus* (U).

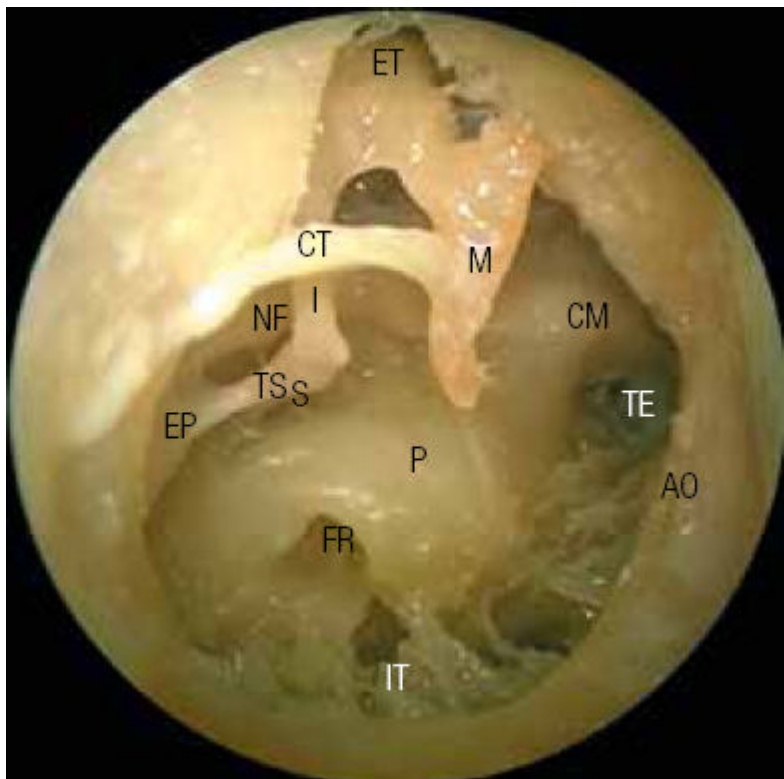


**Fig. 105.4.** Visione endoscopica d'insieme della cassa timpanica con catena ossiculare in sede, orecchio destro, con ottica 0°, Ø 4 mm. Epitimpano (ET); *corda timpani* (CT); martello (M); nervo facciale (NF); incudine (I); staffa (S); eminenza piramidale (EP); tendine della staffa (TS); finestra rotonda (FR); ipotimpano (IT); *anulus osseo* (AO); tuba di Eustachio (TE); canale del muscolo del martello (CM); promontorio (P).

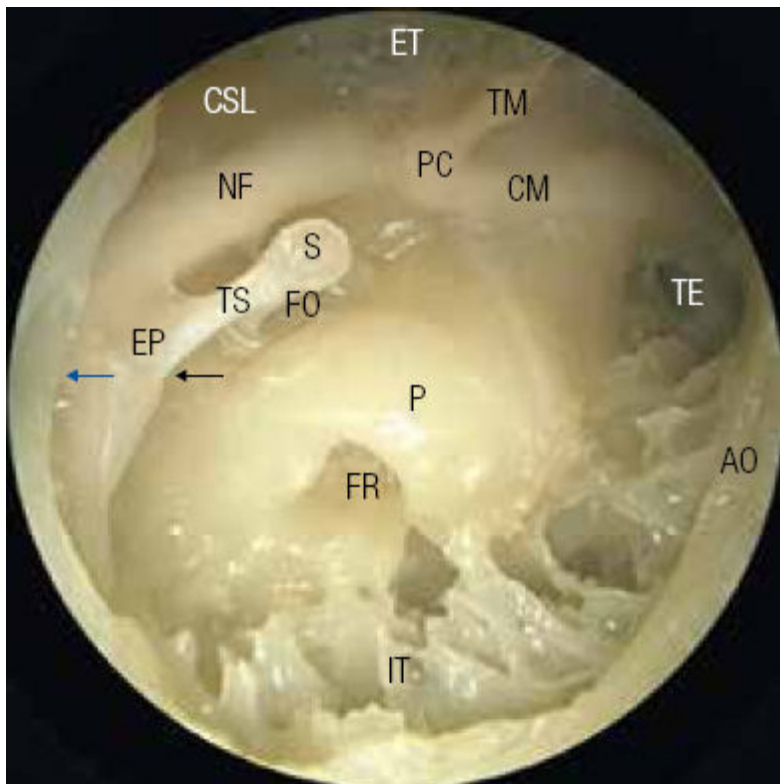


**Fig. 105.5.** Visione endoscopica d'insieme della cassa timpanica senza catena ossiculare, orecchio destro, con ottica 0°, Ø 4 mm. Epitimpano (ET); canale semicircolare laterale (CSL); tendine del martello (TM); processo cocleariforme (PC); canale del muscolo del martello (CM); nervo facciale (NF); staffa (S); eminenza piramidale (EP); tendine della staffa (TS); finestra rotonda (FR); ipotimpano (IT); finestra ovale (FO); promontorio (P); *anulus* osseo (AO); tuba di Eustachio (TE); seno timpanico (freccia nera); seno facciale (freccia blu).

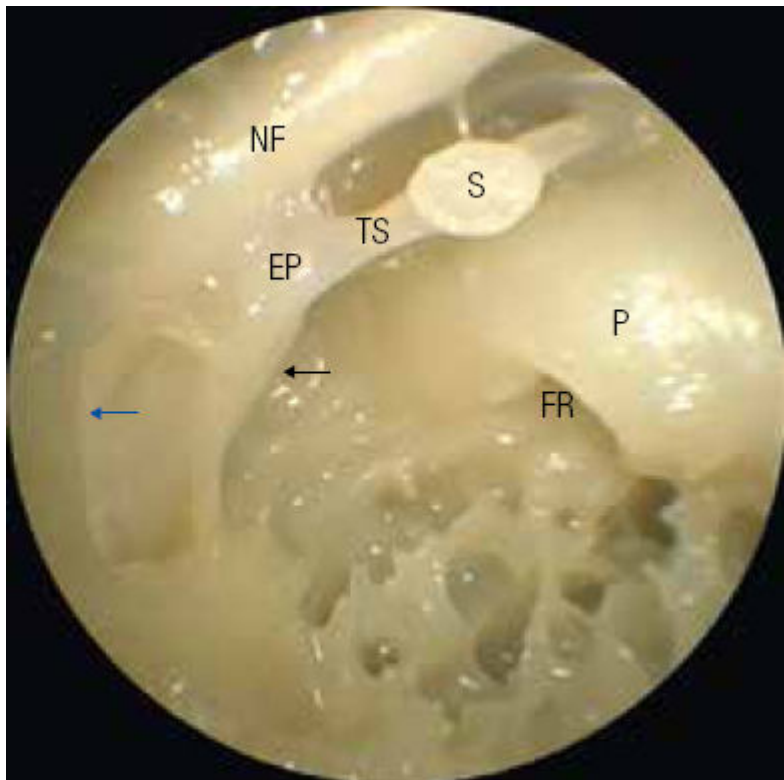


**Fig. 105.6.** Visione endoscopica della parete posteriore della cassa timpanica, orecchio destro, con ottica 45°, Ø 3 mm. Nervo facciale (NF); eminenza piramidale (EP); tendine della staffa (TS); staffa (S); promontorio (P); finestra rotonda (FR); seno timpanico (freccia nera); seno facciale (freccia blu).

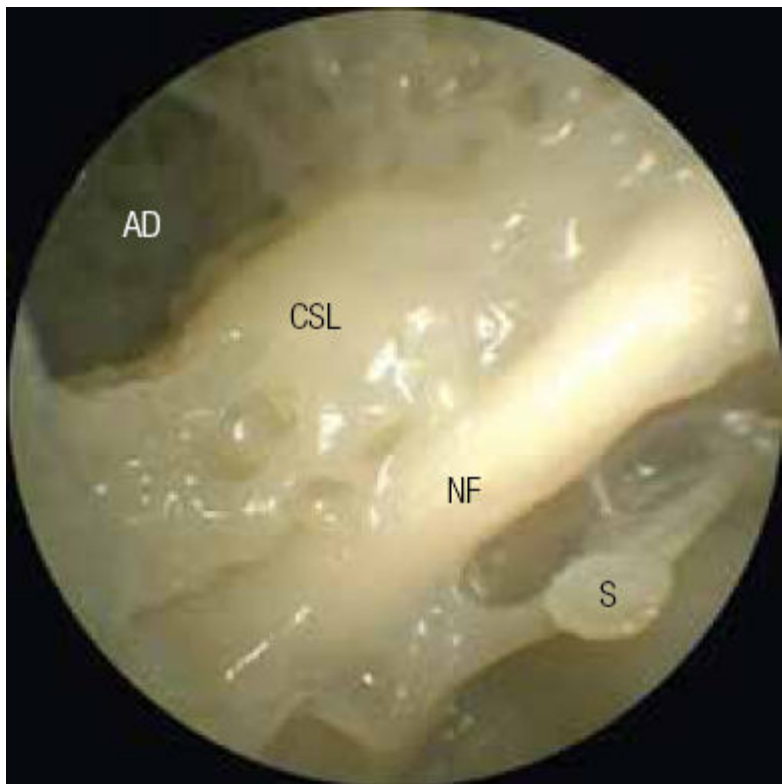


**Fig. 105.7.** Visione endoscopica della parete postero-superiore della cassa timpanica, orecchio destro, con ottica 45°, Ø 3 mm. *Aditus ad antrum* (AD); canale semicircolare laterale (CSL); nervo facciale (NF); staffa (S).

Nella cassa del timpano è contenuta la catena degli ossicini: martello, incudine e staffa. Il martello presenta un manico indovato nello spessore della MT e un collo sottile, che lo collega alla testa globosa allocata nell'epitimpano. La testa presenta, posteriormente, la superficie articolare per l'incudine. Dal collo emerge un breve processo laterale, che produce una salienza sulla membrana timpanica. L'incudine è costituita da una parte centrale, il corpo, allocato nell'epitimpano, che si articola con il martello. Dal corpo partono un processo breve, la cui estremità si fissa tramite legamenti alla fossetta dell'incudine della parete posteriore della cassa, e un processo lungo che si porta in basso e si articola con la sua estremità, il processo lenticolare, al capitello della staffa. La staffa ha la forma tipica della staffa dei cavalieri. Essa presenta una piccola testa, il capitello, da cui partono due braccia, la *crus* anteriore e posteriore, che raggiungono la base della staffa, o platina. Il bordo della platina e quello della finestra ovale, rivestiti di cartilagine ialina, sono collegati tramite fibre collagene che formano il legamento anulare.



I muscoli annessi alla catena degli ossicini sono rappresentati dal muscolo del martello, o muscolo tensore del timpano, e dal muscolo della staffa, il muscolo stapedio. Il muscolo del martello è innervato dal nervo tensore del timpano del nervo mandibolare, quello della staffa dal nervo stapedio del nervo facciale. La corda del timpano è un nervo costituito dall'anastomosi tra il NF e il nervo linguale del trigemino. Emerge dal canale del NF a livello della parete posteriore della cassa, per portarsi medialmente al collo del martello, tra questo e l'incudine, per insinuarsi nella fessura petrotimpanica. Il nervo contiene fibre sensitive gustative che raggiungono attraverso il nervo linguale i due terzi anteriori della lingua.

La mucosa della cassa, adattandosi al contenuto di essa, crea pieghe, spazi e recessi. Essa è innervata dal plesso timpanico di Jacobson, visibile sulla superficie mediale della cassa, formato essenzialmente da rami del nervo glossofaringeo.

La **mastoide** è costituita da una serie di piccole cavità comunicanti rivestite da mucosa, contenenti aria, scavate nel processo mastoideo del temporale. Il grado di pneumatizzazione mastoidea è estremamente variabile e dipendente da diversi fattori quali l'età (soggetti giovani hanno un grado di pneumatizzazione maggiore) e il verificarsi di frequenti processi infiammatori (tendenza alla sclerosi mastoidea). L'antro mastoideo è la cellula mastoidea più sviluppata. Un'apertura nella porzione posteriore del recesso epitimpanico, l'*aditus ad antrum*, mette in comunicazione l'orecchio medio con l'antro mastoideo.

La **tuba di Eustachio** è un condotto lungo circa 4 cm che origina dalla parete anteriore della cassa del timpano e si porta alla parete laterale del rinofaringe, dove sbocca anteriormente al recesso faringeo laterale o fossetta di Rosenmuller. La mucosa che la riveste, continua con quella dell'orecchio medio e della faringe, presenta un epitelio di tipo respiratorio ciliato. Tessuto linfatico e ghiandole mucose sono abbondanti a ridosso della faringe. La struttura è ossea nel terzo mediale timpanico e cartilaginea nei due terzi laterali faringei. Il lume della tuba è virtuale in quanto le sue pareti sono accollate eccetto durante la deglutizione, lo sbadiglio e la starnutazione, quando sono aperte dal muscolo tensore del velo palatino. La tuba permette ai gas di penetrare e uscire dalla cavità dell'orecchio medio quando si apre durante la deglutizione, consentendo di equalizzare la pressione dei gas all'interno della cassa con quella nel condotto uditivo esterno; trasporta fluidi dall'orecchio medio al rinofaringe grazie al trasporto mucociliare; quando è chiusa previene il reflusso di muco e batteri dal rinofaringe nell'orecchio medio.



L'orecchio interno è costituito da una serie di cavità scavate nella parte petrosa dell'osso temporale, definite nell'insieme **labirinto osseo**. All'interno del labirinto osseo, da questo separato da un liquido chiamato perilinfa (liquido con elevato rapporto Na:K), si sviluppa l'apparato sensoriale dell'orecchio, definito **labirinto membranoso** (Fig. 105.8). Quest'ultimo è un sistema di spazi e canalicoli epiteliali ripieni di un fluido chiamato endolinfa (liquido affine ai fluidi intracellulari, con elevato rapporto K:Na). Le parti principali del labirinto membranoso sono rappresentate dal dotto cocleare, l'utricolo, il sacculo, i tre canali semicircolari, il dotto e il sacco endolinfatico, e i piccoli canalicoli che li mettono in comunicazione quali il dotto utricolare, quello sacculare e il dotto reuniente. Il dotto cocleare e i canali semicircolari sono contenuti in canali del labirinto osseo che ne riproducono fedelmente la morfologia. L'utricolo e il sacculo sono contenuti invece in uno spazio ovoidale del labirinto osseo definito vestibolo. Essi contengono le macule, organi sensoriali dell'equilibrio. Il vestibolo antero-inferiormente è in comunicazione con la coclea; postero-superiormente riceve le estremità dei canali semicircolari; sulla sua parete mediale superiormente e posteriormente accoglie l'utricolo, inferiormente e anteriormente accoglie il sacculo; nell'area utricolare vi è l'apertura dell'acquedotto del vestibolo, canale osseo che trasmette il dotto endolinfatico, che si apre nel sacco endolinfatico contenuto nello spessore della dura madre della fossa posteriore; sulla parete laterale vi è l'apertura della finestra ovale chiusa dalla staffa. I canali semicircolari sono distinti in superiore o anteriore, posteriore e laterale o orizzontale. Disposti ciascuno in un piano dello spazio perpendicolare agli altri due, presentano un'estremità ampollare e una non ampollare. Le estremità non ampollari del superiore e posteriore si uniscono nella *crus* comune prima di sboccare nel vestibolo. L'estremità ampollare contiene le creste ampollari, organi sensoriali dell'equilibrio. Il dotto cocleare inizia a fondo cieco a livello della parete postero-inferiore del vestibolo e percorre il labirinto osseo della coclea, addossato alla sua parete esterna, descrivendo un giro basale, uno medio e uno apicale incompleto, dove termina a fondo cieco. La coclea (Fig. 105.9) presenta un asse centrale osseo definito modiolo, attorno al quale si avvolgono i giri del labirinto osseo. Dal modiolo si spicca una lamina ossea, la lamina spirale, che raggiungendo il dotto cocleare suddivide la chiocciola in due settori, la scala vestibolare e la scala timpanica, comunicanti all'apice della chiocciola, a livello del fondo cieco del dotto cocleare, attraverso l'elicotrema. La scala vestibolare si estende dall'elicotrema al vestibolo nel quale si apre; la scala timpanica si estende dall'elicotrema alla finestra rotonda, chiusa dalla membrana di Scarpa. Le due scale sono quindi divise a ridosso del modiolo dalla

lamina spirale e a ridosso della parete laterale della chiocciola ossea dal dotto cocleare. Il dotto cocleare presenta tre pareti, quella esterna addossata alla chiocciola ossea, costituita dalla stria vascolare, contenente cellule deputate alla produzione dell'endolinfa; la parete timpanica che lo separa appunto dalla scala timpanica costituita in massima parte dalla membrana basilare; quella vestibolare che lo separa dalla scala vestibolare costituita dalla membrana di Reissner. Sulla membrana basilare è appoggiato l'organo di Corti, che contiene le cellule sensoriali dell'udito.

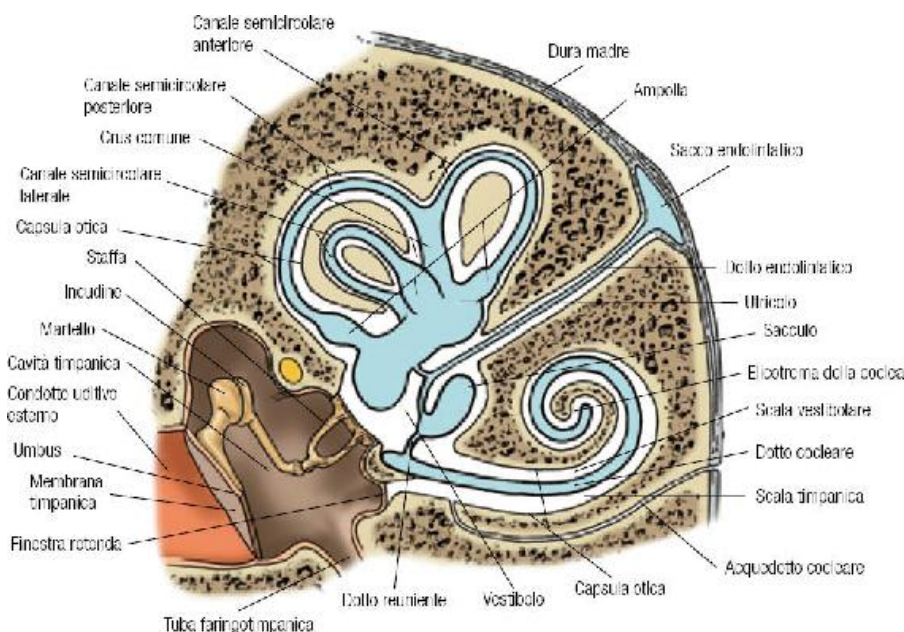


**Fig. 105.8.** Schema anatomico dell'orecchio interno.

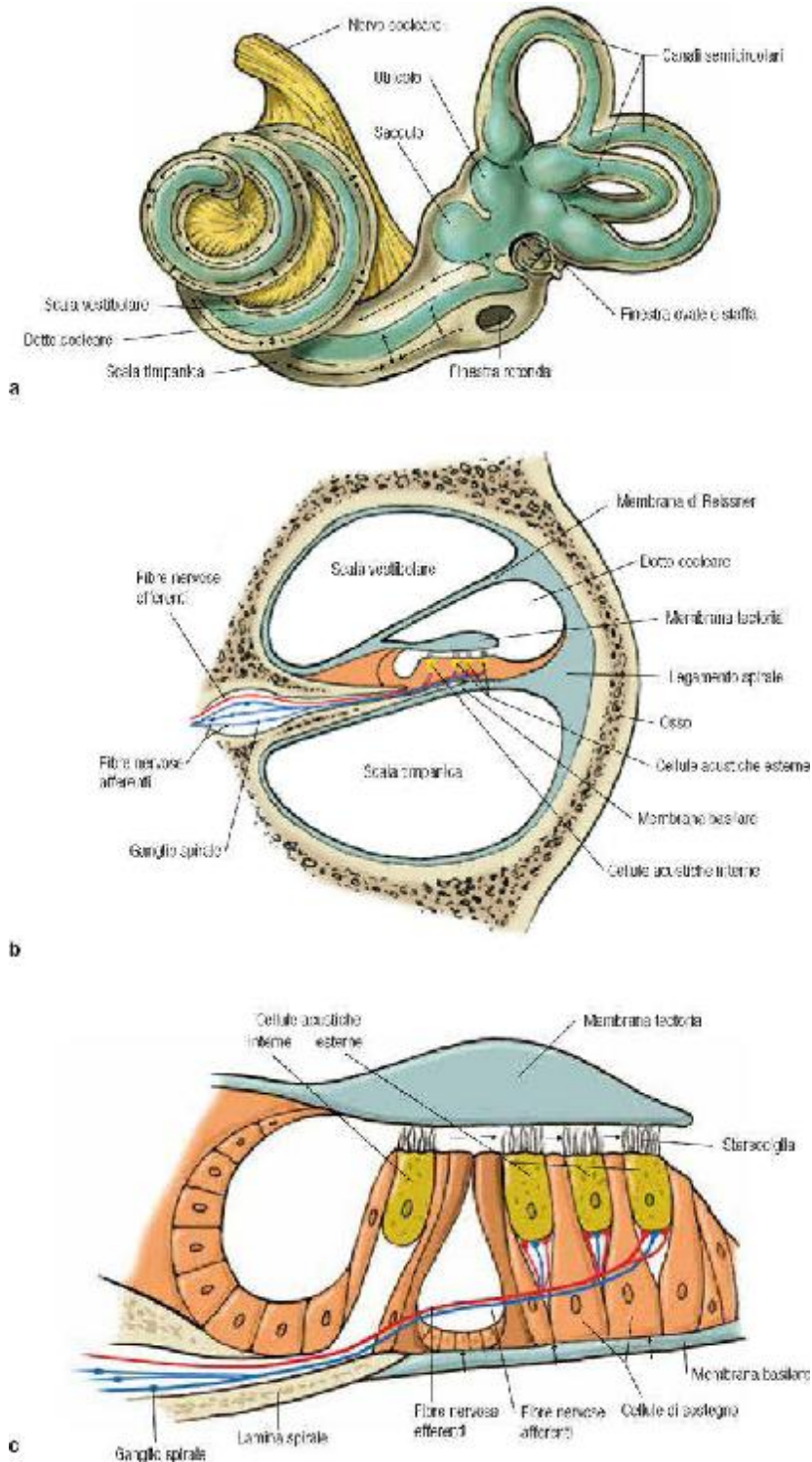


**Fig. 105.9.** (a) Labirinto membranoso e osseo; (b) sezione attraverso la coclea; (c)

La parete mediale del vestibolo e la base della coclea costituiscono l'estremità laterale del **condotto uditivo interno** (CUI), canale osseo che percorre la porzione petrosa dell'osso temporale per aprirsi a livello della sua parete mediale nell'angolo pontocerebellare, spazio intradurale compreso appunto tra ponte e cervelletto. A livello dell'estremità laterale del CUI, le fibre provenienti dalle cellule sensoriali uditive e vestibolari, dopo aver oltrepassato la parete mediale del vestibolo e della coclea attraverso sottili canalicoli, si raccolgono a costituire i nervi vestibolari superiore e inferiore e il nervo cocleare. I suddetti nervi insieme vengono a costituire il nervo acustico, che insieme al nervo facciale e al nervo intermedio di Wrisberg formano il pacchetto acustico-facciale, che raggiunge il tronco dell'encefalo passando attraverso il CUI e gli spazi intradurali dell'angolo pontocerebellare.

## Vie acustica e vestibolare

---

La cellula del ganglio spirale di Corti, localizzata nel modiollo cocleare, forma il primo neurone periferico del sistema delle vie acustiche. Il ganglio di Corti si comporta esattamente come un ganglio spinale e le sue cellule a T, appena inviano un ramo alla cellula acustica, mandano l'altro braccio verso l'alto a formare il ramo cocleare del nervo acustico, che termina nel nucleo cocleare ventrale e dorsale localizzati nel ponte a livello del pavimento laterale del quarto ventricolo. Dai nuclei acustici nasce la via acustica centrale che, con fibre in gran parte crociate, raggiunge il corpo genicolato mediale, da cui origina l'ultimo neurone che raggiunge l'area acustica primaria della corteccia del lobo temporale (area 41 di Brodmann), attorno alla quale sono disposte aree acustiche secondarie con funzione di associazione (aree 52 e 22 di Brodmann). La via che raggiunge la corteccia temporale appartiene all'elaborazione più alta degli stimoli acustici, quella cioè che supera i limiti dei meccanismi riflessi per entrare nel dominio della coscienza. Una parte delle fibre della via acustica centrale non raggiunge la corteccia cerebrale ma si arresta a livello del tubercolo quadrigemino inferiore, a costituire la via acustica riflessa, che convoglia stimoli che raggiungono poi, tramite fibre discendenti, i nuclei dei nervi motori, per l'espletamento dei riflessi acustico-motori a forti stimoli acustici (riflesso stapediale, contrazione del muscolo tensore del timpano).

La cellula a T del ganglio di Scarpa, localizzato al fondo del CUI, rappresenta il primo neurone della via vestibolare. Il prolungamento

periferico raccoglie gli stimoli delle macule acustiche del sacculo e dell'utricolo e delle creste ampollari dei canali semicircolari. Il prolungamento centrale va a costituire il nervo vestibolare, che, unendosi alle fibre del nervo cocleare, raggiunge il bulbo e i nuclei vestibolari. I nuclei vestibolari mandano fibre che si portano al cervelletto (via vestibolo-cerebellare); attraverso il fascicolo longitudinale mediale si portano ai nuclei dei nervi oculomotori (via vestibolo-oculare); attraverso il fascio vestibolo-spinale raggiungono le radici dei nervi spinali destinati ai muscoli di capo, collo, tronco e arti superiori e inferiori (via vestibolo-spinale); attraverso fibre ascendenti raggiungono il talamo e la corteccia (via vestibolo-talamo-corticale).

## Nervo facciale

---

Il NF è formato dal NF propriamente detto e dal nervo intermedio di Wrisberg (Fig. 105.10). Il NF propriamente detto è un nervo motore somatico, le cui fibre originano dal nucleo del facciale sito nel bulbo e si distribuiscono ai muscoli cutanei della faccia e del collo e al muscolo stapedio. Il nervo intermedio di Wrisberg contiene fibre efferenti parasimpatiche secretrici e fibre sensoriali afferenti gustative; le prime originano dal nucleo salivatorio superiore e terminano nel ganglio pterigopalatino e sottomandibolare, da cui originano fibre secretrici dirette alle ghiandole lacrimali, sottomandibolare e sottolinguale; le seconde originano dal ganglio genicolato e si portano in periferia ai calici gustativi dei due terzi anteriori della lingua e centralmente al nucleo del tratto solitario. Attraverso la *corda timpani* passano le fibre secretrici per la ghiandola sottomandibolare e sottolinguale, e le fibre gustative dirette alla lingua. Le fibre secretrici per le ghiandole lacrimali passano nel nervo grande petroso superficiale, che si spicca dalla porzione anteriore del ganglio genicolato. Il decorso del NF dopo l'emergenza dal tronco dell'encefalo si può dividere in tre parti: intracranica, intratemporale ed extracranica (Fig. 105.11). Emersi dal ponte, il NF e l'intermedio si uniscono al nervo acustico, percorrono l'angolo pontocerebellare ed entrano nel CUI che percorrono fino al fondo, dove si separano. Il NF passa attraverso il compartimento antero-superiore del fondo, il vestibolare superiore e inferiore rispettivamente nelle porzioni postero-superiore e postero-inferiore, il cocleare nella porzione antero-inferiore. Il decorso intratemporale del NF, scavato nell'osso temporale (acquedotto di Falloppio), è caratterizzato dalla presenza di tre tratti e due curve o ginocchi. Il tratto labirintico va dal fondo del CUI al ganglio genicolato, passando tra la coclea e il canale semicircolare superiore; il tratto timpanico decorre orizzontalmente



sulla parete mediale della cassa; il tratto mastoideo decorre verticalmente nell'osso della parete posteriore della cassa del timpano, dove, dopo aver emesso il ramo per il muscolo stapedio e la *corda timpani*, si dirige verso la punta della mastoide all'altezza del forame stilo-mastoideo dove fuoriesce negli spazi extracranici. Il primo ginocchio è rappresentato dalla curva compresa tra il tratto labirintico e il tratto timpanico rappresentata dal ganglio genicolato; il secondo ginocchio è rappresentato dalla curva compresa tra la porzione timpanica e quella mastoidea. Fuoriuscito dal forame stilo-mastoideo inizia la porzione extracranica del NF, il quale decorre nella ghiandola parotide dividendola in due lobi, superficiale e profondo. In seno alla ghiandola parotide il NF si divide in due rami principali, quello temporo-zigomatico e quello cervico-mandibolare che si dividono ulteriormente nei rami terminali che vanno a innervare i muscoli mimici della faccia.

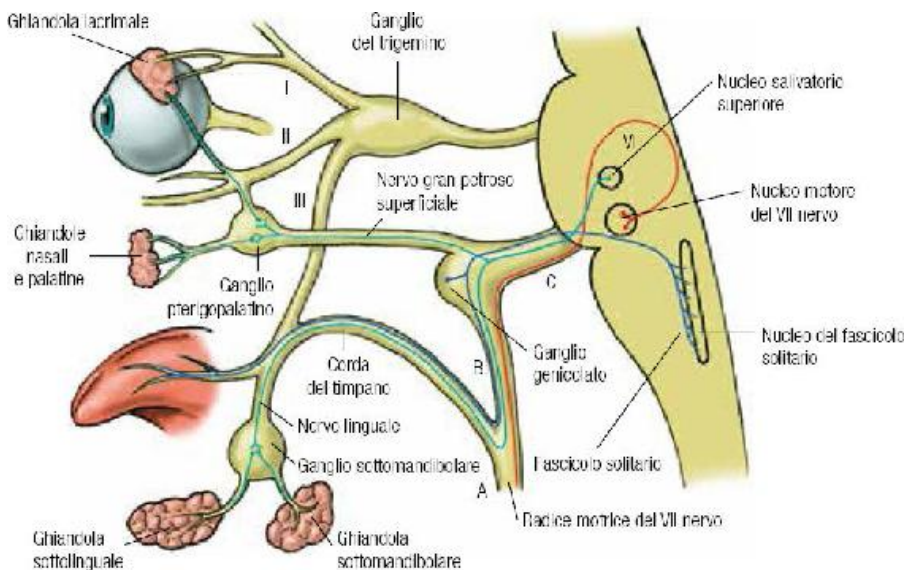


**Fig. 105.10.** Nervo facciale. Schema dei nuclei e della distribuzione periferica del VII paio dei nervi cranici: fibre efferenti viscerali (in rosso); fibre efferenti viscerali (parasimpatiche, secrete) (in verde); fibre afferenti (in blu).

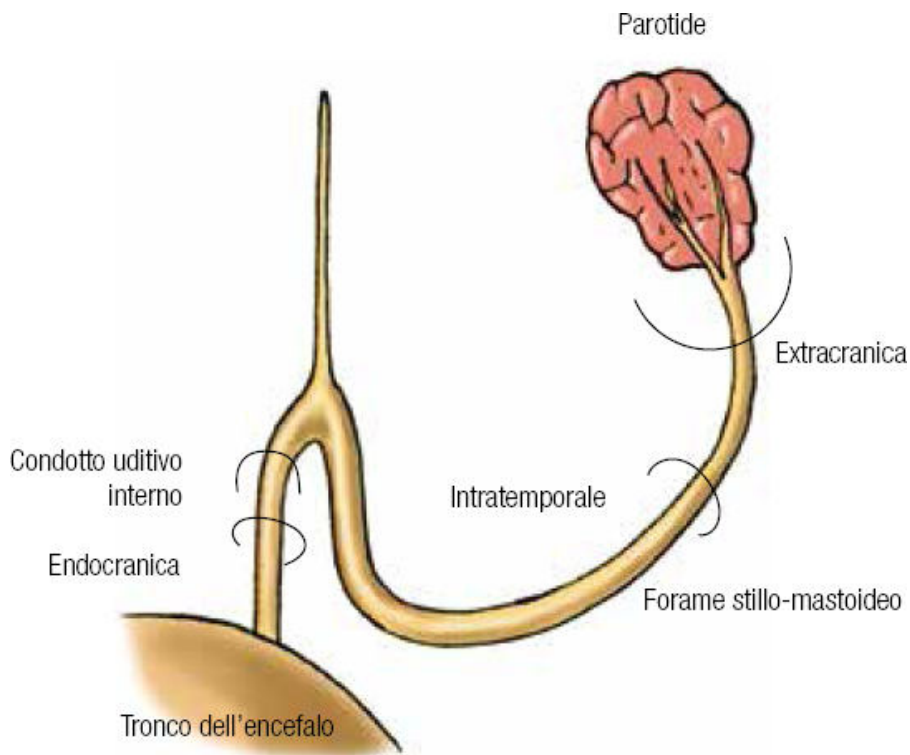


**Fig. 105.11.** Decorso del nervo facciale nelle sue porzioni endocranica, intratemporale ed extracranica.

## Fisiologia

La funzione uditiva è legata al trasporto dell'energia meccanica vibratoria assicurato dal sistema timpano-ossiculare e alla sua trasformazione in energia nervosa svolta dall'orecchio interno.

Le vibrazioni sonore, trasmesse attraverso il condotto uditivo esterno alla membrana timpanica, si diffondono da questa al martello e quindi lungo la catena degli ossicini fino al piede della staffa, che si approfondisce nel vestibolo. L'aumento pressorio prodotto dalla staffa nella perilinfa della scala vestibolare si trasmette alla scala timpanica, scaricandosi sulla membrana della finestra rotonda, dopo essersi propagata al condotto cocleare, e quindi alle membrane che di esso fanno parte. La vibrazione della membrana basilare è caratterizzata da un'onda migrante che inizia dalla base della chiocciola e progredisce verso l'apice, con il punto di massima ondulazione che si sposta verso l'apice per stimoli di frequenza progressivamente minore. Alla vibrazione della membrana basilare consegue quella dell'organo di Corti che su di essa poggia, che, associata alla vibrazione della

membrana tectoria, determina una flessione delle stereociglia delle cellule acustiche, conglomerate nella membrana tectoria, e la loro eccitazione. Lo stimolo così generato percorre poi la via acustica già descritta.

La funzione vestibolare dell'orecchio concorre con altri apparati al mantenimento dell'equilibrio, raccogliendo informazioni relative alla posizione del capo nello spazio.

Le macule acustiche dell'utricolo e del sacculo registrano le informazioni relative alle accelerazioni di gravità e lineari della testa; le creste ampollari dei canali semicirculari registrano le informazioni relative alle accelerazioni angolari della testa. Le fibre nervose afferenti alle cellule ciliate presentano un'attività spontanea a riposo che aumenta o si riduce a seconda che le ciglia subiscano una deflessione verso il chinociglio (attività eccitatoria) o in senso inverso (attività inibitoria). Le informazioni generate nelle cellule ciliate dai recettori labirintici raggiungono, attraverso il nervo vestibolare, i nuclei vestibolari dove, integrate con quelle di origine visiva e propriocettive provenienti principalmente dai propriocettori muscolo-tendinei del collo, danno origine in uscita ai segnali motori responsabili dei riflessi vestibolo-oculari e vestibolo-spinali, e alla sensazione di orientamento nello spazio attraverso le proiezioni vestibolo-talamo-corticali.

I riflessi vestibolo-spinali generano, in risposta alle accelerazioni di gravità e lineari del capo, l'attivazione dei muscoli antigravitazionali, estensori del tronco e degli arti, che consentono il mantenimento dell'equilibrio e della postura.

Il riflesso vestibolo-oculomotore provoca movimenti degli occhi compensatori rispetto ai movimenti naturali del capo, tali da consentire una visione distinta durante tali movimenti. La via diretta dai canali semicirculari orizzontali ai muscoli retti extraoculari rappresenta la base di molti test clinici vestibolari, per cui viene di seguito descritta (Fig. 105.12). Immaginiamo di effettuare una rotazione della testa verso sinistra. L'accelerazione angolare che si viene a determinare provoca un movimento dell'endolinfa nei canali disposti sul piano di rotazione, e cioè in quelli orizzontali. L'inerzia dell'endolinfa determina un flusso endolinfatico opposto a quello della rotazione della testa, e cioè in direzione oraria. La direzione della corrente endolinfatica è quindi diretta dal canale all'ampolla nel canale orizzontale di sinistra (corrente ampullipeta) e dall'ampolla al canale nel canale orizzontale di destra (corrente ampullifuga). Nelle ampolle dei canali semicirculari orizzontali, le cellule ciliate sono disposte con il chinociglio orientato verso il lato utricolare dell'ampolla, per cui una corrente ampullipeta provoca una deflessione delle ciglia verso il chinociglio (effetto eccitatorio),



all'inverso una componente ampullifuga provoca una deflessione delle ciglia nella direzione apposta al chinociglio (effetto inibitorio). Pertanto la corrente ampullipeta che si realizza nell'ampolla del canale orizzontale di sinistra determina un effetto eccitatorio sulle fibre nervose afferenti alle cellule ciliate mentre la corrente ampullifuga che si realizza nell'ampolla del canale orizzontale di destra determina un effetto inibitorio. Attraverso il nervo vestibolare, i nuclei vestibolari e il fascicolo longitudinale, gli stimoli raggiungono i nuclei dei nervi oculomotori e abducenti, e di qui i muscoli retti orizzontali, mediali e laterali, determinando una contrazione del muscolo retto esterno di destra e interno di sinistra, e un'inibizione dei retti antagonisti. Il risultato è un movimento lento e coniugato degli occhi diretto da sinistra a destra, compensatorio rispetto al movimento di rotazione della testa, diretto da destra verso sinistra. Quando gli occhi raggiungono la massima escursione laterale nell'orbita, un fenomeno di compenso fisiologico riflesso riporta rapidamente i bulbi oculari verso sinistra. L'insieme della fase lenta di rotazione dei bulbi oculari verso destra, e di quella rapida successiva di rotazione verso sinistra, costituisce il *nistagmo fisiologico*. La fase rapida del nistagmo ne definisce la direzione (nell'esempio riportato si suole dire che il nistagmo batte verso sinistra), anche se la vera fase nistagmica è da considerarsi quella lenta.

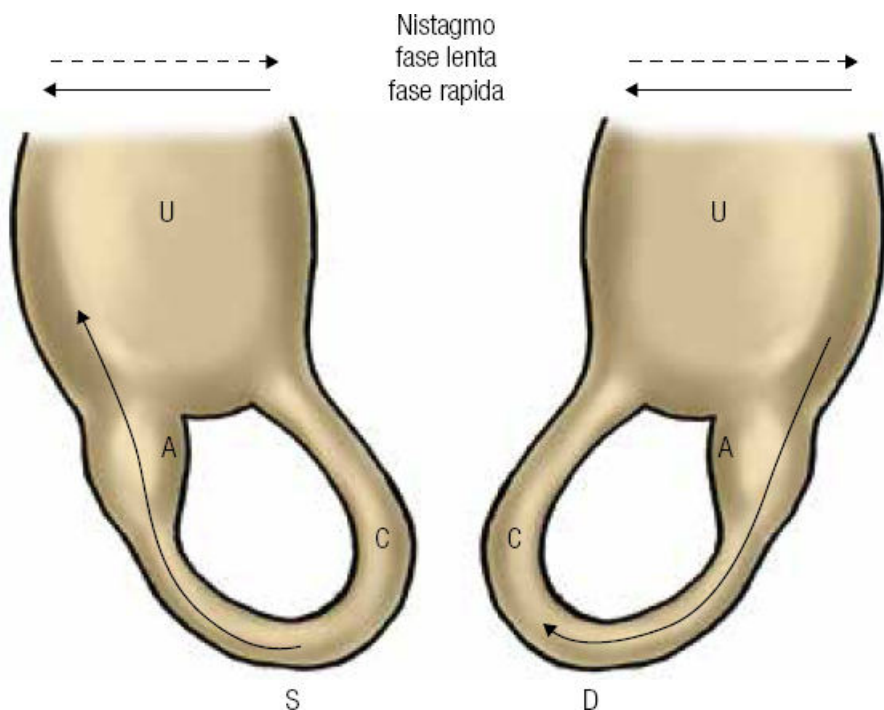


**Fig. 105.12.** Funzionamento del riflesso vestibolo-oculomotore a seguito della

stimolazione dei recettori ampollari dei canali semicircolari orizzontali associata a una rotazione della testa da destra verso sinistra.

Con un meccanismo analogo a quello descritto, rotazioni del capo nel piano verticale dello spazio stimoleranno i canali semicircolari superiori e posteriori determinando movimenti compensatori degli occhi sul piano verticale. Movimenti semplici confinati su un solo piano sono rilevati da una sola coppia di canali, mentre movimenti rotatori con traiettorie più complesse sono rilevati da più di una coppia di canali. In rapporto ai gruppi muscolari attivati il nistagmo può essere di tipo orizzontale, orizzontale-rotatorio, verticale, verticale-rotatorio.

In caso di lesione vestibolare si realizza un'alterazione delle funzioni dell'organo labirintico, rappresentate dal mantenimento della sensazione di orientamento, dello sguardo nello spazio e dell'equilibrio e della postura, la cui espressione clinica è rappresentata da un senso di rotazione (vertigine), da un movimento compensatorio degli occhi (nistagmo) e da un diverso atteggiamento posturale antigravitario (deviazioni segmentario-toniche).

La disfunzione vestibolare può andare incontro a guarigione a seguito di un ripristino della normale funzione, o a seguito di un compenso vestibolare. Il compenso vestibolare va considerato come una serie di fenomeni di rimodellamento funzionale che coinvolge tutti i sistemi sensoriali che intervengono nella funzione dell'equilibrio (principalmente i recettori visivi e i propriocettori muscolo-tendinei del collo). L'esito finale è caratterizzato da un riassetto della funzione dei nuclei vestibolari dei due lati in modo da annullare l'asimmetria funzionale causa della sindrome vestibolare.

## Semeiotica

Si definisce *otalgia* un dolore all'orecchio. Esso può essere primitivo, ossia originare da condizioni patologiche a sede auricolare, quali quelle che si osservano a seguito di lesioni dell'orecchio esterno (per un foruncolo del CUE o per un'otite esterna), dell'orecchio medio (per un'otite media acuta e cronica) o secondario per un interessamento extra-auricolare. Una lesione a livello laringeo, del seno piriforme o epiglottide, può essere causa di un'otalgia riflessa mediante il ramo laringeo superiore del vago. Una lesione localizzata a livello della base della lingua e della tonsilla palatina può essere causa di un'otalgia riflessa mediante il nervo glossofaringeo. Nel corso di un'otite media, l'otalgia che si irradia alle regioni temporale e nucale e che evolve verso una cefalea gravativa profonda, deve porre il sospetto di una

complicanza quale una meningite o un ascesso cerebrale. Si definisce *otorrea* la presenza di secrezione a livello del CUE, causata da processi infiammatori e infettivi del CUE e dell'orecchio medio. Questa può essere sierosa, mucopurulenta, fetida, siero-ematica (otorragia). Con il termine *otoliquorrea* si intende la fuoriuscita di liquor dal CUE, frequentemente associata a fenomeni traumatici che abbiano causato una frattura della rocca petrosa. Per *ipoacusia* si intende la diminuzione dell'udito. Altri sintomi uditivi sono rappresentati dal rimbombo della propria voce o autofonia, dai ronzii auricolari o acufeni, e dalla sensazione di orecchio pieno o di orecchio chiuso (*fullness*).

Una modificazione dell'attività del sistema vestibolare provoca la comparsa di sintomi soggettivi quali vertigini, nausea e vomito, di reperti obiettivi quali nistagmo e deviazioni segmentario-toniche. Con il termine vertigine si indica una sensazione di rotazione o di traslazione di se stessi o dell'ambiente circostante. Per "dizziness" si intende uno stato di disorientamento spaziale che vertigine non è; definita anche come stato subvertiginoso o di disequilibrio, può essere espressione di una disfunzione periferica o centrale dell'apparato vestibolare. Con "imbalance" si fa riferimento a una sensazione di perdita dell'equilibrio, di instabilità, con caduta o tendenza alla caduta dal lato del labirinto leso. Altro segno di sofferenza labirintica è l'oscillopsia, ossia la visione degli oggetti che ballano durante i movimenti della testa, come durante il cammino. La vertigine deve essere distinta dalla sincope, condizione episodica e improvvisa di perdita di coscienza, che raramente coinvolge il sistema vestibolare. La sincope è genericamente riconducibile a un problema di ipoperfusione circolatoria cerebrale da malattie cardiovascolari. Talvolta richiede la diagnosi differenziale con gli episodi vertiginosi delle fasi avanzate della malattia di Ménière, in cui comunque la caduta a terra del paziente avviene sempre in condizioni di coscienza lucida e ben orientata.

La semeiotica dell'orecchio esterno e medio è fondata sull'esame otomicroscopico. L'utilizzo delle ottiche rigide per endoscopia, connesse a un sistema video e di archiviazione di immagini, consente di completare la diagnostica otologica, di mostrare al paziente l'immagine della sua patologia e di documentarla a fini didattici e scientifici. La fibra ottica rigida 0°, diametro 4 mm, lunghezza 6 cm, consente di ottenere l'immagine otoscopica di migliore qualità. Le fibre ottiche rigide 30° e 45°, diametro 3 mm, grazie alla visione angolata e alle dimensioni ridotte, permettono la valutazione delle tasche di retrazione atticali e mesotimpaniche posteriori che non risultano sempre controllabili in otomicroscopia o con l'endoscopio 0° (Fig. 105.13).

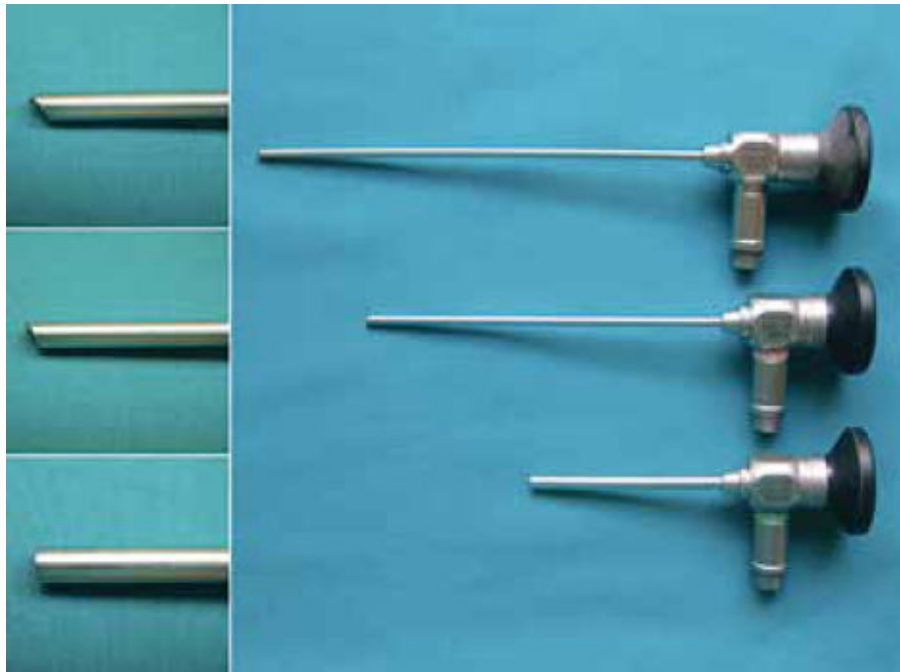


**Fig. 105.13.** Ottiche rigide di differente angolazione e diametro (0° 4 mm; 30° 3 mm; 45° 3 mm) per endoscopia dell'orecchio.

La valutazione di base della funzione uditiva si avvale dell'audiometria tonale e di quella vocale. Nell'audiometria tonale l'udito del paziente è testato in una cabina silente presentando toni puri per via aerea, cioè tramite cuffie, e per via ossea, cioè tramite un vibratore osseo. Per via aerea lo stimolo viaggia attraverso l'intera struttura anatomica dell'orecchio (orecchio esterno, medio e interno), mentre per via ossea la coclea viene stimolata direttamente, grazie alla vibrazione trasmessa alla mastoide e ai liquidi endolabirintici. Di norma, per via aerea si invia al paziente in esame una serie di impulsi tonali alla frequenza di 125, 250, 500, 1.000, 2.000, 4.000 e 8.000 Hz, indagando i due orecchi in maniera separata. Lo scopo dell'esame è quello di definire il minimo livello di intensità (dB HL, decibel Hearing Level) che il paziente riesce a percepire. Poiché le vibrazioni meccaniche indotte dalla stimolazione sonora migrano all'interno della struttura cranica del paziente posta in vibrazione, esse possono raggiungere l'organo uditivo controlaterale a quello sotto esame, ingenerando l'instaurarsi di una sensazione uditiva, attribuita erroneamente all'orecchio sotto esame. Per scongiurare il rilievo di risposte audiometriche errate, si ricorre al mascheramento. Il mascheramento è necessario quando la soglia audiometrica tonale per via aerea nell'orecchio testato mostra una differenza uguale o

superiore a 40 dB rispetto alla soglia per via ossea dell'orecchio non in esame. Nell'esecuzione dell'esame per via ossea, il mascheramento dell'orecchio migliore deve essere applicato sempre. La soglia uditiva (minimo livello di intensità sonora che il paziente riesce a percepire) viene riportata su un grafico (audiogramma) utilizzando dei simboli per esprimere i differenti livelli di soglia testati (Fig. 105.14). Per PTA (Pure Tone Average) si intende la media dei valori di soglia uditiva a 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz. In rapporto all'entità della perdita uditiva si distinguono forme di ipoacusia lieve compresa tra 16 e 25 dB, moderata tra 26 e 40 dB, media tra 41 e 55 dB, elevata tra 56 e 70 dB, severa tra 71 e 90 dB, profonda oltre i 90 dB. Con il termine *anacusia* o cofosi si intende la perdita totale della capacità uditiva. Un innalzamento della soglia uditiva per via aerea indica la presenza di un'ipoacusia trasmissiva (Fig. 105.15). Nella perdita uditiva neurosensoriale, la soglia audiometrica tonale per via ossea risulta innalzata e quella per via aerea sarà coincidente (Fig. 105.16). Nelle perdite uditive miste vi è un innalzamento delle soglie tonali per via aerea e per via ossea sebbene le due soglie non coincidano, evidenziando l'esistenza di un gap aereo/osseo (Fig. 105.17). Le perdite uditive trasmissive riflettono una ridotta capacità dei costituenti l'orecchio esterno e medio di trasmettere meccanicamente le vibrazioni sonore all'orecchio interno. Possibili cause di perdita uditiva trasmissiva sono quindi: tappo di cerume, otite media, perforazioni della membrana timpanica, otosclerosi, versamento endotimpanico ecc. Le perdite uditive neurosensoriali riflettono invece la presenza di disfunzioni nella trasmissione del segnale attraverso la coclea e/o il nervo acustico.

|           |                | Destra | Sinistra |
|-----------|----------------|--------|----------|
| Via aerea | non mascherata | ○      | ×        |
|           | mascherata     | △      | □        |
| Via ossea | non mascherata | >      | <        |
|           | mascherata     | ▷      | ◁        |

**Fig. 105.14.** Esame audiometrico tonale. Indicazione simbolica dei livelli di soglia.

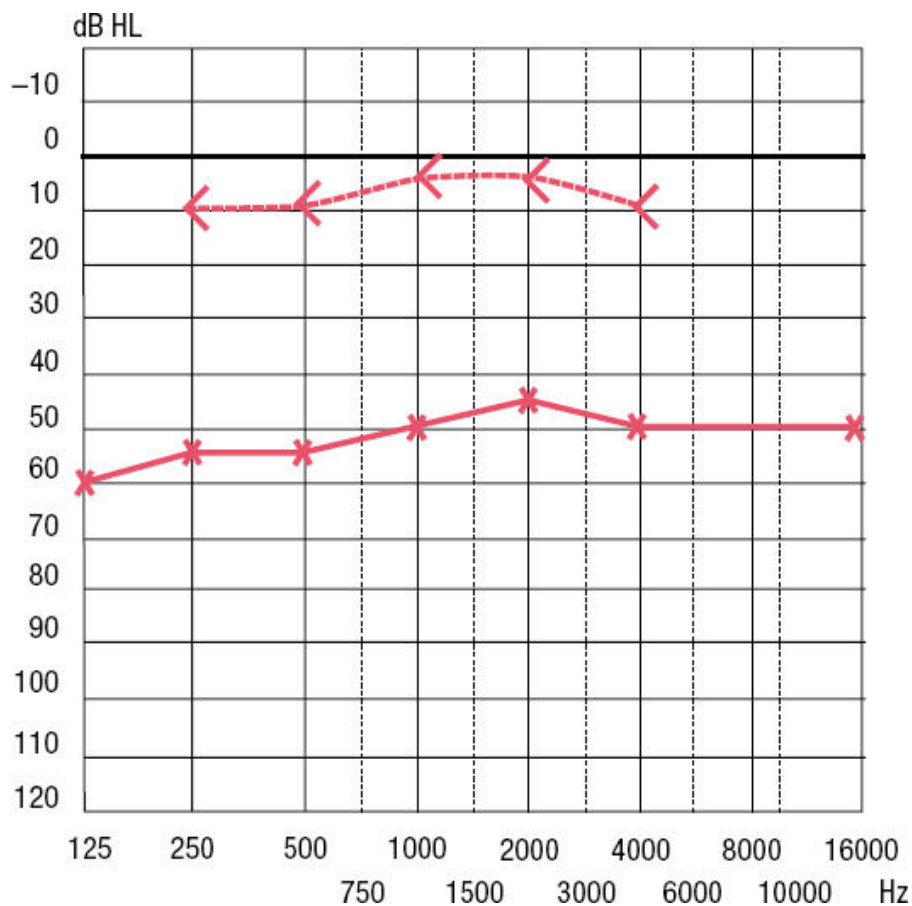


**Fig. 105.15.** Esempio di perdita trasmissiva nell'orecchio sinistro.

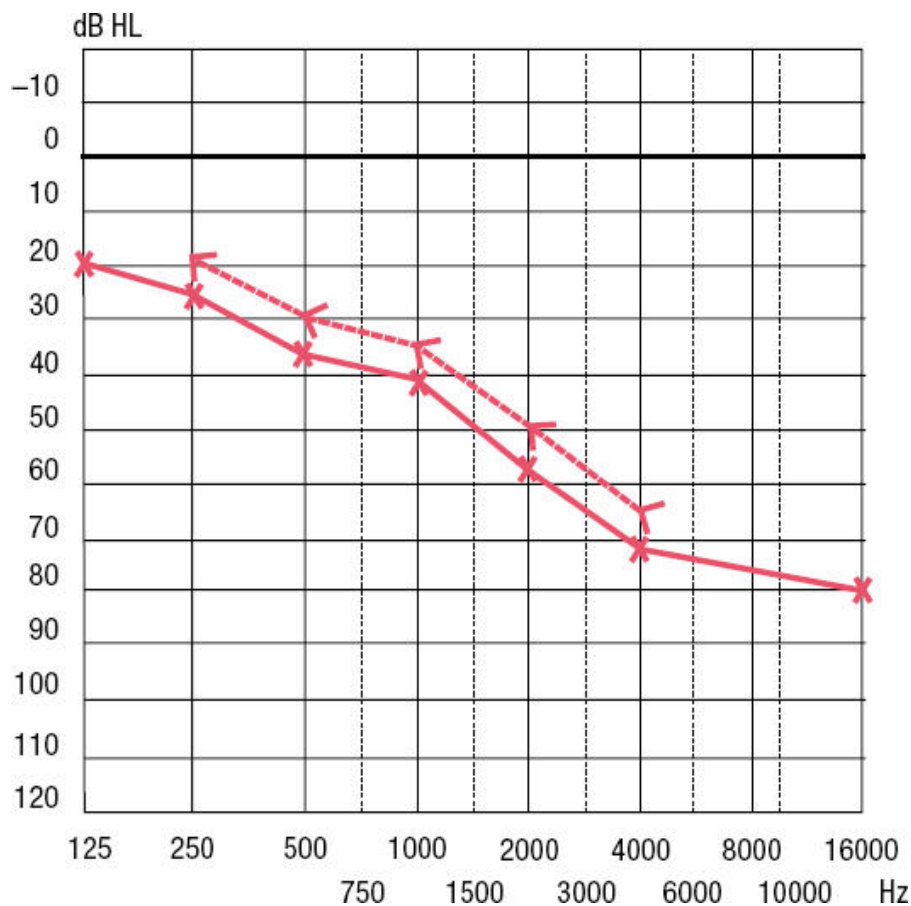


**Fig. 105.16.** Esempio di perdita neurosensoriale nell'orecchio sinistro.

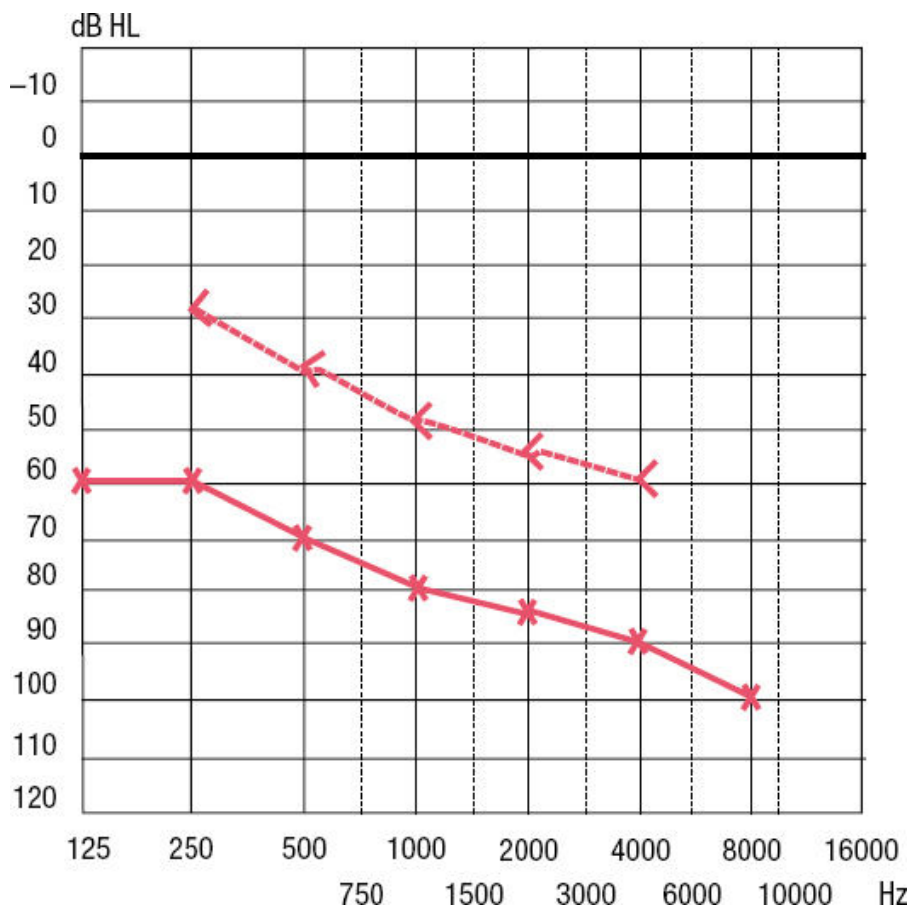


**Fig. 105.17.** Esempio di perdita mista nell'orecchio sinistro.

Con metodiche audiometriche più sofisticate si possono studiare fenomeni di distorsione della sensazione uditiva per stimoli di intensità superiore alla soglia (audiometria tonale sopraliminare), come il “recruitment”, espressione di una lesione cocleare, e l’adattamento patologico, espressione di una lesione retrococleare a carico del nervo acustico. Per “recruitment” si intende il fenomeno per il quale a un aumento dell’intensità del suono corrisponde un aumento di intensità soggettiva molto maggiore della norma, fino alla sensazione di fastidio o dolore. Per adattamento uditivo si intende la diminuzione della sensibilità uditiva che si instaura durante una stimolazione prolungata.

Compito dell’audiometria vocale è di valutare l’abilità del paziente nel riconoscere il linguaggio. Nell’audiometria vocale si utilizza materiale fonetico quali parole, sillabe, o frasi, inviato in campo libero, in cuffia, o con il vibratore osseo. Al paziente si chiede di ripetere il materiale fonetico presentato in liste di 10 unità fonetiche, e per ciascuna



intensità si registra la percentuale di presentazioni riconosciute. I risultati del test sono registrati su un grafico sul cui asse orizzontale viene riportata l'intensità della stimolazione e sull'asse verticale la percentuale di unità fonetiche riconosciute. L'andamento audiometrico vocale normale per le parole assume una forma a "S" italiana. In audiometria vocale si distinguono la soglia di detezione, cioè il livello in cui il paziente avverte i segnali, ma non riesce a ripeterli; la soglia di percezione (SRT, Speech Reception Threshold), cioè il livello al quale il paziente riconosce e ripete il 50% degli stimoli fonetici, coincidente approssimativamente con la PTA dell'audiometria tonale; e la soglia di intellesione, cioè il livello al quale il paziente riconosce il 100% degli stimoli fonetici. Con il SDS (Speech Discrimination Score) viene indicata la percentuale massima di parole comprese dal soggetto. Nelle ipoacusie di trasmissione la curva audiometrica vocale è spostata verso destra in maniera direttamente proporzionale al deficit uditivo. L'intelligibilità nelle ipoacusie trasmissive raggiunge il 100% (SDS = 100%). Nelle ipoacusie neurosensoriali le curve audiometriche vocali sono spostate verso destra e morfologicamente assumono un andamento o molto obliquo o a plateau o a campana. L'intelligibilità nelle ipoacusie neurosensoriali non raggiunge il 100% (SDS < 100%) (Fig. 105.18).

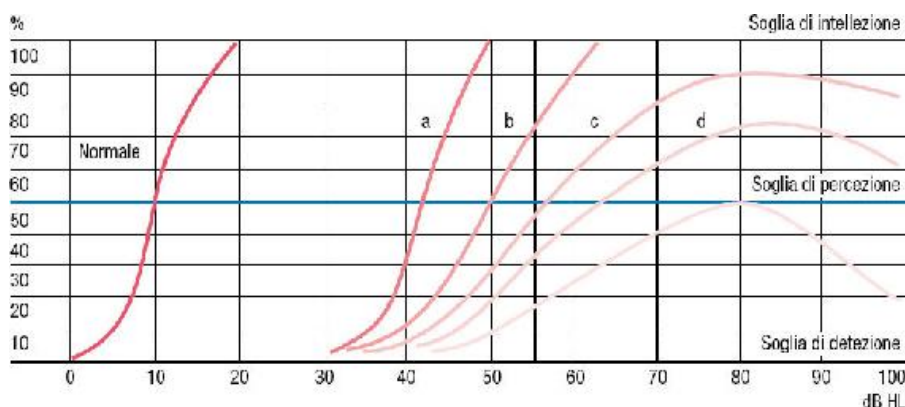


**Fig. 105.18.** Differenti curve di articolazione vocale. Le curve *a* e *b* si realizzano in presenza di ipoacusie trasmissive; le curve *b*, *c*, *d* si realizzano in presenza di ipoacusie neurosensoriali.

L'*impedenzometria* costituisce, assieme all'audiometria tonale e a quella vocale, la triade dei test di base dell'audiologia clinica. L'impedenzometria valuta l'impedenza acustica, cioè la resistenza che le strutture dell'orecchio medio oppongono al passaggio dell'energia meccanica vibratoria generata dalla propagazione del suono. Per effettuare il test si utilizza l'impedenzometro, un'apparecchiatura che,

attraverso una sonda a perfetta tenuta, chiude il CUE, invia alla MT un tono sonda a bassa frequenza e attraverso una pompa consente di variare la pressione nel CUE. L'impedenzometro è in grado di rilevare l'entità del suono riflesso in rapporto a differenti gradi di pressurizzazione del CUE. Pressurizzando positivamente e negativamente la cavità chiusa tra la sonda e la MT, si modifica il grado di tensione della MT, e quindi la sua rigidità, e di conseguenza l'entità del suono riflesso. Maggiore è la rigidità del sistema timpano-ossiculare, maggiore è l'entità del suono riflesso. Determinando l'entità del suono riflesso, l'impedenzometro fornisce un parametro relativo al grado di rigidità del sistema timpano-ossiculare. In realtà, nella pratica clinica, il parametro che viene misurato è l'inverso della rigidità, ossia la cedevolezza del sistema timpano-ossiculare, definita anche "compliance". Il grafico che illustra i valori di compliance misurati per diversi livelli di pressurizzazione prende il nome di *timpanogramma*. Sull'asse delle ascisse si misura la pressione esercitata sulla MT in mmH<sub>2</sub>O e su quello delle ordinate la compliance. Sono evidenziabili attraverso il timpanogramma tutte quelle patologie della MT, della catena ossiculare e dell'orecchio medio, che vengono a influire sulla mobilità della MT stessa. Non sono rilevabili invece malattie a carico dell'orecchio interno e delle vie uditive superiori. La classificazione più diffusa si articola su tre categorie di timpanogramma: A, B o C (Fig. 105.19). Il tipo A indica una normale mobilità delle strutture dell'orecchio medio; il tipo B presenta una curva appiattita come nei versamenti endotimpanici e nelle perforazioni timpaniche; il tipo C mostra una morfologia simile al tipo A ma presenta una compliance ridotta ed è spostato sulle pressioni negative, come nei casi di disfunzione tubarica senza versamento endotimpanico (pressione negativa all'interno dell'orecchio). Un timpanogramma con altezza ridotta (compliance ridotta) può essere indicativo di una rigidità del sistema timpano-ossiculare, come avviene nella timpanosclerosi e nell'otosclerosi. All'inverso, un timpanogramma con un'altezza più accentuata (compliance accentuata) può indirizzare verso una diagnosi di flaccidità della MT, o di discontinuità ossiculare. Grazie all'impedenziometria è possibile effettuare lo studio del riflesso del muscolo stapedio. Questo si basa sulla registrazione della variazione di impedenza che si ottiene grazie alla contrazione riflessa del muscolo stapedio che si realizza con la somministrazione di stimoli acustici intensi, compresi tra 75 e 95 dB HL. La contrazione del muscolo stapedio, si realizza bilateralmente, quale meccanismo di difesa, finalizzato a rendere la catena ossiculare meno mobile, e ridurre in questo modo l'affondamento della platina della staffa nella finestra ovale e un eventuale danno uditivo. Uno stimolo acustico intenso, attraverso il ramo cocleare del nervo

acustico, raggiunge il tronco encefalico, dove i neuroni di associazione trasferiscono lo stimolo al nucleo di origine del nervo facciale omolaterale e controlaterale con conseguente contrazione dello stapedio. La contrazione del muscolo si traduce in un'aumentata rigidità della MT che non può vibrare liberamente come in assenza di contrazione. L'impedenzometro rileva, in corrispondenza della contrazione, una diminuzione della compliance in sincronia alla presentazione dello stimolo sonoro. Il riflesso è assente in caso di paralisi del nervo facciale, quando il processo che lo provoca è situato a monte del punto in cui si stacca dal tronco del nervo il ramo destinato allo stapedio. Il riflesso è inoltre assente in caso di fissità o discontinuità ossiculare (otosclerosi, erosione dell'incudine).

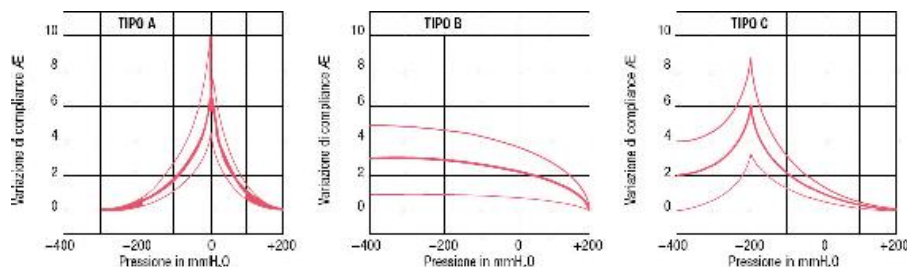


**Fig. 105.19.** Timpanogrammi di tipo A, B e C.

Un ulteriore approfondimento diagnostico si può avere attraverso lo studio dei potenziali evocati uditivi (ABR, Auditory Brainstem evoked Response). Generati a differenti livelli della via uditiva, a seguito della presentazione di uno stimolo acustico, sono rilevati attraverso l'utilizzazione di un elettrodo registrante posto al vertice del capo. In funzione della loro latenza in rapporto alla presentazione dello stimolo, si distinguono potenziali precoci (latenza tra 0 e 2 ms, a provenienza dalla coclea e dal nervo acustico), rapidi (ABR, con latenza tra 2 e 10 ms, a provenienza dal nervo acustico e dal tronco encefalico), a latenza media (latenza compresa tra 10 e 100 ms, a provenienza dal talamo e dalla corteccia uditiva), e lenti (latenza compresa tra 50 e 350 ms, a provenienza corticale). Nella pratica clinica si fa comunemente uso degli ABR. La registrazione generalmente include tre onde fondamentali, I, III e V, quelle più costanti e meglio riproducibili. Ciascuna di esse è correlabile all'attività di una struttura anatomica delle vie uditive: l'onda I è una manifestazione dei potenziali di azione del nervo acustico; l'onda III è generata a livello del complesso olivare superiore; la V nel mesencefalo vicino al collicolo inferiore (Fig. 105.20). L'ABR può essere impiegato per differenziare patologie cocleari da patologie del nervo acustico o delle vie uditive centrali (forme retrococleari). In

particolare l'ABR è un test sensibile e non invasivo per la diagnosi di tumori dell'angolo pontocerebellare, come il neurinoma acustico. In tal caso si possono osservare aumenti delle latenze interpicco I-III o I-V o un anomalo prolungamento o assenza dell'onda V. In aggiunta, il test ABR può essere utilizzato, con opportuni accorgimenti tecnici, per la determinazione della soglia uditiva in età infantile o in soggetti non collaboranti alle comuni prove audiometriche tonali e vocali.

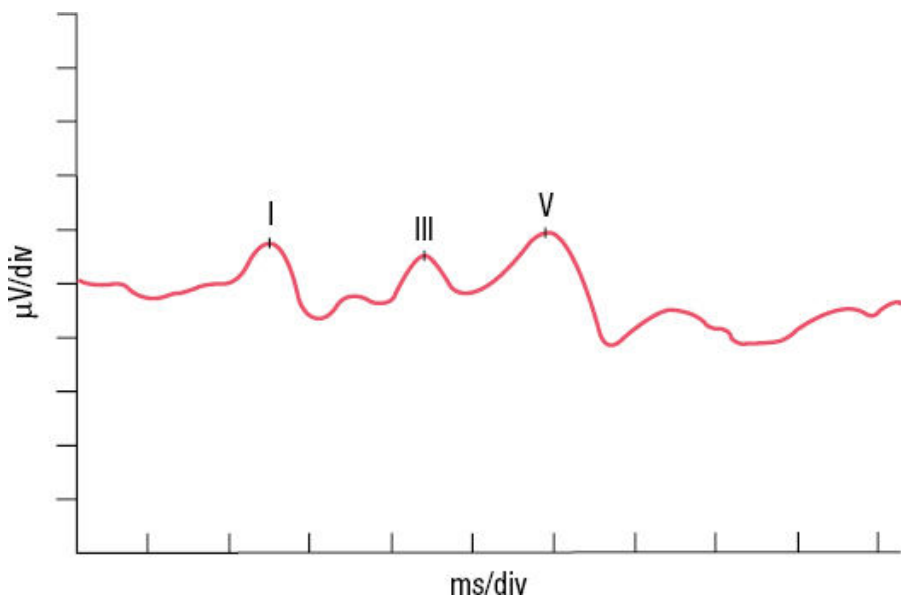


**Fig. 105.20.** Esempio di tracciato ABR con i picchi delle tre onde principali (I) nervo acustico; (III) complesso olivare superiore; (V) collicolo inferiore.

Le otoemissioni acustiche sono segnali acustici emessi dall'orecchio in assenza o in presenza di una determinata stimolazione acustica esterna, captati mediante un microfono posto nel condotto uditivo esterno. Le otoemissioni acustiche spontanee sono originate dalle ciliate esterne dell'organo di Corti a seguito di processi biomeccanici. Le otoemissioni acustiche evocate da uno stimolo sonoro sono usate per lo screening in audiologia neonatale perché sono ottenute nel 100% dei neonati normoacusici.

L'esame della funzione vestibolare si basa sulla ricerca dei segni vestibolari indotti da asimmetrie dei riflessi vestibolo-spinale e vestibolo-oculomotore.

I segni vestibolari indotti da un'asimmetria del riflesso vestibolo-spinale si ricercano con il test di Romberg, il test di Fukuda, il test della marcia a stella e la prova degli indici.

Nel test di Romberg il paziente viene posto a occhi chiusi in piedi sull'attenti, talloni uniti, punte dei piedi divaricate di 30°. Nella prima

fase di un'afezione unilaterale c'è la tendenza a cadere dal lato lesionato. Successivamente la direzione verso cui il paziente devia è meno specifica, a causa delle modificazioni indotte dal compenso centrale. Il test di Fukuda consiste nel far marciare il paziente sul posto, a occhi chiusi, sollevando le ginocchia di  $45^\circ$  per 50 passi. Si ricerca la presenza di un angolo di rotazione o di una lateropulsione. Viene considerata patologica una rotazione progressiva superiore agli  $80^\circ$  verso il lato patologico nel caso di forme acute; oppure di una lateropulsione di alcuni metri senza rotazione, espressione di una patologia otolitica. Il test della marcia a stella si esegue facendo marciare il soggetto avanti e indietro a occhi chiusi per qualche passo. In caso di deficit vestibolare periferico, si verifica una deviazione verso il lato leso che realizza una marcia a stella costituita dall'alternanza di passi in avanti deviati in un senso e passi all'indietro deviati nel senso opposto. La prova degli indici prevede che il paziente, a occhi chiusi, elevi le braccia estese dalla posizione orizzontale a quella verticale e poi ritorni alla posizione di partenza, verso un punto di riferimento che può essere il dito dell'esaminatore. Nel deficit vestibolare unilaterale si può osservare una deriva delle braccia verso il lato affetto.

I segni vestibolari indotti da un'asimmetria del riflesso vestibolo-oculomotore possono essere spontanei o provocati da particolari manovre. La presenza di un nistagmo spontaneo viene ricercata con il bulbo oculare in posizione mediana e di lateralità verso destra, sinistra, l'alto, e il basso, tenuta per almeno 20 secondi (con angolazione inferiore ai  $30^\circ$  per evitare l'insorgenza di un nistagmo fisiologico), in posizione seduta, supina, di fianco destro e sinistro, e di Rose (paziente supino con testa iperestesa). La ricerca del nistagmo viene effettuata con occhiali di Frenzel (occhiali forniti di lenti di 20 diottrie per offuscare la vista e impedire l'effetto correttivo della fissazione visiva che rende meno manifesto il nistagmo), o registrando i movimenti degli occhi mediante elettro-nistagmografia e videonistagmografia. Il nistagmo spontaneo di tipo periferico consegue a malattie del labirinto o del nervo vestibolare. Le informazioni provenienti dal lato sano non sono ugualmente bilanciate dall'attività del lato patologico, per cui il cervello interpreta tale squilibrio come un movimento della testa, rispondendo con un nistagmo bifasico. La fase lenta del nistagmo è diretta verso il lato con attività neurale minore (lato patologico nel caso di patologia deficitaria, lato sano nelle meno frequenti forme irritative). Il nistagmo periferico è quindi sempre unidirezionale, ossia batte sempre verso un lato indipendentemente dalla posizione degli occhi, che può influenzarne però l'intensità (lo sguardo rivolto nella direzione della fase rapida favorisce la comparsa del nistagmo). Oltre alla

componente orizzontale che è predominante, il nistagmo periferico possiede anche componenti torsionali e verticali, perché l'attività tonica proveniente dai canali verticali e dagli otoliti del lato normale non si annulla totalmente con quella del lato leso. Per tale motivo il nistagmo periferico è generalmente orizzontale-rotatorio. I movimenti dei due occhi appaiono simmetrici. Infine la fissazione visiva tende a inibire il nistagmo periferico per cui è importante esaminare il paziente con occhiali di Frenzel.

Il nistagmo deve orientare verso una patologia di origine centrale (lesioni vascolari e neoplastiche del tronco e del cervelletto, patologia degenerativa cerebellare, malattie demielinizzanti, intossicazione da alcol o farmaci anticonvulsivanti e sedativi) quando è orizzontale puro, torsionale puro, verticale puro; quando è multidirezionale, cioè cambia direzione con il cambiamento della posizione degli occhi; non si distingue una fase rapida e una lenta (nistagmo pendolare); il movimento dei due occhi è dissociato (il movimento dei due occhi differisce per una o più delle seguenti caratteristiche: direzione, frequenza, ampiezza e velocità); non si riduce o aumenta con la fissazione visiva.

Il nistagmo può essere anche provocato mediante manovre di rotazione della testa di vario tipo. Il test di scuotimento della testa (head shaking test) consiste nel far compiere alla testa del paziente una rapida successione di oscillazioni sul piano orizzontale con un'escursione totale di circa  $90^\circ$  per almeno 10 secondi. Il test viene effettuato con il paziente seduto a occhi chiusi con la testa leggermente flessa in basso. Quando lo scuotimento viene bruscamente interrotto, il paziente apre gli occhi e l'esaminatore osserva l'eventuale presenza di un nistagmo. Gli individui normali non hanno scosse nistagmiche. La tipica risposta dei pazienti con deficit vestibolare unilaterale è costituita da un evidente nistagmo orizzontale diretto verso il lato sano, spesso seguito dopo un variabile periodo di latenza da un nistagmo secondario o di recupero che inverte la sua direzione. Nelle forme irritative il nistagmo batte verso il lato patologico. La presenza di un nistagmo verticale puro o con componente verticale prevalente su quella orizzontale deve allertare circa la possibile presenza di lesioni centrali. Il test rotatorio impulsivo (head thrust test o test di Halmagyi) rappresenta un metodo efficace per indicare un difetto di funzione del canale laterale. Consiste nell'effettuare rapidamente una rotazione della testa sul piano orizzontale di  $10-15^\circ$  verso il lato da testare, chiedendo al paziente di fissare il naso dell'esaminatore. In pazienti con ridotta funzionalità vestibolare di un lato gli occhi non restano fissi sull'obiettivo ma si muovono congiuntamente al capo, per poi ritornare in posizione mediana successivamente. I test posizionali consistono in movimenti

effettuati sul piano dei vari canali semicircolari, per la diagnosi di vertigine parossistica posizionale benigna, per i quali si rimanda al paragrafo relativo.

Infine il nistagmo può essere provocato dalla stimolazione vibratoria, rotatoria, o termica del labirinto. Lo stimolo indotto dall'applicazione di un vibratore mastoideo indurrebbe la stimolazione dei recettori vestibolari indenni, per cui è utilizzabile allo scopo di ricercare un'asimmetria della funzione vestibolare periferica. La prova rotatoria consiste nel far compiere al paziente al quale sono stati applicati occhiali di Frenzel, seduto su un'apposita sedia girevole con il capo flesso di 30° (al fine di testare la funzione dei canali semicircolari laterali rendendoli paralleli al piano orizzontale), 10 giri in 20 secondi, seguiti da un arresto improvviso. L'inerzia dell'endolinfa fa sì che questa si muova con un tempuscolo di ritardo rispetto al canale orizzontale testato, e si arresti in ritardo rispetto all'arresto della rotazione, determinando una corrente endolinfatica opposta al senso di rotazione inizialmente, e nello stesso senso della rotazione all'arresto di questa. I dati comunemente utilizzati sono quelli legati alla stimolazione post-rotatoria dei canali laterali. In una rotazione oraria (corrente endolinfatica post-rotatoria ampullipeta per il canale orizzontale sinistro) si mette in evidenza principalmente la funzione del canale semicircolare sinistro, l'inverso per una rotazione antioraria. Attualmente le prove rotatorie hanno un ruolo circoscritto limitato ai casi in cui una patologia dell'orecchio medio controindica l'esecuzione dei test calorici, meno fastidiosi e in grado di fornire più informazioni cliniche. La metodica comunemente utilizzata nel test calorico prevede l'irrigazione separata del condotto uditivo esterno con 250 mL di acqua calda a 44 °C e fredda a 30 °C per 40 secondi, a paziente supino con testa flessa di 30°. La variazione di temperatura viene trasmessa all'aria presente nell'orecchio medio e per contiguità al canale laterale. Il gradiente termico che si realizza tra due porzioni del canale è responsabile della genesi dei movimenti endolinfatici. Utilizzando uno stimolo calorico caldo si ottiene un flusso endolinfatico che determina una deflessione ampullipeta della cupola, con provocazione di un nistagmo eccitatorio orizzontale diretto verso il lato irrigato; l'inverso con una stimolazione con acqua fredda. La risposta al test calorico è caratterizzata da un'estrema variabilità interindividuale, per cui il giudizio clinico si basa principalmente sul confronto delle risposte tra i due lati stimolati. I parametri più frequentemente valutati sono rappresentati dalla durata totale del nistagmo, dalla sua frequenza (numero di scosse nel periodo di tempo che va dal sessantesimo al novantesimo secondo dall'inizio della stimolazione), dalla direzione e dal piano del nistagmo (quasi sempre orizzontale o orizzontale-rotatorio). La presenza di una preponderanza

di un labirinto rispetto all'altro viene valutata facendo ricorso alla formula di Jongkees, che tiene conto della differenza tra la somma della frequenza del nistagmo rilevata durante la stimolazione calda e fredda di un lato con quella dell'altro lato. Viene considerata patologica una differenza superiore al 25% (paresi canalare).

## Patologia

### Orecchio esterno

#### Malformazioni congenite

Le malformazioni congenite dell'orecchio esterno possono essere limitate al padiglione auricolare o interessare anche il condotto uditivo esterno, spesso associate a malformazioni dell'orecchio medio. La patogenesi di tali malformazioni è da attribuire ad alterazioni nello sviluppo embrionale del primo arco e della prima tasca branchiale (orecchio esterno) e del primo e secondo arco branchiale (orecchio medio). Il padiglione auricolare può risultare completamente assente (anotia) o essere ridotto a degli abbozzi (microtia). Il lobulo può mancare completamente, oppure presentare una scissura che può raggiungere la fessura intertragica (coloboma). Un eccessivo sviluppo delle cartilagini può determinare un aumento delle dimensioni del padiglione (macrotia). Inoltre il padiglione auricolare può presentare una protrusione in avanti e in basso per un aumento dell'angolo auricolotemporale (orecchio ad ansa). Questa malformazione, tutt'altro che rara, spesso è associata a una riduzione o assenza dell'antelice. La presenza di padiglioni accessori, spesso ridotti ad abbozzi fibrocartilaginei preauricolari, si definisce *poliotia*. Tra le malformazioni del condotto uditivo esterno la più frequente è l'*atresia auris congenita*, dove una lamina fibrosa o ossea occupa il lume del condotto con conseguente ipoacusia trasmissiva grave (Fig. 105.21). La *fistola auris congenita* è un'anomalia di sviluppo caratterizzata dalla presenza di un tramite fistoloso localizzato tra la radice dell'elice e il trago, possibile sede di processi ascessuali.





**Fig. 105.21.** *Atrisia auris* dell'orecchio sinistro. Evidente la malformazione del padiglione auricolare di cui sono presenti solo degli abbozzi.

La terapia delle malformazioni dell'orecchio esterno è chirurgica, previo studio radiologico nei casi di interessamento del condotto uditivo esterno e di sospetto coinvolgimento dell'orecchio medio.

## Traumi

La lesione traumatica più caratteristica che coinvolge il padiglione auricolare è l'*otoematoma* (Fig. 105.22). Esso si caratterizza per la formazione di un versamento ematico o sieroematico fra pericondrio e cartilagine, determinato da microtraumi ripetuti o da traumi violenti solitamente tangenziali (sport da contatto). Il padiglione si presenta tumefatto, di colorito rosso violaceo, a superficie liscia, di consistenza

tesoelastica, scarsamente dolente e dolorabile.



**Fig. 105.22.** Otoematoma dell'orecchio sinistro. Evidente tumefazione del padiglione auricolare con scomparsa dei rilievi caratteristici.

La terapia consiste nel drenaggio chirurgico della raccolta, seguito da una medicazione compressiva da attuare tempestivamente per evitare sovrapposizioni infettive (pericondrite) con esiti necrotici a carico della cartilagine e conseguente deformazione permanente (orecchio a cavolfiore).

### **Infiammazioni e stenosi**

Il padiglione auricolare può essere sede di processi infiammatori (pericondriti) sostenuti per lo più da germi piogeni, favoriti da traumi auricolari. Nella fase iniziale, la cute del padiglione si presenta tesa,

tumefatta, calda, arrossata e dolente.

La terapia medica antibiotica dovrà essere instaurata tempestivamente per evitare l'evoluzione verso la suppurazione e la necrosi della cartilagine con conseguente deformità.

Le infiammazioni del condotto sono spesso favorite da piccole ferite o abrasioni di solito secondarie a ripetute inopportune manovre di igiene auricolare, macerazione della cute da contatto continuativo con l'acqua (docce ripetute, immersioni).

L'*eczema* del condotto è un'infiammazione dello strato dermo-epidermico a carattere cronico o acuto ricorrente, spesso bilaterale, che può estendersi alla conca e al padiglione. Si tratta di un processo di natura disreattiva, causato da fattori locali (allergeni, farmaci cosmetici) e/o generali (disfunzione epatiche o gastrointestinali). Si manifesta con prurito, bruciore, formazione di vescicole e talvolta otorrea sierosa. Il prurito intenso spesso porta a compiere delle manovre maldestre di grattamento, che possono determinare una sovrapposizione infettiva (*eczema impetiginizzato*) sostenuta da streptococchi, stafilococchi o associazioni polimicrobiche.

La terapia consiste nella correzione dei disturbi sistemici, nell'allontanamento degli allergeni e nella terapia locale con lavaggi auricolari con alcol borico e con l'applicazione di lozioni cortisoniche.

Il foruncolo del condotto uditivo esterno è un processo ascessuale, sostenuto da *Staphylococcus aureus*, a carico di un follicolo pilo-sebaceo, e quindi situato nella porzione cartilaginea del CUE. Spesso fa seguito a microabrasioni da grattamento. Sono più colpiti soggetti con scarse difese locali e generali, quali il diabete mellito. Si manifesta con dolore intenso, spesso accentuato dalla masticazione e dalla pressione sul trago e, in presenza di ostruzione del condotto, con ipoacusia, autofonia, acufeni. All'esame obiettivo si presenta come una tumefazione circoscritta del condotto alla cui sommità appare un puntino giallastro. Se il foruncolo non si apre spontaneamente si dovrà ricorrere all'incisione, al fine di drenare la modesta quantità di materiale purulento contenuto.

In presenza di un'infiammazione diffusa del condotto, si parlerà di *otite esterna*. L'otite può assumere un carattere endemico nel periodo estivo e con il clima caldo umido. È un'infezione batterica sostenuta da diversi germi anaerobi e aerobi, in particolare stafilococchi e streptococchi. All'otoscopia il condotto appare ristretto in maniera concentrica, con cute ispessita, edematosa, arrossata e dolente al punto da non consentire l'introduzione dell'otoscopio e la

visualizzazione della membrana timpanica. Una forma particolarmente aggressiva di otite esterna è quella maligna necrotizzante; questa colpisce soprattutto l'anziano diabetico o immunocompromesso ed è sostenuta da *Pseudomonas aeruginosa*. La flogosi esita verso la formazione di tessuto granuleggiante e necrotico che dal condotto uditivo esterno può estendersi all'osso temporale e può determinare distruzione delle strutture ossee della base cranica. Si manifesta inizialmente con otorrea purulenta e dolore intenso. Nell'evoluzione della malattia sono segni sfavorevoli le paralisi dei nervi cranici (dal VI al XII), indicativi dell'estensione del processo. L'*otite bollosa emorragica* è un'infezione virale con flogosi della membrana timpanica (miringite) e della parte più profonda del condotto (Fig. 105.23). È abbastanza frequente nel corso di episodi influenzali. Si presenta con intenso dolore e fuoriuscita dal condotto di gocce di sangue rosso vivo (otorragia) conseguente alla rottura spontanea delle caratteristiche bolle sierohemorragiche, presenti a livello dello strato epidermico della membrana timpanica.



**Fig. 105.23.** Otite bollosa emorragica dell'orecchio destro. Sono visibili bolle a contenuto emorragico sia a livello del condotto uditivo esterno sia a livello della membrana timpanica.

L'*otomicosi* è un'infezione fungina del condotto uditivo esterno, causata da varie specie funginee (*Aspergillus*, *Candida*). È favorita da condizioni generali quali l'immunodepressione o il diabete e/o locali

quali l'otorrea cronica, la scarsa pulizia del condotto. I sintomi sono prurito, otorrea e ipoacusia.

Una stenosi del CUE si può realizzare a seguito di frequenti episodi otitici o può essere postchirurgica. Essa determina ipoacusia trasmissiva. La correzione chirurgica è gravata da un'elevata percentuale di insuccesso soprattutto nelle forme postinfiammatorie.

### **Tappo di cerume, dermatosi, corpi estranei**

L'accumulo di cerume nel condotto uditivo esterno porta alla formazione del cosiddetto tappo di cerume favorita da ipersecrezione delle ghiandole ceruminose, modificazioni della sua composizione, alterato movimento di scorrimento verso l'esterno dell'epitelio, dalla diminuzione del calibro del condotto (esostosi) o da condizioni ambientali. All'otoscopia il condotto uditivo esterno appare ostruito da materiale giallastro o brunastro. La sintomatologia tipicamente consiste nella sensazione di orecchio chiuso associata a ipoacusia, autofonia o acufeni. L'insorgenza dei sintomi può avvenire improvvisamente spesso in seguito all'esposizione del condotto uditivo all'acqua, a causa delle caratteristiche igroscopiche del cerume.

La terapia consiste nel lavaggio del condotto con acqua a 37 °C o nell'asportazione del tappo con uncini o aspiratori sotto controllo otomicroscopico. A seguito di una desquamazione epidermica, in soggetti con dermatosi esfoliativa il condotto può essere ostruito da un tappo epidermico (cheratosi otturante).

Corpi estranei di diversa natura, animati (insetti ecc.) e inanimati (cotone, semi, perline ecc.) possono ostruire il condotto uditivo esterno. Essi devono essere cautamente rimossi, con un uncino bottonuto, sotto visione otomicroscopica.

### **Neoformazioni benigne**

Le *esostosi* sono neoformazioni ossee, spesso multiple e bilaterali, a larga base di impianto ([Fig. 105.24](#)). Sono legate a una reazione osteogenica associata a un fenomeno periostitico secondario all'esposizione all'acqua fredda. Esostosi piccole sono asintomatiche, mentre quelle di grandi dimensioni tendono a occludere il CUE con accumulo di cerume e squame epiteliali, e conseguente ipoacusia trasmissiva ed episodi di otite esterna. In questi ultimi casi, e in quelli in cui sia necessario l'utilizzo di protesi acustiche endocanalari, è indicata la rimozione chirurgica. Le esostosi vanno differenziate dagli *osteomi*, neoformazioni ossee benigne in genere monolaterali e peduncolate. Il *colesteatoma* del CUE si può formare spontaneamente o più frequentemente a seguito di interventi chirurgici a causa di un non corretto posizionamento dei lembi epiteliali.



**Fig. 105.24.** Esostosi del condotto uditivo esterno dell'orecchio destro. Si notino le multiple esostosi ostruenti subtotalmente il condotto uditivo esterno.

### **Neoformazioni maligne**

Il padiglione auricolare e il condotto uditivo esterno possono essere sede di tumori maligni di origine epiteliale (carcinomi). La forma basocellulare è più frequente a livello del padiglione auricolare, nei soggetti particolarmente esposti ai raggi solari e di età avanzata. Si tratta di un tumore della cute a lenta crescita, che tipicamente si presenta come una piccola vegetazione tondeggiante o un'area infiltrata di consistenza dura con tendenza all'ulcerazione. La forma squamocellulare ha più frequente localizzazione a livello del condotto uditivo esterno. Si presenta come una lesione vegetante che occlude il condotto determinando dolore locale persistente, otorragia o otorrea sierosematica, e ipoacusia. Rispetto alla forma basocellulare rivela una maggiore tendenza alla metastatizzazione linfoghiandolare (linfonodi periauricolari, parotidei e cervicali profondi) e all'infiltrazione locoregionale delle strutture contigue.

La terapia in entrambe le forme è chirurgica e si basa sulla rimozione in blocco del tumore con margini nel tessuto sano, associata a eventuali svuotamento linfonodale e radioterapia postoperatoria.

### **Orecchio medio**

---

## **Infiammazioni**

L'infiammazione dell'orecchio medio o *otite medi* (OM) è la patologia più comune nel neonato e nel bambino, subito dopo le infezioni virali delle alte vie respiratorie.

Il termine OM è genericamente usato per indicare qualsiasi processo infiammatorio dell'orecchio medio. In rapporto al tipo di effusione presente si distingue l'OM in sierosa, mucosa e purulenta. Le forme sierose e mucose hanno un decorso silente, subacuto, privo di sintomi severi quali febbre e otalgia presenti nelle forme acute. Le forme purulente si differenziano in acute e acute ricorrenti. Il termine *otite media cronica* (OMC) è riservato a quei quadri infiammatori avanzati, caratterizzati dalla presenza di un danno irreversibile dell'orecchio medio, quali perforazioni della MT, colesteatoma, timpanosclerosi ecc. L'OMC può essere attiva, secernente, e presentare otorrea purulenta, o inattiva, asciutta, e presentare solo le sequele delle precedenti infezioni. I vari stadi dell'OM non rappresentano entità nosologiche separate, ma possono sovrapporsi, evolvere uno nell'altro, e progredire verso un quadro irreversibile di otite cronica se non adeguatamente trattati.

Il principale fattore coinvolto nella patogenesi dell'OM è rappresentato da una disfunzione della tuba di Eustachio. La tuba permette ai gas di penetrare e uscire dalla cavità dell'orecchio medio quando si apre durante la deglutizione, consentendo di equalizzare la pressione dei gas all'interno della cassa con quella nel condotto uditivo esterno; trasporta fluidi dall'orecchio medio al rinofaringe grazie al trasporto mucociliare; quando è chiusa, previene il reflusso di muco e batteri dal rinofaringe nell'orecchio medio.

Fattori di natura ostruttiva meccanica, infiammatori o infettivi possono interferire con il suo corretto funzionamento. Talora non è possibile individuare un fattore responsabile della disfunzione tubarica.

Il tessuto adenoideo ipertrofico nel bambino e le neoformazioni del rinofaringe nell'adulto contribuiscono all'otite media meccanicamente, ostruendo la tuba di Eustachio. Nelle infiammazioni delle alte vie aeree, quali adenoiditi, riniti, sinusiti, faringiti, infiammazioni su base allergica, al fattore meccanico ostruttivo legato all'edema infiammatorio della mucosa tubarica si aggiungono le conseguenze associate alla propagazione del processo infiammatorio al cavo del timpano. Un'infezione batterica o virale delle alte vie respiratorie influisce sulla funzione tubarica sia agendo sul meccanismo del trasporto mucociliare, sia provocando un edema infiammatorio ostruttivo della mucosa. Nei pazienti con palatoschisi e nella sindrome di Down, la disfunzione è legata a un'insufficienza dei muscoli tensore ed elevatore del palato. Nella discinesia ciliare primaria e nella fibrosi

cistica è il trasporto mucociliare a essere deficitario. Trattamenti radioterapici eseguiti a livello del rinofaringe danneggiano il meccanismo di trasporto mucociliare, oltre a creare uno stato infiammatorio della mucosa dell'orecchio medio. Nei barotraumi, che si realizzano a seguito di effettuazione di voli aerei, attività subacquea, terapia iperbarica, è l'eccessivo o brusco aumento della pressione atmosferica associato o meno a una disfunzione tubarica preesistente a determinare l'instaurarsi del quadro otitico.

Quando a prevalere è l'ostruzione della tuba di Eustachio, senza interessamento infiammatorio della mucosa della cassa, si realizza un quadro di otite sierosa. Quando a predominare è invece il coinvolgimento infiammatorio o infettivo della cassa del timpano, si avranno forme otitiche mucose o purulente rispettivamente.

**L'otite media sierosa** è caratterizzata dalla presenza di un versamento sieroso che occupa l'orecchio medio. L'ostruzione meccanica della tuba di Eustachio, associata al progressivo riassorbimento da parte della mucosa della cassa dell'aria ivi contenuta, determinano una riduzione della pressione endotimpanica. Si realizza quindi una dilatazione *ex vacuo* dei capillari sanguigni e linfatici che determina la formazione di un trasudato, liquido fluido, acquoso, povero di cellule e proteine, derivato dal plasma per ultrafiltrazione attraverso la parete dell'endotelio capillare di vasi normali.

**L'otite media mucosa**, anche definita *glue ear*, è caratterizzata dalla presenza nell'orecchio medio di un versamento mucoso, più denso e tenace del versamento che si riscontra nelle forme sierose. In questi casi, al fattore meccanico ostruttivo legato all'edema infiammatorio della mucosa tubarica si aggiungono le conseguenze associate alla propagazione del processo infiammatorio al cavo del timpano. I capillari sanguigni aumentano la loro permeabilità per azione dell'istamina e di altre sostanze proteiche mediatori dell'infiammazione, così da far passare le cellule dell'immunità verso il tessuto infiammato. Per tale motivo l'essudato sarà composto da una miscela di proteine e cellule in ambiente acquoso, che gli conferiscono una maggiore densità del trasudato, acquoso, presente nelle otiti sierose.

Il paziente affetto da un'otite sieromucosa è spesso asintomatico, talora lamenta una sensazione di orecchio occluso, pieno (fullness), ipoacusia, autofonia e acufeni. Nelle forme a lenta insorgenza il dolore può non essere presente, o essere rappresentato da una modesta sporadica otodinia. Nelle forme acute, barotraumatiche, il dolore può essere acuto, improvviso, con una tendenza alla regressione spontanea. L'esame otomicroscopico consente di apprezzare la presenza di una MT iperemica prima, poi giallognola, opacata,



modicamente retratta. Talora è possibile apprezzare la presenza, al di dietro di essa, di un livello idroaereo o di bolle di aria frammiste a secrezione sieromucosa (Fig. 105.25).



**Fig. 105.25.** Otitis media sieromucosa dell'orecchio sinistro. È chiaramente visibile il versamento sieromucoso endotimpanico frammisto a bolle d'aria.

L'esame audiometrico consente di apprezzare la presenza di un'ipoacusia di trasmissione lieve-moderata, la curva timpanometrica è appiattita.

La terapia dell'otite sieromucosa è rivolta in primo luogo alla risoluzione della causa scatenante, quando individuabile.

Il 90% delle otiti sieromucose si risolve spontaneamente in 2-3 mesi, pertanto non è necessario un trattamento immediato. L'attesa e l'osservazione del paziente rappresentano l'opzione terapeutica più indicata. L'impiego della terapia antibiotica si è dimostrato efficace nel breve termine, nel 15-20% dei pazienti; l'associazione di cortisonici sistemici e topici alla terapia antibiotica sembra incrementarne l'efficacia. L'assenza di studi che dimostrino una consistente efficacia della terapia antibiotico-cortisonica nei pazienti con otite sieromucosa non ne giustifica un uso routinario. Le tecniche di insufflazione dell'orecchio medio usando il cateterismo tubarico o l'autoinsufflazione hanno dimostrato una modesta efficacia nel breve termine. Terapie antistaminiche e decongestionanti non hanno evidenziato un significativo beneficio, ma conservano la loro utilità nei pazienti allergici e affetti da patologie rinosinusali concomitanti. L'intervento chirurgico è indicato in caso di mancata risoluzione del quadro otitico, dopo un periodo di osservazione di almeno 3 mesi. Le opzioni chirurgiche sono rappresentate dall'esecuzione dell'intervento di adenoidectomia e/o di applicazione di un tubo di

ventilazione transtimpanica (Fig. 105.26).



**Fig. 105.26.** Stesso paziente della Fig. 105.25 dopo applicazione di un tubo di ventilazione transtimpanico a livello del quadrante infero-anteriore della membrana timpanica.

**L'otite media purulenta** è caratterizzata dalla presenza di un'effusione purulenta nell'orecchio medio. Si tratta di un'otite media acuta, la cui caratteristica è una rapida insorgenza di sintomi quali otalgia, febbre, ipoacusia e acufeni. In una prima fase la membrana timpanica si presenta iperemica e ispessita; con il progredire dell'infezione e l'accumularsi di secrezione purulenta nell'orecchio medio la membrana prima si estroflette e poi si perfora, consentendo il drenaggio del liquido purulento e l'attenuarsi della sintomatologia dolorosa (Fig. 105.27). Il dolore associato all'otite acuta si risolve spontaneamente in 3 giorni nell'80% dei pazienti. I batteri più frequentemente isolati nelle otiti acute sono rappresentati da *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e da *Moraxella catarrhalis*.



**Fig. 105.27.** Otite media acuta purulenta dell'orecchio destro. La membrana timpanica appare opacata ed estroflessa in procinto di perforarsi.

La terapia antibiotica di prima scelta è rappresentata dall'associazione amoxicillina-acido clavulanico somministrata per 7-10 giorni. In caso di insoddisfacente risposta all'antibioticoterapia, saranno indicate l'effettuazione di una timpanocentesi e l'aspirazione del materiale purulento da inviare per l'esame colturale.

In accordo con le linee guida più comunemente utilizzate, si parla di otite media purulenta acuta ricorrente quando si verificano 3 episodi di otite acuta in 6 mesi o 4 in 12 mesi.

Opzioni terapeutiche efficaci in tali forme sono rappresentate dalla chemiopprofilassi, dalla vaccinazione contro i più comuni agenti patogeni batterici e virali e dall'esecuzione dell'intervento di adenoidectomia e applicazione del tubo di ventilazione transtimpanico.

**L'otite media cronica** è lo stadio di OM più avanzato, associato a esiti patologici irreversibili nell'orecchio medio. Tali esiti possono essere rappresentati da tessuto di granulazione, erosioni ossiccolari, timpanosclerosi, perforazioni e retrazioni di vario grado della MT, colesteatoma. Taluni autori parlano di otite cronica semplice per indicare tutte le forme non colesteatomatose. L'OMC può essere attiva, secernente, e presentare otorrea purulenta, o inattiva, asciutta, e

manifestare solo le sequele delle precedenti infezioni. Sia le forme attive sia quelle inattive sono in genere accompagnate da ipoacusia trasmissiva o mista. La retrazione o atelektasia della MT può essere di diverso grado, potendo approfondirsi a toccare appena la catena ossiculare, fino ad arrivare a un quadro di otite adesiva, nel quale la MT aderisce completamente alla catena ossiculare e alla parete mediale della cassa (Fig. 105.28). La timpanosclerosi, la cui patogenesi non è ancora chiara, è caratterizzata dalla presenza di placche calcaree a livello della membrana timpanica e/o in qualsiasi sede dell'orecchio medio. Si distingue, a seconda che sia o meno presente una perforazione della MT, una timpanosclerosi a timpano aperto e a timpano chiuso. La conseguenza della formazione di tessuto timpanosclerotico è rappresentata dalla fissazione e dall'erosione ossiculare legata alla devitalizzazione, esito della perdita di vascolarizzazione della regione anatomica.



**Fig. 105.28.** Atelektasia dell'orecchio medio sinistro. È presente una retrazione mesotimpanica che tocca il promontorio e l'incudine.

Le perforazioni della MT sono in genere presenti nella *pars tensa*. Le perforazioni vengono classificate in rapporto ai quadranti della MT interessati, all'ampiezza (subtotali, totali), alla vicinanza o meno all'*anulus* (marginali, centrali). Le condizioni della MT residua e della mucosa della cassa vanno attentamente valutate. A livello del bordo della perforazione si realizza un conflitto cute-mucosa che può restare

in una condizione di equilibrio per lungo tempo. L'atrofia della mucosa può favorire la migrazione della pelle della porzione esterna della MT nell'orecchio medio determinando le basi per la formazione di un colesteatoma. Inversamente uno stato infiammatorio cronico della mucosa può condurre alla progressiva disepitelizzazione dello strato epiteliale a ridosso della perforazione, che sarà sostituito da tessuto di granulazione, con conseguente otorrea cronica (Figg. 105.29-105.31).



**Fig. 105.29.** Otite cronica dell'orecchio sinistro. Perforazione del quadrante infero-anteriore della membrana timpanica con placche di timpanosclerosi della membrana residua.



**Fig. 105.30.** Otite media cronica dell'orecchio destro. Perforazione subtotale della membrana timpanica con residui timpanosclerotici. Si notino, al centro della perforazione, il promontorio e la nicchia della finestra rotonda.



**Fig. 105.31.** Otite media cronica dell'orecchio sinistro. Perforazione mesotimpanica posteriore con iniziale epitizzazione della cassa (freccie).

Il colesteatoma è una cisti epiteliale dell'orecchio medio formata da epitelio squamoso stratificato. Il colesteatoma acquisito deve essere distinto da quello congenito, derivato da residui embrionali ectodermici inclusi nell'osso temporale (Fig. 105.32). Il colesteatoma acquisito è causato da un'invasione dell'orecchio medio da parte della pelle del condotto uditivo esterno e della MT, attraverso una perforazione o una tasca di retrazione della stessa. Tutte le perforazioni possono dare origine a un colesteatoma ma le più a rischio sono quelle marginali, in quanto la pelle del CUE in assenza dell'*anulus* invade più facilmente l'orecchio medio. Tasche di retrazione possono crearsi a qualsiasi livello della MT, ma più frequentemente si realizzano a livello della *pars flaccida*, meno resistente perché sprovvista dello strato fibroso. Quando la retrazione si approfondisce a tal punto da non consentire l'autodetersione della tasca, la progressiva stratificazione dell'epitelio squamoso determina il formarsi del colesteatoma (Fig. 105.33). Il paziente può essere asintomatico per lungo tempo. Ipoacusia e otorrea fetida sono i sintomi più frequenti. Sintomi quali vertigini e/o paralisi del NF sono legati a casi avanzati nei quali il colesteatoma ha creato erosioni del canale semicircolare laterale e compresso e infiltrato il NF. Si parla di colesteatoma della rocca petrosa nei rari casi nei quali il colesteatoma invade la porzione petrosa dell'osso temporale.



**Fig. 105.32.** Colesteatoma congenito dell'orecchio sinistro. Si noti, per trasparenza attraverso i quadranti anteriori della membrana timpanica, una massa biancastra occupante l'orecchio medio.





**Fig. 105.33.** Otite media cronica colesteatomatosa dell'orecchio destro. Si noti una tasca di retrazione epitimpanica non controllabile.

La tomografia computerizzata (TC) dell'osso temporale rappresenta l'indagine radiologica di scelta in tutti i casi di otite colesteatomatosa ([Figg. 105.34-105.36](#)).





**Fig. 105.34.** Colesteatoma meso-epitimpanico dell'orecchio sinistro. Si noti l'erosione del muro della loggetta con tasca di retrazione epi-mesotimpanica non controllabile. La testa del martello appare esposta ed epitelizzata e l'incudine erosa.



**Fig. 105.35.** TC piano coronale in un colesteatoma meso-epitimpanico. Condotto uditivo interno (CUI); vestibolo (V); colesteatoma (C).

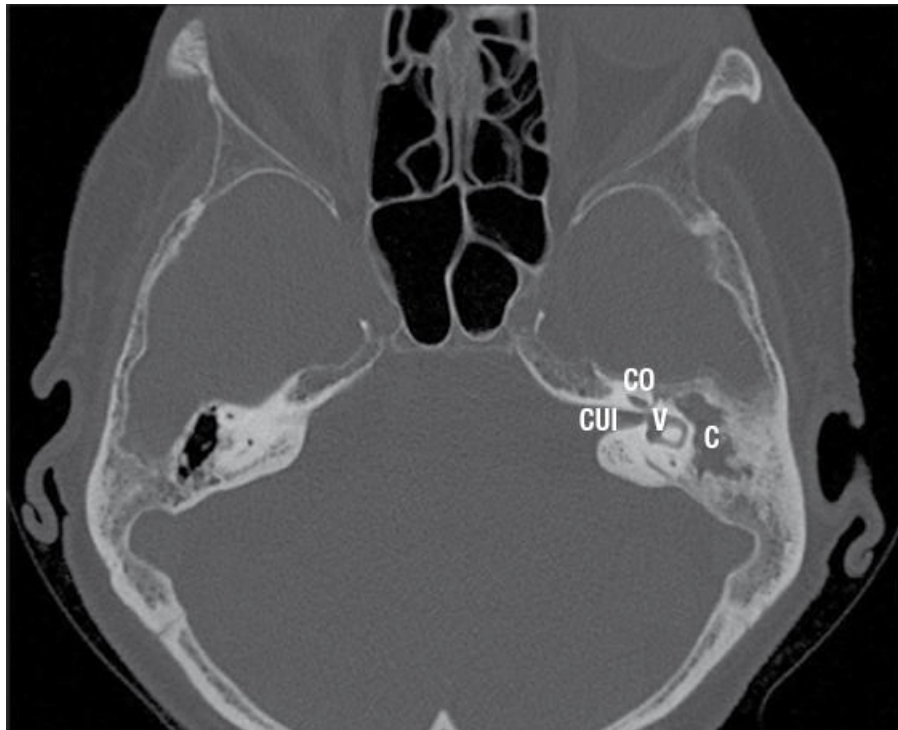


**Fig. 105.36.** TC piano assiale in un colesteatoma meso-epitimpanico. Condotto uditivo interno (CUI); coclea (CO); vestibolo (V); colesteatoma (C).

La terapia medica è rivolta al controllo dell'otorrea, con terapie locali a base di antibiotici topici, soluzioni cortisoniche e irrigazioni con soluzioni di acido bórico. La flora batterica è generalmente costituita da un insieme di batteri aerobi e/o anaerobi, tra i quali quelli più frequentemente isolati sono rappresentati da *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Nei casi resistenti alla terapia topica l'esecuzione di un esame colturale indirizzerà la terapia. La terapia antibiotica sistemica è riservata ai casi di otorrea intrattabile.

La terapia dell'OMC colesteatomatosa è chirurgica. Gli interventi chirurgici che si effettuano comunemente sono rappresentati dalla mastoidectomia radicale e radicale modificata, e dalla timpanoplastica aperta e chiusa. Nella mastoidectomia radicale la mastoide, l'epitimpano, la cassa del timpano e il condotto uditivo esterno sono convertiti in un'unica cavità esteriorizzata attraverso il condotto uditivo esterno. In questo intervento la membrana timpanica e i residui della catena ossiculare vengono rimossi, fatta eccezione per la staffa, e non viene effettuata nessuna ricostruzione.

Nella mastoidectomia radicale modificata la mastoide, l'epitimpano e il condotto uditivo esterno sono convertiti in un'unica cavità. La membrana timpanica e l'orecchio medio non vengono violati.

Nella timpanoplastica aperta si esegue un intervento sovrapponibile a quello di mastoidectomia radicale modificata ma l'orecchio medio viene violato e la membrana timpanica, e talora la catena ossiculare, vengono ricostruiti.

Nella timpanoplastica chiusa si realizza una mastoidectomia ed epitimpanotomia, che rimangono separate dal condotto uditivo esterno dalla parete posteriore di

quest'ultimo (Fig. 105.37). L'orecchio medio viene trattato come nella timpanoplastica aperta.

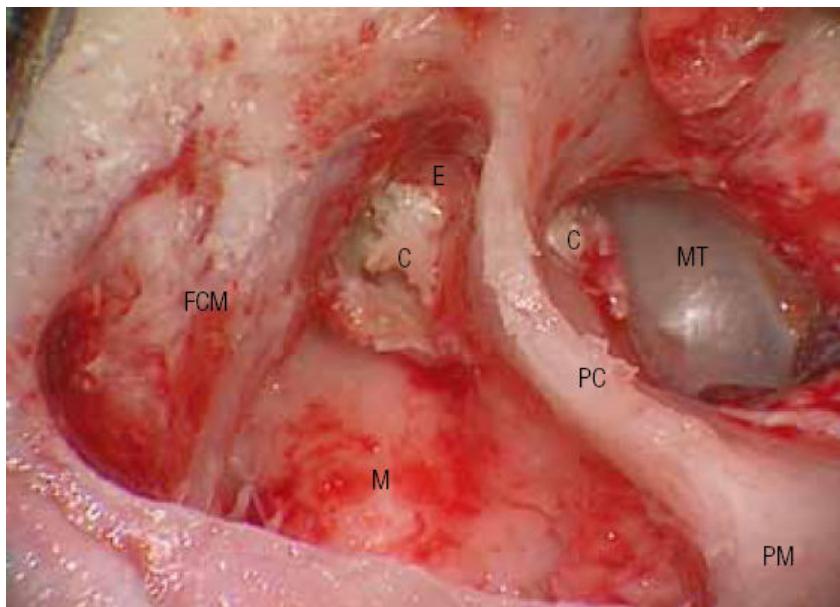


**Fig. 105.37.** Colesteatoma epitimpanico dell'orecchio destro. Visione microscopica intraoperatoria di un intervento di timpanoplastica chiusa. Fossa cranica media (FCM); mastoide (M); colesteatoma (C); epitimpano (E); parete posteriore del condotto uditivo esterno (PC); membrana timpanica (MT); punta della mastoide (PM).

La scelta del tipo di intervento chirurgico da effettuare dipende dal grado di estensione della patologia colesteatomatosa e dell'erosione delle pareti ossee del condotto uditivo esterno da essa determinato. In presenza di ampie erosioni epitimpaniche è preferibile, nell'esperienza dell'Autore, eseguire tecniche di timpanoplastica aperta, per evitare la ricorrenza della patologia colesteatomatosa da riassorbimento del materiale atticale usato per la ricostruzione. Indicazioni all'effettuazione di timpanoplastiche chiuse sono rappresentate dai casi con erosione epitimpanica limitata, dalla patologia colesteatomatosa nel bambino, dai casi con un'elevata pneumatizzazione mastoidea.

Gli interventi di mastoidectomia radicale vanno riservati a quei casi in cui le condizioni del sistema timpano-ossiculare o il livello uditivo sono tali da controindicare un intervento di ricostruzione a tale livello (per es. otiti adesive, ipoacusie neurosensoriali).

In tutti i casi di perforazione della membrana timpanica è indicato l'intervento di miringoplastica, controindicato nei casi di unico orecchio udente. In tale intervento si ricostruisce la membrana timpanica con una fascia di muscolo temporale posizionata al di sotto dei residui della MT (tecnica underlay) o al di sopra dei residui dello strato fibroso della MT, dopo averli disepitelizzati (tecnica overlay). La fascia di muscolo temporale serve come guida per la pelle del condotto uditivo e dei residui di MT per ricrescere.

Le *complicanze* delle otiti medie acute e croniche si distinguono in intracraniche (meningite, tromboflebite del seno sigmoide, ascesso cerebrale, ascesso epidurale) ed extracraniche e queste ultime in intratemporali (empiema della mastoide, fistola perilinfatica, labirintite, petrosite, paralisi del nervo facciale) ed extratemporali (ascesso subperiosteo).

L'**empiema della mastoide** segue a un'ostruzione infiammatoria o colesteatomatosa della via di comunicazione tra orecchio medio e cellule mastoidee con conseguente ritenzione purulenta nelle cellule mastoidee seguita da un processo di osteite lacunare con fusione dei setti ossei e conseguente formazione di un empiema. Otaglia irradiata alla zona temporo-parietale e retroauricolare, ipoacusia, cefalea, febbre e compromissione dello stato generale caratterizzano l'aspetto sintomatologico. L'esame otoscopico può consentire di apprezzare la presenza di un'estroflessione della membrana timpanica o di otorrea purulenta, e talora di un edema della parete postero-superiore del meato acustico esterno. L'esecuzione di un esame TC delle rocche petrose permette di valutare l'entità dell'interessamento mastoideo e l'eventuale presenza di un'esteriorizzazione extratemporale dell'empiema.

La terapia antibiotica associata all'intervento di mastoidectomia con rimozione dell'osso necrotico e devitalizzato rappresenta il trattamento di scelta.

L'**ascesso subperiosteo** si realizza quando il processo infettivo mastoideo si estende allo spazio subperiosteo a seguito di un'erosione della corticale mastoidea o più raramente a seguito di una diffusione vascolare secondaria a una flebite delle vene mastoidee. Quando la corticale mastoidea è violata alla punta della mastoide, l'ascesso si sviluppa nel collo profondamente al muscolo sternocleidomastoideo (*ascesso di Bezold*). L'otite acuta nel bambino è la causa più frequente, ma anche l'otite cronica colesteatomatosa, ostruendo l'*aditus ad antrum*, può aumentare la possibilità che la patologia infettiva si decomprima attraverso la corticale mastoidea. Il paziente mostra un'estroflessione del padiglione auricolare e la presenza di una tumefazione retroauricolare eritematosa, tesa, fluttuante (**Fig. 105.38**). L'ascesso di Bezold si manifesta come una tumefazione latero-cervicale a ridosso della punta della mastoide profonda e mal definita. L'esecuzione di un'indagine TC con contrasto consente di apprezzare la presenza dell'ascesso delimitato da un orletto che prende contrasto, e talora del difetto corticale mastoideo.



**Fig. 105.38.** Ascesso mastoideo subperiosteale sinistro. Si noti la tumefazione nella regione mastoidea ricoperta da cute iperemica con lateralizzazione del padiglione auricolare.

La terapia indicata è il drenaggio dell'ascesso associato all'esecuzione della mastoideotomia e alla rimozione della patologia colesteatomatosa eventualmente presente.

La **fistola perilinfatica** è la più frequente complicanza dell'otite cronica colesteatomatosa. La sede anatomica più frequentemente interessata è il canale semicircolare laterale, ma sono descritte anche fistole del canale superiore, posteriore e della coclea. L'erosione dell'osso della capsula otica può avvenire in presenza della patologia colesteatomatosa a seguito dell'attivazione dei mediatori dell'infiammazione e per l'effetto compressivo del colesteatoma stesso. L'estensione della fistola è variabile potendo questa interessare progressivamente la parete ossea del canale, l'endostio, gli spazi perilinfatici, il labirinto membranoso e gli spazi endolinfatici. I pazienti con significativa erosione del labirinto mostrano spesso una sintomatologia caratterizzata da vertigini, ipoacusia neurosensoriale e segno della fistola positivo all'esame obiettivo. L'utilizzo della TC preoperatoria a strato sottile consente di apprezzare la presenza della fistola in circa il 60% dei casi.

La terapia chirurgica della fistola dipende dalla sua estensione. Nelle fistole di

piccole dimensioni (meno di 1 mm) la matrice colesteatomatosa viene cautamente rimossa dalla fistola, e questa ricoperta con paté d'osso e fascia di muscolo temporale. Se la matrice è aderente al labirinto membranoso o la fistola ha una dimensione maggiore di 1 mm, è prudente lasciare lo strato più esterno del colesteatoma, la matrice, sulla fistola. In caso di timpanoplastica aperta, non sarà necessario effettuare un secondo tempo chirurgico per rimuoverla in quanto già esteriorizzata. Nelle timpanoplastiche chiuse bisognerà effettuare un secondo tempo chirurgico per rimuovere l'eventuale ricorrenza colesteatomatosa presente nella sede della fistola.

La **labirintite** si presenta solitamente nella forma attenuata di labirintite sierosa, per il passaggio di tossine o di germi attraverso una fistola del canale semicircolare laterale (fistola perilinfatica), ed è caratterizzata da lievi e transitorie vertigini, spesso in rapporto a eventi che aumentano la pressione endolabirintica come colpi di tosse, sforzi fisici, compressione del condotto uditivo (segno della fistola). Eccezionale in era antibiotica e comunque associata a un quadro di meningite o meningoencefalite è la *labirintite purulenta*, che porta a una rapida distruzione delle strutture del labirinto membranoso, con il quadro acuto di una cofosi e di una perdita improvvisa della funzione vestibolare.

La **petrosite** è legata a una diffusione del processo otomastoiditico alla cellularità perilabirintica e dell'apice della porzione petrosa dell'osso temporale. La petrosite è un processo molto simile alla mastoidite, potendo come questa evolvere da un quadro osteitico, a un quadro colliquativo e alla formazione di un ascesso. La vicinanza della fossa cranica media e posteriore fa sì che alla petrosite possano seguire complicanze quali meningite, ascesso extradurale e cerebrale, e tromboflebite dei seni petrosi. Nelle fasi iniziali la sintomatologia è sovrapponibile a quella della mastoidite con febbre, compromissione dello stato generale, cefalea profonda, gravativa, riferita al centro della testa e irradiata al vertice e all'occipite. Quando l'infezione raggiunge l'apice della rocca la sintomatologia può essere caratterizzata, in caso di interessamento meningeo, dalla comparsa di dolore nevralgico trigeminale (dolore retro-orbitario) e diplopia da paralisi del nervo abducente.

Nel sospetto di una petrosite deve essere effettuato un esame TC al fine di escludere complicanze intracraniche che possono accompagnare questa condizione.

Considerata la difficoltà di accesso chirurgico della porzione petrosa dell'osso temporale, la terapia di scelta è quella antibiotica di lunga durata. In presenza di un quadro infettivo che non si risolve con la terapia medica, è necessario il drenaggio chirurgico della raccolta purulenta. In caso di sordità dal lato affetto sono indicati approcci chirurgici che passino attraverso la capsula otica (via translabirintica e transcocleare); in caso di orecchio udente gli approcci utilizzati

sono quelli che preservano l'udito (via infratemporale, via della fossa cranica media ecc.).

La **paralisi del nervo facciale** può complicare sia le otiti medie purulente acute sia quelle croniche. Nelle forme acute la paralisi generalmente subentra a seguito del contatto del tessuto infiammatorio con una porzione deisciente del nervo nel suo tratto timpanico. Nelle forme croniche l'interessamento del nervo facciale è legato generalmente a un'erosione e invasione del canale di Falloppio da parte della patologia colesteatomatosa. La paralisi facciale che subentra nelle otiti acute è frequentemente presente nei bambini, acuta e parziale, generalmente di breve durata; la paralisi che fa seguito a un'otite cronica colesteatomatosa è di solito progressiva e ha una prognosi peggiore. L'esecuzione dell'esame TC è necessaria per valutare l'entità del coinvolgimento del canale di Falloppio, in particolare nelle forme colesteatomatose.

Nella paralisi facciale secondaria a un'otite acuta, la terapia è antibiotica, associata eventualmente al drenaggio transtimpanico. Nelle forme otitiche croniche colesteatomatose la terapia è chirurgica. L'eventuale infiltrazione del nervo da parte del colesteatoma necessita la sua ricostruzione con anastomosi diretta dei suoi monconi o con innesto di nervo surale.

La **meningite**, con una percentuale dello 0,1%, e con una mortalità di circa il 5%, è la complicanza intracranica più frequente delle otiti medie. La meningite può seguire a una diffusione dell'infezione alle meningi e agli spazi subaracnoidei per via ematogena; a una diffusione dall'orecchio medio e dalla mastoide attraverso canali preformati (fessure di Hyrtl); per invasione diretta attraverso un'erosione ossea.

Sintomi che devono allertare circa la presenza di una complicanza intracranica sono rappresentati da febbre persistente o intermittente; vomito; irritabilità; letargia; cefalea persistente; rigidità nucale; fotofobia. Atassia, convulsioni e turbe della coscienza fino al delirio e al coma ne caratterizzano le fasi più avanzate.

In presenza di tali sintomi dovrebbe essere somministrata una terapia antibiotica a largo spettro (cefalosporine di terza generazione) e corticosteroidi.

L'esecuzione di una TC con contrasto o di una risonanza magnetica (RM) dell'encefalo consentono di apprezzare la caratteristica presa di contrasto meningea e di escludere ulteriori complicanze. Una puntura lombare andrebbe effettuata per confermare la diagnosi e consentire un esame culturale.

La terapia chirurgica (mastoidectomia) va riservata ai casi di otite colesteatomatosa, erosione ossea con diffusione diretta della patologia, mastoidite empiematosa, persistenza dei sintomi nonostante la terapia.

L'**ascesso cerebrale** è la seconda complicanza intracranica più comune delle otiti medie. Le sedi più frequentemente interessate sono rappresentate dal lobo temporale e dal cervelletto, a seguito della diffusione dell'infezione per via ematogena e per diffusione diretta per contiguità. La progressione clinica si realizza in tre stadi differenti. In un primo stadio, encefalitico, i sintomi tipici sono rappresentati da febbre, rigidità, vomito, cefalea, alterazioni dello stato di coscienza e convulsioni. Questo stadio è seguito da una fase quiescente, paucisintomatica, caratterizzata da apatia e affaticamento. L'ultimo stadio è contraddistinto da un ritorno della sintomatologia acuta, caratterizzata da segni di ipertensione endocranica (cefalea, vomito, bradicardia, papilla da stasi), afasia negli ascessi temporali e turbe motorie (atassia, dismetria, adiadococinesia) negli ascessi cerebrali. Quest'ultima fase è attribuibile alla rottura dell'ascesso o alla sua estensione.

In presenza dei suddetti sintomi, vanno effettuate un'indagine TC o RM con contrasto e instaurato un trattamento antibiotico a largo spettro che copra Gram+, Gram- e anaerobi. Una volta stabilizzato il paziente sotto il profilo neurologico, va eseguito il drenaggio della raccolta, o attraverso una craniotomia, o mediante aspirazione stereotattica. Il drenaggio dell'ascesso andrebbe effettuato entro le 24 ore dalla presentazione dei sintomi.

La **tromboflebite del seno sigmoide** rappresenta circa il 20% delle complicanze intracraniche delle otiti medie acute, ed è la più frequente complicanza vascolare. L'interessamento del seno sigmoide si realizza attraverso aree di erosione della limitante ossea secondarie alla patologia otitica, o a seguito di processi tromboflebitici delle vene emissarie mastoidee. La trombosi del seno si può propagare prossimalmente a interessare il seno trasverso e poi la confluenza dei seni e il seno sagittale, causando idrocefalo; o distalmente a interessare la vena giugulare interna, con conseguente rischio di embolia polmonare settica.

La sintomatologia è caratterizzata da febbre elevata intermittente, malessere generale, cefalea, segni di ipertensione endocranica.

L'indagine TC con mdc consente di apprezzare la presa di contrasto della parete del seno e il caratteristico segno a forma di delta corrispondente al seno trombizzato. L'indagine RM e angio-RM permettono di apprezzare meglio l'estensione della trombosi.

In presenza di un quadro otomastoiditico o colesteatomatoso sono necessari la bonifica chirurgica, l'evacuazione del seno trombizzato, associati a un trattamento anticoagulante e antibiotico per almeno 2 settimane, quando l'esecuzione di un esame angio-RM consentirà di escludere l'eventuale propagazione della trombosi e la presenza di ulteriori complicanze quali ascessi cerebrali.



Un **ascesso epidurale** si può sviluppare in maniera insidiosa, accompagnato da sintomi che non differiscono da quelli di un comune quadro otitico. La presenza di otalgia e cefalea ingravescente, a dispetto della terapia medica, deve allertare circa la possibile presenza di un fenomeno ascessuale. L'eventuale conferma TC indirizza verso il drenaggio chirurgico.

## **Otosclerosi**

L'otosclerosi, o otospongiosi, è un processo osteodistrofico che interessa la capsula otica, la capsula ossea del labirinto. È la causa più frequente di ipoacusia trasmissiva nell'adulto. L'eziologia è sconosciuta, talora la patologia presenta una trasmissione autosomica dominante. Ha una prevalenza doppia nella donna rispetto all'uomo. La patologia è rara nelle razze nera e orientale. Si manifesta più frequentemente nella terza decade di vita ed è bilaterale nel 70% dei casi.

Nell'otosclerosi l'osso della capsula otica viene prima rimpiazzato da osso spugnoso vascolarizzato e irregolare, meno solido dell'osso che va a sostituire, poi i focolai di osso spugnoso decalcificato tendono a ricalcificare e diventare meno vascolarizzati e più solidi, sclerotici.

L'otosclerosi può insorgere in qualsiasi punto della capsula ossea del labirinto, per cui può essere asintomatica se non interessa la regione stapediale e/o l'endostio della coclea.

Nella forma tipica, stapedio-ovalare, il focolaio otospongiotico è localizzato a livello della regione della finestra ovale, più frequentemente a livello della sua porzione anteriore, per poi progredire verso il legamento anulare della staffa e causare quindi la fissazione di quest'ultima. Nelle forme obliterative la platina della staffa e la regione della finestra ovale vengono completamente sostituite da tessuto otosclerotico. Se la lesione progredisce medialmente a interessare l'endostio della coclea, ne risulta un danno all'orecchio interno, con un calo uditivo di tipo neurosensoriale. Talora la lesione può esordire già come forma mista, legata alla presenza di plurimi focolai otosclerotici. Occasionalmente, nella forma cosiddetta cocleare, la lesione può interessare solo l'endostio della coclea, causando quindi un danno neurosensoriale isolato.

Il danno cocleare è probabilmente legato a una diffusione di enzimi citotossici nel fluido cocleare, con susseguente danno e ialinizzazione del legamento spirale, localizzato sulla superficie del labirinto membranoso, in diretta contiguità con il labirinto osseo. Il diretto contatto del legamento con osso otosclerotico indurrebbe un danno cocleare più severo.

La patologia ha in genere un lento decorso, caratterizzato da un calo uditivo progressivo e graduale, contraddistinto da fasi di

peggioramento alternate a fasi di quiescenza. La gravidanza e l'allattamento nella donna possono talora accelerare la progressione della malattia. In rari casi la patologia può avere un decorso particolarmente aggressivo, con un rapido deterioramento uditivo fino alla cofosi.

L'ipoacusia è frequentemente associata ad acufeni continui, raramente a disturbi dell'equilibrio.

L'esame otoscopico consente di intravedere talora la presenza, al di dietro della membrana timpanica, di un colorito rossastro del promontorio, legato al riscontro di un focolaio otospongiotico a livello della superficie esterna periosteale del promontorio (segno di Schwartze).

Nella forma tipica, stapedio-ovalare, l'esame audiometrico tonale consente di apprezzare la presenza di un'ipoacusia trasmissiva inizialmente più accentuata sui toni gravi, e poi pantonale. La soglia per via ossea si mantiene inizialmente nei limiti della norma, talora con un lieve peggioramento sulle frequenze centrali, in particolare sui 2.000 Hz (tacca di Carhart), da imputare probabilmente a un aumento della pressione dei liquidi endolabirintici per la presenza del focolaio otosclerotico. Per l'instaurarsi di processi degenerativi cocleari l'ipoacusia di trasmissione si trasforma lentamente in un'ipoacusia di tipo misto, in cui la componente recettiva tende a diventare con il passare del tempo sempre più accentuata, fino a raggiungere uno stadio di sordità prevalentemente percettiva di entità elevata.

L'impedenzometria evidenzia talora un abbassamento lieve della curva timpanometrica, senza spostamenti del picco del timpanogramma verso le pressioni negative. Tale aspetto del timpanogramma è legato a una maggiore rigidità del sistema timpano-ossiculare a causa della fissità stapediale.

I riflessi stapediali saranno assenti in quanto la contrazione dello stapedio non modifica l'impedenza dell'orecchio medio in virtù della fissità stapediale. Talvolta, in uno stadio molto precoce del processo di fissazione della staffa, il riflesso acustico mostra un particolare andamento, caratterizzato da una duplice deflessione negativa nei due istanti di inizio e di fine dello stimolo acustico. Questo strano riflesso è detto "effetto on-off", ed è indicativo di una fissazione della catena ossiculare in fase iniziale.

La terapia può essere chirurgica e/o audioprotesica. La terapia chirurgica è indicata in caso di otosclerosi mono- o bilaterale con un gap uditivo tra via aerea e ossea, considerando la PTA (media del livello uditivo a 500, 1.000, 2.000, 4.000 Hz), di 40 dB o maggiore. Un rapido peggioramento della componente uditiva cocleare indica l'intervento chirurgico anche per gap uditivi di minore entità. L'esecuzione dell'intervento sembrerebbe rallentare la progressione del danno neurosensoriale in questi casi.

L'intervento chirurgico consigliato è la stapedotomia. Esso consiste nell'asportazione della sovrastruttura della staffa e nell'effettuazione con perforatori, trapani, o laser, di un foro platinare (platinotomia) di 0,4-0,6 mm, seguita dall'applicazione di una protesi di acciaio e/o materiale fluoroplastico, che viene agganciata all'incudine e allocata nella platinotomia. La protesi in questo modo pescherà nel vestibolo, trasmettendo la vibrazione sonora ai liquidi endolabirintici. L'intervento di stapedotomia ha sostituito quello di stapedectomia (asportazione di tutta la platina della staffa) effettuato in passato, in quanto meno traumatico e gravato da un minor rischio di complicanze a breve e lungo termine. Il paziente deve essere informato circa il rischio di subire, a seguito dell'intervento chirurgico, un danno uditivo neurosensoriale definitivo parziale nel 2% dei casi o una completa perdita dell'udito nell'1% dei casi.

Per i suddetti motivi non va sottoposto a chirurgia l'unico orecchio udente o l'orecchio migliore.

Tutti i pazienti con calo uditivo trasmissivo causato dall'otosclerosi possono usare protesi acustiche come alternativa alla chirurgia. Nei casi di ipoacusia mista con una significativa componente neurosensoriale, la chirurgia e la protesizzazione acustica insieme concorrono al fine di dare il miglior risultato possibile al paziente. La terapia a base di fluoro (8 mg 3 volte/die) si è dimostrata efficace nel rallentare la progressione della perdita uditiva nei casi con evidenza di perdita neurosensoriale progressiva.

## Orecchio interno

---

### Ipoacusie neurosensoriali

Le ipoacusie neurosensoriali sono causate da processi degenerativi dell'epitelio sensoriale dell'orecchio interno, frequentemente a carico dell'organo di Corti; sono distinte in primitive (infantili, involutiva senile, tossiche, neurovascolari come nella malattia di Ménière) o secondarie a processi morbosi che interessano altre parti dell'apparato uditivo (osteodistrofie della capsula labirintica quali la malattia di Recklinhausen, l'osteogenesi imperfetta, la malattia di Paget, l'otosclerosi). Le ipoacusie infantili possono essere dovute a:

- *cause prenatali*: fattori ereditari a carattere recessivo (ipoacusia tipo Scheibe) o dominante (ipoacusia tipo Mondini), talora responsabili di malformazioni associate (sindromi di Waardenburg, Usher, Alport, Pendred), aberrazioni cromosomiche (trisomia 21 o sindrome di Down), infezioni (rosolia, sifilide, toxoplasmosi), intossicazioni (talidomide, aminoglicosidi, chinino, salicilati, diuretici), malattie (diabete) in corso di gravidanza, in particolare nei primi 3 mesi;
- *cause perinatali*: prematurità o postmaturità fetale, traumi da parto, anossia da parto, ittero neonatale per incompatibilità Rh;
- *cause postnatali*: malattie virali (parotite, morbillo, influenza) sostenute da ceppi neurotropi, meningiti, intossicazioni (aminoglicosidi).

Nell'adulto le più comuni forme di ipoacusia neurosensoriale sono la presbiacusia e l'ipoacusia da rumore.

Si definisce *presbiacusia* una riduzione della sensibilità uditiva per fenomeni di invecchiamento fisiologico del sistema uditivo, frequente dopo i 60 anni di età.

Il deficit uditivo è di tipo neurosensoriale, simmetrico, coinvolgente inizialmente le frequenze acute, successivamente quelle medie, da ultime quelle gravi (Fig. 105.39).

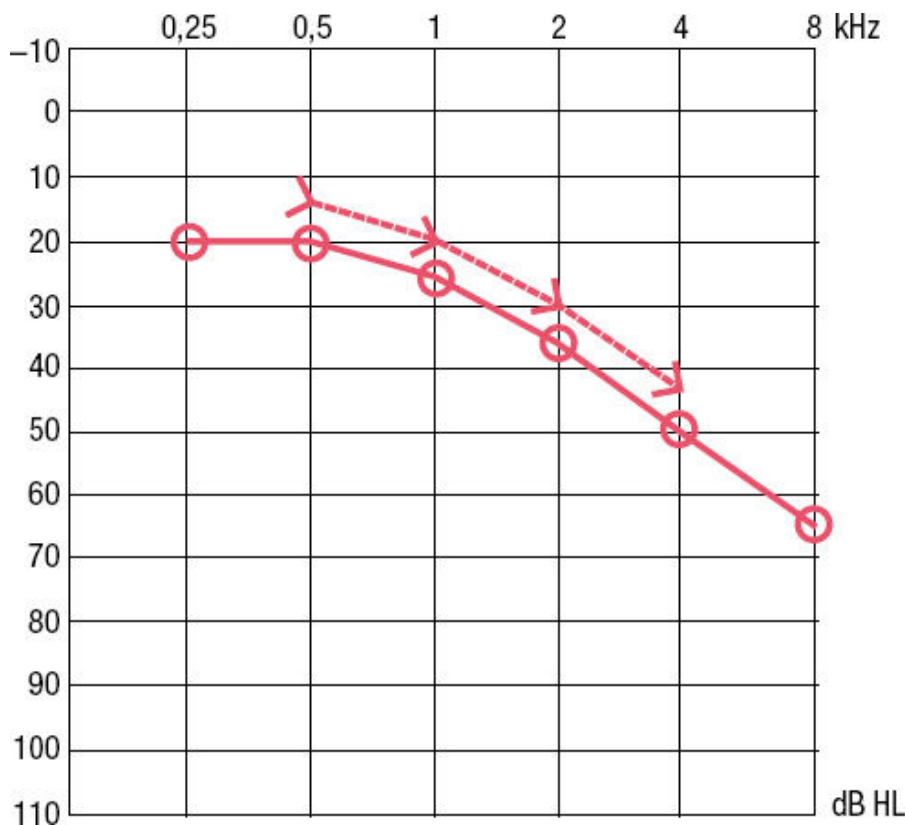


Fig. 105.39. Audiogramma da trauma acustico.

La senescenza può interessare non solo il recettore cocleare, ma anche il nervo acustico e le vie e i centri uditivi, da cui deriva una ridotta capacità discriminativa e una conseguente protesizzazione acustica talora insoddisfacente.

L'ipoacusia da rumore può conseguire a occasionali esposizioni a rumori particolarmente intensi o, più frequentemente, a una prolungata esposizione a rumori di elevata pressione acustica. Se si espone un soggetto normoacusico a un rumore intenso, si osserva una deriva di soglia uditiva (TTS, Temporary Threshold Shift) che

corrisponde alla differenza tra la soglia uditiva in condizioni di riposo acustico e quella ottenuta dopo la stimolazione sonora. La TTS esprime quindi un deterioramento della capacità uditiva del soggetto che segue alla cessazione dello stimolo e che tende a esaurirsi in un tempo di durata variabile. Una TTS che si protrae oltre le 16 ore dopo la cessazione dello stimolo viene anche definita fatica uditiva patologica. Essa esprime uno stato di esaurimento funzionale dei recettori acustici, che tende al completo recupero se cessa lo stimolo. Se si ripete l'esposizione al rumore prima di un completo recupero della funzione uditiva compare una deriva di soglia permanente.

Un danno uditivo da rumore (acuto e cronico) presenta all'audiometria tonale un'ipoacusia neurosensoriale bilaterale, simmetrica, zonale sui 4.000 Hz (Fig. 105.40). Persistendo l'esposizione al rumore, si osserva dapprima un aumento di soglia per i toni di frequenza 6.000 e 8.000 Hz, che successivamente si estende anche ai toni di frequenza 1.000 e 2.000, con una caratteristica curva a cucchiaino.

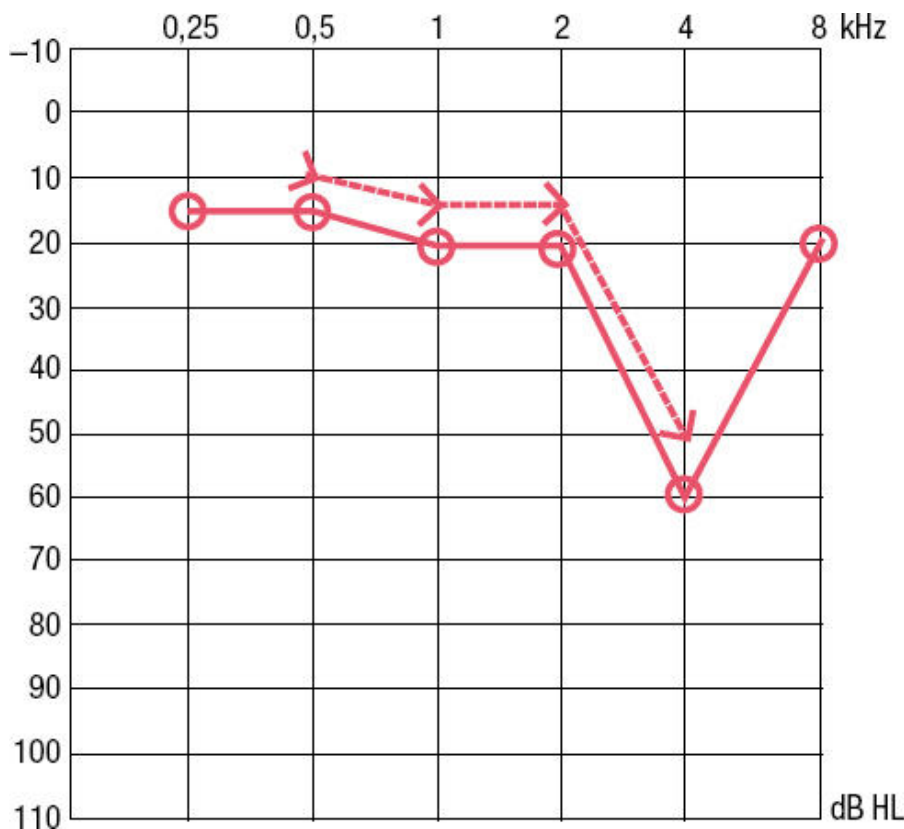


**Fig. 105.40.** Audiogramma da presbiacusia.

Non esiste un criterio valido in grado di identificare un limite tra rumore nocivo e non nocivo a causa della differente suscettibilità individuale al rumore. Si ritiene che 90 dB/40 ore di esposizione alla settimana rappresenti un livello adeguato per l'85% della popolazione. Sotto il profilo anatomico-patologico i processi degenerativi interessano inizialmente le cellule ciliate esterne, probabilmente come conseguenza dell'effetto che hanno sulla membrana basilare i vortici generati nella perilinfa dall'energia meccanica vibratoria. Con il persistere dell'azione traumatica, i fenomeni degenerativi si estendono alle cellule del ganglio di Corti e poi alle vie uditive centrali.

Con la dizione di sordità neurosensoriale improvvisa si definisce un evento che si sviluppa istantaneamente ovvero si realizza in un periodo di tempo non superiore alle 12 ore. L'ipoacusia improvvisa può essere causata da fenomeni flogistici cocleari o retrococleari secondari a infezioni virali (morbillo, rosolia, herpes zoster, influenza) o da meccanismi vascolari (malattie tromboemboliche, ischemia, vasospasmo), autoimmunitari, cause traumatiche (barotrauma, fratture della rocca), da idrope endolinfatica, da farmaci ototossici (gentamicina, streptomicina), da cause retrococleari (neurinoma dell'acustico). Nella maggior parte dei casi la causa non è riconducibile alle precedenti, pertanto l'ipoacusia si definisce idiopatica.

La terapia medica è spesso empirica e, in rapporto al sospetto eziopatogenetico, si possono utilizzare differenti tipi di farmaci quali i vasodilatatori, ipotizzando lo spasmo come causa dell'ipoacusia; corticosteroidi a effetto antinfiammatorio, antiedemigeno; anticoagulanti per ridurre la viscosità ematica; antiaggreganti per diminuire l'aggregazione piastrinica; glicerolo, antiedemigeno nelle forme idropiche; antivirali per la possibile eziologia virale; ossigenoterapia iperbarica.

Le ipoacusie neurosensoriali bilaterali medie o gravi possono essere corrette con l'applicazione di protesi acustiche. Il problema è particolarmente importante nel caso in cui tali forme siano presenti alla nascita o insorgano nei primi anni di vita, perché il bambino sordo non è in grado di acquisire il linguaggio e diviene così sordomuto. Nelle forme più gravi, nelle quali la protesizzazione acustica tradizionale non è in grado di garantire una sufficiente discriminazione vocale, si ricorre oggi all'impianto cocleare (Fig. 105.41).



**Fig. 105.41.** Rx del cranio che mostra gli esiti di applicazione di un impianto cocleare binaurale.

### **Sindrome di Ménière**

La sindrome di Ménière (SM) è una patologia idiopatica dell'orecchio interno caratterizzata da ricorrenti episodi vertiginosi, calo uditivo, fullness e acufeni.

L'idrope endolinfatica, l'aumento dell'endolinfa nel labirinto membranoso, ne rappresenta il substrato istopatologico. Nella fase iniziale l'idrope coinvolge essenzialmente la scala media e il sacco, successivamente può interessare tutto il sistema endolinfatico. Il labirinto membranoso può essere interessato da dilatazioni e rotture a diversi livelli. Un'alterazione del meccanismo di produzione e riassorbimento dell'endolinfa rappresenterebbe la causa del fenomeno idropico. Quest'ultima, prodotta essenzialmente a livello della stria vascolare, e riassorbita a livello del sacco endolinfatico, subisce uno scambio di componenti chimici lungo tutto il dotto cocleare. Una malfunzione del sacco endolinfatico e della sua funzione di riassorbimento rappresenta l'ipotesi patogenetica più accreditata per giustificare l'aumento dei liquidi endolabirintici.

Fattori genetici, anatomici, infiammatori, allergici, autoimmunitari, traumatici, sono stati ipotizzati per giustificare l'origine del fenomeno idropico, ma a tutt'oggi si è ben lontani da una sufficiente comprensione del meccanismo eziopatogenetico.

La vertigine è rotatoria, della durata almeno di 20 minuti ma

frequentemente di ore, accompagnata da fenomeni neurovegetativi quali nausea e vomito, senza perdita di coscienza. Talora il paziente può presentare attacchi di tale entità da cadere violentemente a terra (*drop attack*). Le crisi vertiginose sono seguite da una sensazione di disequilibrio di lunga durata. Il calo uditivo può essere fluttuante, soprattutto nelle fasi iniziali della patologia. Gli acufeni possono aumentare in concomitanza con la crisi vertiginosa. La fullness auricolare, intesa come sensazione di orecchio sotto pressione, è quasi sempre presente. Tipicamente sintomi vestibolari, uditivi e sensazione di pressione auricolare subentrano insieme anche se in alcuni pazienti i sintomi uditivi (più frequentemente) o vestibolari possono essere riscontrati da soli per lungo tempo.

In accordo con i criteri proposti dalla "Committee on Hearing and Equilibrium" si parla di SM certa quando si realizzano due o più episodi di vertigine tipica, associati a calo uditivo e acufeni e/o fullness auricolare. Si parla di probabile SM quando si realizza un episodio vertiginoso accompagnato o meno dagli altri sintomi.

La patologia dopo un periodo iniziale sintomatico presenta nel 60-70% dei pazienti una fase di stabilizzazione. In un paziente su quattro la patologia manifesta un andamento progressivo invalidante. È possibile l'evoluzione in sindromi bilaterali in un intervallo di tempo e una frequenza estremamente variabili.

L'audiometria consente di apprezzare la presenza nella maggior parte dei casi di un'ipoacusia neurosensoriale; occasionalmente, in uno stadio molto precoce della malattia, di un'ipoacusia trasmissiva o mista. L'ipoacusia è spesso inizialmente prevalente sulle basse frequenze, in salita, poi pantonale nello stadio più avanzato. La presenza di un picco sui 2.000 Hz è frequente. La fluttuazione uditiva è tipica delle fasi iniziali della SM. Nel test al glicerolo l'audiometria viene associata all'assunzione di glicerolo 90 e 180 minuti dopo la sua ingestione. Il test è considerato positivo quando vi è un miglioramento di 10 dB almeno dell'esame audiometrico tonale per almeno due frequenze, o di almeno il 10% della discriminazione vocale. Il test è positivo nel 50-60% dei pazienti menierici, negativo soprattutto nelle fasi iniziali e tardive della patologia.

Il nistagmo orizzontale o orizzontale-rotatorio è sempre rilevabile durante la crisi. I test vestibolari sono negativi in più del 50% dei pazienti menierici. Comunque il reperto più importante ottenibile dai test vestibolari è l'ipofunzione vestibolare monolaterale del labirinto interessato dalla patologia.

La terapia della fase vertiginosa acuta si affida a farmaci sintomatici quali sedativi centrali (benzodiazepine, antistaminici centrali) e antiemetici; oppure a farmaci dai quali ci si aspetta un'efficacia specifica per la forma idropica quali steroidi, glicerolo e camera iperbarica.



Superata la fase acuta si possono instaurare differenti protocolli terapeutici per un lasso di tempo di prova. Va sottolineato che è sempre difficile attribuire un eventuale successo terapeutico alla terapia adottata o a una naturale evoluzione della patologia.

I farmaci più comunemente utilizzati sono rappresentati dai cortisonici, dai diuretici, dagli antistaminici centrali e dagli anticolinergici. Una restrizione dell'apporto di sale con la dieta e cambiamenti dello stile di vita (evitare il consumo di caffeina, alcol, cioccolato e tabacco) sono talora consigliati. Da non sottovalutare il ruolo che rivestono il supporto psicologico e gli esercizi di riabilitazione vestibolare nella gestione del paziente menierico.

La perfusione dell'orecchio interno con farmaci ototossici è diventato il trattamento di prima scelta per il controllo delle vertigini nei casi disabilitanti, che non tendono a una stabilizzazione delle vertigini. Essa consiste nell'iniezione transtimpanica nell'orecchio medio di gentamicina, aminoglicoside ototossico prevalentemente sulla componente vestibolare, il quale assorbito attraverso la finestra rotonda raggiunge le cellule ciliate e le cellule secretorie danneggiandole (labirintectomia chimica). L'obiettivo del trattamento è la riduzione della gravità e dell'incidenza degli attacchi di vertigine rotatoria, a fronte del quale si può avere la persistenza di una sensazione di instabilità e disequilibrio. Il trattamento non modifica in nessun modo la progressione degli altri sintomi e va effettuato sotto monitoraggio audiologico per il rischio di tossicità cocleare della terapia. Un innalzamento della soglia uditiva di 10 dB è ritenuto accettabile, mentre valori maggiori devono indurre alla sospensione del trattamento. L'iniezione intratimpanica di gentamicina si è mostrata efficace nel controllo della sintomatologia vertiginosa in circa il 50% dei pazienti.

Nei pazienti che non rispondono al trattamento con gentamicina, è indicato l'intervento di neurectomia vestibolare (sezione intracranica del ramo vestibolare dell'VIII nervo cranico con preservazione dell'udito) o di labirintectomia (fresatura dei canali semicirculari e apertura del vestibolo con sacrificio dell'udito residuo). Finalizzata alla decompressione dell'idrope endolinfatica, la procedura chirurgica di decompressione e apertura del sacco endolinfatico è molto popolare negli Stati Uniti; il vantaggio di tale intervento consiste nella preservazione della componente sia cocleare sia vestibolare dell'orecchio. Essa sembra avere buoni risultati in termini di controllo della sintomatologia vertiginosa nei primi 2-3 anni postoperatori. Discutibile se l'effetto sia legato a un'effettiva risoluzione del fenomeno idropico o a un effetto placebo.

Nelle forme bilaterali invalidanti l'iniezione intramuscolare di streptomina accompagnata da monitoraggio audiologico rappresenta l'unico ausilio terapeutico a disposizione per ottenere un controllo soddisfacente delle vertigini.

## **Vertigine parossistica posizionale**

La vertigine parossistica posizionale (VPP) è una delle affezioni più frequenti della pratica clinica otoneurologica. Nel 50% dei casi è idiopatica, negli altri casi si può associare a condizioni che abbiano determinato un distacco diretto degli otoconi dalla macula dell'utricolo, o un'alterazione del metabolismo endolinfatico, quali traumi, interventi chirurgici otologici, neurolabirintiti virali, perdita della funzione vestibolare da cause vascolari.

Sotto il profilo clinico, il paziente lamenta vertigini oggettive della durata di secondi, intense, spesso accompagnate da fenomeni

neurovegetativi quali nausea e vomito, associate ai cambiamenti di posizione della testa sul piano orizzontale e/o verticale. Tipicamente i movimenti che scatenano la vertigine sono quelli del mettersi seduti o distesi, girarsi nel letto, alzare o flettere la testa all'indietro, chinarsi. La vertigine si esaurisce rapidamente se il paziente resta immobile. Tipicamente la VPP regredisce spontaneamente in un periodo variabile da alcuni giorni a mesi. Raramente le crisi si prolungano nel tempo e nell'1% circa dei casi risultano refrattarie alla terapia fisica. Talora la VPP recidiva dopo periodi più o meno lunghi di benessere.

Si ritiene che il substrato patogenico della VPP sia il distacco di alcuni otoliti dalla macula dell'utricolo, otoliti che vengono ad aderire alla cupola del canale semicircolare (teoria della cupololitiasi) o a muoversi liberamente nell'endolinfa del canale semicircolare (teoria della canalolitiasi). A seguito di movimenti della testa, sotto l'effetto della forza di gravità, lo spostamento del materiale otolitico in direzione ampollare o utricolare provocherebbe, con un meccanismo a tipo "pistone", lo spostamento dell'endolinfa, con conseguente deflessione ampullifuga o ampullipeta dei recettori canalari, e quindi un'eccitazione o un'inibizione del nervo ampollare.

La vertigine e il conseguente nistagmo possono essere scatenati da diverse manovre quale quella di Dix-Hallpike per la VPP da interessamento del canale semicircolare posteriore (CSP). In questa manovra si riproduce sperimentalmente il movimento della testa che provoca la vertigine. Il paziente viene fatto passare dalla posizione seduta, e con la testa ruotata di 45° verso il lato in esame, a quella con la testa iperestesa fuori dal letto ([Fig. 105.42](#)); questa posizione viene mantenuta fino a 2 minuti e poi rapidamente il paziente viene portato nuovamente seduto. L'osservazione del nistagmo può avvenire attraverso la video-oculoscopia o con occhiali di Frenzel, ma data la sua intensità anche con lo sguardo diretto.

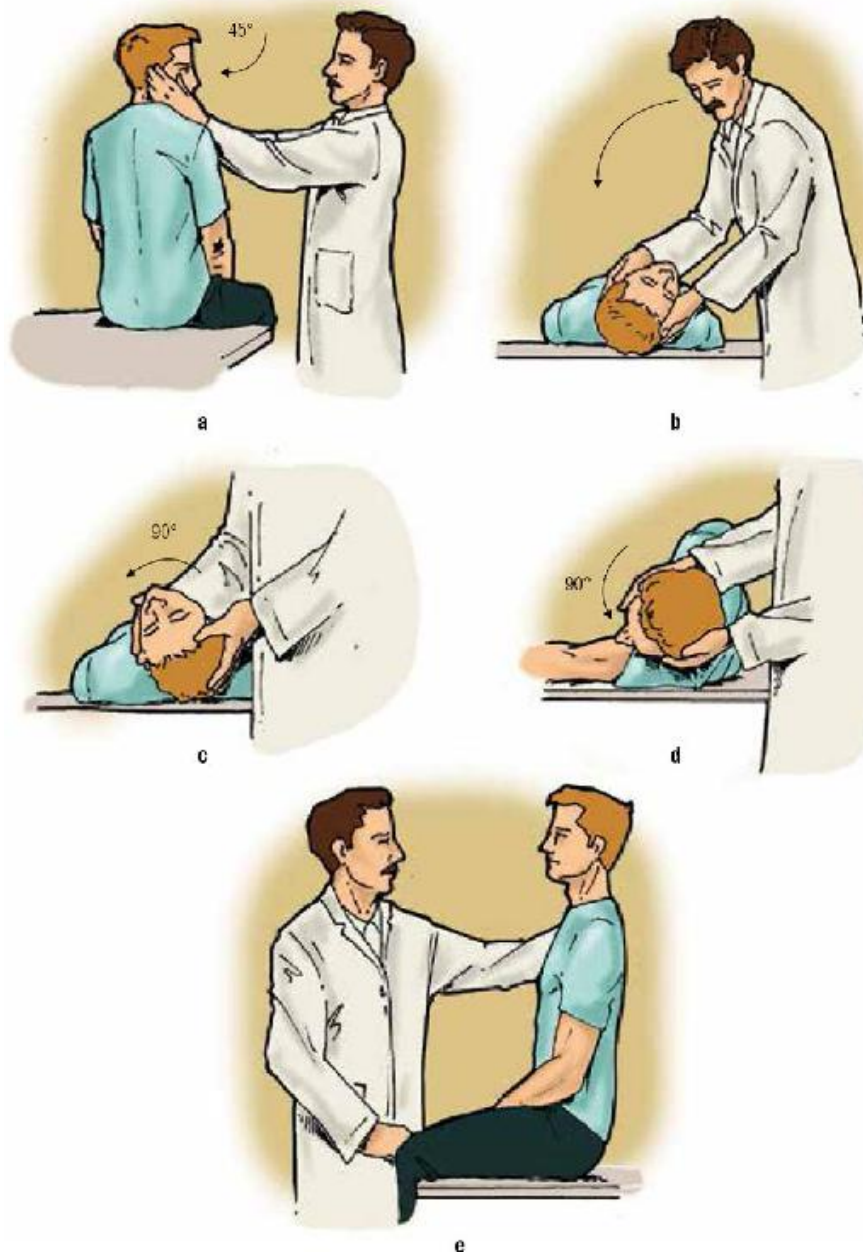


**Fig. 105.42.** Manovra diagnostica di Dix-Hallpike (a-b) seguita dalla manovra liberatoria di Epley (c-d-e).

La terapia è di tipo riabilitativo e consiste nelle manovre liberatorie quale quella di Epley per la VPP del CSP. Nella manovra di Epley, dalla posizione di Dix-Hallpike il paziente viene fatto girare lentamente sul fianco opposto fino a portare la testa nella posizione di Dix-Hallpike opposta; con tale movimento si cerca di indurre la

graduale migrazione dei detriti otoconiali dal braccio ampollare del CSP verso la crus comune e infine nel vestibolo. Un'alternativa alle manovre descritte è la ginnastica di provocazione di Brandt e Daroff. Il paziente, seduto sul letto con le gambe fuori, si sdraia sul fianco e mantiene la posizione finché non è passata la vertigine, per poi tornare seduto. Ripetendo l'esercizio da entrambi i lati, 4 o 5 volte nel corso della giornata, si abbrevierà di molto la durata della malattia.

## **Neurite vestibolare**

La neurite vestibolare (NV) rappresenta la più comune affezione otoneurologica (3,5 casi su 100.000 abitanti) subito dopo la vertigine parossistica posizionale benigna.

La NV è caratterizzata da una perdita improvvisa della funzione vestibolare monolaterale.

La sua eziopatogenesi è ancora incerta. Diversi autori sostengono l'ipotesi infiammatoria secondaria a un'infezione virale. Virus neurotropi, riattivandosi a opera di fattori scatenanti quali stress e malattie intercorrenti, determinerebbero un danno infiammatorio ed edematoso su base autoimmune delle strutture nervose. Permangono dubbi sia sulla sede della lesione labirintica, troncoencefalica, o cerebellare, sia sull'agente eziologico (virus erpetici di tipo simplex, EBV, virus influenzali, citomegalovirus, adenovirus e virus della rosolia). Un'altra importante ipotesi eziologica è quella vascolare, associata a un'ischemia labirintica o a disturbi microvascolari.

Dal punto di vista clinico la NV è caratterizzata da una condizione di scompenso vestibolare acuto con conseguente vertigine acuta violenta, della durata di ore o giorni, accompagnata da fenomeni neurovegetativi quali nausea e vomito, esacerbata dai movimenti del capo, in assenza di disturbi neurologici o cocleari.

I meccanismi di compenso centrale e l'eventuale recupero funzionale del labirinto leso consentono in circa il 70% dei casi una graduale risoluzione dei sintomi nell'arco di 4-6 settimane. Nei restanti casi l'insufficiente compenso centrale insieme al limitato tasso di recupero della funzione labirintica rendono ragione della persistenza di disturbi residui dell'equilibrio a lungo termine.

Sotto il profilo diagnostico, uno scompenso vestibolare acuto induce un nistagmo vestibolare spontaneo orizzontale-rotatorio, persistente, unidirezionale (battente verso il lato sano nella fase acuta, verso il lato leso nella fase di compenso e recupero funzionale), inibito dalla fissazione. Lo studio dell'equilibrio statico-dinamico consente di apprezzare la presenza di un'instabilità posturale con marcia atassica, con costante tendenza a cadere verso il lato leso. L'esame vestibolare calorico consente di apprezzare la presenza di una paresi canalare, con ipo/areflessia del lato affetto.

La terapia della NV è di tipo medico e riabilitativo. Farmaci sedativi del sistema vestibolare risultano utili nella fase acuta della malattia, dannosi se somministrati per lungo tempo in quanto rallentano il compenso. L'utilizzo di sostanze antivirali non si è dimostrato efficace nel favorire un ulteriore recupero della funzione vestibolare. Esercizi vestibolari specifici favoriscono il compenso vestibolare.

## **Neurinoma dell'acustico**

Il neurinoma dell'acustico (NA), con un'incidenza annua media di circa 10 nuovi casi diagnosticati per milione di abitanti, rappresenta il 6% di tutti i tumori intracranici e tra l'80 e il 90% di tutti i tumori dell'angolo pontocerebellare (APC). Il NA si presenta nel 95% dei casi in una forma sporadica, monolaterale, e nel 5% dei casi, bilaterale, associato con la neurofibromatosi di tipo 2 (NF2).

Il NA origina dalla guaina mielinica del nervo vestibolare superiore (NVS) o inferiore (NVI), per cui la dizione più corretta per questo tipo di tumore è schwannoma vestibolare. La maggior parte dei NA origina nel CUI, più frequentemente a livello della sua porzione mediale. Una quota minore di NA origina dalla porzione dell'VIII nervo che decorre a livello della cisterna dell'APC, dalla sua emergenza a livello del tronco, al suo ingresso nel CUI. In genere tali tumori, a sede cisternale, originano appena al di fuori del CUI. Si ipotizza che, nella NF2, il gene candidato quale responsabile del NA sia un gene soppressore che regola la divisione cellulare delle cellule di Schwann localizzato sul braccio lungo del cromosoma 22. È estremamente rara la trasformazione maligna del NA. È stata descritta in letteratura la sporadica trasformazione maligna di NA sottoposti a terapia radiante gamma-knife.

L'estensione del NA va valutata considerando la dimensione della sola componente extracanalicolare. Comunemente si fa riferimento al solo diametro maggiore della componente extracanalicolare della massa tumorale.

Si distinguono cinque categorie di grandezza:

- Grado 1: piccolo (1-10 mm extrameatale);
- Grado 2: medio (11-20 mm);
- Grado 3: moderatamente grande (21-30 mm);
- Grado 4: grande (31-40 mm);
- Grado 5: gigante (> 40 mm).

La crescita del NA può essere classificata in quattro fasi: intracanalicolare, cisternale, compressiva sul tronco e idrocefalica. Il NA inizia a crescere tipicamente all'interno del CUI, occupandolo parzialmente o totalmente. In taluni casi la massa risparmia completamente il CUI, sviluppandosi solamente nell'angolo pontocerebellare. Nell'APC, il NA cresce dislocando i nervi VII e VIII e l'arteria cerebellare antero-inferiore (Anterior-Inferior Cerebellar

Artery, AICA). Nella sua crescita progressiva il NA entra in contatto con il tronco, iniziando in questa fase a comprimere anche il V nervo cranico. Quando la compressione del tronco è significativa, il IV ventricolo collassa, dando inizio alla fase idrocefalica. Il NA è un tumore a lento accrescimento, con un livello variabile di crescita. Dai dati presenti in letteratura si può ricavare una crescita media di 0,1-0,2 cm in 1 anno. Circa il 30% dei NA non mostra crescita nei primi 2-3 anni dalla diagnosi. Solo il 10-15% dei NA presenta una crescita > 1 cm in 1 anno. I pochi dati disponibili in letteratura testimoniano una velocità di crescita maggiore nella grande maggioranza dei tumori NF2. La crescita tumorale può subire un notevole incremento in seguito a un'emorragia intratumorale o espansione cistica della massa.

Pur considerando l'elevato grado di variabilità delle manifestazioni cliniche del NA, è possibile tracciare un decorso clinico tipico, in rapporto al suo progressivo accrescimento. Nella fase di crescita intracanalicolare e cisternale del NA i sintomi tipici sono rappresentati da acufene monolaterale, ipoacusia neurosensoriale e vertigini. L'ipoacusia, presente nel 95% dei casi, è legata alla compressione e all'infiltrazione del nervo acustico, o a una compromissione della sua vascolarizzazione e/o di quella dell'orecchio interno. L'ipoacusia è tipicamente neurosensoriale, prevalentemente interessando le frequenze gravi, monolaterale o asimmetrica, lentamente progressiva. La discriminazione vocale può evidenziare un peggioramento più importante di quello che ci si aspetterebbe in considerazione del livello della soglia uditiva tonale. L'esordio di un NA può essere rappresentato sporadicamente da un'ipoacusia improvvisa (10% dei casi circa), che può essere parziale o totale e può recuperare in taluni casi spontaneamente. Circa il 10% dei pazienti presenta, al momento della diagnosi, un livello uditivo normale o un'ipoacusia bilaterale simmetrica. Un acufene monolaterale è un sintomo rilevabile nella maggioranza dei NA, in genere associato a ipoacusia neurosensoriale omolaterale. Talora l'acufene non è localizzabile o è bilaterale. La sintomatologia vertiginosa non è un sintomo frequente nel NA. Sintomi da compressione trigeminale sono presenti nel 50% dei tumori più grandi di 2 cm. Tali sintomi sono rappresentati da ipoestesia dell'emiviso e iporeflessia corneale. Nelle fasi di accrescimento più avanzate possono subentrare raramente sintomi da nevralgia trigeminale e da disfunzione della sua branca motoria. Sintomi da interessamento del nervo facciale sono rari nel decorso clinico del NA. Una paresi facciale può subentrare raramente in tumori grandi, mentre più comuni sono le fascicolazioni dell'emiviso, prevalentemente a carico del muscolo orbicolare dell'occhio.

Rari da osservare, grazie ai progressi effettuati nella diagnosi precoce

di questi tumori, sono sia i sintomi da compressione cerebellare, quali tremore intenzionale e atassia, sia quelli da ipertensione endocranica. L'interessamento dei nervi cranici misti, presente nelle forme più avanzate del tumore, legato a un coinvolgimento del forame giugulare, è raro. Disfonia, disfagia, aspirazione e debolezza nel sollevamento della spalla monolaterale possono caratterizzare questa fase. La diplopia, da interessamento dei nervi cranici IV e VI, è altrettanto rara.

La diagnosi audiologica del NA prevede comunemente l'esecuzione di un esame audiometrico tonale liminare e vocale, e dei potenziali evocati troncoencefalici. Nella valutazione del tracciato ABR, il parametro più utilizzato è rappresentato dalle latenze interaurali dell'onda V e dalla differenza interaurale dell'intervallo tra l'onda I e la V. Nel giudizio espresso nei confronti di tale esame bisogna sottolineare che, malgrado esso presenti il vantaggio della non invasività, la sua sensibilità oscilla secondo le recenti statistiche dal 60 al 70%. Ne deriva che tale esame può dar luogo a un inaccettabile numero di falsi negativi.

Allo stato attuale la diagnosi di certezza del neurinoma dell'acustico va eseguita sottoponendo il paziente a RM con gadolinio ([Fig. 105.43](#)).

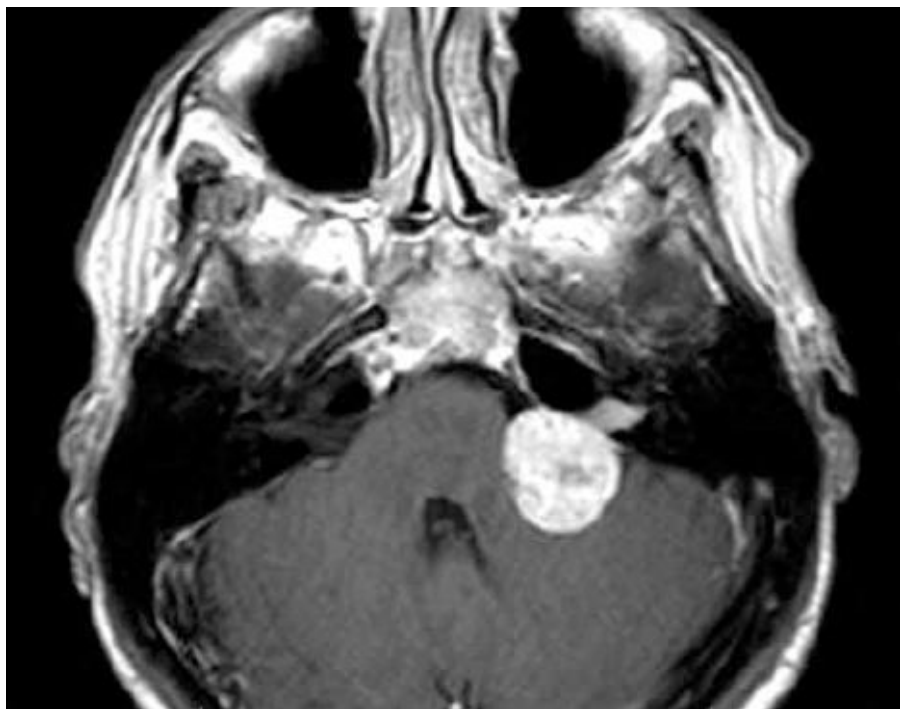


**Fig. 105.43.** RM encefalo con mdc, sezione assiale passante per il CUI, sequenza T1 con mdc. Si noti la neoformazione con vivace impregnazione contrastografica, di circa 3 cm di diametro, occupante interamente il CUI, con iniziale compressione del

Gli approcci chirurgici comunemente usati sono rappresentati dalla via translabyrinthica, dalla via della fossa cranica media e dalla via retrosigmoidica. La via translabyrinthica comporta il sacrificio dell'udito, le altre permettono un tentativo di conservazione uditiva. La finalità dell'approccio translabyrinthico è quella di ottenere un accesso laterale al CUI e all'APC, effettuando una craniotomia che sacrifica l'orecchio interno e di conseguenza l'udito. Nell'approccio retrosigmoidico la craniotomia viene effettuata in modo da essere immediatamente posteriore al seno sigmoide. L'approccio consente l'accesso all'angolo pontocerebellare senza sacrificare il labirinto. La via della fossa cranica media prevede la scheletrizzazione del CUI dall'alto. La scelta del tipo di approccio chirurgico dipende dall'esperienza e dalle preferenze del chirurgo, dalle dimensioni tumorali e dal livello uditivo preoperatorio. Neurinomi dell'acustico di dimensione medio-piccola, che non arrivano al fondo del CUI, in pazienti con buon udito preoperatorio (PTA minore di 30 dB e una discriminazione vocale migliore del 70%), si prestano a un tentativo di conservazione uditiva. La percentuale di preservazione uditiva in casi trattati con approcci conservativi per l'udito risulta oscillare tra il 30 e il 50% considerando le maggiori casistiche presenti in letteratura. La percentuale di preservazione di una buona funzionalità del nervo facciale (House-Brackmann grado I-III) è in media di circa l'80% in tumori di dimensioni inferiori ai 2 cm. Tale percentuale si riduce progressivamente per tumori di dimensioni maggiori.

Considerata la lenta crescita di questo tumore, l'osservazione con RM periodiche è una buona scelta terapeutica per pazienti anziani e con scadenti condizioni di salute, fino a che il tumore non mostri un significativo accrescimento. Il trattamento radiocirurgico stereotassico o gamma-knife sembra dare buoni risultati in termini di controllo della crescita tumorale e bassa percentuale di complicanze in tumori di dimensioni inferiori ai 2 cm. A oggi non sono disponibili ampie casistiche con follow-up abbastanza lungo da esprimere un giudizio definitivo sull'efficacia a lungo termine del trattamento radiante. L'eventuale rimozione chirurgica dopo radioterapia è gravata da una più alta percentuale di complicanze rispetto ai casi trattati esclusivamente chirurgicamente. Sono descritti casi sporadici di trasformazione maligna di NA radiotrattati.

### **Lettere suggerite**

Donaldson JA, Duckert LG, Lambert PM, Rubert EW. Surgical anatomy of the temporal bone. New York: Raven Press; 1992.

Fisch U, Mattox D. Microsurgery of the skull base. New York: Thieme Medical Publishers; 1988.

Fisch U, May JS, Linder T. Tympanoplasty, mastoidectomy, and stapes surgery. Stuttgart: George Thieme Verlag; 2008.



Hughes G, Pensak M. Clinical Otology. New York: George Thieme Verlag; 2007.

Jackler R, Brackmann D. Neurotology. Philadelphia: Mosby; 2005.

Swartz JD, Harnsberger HR. Imaging of the temporal bone. New York: George Thieme Verlag; 1998.

# Naso e seni paranasali

P. Castelnuovo, F. De Bernardi

Negli anni Ottanta del secolo scorso si è assistito all'introduzione delle fibre ottiche nella pratica clinica otorinolaringoiatrica. Questi nuovi strumenti hanno permesso di osservare in modo più particolareggiato l'interno delle cavità delle vie aeree superiori, documentandone la morfologia e il trasporto mucociliare, e sviluppando così una nuova semeiotica strumentale.

La moderna semeiotica endoscopica delle fosse nasali e delle cavità paranasali ha determinato un cambiamento nella conoscenza dell'anatomo-fisiologia del distretto rinosinusale. La possibilità di visualizzare con chiarezza le cavità interne ha permesso di valorizzare una serie di strutture della parete laterale del naso che, pur ben definite dall'anatomia topografica classica, sono state per lungo tempo considerate di secondaria importanza per la pratica clinica.

L'endoscopia ha concorso anche alla comprensione della fisiopatologia delle lesioni infiammatorie e ha permesso notevoli cambiamenti nell'approccio diagnostico e terapeutico di queste patologie.

Questi eventi hanno creato la necessità di un adeguamento qualitativo della semeiotica radiologica. Infatti, la radiologia tradizionale non era in grado di fornire un'analisi dettagliata delle fini strutture funzionali rinosinusalì. L'avvento della tomografia computerizzata (TC) e il suo utilizzo di routine per l'analisi del massiccio facciale hanno contribuito a conoscere meglio le strutture etmoidosinusalì e a confermare e migliorare le acquisizioni ottenute dagli studi anatomo-fisiologici. L'utilizzo della risonanza magnetica (RM) nei casi di patologia neoplastica ha permesso una più precisa diagnosi e un trattamento sempre più mirato e miniminvasivo.

Il **complesso nasosinusale** (CNS) è composto dal naso esterno o piramide nasale, dalle fosse nasali e dai seni paranasali.

La *piramide nasale* è composta dalle ossa proprie del naso, articolate:

- cranialmente con il processo nasale dell'osso frontale;
- dorsalmente con il processo frontale dell'osso mascellare;
- caudalmente con le cartilagini triangolari;
- ventralmente con la lamina perpendicolare dell'etmoide e con la cartilagine quadrangolare.

La punta del naso è sostenuta e modellata dalle cartilagini alari ([Figg. 106.1-106.3](#)).



**Fig. 106.1.** Visione macroscopica delle ossa del cranio. Si apprezzano le ossa nasali proprie e la loro articolazione. (1) Osso mascellare; (2) processo frontale dell'osso mascellare; (3) osso lacrimale; (4) ossa nasali proprie; (5) osso frontale; (6) processo nasale dell'osso frontale; (7) lamina perpendicolare dell'etmoide; (8) osso turbinale inferiore; (9) cornetto medio etmoidale.

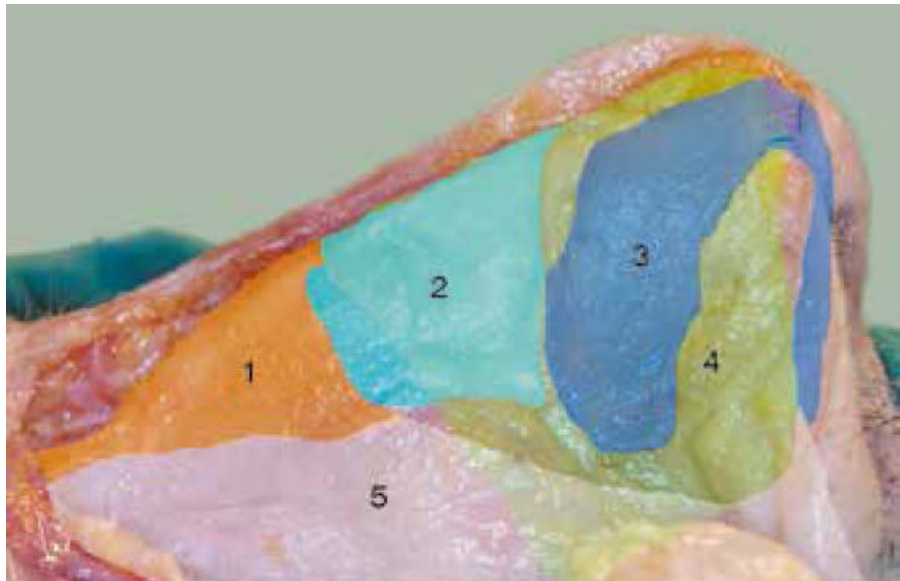


**Fig. 106.2.** Visione laterale della piramide nasale. (1) Ossa nasali; (2) cartilagine triangolare; (3) cartilagine alare; (4) cartilagine quadrangolare; (5) osso mascellare.

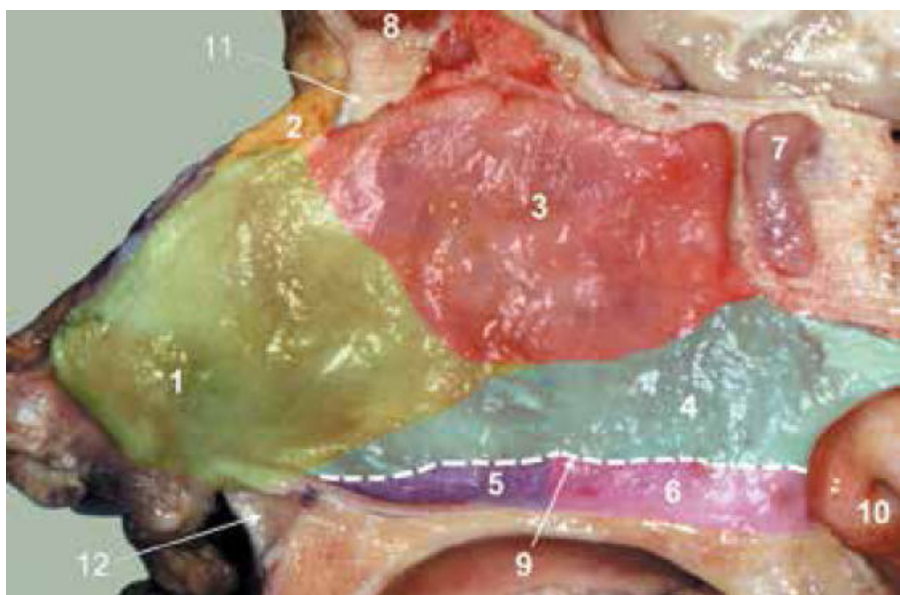


**Fig. 106.3.** Parete mediale della fossa nasale. (1) Cartilagine quadrangolare; (2) ossa nasali; (3) lamina perpendicolare dell'etmoide; (4) vomere; (5) cresta nasale del mascellare; (6) cresta nasale dell'osso palatino; (7) seno sfenoide; (8) seno frontale; (9) sutura vomero-mascellare; (10) rinofaringe; (11) spina nasale superiore; (12) spina nasale inferiore.

Le *fosse nasali* sono costituite da due parti principali: anteriormente il

vestibolo nasale e posteriormente la fossa nasale propriamente detta. Il vestibolo ricoperto da cute corrisponde alla porzione cartilaginea (cartilagini alari) più distale della piramide nasale e presenta un'apertura antero-inferiore denominata narice e una postero-superiore denominata *limen nasi*. La fossa nasale propriamente detta, ricoperta da mucosa, inizia anteriormente dal *limen nasi* e si estende posteriormente fino alla coana. Presenta una parete superiore (volta), una inferiore (pavimento), una mediale e una laterale. La volta può essere distinta in tre segmenti:

- anteriore, costituito dalla spina nasale e dalle ossa proprie del naso;
- intermedio, che corrisponde alla lamina cribrosa dell'etmoide;
- posteriore, formato dalla parete anteriore del corpo dello sfenoide (Fig. 106.4).

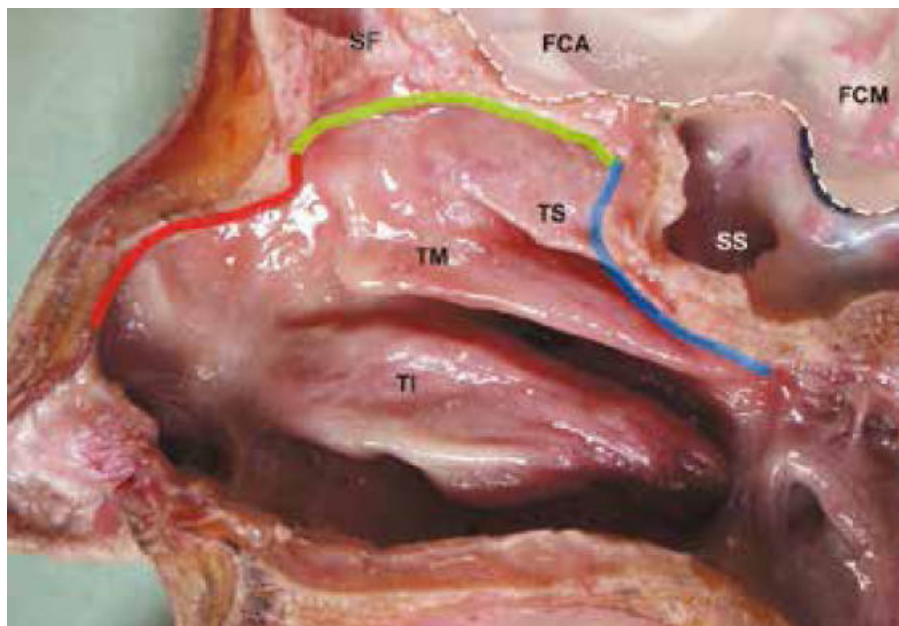


**Fig. 106.4.** Visione di un preparato anatomico in sezione sagittale. Si apprezzano i confini craniali della fossa nasale. Segmento anteriore volta osteocartilaginea della piramide nasale (in rosso), segmento intermedio: spina nasale e la lamina cribrosa dell'etmoide (in verde); segmento posteriore: parete anteriore del corpo dello sfenoide (in azzurro). TI: turbinato inferiore; TM: turbinato medio; TS: turbinato superiore; SS: seno sfenoide; SF: seno frontale; FCA: fossa cranica anteriore; FCM: fossa cranica media.

La volta separa la cavità nasale dalla fossa cranica anteriore. Il pavimento risulta costituito anteriormente dalla faccia superiore del processo palatino dell'osso mascellare e posteriormente dalla lamina orizzontale dell'osso palatino (Fig. 106.3).

La parete mediale, denominata setto, separa una fossa nasale dalla

controlaterale ed è costituita da una porzione anteriore cartilaginea (cartilagine quadrangolare), che si articola posteriormente e in alto con la lamina perpendicolare dell'etmoide e in basso con il vomere (Fig. 106.3).

La parete laterale è la struttura più complessa e funzionalmente attiva, costituita dall'osso mascellare (processo frontale e turbinato inferiore), dal processo perpendicolare dell'osso palatino, dall'etmoide e, lateralmente all'etmoide, dall'osso lacrimale e dalla lamina papiracea. La parete laterale presenta tre sporgenze antero-posteriori:

- turbinato inferiore;
- turbinato medio;
- turbinato superiore (Fig. 106.4).

Il turbinato inferiore è un osso indipendente che si articola anteriormente con il mascellare e posteriormente con l'osso palatino e delimita inferiormente il meato inferiore. Nel meato inferiore si apre l'orifizio del dotto nasolacrimale. Il turbinato medio, il superiore e il supremo fanno parte dell'osso etmoidale. I turbinati delimitano lateralmente tre meati:

- nel meato medio si aprono gli osti del complesso sinusale anteriore (seno mascellare, seno frontale e cellule etmoidali anteriori);
- nel meato superiore, nel meato supremo e nel recesso sfenoetmoidale drenano le cellette del complesso sinusale posteriore (etmoide posteriore e sfenoide).

I *seni paranasali* sono cavità pneumatiche che si sviluppano nelle ossa del massiccio facciale. Si riconoscono quattro seni paranasali principali:

- seno mascellare: occupa la parte centrale dell'osso mascellare;
- seno frontale: si sviluppa nello spessore dell'osso frontale;
- seno sfenoide: si sviluppa nello spessore del corpo dello sfenoide;
- seno etmoidale: si sviluppa nello spessore dell'etmoide.

Le cavità nasosinusalì sono divise, in senso anatomico e funzionale, in due compartimenti dalla lamina basilare del turbinato medio.

Il *compartimento anteriore* è costituito dall'etmoide anteriore, dal seno mascellare e dal seno frontale. La struttura anatomo-funzionale indispensabile per il mantenimento della ventilazione e del drenaggio mucociliare di questo compartimento è il **complesso ostiomeatale** (COM). Il COM è formato da cinque strutture:

- meato medio;
- processo uncinato;
- infundibolo;
- *bulla* etmoidale;
- ostio del seno mascellare (Fig. 106.5).



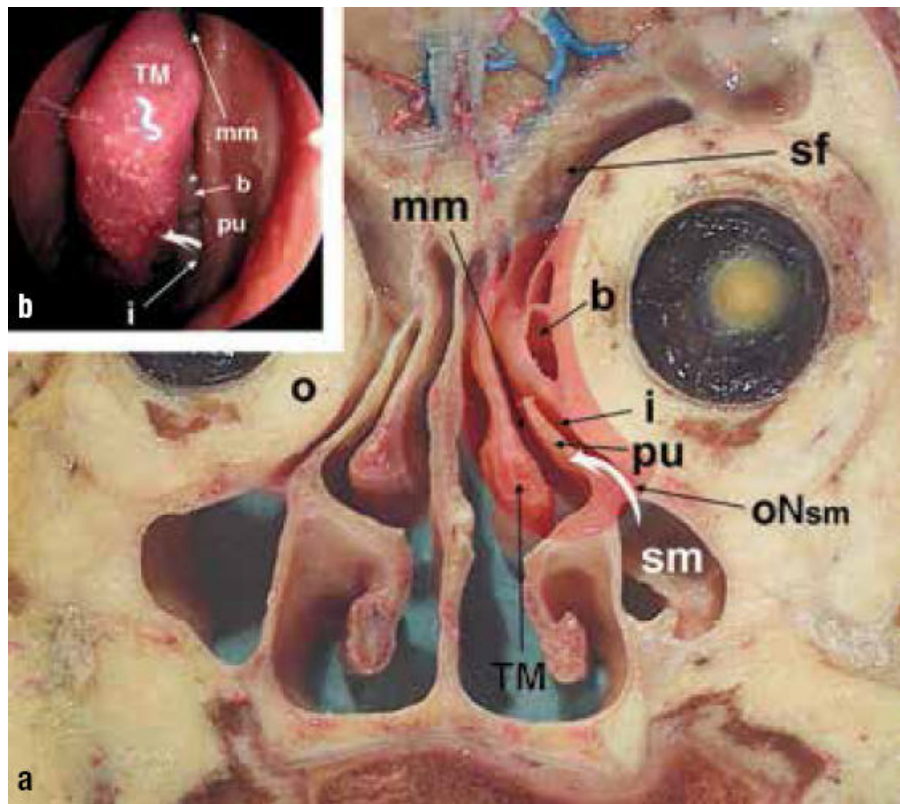


**Fig. 106.5.** (a) Visione di una sezione coronale di un preparato anatomico. In rosso è evidenziato il complesso ostio-meatale. La freccia indica la via di deflusso delle secrezioni provenienti dal seno mascellare; (b) visione endoscopica del complesso ostio-meatale sinistro. b: bulla; i: infundibulo; mm: meato medio; o: orbita; ONsm: ostio naturale del seno mascellare; pu: processo uncinato; sf: seno frontale; sm: seno mascellare; TM: turbinato medio.

Il *compartimento posteriore* è costituito dall'etmoide posteriore e dallo sfenoide. La struttura anatomo-funzionale indispensabile per il mantenimento della ventilazione e del drenaggio mucociliare di questo compartimento è il **recesso sfenoetmoidale (RSE)**. Il RSE è formato da:

- porzione posteriore del setto nasale;
- parete anteriore del seno sfenoide;
- parete mediale dei turbinati superiore e supremo.

Inferiormente è delimitato dal bordo coanale superiore e superiormente dalla porzione dorsale della lamina cribrosa (Fig. 106.6).

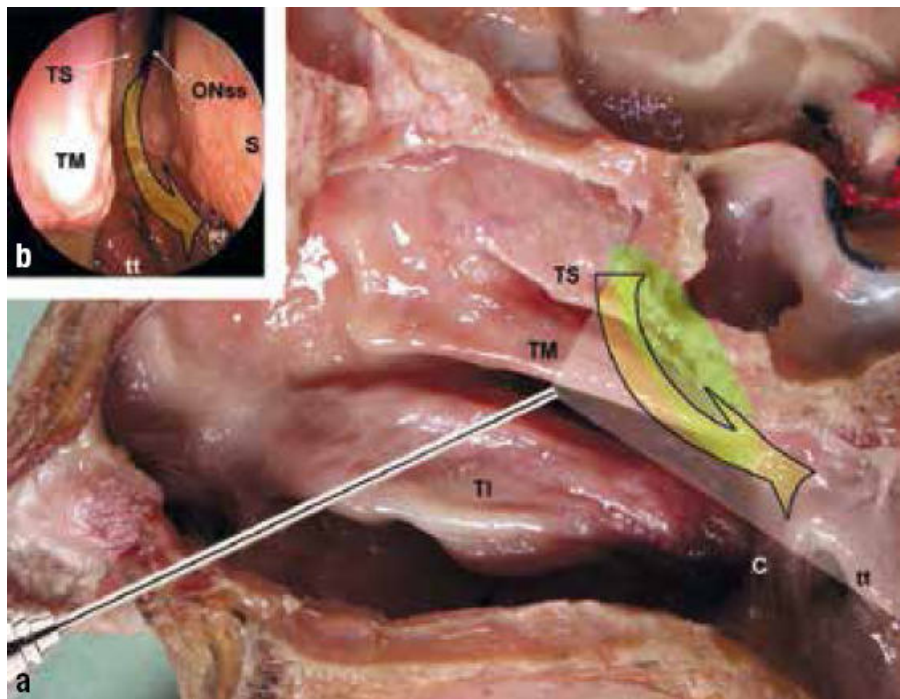


**Fig. 106.6.** (a) Visione di una sezione sagittale di un preparato anatomico. In verde è evidenziata la regione del recesso sfenoetmoidale. La freccia indica la via di deflusso delle secrezioni provenienti dal seno sfenoide; (b) visione endoscopica del recesso sfenoetmoidale sinistro. C: coana; ONss: ostio naturale del seno sfenoide; RF: rinofaringe; S: setto nasale; TI: turbinato inferiore; TM: turbinato medio; TS: turbinato superiore; tt: torus tubarico.

Postero-lateralmente alla coana si apre la **tuba di Eustachio**, che mette in comunicazione il cavo rinofaringeo con l'orecchio medio e la mastoide: il terzo complesso di cavità aeree associato alle vie aeree superiori.

La *vascolarizzazione arteriosa* è fornita da vasi provenienti dal circolo della carotide interna e da quello della carotide esterna: le arterie etmoidali anteriori e posteriori sono rami dell'arteria oftalmica, che proviene dall'arteria carotide interna, mentre l'arteria sfenopalatina è un ramo terminale dell'arteria mascellare interna, che proviene dalla carotide esterna. Contribuiscono poi le arterie palatine maggiori e le arterie del sottosetto. Un importante punto d'incontro dei due circoli è costituito dall'arteria vidiana, che decorre nel canale omonimo nel basisfenoide, esce dal forame vidiano e mette in comunicazione la carotide interna petrosa e l'arteria mascellare interna (Fig. 106.7).



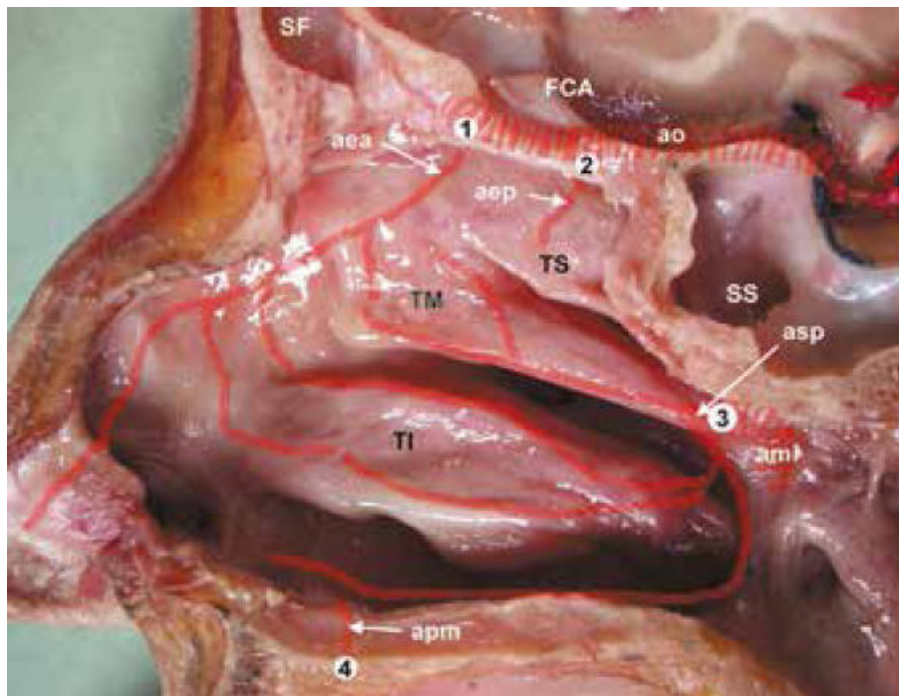


**Fig. 106.7.** Vascolarizzazione della parete laterale del naso. (1) Canale etmoidale anteriore; (2) canale etmoidale posteriore; (3) foro sfenopalatino; (4) canale incisivo. aea: arteria etmoidale anteriore; aep: arteria etmoidale posteriore; ao: arteria oftalmica; apm: arteria palatina maggiore; asp: arteria sfenopalatina; ami: arteria mascellare interna; FCA: fossa cranica anteriore; SF: seno frontale; SS: seno senoide; TI: turbinato inferiore; TM: turbinato medio; TS: turbinato superiore.

Le *vene* fanno a capo alla vena oftalmica, alla vena facciale e ai plessi venosi cavernoso, pterigoideo e faringeo. È fondamentale ricordare i rapporti del CNS con le strutture adiacenti (Fig. 106.8):

- lateralmente il dotto nasolacrimale, l'orbita, la fossa pterigomascellare e infratemporale, il nervo ottico;
- supero-anteriormente la base cranica anteriore (lobo frontale e bulbo olfattorio);
- supero-posteriormente la fossa cranica media (chiasma ottico, cavità sellare, seno cavernoso, lobo temporale);
- posteriormente la fossa cranica posteriore (*clivus*, arteria basilare, ponte).

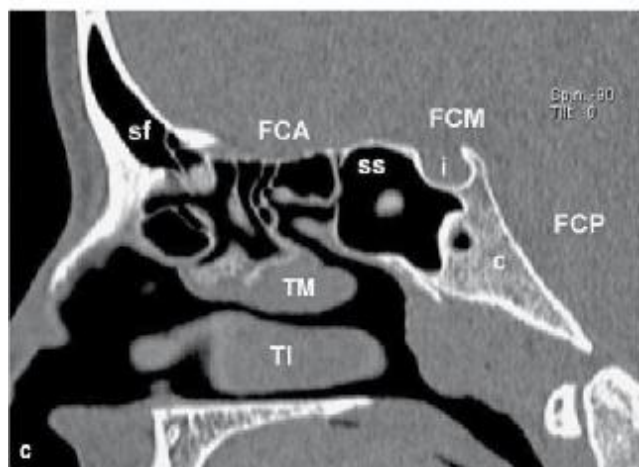
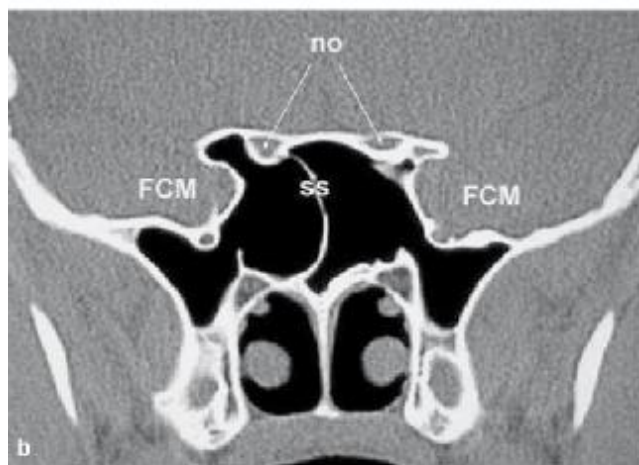
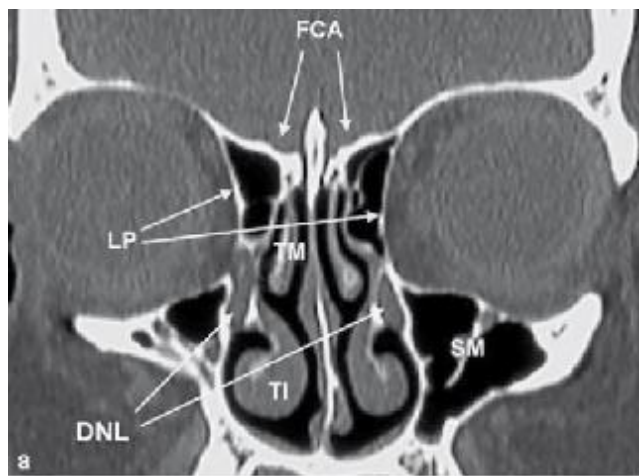


**Fig. 106.8.** (a) TC in proiezione coronale del massiccio facciale: questa sezione permette di evidenziare i confini con la fossa cranica anteriore, con le orbite e con il

dotto nasolacrimal; (b) TC in proiezione coronale a livello del seno sfenoide: questa sezione permette di evidenziare i rapporti con la fossa cranica media e il nervo ottico; (c) TC in proiezione sagittale: questa sezione permette di evidenziare i rapporti con la fossa cranica anteriore, media e posteriore. c: clivus; DNL: dotto nasolacrimal; FCA: fossa cranica anteriore; FCM: fossa cranica media; FCP: fossa cranica posteriore; LP: lamina papiracea; no: nervo ottico; sf: seno frontale; SM: seno mascellare; ss: seno sfenoide; TI: turbinato inferiore; TM: turbinato medio.

## Fisiologia

L'eutrofismo dei seni paranasali è mantenuto da due fondamentali funzioni: il **drenaggio mucociliare** e la **ventilazione sinusale**. La ventilazione ha il compito di rifornire le camere sinusali della quantità di ossigeno essenziale per mantenere i processi biochimici mucosali. L'aria espiratoria viene direzionata dalle code dei turbinati e raggiunge il complesso ostiomeatale e il recesso sfenoetmoidale; da queste strutture viene convogliata attraverso gli osti nei seni paranasali.

Il drenaggio mucociliare ha il compito di trasportare nelle vie digestive il muco, prodotto a livello sinusale, le particelle e i vari agenti patogeni che giungono con l'aria inspirata. Le cavità nasali e i seni paranasali sono rivestiti da epitelio colonnare pseudostratificato ciliato con interposte cellule mucosecernenti. La produzione giornaliera di muco è di circa 1,5 L. Il muco è composto da glicoproteine neutre e glicoproteine acide. Il corretto rapporto tra le mucine è fondamentale per mantenere la viscosità adeguata al movimento ciliare. Il trasporto dipende dalla quantità di muco prodotto, dalla sua composizione, dall'efficacia del movimento ciliare, dal riassorbimento mucoso, dalla condizione degli osti e delle fessure etmoidali nelle quali si aprono gli osti dei seni corrispondenti. La registrazione delle immagini endoscopiche ha permesso di osservare direttamente l'effetto del movimento ciliare sul trasporto di muco, pus, sangue o particelle. Le secrezioni si dirigono sempre verso l'ostio naturale e seguono vie ben definite, che sembrano essere geneticamente predeterminate. Di solito lo strato di muco è trasportato rapidamente e, per esempio, il seno mascellare normale rinnova il suo strato di muco in media ogni 20-30 minuti. Le secrezioni che provengono dal seno mascellare, dal seno frontale e dall'etmoide anteriore drenano nel COM, che costituisce il cuore del compartimento anteriore. Le secrezioni sono trasportate sulla parete laterale, lateralmente e inferiormente all'inserzione del turbinato medio, al di sopra del turbinato inferiore e anteriormente e inferiormente alla tuba di Eustachio fino al rinofaringe, per essere poi deglutite.

La lamina basale del turbinato medio determina un limite ben preciso

tra i percorsi delle secrezioni che provengono dal compartimento anteriore e le secrezioni del compartimento posteriore (Fig. 106.9).

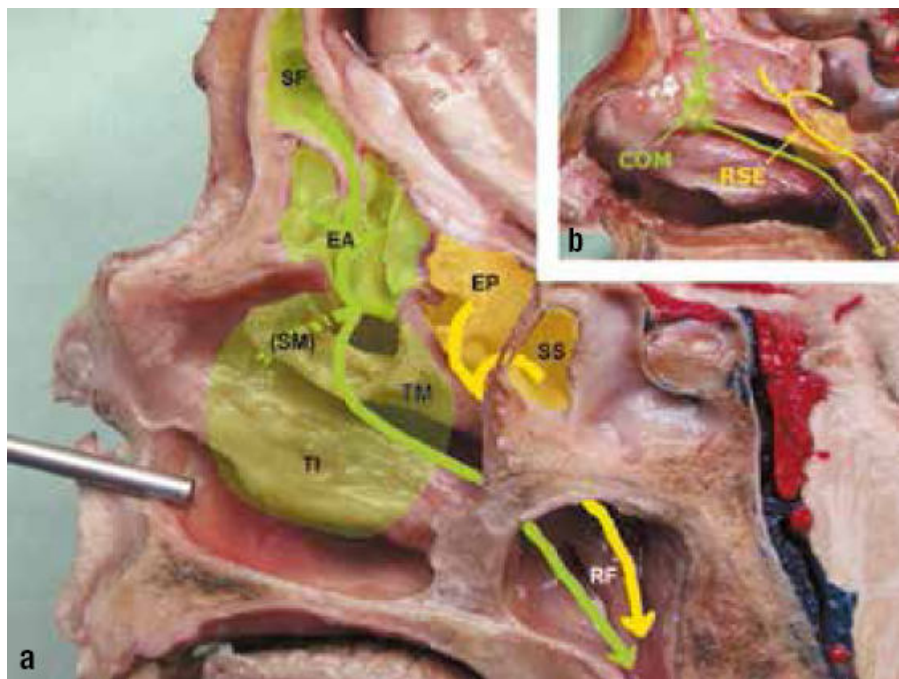


**Fig. 106.9.** (a) Preparato anatomico in proiezione sagittale. La parziale asportazione del turbinato medio permette di vedere le strutture che compongono il complesso ostiomeatale sulla parete laterale. In verde è indicato il trasporto mucociliare che proviene dall'etmoide anteriore, dal seno mascellare e dal seno frontale. In giallo il trasporto mucociliare che proviene dallo sfenoide e dall'etmoide posteriore. (b) Preparato anatomico sagittale in cui il turbinato medio non è stato asportato. COM: complesso ostiomeatale; EA: etmoide anteriore; EP: etmoide posteriore; RF: rinofaringe; RSE: recesso sfenoetmoidale; SF: seno frontale; SM: seno mascellare; SS: seno sfenoide; TI: turbinato inferiore; TM: turbinato medio.

Le secrezioni delle cellule etmoidali posteriori e del seno sfenoide drenano nel RSE. Le secrezioni passano quindi medialmente alla coda del turbinato medio, sono trasportate posteriormente e superiormente all'orifizio della tuba di Eustachio e poi in rinofaringe.

Il COM e il RSE costituiscono il crocevia che permette il drenaggio e la ventilazione dei seni paranasali. La funzione di queste strutture è simile a quella della tuba di Eustachio: la tuba è responsabile dell'eutrofismo dell'orecchio medio, il COM del compartimento sinusale anteriore e il RSE del compartimento sinusale posteriore. Sono strutture dinamiche, capaci di modificare la propria morfologia in risposta a stimoli esogeni ed endogeni per il mantenimento dell'omeostasi nasale nelle varie condizioni ambientali.

Il blocco di queste aree di passaggio in seguito a edema della mucosa per infezione, allergia, trauma o anomalie anatomiche è causa di disventilazione dei seni paranasali e il muco trattenuto fornisce un nutrimento ideale per la crescita batterica. La ridotta ventilazione, la riduzione del pH e la diminuzione del movimento ciliare contribuiscono al ristagno del muco e al mantenimento del processo, istituendo un circolo vizioso. Lo studio di queste aree consente di valutare lo stato dei seni paranasali: la presenza di secrezioni patologiche, edema o neoformazioni polipoidi indica una disventilazione dei seni paranasali e la presenza di un processo flogistico (Fig. 106.10).

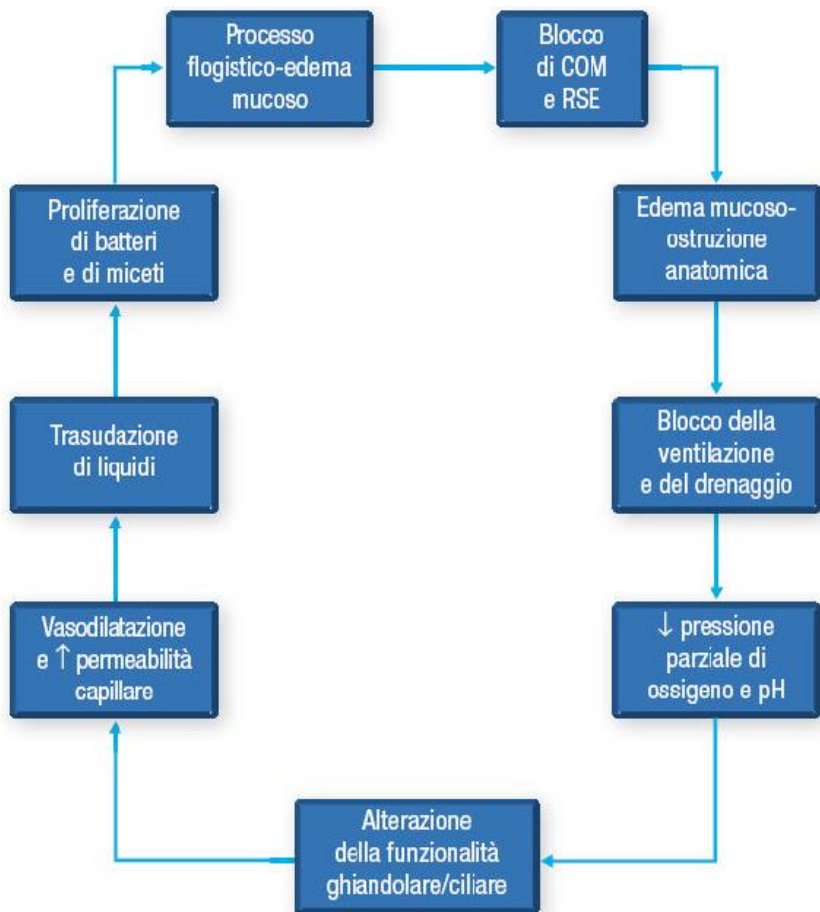


**Fig. 106.10.** Patogenesi delle rinosinusiti. COM: complesso ostiomeatale; RSE: recesso sfenoetmoidale.

Il trasporto mucociliare rappresenta il primo meccanismo di difesa delle vie aeree. Un secondo meccanismo di difesa è costituito dalle qualità intrinseche del muco. Nel muco sono presenti sostanze, quali lisozima, interferone, lattoferrina e  $\alpha_1$ -antitripsina, dotate di azione antibatterica e antivirale. Inoltre, sono presenti cellule mononucleate con azione fagocitante. Tutti questi elementi sono *fattori di difesa*

*aspecifici*. I *fattori di difesa specifici* sono rappresentati dall'immunità cellulo-mediata e dalle immunoglobuline. Le immunoglobuline della classe A (IgA), in particolare le IgA secretorie (IgAS), sono quelle maggiormente rappresentate. Queste ultime sono costituite da due unità anticorpali unite insieme da una catena polipeptidica (componente secretorio) elaborata dalle cellule epiteliali. Il componente secretorio rende le IgAS particolarmente resistenti all'azione degli enzimi proteolitici.

## Semeiotica

■ **Anamnesi:** nella patologia rinosinusale l'anamnesi deve indagare la presenza di patologie familiari o ereditarie (allergia, asma, malattia di Rendu-Osler caratterizzata da epistassi, teleangectasie e fistole arterovenose polmonari ed epatiche). Si deve richiedere se vi è un'abitudine al fumo o ad altre sostanze (inalazione di cocaina). L'anamnesi lavorativa rivela alcuni fattori di rischio come l'esposizione alle polveri del legno, fattore di rischio per l'insorgenza dell'adenocarcinoma nasale. Si dovranno conoscere anche i trattamenti farmacologici in corso, in particolare l'uso di farmaci locali (vasocostrittori locali).

I sintomi che il medico deve ricercare sono:

- ostruzione respiratoria nasale;
- rinorrea (sierosa, sieromucosa, mucopurulenta, idrorrea);
- epistassi;
- cefalea o algie facciali;
- alterazioni dell'olfatto (iposmia, anosmia, cacosmia).

Nei casi di rinorrea acquosa (idrorrea), limpida, monolaterale si deve sospettare una rinoliquorrea e si devono indagare pregressi traumi, malformazioni congenite e pregressi interventi chirurgici nasali o neurochirurgici. A volte possono presentarsi sintomi che riguardano gli organi adiacenti: disturbi oculari (epifora, calo del *visus*, diplopia, proptosi), disturbi dovuti a infiammazione meningea, disturbi del cavo orale. Si devono indagare anche eventuali disturbi a livello polmonare (sindromi rinobronchiali, asma).

■ **Ispezione:** l'ispezione del volto permette di osservare eventuali alterazioni della piramide nasale (deviazione, naso a sella, asimmetria). L'ostruzione respiratoria nasale, se presente dall'infanzia, può causare alterazioni quali ipoplasia del seno, palato ogivale, dismorfismo scheletrico dell'arcata dentaria superiore (classi II-III). L'ispezione consente di apprezzare anche spostamenti del bulbo oculare (proptosi, enoftalmo), deficit funzionali (paralisi dei muscoli



oculari, ptosi palpebrale) e tumefazioni dei tessuti molli della guancia, del palato o del fornice gengivale.

■ **Palpazione:** offre indicazioni diagnostiche utili nelle fratture delle ossa nasali. Inoltre, è utile la palpazione dell'emergenza dei nervi cranici nella diagnosi topografica delle sinusiti.

■ **Rinoscopia anteriore:** la rinoscopia anteriore è l'esame delle cavità nasali attraverso le narici. Viene eseguita con lo "speculo" nasale, che divarica le narici e permette la penetrazione della luce frontale. Questo esame rende visibili solo le porzioni più anteriori delle fosse nasali (Fig. 106.11). L'uso dell'endoscopia ha reso possibile una visione più dettagliata e approfondita di tutta la cavità nasale. Gli endoscopi (dal greco *éndon*, all'interno, e *skopêin*, esaminare) sono strumenti che rendono visibile l'interno di una cavità del corpo umano. I sistemi ottici sono composti da lenti e prismi che danno angoli visivi più o meno aperti con incidenza variabile, collegati a un sistema di illuminazione (Figg. 106.12, 106.13). Oltre agli endoscopi rigidi, sono stati introdotti anche endoscopi flessibili (Yamashita, 1983) (Fig. 106.14) per la valutazione delle vie aeree superiori. I primi apparecchi risalgono al 1879, ma si sono diffusi dopo i miglioramenti apportati all'ottica da Hopkins (1951-1956), che ha ridotto il calibro dello strumento, ampliato l'angolo di visione e reso più luminosa l'immagine. Lo studio sistematico della fossa nasale con l'endoscopia viene eseguito con un fibroscopio rigido (30°-2,7 mm) che, introdotto parallelamente al pavimento nasale, esplora la morfologia della fossa nasale e in particolare le due aree chiave, il **COM** e l'**RSE**, nonché la struttura che le divide spazialmente, la **coda del turbinato medio**. La rinoscopia posteriore per lo studio del rinofaringe, eseguita con l'introduzione di uno specchietto dal cavo orale, è quindi superata. L'indagine endoscopica rinosinusale è il primo livello di diagnosi e seleziona i casi meritevoli di successiva indagine radiologica. La radiografia standard del cranio e dei seni paranasali non è in grado di fornire un adeguato livello di definizione morfologica delle complesse strutture etmoidali e non viene più utilizzata.

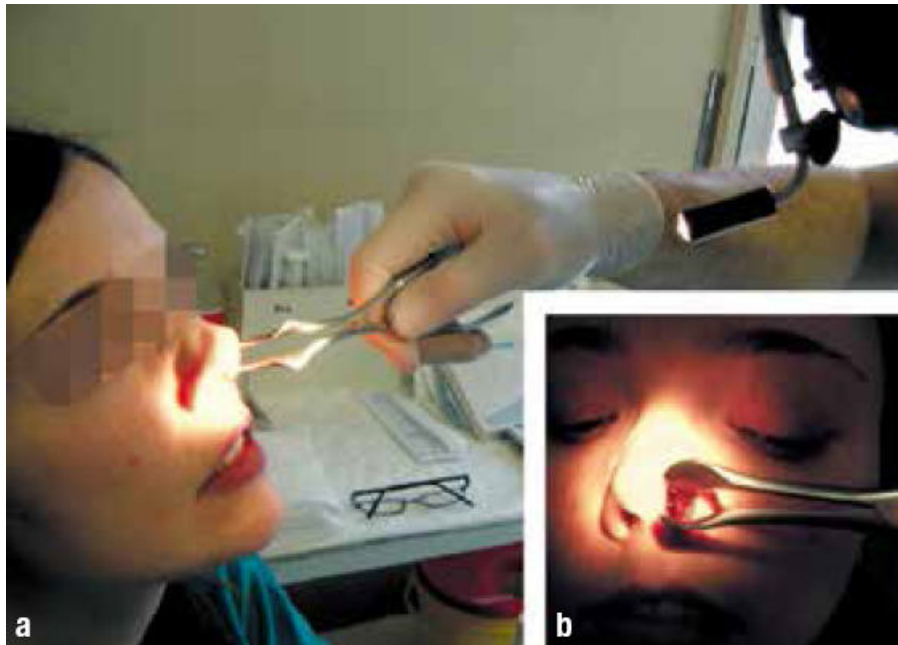


**Fig. 106.11.** (a) Rinoscopia anteriore mediante speculo nasale di Killian; (b) visione anteriore della fossa nasale.

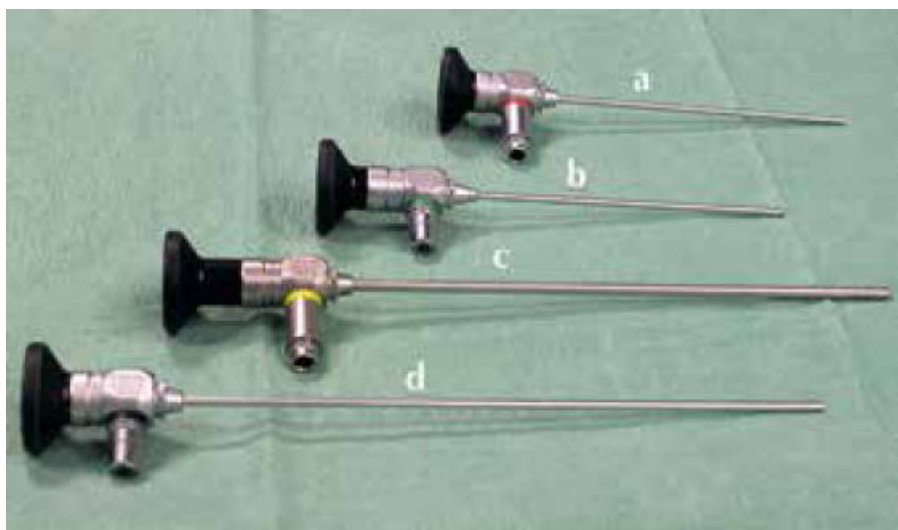


**Fig. 106.12.** Fibre ottiche rigide. Le fibre possono presentare una diversa lunghezza (11, 14 e 18 cm), un diverso spessore (2,7, 3, 4 mm) e un diverso angolo di visione (0°, 30°, 45°, 70°). (a-b) Endoscopi di 2,7 mm, 11 cm, 30° e 0°; (c) endoscopio di 4 mm, 18 cm, 70°; (d) endoscopio di 2,7 mm, 18 cm, 45°.



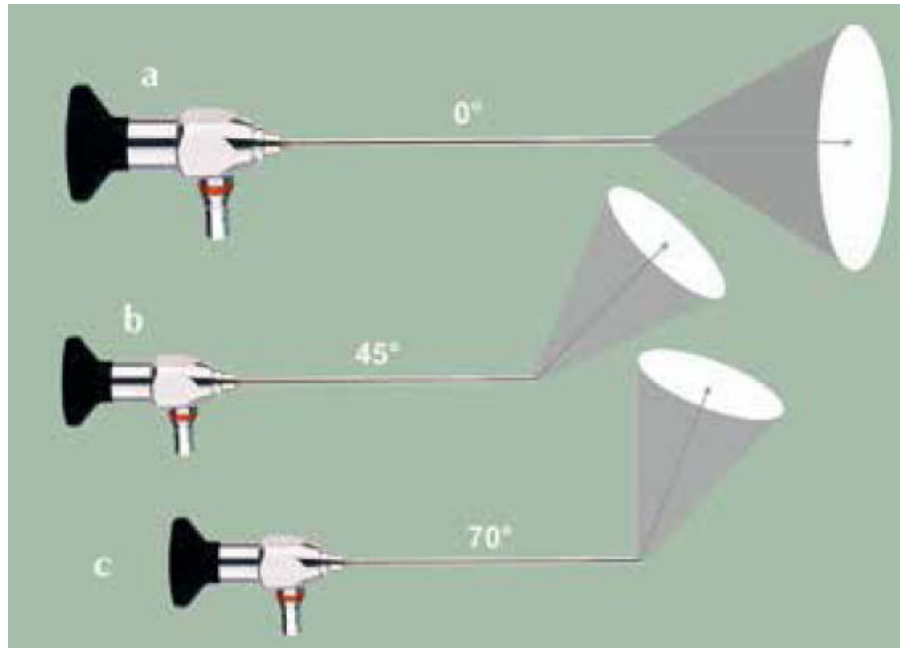


**Fig. 106.13.** Angoli di visione delle fibre ottiche. Il diverso angolo di visione permette di avere diverse prospettive. Nella figura si evidenzia l'area di visione degli endoscopi a 0°, 45° e 70°.

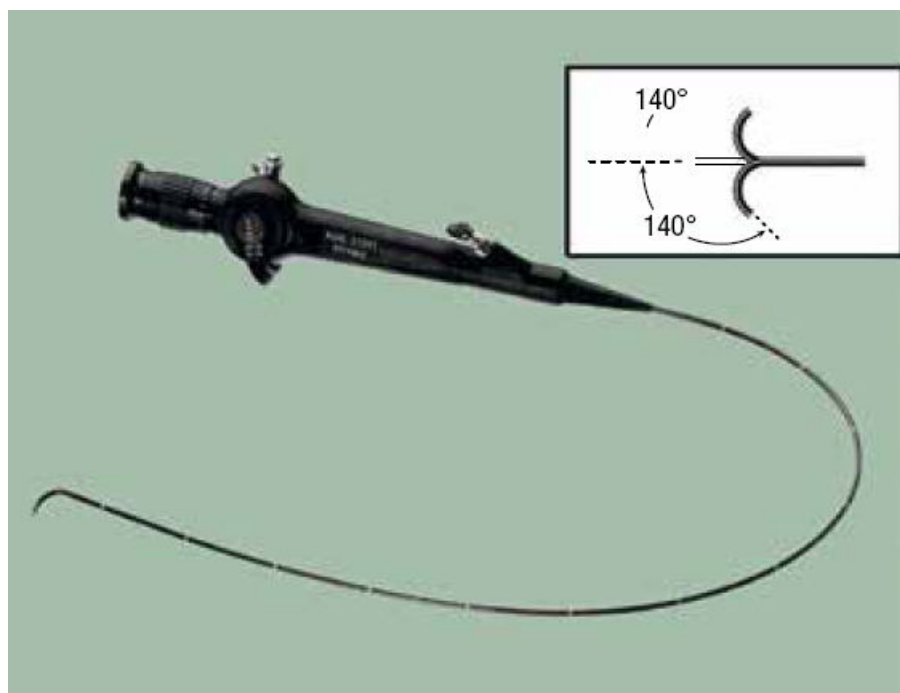


**Fig. 106.14.** Fibroscopio flessibile. Nel riquadro è evidenziata la mobilità della punta

■ **Tomografia computerizzata:** la TC del massiccio facciale conferma la diagnosi, specifica l'estensione della patologia e definisce l'anatomia del paziente grazie alla migliore visione del dettaglio osseo, con significato di guida dell'atto chirurgico. L'orientamento tridimensionale durante l'atto chirurgico rappresenta la condizione essenziale per evitare le complicanze intraoperatorie (fistole rinoliquorali e danneggiamento dell'orbita e del nervo ottico, delle arterie etmoidali, dell'arteria sfenopalatina e della carotide interna). L'introduzione della TC multistrato permette di ottenere in pochi secondi un intero "volume", che può essere successivamente sezionato secondo piani coronali, assiali e sagittali. Le proiezioni sui piani coronale e sagittale sono utili per valutare l'accesso al seno frontale e la morfologia del tetto etmoidosfenoide.

■ **Risonanza magnetica:** la RM deve essere sempre eseguita in presenza di neoformazioni nasali monolaterali. L'indagine consente un'analisi dei tessuti molli e offre una maggiore sicurezza nella diagnosi differenziale. La RM distingue una neoformazione polipoide da una neoplasia o da un meningocele, diversifica la neoplasia dal risentimento flogistico, rende evidenti le limitanti periostio-connettivali di importanza critica (dura madre e periorbita). La RM del massiccio facciale viene eseguita nelle sequenze in T1 (per identificare velocemente una sequenza T1: il liquor e il vitreo oculare sono neri, la mucosa nasale è di segnale di bassa intensità), in T1 con contrasto (il liquor e il vitreo oculare sono neri, la mucosa nasale è di segnale di alta intensità) e in T2 (il liquor e il vitreo oculare sono bianchi, la mucosa nasale è di segnale di alta intensità), nei tre piani dello spazio. Le sequenze con contrasto distinguono il tumore (vivace *enhancement*) dai liquidi di ritenzione del seno paranasale (assenza di *enhancement*). Possono essere inoltre eseguiti studi particolari: sequenze con soppressione del grasso per l'invasione perineurale, dell'orbita, degli spazi parafaringei e della fossa pterigopalatina; sequenze T2-FLAIR per distinguere il liquor (segnale ipointenso) dalle raccolte flogistiche (segnale iperintenso).

■ **Biopsia:** nei pazienti con forme monolaterali, sempre dopo aver eseguito la TC e la RM, si procede a **prelievi biotipici multipli** (almeno 3 a differenti profondità nella fossa nasale: superficiale, intermedia, profonda pericoanale), tranne che nelle forme ad alta vascularizzazione e nelle protrusioni di tessuto endocranico (meningoceli, meningo-encefaloceli).

■ **Esplorazione funzionale:** viene effettuata mediante i seguenti esami.

- **Rinomanometria:** valuta la funzionalità nasale analizzando la pervietà nasale mediante l'analisi dei flussi e delle resistenze. L'esame viene effettuato mediante la respirazione attraverso una maschera facciale che rileva i flussi aerei.
- **Olfattometria:** è una metodica che valuta la funzione olfattoria. I test comunemente utilizzati sono di tipo soggettivo (*sniff test*) e si basano sul riconoscimento da parte del paziente della sostanza olfattiva che viene somministrata per mezzo di uno stick. È possibile eseguire un esame più approfondito mediante l'analisi dei potenziali evocati olfattivi.
- **Analisi del trasporto mucociliare:** valuta la funzione di depurazione nasale. Si osserva calcolando il tempo che impiegano delle particelle di carbone ad arrivare in orofaringe oppure si basa sull'osservazione della motilità cellulare al microscopio ottico a contrasto di fase.
- **Citologia nasale:** valuta la presenza delle diverse cellule infiammatorie nella mucosa nasale. Viene eseguita mediante il prelievo di cellule a livello della mucosa del turbinato inferiore e successivamente colorate con May-Grünwald-Giemsa e osservate al microscopio ottico.

## Patologia

### Patologia malformativa

---

#### *Deviazione del setto nasale*

La deviazione del setto nasale è una delle cause più comuni di ostruzione respiratoria nasale. Per cause congenite o traumatiche, il setto può presentare malformazioni semplici o complesse, come speroni, creste o deflessioni di varia entità (come quelle a “S” italiana [Fig. 106.15]).

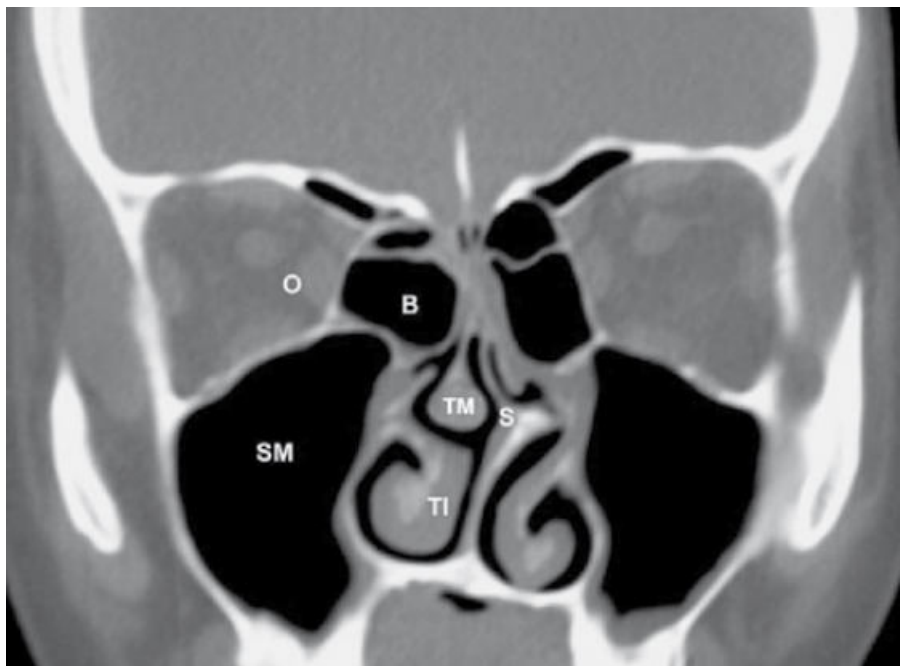


**Fig. 106.15.** TC in proiezione coronale. Si apprezza una cresta settale sinistra. B: bulla etmoidale; O: orbita; S: setto nasale; SM: seno mascellare; TI: turbinato inferiore; TM: turbinato medio.

La terapia è chirurgica e consiste nell'asportazione sottopericondrale della parte cartilaginea deviata e nell'asportazione sottoperiosteale della parte ossea con riposizionamento dei frammenti modellati di cartilagine e osso, e delle membrane mucopericondrali e mucoperiosteiche dei due lati. La tecnica può essere eseguita anche sotto controllo endoscopico.

### ***Atresia coanale***

L'atresia coanale è una malformazione congenita caratterizzata dalla mancata pervietà delle coane, con conseguente assenza della comunicazione tra le fosse nasali e il rinofaringe. Il meccanismo alla base della malformazione non riconosce ancora una teoria universalmente accettata. Le ipotesi oggi più accreditate chiamano in causa la persistenza della membrana buccofaringea dell'intestino primitivo, la persistenza della membrana nasobuccale di Hochstetter, un'anomala adesione mesodermica a livello della regione coanale o un'alterata migrazione mesodermica conseguente a fattori locali. La malformazione è rara (1:5.000-1:8.000 nati vivi). Il diaframma che separa la fossa nasale dal rinofaringe può essere membranoso o osseo. La diagnosi della malformazione bilaterale è precoce e costituisce un'emergenza chirurgica, in quanto nel neonato la respirazione è

esclusivamente nasale. Oltre all'indagine endoscopica, viene sempre eseguita una TC del massiccio facciale che, oltre a confermare la diagnosi e a specificare l'entità dell'atresia (ossea o mista) (Fig. 106.16), guiderà l'intervento chirurgico.

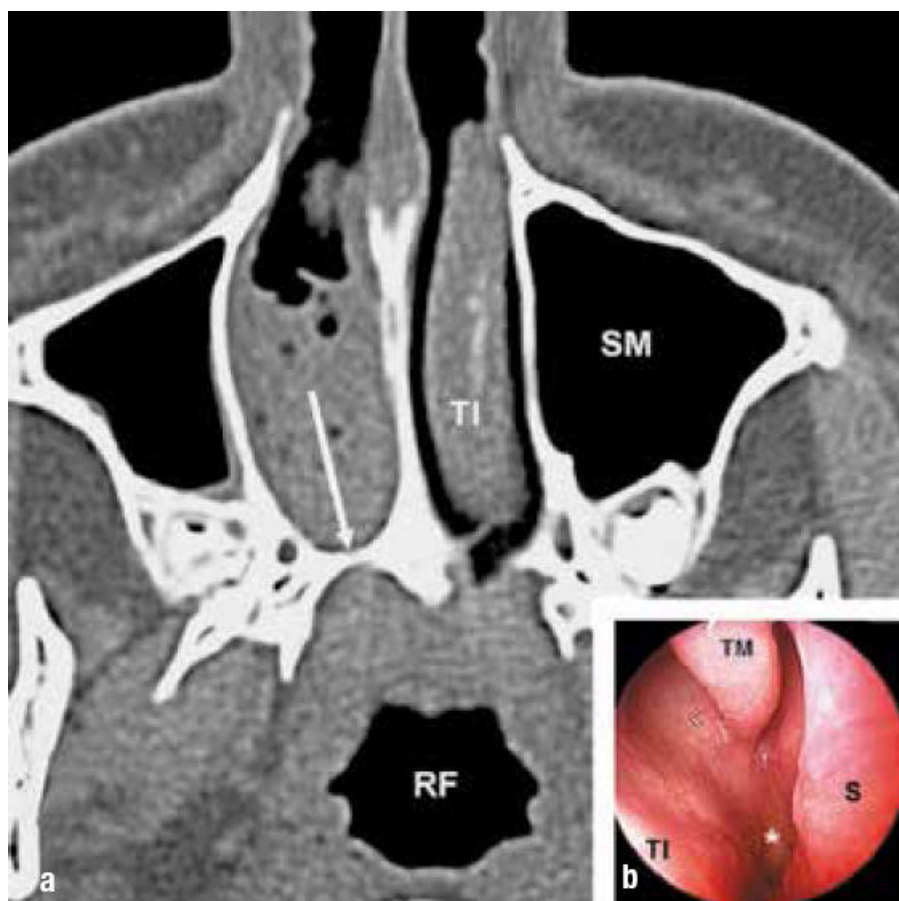


**Fig. 106.16.** TC in proiezione assiale. A livello della coana si nota un diaframma osseo [freccia in (a), asterisco in (b)] che impedisce la normale comunicazione tra le fosse nasali e il rinofaringe. RF: rinofaringe; S: setto nasale; SM: seno mascellare; TI: turbinato inferiore; TM: turbinato medio.

La terapia dell'atresia coanale bilaterale deve essere immediata e prevede la plastica di riapertura delle coane. Anche l'atresia coanale monolaterale richiede sempre una correzione chirurgica, che può essere dilazionata nel tempo decidendo la tempistica dell'intervento in funzione della sintomatologia del giovane paziente. Negli ultimi anni la tecnica endonasale endoscopica è diventata la prima scelta chirurgica per le sue caratteristiche di minore traumaticità.

I difetti di chiusura della base cranica anteriore provocano un'anomala comunicazione tra il contenuto endocranico e le fosse nasali. Questi difetti sono localizzati anteriormente o lateralmente al forame cieco, nella fessura olfattoria, nel tetto etmoidale, nella parete laterale dello sfenoide, nella sutura sfenoclivale. Il meningo-encefalocele è il risultato di un anomalo sviluppo embriologico della regione nasofrontale. Durante il secondo mese gestazionale, la dura protrude attraverso lo spazio prenasale fino a venire a contatto con l'ectoderma superficiale nella regione in cui si svilupperà il naso. I processi nasali dell'osso frontale circondano questa proiezione durale e formano il forame cieco. In condizioni normali la proiezione durale va incontro a involuzione e si trasforma in una struttura fibrosa che oblitera il forame cieco.

Alterazioni di questo processo possono determinare la formazione di gliomi nasali, di encefaloceli ([Fig. 106.17](#)) e di cisti dermoidi. L'incidenza di queste alterazioni è di circa 1 ogni 2.000-4.000 bambini nati vivi, senza alcuna differenza di sesso.

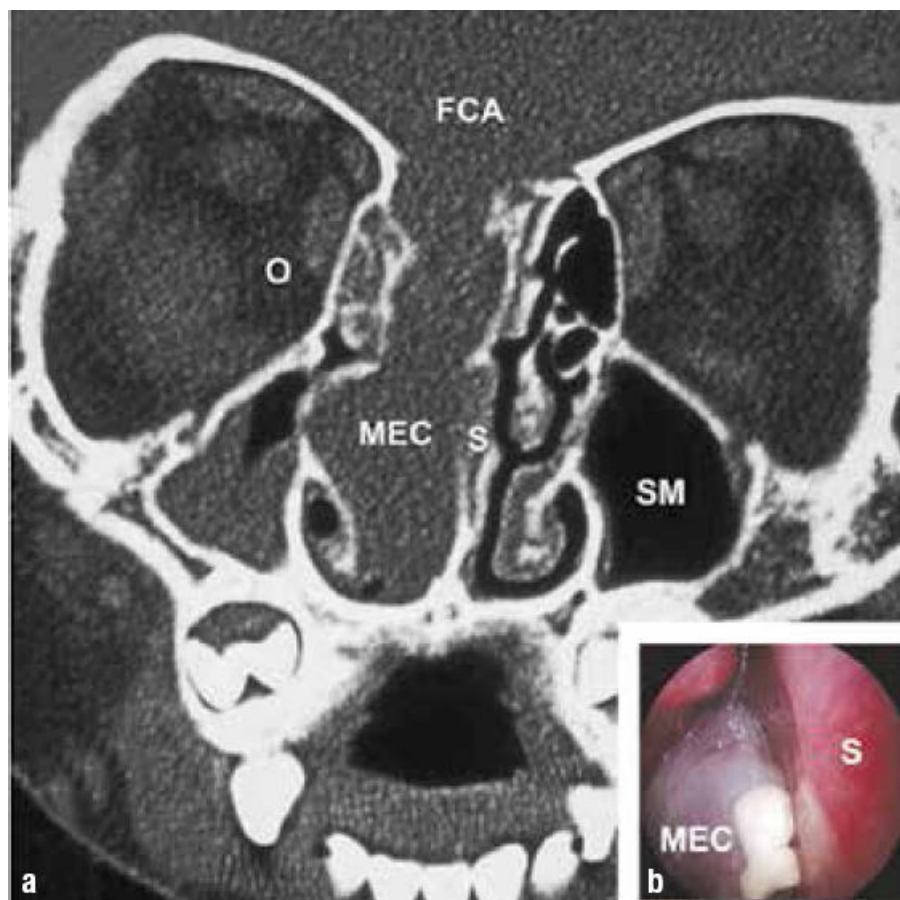


**Fig. 106.17.** (a) TC in proiezione coronale in cui si nota l'assenza del tetto etmoidale destro e la protrusione del contenuto intracranico (meningo-encefalocele); (b) immagine endoscopica dello stesso paziente. Nella fossa nasale destra è presente una neoformazione polipoide, traslucida. FCA: fossa cranica anteriore; MEC: meningo-encefalocele; O: orbita; S: setto nasale; SM: seno mascellare.

La terapia è chirurgica e la tecnica endonasale endoscopica con plastica durale della base cranica ha sostituito le tecniche tradizionali craniotomiche. La tecnica endonasale utilizza materiali autologhi per la chiusura e permette di evitare dismorfismi craniofacciali.

## Processi infiammatori

---

I processi infiammatori possono essere a carico del naso esterno, del vestibolo, delle fosse nasali o dei seni paranasali.

■ **Naso esterno:** la cute del naso esterno può essere interessata da tutti i comuni processi infiammatori cutanei, come **eczema**, **erisipela** (infiammazione acuta causata dallo streptococco), **acne rosacea** (ectasia dei vasi superficiali della cute del naso, associata talvolta a ipertrofia secondaria delle ghiandole sebacee con formazione di rinofima), lupus.

■ **Vestibolo:** anche il vestibolo nasale è ricoperto da cute ed è soggetto all'inoculazione di germi patogeni. Il vestibolo può presentare eczema, impetigine, foruncoli. Il **foruncolo** è un processo infiammatorio acuto suppurativo di origine stafilococcica a carico di un follicolo pilosebaceo. Si manifesta con senso di tensione e di dolore alla punta del naso, arrossamento e tumefazione. Il foruncolo guarisce quasi sempre spontaneamente, dopo 24-48 ore, andando incontro a suppurazione e a espulsione del caratteristico cencio necrotico. L'infezione può estendersi ai follicoli piliferi adiacenti e richiedere un'incisione per favorire il drenaggio del pus. In ogni caso, sono da evitare le spremiture e le manipolazioni locali, mentre è indicata una terapia antibiotica. Una rara ma possibile complicanza è la tromboflebite della vena angolare del naso, seguita talora da quella della vena oftalmica o del seno cavernoso.

■ **Fosse nasali e seni paranasali:** le fosse nasali e i seni paranasali sono rivestiti da mucosa e sono in continuità tra loro, così che le infiammazioni della mucosa nasale, le *riniti*, si trasformano spesso in *rinosinusiti*.

### *Riniti*

Le riniti sono un gruppo eterogeneo di patologie nasali caratterizzate da starnuti, prurito nasale, rinorrea, congestione e ostruzione nasale. Possono essere causate da allergia, infezioni, fattori ormonali o ambientali, farmaci.

■ **Rinite allergica:** è dovuta all'inalazione di allergeni che scatenano una reazione infiammatoria IgE-mediata a livello della mucosa nasale e talora, contemporaneamente, anche a livello della mucosa congiuntivale e bronchiale. In base all'esposizione dell'allergene si distinguono:

- forme stagionali (pollini);
- forme perenni (polveri domestiche);
- forme occasionali (alimenti, allergeni animali).

Il quadro clinico è caratterizzato da starnuti, prurito nasale, ostruzione nasale e rinorrea sierosa. Si associano talora sintomi oculari (irritazione congiuntivale e lacrimazione) e bronchiali (tosse e broncospasmo). L'endoscopia nasale mostra la mucosa nasale pallida con ipertrofia dei turbinati (Fig. 106.18). La diagnosi scaturisce, oltre che dalla storia clinica, dai test cutanei e dagli esami ematologici PRIST e RAST.



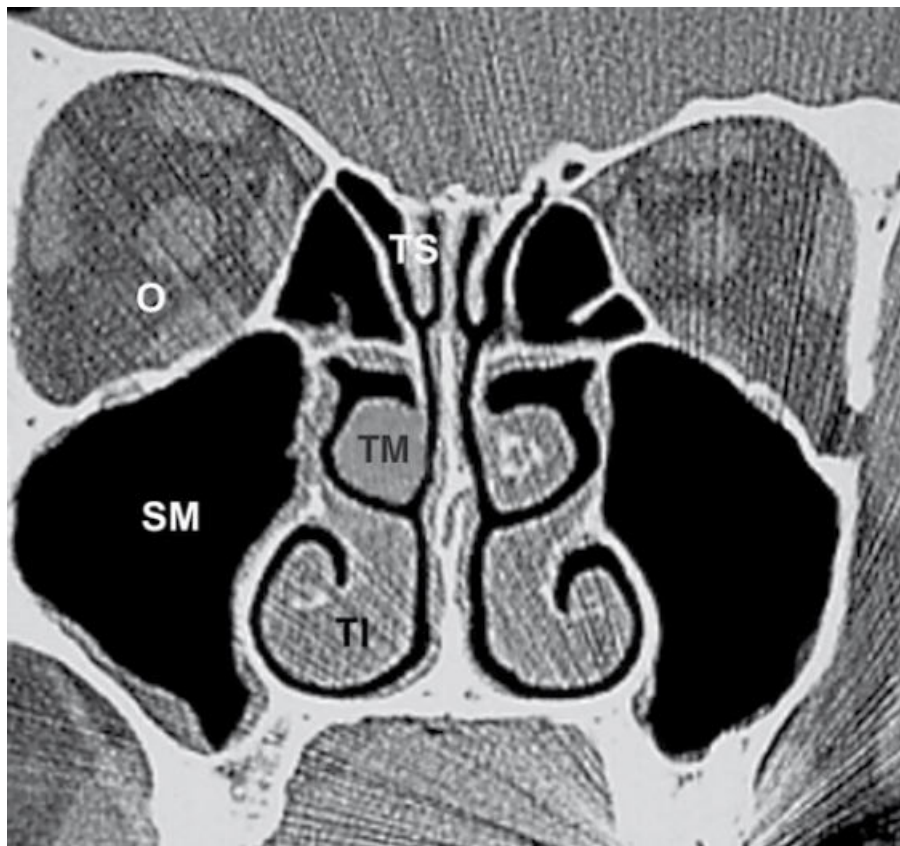


**Fig. 106.18.** TC in proiezione coronale che mostra ipertrofia dei turbinati inferiori. O: orbita; SM: seno mascellare; TI: turbinato inferiore; TM: turbinato medio TS: turbinato superiore.

Il trattamento consiste nell'allontanamento dell'antigene e nella desensibilizzazione specifica. Si associano una terapia sintomatica locale con corticosteroidi per uso topico e una terapia per os con antistaminici.

■ **Rinite infettiva:** detta anche raffreddore comune, è una rinite acuta epidemica dovuta a diverse varietà di virus respiratori (rhinovirus, virus parainfluenzale, virus influenzale, virus respiratorio sinciziale, adenovirus) che si trasmettono per contagio interumano attraverso le gocce di saliva e il cui esordio può essere favorito da episodi di raffreddamento. La rinorrea è dapprima sierosa, poi diventa mucopurulenta per il sovrapporsi di un'infezione batterica (pneumococco, streptococco, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*). I disturbi gradualmente regrediscono e il raffreddore si risolve in circa una settimana, tranne nei casi in cui tende a cronicizzare o a dar luogo a complicanze come sinusiti e otiti.

Non esistono una profilassi e una terapia specifiche, ma il raffreddore può giovare di trattamenti sintomatici (analgesici, vasocostrittori, antistaminici).

■ **Riniti non allergiche:** comprendono un gruppo eterogeneo di riniti la cui patogenesi non è ancora completamente chiarita. La *rinite vasomotoria* è legata a un'iperreattività nasale aspecifica e i sintomi sono accentuati da stimoli occasionali come variazioni di temperatura o di umidità, profumi, fumo passivo, stress emotivi, alcol. La *rinite non allergica a eosinofili* (NARES, Non Allergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome) è caratterizzata da sintomi nasali perenni, soprattutto congestione nasale. L'esame citologico nasale rileva la presenza di eosinofili, ma nel paziente non si evidenzia alcuna ipersensibilità allergica (test cutanei negativi e normali livelli ematici di IgE). Cambiamenti ormonali, gravidanza, pubertà, uso di contraccettivi o estrogeni coniugati e disturbi tiroidei possono associarsi a *riniti ormonali*. Le *riniti indotte da farmaci* possono essere provocate da terapie sistemiche con ACE-inibitori,  $\beta$ -bloccanti, acido acetilsalicilico o altri FANS oppure da trattamenti locali con vasocostrittori. L'inalazione nasale di cocaina determina una rinite crostosa e un'ischemia tissutale, fino a provocare perforazioni del setto nasale e necrosi palatale.

### Rinosinusiti

Le rinosinusiti vengono classificate in forme acute, subacute, acute ricorrenti e croniche in base a un criterio temporale (Tab. 106.1).

**Tab. 106.1.** Classificazione delle rinosinusiti secondo Lanza e Kennedy.

#### Dipinta

Acute

Subacute

Ricorrente

Cronica

Da: Lanza, 1997.

Il *meccanismo patogenetico* dei processi infiammatori rinosinusalali è l'alterazione della normale ventilazione e del fisiologico drenaggio dei seni paranasali. L'ostruzione dell'ostio del seno produce una diminuzione della pressione parziale di ossigeno e del pH all'interno del seno coinvolto, che causa alterazione della funzione ciliare, trasudazione di liquidi per vasodilatazione e aumento della permeabilità capillare, nonché aumento della viscosità delle secrezioni per alterazione della funzionalità ghiandolare. Si verifica, quindi, un ristagno di secrezioni che fornisce un substrato ideale alla crescita

batterica o micotica. Si instaura un circolo vizioso (Fig. 106.10) legato al ruolo patogeno dei batteri per la loro azione di richiamo di citochine e cellule implicate nel processo dell'infiammazione, che alimenta l'edema mucoso. I patogeni più frequentemente coinvolti nelle forme acute sono *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* e *Haemophilus influenzae*, mentre nelle forme croniche è interessata una flora polimicrobica con alta prevalenza di *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, degli anaerobi e dei miceti. Nelle forme croniche, inoltre, la patogenesi è multifattoriale. Le cause infatti possono essere infettive, immunitarie, anatomiche, allergiche, infiammatorie; oltre a ciò, è generalmente accettato che una predisposizione genetica contribuisca allo sviluppo della malattia. La teoria più accreditata è che la rinosinusite sia dovuta a una disfunzione ospite-ambiente che determina un'infiammazione cronica persistente fino a un'alterazione tissutale. La predisposizione genetica e l'esposizione ambientale determinano la severità della sintomatologia e il decorso clinico. I polimorfismi genetici e le variazioni epigenetiche e come esse influiscano sulla suscettibilità alla sinusite sono oggetto di studio e saranno essenziali per il futuro trattamento delle sinusiti.

Le cause di ostruzione degli osti sinusali possono essere funzionali o anatomiche (Tab. 106.2).

**Tab. 106.2.** Varianti anatomiche del complesso ostiomeatale e del recesso sfenoetmoidale\*.

#### **Varianti anatomiche che causano ostruzione del complesso ostiomeatale**

- Pneumatizzazione del turbinato medio (*concha bullosa*)
- Curvatura paradossa del turbinato medio
- Cresta condrovomeriana a contatto con l'area delle fontanelle
- Pneumatizzazione del processo uncinato
- Cellula di Haller (cellula sottorbitaria)
- Pneumatizzazione abnorme della bulla etmoidale (megabulla)
- Tessuto iperplastico-edematoso (o di neoformazione polipoide) che ostruisce l'infundibulo

#### **Alterazioni anatomiche che causano ostruzione del recesso sfenoetmoidale**

- Pneumatizzazione del turbinato superiore o del supremo
- Pneumatizzazione del rostro sfenoide
- Creste settali posteriori
- Tessuto iperplastico-edematoso (o di neoformazione polipoide) che ostruisce il recesso

\*Queste varianti anatomiche non costituiscono necessariamente una patologia ma, insieme alla congestione mucosa, possono provocare un'ostruzione del COM o del RSE e innescare il meccanismo patogenetico delle rinosinusiti.

Le rinosinusiti si manifestano *clanicamente* con sintomi aspecifici come

congestione e ostruzione nasale, rinorrea, cefalea, algie facciali, disturbi dell'olfatto e, più raramente, febbre, otalgia e alitosi; nel bambino danno luogo a *tosse* e irritabilità. Alcuni autori hanno distinto i sintomi associati a un quadro di rinosinusite cronica in minori e maggiori. Un'anamnesi *fortemente sospetta* per rinosinusite richiede la presenza di 2 criteri maggiori o un criterio maggiore e 2 minori, mentre un'anamnesi *suggestiva* richiede la presenza di 1 criterio maggiore o 2 criteri minori (Tab. 106.3). La tosse persistente può talora essere l'unico sintomo di un episodio sinusitico misconosciuto. La sintomatologia dolorosa è diffusa a tutto il massiccio facciale nelle forme acute pansinusali. Nelle forme croniche, e in particolare nelle loro riacutizzazioni, la sintomatologia dolorosa è riferita al seno interessato e a particolari territori di proiezione del dolore. Questi territori sono individuabili, per il seno mascellare, nella regione della fossa canina e nell'arcata alveolare superiore; per il seno frontale, nella regione peri- e sovraorbitaria; per il seno sfenoide, nella regione retrorbitaria e nel vertice della testa. La cefalea è intensa e profonda, si irradia al canto interno ed è preceduta da una riacutizzazione dei processi flogistici rinosinusalì.

**Tab. 106.3.** Sintomi associati alla rinosinusite cronica.

#### Sintomi maggiori

Alitosi  
 Congestione nasale  
 Rinite mucopurulenta anteriore o post  
 Otalgia  
 Otorrrea  
 Febbre

La *diagnosi* si avvale dell'endoscopia nasale. All'esame endoscopico l'attenzione deve essere focalizzata a livello delle due aree chiave in cui avviene il drenaggio sinusale: COM e RSE. La coda del turbinato medio è il repere per valutare la sede della patologia flogistica: secrezioni purulente medialmente alla coda indicano il coinvolgimento del compartimento sinusale posteriore; l'analoga presenza al di sotto della coda è indicativa di patologia del compartimento sinusale anteriore (Fig. 106.19). Solitamente, oltre alle secrezioni si evidenzia edema mucoso con ostruzione del COM e del RSE. Nei casi di persistenza delle secrezioni purulente e della sintomatologia dopo terapia medica ripetuta, la TC servirà a valutare l'estensione della patologia e a programmare l'intervento chirurgico. La TC mette in evidenza solamente le varianti anatomiche nei periodi di quiescenza delle forme acute e ricorrenti. Nelle forme acute complicate o nelle forme croniche la TC evidenzia l'iperplasia mucosa e l'opacizzazione dei seni dovuta al ristagno mucoso.

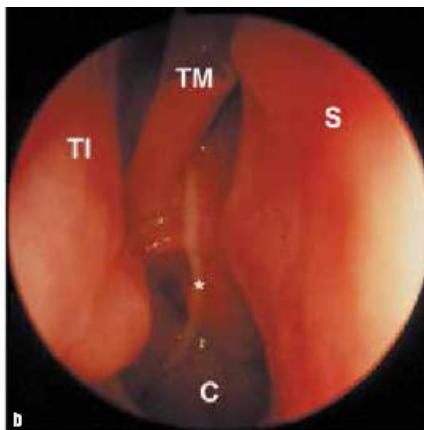
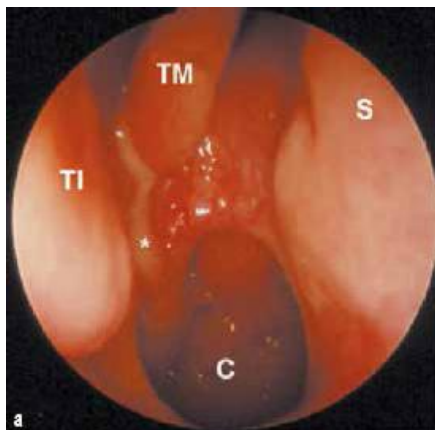


**Fig. 106.19.** In entrambe le immagini, visione endoscopica della fossa nasale sinistra in cui si apprezzano la coda del turbinato inferiore (TI), il turbinato medio (TM), la coana (C) e il setto nasale (S). (a) Si evidenzia la presenza di una secrezione mucopurulenta (asterisco) laterale rispetto al turbinato medio, proveniente dal complesso ostiomeatale, compatibile con una rinosinusite dei compartimenti anteriori; (b) in questo caso la secrezione mucopurulenta (asterisco) è mediale rispetto al turbinato medio, proviene dal recesso sfenoetmoidale e il quadro è compatibile con una rinosinusite dei compartimenti posteriori.

Le *complicanze* delle rinosinusiti sono fortunatamente rare e sono correlate al coinvolgimento, che può avvenire per continuità o per contiguità, delle regioni adiacenti ai seni paranasali: orbita ed encefalo. Le complicanze orbitarie sono rappresentate dalla cellulite orbitaria e dall'ascesso orbitario. Se il processo infiammatorio coinvolge l'apice dell'orbita può provocare amaurosi. L'etmoidite acuta può causare un precoce coinvolgimento oculare, specialmente nei bambini. La sinusite sfenoide, per gli stretti rapporti anatomici con il seno cavernoso attraversato dal III, IV e VI nervo cranico, può provocare oftalmoplegia. Le complicanze intracraniche includono ascessi epidurali o subdurali, ascessi cerebrali, meningite e tromboflebite del seno cavernoso (Tab. 106.4; Figg. 106.20, 106.21).

**Tab. 106.4.** Sintomi che richiedono un approfondimento diagnostico.

- Unilateralità della sintomatologia nasosinusale
- Sanguinamento
- Cacosmia
- Idrorrea monolaterale
- Sintomi orbitali
  - Edema/ipерemia palpebrale
  - Proptosi
  - Diplopia
  - Oftalmoplegia

- Calo del *visus*
- Amaurosi

- Intensa cefalea frontale unilaterale o bilaterale
- Tumefazione frontale
- Segni di meningite o segni neurologici focali



**Fig. 106.20.** (a) TC in proiezione coronale in cui è presente un'immagine di lisi ossea del tetto orbitale compatibile con raccolta ascessuale sovraorbitaria sinistra dovuta a complicanza di rinosinusite; (b) visione esterna della tumefazione periorbitaria sinistra. A: raccolta ascessuale; FC: fossa cranica; O: orbita; S: setto; SF: seno frontale.

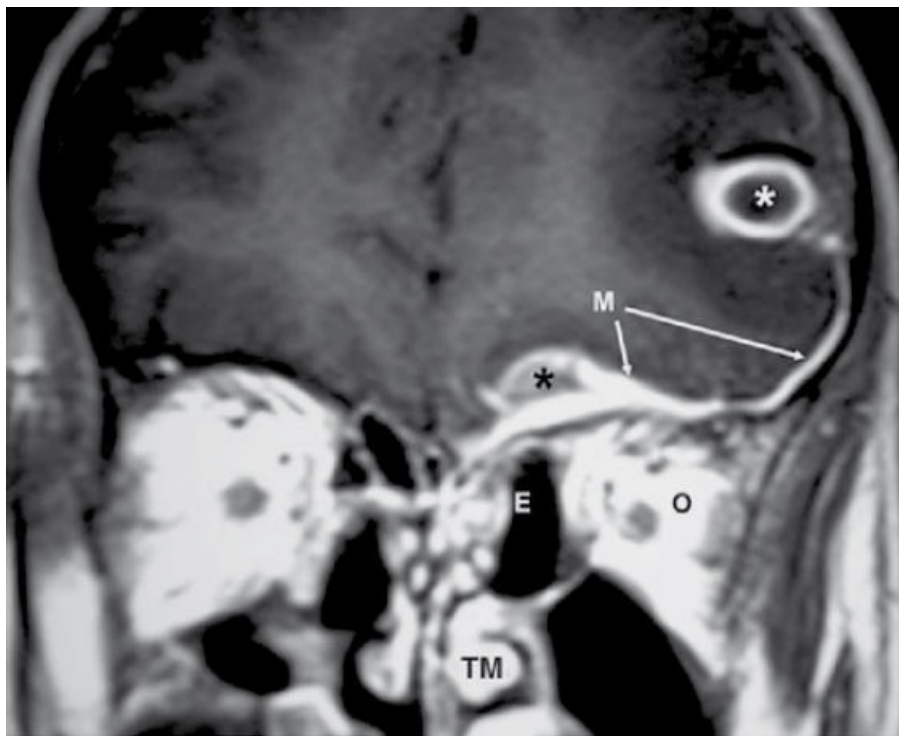


**Fig. 106.21.** RM in proiezione coronale di un paziente con complicanza infettiva endocranica secondaria a rinosinusite frontale (asterisco). E: etmoide; M: meningi; O: orbita; TM: turbinato medio.

La terapia delle *rinosinusiti acute* è medica. Vengono effettuate una terapia antibiotica a largo spettro della durata di 12-15 giorni e una terapia sistemica cortisonica per ridurre la congestione mucosa. È indicato anche un trattamento di decongestione locale con vasocostrittori. Le forme resistenti devono essere trattate con una terapia antibiotica mirata. Si eseguono, sotto controllo endoscopico, tamponi delle secrezioni patologiche. L'esame colturale di tali secrezioni consentirà poi di isolare i germi responsabili e l'antibiogramma preciserà la terapia antibiotica da eseguire.

Le *forme croniche* richiedono una terapia chirurgica. I classici interventi (Caldwell-Luc per il seno mascellare, Ogston-Luc per il seno frontale e gli approcci esterni per lo svuotamento etmoidale) che implicavano lo svuotamento del seno, il drenaggio e l'asportazione della mucosa patologica non vengono più eseguiti. Nei decenni passati si attribuiva la patogenesi a un'affezione primitiva della mucosa e quindi si eseguivano interventi che implicavano l'asportazione della mucosa patologica e creavano ampie finestre nasoantrali per permettere di drenare il seno.

Il progresso delle conoscenze sulla fisiopatologia dei seni paranasali e il miglioramento della strumentazione (fibre ottiche) hanno determinato un cambiamento radicale delle tecniche chirurgiche. Oggi si focalizza l'attenzione sulla pervietà degli osti sinusali e si risparmia la mucosa al fine di ripristinare la corretta clearance mucociliare. La chirurgia funzionale endoscopica nasosinusale (FESS, Functional Endoscopic Sinus Surgery, termine coniato da Kennedy nel



1985) ha lo scopo di risolvere la patologia infiammatoria e degenerativa ripristinando la ventilazione e conservando le normali vie di drenaggio mucociliare dei seni paranasali. Questo cambiamento sostanziale permette oggi di ottenere un buon controllo della patologia infiammatoria rinosinusale con interventi non demolitivi e, quindi, con un netto miglioramento della *compliance* dei pazienti.

■ **Micosi dei seni paranasali:** le rinosinusiti micotiche presentano quadri clinici molto diversi, condizionati dal differente meccanismo patogenetico. In base alla patogenesi vengono distinte due forme: invasive e non invasive ([Tab. 106.5](#)).

**Tab. 106.5.** Classificazione delle micosi rinosinusal.

| Micosi invasive                         |
|-----------------------------------------|
| <i>Aspergillus</i>                      |
| <i>Ecorticaria granulomatosa</i> (EGRS) |
| – Micosi eosinofila (EFRS)              |
| – Micosi allergica (AFRS)               |

Nelle forme *invasive* si realizza un’infezione micotica con invasione della mucosa, con trombi settici intravasali e necrosi ossea e cartilaginea. I miceti responsabili sono *Mucor*, *Rhizopus*, *Aspergillus*. Queste infezioni colpiscono i soggetti immunodepressi. Le forme invasive vengono, a loro volta, distinte in *forme fulminanti*, caratterizzate da una prognosi infausta condizionata dalla precoce diffusione del processo all’orbita e all’endocranio, con ascessi micotici cerebrali ed *exitus* in poche ore, e in *forme croniche granulomato*se, rare alle nostre latitudini ma endemiche in Africa, caratterizzate da processi erosivi con granulomi (micetomi) a lenta evoluzione. Nelle forme *non invasive* la patogenesi è differente. In questi casi non vi è un’infezione con invasione mucosale. La diagnosi differenziale viene posta con l’esame istologico della mucosa del seno affetto. Le forme non invasive vengono divise a loro volta in *fungus ball* e in *forme immunom*ediate. Nel *fungus ball* la patogenesi è di tipo meccanico ed è legata all’ostruzione dell’ostio sinusale. Questa ostruzione provoca variazioni dell’ambiente sinusale (PO<sub>2</sub>, pH) tali da favorire la proliferazione delle ife micotiche e, quindi, lo sviluppo del *fungus ball*. Il fungo più frequentemente interessato è *Aspergillus fumigatus*, seguito da *Aspergillus flavus*. La patologia è extramucosa (diagnosi anatomo-patologica su prelievo mucoso), cioè non vi è una vera infezione micotica del tessuto, ma solamente una proliferazione secondaria all’ostruzione dell’ostio sinusale ([Fig. 106.22](#)).



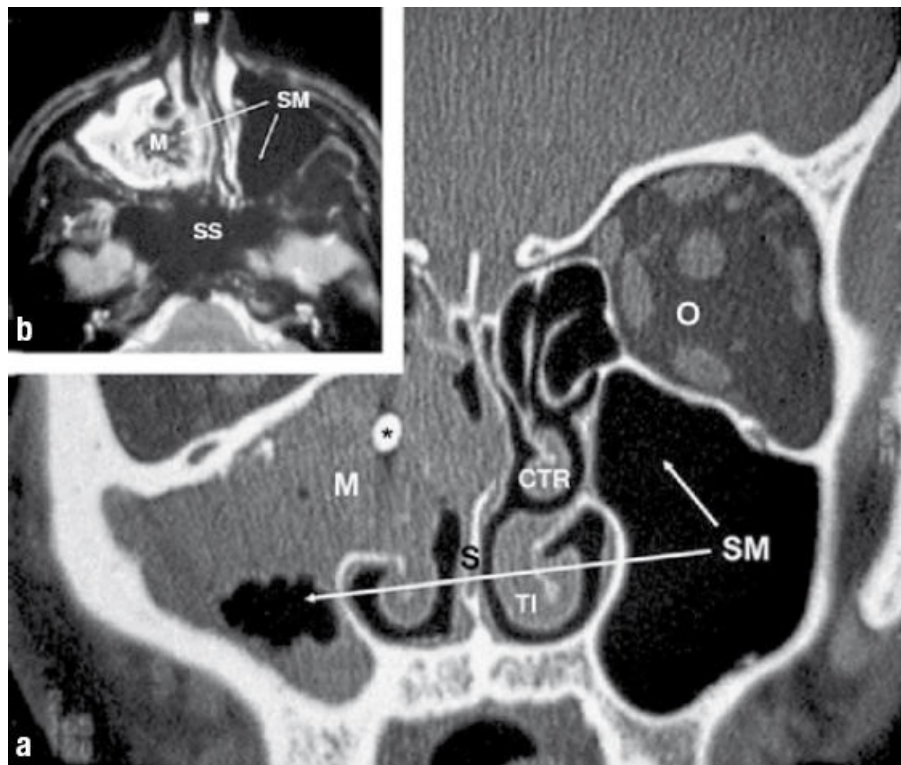


**Fig. 106.22.** (a) TC in proiezione coronale che mostra una lesione etmoido-mascellare destra (M) e la presenza di un'area di iperdensità similmetallica (asterisco) (*iron-like*) compatibile con *fungus ball*; (b) RM pesata in T<sub>2</sub> in proiezione assiale che evidenzia un'area di assenza di segnale (*signal void*) a livello etmoido-mascellare in corrispondenza della lesione micotica, dovuta alla deposizione di sali minerali di ferro, calcio e manganese.

Le *forme immunomediate* (ECRS, Eosinophilic Chronic RhinoSinusitis) sono caratterizzate da un meccanismo patogenetico di tipo immunologico, rappresentato dall'iperreattività eosinofila indotta, in soggetti predisposti, dalla presenza di ife fungine o di tossine batteriche (*Staphylococcus aureus*). In effetti il meccanismo immunologico (non IgE-mediato) non è ancora stato completamente precisato, nonostante gli sforzi di numerosi e importanti gruppi di studio. In questi casi le fosse nasali possono essere occupate, più o meno completamente, da neoformazioni polipoidi, mentre le cavità sinusali sono ripiene di secrezioni ad alta viscosità, contenenti un tappeto di eosinofili, *cristalli di Charcot-Leyden* e scarse ife disperse nel contenuto fluido sinusale, attorniate da *cluster* di eosinofili (mucina eosinofila). Le forme immunomediate vengono suddivise in due sottocategorie: *micosi rinossinusale eosinofila* (EFRS, Eosinophilic Fungal RhinoSinusitis) e *micosi rinossinusale allergica* (AFRS, Allergic Fungal

RhinoSinusitis). Le micosi allergiche presentano un quadro clinico sovrapponibile alle micosi eosinofile, ma con associata ipersensibilità ai funghi, aumento delle IgE totali e specifiche e prick-test positivo.

La chirurgia trova applicazione anche nella terapia delle micosi rinosinusal.

Nei pazienti con *forme invasive fulminanti* è necessaria una terapia chirurgica aggressiva eseguita tempestivamente in emergenza. L'asportazione chirurgica deve essere estesa, rimuovere tutte le zone di tessuto necrotico e permettere un'adeguata ventilazione dei seni paranasali maggiori. Questo potrà rallentare l'evoluzione della patologia e dare così il tempo di agire alla terapia antimicotica sistemica. Un'analogia terapia chirurgica verrà realizzata nelle forme croniche, ma senza le caratteristiche dell'emergenza.

Nei pazienti con *disturbi immunologici* la terapia chirurgica favorirà l'efficacia di quella medica, che rappresenta il trattamento fondamentale. In questi pazienti la terapia chirurgica permette di asportare la mucosa degenerata e polipoide, nonché di liberare gli osti sinusali, permettendo così l'aspirazione della mucina eosinofila che ostruisce le camere sinusali. La maggiore ventilazione, il migliore drenaggio mucociliare e la riduzione della carica micotica permetteranno un miglior effetto della terapia medica che combatte l'iperreattività eosinofila (steroidi, antileucotrieni, antistaminici), che va associata alla terapia locale con spray steroidei.

Nei pazienti con *fungus ball* la patogenesi è meccanica e il fungo colonizza il seno senza provocarne l'infezione. La terapia è chirurgica e prevede l'ampliamento dell'ostio naturale e la completa detersione sinusale mediante lavaggi ripetuti (eventualmente per via sinusoscopica attraverso la fossa canina per il seno mascellare). L'adeguata ventilazione e il drenaggio mucociliare sono sufficienti a evitare la recidiva della malattia e rendono inutile e non indicato un trattamento medico con farmaci antimicotici sistemici e locali.

### **Poliposi nasale**

La poliposi nasale è un'affezione che si associa frequentemente alla rinosinusite cronica. L'incidenza della poliposi nasale nella popolazione varia tra lo 0,2-1%. I polipi nasali sono neoformazioni peduncolate, traslucide, caratterizzate da edema, ridotta vascularizzazione, ridotto numero di ghiandole e terminazioni nervose con proliferazione degli elementi epiteliali e stromali e ispessimento della membrana basale. A tutt'oggi la patogenesi della poliposi nasale non è ancora pienamente conosciuta. L'infiammazione cronica sembra avere un ruolo determinante attraverso la liberazione di mediatori chimici, come l'interleuchina-3, -4 e -5, il fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi (GM-CSF) e l'interferone- $\gamma$ , che regolano la risposta infiammatoria e che portano alla formazione dei polipi. Inoltre, una predisposizione genetica è suggerita dal riscontro frequente di familiarità e, in alcuni casi, dall'associazione con malattie genetiche (per es. la fibrosi cistica). Alcuni autori attribuiscono ai funghi un ruolo eziopatogenetico: la presenza di polipi nasali nei soggetti con micosi eosinofila e il fatto che il polipo sia caratterizzato

istologicamente, nel 65-90% dei casi, dalla presenza di eosinofili sono considerati fattori a supporto di questa ipotesi. Altri autori interpretano l'iperreattività eosinofila come reazione alla presenza di tossine batteriche e non alle ife micotiche. La colonizzazione da parte di stafilococchi produttori di enterotossina, capace di agire da superantigene e causa della formazione policlonale di IgE, è stata descritta come il fattore determinante la poliposi nasale eosinofila.

La *sintomatologia* è aspecifica, caratterizzata da ostruzione respiratoria nasale, cefalea e algia facciale, rinorrea e rinosinusite ricorrenti. L'endoscopia nasale consente la diagnosi ed è utile nel follow-up del paziente dopo terapia medica e chirurgica.

La *classificazione clinica* più diffusa della poliposi è stata introdotta da Stammberger nel 1997 (Tab. 106.6) e suddivide i polipi in cinque gruppi in base alle caratteristiche cliniche e istologiche e alla diversa risposta alle terapie:

- **gruppo I:** comprende il polipo antrocoanale (Fig. 106.23), che origina nel seno mascellare, talora con una componente cistica, fuoriesce dall'ostio accessorio del seno mascellare, vegeta nella fossa nasale e può infine raggiungere la coana e impegnare il rinofaringe. Questo polipo è solitamente monolaterale e viene identificato per lo più in età pediatrica;
- **gruppo II:** comprende grandi polipi isolati che originano dalle aree di contatto dell'etmoide anteriore o dal RSE (meato superiore-supremo o seno sfenoide) e giungono fino al pavimento nasale e fino alla coana;
- **gruppo III** (Fig. 106.24a): poliposi associata a rinosinusite cronica non dominata dalla presenza degli eosinofili. La poliposi è solitamente bilaterale e spesso è presente una sovrainfezione batterica;
- **gruppo IV** (Fig. 106.24b): poliposi associata a rinosinusite cronica con marcata eosinofilia. La causa del richiamo degli eosinofili non è stata ancora chiarita. È stata presa in considerazione una reazione atopica ai funghi o a superantigeni batterici;
- **gruppo V:** comprende le poliposi associate a malattie sistemiche (fibrosi cistica, discinesia ciliare primaria).

**Tab. 106.6.** Classificazione clinica della poliposi nasale proposta da Stammberger.

**Gruppo I:** antrocoanale

**Gruppo II:** nasale/poliposi isolata

**Gruppo III:** associata a rinosinusite cronica

**Gruppo IV:** associata a rinosinusite cronica con marcata eosinofilia

**Gruppo V:** associata ad altre patologie (fibrosi cistica, sindrome di Kartagener, discinesia ciliare primaria)

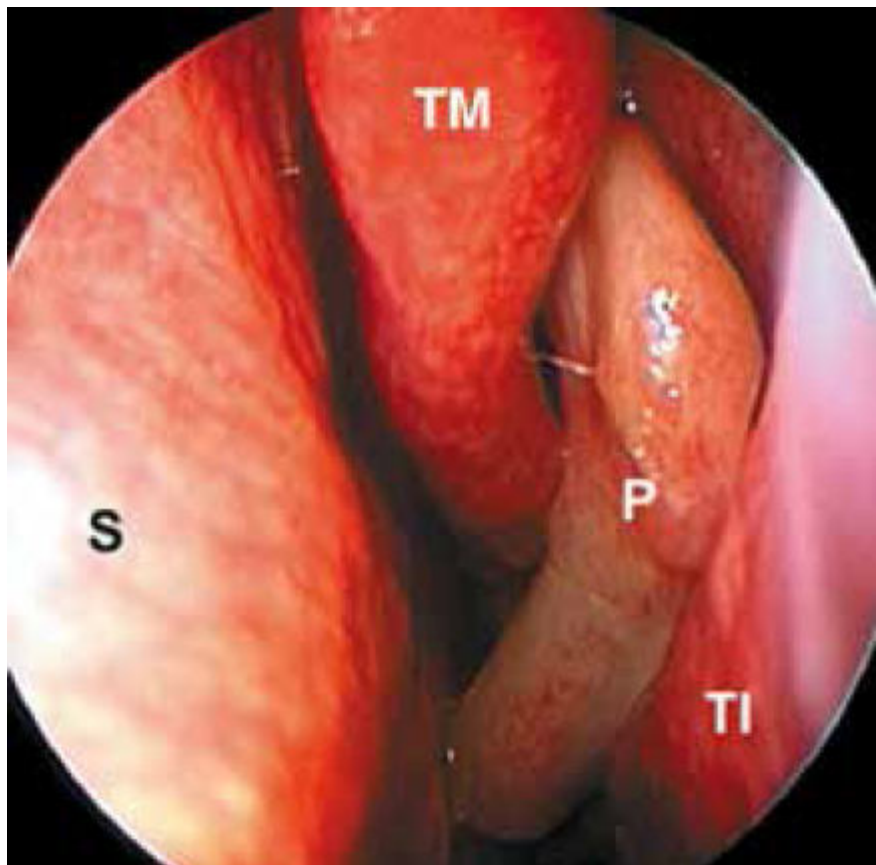


**Fig. 106.23.** Quadro endoscopico di un polipo antrocoanale della fossa nasale sinistra che occupa il meato medio. P: polipo; S: setto; TM: turbinato medio; TI: turbinato inferiore.

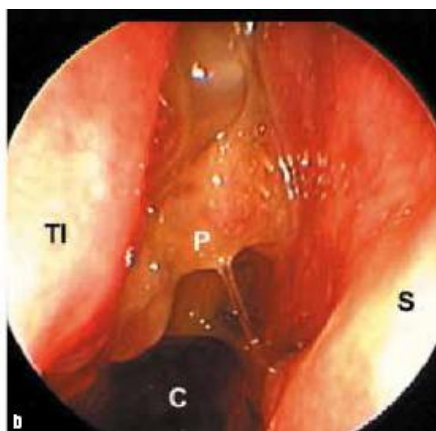
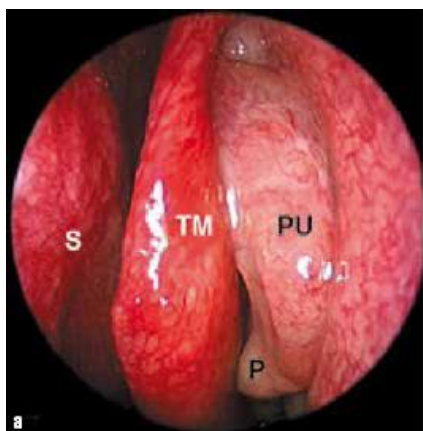


**Fig. 106.24.** (a) Quadro endoscopico di una poliposi nasale di gruppo III. Nella fossa nasale sinistra il meato medio è occupato da neoformazioni polipoidi e il processo uncinato (PU) è frontalizzato; (b) quadro endoscopico di una poliposi nasale di

gruppo IV. La fossa nasale destra è occupata da neoformazioni polipoidi. Si apprezza anche la presenza delle secrezioni eosinofile. C: coana; P: polipo; S: setto; TI: turbinato inferiore; TM: turbinato medio.

Il trattamento della poliposi prevede l'associazione di terapia medica e chirurgica. La terapia medica steroidea (topica e/o sistemica) e la chirurgia endoscopica endonasale rappresentano lo schema terapeutico di scelta. Le due metodiche hanno un'azione sinergica e vengono ripetute nel tempo per garantire il controllo della sintomatologia. La poliposi, infatti, ha un'elevata tendenza alla recidiva che dipende dal tipo di polipo. Le forme dei gruppi I e II presentano una bassa percentuale di recidive dopo terapia chirurgica. L'efficacia della chirurgia è condizionata dall'effettiva asportazione del peduncolo del polipo. Le forme dei gruppi III, IV e V presentano percentuali di recidive superiori. Il paziente deve essere informato dell'alta possibilità di recidiva della malattia e i trattamenti effettuati dovranno presentare scarsi effetti collaterali ed essere facilmente ripetibili.

La chirurgia rimuove le neoformazioni polipoidi, amplia gli osti naturali maggiori e crea ampie comunicazioni tra le fosse nasali e i seni paranasali, in modo da favorire l'efficacia del trattamento steroideo topico e la ripetizione dell'asportazione delle masse polipoidi in anestesia locale. Vengono utilizzati, per interventi sia in anestesia generale sia in anestesia locale, aspiratori motorizzati (*microdebrider*) in grado di aspirare e sezionare le neoformazioni polipoidi e rispettare la mucosa sana circostante. In particolare, i pazienti appartenenti al gruppo IV devono essere informati sulla natura immunologica della loro malattia e sulla conseguente necessità di utilizzare farmaci che inibiscano l'iperreattività eosinofila, come gli antileucotrieni e gli steroidi.

## **Mucocele**

Il mucocele è una neoformazione pseudocistica espansiva a patogenesi non ancora completamente chiarita. Determina una chiusura totale dell'ostio sinusale con accumulo di muco che ostruisce completamente il seno paranasale, che è rivestito da epitelio normale e capace di espandersi a causa del rimaneggiamento osseo delle sue pareti. Il mucocele può essere spontaneo, postchirurgico o post-traumatico. In fase iniziale può essere asintomatico.

Le *manifestazioni cliniche* si presentano con l'aumento delle dimensioni e la progressiva compressione delle strutture vicine. La cefalea è frequentemente presente, mentre gli altri sintomi sono correlati alla sede della lesione. I *mucoceli frontoetmoidali* (Fig. 106.25) si presentano con una tumefazione fronto-orbitaria (teso-elastica, indolente, talora fluttuante alla palpazione) e disturbi legati alla dislocazione del bulbo oculare (proptosi, diplopia). Sintomi visivi più importanti (calo del *visus*, amaurosi) possono essere presenti nei *mucoceli sfenoidali*, fino all'oftalmoplegia completa per interessamento del seno cavernoso. L'ostruzione nasale è di difficile riscontro e, quando presente, è associata ai *mucoceli mascellari*. Disturbi neurologici si accompagnano ai *mucoceli a estensione endocranica*.

L'esame endoscopico è aspecifico e talora rileva una protrusione delle pareti dei seni coinvolti.

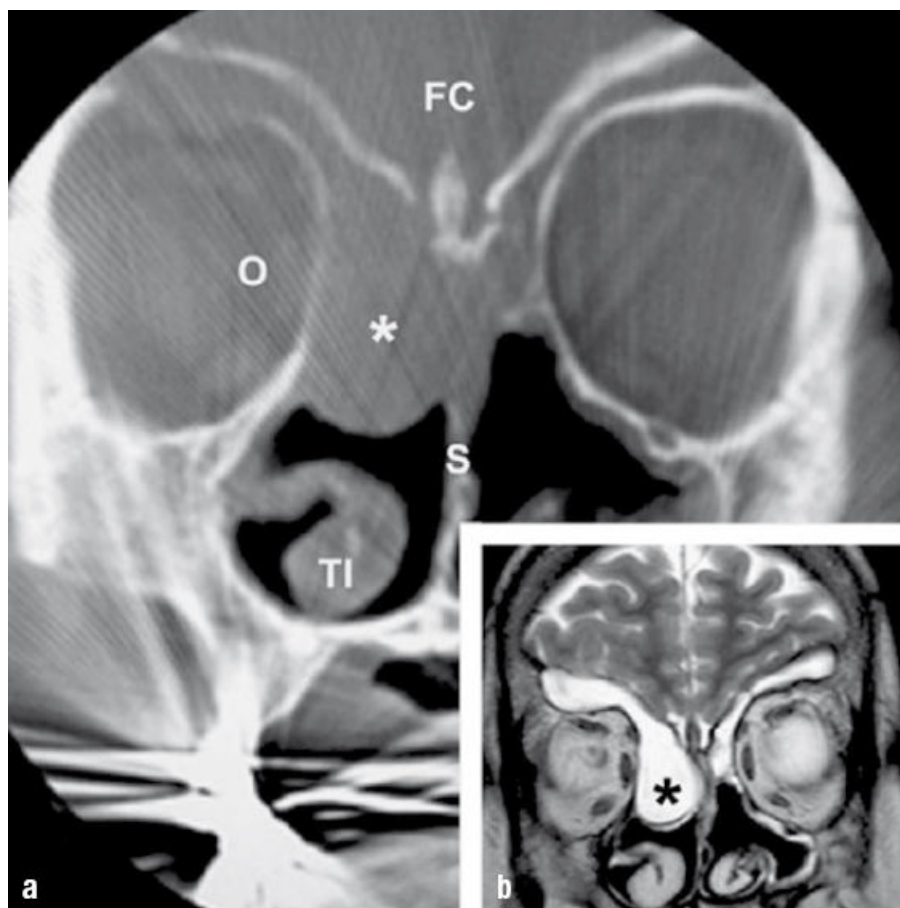


**Fig. 106.25.** (a) TC in proiezione coronale in cui è presente una neoformazione radiopaca (asterisco), a margini netti, che occupa il seno frontale e l'etmoide anteriore in un paziente già sottoposto a intervento chirurgico. Si nota l'assenza di entrambi i turbinati medi; (b) RM che evidenzia il contenuto liquido della lesione, compatibile con mucocoele. FC: fossa cranica; O: orbita; S: setto nasale; TI: turbinato inferiore.

La terapia è chirurgica e consiste nella marsupializzazione della sacca mucocelica con ampia apertura in corrispondenza dell'ostio naturale del seno coinvolto. Non vengono asportate le pareti del mucocoele e non è necessario ricostruire le pareti ossee lisate (papiracea, parete posteriore del seno frontale).

## Tumori benigni

I tumori benigni non sono molto comuni e rappresentano lo 0,5-7% di

tutti i tumori nasali.

### ***Papilloma invertito***

Il papilloma invertito, conosciuto anche come papilloma schneideriano, è un tumore benigno epiteliale caratterizzato da una proliferazione endofitica verso lo stroma sottostante la mucosa delle fosse nasali e dei seni paranasali, mantenendo integro il piano della membrana basale. All'esame obiettivo endoscopico si presenta come una neoformazione monolaterale di aspetto papillare e digitiforme a livello della parete laterale del naso. La presenza di poliposi nasale può rendere difficile l'individuazione della lesione; da ciò deriva l'importanza di eseguire biopsie intraoperatorie in caso di poliposi nasale. L'incidenza è stimata tra lo 0,5 e il 4% di tutte le neoplasie del distretto nasosinusale. La sede di insorgenza più frequente è la parete laterale del naso, in particolare il meato medio. Studi recenti hanno riscontrato un'associazione con il genoma del papillomavirus (HPV6-11, raramente 16 e 18). I sintomi iniziali sono:

- ostruzione respiratoria nasale monolaterale;
- sinusiti ricorrenti;
- cefalea.

Il tumore presenta aggressività locale, tendenza alla ricorrenza dopo l'asportazione e multicentricità. È possibile lo sconfinamento verso l'endocranio e l'orbita, anche se questo avviene senza il superamento della dura madre o della periorbita. Il papilloma è associato a carcinoma squamocellulare in una percentuale di casi che varia tra il 2 e il 13%.

*L'iter diagnostico* di tutte le neoformazioni polipoidi monolaterali comprende la videoendoscopia, lo studio del massiccio facciale con TC e RM e, solo in seguito, la biopsia della lesione. Questa prassi evita di eseguire biopsie di erniazioni meningeo o encefaliche (meningoceli o meningo-encefaloceli) o di neoplasie molto sanguinanti, come per esempio l'angiofibroma giovanile.

La TC del massiccio facciale, eseguita con mezzo di contrasto, mostra una massa lobulata con possibile assottigliamento ed erosione delle pareti ossee. La RM definisce meglio l'estensione della patologia, discriminandola dalla reazione flogistica ed evidenziando l'aspetto convoluto e cerebriforme caratteristico della lesione.

La chirurgia è la terapia di scelta. Sono indicati gli approcci esterni (resezione craniofacciale) per le lesioni del seno frontale o nei casi di coinvolgimento intracranico o intraorbitario. Per tutte le altre localizzazioni sono stati introdotti, negli ultimi anni, gli approcci endonasali endoscopici. L'asportazione del tumore con questo approccio prevede la sua resezione in frammenti istologicamente



orientabili (*piecemeal*), il successivo reperimento del piano periosteo, con dissezione centripeta e asportazione delle strutture coinvolte (etmoide), e la fresatura dell'osso sottostante l'impianto tumorale.

### **Osteoma**

L'osteoma è una neoplasia benigna a crescita molto lenta, costituita da tessuto osseo maturo. Si sviluppa, quasi esclusivamente, nelle ossa del cranio e del massiccio facciale e rappresenta il tumore benigno più comune dei seni paranasali. La localizzazione più frequente è il seno frontale. Spesso è asintomatico e costituisce un reperto occasionale in seguito a radiografie del cranio. Gli osteomi possono divenire sintomatici se l'impegno volumetrico provoca la compressione di terminazioni nervose (cefalea, algie facciali) o se, anche di dimensioni minori, sono posizionati nella regione periostiale. Questa localizzazione, provocando l'ostruzione dell'ostio sinusale, determina una sintomatologia sinusitica. La *diagnosi* è radiologica, in quanto la TC mostra una lesione ben definita della stessa consistenza dell'osso ([Fig. 106.26](#)) e l'esame istologico sarà intraoperatorio.

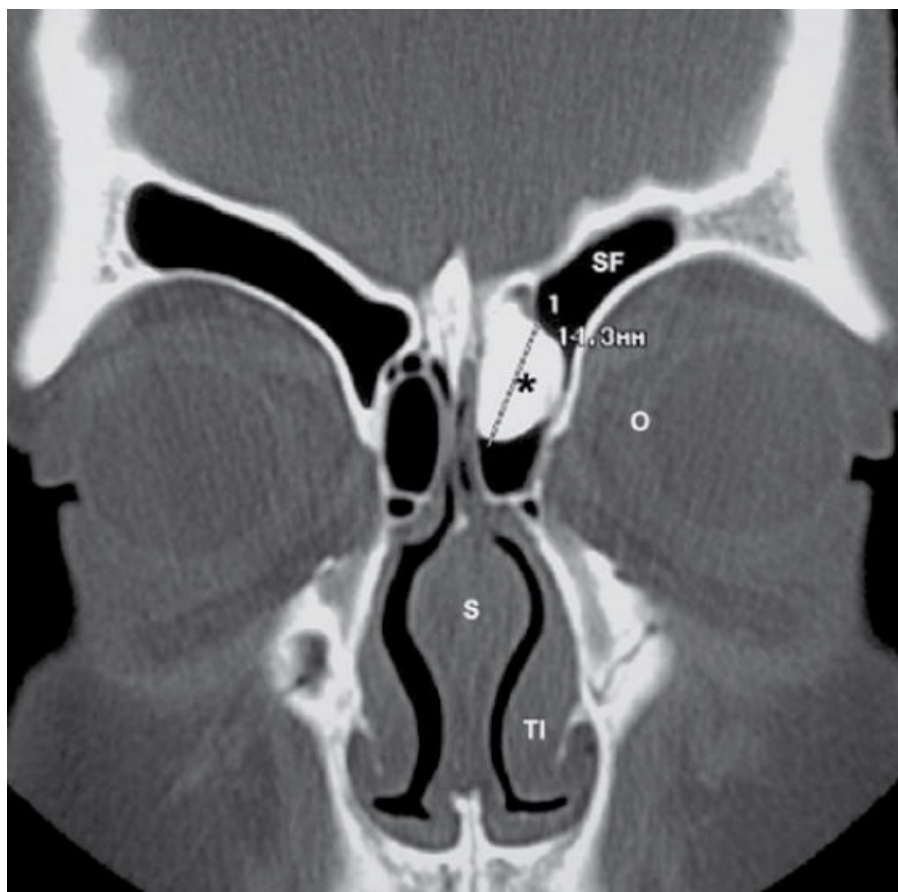




**Fig. 106.26.** TC in proiezione coronale che evidenzia una lesione a livello del seno frontale sinistro (asterisco), radiopaca, ben definita, compatibile con un osteoma. O: orbita; S: setto nasale; SF: seno frontale; TI: turbinato inferiore.

La terapia è chirurgica e prevede l'asportazione della lesione con approcci esterni nei casi di localizzazioni al seno frontale o con approcci endoscopici endonasali nei casi di interessamento nasoeetmoidale. Vengono utilizzati trapani endonasali con i quali si realizzano la cavitazione e la successiva frammentazione dell'osteoma. Questi accorgimenti tecnici permettono l'asportazione della lesione per via nasale.

### ***Angiofibroma giovanile***

L'angiofibroma giovanile è una neoplasia benigna, molto vascolarizzata, non capsulata, con comportamento aggressivo, che colpisce i giovani maschi con un'incidenza all'incirca dello 0,5%. Origina a livello del foro sfenopalatino nella giunzione tra il processo sfenoide dell'osso palatino e il processo pterigoideo dello sfenoide. Dal sito d'origine, l'angiofibroma può estendersi medialmente, occupando il terzo posteriore della fossa nasale, il rinofaringe e lo sfenoide, oppure lateralmente, occupando la fossa pterigopalatina e la fossa infratemporale, fino a coinvolgere la base del cranio. Le forme che si estendono inferiormente possono interessare lo spazio parafaringeo. Studi recenti considerano questa lesione una malformazione vascolare piuttosto che un vero e proprio tumore. L'angiofibroma originerebbe dai residui del circolo embrionale che, attraversando la base dello sfenoide, mette in comunicazione il circolo della carotide interna con quello della carotide esterna. Dal punto di vista macroscopico si presenta come una massa soffice, di colore rosso vinoso, grigiastra e plurilobulata. Microscopicamente questa lesione è costituita da tessuto connettivo fibroso e da lacune vascolari prive di tonaca propria.

La *diagnosi differenziale* deve essere posta con il polipo angiomatico, l'emangioma, l'emangiopericitoma, l'angiosarcoma e il meningioma extracranico.

La *sintomatologia* consiste in un'ostruzione nasale monolaterale ingravescente con epistassi.

Altri sintomi sono:

- anosmia;
- algie facciali;
- protrusione del palato molle;
- versamento endotimpanico.

L'estensione della neoplasia alla base cranica, attraverso la fossa pterigopalatina e infratemporale, può portare alla comparsa di sintomi neurologici.

La *diagnosi* si basa sui seguenti esami:

- endoscopia nasale;
- TC, che mostra l'ampliamento della fossa pterigomascellare (scansione assiale) e il rimaneggiamento della base della pterigoide (scansione coronale);
- RM, che evidenzia un'elevata vascolarizzazione ad alto flusso con assenza di segnale all'interno dei vasi maggiori (*flow void*), associata a diffusa e intensa impregnazione di contrasto;
- arteriografia superselettiva, che consente anche l'embolizzazione della lesione con microsferi (Fig. 106.27).

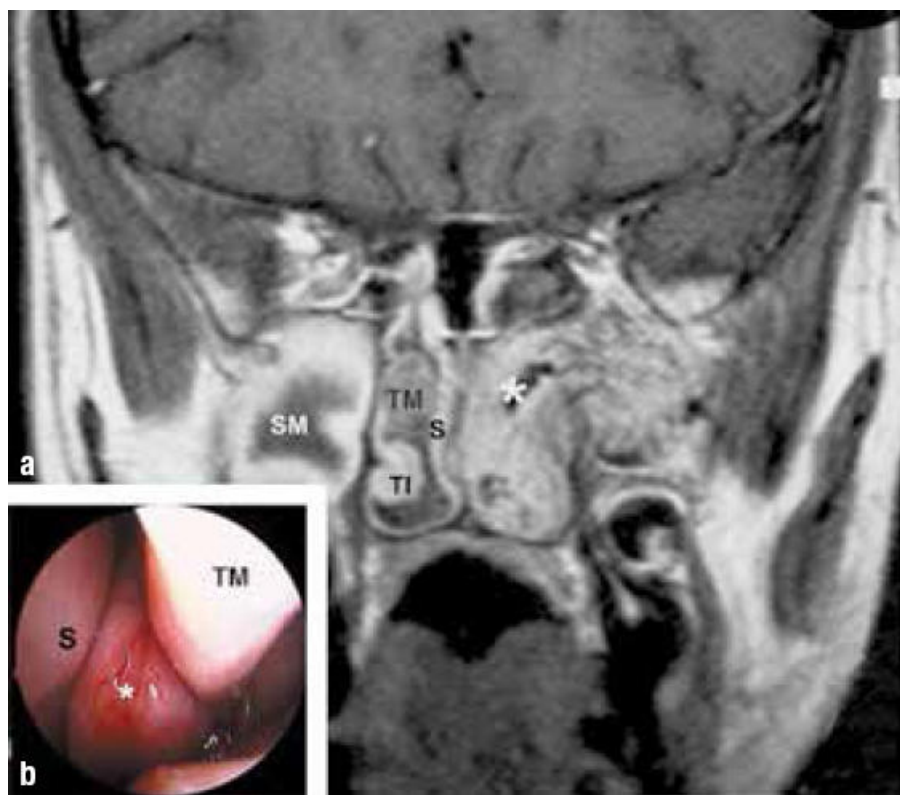


**Fig. 106.27.** (a) RM, pesata in T1 con mezzo di contrasto, in proiezione coronale, di un angiofibroma giovanile. L'immagine mostra una neoformazione con marcata impregnazione di mezzo di contrasto che occupa la fossa nasale sinistra e la fossa pterigomascellare. Nella neoformazione si osservano formazioni serpiginose prive di segnale (asterisco) che corrispondono a vasi sanguigni ad alto flusso; (b) aspetto endoscopico della lesione nella fossa nasale sinistra. S: setto nasale; SM: seno mascellare; TI: turbinato inferiore; TM: turbinato medio.

È fondamentale *non eseguire la biopsia* per evitare sanguinamenti intrattabili. L'esame istologico viene eseguito intraoperatoriamente.

La terapia è chirurgica e deve essere preceduta da un'angiografia con embolizzazione delle arterie afferenti, eseguita preferibilmente entro le 48 ore precedenti l'intervento, finalizzata a ridurre il sanguinamento intraoperatorio. L'embolizzazione non è possibile nei casi in cui vi sia un prevalente apporto vascolare dall'arteria carotide interna, tramite l'arteria vidiana e l'oftalmica. L'approccio indicato varia a seconda dell'estensione del tumore. Gli approcci esterni sono indicati per le lesioni che interessano la fossa infratemporale, mentre quelli endonasali endoscopici trovano indicazione nelle lesioni di stadio inferiore. È fondamentale ricordare la necessità di fresare la radice del processo pterigoideo e il basisfenoide (canale del vidiano) per evitare le persistenze.

■ **Polipo sanguinante del setto nasale:** si tratta di un angioma localizzato solitamente nella regione anteriore del setto e causa di epistassi (spontanee o in conseguenza di microtraumi locali) e, più raramente, di ostruzione nasale monolaterale.

La terapia consiste nell'asportazione chirurgica, che deve comprendere il pericondrio e la cartilagine sottostante.

## Tumori maligni

---

I tumori maligni nasosinusalni sono patologie poco frequenti, rappresentando circa lo 0,8% di tutti i tumori maligni e circa il 3% dei tumori maligni della testa e del collo. I tumori di origine epiteliale sono i più frequenti e possono essere:

- carcinomi a cellule squamose;
- adenocarcinomi;
- carcinomi a partenza dalle ghiandole salivari minori (carcinomi adenoidocistici, carcinomi mucoepidermoidi);
- neuroblastomi olfattori;
- tumori neuroendocrini.

I tumori non epiteliali comprendono:

- tumori a partenza dai tessuti molli;
- tumori a partenza dall'osso e dalla cartilagine;
- malattie linfoproliferative;
- melanomi mucosi;
- metastasi.

### ***Carcinoma squamoso***

Il carcinoma squamoso è l'istotipo più frequente negli Stati Uniti. Con questo termine si intende un gruppo di neoplasie che comprende forme cheratinizzanti e forme non cheratinizzanti. Il carcinoma nasosinusale indifferenziato merita un'attenzione particolare, in

quanto è una neoplasia rara, ma altamente maligna e rapidamente progressiva, che può talora esibire una differenziazione neuroendocrina.

### ***Adenocarcinoma***

L'adenocarcinoma rinosinusale di tipo intestinale rappresenta l'istotipo più frequente in Europa. La neoplasia è caratterizzata dalla presenza di strutture ghiandolari. Il tumore è fortemente influenzato da fattori di esposizione. Il rischio di sviluppare una neoplasia è maggiore per i lavoratori del legno, dell'industria del cuoio e delle calzature. Il legame tra l'esposizione a questi fattori e la malattia è stato dimostrato, quindi l'adenocarcinoma è considerato una malattia professionale. Generalmente questo istotipo insorge a livello della porzione superiore delle fosse nasali o a livello etmoidale.

### ***Carcinoma adenoidocistico***

Il carcinoma adenoidocistico è caratterizzato da una crescita lenta e progressiva, con tendenza a infiltrare le strutture ossee e distruggere i tessuti circostanti la sede primitiva; la caratteristica fondamentale del carcinoma adenoidocistico è la capacità di diffondersi, lungo le direttrici nervose maggiori e minori, verso aree distanti dalla sede della neoplasia primitiva, invadendo gli spazi perineurali. Questo neurotropismo potenzia l'aggressività biologica e influenza negativamente la prognosi. Le neoplasie dai seni paranasali possono seguire la seconda branca del nervo trigemino (nervo mascellare, V2), fino a raggiungere la fossa pterigopalatina e, da questa, il forame rotondo.

### ***Neuroesthesioblastoma***

Il neuroesthesioblastoma è una neoplasia maligna che prende origine dall'epitelio olfattivo. La neoplasia si diffonde lungo le guaine perineurali dei filuzzi olfattivi e presenta un'alta tendenza alla recidiva, che può avvenire anche a notevole distanza di tempo.

## **Epidemiologia e sintomatologia**

Solitamente i tumori rinosinusalari presentano un'incidenza maggiore tra la quinta e la settima decade di vita; unica eccezione è il neuroesthesioblastoma, che presenta un picco d'incidenza tra la seconda e la terza decade e uno tra la sesta e la settima. Le neoplasie mostrano una scarsa tendenza alla metastatizzazione. L'interessamento linfonodale locoregionale è riportato in una percentuale del 3-16%. Le metastasi a distanza sono prevalentemente polmonari, epatiche, cerebrali e ossee. I tumori maligni dei seni paranasali si sviluppano,

almeno nelle fasi iniziali, in modo asintomatico o presentano una sintomatologia aspecifica (ostruzione nasale, epistassi o rinorrea mucopurulenta con striature ematiche, sinusiti ricorrenti). Quando il tumore invade le strutture adiacenti (Fig. 106.28) si manifestano sintomi e segni più caratteristici:

- proptosi;
- infiltrazione ed edema dei tessuti molli;
- diplopia;
- nevralgie della seconda branca del trigemino;
- trisma;
- disturbi visivi.

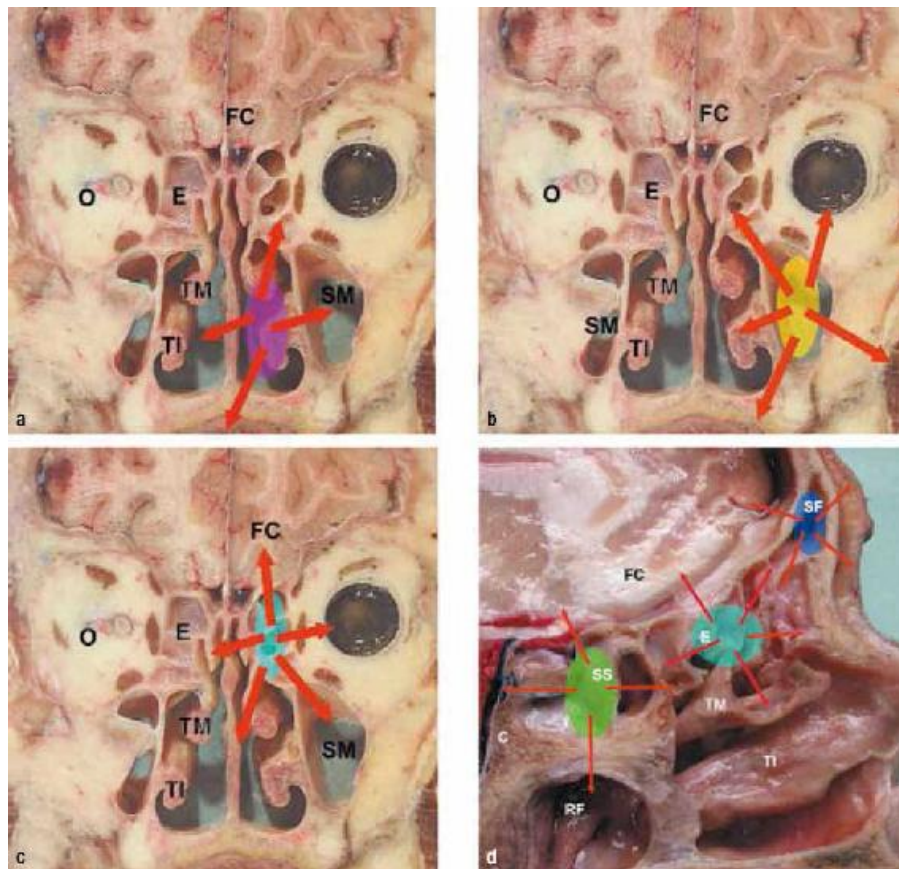


**Fig. 106.28.** Le vie di diffusione delle neoplasie dei seni paranasali dipendono dalla localizzazione primitiva. In queste immagini di preparati anatomici in proiezione coronale (a, b, c) e sagittale (d), la sede della neoplasia è rappresentata come un'area colorata e le frecce indicano le vie di diffusione. (a) Le neoplasie della fossa nasale (in viola) si diffondono all'etmoide, al seno mascellare, al palato e controlateralmente; (b) le neoplasie mascellari (in giallo) si estrinsecano verso l'orbita, i tessuti molli cutanei, la fossa pterigopalatina e/o infratemporale, il palato, la fossa nasale e l'etmoide; (c) le neoplasie etmoidali (in celeste) tendono a invadere

l'orbita, il seno mascellare, la fossa nasale controlaterale, la fossa cranica, il seno frontale; (d) visione sagittale delle vie di diffusione delle neoplasie etmoidali (in celeste). Le neoplasie del seno frontale e sfenoide sono molto rare. Le neoplasie del seno frontale (in blu) possono esteriorizzarsi alla cute e coinvolgere l'orbita, l'endocranio, il seno frontale controlaterale. Le neoplasie sfenoidali (in verde) possono erodere il pavimento sellare e il *clivus* e interessare l'endocranio, coinvolgere il nervo ottico, invadere l'apice dell'orbita, il seno cavernoso, l'etmoide, il rinofaringe. C: *clivus*; E: etmoide; FC: fossa cranica; O: orbita; RF: rinofaringe; SF: seno frontale; SM: seno mascellare; SS: seno sfenoide; TI: turbinato inferiore; TM: turbinato medio.

## Diagnosi

L'iter diagnostico è analogo a quello dei tumori benigni: in presenza di una lesione espansiva nasosinusale evidenziata all'endoscopia nasale, il primo passo da compiere è condurre uno studio radiologico (TC e RM). La TC si rivela utile per la valutazione delle limitanti ossee. La RM con mezzo di contrasto ([Fig. 106.29](#)) è in grado di valutare le caratteristiche tissutali intrinseche della lesione (vascolarizzazione, ristagno flogistico, necrosi), l'invasione delle strutture adiacenti (periorbita e dura madre) che rappresentano barriere oncologiche alla diffusione di queste neoplasie, nonché il coinvolgimento delle strutture nervose. L'angiografia è utilizzata, a scopo diagnostico e terapeutico, in presenza di lesioni riccamente vascolarizzate. La definizione istologica della lesione naso-paranasale è resa possibile dal prelievo biptico eseguito sotto il controllo di fibre ottiche e sempre dopo aver completato lo studio radiologico. I tumori del naso sono rari, pertanto è spesso necessario inviare i vetrini istologici presso centri specializzati per una seconda lettura. La corretta definizione dell'istotipo, infatti, modifica l'iter terapeutico. Infine, devono essere eseguite indagini per evidenziare eventuali metastasi a distanza (ecografia latero-cervicale, ecografia dell'addome superiore e radiografia del torace). Al termine dell'iter diagnostico si arriva alla stadiazione della neoplasia, che consente l'impostazione di una corretta strategia terapeutica ([Tab. 106.7](#)).

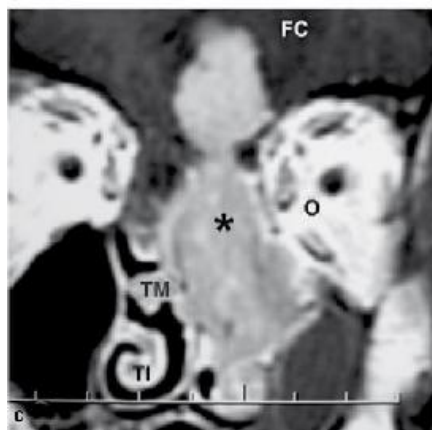
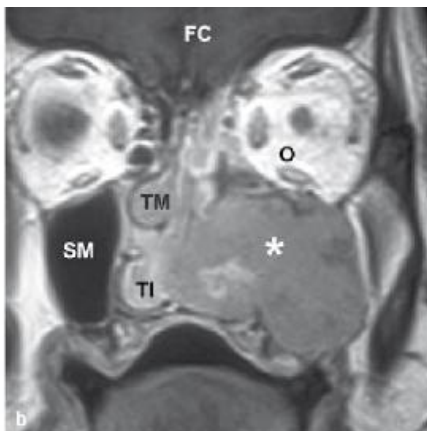
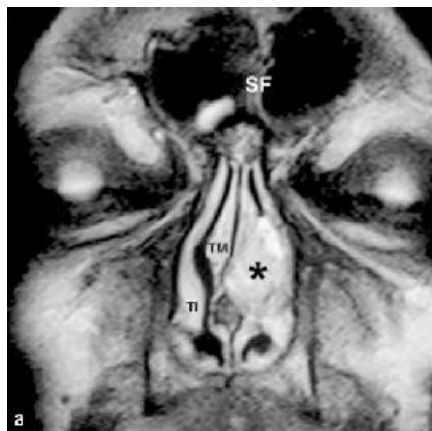


**Fig. 106.29.** Esempi clinici di RM di tumori maligni con diverse localizzazioni (asterisco). (a) Tumore della fossa nasale; (b) tumore del seno mascellare; (c, d) tumore etmoidale con invasione della fossa cranica. E: etmoide; FC: fossa cranica; O: orbita; SF: seno frontale; SM: seno mascellare; SS: seno sfenoide; TI: turbinato inferiore; TM: turbinato medio.

**Tab. 106.7.** Classificazione dei tumori dei seni paranasali.

### **Seno mascellare**

Tumore limitato alla mucosa antrale, senza interessamento osseo

Tumore con erosione/distruzione ossea che non arriva alla parete posteriore del seno (può comprendere il palato duro e/o il meato medio)

Tumore che invade una qualsiasi delle seguenti strutture: osso della parete posteriore del seno mascellare, sottocute, pavimento o parete mediale dell'orbita, fossa pterigoidea, seni etmoidali

Tumore che invade una qualsiasi delle seguenti strutture: contenuto anteriore dell'orbita, cute della guancia, lamine pterigoidee, fossa infratemporale, lamina cribrosa, seno sfenoide o seno frontale

Tumore che invade una qualsiasi delle seguenti strutture: apice dell'orbita, dura madre, encefalo, fossa cranica media, nervi cranici oltre V2, rinofaringe, *clivus*



### **Cavità nasali e seni etmoidali**

Tumore limitato a una sola sottosede, con o senza erosione ossea

Tumore che invade due sottosedimenti di una stessa regione o che interessa una regione adiacente con o senza erosione ossea

Tumore che invade la parete mediale dell'orbita, il seno mascellare, il palato o la lamina cribiforme

Tumore che interessa il contenuto anteriore dell'orbita, la cute del naso o la guancia o con minima estensione alla fossa cranica anteriore, la fossa pterigoidea, il seno sfenoide o frontale

Tumore che invade una delle seguenti strutture: apice orbitario, dura, sistema nervoso centrale, fossa cranica media, altri nervi cranici eccetto V2, rinofaringe, clivus

Da: AJCC-UICC, 2002.

## **Terapia**

Le scelte terapeutiche vengono operate da un team di diversi specialisti sulla base del tipo e dell'estensione della neoplasia (Tab. 106.8). Il chirurgo (otorinolaringoiatra, neurochirurgo, chirurgo maxillo-facciale, chirurgo plastico), l'oncologo e il radioterapista devono valutare collegialmente il caso e prendere insieme le decisioni sulla terapia. La multidisciplinarietà è indispensabile per ottimizzare i risultati.

**Tab. 106.8.** Principali indicazioni all'intervento chirurgico e obiettivi della terapia.

**Ripristino delle vie aeree superiori** medico, seguito dalla terapia chirurgica. Nel caso di complicanze orbitarie o endocraniche possono essere necessari approcci esterni

**Rimozione delle cause di blocco del complesso ostiomeatale o del recesso sfenoetmoidale** (anomalie anatomiche)

**Terapia chirurgica** con ampliamento dell'ostio naturale e con completa detersione sinusale mediante lavaggi ripetuti (eventualmente per via sinusoscopica attraverso la fossa canina per il seno mascellare). Il ripristino della normale ventilazione e del fisiologico drenaggio mucociliare sono sufficienti a evitare la recidiva della malattia e rendono inutile e non indicato un trattamento medico con farmaci antimicotici sistemici e locali

**Rimozione delle secrezioni polipoidi** asportare la mucosa polipoide e le secrezioni dense, e di ampliare gli osti sinusali con lo scopo di aumentare l'efficacia della terapia cortisonica locale. Si deve associare alla terapia chirurgica una persistente terapia medica sistemica (cortisone, antileucotrieni) per il controllo del disturbo immunologico di base

**Micose invasive** aggressiva, in quanto la natura invasiva dell'infezione può condurre a una possibile estensione orbitaria e intracranica. È necessaria l'asportazione chirurgica di tutte le zone di tessuto necrotico. All'intervento chirurgico si deve associare una terapia antimicotica sistemica e, se possibile, trattare la causa dell'immunodepressione

**Polipoidi massivi** la terapia chirurgica combinate per favorire la loro azione sinergica. La chirurgia varia a seconda del diverso quadro clinico che presenta il paziente. Nei gruppi I e II la terapia chirurgica è sufficiente. Nei gruppi III, IV e V la chirurgia rimuove le neoformazioni polipoidi, amplia gli osti naturali maggiori,



crea ampie comunicazioni tra le fosse nasali e i seni paranasali in modo da favorire l'efficacia del trattamento steroideo topico e la ripetizione dell'asportazione delle masse polipoidi in anestesia locale

**Mucocoele** chirurgica è la marsupializzazione: si drena il mucocoele e si calibra l'ostio naturale del seno coinvolto senza rimuovere la mucosa. Gli approcci transcranici sono riservati a casi particolari di localizzazione frontale

**Tumori benigni** - asportazione chirurgica con approcci endoscopici endonasali o esterni, a seconda della localizzazione e dell'estensione

**Tumori maligni** - trattamento collegiale (oncologi, radioterapisti, chirurghi), basato sullo stadio della neoplasia

La prognosi delle neoplasie maligne è condizionata dall'invasione di strutture limitrofe come l'orbita o la base cranica, oltre che dal riscontro di forme istologiche particolarmente sfavorevoli come il melanoma, il carcinoma indifferenziato o il carcinoma neuroendocrino.

Due sono le opzioni di conduzione dell'intervento: un approccio che consenta di asportare la neoplasia in monoblocco con i margini di resezione indenni dall'infiltrazione neoplasica (*box surgery*) e una resezione non in monoblocco con controllo dei margini di resezione (*piecemeal resection*). Nel primo caso l'approccio considerato il *gold standard* per il trattamento dei tumori maligni nasosinusal è la resezione craniofacciale, eventualmente seguita da radioterapia. Nel secondo caso possono essere attuate tecniche meno invasive, come quelle intranasali micro-endoscopiche. Questi interventi sono finalizzati a ridurre la morbidità postoperatoria e possono essere praticati solo in casi selezionati e da équipe chirurgiche altamente specializzate. Talvolta la chirurgia ha un ruolo prettamente palliativo ed è associata a chemioterapia. Nonostante le diverse proposte di trattamento, la prognosi di queste neoplasie è critica.

## Lettere suggerite

Alajmo E. Otorinolaringoiatria. Padova: Piccin; 1995.

Hosemann W, Weber R, Keerl R. Minimally invasive endonasal sinus surgery. New York: Thieme; 2000.

Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P et al. European Rhinologic Society Advisory Board on Endoscopic Techniques in the Management of Nose, Paranasal Sinus and Skull Base Tumours: European position paper on endoscopic management of tumours of the nose paranasal sinuses and skull base. Rhinol Suppl 2010 Jun 1; (22):1-143.

Maroldi R, Nicolai P, Baert AL et al. Imaging in treatment planning for sinonasal diseases. Springer Verlag; 2005.

Nicolai P, Castelnovo P, Bolzoni Villaret A. Endoscopic Resection of Sinonasal Malignancies. Curr Oncol Rep 2011 Apr;13(2):138-44.

Rossi G. Compendio di otorinolaringoiatria. Torino: Minerva Medica; 2001.

Stammberger H. Essentials of functional sinus surgery. Oxford: Elsevier; 1993.

Stammberger H. Examination and endoscopy of nose and paranasal sinuses. In: Mygind N, Lildholdt T (Eds.). Nasal polyps. An inflammatory disease and its treatment. Copenhagen: Munksgaard; 1997; pp. 120-136.

# Cavo orale\*

P. Castelnuovo, F. De Bernardi

### Anatomia e fisiologia

Il cavo orale può essere suddiviso in due regioni: il vestibolo della bocca (labbra, guance, arcate gengivodentali) e la cavità orale propriamente detta (lingua e solco sottolinguale, arcate gengivodentali, palato duro, palato molle, pavimento orale).

Il **vestibolo della bocca** è delimitato da:

- **labbra:** due pliche muscolo-membranose costituite dal muscolo orbicolare e da altri muscoli pellicciai, rivestite esternamente da cute e internamente da mucosa. Esse delimitano la rima orale o rima labiale e si riuniscono lateralmente negli angoli labiali o commessure labiali, destra e sinistra. Dalla faccia mucosa si staccano due pliche fibrose che costituiscono i frenuli del labbro superiore e inferiore. Sotto la tonaca mucosa si trovano le ghiandole labiali, ghiandole salivari minori tubulo-acinose composte a secrezione mista che contribuiscono alla lubrificazione del cavo orale;
- **guance:** costituite dal muscolo buccinatore e da altri muscoli pellicciai, rivestite esternamente da cute e internamente da mucosa. Il muscolo buccinatore è attraversato obliquamente dal dotto parotideo di Stenone che si apre alla superficie mucosa della guancia con una prominenza, la papilla salivare, all'altezza del colletto del secondo molare superiore. Il tessuto sottocutaneo presenta una regione conosciuta come "bolla adiposa di Bichat" che costituisce un prolungamento del pannicolo adiposo presente a livello della fossa infratemporale. Anche la guancia al di sotto della tonaca mucosa accoglie delle ghiandole salivari minori;
- **arcate gengivodentali:** formate dai processi alveolari delle ossa

mascellari (superiori) e della mandibola (inferiore), ricoperti dalla tonaca mucosa che costituisce le gengive, e dai denti.

La **cavità orale** propriamente detta è delimitata da:

- *palato*: è suddiviso in una parte anteriore, ossea, palato duro, e in una parte posteriore muscolo-membranosa, palato molle o velo palatino. Il **palato duro** è formato da un piano osseo (processi palatini delle ossa mascellari e processi mascellari delle ossa palatine) ricoperto da periostio e da mucosa e separa la bocca dalle fosse nasali. Il **palato molle** è formato da uno strato muscolare (muscolo tensore del palato o peristafilino esterno, muscolo elevatore del palato o peristafilino interno, muscolo dell'ugola o palatostafilino, muscolo glossopalatino o glossostafilino, muscolo faringopalatino o faringostafilino) ricoperto da mucosa e separa la bocca dall'orofaringe. Il palato molle termina posteriormente con un rilievo libero, l'ugola, e con i pilastri tonsillari e la base della lingua che delimitano l'istmo delle fauci;
- *pavimento della bocca*: formato principalmente dal muscolo miloioideo, teso come un diaframma tra la mandibola, il rafe mediano e l'osso ioide. Il pavimento della bocca ha una forma a ferro di cavallo, delimitato esternamente dall'arcata dentaria inferiore e internamente dal corpo della lingua. Quando la punta della lingua è sollevata si può osservare sulla linea mediana del pavimento il frenulo linguale, ai lati del quale si trovano le caruncole sublinguali, in cui si apre il dotto escretore della ghiandola sottomandibolare o dotto di Wharton. Ai lati delle caruncole vi sono piccoli orifizi che compongono gli sbocchi dei dotti escretori della ghiandola sottomandibolare.

La **lingua** presenta una porzione mobile, anteriore (o corpo), e una porzione fissa, posteriore (o base). Nel corpo della lingua si distinguono la punta, i margini destro e sinistro, la faccia inferiore o ventrale e la faccia superiore o dorso della lingua. La base della lingua anatomicamente appartiene all'orofaringe. Sulla superficie della lingua si possono apprezzare le papille gustative: filiformi sulla punta, fungiformi sulla punta e sui margini, foliate nella parte posteriore dei margini, e vallate nella parte posteriore del dorso, in corrispondenza del V linguale.

L'**irrorazione** arteriosa del cavo orale deriva dalla carotide esterna, attraverso l'arteria linguale, l'arteria facciale e l'arteria mascellare interna. Il drenaggio venoso avviene attraverso le vene omonime, il plesso venoso pterigoideo e la giugulare interna. Il drenaggio linfatico avviene attraverso i linfonodi sottomentonieri, sottomandibolari e intraparotidei, verso i linfonodi latero-cervicali della catena giugulo-carotidea. La base della lingua e il pavimento della bocca drenano

verso entrambi i lati.

L'**innervazione** motoria è fornita dal nervo ipoglosso per la lingua, dalla radice motoria del nervo mandibolare per il miloioideo e i muscoli masticatori, dal facciale per i muscoli pellicciai delle guance e delle labbra, dal glossofaringeo e dal vago per il palato molle. L'innervazione sensitiva è assicurata dal nervo trigemino e quella sensoriale gustativa dalla corda del timpano, ramo del facciale, per i due terzi anteriori della lingua, e dal glossofaringeo per il terzo posteriore.

Le principali **funzioni** della bocca, in parte condivise con la faringe, sono la preparazione del bolo alimentare attraverso la masticazione e l'impregnazione di saliva, la fase I della deglutizione, il gusto e l'articolazione della parola. La partecipazione della bocca alla respirazione è secondaria e non strettamente fisiologica.

## Semeiotica

L'**anamnesi** è finalizzata alla ricerca di alcuni sintomi distintivi della patologia del cavo orale (**Tab. 107.1**). All'anamnesi si devono ricercare attentamente particolari situazioni ambientali, di vita o di lavoro, la presenza di familiarità per la patologia oncologica, eventuali pregresse neoplasie, le abitudini voluttuarie, con particolare riferimento al consumo di tabacco e alcol (tipo, quantità, data di inizio, eventuale data di cessazione dell'abitudine).

**Tab. 107.1.** Sintomi delle patologie del cavo orale.

|                      |                                                                   |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Sensibilità</b>   | dolorosa localizzata alla faringe                                 |
| <b>Sensibilità</b>   | dolorosa durante la deglutizione                                  |
| <b>Difficoltà</b>    | alla deglutizione                                                 |
| <b>Secchezza</b>     | salivazione                                                       |
| <b>Secchezza</b>     | della mucosa                                                      |
| <b>Alito</b>         | dell'alito                                                        |
| <b>Impossibilità</b> | di aprire la bocca per contrazione della muscolatura masticatoria |
| <b>Alterazione</b>   | della sensibilità gustativa                                       |
| <b>Alterazione</b>   | del timbro vocale                                                 |
| <b>Glossoplogia</b>  |                                                                   |

L'**esame obiettivo** del cavo orale si basa essenzialmente su ispezione e palpazione.

L'**ispezione** deve comprendere la valutazione di tutte le regioni anatomiche illustrate sopra. Si utilizza una sorgente luminosa frontale, uno o due abbassalingua e guanti. L'esame deve procedere dall'esterno all'interno con la bocca aperta con sistematicità. Qualora fossero presenti protesi mobili, occorre invitare il paziente a rimuoverle per

esaminare la mucosa sottostante. Lo studio delle mucose fornisce informazioni sullo stato di idratazione del paziente e sul livello di ossigenazione del sangue.

In caso di presenza di lesioni endorali sospette per neoplasia, l'esame obiettivo locale deve valutare l'estensione della neoformazione, le sedi e sottosedì interessate, le eventuali limitazioni funzionali della motilità linguale e del velo del palato, così come della deglutizione; una documentazione fotografica del tumore è auspicabile.

La **palpazione** permette di valutare la consistenza della lesione e la sua fissazione sui piani profondi. È sempre possibile eseguire una palpazione bimanuale delle lesioni endorali. Da non dimenticare è la palpazione del collo, che deve essere sempre effettuata per ricercare l'eventuale presenza di adenopatie laterocervicali. Si devono valutare il numero, il livello, le dimensioni e le caratteristiche (consistenza, forma, mobilità) dei linfonodi.

La **fibroscopia faringo-laringea** o **laringoscopia** è un esame indispensabile che deve essere eseguito in tutti i pazienti, anche per ricercare eventuali neoplasie sincrone secondarie (cfr. [Cap. 109](#)).

Quando si sospetta una patologia infettiva si può effettuare l'**esame culturale**, mediante tampone, dell'essudato sospetto. L'identificazione dell'agente patogeno e il relativo antibiogramma consentono un più efficace trattamento.

La **biopsia** è la metodica volta a prelevare campioni di tessuto per l'esame istopatologico. Viene eseguita nel sospetto di neoplasia. Nelle lesioni superficiali è consigliabile una "presa" biotica sui margini per fornire al patologo tessuto vitale e significativo e consentire lo studio del passaggio tra tessuto sano e patologico. Le lesioni di piccole dimensioni necessitano di una biopsia escissionale. Nelle lesioni profonde o sottomucose è utile un'agobiopsia (*tru-cut*).

L'imaging del cavo orale e del collo è molto migliorato negli ultimi anni. La **tomografia computerizzata** (TC) con acquisizione spirale permette di ottenere immagini con 1 mm di spessore in meno di 1 minuto. I dati vengono poi ricostruiti in ogni piano dello spazio. L'uso del mezzo di contrasto iodato permette di valutare l'estensione della neoplasia, l'invasione o la compressione vascolare e l'eventuale presenza di adenopatie metastatiche e invasione muscolare. Le immagini con algoritmo per l'osso evidenziano l'erosione ossea della corticale della mandibola e dei mascellari. La TC si utilizza anche nelle complicanze delle infezioni dentarie per pianificare un adeguato drenaggio chirurgico. Un problema della TC può essere rappresentato dalla presenza di lavori dentari che possono presentare materiale ad alta intensità che altera le immagini.

La **risonanza magnetica** (RM) nel cavo orale viene eseguita nelle sequenze T1 (con e senza contrasto) e T2, e nelle proiezioni assiali e

coronali. In T1 il grasso fornisce un eccellente sfondo bianco da cui possono essere facilmente discriminati i piani muscolari e fasciali, l'osso e le strutture vascolari. Una RM pesata in T2 evidenzia lesioni con T2 lungo (tumori, cisti, edema, adenopatie), che appaiono più chiare del muscolo e del grasso circostanti. Le immagini con gadolinio in T1 hanno un ruolo importante nello stimare le dimensioni del tumore, discriminando bene i margini della lesione e identificando l'invasione dei tessuti circostanti. La RM viene utilizzata per le neoformazioni congenite, come la tiroide linguale, e le lesioni cistiche (cisti epidermide, dermoidi e teratoidi).

L'**ortopantomografia** (OPT) viene richiesta per valutare la causa di un processo flogistico ad apparente origine odontogena o l'infiltrazione da parte di un'eventuale neoformazione della mandibola.

## Patologia

### Patologia malformativa

#### Labiopalatoschisi

La cheiloschisi o labbro leporino e la palatoschisi sono le più frequenti malformazioni congenite della testa e del collo. Il labbro leporino si osserva in 1 su 1.000 nati vivi negli Stati Uniti, mentre la palatoschisi è presente in 1 su 2.000 nati vivi. Si tratta di soluzioni di continuo congenite dei tessuti orofacciali, mediane o paramediane, mono- o bilaterali, dovute alla mancata o incompleta fusione delle lamine palatine provenienti dalla faccia mediale dei due archi mascellari superiori. La schisi palatina può variare dalla semplice divisione dell'ugola (ugola bifida) alla schisi sottomucosa o completa del palato molle, a schisi ossee complete che possono interessare anche il processo alveolare. I sintomi possono essere disturbi della suzione, della masticazione, della deglutizione e della fonazione (rinolalia aperta). Da non sottovalutare sono le frequenti infezioni delle vie aeree superiori a cui sono soggetti questi piccoli pazienti, in particolare otiti sieromucose o purulente.

La terapia della labiopalatoschisi necessita di un approccio multidisciplinare. Per trattare la labiopalatoschisi e le patologie associate è necessario un team di operatori sanitari composto da odontoiatri, chirurghi maxillo-facciali, otorinolaringoiatri, chirurghi plastici, pediatri, logopedisti, psicologi e assistenti sociali.

#### Ectopia tiroidea linguale

La presenza della tiroide linguale riflette la mancata discesa del tessuto tiroideo durante lo sviluppo. La tiroide linguale è situata sulla linea mediana, nella regione del forame cieco. La reale incidenza della tiroide linguale non è conosciuta perché questa entità non sempre dà manifestazioni cliniche; tuttavia, studi condotti in base a screening neonatali per l'ipotiroidismo hanno rilevato che circa 1/18.000-1/100.000 nati vivi presentano un'ectopia del tessuto tiroideo che interessa la lingua. Circa il 70% dei pazienti con tiroide linguale manifesta anche ipotiroidismo. Altri sintomi sono correlati all'effetto massa della tiroide linguale, che causa ostruzione delle vie aeree e/o difficoltà di deglutizione. I pazienti lamentano disfagia o sensazione di nodo in gola. Sintomi meno comuni includono disfonia e sanguinamento. I sintomi possono manifestarsi in periodi di aumentate richieste metaboliche, come durante la crescita, nell'adolescenza o durante la gravidanza.

Il trattamento per i pazienti ipotiroidei consiste nella terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, che possono anche ridurre le dimensioni della tiroide linguale e, di conseguenza, attenuare gli eventuali sintomi ostruttivi. Il trattamento sintomatico per i pazienti eutiroidei in genere comporta l'asportazione chirurgica. Prima dell'asportazione si deve verificare che non sia l'unico tessuto tiroideo presente nell'organismo.

## **Patologia infettiva**

---

### **Stomatiti**

Le stomatiti sono infiammazioni della mucosa del cavo orale. Possono essere di origine virale, batterica e micotica.

#### ***Stomatite erpetica***

Le infezioni del cavo orale e orofaringee causate dal virus herpes simplex (HHV-1) sono le infezioni virali più frequenti, che colpiscono dal 60 al 90% della popolazione. La diffusione dell'infezione primaria da herpes simplex avviene mediante il contatto diretto con un individuo con malattia primaria attiva o recidivante.

I virus si legano ai cheratinociti e ai neuroni. Il processo infettivo litico si diffonde da cellula a cellula e produce una lesione clinicamente visibile sotto forma di una vescicola. Durante questa fase si verifica l'ingresso del virus nei neuroni adiacenti: questa rappresenta la fase iniziale di latenza, in cui il virus raggiunge il ganglio trigeminale e, meno frequentemente, altri gangli neuronali come il ganglio nodoso (vagale), i gangli spinali e i gangli simpatici.

L'infezione primaria da herpes simplex orale si sviluppa circa 5-7 giorni dopo il contatto con una persona infetta. I sintomi prodromici

durano fino a 48 ore e sono caratterizzati da senso di tensione focale ed eritema della mucosa, rapidamente seguiti dalla comparsa di un gruppo di piccole vescicole sulla mucosa orale. Tali vescicole sono a parete sottile, delicate e di breve durata. Le vescicole sono inizialmente a gruppi e di dimensioni pari a una capocchia di spillo; si sviluppano su un fondo eritemato-edematoso e spesso confluiscono prima di rompersi, con successiva formazione di ulcerazioni e di croste (Fig. 107.1). Le vescicole possono rimanere intatte per circa 24-48 ore e la fase di formazione delle croste può persistere per 5-7 giorni prima della guarigione senza cicatrici.



**Fig. 107.1.** Herpes simplex labiale.

Una persona precedentemente infettata da HHV-1 può presentare infezioni ricorrenti nel momento in cui si altera l'omeostasi tra il virus latente e l'immunità dell'ospite. La sede è sempre la stessa a ogni episodio e i sintomi sono simili a quelli dell'infezione primaria. Negli individui immunodepressi le lesioni tendono a essere più grandi e ad avere una maggiore durata, con possibile formazione di cicatrici.

La terapia dell'infezione primaria intraorale da HHV è generalmente sintomatica. Il trattamento delle infezioni erpetiche ricorrenti negli adulti immunocompetenti generalmente non richiede l'uso di agenti antivirali sistemici, ma solo topici.

### ***Stomatite gangrenosa (batterica)***



È un'infezione batterica aspecifica, sostenuta da fusospirochete (spirocheta di Vincent). In genere si riscontra in soggetti immunodepressi, malnutriti e con scarsa igiene del cavo orale, nei quali l'agente patogeno agisce su un terreno favorevole determinando ampie ulcerazioni della guancia con distruzione dei tessuti molli e interessamento delle strutture ossee della mandibola e del mascellare superiore.

La terapia prevede la somministrazione per via sistemica, e per lunghi periodi, di antibiotici e l'eventuale chirurgia plastica ricostruttiva sugli esiti necrotici.

### **Candidosi**

La **candidosi** è una comune infezione opportunistica della cavità orale e orofaringea caratterizzata dalla presenza di pseudomembrane, con formazione di placche biancastre che vengono rimosse facilmente provocando la formazione di lesioni ulcerative sanguinanti. Può coinvolgere ogni area della mucosa orale, la lingua e gli angoli labiali. Si possono distinguere diverse forme: pseudomembranosa (mughetto), la più comune; eritematosa; atrofica; iperplastica; cheilite angolare; mucocutanea.

La specie più comune di *Candida* riscontrata nelle infezioni del cavo orale è *Candida albicans*, mentre *Candida tropicalis*, *Candida krusei* e *Candida glabrata* si rinvencono nei pazienti immunocompromessi.

I fattori di rischio per lo sviluppo di candidosi sono sia fattori locali, che alterano la barriera protettiva della mucosa (protesi dentarie, fumo, inalazioni di steroidi topici, xerostomia, mucositi da radiazioni), sia fattori sistemici (terapie immunosoppressive, chemioterapie, terapie steroidee, diabete mellito, immunodeficienza, leucemia, antibiotici), che alterano le difese dell'organismo.

Le candidosi possono essere asintomatiche o manifestarsi con bruciore, disgeusia, ipersensibilità e odinofagia.

La terapia della candidosi orale nei pazienti immunocompetenti prevede l'utilizzo di antimicotici topici; in caso di pazienti immunocompromessi il trattamento va intrapreso per via sistemica.

### **Stomatite aftosa**

La stomatite aftosa rappresenta la più comune forma non traumatica di ulcerazione orale, con un'incidenza tra il 20 e il 40% nella popolazione. Questa malattia interessa la mucosa orale e dell'orofaringe, e meno comunemente la mucosa genitale. È caratterizzata dalla presenza sui margini della lingua, ma soprattutto sulla superficie vestibolare delle labbra e sui pilastri anteriori, di

L'eziopatogenesi di questa entità non è conosciuta; probabilmente è su base virale, anche se è noto che vi sono patologie associate a ulcerazioni aftose, come la malattia di Crohn, la sindrome di Behçet, la celiachia, la PFAPA (febbre periodica, afte, faringite, adenopatie), l'infezione da HIV, le intolleranze alimentari (per es. noci, spezie, cioccolato).

La terapia è sintomatica; localmente si utilizza uno steroide topico, mentre in caso di sintomatologia maggiore si somministra un breve ciclo di corticosteroidi sistemici.

Le glossiti sono processi infiammatori della mucosa linguale, spesso associati a stomatiti ([Tab. 107.2](#)). Si distinguono forme acute o croniche, primitive o secondarie (malattie infettive, intossicazioni, disvitaminosi, malattie del sangue, del fegato, della pelle). Si manifestano in genere con arrossamento, desquamazione, bruciore e ulcerazioni diffuse, fino all'atrofia mucosa.

**Tab. 107.2. Glossiti.**

[illegible]

La terapia consiste nel riconoscimento e nella rimozione delle cause.

## Infezioni odontogene

Le infezioni odontogene sono le patologie di più frequente riscontro. Sono per lo più causate dalla normale flora endogena. Le infezioni si diffondono direttamente dal dente attraverso l'osso agli spazi submentale, sublinguale e submandibolare. Se tutti e tre gli spazi sono bilateralmente infetti, si configura una patologia detta angina di Ludwig. Essa è caratterizzata da tumefazione, protrusione della lingua e tumefazione della regione sottomandibolare superiore all'osso ioide. Il paziente riferisce trisma, scialorrea, disfagia, dispnea. L'infezione può poi diffondersi agli spazi confinanti, massetterino, pterigomandibolare e temporale, che costituiscono lo "spazio masticatorio" delimitato dai muscoli della masticazione. Il segno distintivo di infezione in uno o tutti questi spazi è il trisma causato da irritazione e disfunzione dei muscoli interessati. L'estensione di un'infezione odontogena al di là degli spazi adiacenti non è comune, ma quando si verifica si sviluppa negli spazi superficiali o profondi del collo e può avere gravi conseguenze, pericolose per la vita, legate all'ostruzione delle vie aeree superiori o a mediastinite (Fig. 107.2).

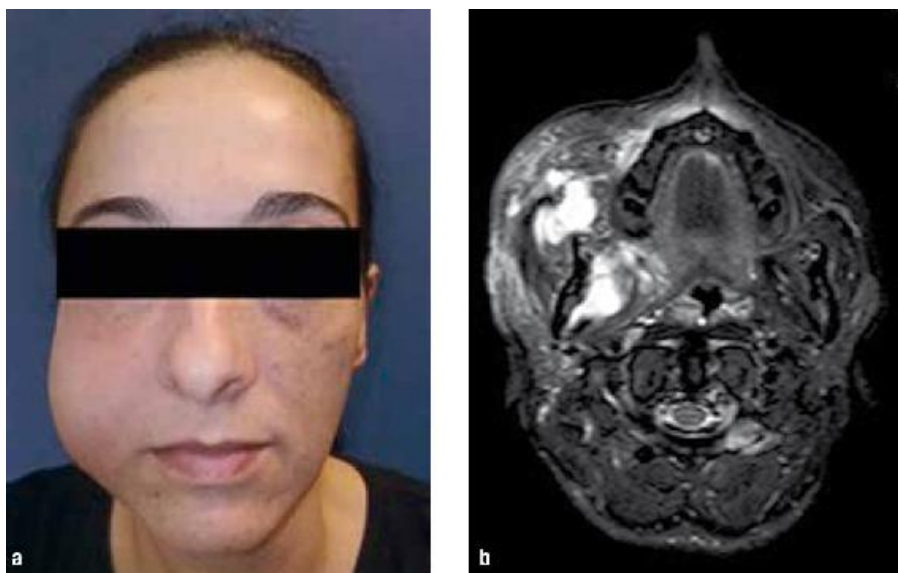


**Fig. 107.2.** (a) Ascesso odontogeno; (b) RM dell'orofaringe in proiezione assiale: si osserva un'evidente raccolta ascessuale a livello della guancia destra.

Il trattamento è medico e consiste in una terapia antibiotica endovenosa. Nel caso di raccolta ascessuale la terapia è chirurgica (incisione e drenaggio).

## Manifestazioni orali di malattie sistemiche

---

La mucosa orale è spesso interessata nel corso di affezioni dermatologiche come il pemfigo, il pemfigoide e il lichen. Il **pemfigo** è un gruppo di malattie rare, autoimmuni a interessamento cutaneo e mucoso, di origine sconosciuta. Il pemfigo volgare è la forma più frequente: colpisce lo strato spinoso dell'epidermide e le mucose determinando, al rompersi delle patognomiche bolle, ulcerazioni dolorose simili a quelle delle ustioni. Il pemfigo foliaceo non coinvolge le mucose, ma solo la parte superficiale dell'epidermide, con rare bolle intatte e fastidiose lesioni erosive. La diagnosi è essenzialmente istologica e viene posta eseguendo un'immunofluorescenza sulla biopsia cutanea, che permette di identificare gli autoanticorpi.

Il **pemfigoide cicatriziale**, o pemfigoide benigno delle mucose, consiste in un gruppo di malattie infiammatorie croniche, autoimmuni, che si manifestano con ecchimosi sottoepidermiche, colpiscono preferenzialmente le mucose e sono caratterizzate dal deposito di IgG, IgA o C3 lungo la membrana basale dell'epitelio. La più comune modalità di presentazione a livello della cavità orale è la gengivite desquamativa. Le lesioni riscontrate sono principalmente vescicole, erosioni e ulcere, che possono essere dolorose e determinare anoressia. Le lesioni possono interessare anche la mucosa nasale, faringea, esofagea, laringea, tracheale, congiuntivale, vaginale e del canale anale. Sebbene il pemfigoide cicatriziale sia una malattia relativamente benigna se limitato alle mucose nasale o orale, nel caso in cui siano coinvolte trachea o esofago possono insorgere complicanze pericolose per la vita e la cecità può complicare la malattia oculare. La diagnosi è istologica.

Il **lichen planus** è una malattia mucocutanea autoimmune a eziopatogenesi sconosciuta, caratterizzata da papule biancastre puntiformi, non asportabili, raramente ulcerate. Si distinguono quattro forme principali: reticolare (la più frequente), atrofica, erosiva e a placca. Le lesioni sono asintomatiche o determinano un lieve bruciore locale. La diagnosi viene posta in base all'esame istologico.

## Patologia neoformativa

---

### Tumori benigni

#### *Papilloma*

Il papilloma squamoso è una patologia frequente del cavo orale e dell'orofaringe che coinvolge circa 4 soggetti adulti su 1.000 negli Stati Uniti. I papillomi squamosi sono associati alla presenza di papillomavirus (sottotipi HPV-6 e HPV-11). Le lesioni si manifestano in età adulta come neoformazioni singole, peduncolate, morbide alla

palpazione. All'esame istologico possono essere presenti forme più o meno marcate di acantosi, ortocheratosi e displasia.

La terapia prevede l'asportazione chirurgica. La probabilità di recidiva nella cavità orale o nell'orofaringe è bassa, inferiore rispetto alla laringe.

### ***Fibroma***

Il fibroma è una neoformazione benigna di origine connettivale che si osserva di frequente nel cavo orale. Rappresenta una risposta infiammatoria alle irritazioni croniche o a un trauma e si riscontra nell'1,2% degli adulti, con predilezione per il sesso femminile. Si presenta come una massa, sessile o pedunculata e asintomatica, a livello della mucosa geniena o, meno comunemente, labiale o della lingua.

La terapia consiste nell'asportazione e la recidiva è poco probabile, a meno che la causa determinante sia continua e ripetuta.

### ***Emangioma***

L'emangioma del cavo orale solitamente si presenta alla nascita con una rapida fase proliferativa, ma può diventare evidente successivamente. Il labbro è la sede più frequente. L'emangioma mucoso si manifesta come una massa non dolente, soffice alla palpazione, di colore rosso o blu, che si ischemizza con la digitopressione. Gli emangiomi sono solitamente di dimensioni inferiori a 2 cm, ma possono anche coinvolgere in modo esteso porzioni del cavo orale, compresa la lingua, provocando macroglossia.

Non è necessaria alcuna terapia, in quanto gli emangiomi tendono a regredire spontaneamente negli anni.

### ***Epulidi***

L'epulide è un'iperplasia del tessuto connettivo della gengiva o del parodonto, costituita da uno stroma fibroangiomatoso in cui sono presenti numerose cellule giganti polinucleate. Si presenta come una massa liscia rosea o di colore rosso vinoso, sessile o pedunculata, facilmente sanguinante e di dimensioni variabili. Si tratta di lesioni simili a tumori benigni, ma non sono vere e proprie neoplasie. Stimoli di natura infettiva a carico dei denti, radici necrotiche, placca e tartaro, oppure stimoli meccanici quali otturazioni debordanti e protesi incongrue, e ancora stimoli ormonali come si verifica in gravidanza, mantengono per lungo tempo un profondo stato infiammatorio dei tessuti parodontali: le cellule pluripotenti del

legamento vanno così incontro a una reazione connettivale esuberante dando origine a questa patologia.

La terapia si basa sull'asportazione chirurgica insieme alla rimozione del fattore eziologico.

## Lesioni precancerose

Le lesioni precancerose sono alterazioni morfologiche della mucosa, dovute a fattori cronici locali o malattie sistemiche, che presentano una probabilità di degenerazione in carcinoma superiore a quella della mucosa circostante.

Le lesioni precancerose del cavo orale si possono presentare clinicamente come lesioni mucose superficiali, non infiltranti, non ulcerate, di colorito bianco (*leucoplachia*) o, meno frequentemente, rosso (*eritroplasia*). In una percentuale variabile dal 10-15% (leucoplachie) fino all'80% (eritroplasie) dei casi queste lesioni sono associate a quadri istologici di displasia, carcinoma *in situ* o carcinoma microinvasivo (Tab. 107.3). È necessario sottolineare che la diagnosi di precancerosi è definita dall'esame istologico, che conferma la presenza di displasia, e non semplicemente dall'osservazione clinica, che può solamente indurre il sospetto della presenza di tali lesioni e richiede sempre la conferma istologica.

**Tab. 107.3.** Aspetti istopatologici della leucoplachia.

|                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Ipertrofia dello strato corneo                                                         |
| Ipertrofia dello strato corneo senza nuclei residui                                    |
| Ipertrofia dello strato corneo con ritenzione dei nuclei                               |
| Aumento dello spessore dello strato delle cellule spinose                              |
| Alterazioni cellulari e architetturali che precedono la trasformazione maligna         |
| Displasie sono limitate al terzo inferiore dello spessore epiteliale                   |
| Displasie sono confinate ai due terzi dello spessore epiteliale                        |
| Displasie severe epiteliale è coinvolto                                                |
| Carcinoma che non ha superato la membrana basale                                       |
| Carcinomi che hanno superato la membrana basale e sono reperibili nella lamina propria |

\*Displasia severa e carcinoma *in situ* sono spesso usati come sinonimi.

Dal punto di vista microscopico le lesioni precancerose sono proliferazioni cellulari focali atipiche (*displasie epiteliali*) che causano alterazioni strutturali e architetturali in seno all'epitelio da cui originano e che presentano aspetti istocitologici molto più vicini a quelli del tumore maligno che non a quelli del tessuto sano normale (Tab. 107.4).

### Caratteristiche istologiche

Alterazioni dello spessore della lamina epiteliale  
 Aumento delle cellule dello strato basale  
 Presenza di mitosi al di sopra dello strato corneo  
 Rapide proliferazioni mitotiche, ed invasive  
 Migrazione delle cellule al di sopra dello strato basale  
 Rapida alterazione dell'architettura  
 Perdita di polarità delle cellule  
 Stratificazione e organizzazione architetturale epiteliale irregolare  
 Ridotta coesione cellulare  
 Integrità della membrana basale  
 Assenza di segni di invasività e di aggressione dei tessuti vicini  
 Tendenza al gocciolamento degli strati profondi dell'epitelio

In passato le precancerosi orali venivano biopsiate e il protocollo terapeutico successivo si basava sull'esito dell'esame istologico: in caso di negatività si sottoponeva il paziente a controlli clinici semestrali, mentre in caso di positività istologica si procedeva all'asportazione chirurgica. Questa procedura è oncologicamente criticabile in quanto, non essendovi alcuna corrispondenza fra quadro clinico e istologico, le aree biopsiate non possono essere considerate rappresentative dell'intera lesione. L'*escissione radicale*, introdotta negli anni Ottanta con il nome di "biopsia escissionale", ha decisamente migliorato i risultati oncologici e funzionali. Consiste nell'asportazione dello strato mucoso e sottomucoso in corrispondenza della lesione preneoplastica con criteri oncologici. Nella maggior parte dei casi tale procedura consente di formulare la diagnosi e di curare la malattia in un'unica seduta operatoria, senza gravi alterazioni funzionali.

La terapia delle precancerosi prevede anche l'eliminazione dei fattori favorenti (scarsa igiene orale, tabacco, alcol, traumatismi locali, carenze dietetiche e vitaminiche, esposizione a radiazioni ionizzanti, esposizioni lavorative, infezioni virali, batteriche e micotiche, fattori immunologici), oltre all'escissione radicale.

### Tumori maligni

La conoscenza dell'anatomia e della fisiologia del cavo orale permette di eseguire un esame clinico rigoroso e sistematico. Questo è il primo passo per la diagnosi precoce delle neoplasie del cavo orale, che vengono spesso riconosciute in fasi avanzate anche se insorgono in una sede facilmente accessibile che non necessita di strumentazioni sofisticate per essere valutata. L'istotipo più frequente dei tumori del cavo orale è il carcinoma spinocellulare, che rappresenta oltre il 90% delle neoplasie. Possono essere presenti anche tumori delle ghiandole

salivari minori, tumori ematolinfoidi e il melanoma. I fattori predisponenti del carcinoma spinocellulare sono l'abuso di alcolici, il tabacco e la loro associazione. Sono per lo più colpiti i maschi. Le sedi interessate sono, in ordine di frequenza, lingua e labbro, in particolare il labbro inferiore e i margini della lingua (50%), pavimento della bocca (10%), guance (10%), palato (10%), arcate gengivali superiore e inferiore (10%) (Fig. 107.3). La storia naturale dei carcinomi spinocellulari del cavo orale è caratterizzata dalla crescita locale e dalla diffusione regionale e a distanza. Le metastasi linfonodali sono molto frequenti e condizionano la prognosi, riducendo di oltre il 50% le probabilità di guarigione. Le sedi più frequenti di metastasi a distanza sono il polmone, il fegato e l'osso. Negli ultimi decenni il controllo locoregionale dei carcinomi del distretto cervico-facciale ha presentato un sostanziale miglioramento, che tuttavia non si è tradotto in un significativo incremento della sopravvivenza a causa della comparsa di metastasi a distanza e di secondi tumori.



**Fig. 107.3.** (a) Carcinoma spinocellulare del margine linguale sinistro (cT2); (b) carcinoma spinocellulare del labbro inferiore (cT1).

L'iter diagnostico (Tab. 107.5) comprende l'anamnesi, l'esame obiettivo locale, l'endoscopia delle prime vie aeree (fibroscopia faringo-laringea o laringoscopia), la biopsia della lesione e l'imaging (TC e RM) per la valutazione dell'estensione locale della neoplasia e la ricerca di metastasi locoregionali (linfonodi del collo) e a distanza.

**Tab. 107.5.** Iter diagnostico nell'identificazione dei tumori maligni.

**Anamnesi**, patologie concomitanti

**Esame obiettivo generale**, valutazione cardiologia con ECG, valutazione di fisiopatologia respiratoria, valutazione nutrizionale e altri esami secondo il giudizio medico

**Esame ORL**, faringo-laringea

**Biopsia** o revisione dei preparati istologici allestiti altrove, se già sottoposto a biopsia

**Imaging**, TC per immagini



**Ricerca di metastasi loco-regionali** prevede l'utilizzo dell'*ecografia + power Doppler* (collo) come valutazione di prima istanza dei linfonodi del collo ed è integrata dalla RM e/o dalla TC al fine di valutare la struttura dei linfonodi sospetti. L'*agobiopsia* (FNAB, Fine Needle Aspiration Biopsy) ecoguidata consente di valutare la presenza di metastasi ai linfonodi.

**Ricerca di metastasi a distanza**, ecografia epatica

III-IV stadio: TC toracica, TC dell'addome superiore, scintigrafia ossea

La ricerca di metastasi a distanza viene effettuata a livello polmonare con la radiografia del torace in proiezione antero-posteriore e latero-laterale. La TC del torace è indicata per approfondimenti in caso di lesioni osservate alla radiografia standard, nelle neoplasie in stadio avanzato o in quelle scarsamente differenziate. La *scintigrafia ossea* viene eseguita per la stadiazione dei tumori locoregionalmente avanzati (III-IV stadio). L'*ecografia epatica* è indicata per la ricerca di tumori secondari epatici nei pazienti con neoplasia in stadio avanzato e per la definizione del rischio operatorio (nei forti bevitori).

**ESDRE-PTC** potrebbe essere un'alternativa alle metodiche di stadiazione tradizionali per la ricerca di metastasi a distanza e di secondi tumori sincroni. Il suo ruolo, tuttavia, non è ancora ben definito e pertanto non va considerata uno standard diagnostico.

**Discussione collegiale per la stadiazione**

La neoplasia viene così stadiata secondo il sistema definito dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC) e segue il formato TNM (primary Tumor, regional Nodal metastases, distant Metastasis). La storia naturale dei carcinomi spinocellulari del cavo orale è caratterizzata dalle frequenti ricadute loco-regionali, che in circa il 95% dei casi si verificano entro 24 mesi dall'inizio della terapia e dalla comparsa di seconde neoplasie, prevalentemente nel distretto orofaringo-laringo-esofageo e nel polmone, e che insorgono con un tasso annuo costante pari a circa il 4%.

La terapia delle piccole lesioni è chirurgica transorale, mentre per le neoplasie avanzate si utilizzano tecniche chirurgiche più complesse che prevedono vie d'accesso combinate transmandibolari o sottomandibolari (pull-through). Nelle forme inoperabili si ricorre a tecniche chemio-radioterapiche. Alcuni autori consigliano queste tecniche anche per casi tecnicamente operabili allo scopo di preservare la funzionalità dell'organo. Le linfadenectomie vengono associate alla chirurgia per l'asportazione del tumore al fine di trattare le metastasi linfonodali. I pazienti con tumori localmente avanzati sono candidati a una terapia chirurgica seguito da radioterapia postoperatoria e in alcuni casi anche da chemioterapia.

## Lettere suggerite

Albera R, Rossi G. Otorinolaringoiatria. 2<sup>a</sup> ed. Torino: Edizioni Minerva Medica; 2008.

Chiesa F et al. Linee guida diagnostiche e terapeutiche delle neoplasie del cavo orale. Argomenti di Acta Otorhinolaryngologica Italica 2007 vol. I, n. I Mag.

Flint PW, Haughey BH, Lund VJ et al. Cummings Otolaryngology – Head and Neck Surgery. 5<sup>th</sup> ed. Elsevier; 2007.

---

\* Si ringrazia la dottoressa Elena Digilio per l'elaborazione delle immagini.

# Ghiandole salivari\*

P. Castelnuovo, P. Latorre

### Anatomia

Le ghiandole salivari sono distinte in salivari maggiori e salivari minori. Le ghiandole salivari maggiori sono la parotide, la sottomandibolare e la sottolinguale ([Fig. 108.1](#)). Pari e simmetriche sono accolte in una propria loggia e non hanno alcun contatto con la mucosa del cavo orale se non con la porzione terminale del loro dotto escretore. Le ghiandole salivari minori, presenti in numero variabile da 600 a 1.000, sono diffuse in tutta la cavità orale all'interno della tonaca mucosa o della tela sottomucosa. Ne sono prive la mucosa gengivale, la porzione anteriore del palato duro e del dorso linguale. Le unità secernenti la saliva sono gli adenomeri, a loro volta costituiti da acini formati da cellule a secrezione sierosa o mucosa con i loro condotti intercalari. Nelle salivari minori la saliva prodotta viene immessa direttamente nel cavo orale attraverso il dotto escretore. Nelle salivari maggiori la secrezione degli acini, le cui unità secernenti si organizzano in lobuli, viene convogliata al dotto intercalare e successivamente al dotto salivare con l'interposizione di una porzione a muscolatura striata. Dalla riunione di diversi condotti salivari prende origine il dotto escretore principale.

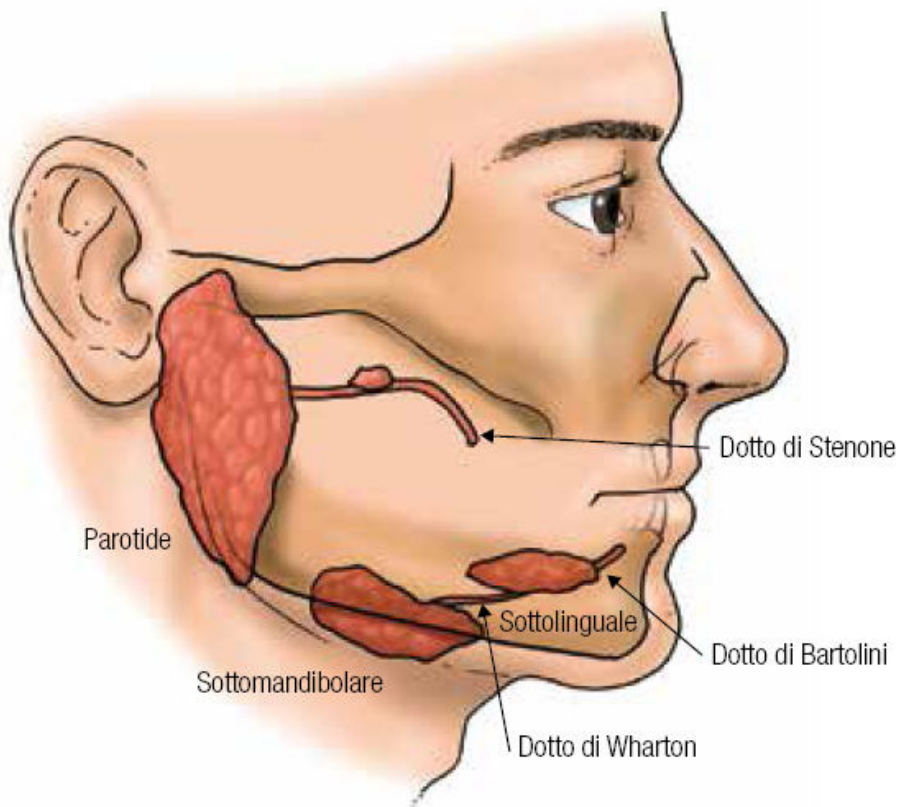


**Fig. 108.1.** Ghiandole salivari maggiori.

La **ghiandola parotide** è la più voluminosa delle ghiandole salivari maggiori, dal peso di circa 25-30 g. Accolta nella loggia omonima è rivestita dalla capsula parotideea. La capsula si presenta come una lamina fibrosa strettamente aderente alla superficie ghiandolare a origine dalla fascia cervicale superficiale, dalla quale dipartono dei tralci tissutali che, approfondendosi nella ghiandola, la sepimentano. Dalla fascia prende origine anche il setto interghiandolare che la separa dalla ghiandola sottomandibolare. È localizzata nella regione laterale del collo al di sotto del meato acustico esterno, in uno spazio compreso tra il ramo verticale della mandibola e il muscolo sternocleidomastoideo per estendersi superficialmente sul muscolo massetere. È dotata di un prolungamento profondo o faringeo che va a occupare lo spazio parafaringeo pretiloideo. La sua forma, grossolanamente prismatica triangolare, si adatta alle anfrattuosità dello spazio in cui è contenuta: la *loggia parotideea*, uno spazio osteomuscolo-aponeurotico delimitato da espansioni della fascia cervicale superficiale. La presenza del nervo facciale suddivide la

parotide in un lobo superficiale e in uno profondo. Il suo secreto salivare si riversa nel vestibolo orale per mezzo del dotto escretore: il *dotto parotideo* o *di Stenone*. Il dotto, con un diametro di 4 mm, origina dal margine anteriore della parotide a 1,5 cm al di sotto dell'arcata zigomatica. Con un tragitto di 4-6 cm, dopo aver perforato il muscolo buccinatore e la tonaca mucosa della guancia, sbocca nel cavo orale in corrispondenza del II molare superiore, circondato dalle ghiandole malari (ghiandole salivari minori). Lungo il suo decorso è possibile trovare la ghiandola parotide accessoria. La parotide è una ghiandola tubulo-acinosa composta a secrezione sierosa pura. La sua innervazione è assicurata dal nervo glossofaringeo tramite il nervo auricolotemporale.

La **ghiandola sottomandibolare**, seconda per dimensioni fra le ghiandole salivari maggiori, è detta anche ghiandola sottomascellare. È avvolta da una sottile capsula fibrosa, che rappresenta un ispessimento del suo connettivo interlobulare. È posta lateralmente alla regione sovraioidea, fra la mandibola e il muscolo digastrico, accolta in una loggia osteomuscolo-fibrosa chiamata *loggia sottomandibolare* dove si trova in stretto rapporto con i nervi ipoglosso e linguale. La porzione ossea, laterale, è rappresentata dal corpo della mandibola, mentre la porzione fibrosa inferiore dalla fascia cervicale. La parete muscolare, mediana, è formata dai muscoli miloioideo e ioglosso tra i quali la ghiandola si interpone per penetrare in profondità con il suo prolungamento anteriore che accompagna il suo *dotto escretore* detto *di Warthon*, del diametro di 2 mm, il quale, dopo un tragitto di 4-5 cm, sbocca nella cavità orale in corrispondenza della caruncola sottolinguale. La ghiandola sottomandibolare è una ghiandola tubulo-acinosa composta di tipo misto, prevalentemente sierosa.

La **ghiandola sottolinguale**, la più piccola delle ghiandole salivari maggiori, è l'unica che manca di una capsula. Accolta nella *loggia sottolinguale*, è delimitata lateralmente dalla faccia interna della branca orizzontale della mandibola, medialmente dal muscolo ioglosso, inferiormente dal muscolo miloioideo e superiormente dalla mucosa del pavimento della bocca. Il secreto salivare viene immesso direttamente nel cavo orale da dotti escretori che sboccano sul margine libero della piega sottolinguale o tramite il *dotto di Bartolini*. Tale dotto escretore, del diametro di 1 mm e con una lunghezza di 15-20 mm, si apre unitamente al dotto di Wharton nella caruncola sottolinguale. La ghiandola salivare sottolinguale è una ghiandola mista a secrezione sieromucosa, con secreto prevalentemente mucoso. La sua innervazione è in comune con la ghiandola sottomandibolare, grazie al VII nervo cranico tramite il nervo intermedio di Wrisberg.

Le **ghiandole salivari minori**, con un diametro che varia da 1 a 5

mm, sono situate in tutta la cavità orale: nella mucosa di guancia, labbra, pavimento orale, area retromolare, tonsille palatine, porzione posteriore del palato duro e del palato molle, e in minore misura nella sovraglottide e nei seni paranasali. Le ghiandole salivari minori, in relazione alla prevalenza della secrezione, possono essere *sierose*: dell'Ebner (gustative) poste in rapporto con le papille vallate e fungiformi; *mucose*: le palatine, le linguali anteriori e posteriori; *miste*: le ghiandole labiali, geniene e di Nuhn. L'innervazione è data dal nervo linguale.

## Saliva

---

La quantità di saliva escreta varia da 0,5 ai 2 L al giorno. È prodotta per il 65% dalla sottomascellare, per il 35% dalla parotide e per il 5% dalla sottolinguale e dalle salivari minori. È un liquido incolore, vischioso, costituito per il 99,4% da acqua. La rimanente parte è composta per il 40% da ioni potassio, sodio, calcio e bicarbonato e per il 60% da componenti organici quali ptialina ( $\alpha$ -amilasi), mucina (glicoproteina), proteine plasmatiche e anticorpi specifici del gruppo sanguigno, lisozima e perossidasi.

L'amilasi prodotta dalle cellule acinose sierose localizzate negli acini è caratteristica delle ghiandole a secrezione sierosa quale la parotide; la mucina, prodotta dalle cellule acinose mucose disposte lungo i dotti intercalari e secretori, conferisce la viscosità caratteristica delle ghiandole a secrezione mucosa quale la sottomandibolare. La componente acquosa, diluendo le sostanze sapide degli alimenti, ne permette il riconoscimento da parte dei bottoni gustativi, interviene nel meccanismo della deglutizione assicurando la formazione del bolo, nonché nella fonazione agevolando i movimenti articolatori della lingua e l'umidificazione della faringe. La componente elettrolitica assicura l'omeostasi dei tessuti duri dentali. La componente proteica è principalmente costituita da  $\alpha$ -amilasi, IgA, lactoferrina e lisoenzima. L' $\alpha$ -amilasi inizia, nel cavo orale, la digestione dei carboidrati, determinando l'idrolisi dei polisaccaridi in disaccaridi. Le IgA, la lactoferrina e il lisoenzima assicurano nel cavo orale una funzione battericida e batteriostatica. La componente mucinosa, lubrificando le superfici dentali, ne riduce l'attrito proteggendole dall'usura. In *condizioni basali* prevale la secrezione della sottomascellare e della sottolinguale, mentre in condizioni di *stimolo* viene attivata prevalentemente la parotide. L'attività secretoria è sotto il controllo del sistema nervoso autonomo, a opera di fibre parasimpatiche eccitosecrettrici e vasodilatatrici, che originano nei nuclei salivatori inferiore e superiore e fanno capo al ganglio otico per la parotide e ai

gangli sottomandibolare e sottolinguale per le altre due ghiandole maggiori, e di fibre ortosimpatiche prevalentemente vasocostrittrici, che fanno capo al ganglio simpatico cervicale.

## Diagnosi

La diagnosi si basa sulla raccolta anamnestica, sull'esame clinico-obiettivo e sull'imaging.

L'anamnesi riguarda la raccolta di sintomi specifici d'organo e generali. Sintomi specifici d'organo sono le *alterazioni quantitative* della saliva quali un aumento (scialorrea) o una diminuzione (iposcialia), *qualitative* quali un incremento della viscosità e *temporali* in relazione alla masticazione. Bisogna indagare sulla presenza del dolore e del suo andamento transitorio, associato alla masticazione come per la colica salivare, duraturo a carattere urente e diffuso, come per l'iposcialia, irradiato, da coinvolgimento dei rami nervosi per compressione, dislocazione o infiltrazione come per i processi tumorali. Sintomi generali riguardano la coesistenza di diabete, malattie autoimmuni, terapie mediche o radianti in atto o pregresse come precedenti interventi chirurgici sul cavo orale e sul collo. L'esame obiettivo deve essere sempre comparativo. L'ispezione esterna va rivolta a eventuali segni di interessamento del nervo facciale, di asimmetrie di lato e l'ispezione endorale deve rilevare variazioni di trofismo della mucosa e dei denti. La palpazione comparativa dovrà essere esterna ed endorale delle ghiandole per evidenziare volume, forma, dolorabilità, mobilità e consistenza della ghiandola salivare e della sua papilla di sbocco.

L'imaging prevede l'**ecografia** per lo studio delle logge ghiandolari. Facilmente eseguibile in qualsiasi fase della malattia, è incruenta e ripetibile. Consente una *diagnosi certa nelle forme cistiche* ed è particolarmente indicata nello studio di tumefazioni *superficiali* parotidiche, sottomandibolari e sottolinguali. È controindicata nella valutazione della parotide nel suo lobo profondo e nell'estensione parafaringea.

L'**eco-color-Doppler** viene utilizzato per lo studio dell'anatomia vascolare delle ghiandole salivari, in particolare della parotide. È particolarmente indicato per l'esecuzione di agoaspirato (**FNAC**, Fine Needle Aspiration Cytology) necessario allo studio citologico dell'inquadramento di lesioni espansive nonché per patologie autoimmuni.

La **tomografia computerizzata (TC) senza contrasto** è estremamente sensibile per identificare le calcificazioni e per lo studio del lobo parotideo profondo. In presenza di masse ne identifica la sede intra- o

extraghiandolare e ne stabilisce le relazioni con le strutture adiacenti. Lo svantaggio è la mancata visualizzazione del dotto salivare. A tale scopo è preferibile eseguire la TC con somministrazione intraduttale di mezzo di contrasto, che consente la visualizzazione di tappi mucinosi, altrimenti non valutabili. La somministrazione endovenosa del mezzo di contrasto viene utilizzata nella diagnostica dei processi tumorali.

La **risonanza magnetica** (RM) è in grado di visualizzare calcoli di diametro inferiore ai 3 mm, anche di origine mucinosa, e rileva le alterazioni prodotte dai calcoli sui dotti salivari. Nello staging delle lesioni espansive ne evidenzia i limiti e grazie all'elevato contrasto tra i tessuti molli può fornire un'analisi morfologica dettagliata delle varie componenti tissutali, dimostrando l'invasione perineurale e i rapporti con i vasi sanguigni.

## Patologia non neoplastica

### Ranula

---

La ranula è una cisti da ritenzione, costituita dalla dilatazione di un dotto, disteso dalla raccolta del secreto salivare che non può più defluire verso l'esterno. Prende origine dalla ghiandola sottolinguale e si localizza in una metà del pavimento della bocca raggiungendo dimensioni considerevoli. Si presenta come una neoformazione tondeggiante, ricoperta da sola mucosa a contenuto liquido. Le manifestazioni cliniche sono legate alla progressiva riduzione della motilità linguale legata per il progressivo aumento di dimensioni della ranula.

La terapia è chirurgica e consiste nell'asportazione completa (marsupializzazione) della cisti.

### Mucocele del labbro inferiore

---

Il mucocele del labbro inferiore è provocato da un microtrauma che determina il passaggio del muco nei tessuti circostanti, con la formazione di una pseudocisti. Clinicamente la sintomatologia è legata all'effetto massa della lesione.

La terapia è chirurgica escissionale.

### Scialoadeniti acute

---



Le *scialoadeniti acute* sono processi infiammatori che possono interessare tutte le ghiandole salivari. La sede più frequente è la parotide. Gli agenti eziologici sono sia batterici sia virali. Nelle forme batteriche *Staphylococcus aureus* è il più frequente, seguito da *Streptococcus viridans*. Conseguono alla stasi salivare per contaminazione retrograda da parte della flora batterica orale (Fig. 108.2). Cause di stasi salivare sono la disidratazione, l'età avanzata, una terapia radiante o chirurgica. È possibile la diffusione per via ematica durante le malattie sistemiche e come complicanza in fase postoperatoria in soggetti con ridotte capacità difensive immunitarie. Si manifestano clinicamente con un incremento di volume della ghiandola salivare a cute sovrastante iperemica e con aumento della temperatura al tatto. All'ispezione endorale, in corrispondenza della papilla del dotto escretore si può riscontrare una secrezione purulenta sia spontanea sia provocata dalla spremitura della ghiandola stessa. L'evoluzione dipende dalle condizioni sistemiche del paziente: possono risolversi con una *restitutio ad integrum*, evolvere verso l'ascessualizzazione o la scialoadenite cronica.



**Fig. 108.2.** Scialoadenite sottolinguale acuta.

La terapia medica deve essere mirata (esame colturale) e la terapia chirurgica è indicata in presenza delle complicanze ascessuali con o senza fistola cutanea.

Le forme virali accompagnano manifestazioni sistemiche e sono

attribuibili a *paramixovirus*, a CMV, Epstein-Barr virus e si riscontrano nei soggetti con deficit immunitario. La **parotite epidemica** è la più importante fra le parotiti a eziologia virale. Sostenuta da un paramixovirus che si localizza nelle ghiandole salivari, ma coinvolge anche altri organi secernenti quali il testicolo, l'ovaio, il pancreas e il sistema nervoso centrale (SNC), l'infezione colpisce prevalentemente l'età infantile e si trasmette con la saliva circa 6 giorni prima e 9 giorni dopo la comparsa della tumefazione parotidea, dopo un periodo di incubazione di 18-21 giorni. La malattia esordisce improvvisamente con una tumefazione spontaneamente dolente delle ghiandole parotidiche (talvolta vengono interessate prima l'una e poi l'altra a distanza di alcuni giorni) associata a rialzo termico. La parotide si presenta tumefatta e dolente, sia spontaneamente sia alla palpazione, la cute sovrastante è spesso calda e arrossata. In rari casi possono insorgere complicanze: diabete insulino-dipendente da interessamento del pancreas, sordità completa unilaterale (anacusia) da coinvolgimento del nervo cocleare, sterilità per interessamento di testicoli e ovaie. L'evoluzione è spontanea con solo trattamento sintomatico.

## Scialoadeniti croniche

---

Le *scialoadeniti croniche* non autoimmuni sono la conseguenza di episodi acuti ricorrenti, scialolitiasi e di irradiazione nei tumori testa-collo con secondaria atrofia delle strutture acinose. Interessano più frequentemente la parotide e la ghiandola sottomandibolare. Si manifestano con secchezza del cavo orale.

La terapia è chirurgica al fine di prevenire superinfezioni batteriche con le relative complicanze.

Tra le *scialoadeniti autoimmuni*, la **sindrome di Sjögren** è la più frequente. È una malattia autoimmune sistemica che coinvolge le ghiandole esocrine e si manifesta in donne di età compresa tra i 40 e i 50 anni (rapporto femmine:maschi di 9:1). Si classifica in: *primaria*, da coinvolgimento delle ghiandole esocrine con o senza interessamento sistemico e *secondaria*, associata con altre malattie autoimmuni (artrite reumatoide, LES, sclerodermia, vasculiti, connettiviti). Le cause della sindrome di Sjögren non sono ancora note; si ritiene che concorrano fattori genetici, ormonali, immunologici e virali. È nota una predisposizione genetica legata ai gruppi di istocompatibilità HLA-B8 e HLA-D3, HLA-DRw52 associati a un danno da virus quali i retrovirus e gli herpes virus (Epstein-Barr virus, CMV, herpes virus), a seguito

del quale si genera una risposta immunitaria errata. La conseguenza è un danno istologico con infiltrazione linfocitaria di linfociti T helper, con progressiva distruzione del parenchima ghiandolare e un'iperattività dei linfociti B con secondario aumento di auto-Ab circolanti (FR, ANA o citoplasmatici estraibili Ro/SS-A, La/ss-B). Nella sindrome di Sjögren vi possono essere manifestazioni legate alla ridotta funzione di diverse ghiandole. La scarsa produzione di lacrime provoca occhio secco (*xeroftalmia*) con bruciore degli occhi, stanchezza della vista, difficoltà nella lettura. La diminuita produzione di saliva determina secchezza della bocca (*xerostomia*) con difficoltà nella masticazione e deglutizione di cibi secchi, tendenza alla formazione di carie, paradontosi e glossiti. Nel 50% dei casi si osservano tumefazioni ricorrenti delle parotidi. In alcuni casi possono essere coinvolte dalla malattia anche le ghiandole del naso, dell'apparato respiratorio, della cute e dell'apparato digerente. La diagnosi di sindrome di Sjögren deve essere sospettata in presenza di secchezza degli occhi e della bocca. La conferma è data dalla presenza di auto-anticorpi specifici quali anti-SSA e anti-SSB, dalla biopsia delle ghiandole salivari minori, dal test di Shirmer per la produzione di lacrime e di Saxon per la produzione di saliva.

## **Scialoadenosi**

---

La scialoadenosi è un diffuso aumento volumetrico delle ghiandole salivari. Più frequente è l'interessamento della parotide, meno comune quello della sottomandibolare. È bilaterale senza significative differenze di distribuzione tra maschi e femmine. Le cause possono essere nutrizionali (alcolismo, cirrosi, disordini alimentari) ed endocrine (diabete mellito, malattie della tiroide). Queste cause sono in grado di determinare un disordine neurosecretorio, con conseguente iperplasia degli acini associata a un'infiltrazione di grasso. La manifestazione clinica rimane paucisintomatica con prevalente interessamento estetico.

## **Scialolitiasi o calcolosi salivare**

---

La scialolitiasi è una patologia cronica delle ghiandole salivari caratterizzata dalla presenza di calcoli a livello dei dotti o intraparenchimali. Interessa il 50% della patologia delle ghiandole salivari. È presente con un'incidenza dell'1-2% sulla totalità della popolazione, molto spesso in maniera asintomatica. Colpisce in eguale misura maschi e femmine con una maggiore frequenza nella fascia di età compresa fra i 30 e i 60 anni. Calcoli solitari del dotto di Stenone

interessano l'età pediatrica. La ghiandola sottomandibolare è coinvolta tra l'80 e il 94% dei casi di calcolosi salivare, con il calcolo posizionato generalmente in sede intraduttale, mentre calcoli multipli sono caratteristici della parotide. Segue l'interessamento della parotide con sede intraparenchimale del calcolo. Il coinvolgimento della ghiandola sottomandibolare è abbastanza raro. Nella formazione del calcolo si riconosce un evento iniziale caratterizzato da una modificazione del pH della saliva. Si ottiene così la precipitazione dei sali di calcio attorno a una matrice centrale formata da batteri e corpi estranei arrivati per via canalicolare ascendente dal cavo orale. Questo accumulo iniziale rallenta il defluire della saliva favorendo a sua volta l'aumento di volume del calcolo per precipitazione dei sali di calcio. Concorrono fattori locali predisponenti legati a modificazioni congenite o post-traumatiche dei dotti salivari (stenosi, anomalie duttali come le invaginazioni). Dalla sede di localizzazione del calcolo e dal grado di ostruzione del dotto salivare dipende la sintomatologia della colica salivare. Questa è caratterizzata da un improvviso aumento di volume della ghiandola salivare più o meno associato a dolore (colica salivare), che si verifica all'inizio della masticazione quando aumenta la richiesta di saliva per la formazione del bolo alimentare. Nei primi tempi tende a risolversi spontaneamente dopo alcune ore per poi ripetersi a ogni pasto lasciando un'incompleta risoluzione della tumefazione. Se la localizzazione del calcolo è intraparenchimale (nei dotti lobulari), la sintomatologia è meno vivace.

Le complicanze della scialolitiasi sono secondarie alla stasi e sono di origine infiammatoria con formazione di raccolte ascessuali. Nella diagnosi e nella terapia della calcolosi salivare ci si può avvalere di strumenti del tutto innovativi, quali la scialoendoscopia e la litotripsia. La *scialoendoscopia* rappresenta una recente tecnica endoscopica con una procedura che può essere diagnostica e operativa *nelle patologie duttali*. La scialoendoscopia diagnostica può sostituire del tutto le tradizionali tecniche di imaging, quella operativa può da sola o in associazione all'approccio esterno risolvere l'ostruzione duttale. La *litotripsia* esterna, in sedute di applicazione, frammenta i calcoli per consentirne l'eliminazione spontanea con successo nel 75% dei calcoli duttali parotidici e del 40% per i sottomandibolari.

## Patologia neoplastica

### Tumori benigni

I tumori benigni delle ghiandole salivari ([Tab. 108.1](#)) sono presenti con un'incidenza del 7,2 per 100.000 abitanti. L'istotipo più frequente



mioepiteliale e stromale. Talvolta le cellule neoplastiche infiltrano e superano la capsula per pseudopodia. Tale comportamento rende ragione della multifocalità del tumore e della tendenza alla recidiva. Dallo 0,8 al 6,8%, le recidive presenti possono comparire anche dopo un periodo variabile con un range dai 4 ai 12 anni. Dall'1 al 6% dei casi, si può avere una trasformazione maligna verso il carcinoma adenoido-cistico. La terapia deve essere chirurgica mediante parotidectomia parziale.

■ **Tumore di Warthin:** è il secondo tumore più frequente della ghiandola parotide che ne è la sede elettiva. Si manifesta prevalentemente nei maschi con un'età media di 62 anni, raramente si riscontra prima. Origina dalle strutture epiteliali dei linfonodi intraparotidei ed è pertanto costituito da una componente epiteliale e da una linfoide. Macroscopicamente viene evidenziato come un nodulo a lenta crescita, ben capsulato (e pertanto facilmente enucleabile). Per la sua componente cistica si presenta soffice alla palpazione. È spesso bilaterale, multifocale e, a differenza dell'adenoma pleomorfo, non ha alcuna potenzialità evolutiva maligna (Figg. 108.3, 108.4).



**Fig. 108.3.** Tumore di Warthin: aspetto obiettivo.



**Fig. 108.4.** Tumore di Warthin: immagine alla RM che evidenzia la neoformazione dotata di capsula.

L'indicazione alla terapia chirurgica è determinata dalla comparsa di una veloce evoluzione clinica con manifestazioni compressive.

## Tumori maligni

I tumori maligni delle ghiandole salivari sono rari, presenti con un'incidenza dello 0,7 per 100.000 abitanti. Rappresentano poco meno dell'1% dei tumori della testa e del collo. Interessano soggetti anziani nella settima decade di vita prevalentemente di sesso maschile. La sede di localizzazione più frequente è la parotide, seguita dalla sottomandibolare e dalla sottomandibolare. I tumori delle ghiandole salivari possono coinvolgere anche le ghiandole salivari minori, più frequentemente a livello del palato duro, seguito dalla localizzazione



naso-sinusale e della lingua. Relativamente alla sede, un tumore a sede sottolinguale ha la possibilità di essere maligno con una percentuale del 95-100% rispetto alla parotide, interessata da patologia maligna solo nel 20-25% dei casi. Tale potenzialità viene conservata nei tumori del palato duro in cui la possibilità di trovarsi di fronte a una neoplasia maligna è del 50%. L'incidenza risulta essere in progressivo aumento se legata all'esposizione alle radiazioni, al tabacco, all'alcol e all'utilizzo di pesticidi. Nella prognosi dei tumori maligni delle ghiandole salivari, la biologia molecolare ha fornito importanti strumenti per il riconoscimento dei fattori di accrescimento, ricorrenza e aggressività.

■ **Carcinoma mucoepidermoide:** è il tumore maligno più frequente fra le ghiandole salivari maggiori. Rappresenta il 5% di tutti i tumori della testa e del collo e il 30% dei tumori maligni delle ghiandole salivari. Nel 50-60% dei casi origina nelle ghiandole salivari maggiori e nell'80% nella parotide e dal 3 al 10% nelle ghiandole salivari minori, prevalentemente con localizzazione nel palato duro. Rare ma possibili sono le localizzazioni a sede naso-sinusale, laringea e tracheale. Frequente in età adulta tra la quarta e la quinta decade di vita, può essere riscontrato anche in età pediatrica, costituendone l'istotipo più frequente in questa fascia di età. Origina dalle cellule dei dotti, che possono subire una differenziazione sia squamosa sia mucipara. Ne deriva la formazione di tumori a prevalente componente solida, caratterizzata da un alto grado di malignità, o mucipara di aspetto cistico. Obiettivamente si presenta come una formazione nodulare asintomatica a lento accrescimento. Le varianti ad alta differenziazione possono però infiltrare i tessuti, provocando dolore, e dare metastasi linfonodali, polmonari e ossee. Esiste una prevalenza nel sesso femminile. Dal punto di vista clinico, la presentazione più frequente del tumore è un progressivo ingrossamento di una tumefazione con invasione dei tessuti circostanti associata alla comparsa di dolore.

La terapia del carcinoma mucoepidermoide è chirurgica e condizionata dal grado di differenziazione. I tumori a basso grado di differenziazione necessitano di resezione ghiandolare, quelli a medio e alto grado di differenziazione richiedono lo svuotamento laterocervicale. La sopravvivenza a 5 anni è del 92-100% nei tumori a basso grado e del 43% per quelli ad alto grado di differenziazione. Oltre ai linfonodi, altre sedi di metastasi sono il polmone e le ossa.

■ **Carcinoma adenoido-cistico:** ha un'incidenza del 31% per le ghiandole salivari minori, del 14% per la ghiandola sottomandibolare e del 2% per la parotide. Colpisce prevalentemente la femmina di età compresa tra i 40 e i 60 anni. Prende origine dalle cellule dei dotti

intercalari e terminali, cellule che hanno la capacità di differenziarsi sia in senso epiteliale sia mioepiteliale. Istologicamente è caratterizzata da uno spiccato neurotropismo, che ne condiziona la prognosi, e dal linfotropismo intraparotideo, ma raro regionale. Il neurotropismo è presente nel 51% dei casi e coinvolge il nervo facciale, le branche mascellare e mandibolare del trigemino tramite i quali diffonde nell'endocranio, nella fossa cranica media e nel seno cavernoso. Metastasi a distanza per via ematica sono presenti dal 20 al 60% dei casi a localizzazione polmonare, epatica, cerebrale e ossea, quest'ultima espressione di un'elevata aggressività clinica. Si presenta come una tumefazione solida, poco mobile per l'infiltrazione dei tessuti circostanti, che evoca precocemente una spiccata sintomatologia dolorosa per infiltrazione dei rami nervosi, con i secondari danni funzionali che ne derivano.

La resezione chirurgica è il trattamento elettivo, seguita dalla radioterapia postoperatoria. Un'alternativa più efficace alla radioterapia tradizionale è quella a fascio di neutroni praticabile solo in rari centri a elevata specializzazione. La chemioterapia non risulta efficace sulle metastasi o sui tumori oltre il limite chirurgico. La sopravvivenza è del 75% a 5 anni e del 40% a 10 anni.

■ **Carcinoma a cellule aciniche:** rappresenta il 2-4% di tutti i tumori salivari e il 10% di quelli maligni. Colpisce per l'80% la parotide, per il 16% le ghiandole salivari minori e per il 4% la ghiandola sottomandibolare. Non esiste una rilevante predominanza tra il sesso maschile e quello femminile. Si riscontra prevalentemente nei soggetti di età compresa tra i 40 e i 50 anni. Tuttavia si deve ricordare che è il secondo tumore maligno delle ghiandole salivari subito dopo il mucoepidermoide, che compare in età pediatrica.

Clinicamente è caratterizzato da una manifestazione dolorosa e nel 3-8% dei casi si può presentare all'esordio come una paralisi facciale.

La terapia è chirurgica. Mostra un tasso di recidiva intorno al 35% con metastasi locoregionali e a distanza nel 10-15% dei casi. La sopravvivenza è del 78-90% a 5 anni e del 63-83% a 10 anni.

### **Lecture suggerite**

Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (Eds.). World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors. Lyon: IARC Press; 2005.

da Cruz Perez DE, Pires FR, Alves FA. Salivary gland tumors in children and adolescent: a clinicopathologic and immunohistochemical study of fifty-three cases. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2004;68:895-902.

Gandolfo S, Carrozzo M, Broccoletti R et al. Xerostomia e ipofunzione delle ghiandole salivari. Peschiera Borromeo (Mi): Ed. Corneglio; 2002.

Marchall F. Sialoendoscopie. L'approche endoscopique des pathologies canalaire des

- glandes salivaires. Tuttlingen, Germania: Endo-Press; 2001.
- Marchiò C, Weigelt B, Reis-Filho J. Adenoid cystic carcinomas of the breast and salivary gland (or 'The strange case of Dr. Jekyll and Mr Hyde' of exocrine gland carcinomas). *J Clin Pathol* 2010;63:220-8.
- McGurk M. Controversies of salivary gland disease. New York: Ed. Oxford University Press; 2001.
- Myers EN, Ferris RL. Salivary gland disorders. Berlino: Ed. Springer-Verlag; 2007.
- Pensa A, Favaro C, Cattaneo L. Trattato di anatomia umana. Volume I. Torino: Ed. UTET; 1978; pp 551-567.
- Rapadis AD, Givalos N, Gakiopoulou H et al. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary gland. Review of the literature and clinicopathological analysis of 18 patients. *Oral Oncology* 2007;43:130-6.
- Schreinemachers D, Creason JP, Garry VF. Cancer mortality in agricultural region of Minnesota. *Environmental Health Perspectives* 1999;107:205-211.
- Shah J. Cancer of the head and neck. Hamilton: BC Decker Inc ed.; 2001.
- Speight PM, Barrett AW. Salivary gland tumor. *Oral Disease* 2002;8:229-40.

---

\*Si ringraziano i dottori Paola Terranova e Apostolos Karligkiotis per l'elaborazione delle immagini.

## Capitolo 109

# Laringe e collo

P. Castelnuevo, M. Giudice, S. Gallo, M.P. Maffioli

### Laringe

P. Castelnuevo, M. Giudice, S. Gallo

### Anatomia e fisiologia

La laringe ([Fig. 109.1](#)) è un organo impari, cavo e mediano posto nella regione sottoioidea anteriore del collo. Si estende dalla base della faringe alla trachea al davanti della IV, V e VI vertebra cervicale. È costituita da uno scheletro cartilagineo, rappresentato dalle cartilagini cricoide, tiroide ed epiglottide (impari) e dalle cartilagini aritenoidi e corniculate (pari).

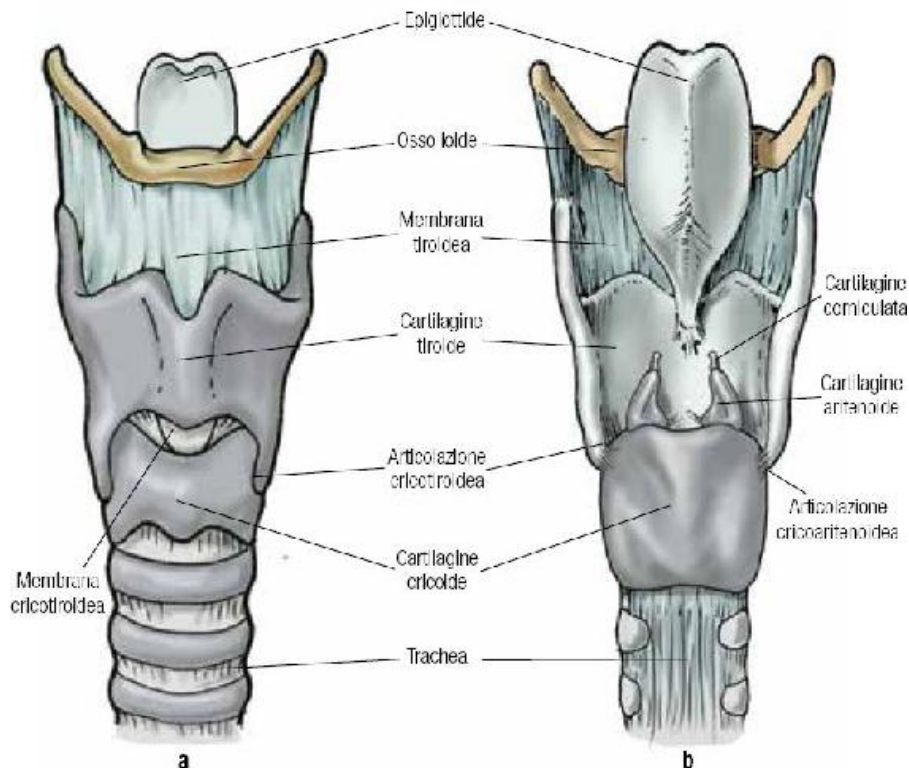


**Fig. 109.1.** Anatomia della laringe (cartilagini e articolazioni): visione anteriore (a) e visione posteriore (b).

Una complessa struttura costituita da articolazioni, muscoli e tendini provvede a collegare le diverse strutture cartilaginee tra di loro e alle strutture contigue.

La muscolatura intrinseca consente tutti i movimenti reciproci tra le diverse cartilagini. Il muscolo cricoaritenoidio posteriore o postico è l'unico muscolo che abduce le corde vocali determinando l'apertura del piano glottico; il muscolo tiroaritenoidio, costituito da due porzioni (una anteriore situata medialmente e una antero-posteriore situata lateralmente), decorre parallelamente al legamento tiroaritenoidio o legamento vocale. Il muscolo cricotiroideo, antagonista del muscolo tiroaritenoidio, avvicina anteriormente cricoide e tiroide e tende le corde vocali; il muscolo cricoaritenoidio laterale, antagonista del muscolo cricoaritenoidio posteriore adduce le corde vocali. Il muscolo interaritenoidio determina la chiusura della commissura posteriore (Fig. 109.2).

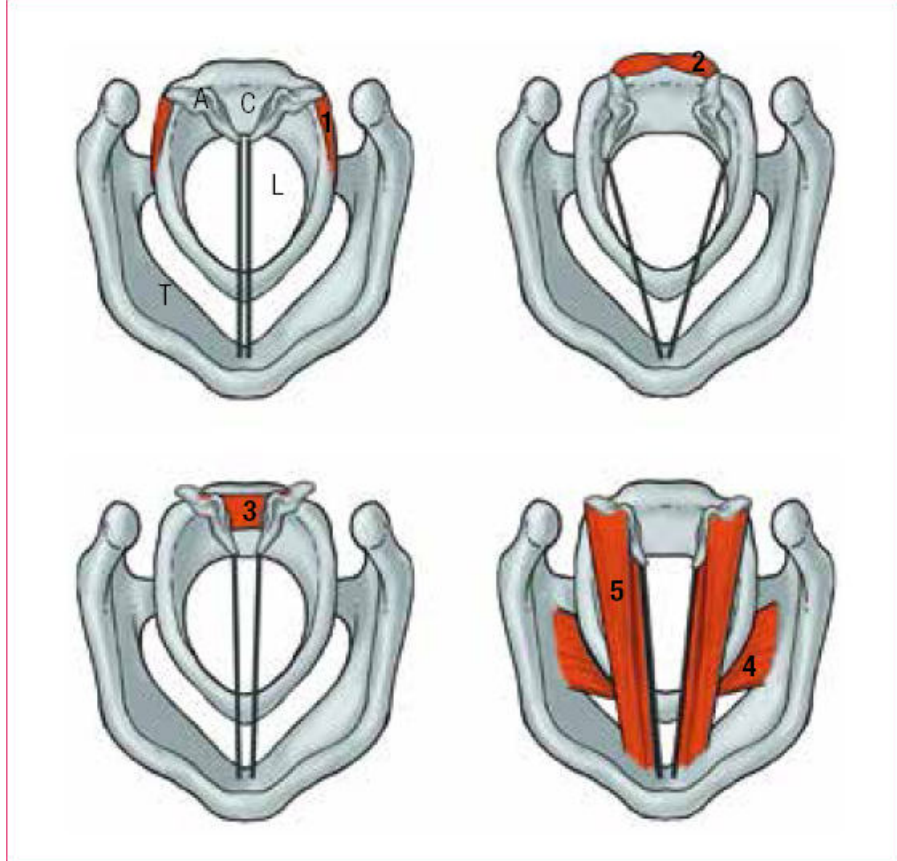


**Fig. 109.2.** Azione dei muscoli intrinseci della laringe. Cartilagine tiroide (T), cartilagine cricoide (C), cartilagine aritenoide (A), legamento vocale (L), muscolo cricoaritenoideo laterale (1), muscolo cricoaritenoideo posteriore (2), muscolo interaritenoideo (3), muscolo cricotiroideo (4), muscolo tiroaritenoideo (5).

Tutti i muscoli intrinseci, fatta eccezione per il muscolo cricotiroideo (innervato dal laringeo superiore), sono innervati dal nervo laringeo inferiore o ricorrente (**Fig. 109.3**). Questo è un ramo del nervo vago (X nervo cranico) che si distacca dal tronco principale a destra nella parte inferiore del collo e a sinistra all'interno del torace, gira a destra intorno all'arteria succlavia e a sinistra attorno all'arco aortico e risale nella doccia tracheo-esofagea. Esso contrae rapporti nel suo decorso a sinistra con il pericardio, l'arco dell'aorta, l'atrio sinistro, il bronco sinistro, i linfonodi tracheobronchiali, l'esofago toracico e le strutture del mediastino; nel suo decorso a destra contrae rapporti con la succlavia e la cupola pleurica destra; nel collo, risulta in stretto rapporto da ambo i lati con la trachea, l'esofago cervicale e la ghiandola tiroide. L'innervazione sensitiva della laringe è data dal nervo laringeo superiore, anch'esso ramo del vago. La mucosa della

laringe presenta una distribuzione dell'epitelio diversificata: in corrispondenza delle corde vocali vere è pavimentoso stratificato, parzialmente corneificato, di tipo digestivo; sulla faccia laringea dell'epiglottide, sulle pliche ariepiglottiche, sulle false corde, nel ventricolo di Morgagni e nella regione sottoglottica è cilindrico cigliato di tipo respiratorio.

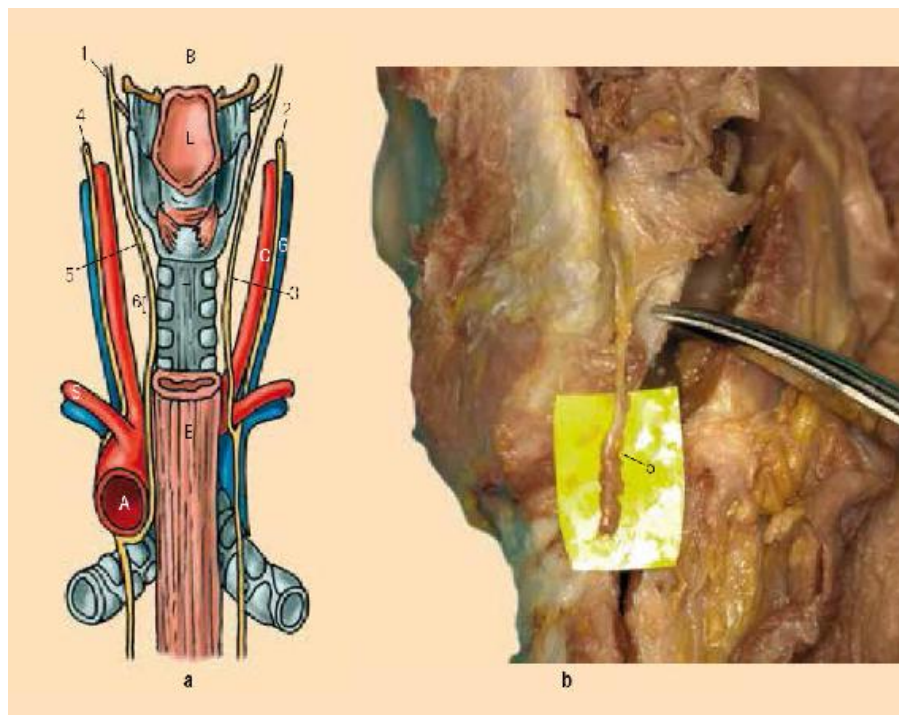


**Fig. 109.3.** Decorso e rapporti dei nervi laringei: rappresentazione schematica (a) e immagine anatomica (b). Base della lingua (B), laringe (L), trachea (T), esofago (E), arco aortico (A), arteria succlavia (S), arteria carotide comune (C), vena giugulare interna (G), nervo laringeo superiore sinistro (1), nervo vago destro (2), nervo ricorrente destro (3), nervo vago sinistro (4), nervo ricorrente sinistro (5), ansa di Galeno, anastomosi tra i due nervi laringei superiore e inferiore (6).

La corda vocale, in particolare, ha una struttura a strati (Fig. 109.4) costituita, andando dalla porzione mediale a quella laterale, da uno strato mucoso (epitelio superficiale e lamina propria), dallo spazio di Reinke (virtuale), dal legamento vocale e dal muscolo vocale.



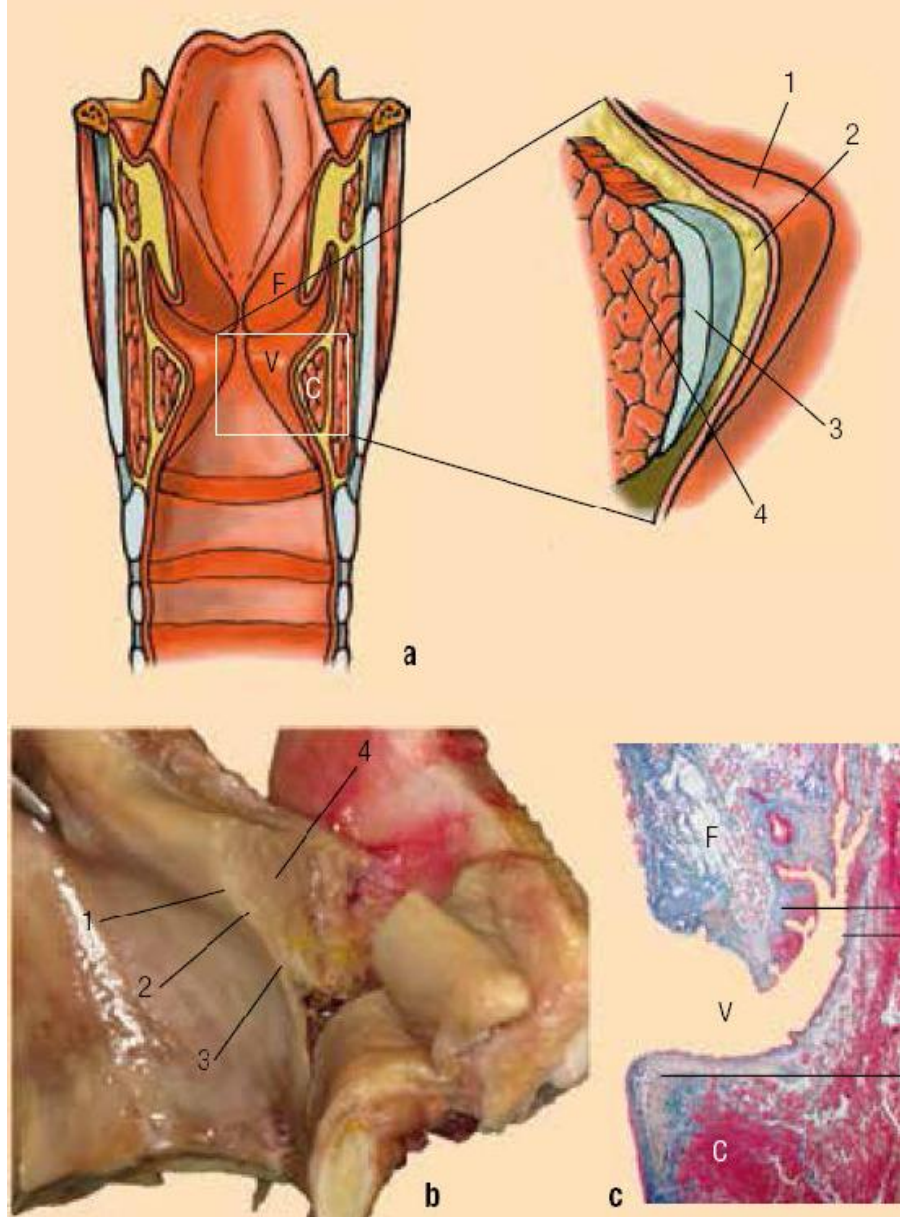


**Fig. 109.4.** Sezione tridimensionale della corda vocale: rappresentazione schematica (a), immagine anatomica (b) e microscopica (c). Falsa corda (F), ventricolo laringeo (V), corda vocale (C), tonaca mucosa (1), spazio di Reinke (2), legamento vocale (3), muscolo vocale (4).

Dal punto di vista topografico la laringe è suddivisa in tre porzioni che, da quella craniale a quella distale, sono: la *regione sovraglottica* che comprende l'epiglottide sovraioidea, le pliche ariepiglottiche, le aritenoidi, l'epiglottide infraioidea, le corde vocali false; la *regione*



*glottica* o piano glottico comprendente le corde vocali vere, la commissura anteriore e la commissura posteriore; la *regione sottoglottica*, estesa dal margine inferiore delle corde vocali vere sino al margine inferiore della cricoide (Fig. 109.5).

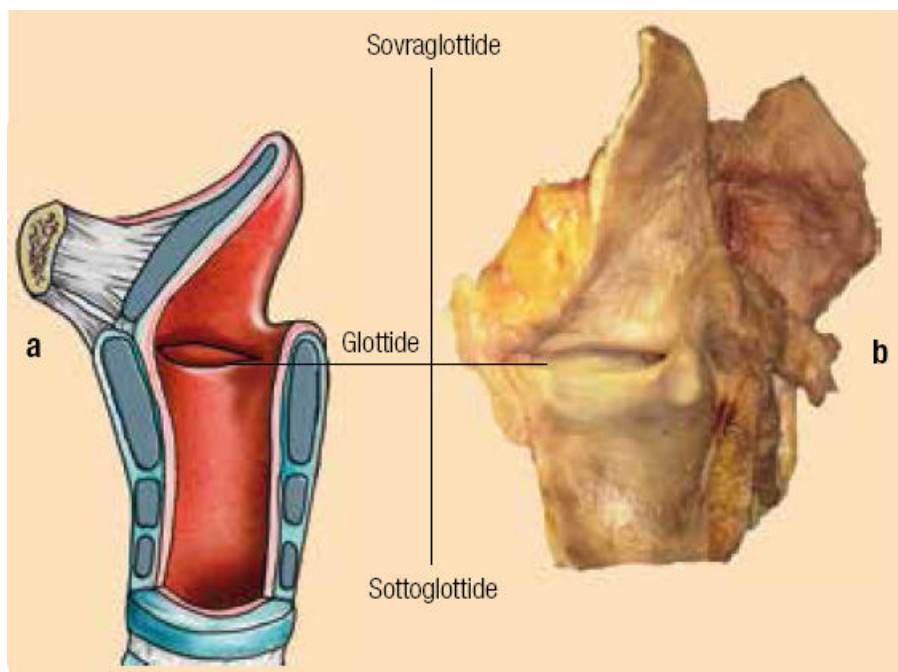


**Fig. 109.5.** Anatomia topografica della laringe: rappresentazione schematica (a) e immagine anatomica (b).

Lo spazio glottico in corrispondenza delle corde vocali vere è tipicamente di forma triangolare a base posteriore durante la respirazione, quando le corde vocali sono addotte, virtuale durante la fonazione, quando sono invece addotte.

La laringe svolge una triplice funzione: una *funzione respiratoria*, in quanto permette il passaggio della colonna d'aria dalle fosse nasali e dal cavo orale nella trachea; una *funzione sfinterica*, involontaria e riflessa, grazie alla quale si ha una protezione delle vie aeree inferiori durante la deglutizione: la laringe si sposta verso l'alto e l'epiglottide si piega in senso antero-posteriore determinando la chiusura del vestibolo laringeo e impedendo così l'inalazione del bolo alimentare; una *funzione fonatoria*, legata ai movimenti di adduzione delle corde vocali vere, al loro grado di tensione e alla produzione dell'onda mucosa sulla superficie delle corde vocali.

L'*onda mucosa* è un fenomeno passivo che inizia con l'apertura del labbro inferiore delle corde vocali e termina con il riavvicinamento delle stesse per l'effetto Bernoulli, dovuto al flusso aereo e al ritorno

elastico cordale. L'onda, iniziata a livello del margine libero cordale, si propaga in senso medio-laterale e antero-posteriore. L'effetto che ne deriva è una vibrazione che dà origine alla voce.

## Semeiotica

Lo studio anamnestico, l'esame obiettivo e le ricerche radiologica ed endoscopica nella patologia laringea sono rivolti all'analisi di alterazioni delle tre funzioni fondamentali dell'organo laringeo, che risulta essere crocevia anatomico tra la via aerea e quella digestiva. In particolare una patologia laringea può determinare un'alterazione della voce o disfonia, un'alterazione della respirazione o dispnea e un'alterazione della deglutizione o disfagia.

La *disfonia* costituisce spesso il sintomo d'esordio della maggior parte delle patologie laringee, che vedono interessate le corde vocali vere e quindi la produzione di una voce normale dal punto di vista sia qualitativo sia quantitativo (afonia, ipostenia fonatoria, forme miste). La disfonia, che è un fenomeno esclusivamente laringeo, deve essere distinta da ogni modificazione del timbro della voce legata a un anomalo funzionamento della cavità di risonanza nasale o faringea (stomatolalia, rinolalia aperta, rinolalia chiusa posteriore, rinolalia chiusa anteriore). Essa non va inoltre confusa con la disartria, che è dovuta ad alterazioni del meccanismo articolatorio della parola conseguenti a patologie a carico del sistema nervoso centrale, e con la dislalia, che consiste in un'alterazione del ritmo di emissione della voce e dell'articolazione della parola.

La *dispnea* laringea è determinata solitamente da un'ostruzione meccanica che impedisce il normale passaggio del flusso aereo dalle alte vie respiratorie alla trachea; interessa prevalentemente la fase inspiratoria, che risulta allungata rispetto a quella espiratoria, e si accompagna a una respirazione rumorosa chiamata *cornage*. Non di rado, durante la fase inspiratoria si può assistere a un accentuato rientramento delle parti molli peritoraciche visibile clinicamente con un infossamento a livello delle fossette giugulari e sovraclaveari e degli spazi intercostali, che prende il nome di *tirage*.

La *disfagia*, accompagnata frequentemente da dolore durante gli atti deglutitori (odinofagia) e da dolore riflesso irradiato all'orecchio (otalgia riflessa), è il segno di un interessamento delle strutture anatomiche contigue al box laringeo e/o del primo tratto aerodigestivo (laringo-faringo-esofageo).

Nella valutazione della laringe è indispensabile l'esecuzione della laringoscopia diretta con l'utilizzo di ottiche flessibili e/o ottiche rigide (Fig. 109.6). Questo permette una valutazione diretta del

quadro anatomico laringeo, della motilità cordale e dell'estensione macroscopica superficiale di eventuali patologie. In alcuni casi sono indicate metodiche di studio endoscopico più sofisticate, come la videolaringostroboscopia in grado di valutare la vibrazione delle corde vocali. La microlaringoscopia diretta, infine, eseguita in anestesia generale, permette con l'utilizzo di ottiche rigide a diversa angolazione e/o con microscopio, di completare lo studio macroscopico e di effettuare eventuali prelievi bioptici e/o asportazioni endoscopiche di lesioni laringee ([Fig. 109.7](#)).

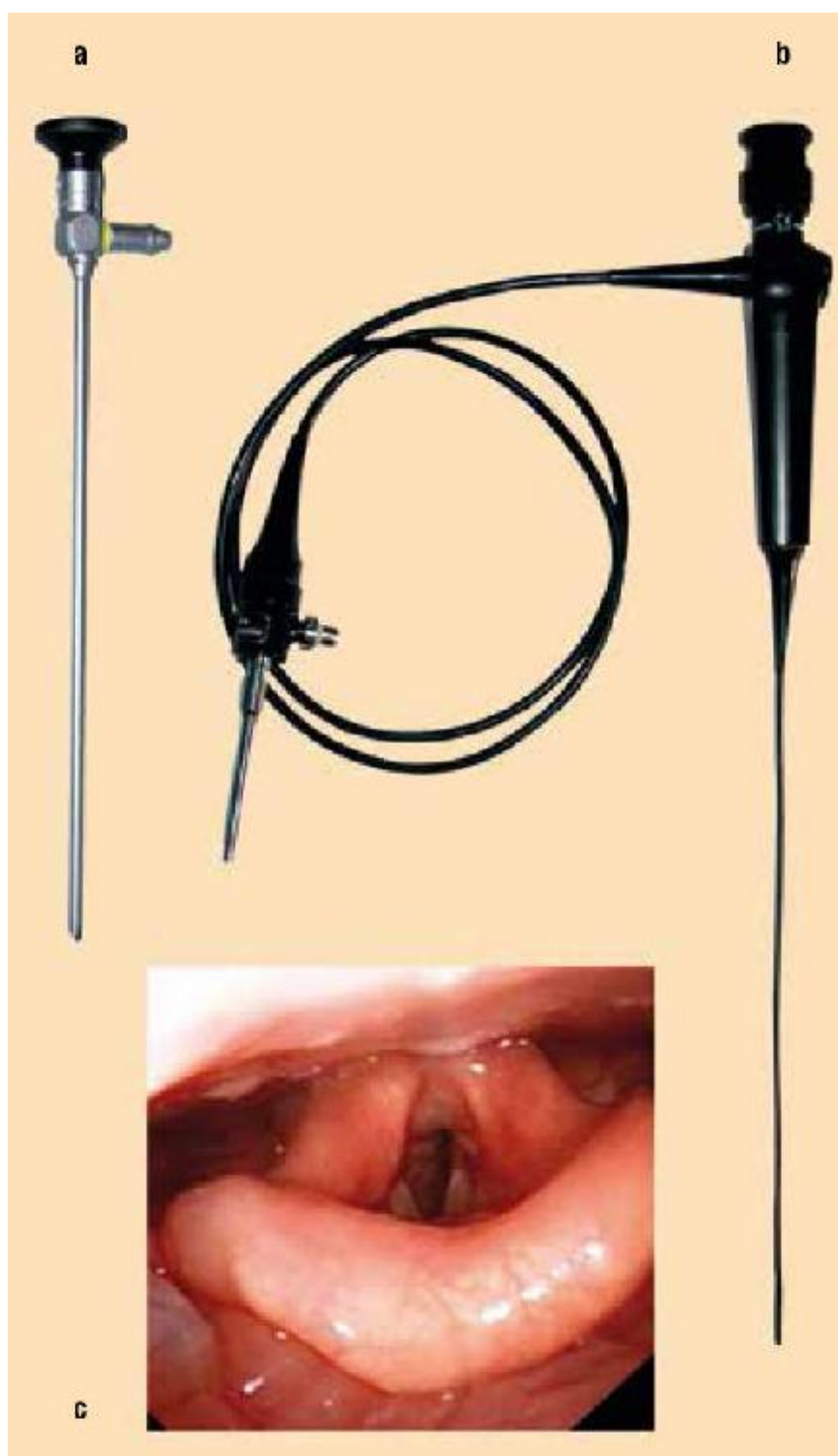


**Fig. 109.6.** Endoscopia laringea: ottica rigida 70° (a) e ottica flessibile (b). Visione



**Fig. 109.7.** Allestimento della sala operatoria durante le procedure in microlaringoscopia diretta.

## Patologia infiammatoria

### Laringiti

Le laringiti acute sono processi infiammatori a carico della mucosa laringea, secondari a infezioni virali o meno frequentemente batteriche (pneumococco, stafilococco, *Haemophilus influenzae*), e in genere fanno seguito a processi flogistici delle alte vie aeree (riniti, faringiti) o meno frequentemente delle vie aeree inferiori (tracheiti, bronchiti).

Il sintomo più comune a tutte le forme di laringite è la disfonia a cui si possono associare tosse secca e stizzosa, espettorazione catarrale mucosa o purulenta e dispnea. L'elemento caratterizzante delle laringiti acute è la breve durata della disfonia, in genere inferiore alle 3 settimane, periodo oltre il quale si deve ipotizzare una cronicizzazione o la presenza di una patologia di altra natura.

Dal punto di vista anatomico-patologico, si distinguono forme catarrali,

edematose, suppurative e pseudomembranose.

Nella prima fase compare disfonia con voce rauca, accompagnata da senso di secchezza in gola o da tosse secca e stizzosa. Successivamente si ha espettorazione di catarro, non abbondante, denso e vischioso. La disfonia, che è di solito più accentuata al mattino per il ristagno notturno in laringe della secrezione catarrale, può talvolta rasentare l'afonia. La mucosa laringea appare diffusamente congesta ed edematosa, particolarmente a livello delle corde vocali, e talora ricoperta da tracce di essudato catarrale.

La *laringite edematosa* è un'affezione a decorso acuto caratterizzata da un processo edematoso localizzato alla regione ipoglottica, dove la lassità del corion mucoso consente un'importante infiltrazione edematosa. La dispnea di tipo laringeo, che insorge prevalentemente nelle ore notturne, ne rappresenta il sintomo dominante. Essa è particolarmente temibile in età pediatrica a causa della ristrettezza del lume laringeo nella regione sottoglottica. Colpisce prevalentemente il sesso maschile nei primi 4 anni di età, con una netta prevalenza nei mesi invernali in seguito a una virosi delle alte vie aeree (laringite ipoglottica infantile o pseudo-croup). Se non adeguatamente trattata, può essere causa di *exitus* conseguente alla gravissima dispnea.

Assai rara, ma decisamente più grave è l'*epiglottite*. L'infezione, di regola batterica (*Haemophilus influenzae B*, streptococco, stafilococco), determina un'inflammazione acuta della mucosa e della sottomucosa laringea, in particolare dell'epiglottide e delle aritenoidi, con interessamento dei tessuti perilaringei. Caratteristica dell'età pediatrica, si manifesta con dolore intenso alla gola, accentuato dalla deglutizione e dalla mobilitazione della laringe, voce soffocata e spesso dispnea. In laringoscopia l'epiglottide e il vestibolo laringeo appaiono fortemente congesti ed edematosi, con riduzione del lume laringeo. La prognosi è grave e spesso richiede trattamenti d'urgenza (tracheotomia).

La *laringite suppurativa* rappresenta in molti casi l'inevitabile evoluzione di un edema infiammatorio non adeguatamente trattato. Un'infiltrazione flemmonosa diffusa o una raccolta ascessuale circoscritta possono formarsi primitivamente e direttamente per penetrazione di germi piogeni attraverso soluzioni di continuo della mucosa prodotte da corpi estranei. La sintomatologia è caratterizzata da dispnea associata a disfagia dolorosa, talvolta violentissima, accompagnata da otalgia e da febbre.

La *laringite pseudomembranosa* (croup) è di natura difterica. Attualmente molto rara, si caratterizza con disfonia e dispnea conseguentemente alla localizzazione glottica delle pseudomembrane difteriche.

La terapia della laringite acuta ha carattere prevalentemente sintomatico (di solito guarisce spontaneamente in pochi giorni) ed è dettata dalla gravità del quadro clinico. Il riposo vocale, l'eliminazione di ogni causa irritante (soprattutto il fumo) e la somministrazione di mucolitici e corticosteroidi per via inalatoria sono molto spesso sufficienti ad accelerare il naturale processo di guarigione. Nei casi di particolare gravità, è talvolta indicato l'impiego di una terapia antibiotico-corticosteroidea per via orale e/o endovenosa.

Le *laringiti croniche* sono processi infiammatori a carico della mucosa laringea, caratterizzati da lunga durata, o irreversibilità, del processo flogistico, e da modificazioni delle caratteristiche proprie della mucosa o della sottomucosa. Si distinguono forme aspecifiche e forme specifiche. Le prime si riscontrano frequentemente in associazione a carenze vitaminiche, malattie del ricambio (diabete, gotta), abitudini voluttuarie (fumo, alcol), inquinamento e condizioni ambientali, flogosi ricorrenti delle alte e basse vie respiratorie e reflusso gastroesofageo. Le forme specifiche, più rare, sono invece rappresentate da infezioni batteriche (*Staphylococcus aureus*), fungine (*Blastomyces*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*) e da micobatteri (tubercolosi laringea).

Le alterazioni della laringe possono avere un carattere diffuso o localizzato e possono interessare la mucosa e il corion (edema di Reinke) o prevalentemente la mucosa (cheratosi).

Il sintomo principale è la disfonia che può presentare tutta una serie di gradazioni che vanno dalla semplice voce velata, sino ai gradi estremi della voce rauca. L'afonia è eccezionale.

La terapia deve essere nei limiti del possibile causale. Particolare attenzione dovrà essere rivolta alla presenza, e conseguentemente alla risoluzione, di processi flogistici ricorrenti o cronici a carico delle alte vie respiratorie o alla presenza di reflusso gastroesofageo. La terapia chirurgica è indicata in casi selezionati.

## Patologia pediatrica

### Laringomalacia

La laringomalacia, o stridore laringeo congenito, costituisce la forma più comune di stridore nel lattante (80% di tutti i casi di stridore pediatrico). È caratterizzata da stridore inspiratorio squillante, dal tono alto, prodotto dal prollasso mediale dell'epiglottide, delle pieghe ariepiglottiche o delle cartilagini aritenoidi. Lo stridore è intermittente e occasionalmente viene esacerbato dal pianto, dalla posizione supina o da infezioni delle vie respiratorie. La fisiopatologia della laringomalacia comprende uno scarso controllo neurologico, ipotonia, tessuto molle laringeo ridondante o inadeguato supporto



cartilagineo; può associarsi alla presenza di reflusso gastroesofageo (RGE) con sintomi più severi.

La diagnosi di laringomalacia viene fatta sulla base dell'esame obiettivo e della videolaringoscopia mediante fibroscopia flessibile (Fig. 109.8).

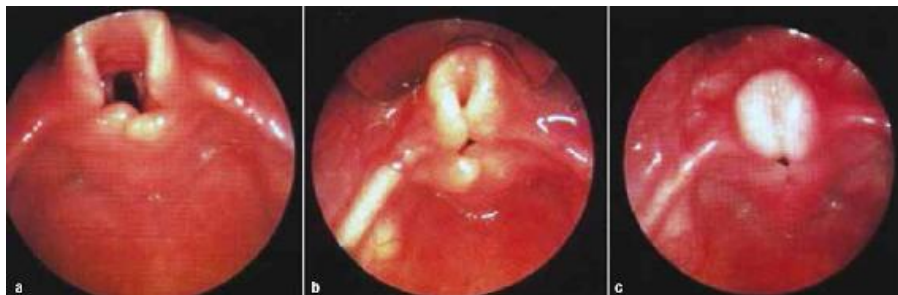


**Fig. 109.8.** Quadri endoscopici di laringomalacia. (a) Tipo 1: presenza di flap inspiratorio aritenoidico; (b) tipo 2: presenza di flap inspiratorio epiglottico; (c) tipo 3: presenza di flap combinato (aritenoidico ed epiglottico).

Solitamente non è necessario alcun trattamento e circa il 90% dei bambini va incontro a graduale risoluzione spontanea della sintomatologia entro 12-18 mesi, fino alla completa maturazione della struttura cartilaginea laringea. La terapia chirurgica, ariepiglottoplastica, è indicata solo in presenza di complicanze (dispnea cronica con cianosi e ipossiemia persistente, impossibilità ad alimentarsi con ritardo di crescita grave).

## Diaframma laringeo

---

Il diaframma laringeo è una malformazione congenita, caratterizzata dalla presenza di una membrana glottica, costituita solitamente da tessuto connettivale, posta a ponte tra le corde vocali, che determina una riduzione del lume aereo laringeo in misura diversa a seconda della sua estensione.

I bambini manifestano un'insufficienza respiratoria di gravità differente, a seconda del grado di ostruzione. Se la membrana determina un'occlusione parziale del piano glottico, i disturbi di presentazione sono più spesso rappresentati da una disfonia. Se la membrana determina invece un'ostruzione maggiore, la presentazione sintomatologica è caratterizzata dalla dispnea. I diaframmi cicatriziali acquisiti, o *sinechie*, invece, presenti anche nell'adulto, trovano la loro origine in pregressi interventi chirurgici a livello laringeo, in intubazioni prolungate, in esiti di tracheotomie o per fenomeni infettivi e/o infiammatori interessanti la regione glottica.



L'indicazione alla terapia chirurgica, eseguito di solito intorno all'anno di età, è dettata dalla sintomatologia dispnoica di grado moderato-grave e/o disfonica.

L'intervento avviene in anestesia generale, in microlaringoscopia diretta in sospensione con l'ausilio del microscopio operatorio e la lisi del diaframma si esegue con strumentazione laser CO<sub>2</sub>.

## Patologia neoformativa benigna

La patologia benigna laringea è molto frequente nella popolazione e in particolare nei professionisti della voce (cantanti, oratori, insegnanti). Quasi sempre, la sede interessata dalla patologia è la corda vocale vera. Le corde vocali, morfologicamente alterate, sono ostacolate, durante la fonazione, alla chiusura completa lungo il loro margine libero e il sintomo che ne deriva è quindi una disfonia discontinua nelle prime fasi, poi persistente con il passare del tempo.

### Polipi

I polipi laringei sono neoformazioni sessili o peduncolate, di colore variabile dal bianco al rosso, tipicamente dovuti a un trauma ripetuto sulla superficie della lamina propria e sulla struttura microvascolare della corda vocale. Spesso determinano piccole lesioni traumatiche di tipo fibrovascolare sulla corda vocale controlaterale ([Fig. 109.9](#)).



**Fig. 109.9.** Polipo angiomatico della corda vocale sinistra sotto visione endoscopica con ottica rigida 30° (a) e 70° (b). Exeresi in MLSD (microlaringoscopia diretta) con laser CO<sub>2</sub> (c) e controllo endoscopico al termine della procedura (d).

### Noduli

I noduli vocali o noduli dei cantori sono delle irregolarità del margine libero cordale, tipicamente bilaterali, dove la mucosa risulta ispessita. Sono dovuti a una fibrosi del connettivo sottostante e sono caratteristici dei professionisti della voce.

Solitamente vengono trattati con cicli di rieducazione logopedica.

Le cisti laringee si suddividono in una variante sacculare (24%), duttale (75%), oncocitaria e tonsillare (globalmente 1%).

Le *cisti duttali* sono in genere neoformazioni di piccole dimensioni e sono il risultato della dilatazione dei dotti delle ghiandole sieromucose tipicamente localizzate a livello della corda vocale vera e dell'epiglottide (cisti da ritenzione mucosa). Talvolta possono invece contenere residui epiteliali (cisti con inclusioni epidermoidi). La variante oncocitaria, che ne rappresenta un sottotipo, ha tendenza a recidivare localmente (Fig. 109.10).

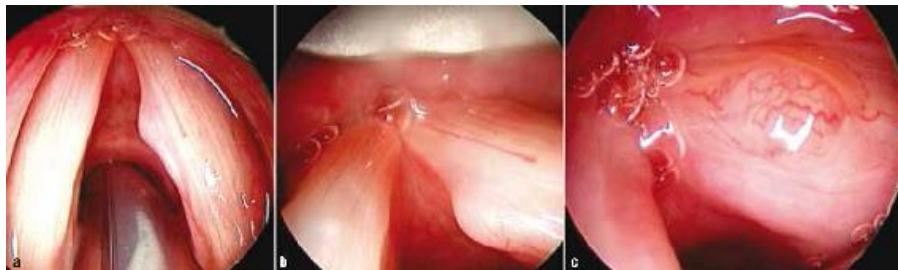


**Fig. 109.10.** Cisti duttale del profilo cordale del terzo medio della corda vocale destra sotto visione endoscopica con ottica rigida 0° (a) e 70° (b). Cisti duttale della faccia superiore della corda vocale destra (c).

Le *cisti saccolari* si localizzano di norma nel ventricolo di Morgagni. Le pareti sono costituite di epitelio squamoso e/o respiratorio, hanno contenuto mucoso ed entrano in diagnosi differenziale con i laringoceli, dai quali si differenziano per l'assenza di comunicazione con il lume aereo laringeo.

Le *cisti tonsillari* si localizzano quasi esclusivamente a livello delle vallecule glosso-epiglottiche, dell'epiglottide e dei seni piriformi. Presentano un rivestimento epiteliale squamoso con un importante infiltrato linfoide a simulare una struttura criptica (Fig. 109.11).



**Fig. 109.11.** Cisti sacculare della falsa corda vocale destra sotto visione endoscopica con ottica rigida 0° (a) e 70° (b). Cisti tonsillare della plica faringo-epiglottica sinistra sotto visione endoscopica con ottica rigida 0° (c), marsupializzazione in MLSD con laser CO<sub>2</sub> (d) e controllo endoscopico al termine della procedura chirurgica (e).

## Granulomi

I granulomi sono neoformazioni che originano tipicamente nella regione aritenoidea, sul processo vocale delle aritenoidi; raramente si possono localizzare anche a livello del margine cordale e/o della commissura anteriore. Sono causati da traumi sulla mucosa che riveste la cartilagine aritenoide e la commissura posteriore, come intubazioni prolungate o irritazione locale da agenti chimici, caratteristica della malattia da reflusso gastroesofageo (Fig. 109.12).

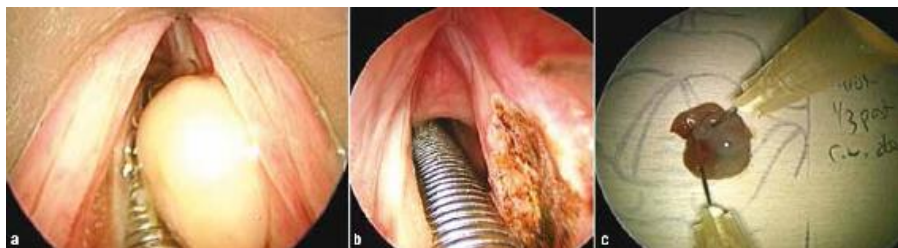


**Fig. 109.12.** Voluminoso granuloma del terzo posteriore della corda vocale destra sotto visione endoscopica con ottica 0° (a). Controllo endoscopico al termine della procedura chirurgica di exeresi in MLSD (b). Pezzo operatorio orientato su tavoletta per esame istologico definitivo (c).

## Edema di Reinke

L'edema di Reinke è un rigonfiamento dello spazio submucoso (spazio di Reinke) con deposizione di materiale mixoide tra mucosa e legamento vocale, in uno spazio normalmente virtuale. Spesso è bilaterale ed è legato in maniera diretta al danno termico del fumo di sigaretta; è stata anche descritta una correlazione legata alla malattia da reflusso gastroesofageo (Fig. 109.13).

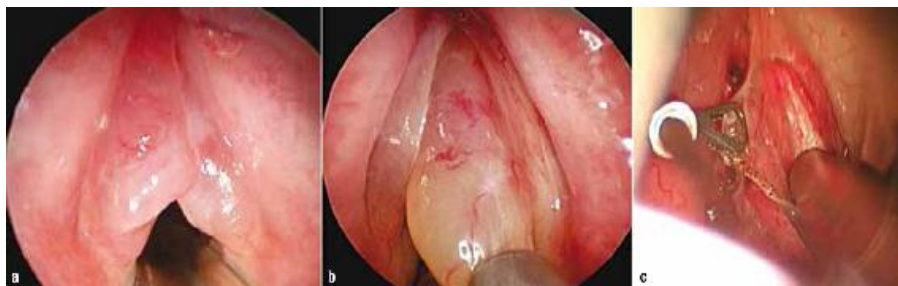


**Fig. 109.13.** Quadri endoscopici di edema di Reinke bilaterale con variabile grado di estensione e ostruzione a livello del piano cordale (a, b). Tempo chirurgico in MLSD di toilette dello spazio di Reinke dopo incisione della mucosa cordale (c).

A eccezione della patologia nodulare e dei granulomi, che richiedono in prima istanza una terapia logopedica riabilitativa, le altre patologie cordali descritte comportano un trattamento fonochirurgico mirato. L'asportazione avviene in anestesia generale in microlaringoscopia diretta, con l'ausilio del microscopio operatorio con tecnica a "freddo" o con l'utilizzo della strumentazione laser CO<sub>2</sub>. Viene eseguito sistematicamente l'esame istologico di tutte le lesioni asportate e, in genere, il recupero funzionale è completo.

## Laringocele

Il laringocele è un'erniazione della parete mucosa del ventricolo laringeo o ventricolo di Morgagni per azione dell'aria espirata, con aumento delle normali pressioni in corrispondenza del passaggio del flusso aereo. Tipicamente si può riscontrare nei suonatori di strumenti a fiato, soffiatori di vetro, in soggetti con accessi di tosse violenta prolungati nel tempo dove gli sforzi espiratori sono maggiori. Si parla di laringocele interno quando la sacca mucosa si fa strada sollevando la falsa corda vocale senza oltrepassare lo scheletro cartilagineo o il limite superiore della cartilagine tiroide; si parla invece di laringocele esterno quando la sacca mucosa si estrinseca in sede latero-cervicale attraverso la membrana tiroioidea; si parla di laringocele misto quando si manifestano contemporaneamente le due forme ([Fig. 109.14](#)).

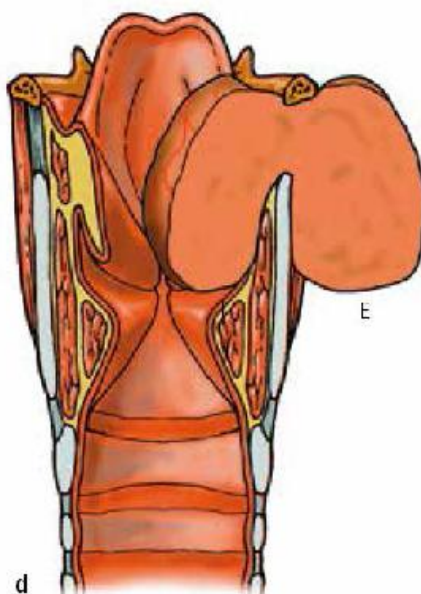


**Fig. 109.14.** Laringocele: valutazione diagnostica con fibroscopio flessibile (a), immagine TC di laringocele a esclusiva estrinsecazione endolaringea (b) e visione in MLSD del laringocele con ottica rigida 0° (c). Rappresentazione schematica della possibile estensione del laringocele (d): laringocele interno (I), laringocele esterno (E).

I laringoceli possono essere asintomatici o presentarsi con disfonia e/o dispnea variamente associate tra loro. Talvolta processi infettivi a carico della sacca del laringocele possono dare origine a una raccolta ascessuale (laringopiocele). Il laringocele interno appare all'endoscopia come una tumefazione sacculare in corrispondenza della falsa corda o al di sopra di essa, più o meno mobile agli atti respiratori, in base alla lunghezza del peduncolo mucoso; la tomografia computerizzata (TC) o la risonanza magnetica (RM) possono essere utili nella conferma della diagnosi.

La terapia del laringocele è chirurgica. Nelle varianti con componente esterna, l'asportazione per via cervicotomica deve interessare la sacca del laringocele fino a comprenderne il colletto erniario; nelle varianti a componente interna, l'asportazione viene attuata in microlaringoscopia diretta con l'ausilio del microscopio operatorio, dove si esegue una marsupializzazione della sacca mediante l'utilizzo di strumentazione laser CO<sub>2</sub>.

## Papillomi

---

La papillomatosi laringea è una malattia benigna causata da papilloma virus (HPV, Human Papilloma Virus); se ne conoscono più di 80 genotipi differenti, ma i più frequentemente interessati nella localizzazione laringea sono i tipi 6 e 11, considerati a basso rischio, e i tipi 16, 18, 31 e 45, ritenuti ad alto rischio; nel secondo gruppo il rischio di cancerizzazione riportato in letteratura va dal 3 al 7%. È una malattia caratterizzata da un decorso clinico molto variabile, da forme favorevoli a risoluzione spontanea a forme particolarmente aggressive e recidivanti. Le lesioni si presentano come neoformazioni esofitiche di aspetto villosa, biancastre, a morfologia papillare.

Nell'eziologia sono stati descritti anche altri fattori che possono scatenare l'espressione clinica della malattia talvolta silente, quali i fattori immunitari, traumatici (malattia da reflusso), ormonali.

La malattia si localizza con maggior frequenza al piano glottico ma non di rado si estende a livello della sottoglottide, del ventricolo e delle aritenoidi.

Le forme circoscritte sono più tipiche dell'adulto, dove la comparsa dei sintomi avviene in un'età compresa tra i 20 e i 30 anni e solitamente la malattia ha un decorso clinico meno aggressivo.

Le forme diffuse sono invece tipiche del bambino, si manifestano tra i



2 e i 4 anni d'età e presentano una maggiore tendenza alla recidiva anche dopo l'asportazione o altri trattamenti.

La diagnosi è prima di tutto endoscopica. È necessario esplorare oltre alla laringe anche la faringe e la regione sottoglottica poiché frequentemente la malattia interessa anche queste sedi. La conferma diagnostica è sempre supportata dall'esame istologico sulla lesione (Fig. 109.15).

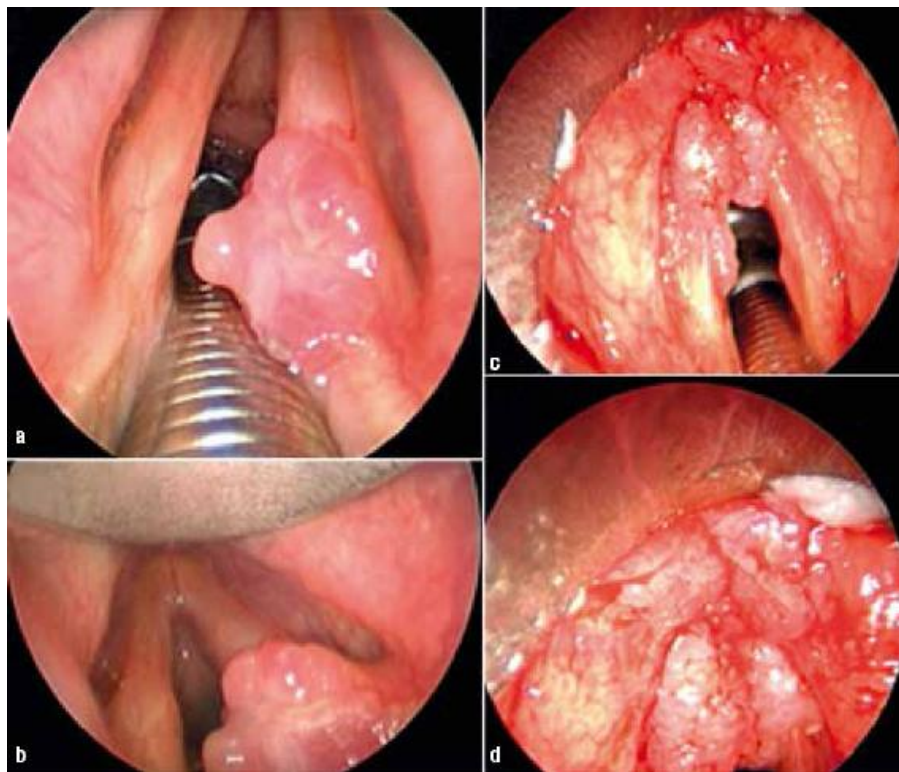


**Fig. 109.15.** Papillomatosi laringea estesa a una singola corda vocale sotto visione endoscopica 0° (a) e 70° (b). Papillomatosi laringea massiva estesa alla regione glottica-sovraglottica sotto visione endoscopica 0° (c) e 70° (d).

La terapia di elezione, spesso gravata da recidive anche dopo l'asportazione completa, è l'exeresi dei papillomi in microlaringoscopia diretta con strumentazione laser CO<sub>2</sub>. In caso di interessamento di entrambe le corde vocali, per prevenire fenomeni cicatriziali con deficit funzionali, la procedura può essere limitata a una singola sede e ripetuta a distanza di alcuni mesi sulle altre eventuali localizzazioni della malattia.

L'associato trattamento medico, oltre a prevedere infiltrazioni locali intraoperatorie con soluzioni di interferone e farmaci antivirali, prevede vaccinazioni polivalenti, terapia fotodinamica e l'utilizzo di acido retinoico.

Il termine *precancerosi* indica una serie di alterazioni dell'epitelio di rivestimento delle corde vocali, che si manifestano clinicamente con la comparsa di aree biancastre (leucoplachia), rossastre (eritroplachia), miste fra loro (leuco-eritroplachia), solitamente in seguito all'abuso di fumo, alcol o inalazione di irritanti. Come già ricordato nel [Capitolo 107](#) relativo al “[Cavo orale](#)”, la diagnosi di precancerosi richiede il riconoscimento istologico della presenza di displasia. Queste lesioni si manifestano frequentemente con una disfonia dapprima discontinua poi persistente. Le precancerosi laringee sono clinicamente ed endoscopicamente evidenti come rilevatezze della mucosa cordale e possono essere caratterizzate istologicamente da differenti gradi di displasia epiteliale: dalla displasia senza atipie, alla displasia di grado lieve (LIN I, Laryngeal Intraepithelial Neoplasia), di grado moderato (LIN II), di grado severo o carcinoma *in situ* (LIN III). Il superamento della membrana basale segna il passaggio dal carcinoma *in situ* al carcinoma microinvasivo ([Fig. 109.16](#)).



**Fig. 109.16.** Quadri endoscopici di precancerosi: visione endoscopica con ottica 0° di leucoeritroplachia della corda vocale sinistra estesa alla commissura anteriore (a), visione endoscopica con ottica 30° di leucoplachia della corda vocale destra (b), visione endoscopica con ottica 70° di piccola lesione leucoplasica del terzo anteriore della corda vocale destra (c).

Queste forme spesso rappresentate da veri e propri “early glottic cancer”, richiedono l'asportazione completa (biopsia escissionale) in microlaringoscopia diretta con l'utilizzo della strumentazione laser CO<sub>2</sub>. Questo consente, dopo un adeguato work-up preoperatorio (fibrolaringoscopia, videolaringostroboscopia) e intraoperatorio (ottiche rigide con diverse angolazioni, idrodissezione cordale) di asportare completamente la lesione in margini di tessuto macroscopicamente sano e di consentire un corretto e preciso esame istologico del pezzo. L'eliminazione dei fattori di rischio (fumo e alcol) e la successiva attenta sorveglianza con controlli periodici in ambulatori dedicati prevengono e consentono tempestivamente un eventuale provvedimento di riescissione delle recidive.

Il *carcinoma della laringe* è la neoplasia più frequente del distretto testa-collo (50%) e colpisce di preferenza il sesso maschile, nell'età media o avanzata (45-75 anni); è dimostrata una stretta correlazione con il fumo di sigaretta e l'alcol, singolarmente e in associazione tra loro; studi recenti evidenziano un ruolo eziopatogenetico importante anche nell'infezione da papillomavirus umano in particolare per i genotipi ad alto rischio (HPV 16, 18, 31 e 45).

Il più comune istotipo (85-95% dei casi) è rappresentato dal carcinoma epidermoide o carcinoma squamoso, che nasce dall'epitelio respiratorio squamoso stratificato, va incontro a metaplasia squamosa e si manifesta nelle diverse forme cliniche come vegetante, infiltrante o ulcerato.

Istotipi meno frequenti sono i tumori neuroendocrini, i tumori dei tessuti molli, i tumori cartilaginei. Il carcinoma della laringe ha una diffusione prevalentemente locoregionale con tendenza a metastatizzare per via linfatica alle stazioni linfonodali latero-cervicali; rare e tardive sono le metastasi a distanza per via ematica a livello polmonare, epatico e cerebrale.

Anche le neoplasie laringee vengono stadiate mediante la classificazione TNM dei tumori maligni, formulata dall'Union Internationale Contre le Cancer (UICC). L'ultima revisione del 2010 non ha apportato modifiche sostanziali rispetto alla precedente edizione del 2002, dove la laringe viene divisa in tre principali sedi anatomiche (sovraglottide, glottide e sottoglottide) e diverse sottosedi (cfr. [Fig. 109.5](#)). Tali sottosedi sono rappresentate, per la sovraglottide, dall'epiglottide sovraioidea, dall'epiglottide infraioidea, dalla plica ariepiglottica, dalla falsa corda e dall'aritenoida; per la glottide dalle corde vocali, dalla commissura anteriore e dalla commissura posteriore.

### Studio radiologico

Le indagini radiologiche rappresentano uno step fondamentale nella valutazione del paziente con sospetta neoplasia maligna laringea. L'imaging è in genere eseguito prima di un'eventuale procedura bioptica in MLSD per ottenere immagini prive di distorsione dei tessuti laringei. Le informazioni ottenute devono essere integrate con i riscontri endoscopici e aiutano il chirurgo a focalizzare l'attenzione su quelle regioni profonde normalmente non visualizzabili all'endoscopia. La radiologia è infatti necessaria per valutare l'eventuale invasione dello spazio pre-epiglottico, dello spazio paraglottico, delle cartilagini tiroidea o cricoidea, dei tessuti extralaringei, degli spazi prevertebrali, delle strutture mediastiniche e



il coinvolgimento delle strutture vascolari.

La TC è la più comune indagine radiologica impiegata per la valutazione dei tumori laringei e permette di indagare con alta definizione le strutture ossee (come cartilagini ossificate e calcificazioni). La RM risulta in alcuni casi superiore alla TC in virtù della capacità di discriminazione della natura dei tessuti molli.

La valutazione TC include la scansione standard del collo per esaminare le strutture extralaringee e i linfonodi, con scansioni sottili (1 mm) lungo l'asse laringeo e scansioni con contrasto endovenoso in grado di rilevare la spiccata impregnazione del tumore primitivo, i linfonodi metastatici e le strutture vascolari del collo. Per quanto riguarda la RM, alcune scansioni dedicate, come quelle a soppressione del grasso, sono spesso utili per valutare l'eventuale coinvolgimento degli spazi paraglottico e preepiglottico.

La tomografia a emissione di positroni (PET), mediante l'utilizzo di glucosio radiomarcato, ha la capacità di distinguere tra tessuto neoplastico e altri processi patologici, come quelli di natura infiammatoria. È particolarmente utile nello studio del distretto testa-collo quando eseguita in associazione alla TC (PET/TC), fornendo una migliore localizzazione anatomica delle aree sospette. La PET trova applicazione sia nello staging del tumore primitivo (soprattutto nel rilevamento di metastasi locoregionali o a distanza) sia nel riscontro di lesioni sincrone o nella diagnosi di persistenza o recidiva di malattia.

Le neoplasie classificate come T1 sono limitate a una singola sottosedede, i T2 interessano più di una sottosedede, i T3 sono tumori limitati alla laringe ma con fissità delle corde vocali (segno di invasione degli spazi laringei profondi, in particolare dello spazio paraglottico) (Figg. 109.17, 109.18); i T4 sono infine tumori che invadono la cartilagine tiroidea o che si estendono ad altri tessuti oltre il box cartilagineo laringeo, come l'ipofaringe, l'orofaringe e i tessuti molli del collo (Figg. 109.19, 109.20).

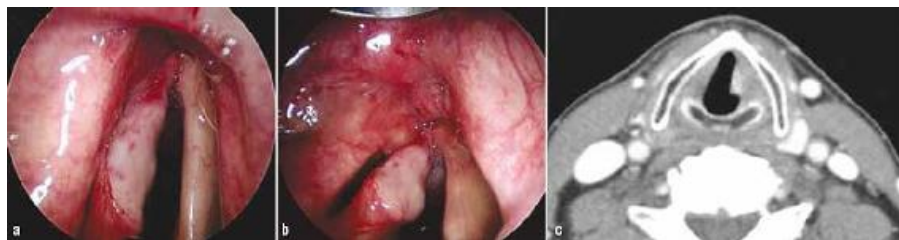


**Fig. 109.17.** Neoplasia glottica (T1a): visione endoscopica con ottica 0° (a) e 70° (b), immagine TC con mezzo di contrasto (c).

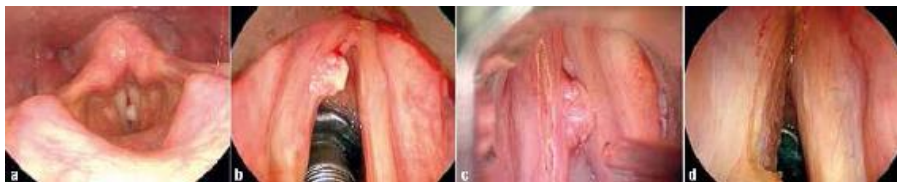


**Fig. 109.18.** Neoplasia glottica (T1a): obiettività endoscopica (a), visione endoscopica con ottica 30° (b), incisione laser della mucosa cordale (c) e controllo endoscopico al termine della procedura chirurgica di exeresi in MLSD (d).

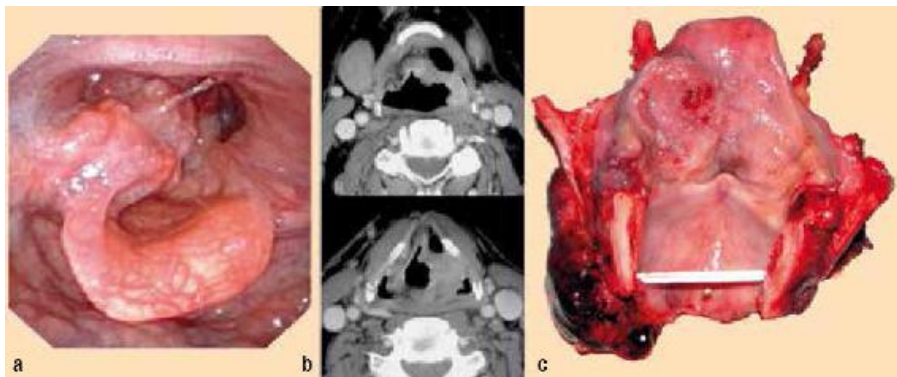


**Fig. 109.19.** Neoplasia sovraglottica (T4a): obiettività endoscopica (a), immagine TC con mezzo di contrasto (b), pezzo operatorio dopo laringectomia totale (c).

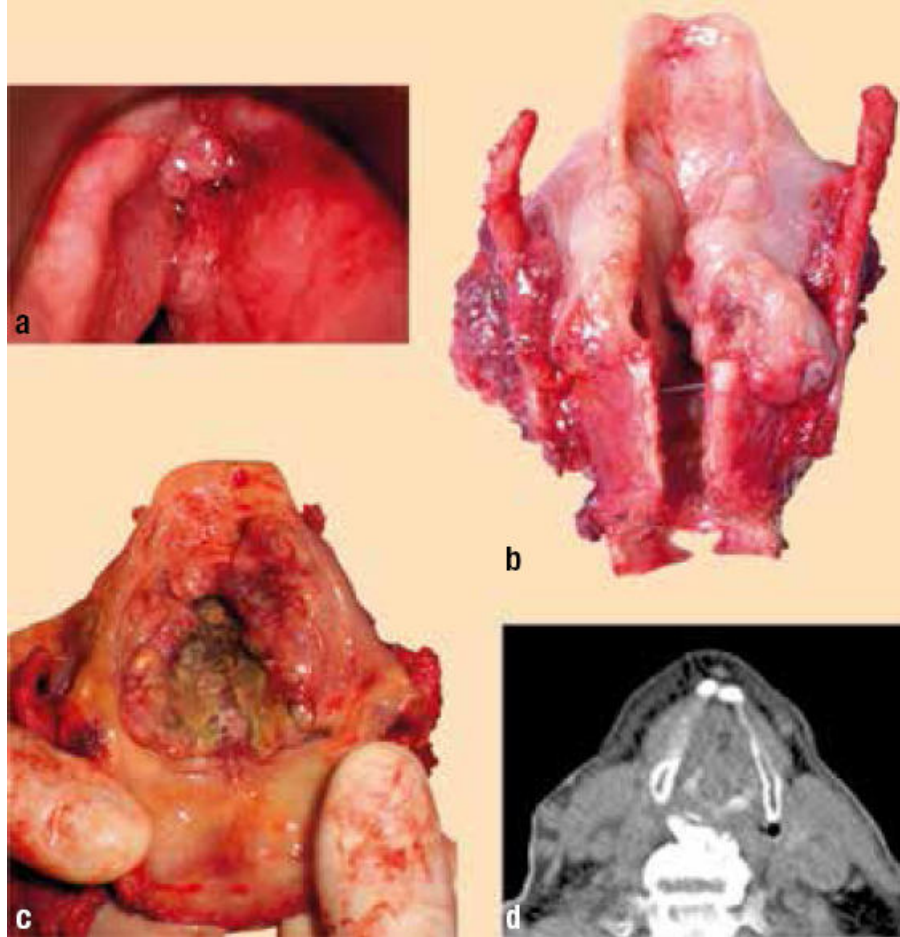


**Fig. 109.20.** Neoplasie in stadio avanzato: visione endoscopica di neoplasia glottica-sovraglottica con infiltrazione della commissura anteriore (a), pezzo operatorio dopo laringectomia totale per neoplasia glottica-sovraglottica con estensione allo spazio paraglottico destro (b). Pezzo operatorio di estesa neoplasia transglottica con infiltrazione massiva della cartilagine tiroidea (c) e sua immagine TC (d).

La classificazione TNM comprende anche l'eventuale interessamento delle linfoghiandole latero-cervicali per diffusione metastatica della neoplasia, classificando come N0 l'assenza di metastasi linfoghiandolari; N1 la presenza di metastasi omolaterali e singole di diametro inferiore ai 3 cm; N2 la presenza di metastasi di diametro compreso tra 3 e 6 cm; N3 la presenza di metastasi di diametro superiore ai 6 cm. La lettera M indica infine l'assenza (M0) o la presenza (M1) di metastasi a distanza.

Questa classificazione è indispensabile per la formulazione di una prognosi e di un'adeguata pianificazione dei protocolli terapeutici, oltre a consentire il confronto tra le diverse casistiche.

L'incidenza del carcinoma squamoso della laringe, in ognuna delle tre sedi, varia in relazione alla popolazione in esame: negli Stati Uniti d'America, nel Regno Unito, in Canada e in Svezia, per esempio, la sede più frequentemente colpita è la sovraglottide; in Europa la sede più frequente è la glottide; in Giappone glottide e sovraglottide sono sovrapponibili. Si può comunque affermare che i tumori della laringe interessano la regione glottica in circa il 50% dei casi, la regione sovraglottica in circa il 40% dei casi, quella sottoglottica in circa l'1% dei casi. La rimanente percentuale appartiene a tumori che coinvolgono all'esordio clinico tutte le sedi prima descritte e dove quindi non è possibile riconoscere la sede iniziale del tumore.

Il tumore glottico ha una sintomatologia di esordio precoce caratterizzata dalla disfonia; raramente dà metastasi per la scarsa rete linfatica della corda vocale: questo fatto, unitamente alla diagnosi in stadi precoci, rende la prognosi favorevole, con possibilità di guarigione a 5 anni in oltre il 90% dei casi, in seguito a resezione eseguita con strumentazione endoscopica mediante laser CO<sub>2</sub> (TLC, Transoral Laser Cordectomy, cordectomia endoscopica laser), con interventi di chirurgia parziale per via esterna o con trattamento radioterapico. Per quanto riguarda la classificazione e l'indicazione delle cordectomie endoscopiche si rimanda alla [Tabella 109.1](#)).

**Tab. 109.1.** Classificazione e indicazione delle cordectomie endoscopiche secondo la proposta della European Laryngological Society (2007).

#### **Definizioni**

**Cordectomia subepiteliale**

limitata alla strato superficiale della lamina propria

**Cordectomia subligamentosa** assivo che non raggiunge la commissura anteriore e senza allargamento vocale e alla porzione superficiale del muscolo vocale

**Cordectomia transugolare** esteso (margini infiltrati) con o senza persistenza limitata alla porzione mediale del muscolo vocale

**Cordectomia totale** estesa a tutta la strato del muscolo vocale (ridotta mobilità), evidenza radiologica di deviazione della spina glottica e aumentata consistenza alla palpazione intraoperatoria

**Cordectomia estesa** estendono superficialmente alla commissura senza infiltrarla, asportazione di deviazione della spina glottica e aumentata consistenza alla palpazione intraoperatoria

**Commissuregionia da cordectomia anteriore totale** estesa a una o entrambe le corde vocali, senza infiltrazione della cartilagine tiroidea

Nel tumore sovraglottico compaiono la disfonia, la disfagia e la dispnea, variamente associate tra loro. La sintomatologia è relativamente precoce, ma la diffusione è rapida e anche la tendenza a metastatizzare ai linfonodi delle stazioni latero-cervicali è elevata;

queste, nella pianificazione del trattamento, devono essere asportate chirurgicamente (svuotamento linfonodale latero-cervicale di tipo funzionale o radicale, mono- o bilaterale) in combinazione all'asportazione chirurgica del tumore primitivo (laringectomia parziale sovraglottica, laringectomia subtotale sovcricoidea, laringectomia totale) (Figg. 109.21, 109.22).

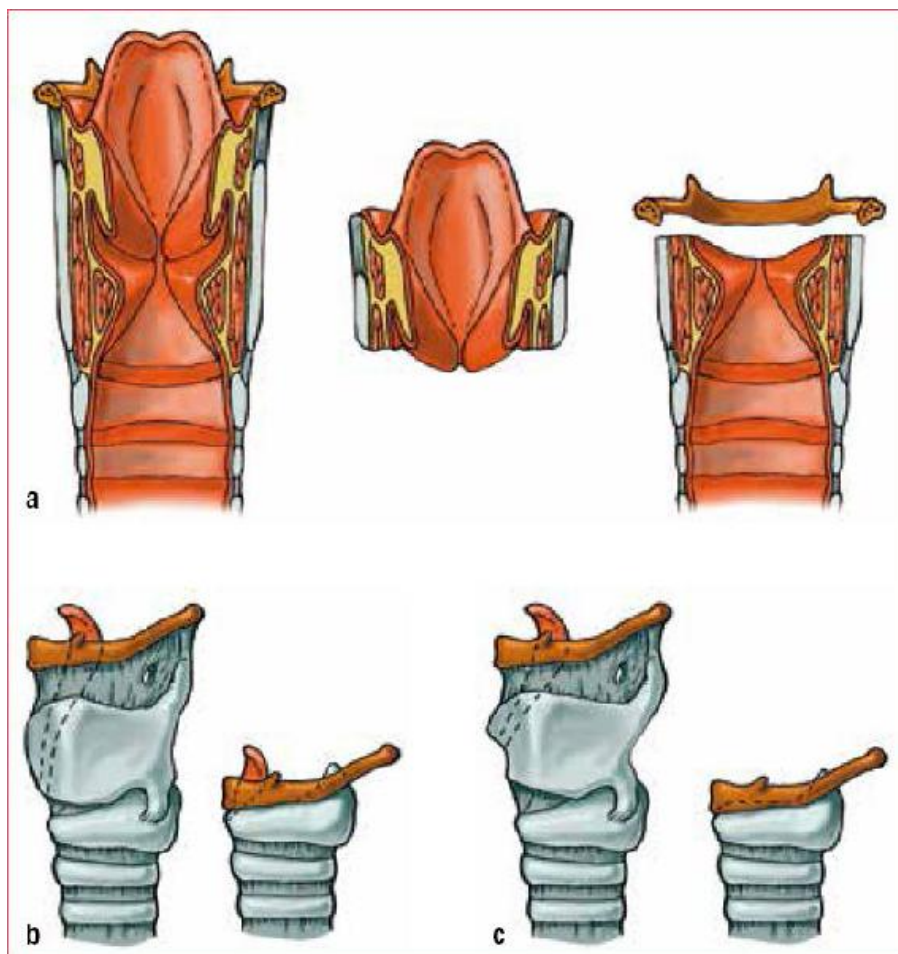


**Fig. 109.21.** Rappresentazione schematica degli interventi di laringectomia parziale. Laringectomia parziale orizzontale sovraglottica (LOS): prevede la resezione di epiglottide, osso ioide, spazio pre-epiglottico, membrana tiroidea, metà superiore della cartilagine tiroidea e mucosa sovraglottica; è indicata nei tumori sovraglottici senza coinvolgimento della commissura anteriore e con motilità cordale conservata (a). Laringectomia parziale sovcricoidea con cricoioidoepiglottopessia (CHEP): prevede la resezione delle corde vocali e delle false corde, dell'intera cartilagine tiroidea, dello spazio paraglottico bilateralmente e al massimo di una aritenoidi; è indicata nei carcinomi glottici T1b con coinvolgimento della commissura anteriore e in casi selezionati di tumori glottici T2 e T3 (b). Laringectomia parziale sovcricoidea con cricoioidopessia (CHP) che prevede la resezione delle corde vocali e delle false corde, dell'intera cartilagine tiroidea, dello spazio paraglottico bilateralmente e al



massimo di una aritenoidite, della membrana tiroidea e dell'epiglottide; è indicata nei carcinomi sovraglottici estesi al piano glottico, allo spazio preepiglottico, con ridotta motilità cordale o invasione limitata della cartilagine tiroidea (c).

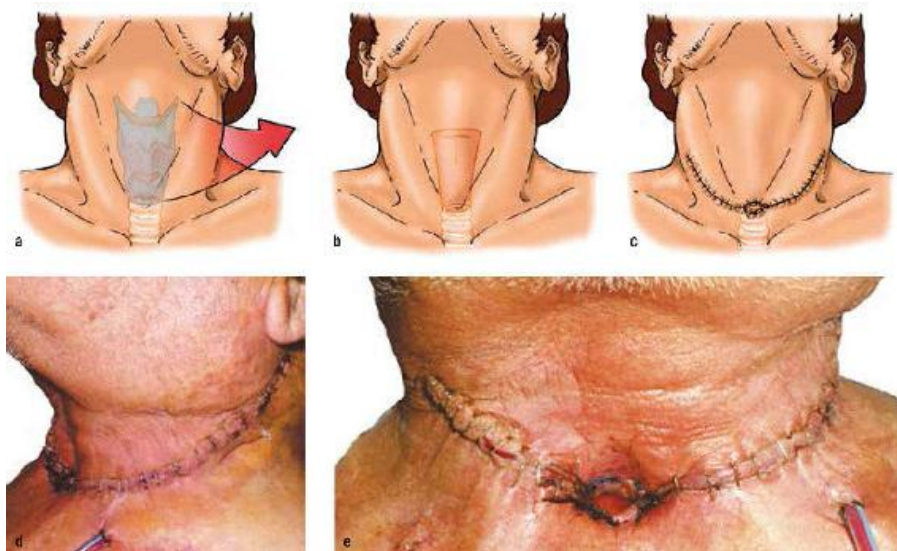


**Fig. 109.22.** Rappresentazione schematica di intervento di laringectomia totale: asportazione del box laringeo (a), confezionamento di neofaringe con sutura a T (b), ribaltamento e chiusura del lembo cervicale superiore e confezionamento di tracheostoma definitivo (c), esito chirurgico postoperatorio della ferita cervicale con tracheostoma definitivo (d-e).

Il tumore sottoglottico è raro. Per la sede anatomica il sintomo iniziale è la dispnea, che, solitamente, si manifesta tardivamente, quando il tumore ha ostruito gran parte del lume laringeo. La tendenza a metastatizzare anche ai linfonodi della catena ricorrentiale e quindi a quelli mediastinici, unitamente alla diagnosi tardiva, condizionano sfavorevolmente la prognosi.

La terapia è essenzialmente chirurgica e consiste, di norma, nella laringectomia totale.

L'obiettivo primario nella terapia dei tumori maligni della laringe è quello della cura del paziente, unitamente alla preservazione d'organo o meglio della funzione dell'organo laringeo. La chirurgia nelle forme limitate (T1, T2), soprattutto del piano glottico, prevede la resezione endoscopica mediante strumentazione laser CO<sub>2</sub>. Questo consente di eseguire un'exeresi completa per via endoscopica preservando la funzionalità laringea e limitando la morbidità peri- e postoperatoria. Nelle forme più estese, glottiche e sovraglottiche, si privilegia l'accesso per via esterna cervicotomica con asportazione parziale del box laringeo come nella laringectomia parziale orizzontale sovraglottica (in cui vengono preservate le corde vocali) e nella sovracricoidea (in cui vengono asportate le corde vocali e, se necessario, anche un'aritenoidite). L'intervento più demolitivo è la laringectomia totale che oggi viene riservata alle forme più avanzate di tumori laringei (T3, T4).

La terapia chirurgica del tumore laringeo primitivo è solitamente associata al trattamento delle metastasi, con vari tipi di svuotamento linfoghiandolare del collo. Spesso in questi stadi di malattia la chirurgia è associata a un trattamento radioterapico e/o chemioterapico.

## Lesioni traumatiche esterne

I traumi laringei sono il risultato di traumatismi esterni sulla regione anteriore del collo con compressione diretta sul box laringo-tracheale o da schiacciamento dello stesso sulla colonna cervicale, determinati dalle più diverse cause (incidenti stradali, traumi sportivi, ferite con armi da taglio, da punta, da fuoco). Più frequentemente viene colpita la cartilagine tiroide (circa il 50% dei casi), meno quella cricoide o le aritenoidi, raramente l'epiglottide; spesso il trauma interessa più strutture contemporaneamente (Fig. 109.23).



**Fig. 109.23.** Lesioni traumatiche della laringe: immagine TC di frattura dell'ala sinistra della cartilagine tiroidea (a) e visione endoscopica del conseguente ematoma sottomucoso retrofaringeo (b). Frattura dell'ala destra della cartilagine tiroidea (c) e visione endoscopica della conseguente paresi emilaringea destra con ematoma della corda vocale e del vestibolo laringeo destro (d). Immagine TC di frattura del castone della cartilagine cricoide in visione assiale (e) e coronale (f). Immagine TC in proiezione assiale, eseguita in urgenza (g) e dopo intubazione orotracheale (h), di frattura delle cartilagini tiroide e cricoide.

## Contusioni

La struttura elastica del box laringo-tracheale e la sua mobilità a livello del collo prevengono spesso fratture delle cartilagini laringee anche per traumi di una certa intensità. Spesso quindi l'esito di traumi anche violenti è la contusione della laringe e degli organi nel collo che la proteggono (tessuti molli e muscolatura prelaringea, ghiandola tiroide, fasci vascolare e nervoso), che possono essere interessati direttamente dal trauma. Le lesioni più frequenti sono quindi i

versamenti ematici, gli edemi, le congestioni e l'alterata mobilità della laringe che si risolvono gradualmente, attenuandosi fino alla completa scomparsa, con un'adeguata terapia medica di supporto.

## Fratture

---

In seguito a traumi molto violenti sul collo si possono verificare fratture a carico di tutte le cartilagini della laringe, sia semplici e composte sia comminute e scomposte. Le fratture interessano di solito le cartilagini tiroide e cricoide e la linea di frattura in questi casi è subordinata allo stato di ossificazione. La sintomatologia è dominata dal dolore, dalla disfonia e talvolta dall'afonia, dall'enfisema sottocutaneo e talvolta da emoftoe. La diagnosi è radiologica (TC collo e laringe) ma l'esame fibrolaringoscopico è determinante per evidenziare la presenza di ecchimosi, edema della mucosa laringea, ridotta motilità di una o di entrambe le corde vocali, ematomi (spesso diffusi a livello dello spazio paraglottico e preepiglottico), che possono provocare, singolarmente o in associazione tra loro, una riduzione del lume laringeo e una conseguente dispnea con insufficienza respiratoria acuta.

La terapia per le contusioni e le fratture semplici e/o composte senza complicanze è di tipo conservativo medico. È fondamentale comunque mantenere in osservazione il paziente per le successive 24-48 ore, periodo nel quale, anche in traumi relativamente banali, si può sviluppare un edema reattivo potenzialmente in grado di determinare una stenosi delle prime vie aeree. In caso di fratture scomposte e/o comminute è indicata la riduzione chirurgica previa intubazione per via orotracheale.

## Paralisi

---

Le paralisi dei nervi laringei possono essere mono- o bilaterali, ricorrenti o del nervo laringeo superiore, semplici o associate a paralisi di uno o più nervi cranici, con interessamento contemporaneo della muscolatura del palato molle e della faringe (IX), di quella della lingua (XII) e dei muscoli sternocleidomastoideo e trapezio (XI), di natura strettamente periferica o legate a lesione dei nuclei troncoencefalici.

Le paralisi possono essere distinte in periferiche e centrali ([Tab. 109.2](#)). In una percentuale variabile, tra il 10-30%, la causa resta sconosciuta (paralisi idiopatica).



## Cause di paralisi periferiche

Patologia del sistema nervoso centrale e meningoencefaliti, poliomielite)

Patologia del sistema nervoso centrale e

Patologia del sistema nervoso centrale e  
Accidenti cerebrovascolari

La causa resta sconosciuta (paralisi idiopatica) in una percentuale di circa il 20%.

La paralisi monolaterale del nervo ricorrente rappresenta il quadro patologico di più frequente riscontro ed è inoltre da contemplare come possibile complicanza iatrogena della chirurgia tiroidea, tracheale, esofagea e sull'arco aortico.

Nella paralisi ricorrente pura la corda vocale interessata è immobile in posizione paramediana o in abduzione e conserva la sua tensione. Dal punto di vista clinico, si caratterizza per la presenza di disfonia con voce bitonale o con voce soffiata o astenica, senza compromissione della respirazione. Nella paralisi laringea completa, con interessamento anche delle fibre dirette al muscolo cricotiroideo e decorrenti nel nervo laringeo superiore, la corda è immobile in posizione intermedia e alla paralisi si associa una perdita della sensibilità della mucosa laringea (ipoestesia) con conseguente alterazione del meccanismo deglutitorio (rischio di *polmonite ab ingestis*). Con il passare del tempo, la corda vocale paralizzata va incontro ad atrofia e si presenta assottigliata e su un livello più basso della corda sana controlaterale; la sintomatologia disfonica si attenua per un compenso funzionale a opera della corda sana.

Nella paralisi bilaterale il blocco delle corde vocali in posizione paramediana o intermedia causa una riduzione della rima della glottide per cui il quadro clinico è dominato dalla dispnea. La disfonia è talora modesta e può essere del tutto assente in alcune forme parziali come nella paralisi dei postici (o paralisi in adduzione), in cui le corde mantengono la capacità di addursi, e quindi di raggiungere la posizione fonatoria, mentre perdono la capacità di abduzione e quindi di raggiungere una conveniente posizione respiratoria. Più rara è la paralisi in abduzione, in cui le corde possono abduzione ma non addursi, con respirazione normale ma con completa afonia.

L'inquadramento diagnostico si basa sul quadro clinico (caratteristiche e insorgenza della sintomatologia), sulla valutazione endoscopica al fine di definire la posizione e la motilità delle corde vocali e sull'indagine radiologica (TC e RM) che deve comprendere il basicranio, il collo, il torace e il mediastino, per valutare la presenza di lesioni organiche lungo il decorso delle vie nervose.

Nelle paralisi laringee monolaterali, caratterizzate da disfonia, la terapia è mirata alla restituzione di una buona qualità vocale. In questi casi l'approccio terapeutico si avvale della combinazione di una terapia logopedica e chirurgica. Gli interventi

chirurgici endoscopici (infusione di grasso autologo e/o materiali eterologhi) e/o con approccio esterno (tiroplastiche di medializzazione) si prefiggono di ripristinare una completa chiusura delle corde vocali correggendo l'incompetenza generata dalla paralisi.

La scelta dell'opzione chirurgica va personalizzata a ogni singolo paziente, ma in ogni caso la stabilità dei risultati assicura un miglioramento significativo della voce e della qualità di vita.

Nelle paralisi laringee bilaterali la dispnea inspiratoria richiede, nella maggior parte dei casi, un intervento d'urgenza per ristabilire la pervietà delle vie respiratorie e una respirazione per via naturale. L'esecuzione di una cordotomia endoscopica con laser CO<sub>2</sub> (Fig. 109.24), garantisce l'ampliamento dello spazio respiratorio posteriore con un ottimo compromesso tra funzione respiratoria e fonatoria, evitando la necessità di ricorrere a interventi più traumatici come la tracheotomia.

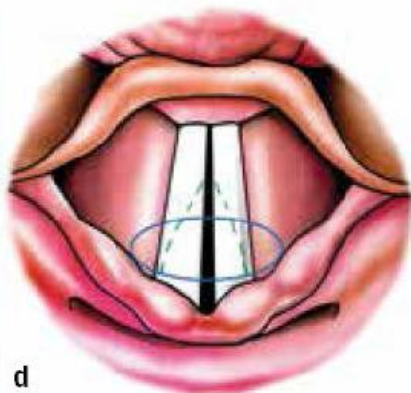


**Fig. 109.24.** Paralisi cordale: obiettività endoscopica di paralisi della corda vocale sinistra in posizione paramediana durante la respirazione (a) e durante la fonazione (b). Obiettività endoscopica di paralisi ricorrente bilaterale con spazio respiratorio compromesso (c). Rappresentazione schematica di intervento di cordotomia posteriore secondo Kashima (d), controllo endoscopico con ottica 0° al termine della procedura chirurgica di cordotomia posteriore destra in MLSD con laser CO<sub>2</sub> (e) e controllo endoscopico con ottica 0° al termine della procedura chirurgica di cordotomia posteriore bilaterale (f).

## Tracheotomia

La tracheotomia consiste nell'apertura della trachea a livello del collo con esclusione funzionale e anatomica del tratto aereo superiore. Questo consente il passaggio d'aria alla trachea e quindi distalmente ai polmoni quando questo non possa essere assicurato con altre tecniche ventilatorie e/o tramite un'intubazione per via orotracheale.

## Collo

LP. Castelnovo, M.P. Maffioli

Il collo è quella regione anatomica che unisce la testa con il torace, anatomicamente mal delimitabile, ed è sede di organi vitali, come le prime vie aeree-digestive e i grandi vasi cervicali, e di importanti attività fisiologiche legate alla presenza di ghiandole esocrine (ghiandole salivari maggiori) ed endocrine (tiroide, paratiroidi, timo), di neurorecettori muscolari e tendinei, recettori viscerali e chemopressocettori vascolari.

## Anatomia topografica

Il collo in una sezione trasversale si può suddividere in due parti: una posteriore o nucale e una anteriore o cervicale propriamente detta.

La regione posteriore ha una funzione sia statica (tratto cervicale della colonna vertebrale) sia dinamica (muscolatura vertebrale) e permette l'ampia possibilità di movimento della testa.

La regione anteriore, oltre a contenere anch'essa strutture muscolari, è sede di importanti visceri (ghiandole parotidi, sottomandibolari, tiroide) ed è attraversata da importanti vasi venosi, arteriosi e linfatici, nervi e dai canali aereo e digestivo.

Nella delimitazione anatomo-topografica degli organi del collo, un ruolo fondamentale è rappresentato dalle fasce cervicali (aponeurosi perimuscolari) che vengono suddivise in fascia cervicale superficiale,

media e profonda (Fig. 109.25). La prima, tesa tra il bordo anteriore dei muscoli trapezio e splenio, si sdoppia ad avvolgere il muscolo sternocleidomastoideo, le ghiandole parotide e sottomandibolare e sulla linea mediana si fonde con la fascia cervicale media; quest'ultima si sdoppia a contenere i muscoli sottoioidei (sternoioideo, sternotiroideo, tiroioideo e omoioideo). La fascia cervicale profonda ricopre i muscoli prevertebrali e lateralmente si sdoppia a contenere i muscoli scaleni ed elevatore della scapola.

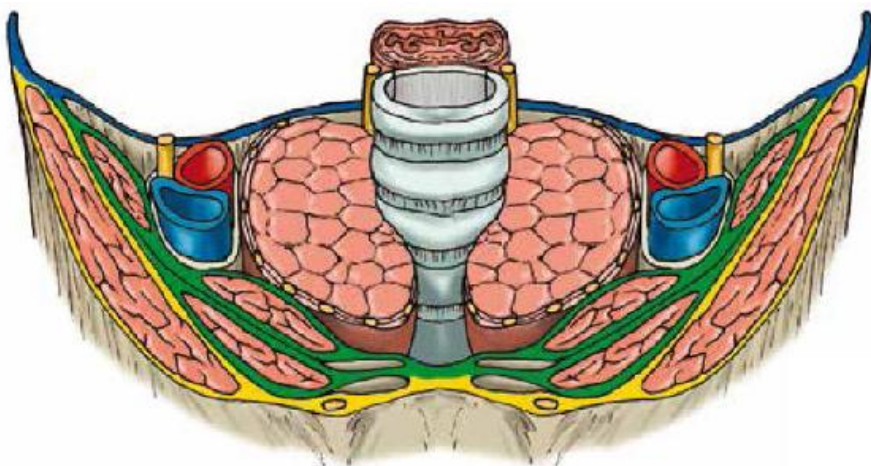


**Fig. 109.25.** Sezione cervicale al terzo inferiore: si evidenziano le fasce cervicale superficiale (gialla), media (verde) e profonda (blu).

La muscolatura, contornata dalle rispettive fasce cervicali, delimita due spazi, uno mediano o viscerale, che contiene l'asse laringo-tracheale, il canale faringo-esofageo, le ghiandole tiroide e paratiroidei, e due spazi laterali contenenti i vasi e i nervi dell'asse vascolonervoso. I linfonodi cervicali sono accolti negli spazi cellulo-adiposi esistenti tra le diverse fasce. Questa particolarità anatomica è alla base dell'intervento di svuotamento delle catene linfonodali del collo, che prevede l'asportazione delle fasce e degli spazi in essi compresi con conservazione delle strutture muscolari, vascolari e nervose.

## Esame fisico

### Ispezione

Visionando esternamente il collo, è possibile evidenziare salienze e depressioni che rappresentano preziosi punti di reperi anatomici per identificare strutture o specifiche aree topografiche. La semplice

ispezione deve quindi poter evidenziare anomalie che dovranno essere poi valutate con la palpazione.

## Palpazione

La palpazione viene eseguita a paziente seduto con il capo leggermente flesso, ponendosi prima di fronte e poi dietro le spalle del paziente stesso.

La palpazione, semplice o bimanuale, permette di riconoscere i principali caratteri delle tumefazioni:

- **dimensioni:** è importante definire con precisione le dimensioni della tumefazione, misurata in centimetri, specialmente per quanto riguarda le adenopatie metastatiche (vedi più avanti la classificazione di N);
- **forma:** è un dato di difficile valutazione anche se a volte la forma ovoidale, rotondeggiante, plurilobata può indirizzare verso differenti ipotesi diagnostiche;
- **dolorabilità:** la palpazione può evocare dolore soprattutto nelle forme flogistiche acute batteriche; le adenopatie metastatiche da carcinoma o linfomatose e quelle tubercolari sono solitamente indolenti;
- **mobilità:** occorre esaminare la mobilità della neoformazione sia rispetto alla cute di rivestimento sia nei confronti dei tessuti limitrofi; la riduzione della mobilità può essere determinata da aderenze cicatriziali postflogistiche o da aderenze neoplastiche quale segno di sconfinamento del processo tumorale oltre la capsula linfonodale. La fissità della neoformazione assume particolare rilevanza perché definisce l'operabilità o meno di un'adenopatia metastatica;
- **consistenza:**
  - *molle:* linfangiomi, adenopatia colliquata, ascesso;
  - *elastica:* adenopatie iperplastiche semplici;
  - *duro-elastica:* linfoma, cisti andate incontro a processi flogistici;
  - *duro-ligneo:* adenopatie metastatiche carcinomatose;
- **cute di rivestimento:**
  - *iperemia:* dovuta a flogosi batterica o infiltrazione neoplastica;
  - *motilità:* l'aderenza della cute alla neoformazione sottostante può essere determinata da infiltrazione neoplastica dell'adenopatia metastatica o da flogosi suppurativa che ha interessato una neoformazione o un linfonodo;
  - *ulcerazione:* l'ulcerazione cutanea secondaria a neoformazione cervicale può essere determinata da patologia neoplastica metastatica o patologia tubercolare.

### Esame radiografico

I progressi della moderna tecnologia hanno relegato la radiografia standard del collo a situazioni del tutto particolari tanto da vederla utilizzata quasi esclusivamente nella ricerca di corpi estranei radiopachi.

### Ultrasonografia

L'ultrasonografia (US) è l'esame di approfondimento a cui si deve far riferimento in prima istanza per il basso costo, la non invasività e l'accuratezza diagnostica.

L'US è in grado di attribuire, in maniera attendibile, la tumefazione clinicamente apprezzabile a una lesione neoformativa benigna, a un'adenopatia reattiva acuta o cronica oppure a un'adenopatia primitiva linfomatosa o secondaria metastatica.

In particolare l'ecografia è l'esame con le migliori sensibilità e specificità nello studio e nell'identificazione di adenopatie metastatiche; i parametri che vengono considerati, oltre al criterio dimensionale, sono dati dall'indice di rotondità basato sul rapporto tra lunghezza e diametro trasverso (indice superiore a 2, linfonodo ovalare, segno di benignità; indice inferiore a 2, linfonodo rotondeggiante, segno di malignità) e dall'identificazione o meno dell'ilo linfonodale (assente in caso di scompaginamento architetturale conseguente all'infiltrazione neoplastica).

La tecnica innocua, indolore e di rapida esecuzione ha l'inconveniente di essere estremamente operatore-dipendente, non permettendo la valutazione dell'esame da parte di altri.

### Agoaspirato

Consiste nella puntura della neoformazione con aspirazione di una piccola quantità di materiale, che verrà esaminato al microscopio. Nel caso di una difficoltosa identificazione palpatoria della neoformazione, l'esame può essere effettuato con guida ecografica per ridurre le percentuali di inadeguatezza del materiale prelevato.

Il paziente viene disteso su un lettino con il collo scoperto e, dopo la disinfezione della cute, con la mano si afferra la neoformazione che verrà punta. Una volta che l'ago risulta posizionato all'interno del nodulo, si pone in aspirazione la siringa eseguendo movimenti di va e vieni allo scopo di ottenere il maggior quantitativo di materiale da esaminare. Ottenuta la quantità di materiale desiderata, si estrae l'ago e si spruzza il contenuto sui vetrini; il materiale viene fissato con apposito fissativo per essere poi colorato con il metodo di May-



Grünwald-Giemsa o con ematossilina-eosina.

## TC

La TC è un esame diagnostico che combina i tradizionali raggi X con la tecnologia computerizzata. Il vantaggio della TC rispetto alla radiografia tradizionale è quello di visualizzare gli organi da esaminare in sezioni sottilissime, evidenziando anche minime differenze di densità tra i vari tessuti permettendo di individuare tutte le strutture corporee. Le apparecchiature più moderne sono di tipo spirale (così denominato perché la fonte dei raggi X, il tubo radiologico, ruota a spirale attorno al paziente) e multistrato (permette l'acquisizione contemporanea di più strati sottilissimi). Il vantaggio di queste due tecniche è quello di ottenere immagini in tempi estremamente rapidi (Fig. 109.26a-b).

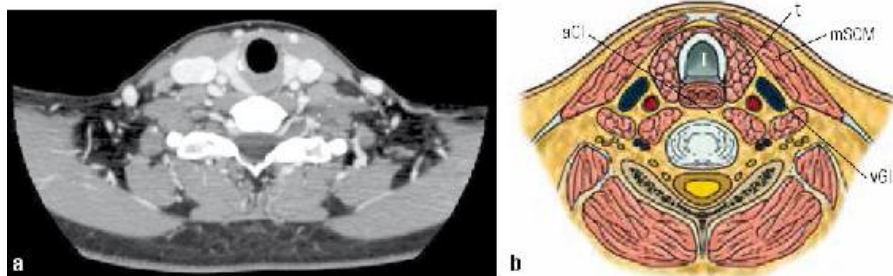


**Fig. 109.26.** Scansione assiale TC (a) e relativo schema didattico delle strutture (b). T: trachea; t: tiroide; mSCM: muscolo sternocleidomastoideo; vGI: vena giugulare interna.

## RM

La risonanza magnetica (RM) si fonda sulle modificazioni indotte dall'applicazione di un campo magnetico di elevata intensità sui nuclei di idrogeno presenti in grande quantità nei tessuti del corpo umano. Queste modificazioni vengono trasformate in segnali radio che un computer raccoglie e trasforma in immagini. Le informazioni fornite dalle immagini di risonanza magnetica sono essenzialmente di natura diversa rispetto a quelle degli altri metodi di imaging. È infatti possibile la discriminazione tra tessuti differenti, non apprezzabile con altre tecniche radiologiche.

## PET

La PET (Positron Emission Tomography) utilizza il FDG (fluoro-2-deossi-D-glucosio), sostanza captata dalle cellule in fase proliferativa. La PET fornisce informazioni di tipo fisiologico, a differenza di TC e RM che invece forniscono informazioni di tipo morfologico del

distretto anatomico esaminato. La più importante area di sfruttamento della PET è l'oncologia, soprattutto per la diagnosi e il monitoraggio delle neoplasie, il controllo della terapia e la valutazione prognostica dei tumori.

Le immagini ottenute con questa tecnica segnalano aree di aumentato metabolismo delle cellule tumorali rispetto a quelle normali, indicando sedi sospette per la localizzazione neoplastica; questo permette di evitare inutili interventi invasivi per l'analisi istologica dei noduli sospetti, con vantaggi evidenti per il paziente.

**Tumefazioni linfonodali**

Il sistema linfatico della testa e del collo rappresenta un apparato anatomicamente complesso nel quale il linfonodo costituisce la struttura più importante. Dei 600-800 linfonodi presenti nel corpo umano, circa 300 sono localizzati a livello cefalico e cervicale.

I linfonodi della testa e del collo sono suddivisibili in gruppi che vengono riassunti nelle [Tabelle 109.3](#) e [109.4](#). I linfonodi della testa sono disposti a cerchio al confine tra il capo e il collo (*anello linfatico pericervicale di Poirier e Cunéo*) e da questo discendono due catene linfonodali che seguono rispettivamente la vena giugulare interna e il nervo accessorio spinale; una terza catena le unisce realizzando una struttura a forma triangolare denominata *triangolo di Rouvière*.

**Tab. 109.3.** Suddivisione dei linfonodi della testa.

|                      |  |
|----------------------|--|
| <b>Occipitali</b>    |  |
| Profondi             |  |
| <b>Astrotorici</b>   |  |
| Profondi             |  |
| Superficiali         |  |
| <b>Parotidici</b>    |  |
| Extraghiandolari     |  |
| Intraghiandolari     |  |
| <b>Retrofaringei</b> |  |
| Retrofaringei        |  |
| <b>Geniofaciali</b>  |  |
| Buccinatori          |  |
| Nasogenieni          |  |
| Zigomatici           |  |
| <b>Mediali</b>       |  |
| Laterali             |  |

**Tab. 109.4.** Suddivisione dei linfonodi del collo.

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Sottomentonieri</b> |  |
| Medi                   |  |



Posteriori

**Sottomandibolari**

Retroghiandolari

Prevascolari

Retrovascolari

Intracapsulari

**Cervicali (livello VI)**

– *Superficiali*

– *Profondi*: infraioidei; prelaringei; pretracheali; paratracheali o ricorrentiali

Laterali (livelli II, III, IV, V)

– *Superficiali*

– *Profondi*: catena della vena giugulare interna, laterali e anteriori, questi ultimi distinti in superiori, medi e inferiori; catena del nervo spinale; catena dell'arteria cervicale trasversa

Linfonodi fusiformi con un diametro sino a 1 cm possono essere comunemente identificati nelle regioni sottomandibolare o giugulare senza peraltro assumere alcun significato patologico. I caratteri differenziali da tenere presente in caso di adenopatia cervicale sono rappresentati dall'età del paziente, dalle dimensioni, dalla forma, dalla consistenza, dalla dolorabilità, dal numero e dalla sede della neoformazione.

## Linfoadeniti

La linfoadenite è un'inflammazione linfonodale che, in base all'andamento evolutivo, viene suddivisa in acuta o cronica. Può essere limitata a un singolo linfonodo, localizzata a un gruppo linfonodale drenante una particolare area anatomica (linfoadenite regionale) o generalizzata, nel corso di un'infezione sistemica.

Si possono distinguere forme non suppurative, suppurative, necrotizzanti o caseose a seconda della natura del microrganismo infettante.

## Linfoadenopatie virali

I linfonodi reattivi sono il risultato di infezioni delle vie aeree superiori, causate da virus come adenovirus, rinovirus, enterovirus (coxsackievirus A e B). L'infezione da Epstein-Barr virus spesso si presenta con linfoadenopatie diffuse associate a ingrossamento di altri tessuti linfoidei (tonsille, milza). All'esame istopatologico si riscontra una proliferazione di cellule normali, con preservazione dell'architettura linfonodale (a differenza delle patologie neoplastiche). Le linfoadenopatie reattive sono più frequentemente bilaterali e accompagnate da sintomi che evidenziano l'infezione

## respiratoria.

Il trattamento prevede l'osservazione e il monitoraggio, sebbene non infrequentemente tali linfonodi siano biopsiati poiché la loro consistenza può mimare un linfoma e la loro regressione volumetrica è spesso lenta.

A differenza della gran parte delle linfadenopatie virali, l'infezione da HIV può risultare in una sindrome da immunodeficienza acquisita in cui, accanto alle linfadenopatie generalizzate, si associano epatosplenomegalia, calo ponderale, febbre e aumentata suscettibilità alle infezioni virali, batteriche e micotiche.

## Linfadenopatie batteriche

---

*Staphylococcus aureus* e streptococchi  $\beta$ -emolitici di gruppo A sono i più comuni agenti eziologici delle infezioni suppurative del collo, sebbene possano essere implicati anche altri batteri, quali le specie *Haemophilus* e *Moraxella*. In letteratura si riporta un'incidenza media del 67% per infezioni latero-cervicali da batteri aerobi e del 19% per le forme da anaerobi. Non si rilevano differenze significative tra i fattori predisponenti, né nel quadro sintomatologico, quale sia l'agente patogeno in causa. Il linfonodo si presenta di dimensioni aumentate, dolente alla palpazione, ricoperto da cute arrossata e calda.

Il trattamento iniziale prevede l'impiego di una terapia antibiotica, somministrata per via orale o endovenosa a seconda della severità della clinica. Se il trattamento risulta efficace, le adenopatie regrediscono rapidamente. L'eventuale insuccesso del trattamento medico porterà a un'evoluzione suppurativa con formazione di raccolte ascessualizzate. La temibile evoluzione verso l'interessamento mediastinico impone l'approccio chirurgico o con la semplice incisione della raccolta suppurativa sino a dover ricorrere a un'ampia cervicotomia per il drenaggio chirurgico.

## Malattia da graffio di gatto

---

La malattia da graffio di gatto è una forma di linfadenite regionale indolente, talvolta cronicizzata, causata da *Bartonella henselae*. Sebbene sia un processo benigno e autolimitantesi, può però essere complicato da encefaliti, epatiti, polmoniti atipiche e trombocitopenia. Colpisce in genere l'età infantile e adolescenziale (meno di 20 anni) con una leggera predominanza nel sesso maschile. Circa il 90% dei pazienti ha una storia positiva per il contatto con felini e per lesioni cutanee da graffio. Una lesione primaria (piccola papula o vescicola simile a un morso d'insetto) insorge nel sito della lesione 7-14 giorni

dopo il contatto con l'animale e tende a permanere per diverse settimane, talora mesi. La linfadenopatia si sviluppa da 1 a 2 settimane dopo la comparsa della lesione cutanea, con tendenza alla suppurazione nel 10-50% dei casi (Fig. 109.27). Nella metà dei casi, la linfadenopatia resta l'esclusiva manifestazione della malattia. Nell'altra, il corredo sintomatologico è rappresentato da febbre (30%), malessere generale con anoressia, calo ponderale, cefalea, splenomegalia (10-15%). Test sierologici per la ricerca del DNA batterico hanno elevate sensibilità e specificità diagnostiche.



**Fig. 109.27.** Cisti mediana del collo fistolizzata alla cute dopo un episodio di suppurazione.

L'antibioticoterapia (macrolidi, aminoglicosidi, fluorochinoloni) è in genere risolutiva. Raramente l'infezione è così severa da richiedere una terapia chirurgica.

## Toxoplasmosi

---

L'infezione da *Toxoplasma gondii* è generalmente contratta attraverso l'assunzione di carni poco cotte o l'ingestione di oocisti escreti nelle feci del gatto. I sintomi includono febbre, malessere generale, faringodinia e mialgie. Linfadeniti cervicali si manifestano in più del 90% dei casi. La diagnosi è confermata da test sierologici.

Il trattamento prevede l'impiego di antibiotici specifici (pirimetamina, sulfonamidi).

Le complicanze sono rappresentate da polmoniti e miocarditi.

## Infezioni da micobatteri

---

La gran parte delle infezioni da micobatteri atipici è causata da una varietà di micobatteri che includono *Mycobacterium avium*-intracellulare, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium fortuitum* e *Mycobacterium haemophilum*. In letteratura è riportata un'incidenza del 59% per micobatteri atipici, rispetto al 29% per *Mycobacterium tuberculosis*, che è riemerso negli ultimi anni come causa di linfadenopatia cervicale associata all'infezione polmonare. Il sito di infezione più comune nel collo è la regione cervicale superiore, seguita dalla posteriore, dalla media, dalla sovraclaveare e dalla sottomentoniera (Fig. 109.28). I micobatteri atipici non infrequentemente sono stati riscontrati nella regione preauricolare. Tali forme sono in genere monolaterali, a differenza delle forme tipiche che sono diffuse e frequentemente bilaterali. La linfadenopatia è in genere fissa e dolente, in incremento volumetrico nonostante la terapia antibiotica empirica. Nei pazienti con infezione tubercolare tipica si manifestano anche febbre, calo ponderale e anoressia.



**Fig. 109.28.** Tumefazione cervicale destra di natura tubercolare.

L'attuale trattamento delle infezioni da *M. tuberculosis* è attuato con chemioterapici specifici (in genere è prevista l'associazione di almeno due antibiotici), mentre le linfadenopatie da micobatteri atipici sono meglio trattate con toilette o escissione chirurgica.

## Infezioni fungine

---

Le infezioni fungine del collo tipicamente si manifestano nel paziente immunocompromesso con associati sintomi e segni di infezione virale o batterica. I patogeni più frequenti sono rappresentati da *Candida*, *Histoplasma* e *Aspergillus*. La diagnosi è ottenuta attraverso la sierologia o la coltura della secrezione fungina.

Il trattamento delle linfadenopatie fungine richiede l'impiego endovenoso di amfotericina B.

## Linfomi maligni

---

Con il termine linfoma maligno si definisce una neoplasia di derivazione linfoide. Se l'interessamento è linfonodale il linfoma viene definito *nodale*, nel caso di coinvolgimento di altri distretti viene definito *extranodale*. Classicamente i linfomi vengono distinti in linfomi di Hodgkin e linfomi non Hodgkin; entrambi si manifestano con la comparsa di un'adenopatia superficiale spesso asintomatica.

### Linfoma non Hodgkin

---

Si manifesta come una massa linfonodale asintomatica a elementi multipli o bilaterali, a rapido accrescimento, che può comparire a qualsiasi età ma soprattutto tra i 50 e i 70 anni. L'interessamento dei linfonodi cervicali nei LNH varia dal 30 al 70% e non presenta una localizzazione preferenziale potendo interessare linfonodi a qualsiasi livello.

Nell'evoluzione tendono rapidamente a confluire in pacchetti adenopatici e a fissarsi alla cute di rivestimento. L'esame citologico su agoaspirato pone solamente il sospetto diagnostico, poiché la metodica non permette di ottenere una quantità di tessuto sufficiente per i differenti studi biologici indispensabili per l'inquadramento diagnostico che deve essere confermato con l'esame istologico sul linfonodo asportato.

La linfadenectomia ha esclusivamente uno scopo diagnostico in quanto il trattamento si avvale della radioterapia e della chemioterapia in base ai differenti protocolli terapeutici.

### Linfoma di Hodgkin

---

Nella maggioranza dei casi l'adenopatia rappresenta il primo segno della malattia. I linfonodi più frequentemente interessati sono quelli medi e bassi della catena giugulare. In circa il 40% dei casi si accompagnano sintomi sistemici caratterizzati da febbre  $> 38^{\circ}\text{C}$ , calo ponderale di oltre il 10%, sudorazione notturna, prurito: queste manifestazioni possono anche precedere l'ingrossamento dei linfonodi e sono più frequentemente un segnale di malattia avanzata.

### Adenopatie metastatiche

---

La metastasi è la colonizzazione da parte delle cellule neoplastiche di

un'area sana dell'organismo.

La metastasi linfonodale si manifesta con la comparsa di una tumefazione asintomatica (non dolente né dolorabile) dura, inizialmente mobile che tende nei periodi successivi ad aderire ai tessuti vicini sino a divenire fissa. La sede della metastasi varia in rapporto alla sede del tumore primitivo seguendo le regole del drenaggio linfatico del territorio di origine.

Il definire l'esatta collocazione topografica di un'adenopatia permette quindi, con buona approssimazione, di presupporre la sede di origine del tumore. Nella [Tabella 109.5](#) sono elencate le varie sedi anatomiche di localizzazione adenopatica e per ognuna di queste le probabili aree di origine del tumore.

**Tab. 109.5.** Aree di drenaggio linfatico dei linfonodi latero-cervicali.

**Infocordiale** corrispondente

**Auricolare** frontale, parietale, padiglione auricolare

**Parotideo** volto, regioni frontale

e temporale, labbro superiore, orecchio esterno, vestibolo nasale

**Sottomentoniero** pavimento orale anteriore, punta della lingua, cute del naso e del mento

**Settimanale** lingua mobile, processo alveolare inferiore, trigono retromolare, labbro superiore, porzione laterale del labbro inferiore, cute del volto

**Terzo superiore** particolare la tonsilla palatina), cavo orale posteriore, base della

**della catena giugulare** faringe, laringe sovraglottica

**Terzo medio** faringe, tiroide

**della catena giugulare**

**Terzo inferiore** cervicale, polmone, mammella, visceri sottodiaframmatici

**della catena giugulare**

Questo parallelismo tra la sede dell'adenopatia e la sede del tumore primitivo è di fondamentale importanza quando l'adenopatia non è solamente il primo, ma anche l'unico segno di un tumore primitivo clinicamente asintomatico. Si parla in questi casi di "metastasi linfonodali da neoplasia a sede primitiva ignota".

La diagnosi di adenopatia metastatica viene posta conseguentemente all'identificazione della sede della primitività e del suo accertamento biotipico. Solamente quando, anche dopo un'attenta e una completa ricerca strumentale, la sede di origine rimanga sconosciuta, si deve ricorrere a una diagnosi diretta sul linfonodo. L'esame citologico su agoaspirato rappresenta la prima indagine a cui ci si deve affidare. È assolutamente da evitare la biopsia linfonodale, cioè l'asportazione di parte del linfonodo, poiché ciò comporta l'inseminamento e la diffusione neoplastica nei tessuti vicini. La linfadenectomia, cioè l'asportazione del linfonodo intero, deve prevedere l'esame estemporaneo intraoperatorio al congelatore, in modo da poter

trasformare, in caso di positività, l'intervento diagnostico di asportazione linfonodale in intervento curativo di svuotamento linfonodale latero-cervicale.

In base alle caratteristiche cliniche, le metastasi adenopatiche vengono suddivise dal sistema classificativo TNM dell'UICC in quattro gruppi:

- N0: assenza di adenopatie patologiche;
- N1: presenza di un singolo linfonodo omolaterale alla lesione primitiva, delle dimensioni massime inferiori o uguali a 3 cm;
- N2a: singolo linfonodo omolaterale alla lesione primitiva con dimensione da 3 a 6 cm;
- N2b: più linfonodi omolaterali alla lesione primitiva con dimensione massima non superiore a 6 cm;
- N2c: linfonodi bilaterali o controlaterali alla lesione primitiva con dimensione massima non superiore a 6 cm;
- N3: linfonodi di cui almeno uno con dimensione massima superiore a 6 cm.

La suddivisione dei linfonodi cervicali in raggruppamenti ha permesso di stilare una classificazione per livelli utile in termini di inquadramento diagnostico, programmazione terapeutica e atteggiamento chirurgico. La [Tabella 109.6](#) e la [Figura 109.29](#) descrivono e rappresentano la classificazione di Robbins per livelli, attualmente utilizzata per i linfonodi cervicali.

**Tab. 109.6.** Classificazione di Robbins dei linfonodi cervicali.

**Gruppo I sottomentoniero:** comprende i linfonodi all'interno del triangolo definito dai ventri anteriori dei muscoli digastrici e l'osso ioide.

**Gruppo II sottomandibolare:** comprende i linfonodi contenuti tra i ventri anteriore e posteriore dei muscoli digastrici e il bordo della mandibola, oltre alla ghiandola sottomandibolare.

**Gruppo III giugulare superiore:** comprende i linfonodi localizzati attorno al terzo superiore della vena giugulare interna e all'adiacente nervo spinale e contenuti tra la base cranica e il livello della biforcazione carotidea (reper chirurgico) e dell'osso ioide (reper clinico). Il limite posteriore è il bordo posteriore del m. sternocleidomastoideo e il limite anteriore è il bordo posteriore del m. sternoioideo.

**Gruppo IV giugulare medio:** comprende i linfonodi localizzati attorno al terzo medio della vena giugulare interna e contenuti tra il livello della biforcazione carotidea e il m. omoioideo (reper chirurgico) e l'incisura cricotiroidica (reper clinico). Il limite posteriore è il bordo posteriore del m. sternocleidomastoideo e il limite anteriore è il bordo posteriore del m. sternoioideo.

**Gruppo V giugulare inferiore:** comprende i linfonodi localizzati attorno al terzo inferiore della vena giugulare interna e contenuti tra il m. omoioideo e la clavicola. Il limite posteriore è il bordo posteriore del m. sternocleidomastoideo e il limite anteriore è il bordo posteriore del m. stenoioideo.

**Gruppo VI del triangolo posteriore:** comprende i linfonodi localizzati alla metà inferiore del nervo spinale accessorio e l'arteria cervicale trasversa. I linfonodi sovraclaveari



sono compresi in questo gruppo. Il limite posteriore è il bordo anteriore del m. trapezio, il limite anteriore è il bordo posteriore del m. sternocleidomastoideo e il limite inferiore è la clavicola.

**Gruppo VI** *del compartimento anteriore*: comprende i linfonodi localizzati attorno alle strutture viscerali mediane del collo dal livello dell'osso ioide superiormente al giugulo inferiormente. In entrambi i lati il limite laterale è il bordo mediale del fascio vascolonervoso. I linfonodi peritiroidei, paratracheali, ricorrentiali e precricoidi sono compresi in questo gruppo.

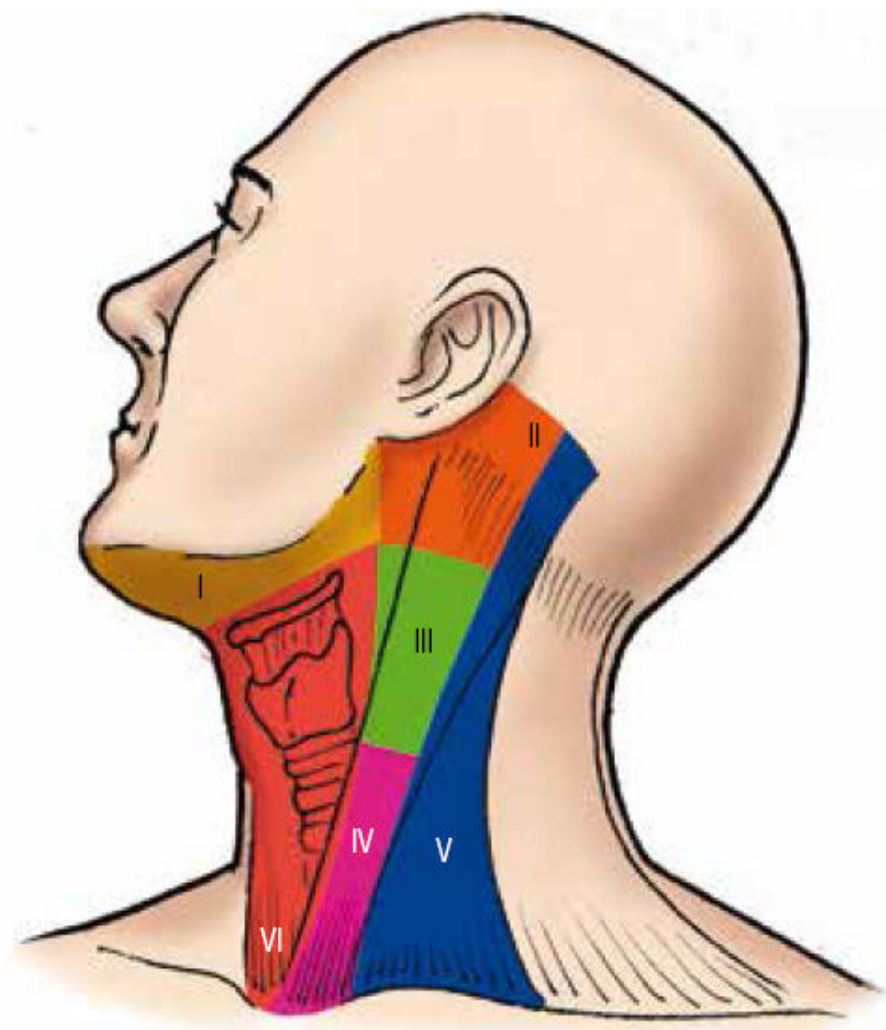


**Fig. 109.29.** Rappresentazione schematica della suddivisione dei livelli di Robbins.

Il trattamento delle adenopatie metastatiche rappresenta un tempo fondamentale nella terapia oncologica essendo il controllo delle metastasi uno dei fattori prognostici più importanti. Poiché le metastasi linfonodali sono scarsamente sensibili al trattamento radioterapico, la chirurgia rappresenta l'approccio terapeutico privilegiato.

L'asportazione dei linfonodi del collo (svuotamento linfonodale latero-cervicale) può essere variamente modulata andando dalla semplice asportazione di un gruppo linfonodale sino a interessare tutti i livelli (I-II-III-IV-V-VI).

Dalla considerazione di ordine anatomico secondo la quale le vie del drenaggio linfatico sono contenute da un sistema di fasce e nessuna struttura linfatica è presente al di fuori di queste, nacque negli anni Sessanta un approccio chirurgico rivoluzionario denominato "svuotamento linfonodale latero-cervicale funzionale" che si prefiggeva di asportare tutto il contenuto cellulo-adiposo del collo rispettando alcune strutture nobili (nervo spinale, vena giugulare interna e muscolo sternocleidomastoideo) sino ad allora sacrificate. A questo si contrapponeva lo "svuotamento linfonodale latero-cervicale demolitivo" nel quale venivano sacrificate le dette strutture.

Da questi interventi basati su presupposti di ordine anatomico, sono stati proposti altri tipi di intervento basati su presupposti di ordine statistico, dove si considera la probabilità della localizzazione metastatica in alcuni gruppi linfonodali rispetto ad altri in funzione delle differenti sedi di origine del tumore primitivo (svuotamenti selettivi) ([Tab. 109.7](#)).

**Tab. 109.7.** Classificazione degli svuotamenti e relative strutture asportate.

#### **Svuotamenti asportate**

|                                        |                                        |
|----------------------------------------|----------------------------------------|
| Svuotamento radicale                   | Svuotamento radicalmente modificato    |
| Svuotamento radicale modificato        | Svuotamento selettivo sopraomioideo    |
| Svuotamento selettivo sopraomioideo    | Svuotamento selettivo laterale         |
| Svuotamento selettivo laterale         | Svuotamento selettivo postero-laterale |
| Svuotamento selettivo postero-laterale | Svuotamento selettivo anteriore        |

In generale lo svuotamento radicale è indicato nei colli N1-N2 e taluni N3, quello radicale modificato nei colli N1 e taluni N2 e quello selettivo nei colli N0.

L'operabilità di un'adenopatia è condizionata dalla sua mobilità rispetto ai piani profondi in quanto la fissità nei confronti dei tessuti limitrofi è solitamente indice di un coinvolgimento dell'asse vascolonervoso.

In caso di adenopatie metastatiche voluminose o tendenzialmente fisse, trova indicazione un trattamento radioterapico o radio-chemioterapico propedeutico a un eventuale successivo trattamento chirurgico sulla persistenza o sui residui della malattia.

La progressione neoplastica delle adenopatie metastatiche determina l'infiltrazione e l'ulcerazione della cute con episodi di emorragia locale e sovrainfezione batterica ([Fig. 109.30](#)).



**Fig. 109.30.** Infiltrazione e ulcerazione metastatica della cute della regione cervico-facciale destra.

### **Lecture suggerite**

- Flint PW, Haughey BH, Lund VJ et al. Cummings Otolaryngology – Head and neck surgery. 5<sup>th</sup> ed. New York: Mosby Elsevier; 2010.
- Peretti G, Piazza C, Ansarin M et al. Transoral CO<sub>2</sub> laser microsurgery for Tis-T3 supraglottic squamous cell carcinomas. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010;267(11):1735-42.
- Remacle M, Van Haverbeke C, Eckel H et al. Proposal for revision of the European Laryngological Society classification of endoscopic cordectomies. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007;264:499-504.
- Shah J. Head and neck surgery and oncology. 3<sup>rd</sup> ed. St. Louis: Mosby; 2003.

# Faringe\*

P. Castelnuevo, P. Latorre, I. Dallan

La faringe è un organo a forma di tronco di cono, della lunghezza di 12-13 cm nell'adulto, a base superiore, corrispondente alla base del cranio, e ad apice inferiore, corrispondente alla VI vertebra cervicale, in continuazione con l'esofago cervicale. Costituisce il primo tratto comune delle vie aeree e delle vie digestive.

Procedendo dall'alto verso il basso la faringe viene distinta in tre parti, sulla base dei rapporti che contrae anteriormente: rinofaringe o nasofaringe o epifaringe, l'orofaringe o mesofaringe e la faringolaringe o ipofaringe.

La mucosa della faringe è data da un epitelio pavimentoso stratificato non cheratinizzato, spesso soprastante aggregati linfatici. La parete muscolare della faringe è costituita dai muscoli costrittori della faringe, che sono parzialmente sovrapposti e si inseriscono posteriormente su un rafe mediano. Il **muscolo costrittore inferiore** è il più esteso dei costrittori e nell'insieme assume la forma di una lamina trapezoidale. I suoi fasci originano dalla cartilagine tiroide e cricoide della laringe e si portano verso la parete posteriore dell'ipofaringe, andando a fissarsi sul rafe mediano. Tale muscolo è costituito da una porzione superiore, tirofaringea, con fibre oblique, e una porzione inferiore, cricofaringea, a fibre orizzontali; tra le due esiste uno spazio triangolare posteriore (triangolo di Killian) che costituisce un punto debole della parete dell'ipofaringe, attraverso il quale può farsi strada un'estroflessione della parete faringea (diverticolo faringoesofageo o diverticolo di Zenker).

La vascolarizzazione della faringe è, sul versante arterioso, coperta dall'arteria carotide esterna attraverso l'arteria faringea ascendente, le arterie palatine ascendente e discendente e l'arteria facciale. Il drenaggio venoso è indirizzato verso la giugulare interna attraverso il

plesso faringeo, le vene faringee e la vena facciale. L'innervazione della faringe è data dal nervo vago per la componente motoria, e dai nervi vago, glossofaringeo e trigemino per la componente sensitiva. In alcune zone la quantità di tessuto linfatico è così abbondante da permettere la formazione di veri e propri organi linfoepiteliali.

## Rinofaringe

### Anatomia e fisiologia

Dal punto di vista sia anatomico sia funzionale il rinofaringe appartiene all'apparato respiratorio e si estende dalla base del cranio fino a un piano immaginario passante per il palato molle, il quale, quando si solleva, lo separa dall'orofaringe. Ha un diametro verticale di circa 4 cm e uno sagittale di 2 cm. La forma è pressoché cubica. Sinteticamente la parete anteriore è costituita dalle coane, che corrispondono all'area di passaggio tra le fosse nasali e il rinofaringe. La parete superiore, o volta, contrae rapporti con il pavimento del seno sfenoidale e la fossa cranica media. Lateralmente viene delimitata dagli spazi parafaringei o laterofaringei del collo (in cui è contenuto il fascio vascolonervoso del collo) ed è caratterizzato dalla presenza dell'ostio faringeo della tuba di Eustachio; quest'ultimo viene limitato da un labbro anteriore, che si prolunga nella piega salpingopalatina, e da un labbro posteriore, il *torus tubarius*, mentre supero-posteriormente si trova il recesso faringeo di Rosenmüller. Posteriormente il rinofaringe contrae rapporti con la fascia prevertebrale, i muscoli prevertebrali e l'arco delle prime vertebre cervicali. A livello della parete superiore della rinofaringe è spesso osservabile un accumulo di tessuto linfatico che costituisce la tonsilla faringea. Tale struttura appartiene al cosiddetto anello di Waldeyer ed è tipicamente ipertrofica nell'età infantile, iniziando generalmente ad atrofizzarsi con la crescita.

### Semeiotica

Per la sua posizione anatomica, tale distretto non è valutabile direttamente con la tradizionale semeiotica ORL, ma si avvale grandemente delle metodiche endoscopiche e di *imaging*. Il sintomo più comune è rappresentato dall'ostruzione respiratoria nasale, seguita da rinorrea, sensazione di ripienezza (*fullness*) auricolare, otodinia e rinolalia. La presenza di epistassi ripetute deve sicuramente far pensare a una formazione neoproliferativa. Dal punto di vista diagnostico, la rinoscopia posteriore eseguita mediante l'uso di specchietti dedicati è stata attualmente sostituita dall'utilizzo di endoscopi rigidi e flessibili (cfr. [Cap. 106](#)). L'indagine endoscopica

consente infatti di apprezzare direttamente questo distretto anatomico e di valutare pertanto la necessità di eventuali approfondimenti diagnostici attraverso tecniche radiologiche quali la TC, la RM e l'angio-RM. La TC del massiccio facciale e dell'encefalo senza mezzo di contrasto evidenzia l'eventuale presenza di lesioni occupanti lo spazio rinofaringeo, identificando i rapporti che quest'ultimo contrae con le strutture ossee. La RM è più precisa nel fornire informazioni sulle caratteristiche morfologiche della lesione e indirizzare l'ipotesi diagnostica verso una patologia infiammatoria o neoplastica, mentre l'angio-RM permette di studiare il decorso dei vasi (carotide interna nel suo tratto parafaringeo e basilare) e le possibili varianti del loro decorso.

## Tumori maligni

---

I tumori maligni del rinofaringe sono rappresentati per il 71% da carcinomi, per il 18% da linfomi e per l'11% da tumori di varia origine quali cilindromi e fibrosarcomi. I carcinomi sono per il 25% carcinomi a cellule squamose cheratinizzati, per il 15% carcinomi a cellule squamose non cheratinizzati e per il 60% carcinomi indifferenziati.

Epidemiologicamente il carcinoma nasofaringeo è una malattia piuttosto rara in Europa, mentre si dimostra decisamente più frequente nelle popolazioni del Sud della Cina, di Hong Kong e del Sudest Asiatico. È un tumore che si presenta più frequentemente negli uomini rispetto alle donne. Altri fattori di rischio sono il tabagismo, l'esposizione ad alcuni virus (virus di Epstein-Barr) e la predisposizione genetica.

I più comuni sintomi sono rappresentati dall'ostruzione respiratoria nasale e dal sanguinamento, che si manifesta nella maggior parte dei casi come sangue nella saliva o come epistassi franca. Inoltre, il paziente può lamentare perdita dell'udito o talora senso di ripienezza auricolare. La presenza di cefalea persistente, invece, la si riscontra in pazienti con estensione intracranica del tumore o erosione del *clivus*. In circa il 10% dei casi, i sintomi possono essere associati al coinvolgimento di alcuni nervi cranici (in ordine decrescente, VI, V, XII e il IX/X).

La valutazione endoscopica del rinofaringe con ottiche rigide o con endoscopi flessibili consente di visualizzare una massa esofitica ulcerata, che spesso è facilmente sanguinante (Fig. 110.1). Nel 10% dei casi la lesione risulta essere sottomucosa. Per avere la conferma istologica è necessario eseguire una biopsia, generalmente sotto anestesia locale e sempre con l'utilizzo di endoscopi rigidi. Una volta

posta la diagnosi, risulta fondamentale la stadiazione del tumore (TNM) attraverso l'utilizzo di indagini radiologiche. La TC del massiccio facciale e dell'encefalo consente di individuare una massa nella rinofaringe e di valutare i rapporti con le strutture ossee circostanti, senza fornire informazioni aggiuntive riguardo al tipo di patologia, se infiammatoria o tumorale. La RM del massiccio e dell'encefalo con mezzo di contrasto ha una definizione superiore rispetto alla TC nell'evidenziare il coinvolgimento dei tessuti molli e l'eventuale estensione intracranica. La stadiazione clinica, inoltre, deve indagare la presenza di eventuali metastasi a distanza. Pertanto, è necessario sottoporre il paziente a TC del torace, dell'addome e del mediastino con mezzo di contrasto, a ecografia del collo e a scintigrafia ossea *total body*.



**Fig. 110.1.** Valutazione endoscopica della rinofaringe con ottiche rigide. Si osserva una massa esofitica ulcerata, facilmente sanguinante.

Il trattamento del carcinoma indifferenziato rinofaringeo è essenzialmente radioterapico. In generale i pazienti con malattia iniziale sono sottoposti solamente a radioterapia, mentre gli stadi avanzati vengono trattati con radioterapia e chemioterapia concomitanti. La terapia chirurgica, invece, viene utilizzata in casi selezionati di recidive locali o regionali o in caso di tumori che rispondono scarsamente al trattamento chemio-radiante (istotipi epiteliali salivari). Recentemente la tecnica endoscopica in questo campo si è dimostrata una valida alternativa agli usuali approcci esterni (*midfacial degloving*, transmascellare, transpalatale), permettendo un'adeguata gestione delle lesioni con bassa morbidità.



### Anatomia e fisiologia

L'orofaringe è situato posteriormente al cavo orale e si compone schematicamente di quattro sottosedì: base della lingua, palato molle, parete laterale (comprendente la tonsilla, i pilastri palatini e il solco amigdaloglosso) e parete faringea posteriore. Cranio-caudalmente l'orofaringe si estende dalla regione del palato molle fino a un piano passante per l'osso ioide. Comunica superiormente, attraverso l'istmo velopalatino, con il rinofaringe, anterosuperiormente, attraverso l'arco palatoglosso, con la cavità orale, e inferiormente continua con l'ipofaringe. Posteriormente è in rapporto con la muscolatura prevertebrale. Questi tre passaggi funzionali si caratterizzano per un'azione sfinterica, che in condizioni normali è coordinata e sincronizzata in maniera da permettere un'adeguata integrazione tra respirazione e deglutizione.

### Semeiotica

Sotto il profilo sintomatologico la patologia orofaringea si caratterizza principalmente per la presenza di disfagia. In caso di interessamento della base linguale, la voce può assumere connotati caratteristici e il sintomo prende il nome di stomatolalia. In questi pazienti può essere presente anche un dolore simil-nevralgico, mediato dal glossofaringeo, durante la fonazione e la deglutizione. Il sanguinamento dal cavo orale e anche il dolore auricolare, in assenza di patologia dell'orecchio medio-esterno, devono sempre far pensare a una patologia del distretto orofaringeo. Obiettivamente l'orofaringe è ben valutabile con la semplice osservazione diretta, eccezion fatta per la porzione basilinguale e per il versante nasale del palato molle. Ogni eventuale asimmetria e irregolarità devono essere valutate ed eventualmente sottoposte a biopsia qualora persistano per più di 15-20 giorni. La presenza di ulcerazioni è sempre da ritenere altamente sospetta. La palpazione rappresenta un elemento diagnostico fondamentale per valutare la consistenza dei distretti oggetto di studio. In tal senso, eventuali zone di alterata densità devono sicuramente destare l'attenzione del clinico. Endoscopicamente devono essere verificati il versante nasale del palato molle e la base della lingua. Recentemente, metodiche endoscopiche sono state integrate con sistemi dedicati (NBI, Narrow Band Imaging) in grado di evidenziare la vascolarizzazione dei tessuti e quindi di identificare meglio eventuali aree sospette. Tipicamente, infatti, il tessuto neoformato presenta alterazioni del pattern vascolare che spesso non sono decifrabili a occhio nudo. Fondamentale è la palpazione del collo, che permette di



valutare le sedi linfonodali più frequentemente interessate dalle patologie di tale distretto. La palpazione deve successivamente essere integrata da uno studio radiologico *ad hoc* in grado di definire il grado di interessamento cervicale e le condizioni del distretto faringeo. In presenza di una massa laterocervicale, anche in assenza di una lesione primitiva, è comunque sempre consigliabile eseguire inizialmente una valutazione citologica che indirizzerà le successive indagini diagnostiche. Metodiche più recenti, come la PET-TC, rappresentano oggi uno strumento di grande ausilio che deve però essere utilizzato in casi selezionati.

## **Tessuto linfoide associato alle mucose**

---

Le cellule linfatiche di tipo T e B completano il loro processo maturativo rispettivamente nel timo e nel midollo osseo, per poi migrare negli organi linfoidi secondari quali la milza, i linfonodi e il tessuto linfoide associato alle mucose (MALT, Mucosa-Associated Lymphoid Tissue).

Il MALT è una raccolta di tessuto linfatico organizzato in piccoli aggregati di linfociti T e B accolti nel tessuto sottomucoso del tratto gastrointestinale (GALT) come placche del Peyer, del tratto bronchiale (BALT), del naso (NALT) e della faringe (FALT), sia come tessuto linforeticolare diffuso sia come anello di Waldeyer, e lo si ritrova anche nell'utero e nelle ghiandole mammaria, salivare e lacrimale.

L'**anello di Waldeyer** (Fig. 110.2) è costituito dalle tonsille linguali, palatine, faringee e tubariche. Le tonsille linguali si trovano oltre il V della base linguale, le palatine sono accolte nelle logge tonsillari, le faringee nel rinofaringe e le tubariche sul contorno dell'ostio tubarico. La tonsilla faringea poggia sulla parete posteriore dell'epifaringe. Le tonsille palatine sono accolte in logge proprie delimitate dai pilastri anteriore, o arco glossopalatino, e posteriore o faringopalatino. Sono dotate di una capsula propria e di un ilo vascolare. Le tonsille linguali poggiano sulla base della lingua.

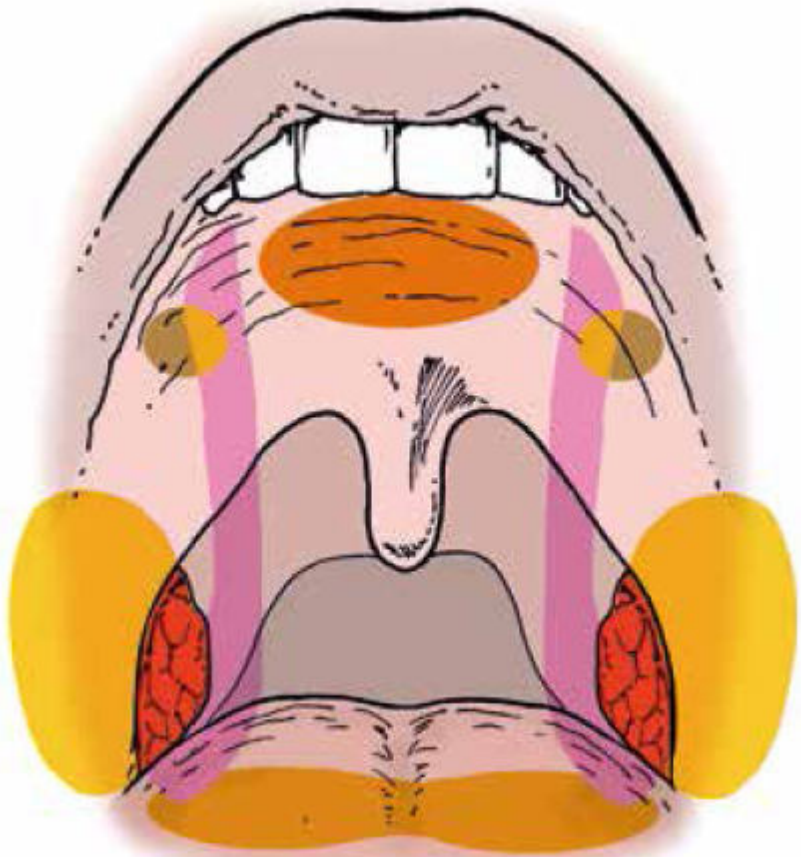


**Fig. 110.2.** Rappresentazione dell'anello di Waldeyer.

La tonsilla faringea è rivestita da epitelio cilindrico, le tonsille palatine e linguale da epitelio pavimentoso stratificato. L'epitelio pavimentoso stratificato delle tonsille palatine si approfonda a rivestire delle insenature, le cripte, fin quasi alla capsula, andando ad aumentare la superficie di contatto con l'ambiente esterno. L'epitelio criptico e il tessuto linforeticolare sottostante rappresentano un'unità anatomico-funzionale chiamata cripto-linfone.

La funzione primaria del tessuto linfoide associato alle mucose è la protezione dalle infezioni grazie alla captazione ed elaborazione degli antigeni, a cui segue la risposta difensiva sia umorale (linfociti B) sia cellulare (linfociti T). Nella fase primaria l'antigene processato dai macrofagi è presentato al linfocita T, che va incontro a blastizzazione. In seguito a questo fenomeno si producono T helper in grado di indurre i linfociti B alla produzione di plasmacellule Ig-secernenti e di stimolare i linfociti T alla produzione di linfocine e a svolgere attività

citotossica. Nella tonsilla palatina si assiste alla prima esposizione degli antigeni ai linfociti T e B con secondaria produzione di IgM nella prima infanzia. Nella seconda infanzia, al compimento della maturità immunologica caratterizzato dal completamento delle IgA, le tonsille vanno incontro a una progressiva involuzione. Le IgA sono il principale meccanismo di difesa delle superfici mucose e sono in grado sia di neutralizzare i virus sia di svolgere attività antibatterica. In seguito al contatto con l'antigene, a carico dell'anello di Waldeyer si osservano i segni dell'attività umorale e cellulare, rappresentati da un aumento volumetrico del tessuto linfoide e dalla presenza dei segni infiammatori. Da ciò derivano le principali manifestazioni della patologia: sindrome meccanica ostruttiva e sindrome infiammatoria o infettiva.

## **Sindrome infettiva**

La manifestazione locale della sindrome infettiva è la tonsillite. La classificazione temporale le distingue in acute, acute ricorrenti e croniche: la forma acuta si risolve in 7-10 giorni, l'acuta ricorrente è caratterizzata da 4 episodi acuti all'anno o da 6 episodi acuti in 2 anni, mentre nella forma cronica il processo infiammatorio ha una durata superiore ai 3 mesi.

### ***Tonsilliti acute***

Le tonsilliti (o angine tonsillari) acute sono processi infiammatori che interessano non solo la tonsilla palatina, ma anche la tonsilla linguale e faringea. La classificazione delle tonsilliti è anatomo-patologica: tonsillite eritematosa, eritemato-pultacea, pseudomembranosa, ulcero-necrotica e vescicolare.

La **tonsillite eritematosa** è la forma più frequente. Di natura prevalentemente virale (adenovirus, virus para-influenzali e influenzali) è sintomatica di malattie sistemiche quali la scarlattina o il morbillo. L'eziologia batterica è streptococcica. All'obiettività clinica nelle forme batteriche le tonsille appaiono intensamente iperemiche e ipertrofiche; il paziente ha febbre elevata, manifestazioni gastrointestinali, disfagia intensa e reazione linfonodale sottomandibolare. Nella forma virale il quadro appare più sfumato e associato a manifestazioni rinitiche, congiuntivali e gastrointestinali.

La **tonsillite eritemato-pultacea** riconosce una genesi batterica da streptococco  $\beta$ -emolitico di gruppo A, meno frequente da *Klebsiella pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*. Alla valutazione obiettiva le tonsille sono intensamente iperemiche e presentano, in corrispondenza degli sbocchi delle cripte, un essudato puntiforme, a strisce o chiazze per confluenza. Patognomonica per le infezioni streptococciche è la presenza di piccole lesioni petecchiali sul palato. Completano il

quadro clinico l'odinofagia, l'otalgia riflessa e il risentimento linfonodale.

La **tonsillite pseudomembranosa** può rappresentare l'evoluzione della forma eritemato-pulpacea. Alla valutazione obiettiva si rileva un essudato sotto forma di una pseudomembrana biancastra che ricopre la tonsilla senza invadere i pilastri, a differenza della forma difterica (oggi del tutto eccezionale) che si estende invece oltre i pilastri.

La **tonsillite ulcero-necrotica o angina di Plaut-Vincent** è causata dal bacillo fusiforme di Plaut-Vincent, un batterio anaerobio presente come saprofita nel cavo orale e reso virulento da una condizione di cattiva igiene orale. All'obiettività clinica si presenta con un interessamento monolaterale della tonsilla, caratterizzato da una lesione di aspetto pseudomembranoso che evolve verso la formazione di un'ulcera ricoperta da un induito biancastro. La tonsillite ulcero-necrotica ha un'evoluzione spontanea in 10 giorni. Pone un importante problema di diagnosi differenziale con la leucemia linfatica e mieloide acuta e l'agranulocitosi. Sono entrambe espressione di un deficit delle risposte immunitarie che si manifesta con lesioni tonsillari bilaterali facilmente sanguinanti e grave compromissione dello stato generale.

La **tonsillite vescicolare** è sostenuta dal virus herpes simplex di tipo 1 e obiettivamente è caratterizzata dalla presenza di vescicole intraepiteliali che, aprendosi, possono determinare la formazione di erosioni tra loro confluenti. Clinicamente l'esordio è brusco, con febbre, cefalea e disfagia.

Le **tonsilliti sintomatiche di malattie sistemiche** sono rappresentate dalla tonsillite scarlattinosa e monocitica. La prima compare dopo l'esantema tipico ed è associata ad alterazioni linguali come la lingua patinosa, con successiva disepitelizzazione a determinare l'aspetto di "lingua a lampone". La tonsillite monocitica rappresenta l'esordio della mononucleosi infettiva causata dal virus di Epstein-Barr (EBV). Clinicamente esordisce in modo brusco con iperpiressia (39-40 °C) e obiettivamente è caratterizzata da tonsillite eritematosa, linfadenopatia laterocervicale e, nel 50% dei casi, epato-splenomegalia. La risoluzione è spontanea, in 10 giorni per la tonsillite e in 3 settimane per le linfadenopatie. La diagnosi è sierologica e si basa sulla ricerca degli anticorpi specifici anti-EBV, quali anti-VCA (Viral Capsid Antigen), IgG e IgM, anti-EBNA (Epstein Barr Nuclear Antigen) e anti-EA (Early Antigen).

Le **tonsilliti acute ricorrenti** sono dovute all'incapacità del tessuto linforeticolare di elaborare e neutralizzare l'antigene. Nel bambino sono causate da fenomeni infettivi frequenti e importanti in presenza di ritardo di acquisizione dell'immunità. Nell'adulto possono manifestarsi *ab initio* per scarsa capacità reattiva e bassa virulenza,

oppure presentarsi come esiti di processi acuti non adeguatamente trattati.

Una manifestazione particolare è la **PFAPA** (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis). È una sindrome diagnosticabile in bambini di età inferiore ai 5 anni, caratterizzata da episodi periodici di febbre elevata, superiore ai 39 °C, della durata di 3-6 giorni e ricorrente ogni 3-8 settimane, accompagnata da uno dei seguenti sintomi: stomatite aftosa, faringite o adenite cervicale.

Nelle tonsilliti acute la terapia è medica, sia eziologica sia sintomatica per il controllo delle manifestazioni sistemiche.

### **Tonsilliti croniche**

La tonsillite (o angina tonsillare) cronica è la manifestazione dell'incapacità del tessuto linforeticolare tonsillare di elaborare e neutralizzare l'antigene. L'antigene presenterà un minore potere patogeno o un'incompleta neutralizzazione. L'ipertrofia tonsillare rappresenta il tentativo di ricostruire un equilibrio compromesso. Nel bambino si ha invece un'iperplasia tonsillare che esprime il fisiologico aumento di attività della tonsilla a svolgere la sua capacità difensiva. In questa fase la tonsilla presenta un aumento del volume in assenza di dilatazioni criptiche o di secrezioni caseose.

Gli **agenti eziologici** più frequenti sono lo streptococco  $\beta$ -emolitico di gruppo A (**SBEGA**), *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Come **causa di cronicizzazione** si riconoscono diversi eventi: la presenza di un "biofilm" batterico costituito da colonie batteriche adese alla mucosa, capaci di sopravvivere alle difese immunitarie e resistenti ai comuni antibiotici; l'"internalizzazione" dello SBEGA con capacità di penetrare all'interno della tonsilla e aumento della resistenza agli antibiotici  $\beta$ -lattamici; l'attività di patogeni atipici (*Chlamydia*, *Mycoplasma*) e virus, con interazione tra virus e batteri e secondaria riattivazione di virus dormienti (adenovirus ed EBV) e depressione della risposta immune. Le tonsilliti croniche possono essere distinte in tonsilliti croniche del bambino e dell'adulto.

Le tonsilliti croniche del bambino sono l'ipertrofia molle e la tonsillite criptico-caseosa, caratterizzata dalla presenza di materiale caseoso che fuoriesce dalle cripte. Le tonsilliti croniche dell'adulto sono l'ipertrofica semplice, la sclero-atrofica, caratterizzata da fenomeni cicatriziali, e la criptico-caseotonsillite. Clinicamente si manifestano con uno stato subfebbrile continuo o saltuario associato ad adenopatia sottomandibolare, malessere generale e alito fetido. La valutazione obiettiva evidenzia un'iperemia del pilastro tonsillare con fuoriuscita di materiale caseoso alla pressione delle tonsille. Nella tonsillite

cronica la diagnosi si basa sulla raccolta anamnestica, sulla valutazione obiettiva, sugli indici bioumoralì, su test immunosierologici e sullo studio microbiologico. Gli **indici bioumoralì** sono la VES, la PCR, le mucoproteine, l'emocromo e il dosaggio delle immunoglobuline. I **test immunosierologici**, rappresentati essenzialmente dal titolo anti-streptolisinico o TAS, evidenziano un movimento anticorpale nei confronti degli antigeni dello streptococco in due terzi dei pazienti. Ciò indica soltanto che il soggetto è venuto a contatto con uno streptococco produttore di streptolisina di tipo O, prodotta solo dall'80% degli streptococchi di tipo A. Il titolo si innalza a una settimana dall'episodio acuto, raggiunge i livelli più elevati dopo 3-5 settimane e decresce gradualmente in 6-12 mesi. È un indice indiretto di malattia. Il suo rialzo assume valore in presenza di un tampone faringeo positivo o della positività degli indici bioumoralì, oppure in presenza di malattia focale. Un rialzo isolato dell'indice TAS non giustifica pertanto cure antibiotiche prolungate o l'intervento chirurgico.

Lo **studio microbiologico** è basato sulla ricerca dello streptococco  $\beta$ -emolitico nell'esame culturale da tampone faringeo. La procedura più corretta prevede il contatto con la parte più profonda delle cripte tonsillari e della parete posteriore faringea. Necessita di 24-48 ore di incubazione e mostra una sensibilità pari al 95% e una specificità del 100%. Esiste la possibilità di falsi negativi (in corso di terapia antibiotica). La negatività culturale non esclude la presenza del batterio nel parenchima tonsillare. Completa l'esame lo studio della composizione delle urine per la ricerca di proteine.

La terapia è chirurgica mediante tonsillectomia.

### **Complicanze delle tonsilliti**

L'evoluzione della sindrome infettiva è la risultante di due fattori: l'invasione del germe e la risposta dell'organismo. A seconda del prevalere dell'uno o dell'altro dei due fattori, la risposta locale può evolvere verso la risoluzione, la diffusione per continuità con formazione di un flemmone, la suppurazione circoscritta con la formazione di un ascesso caldo, la diffusione per via linfatica con una linfadenite o per via ematica con conseguente setticemia post-anginosa.

Nella **guarigione spontanea** l'evoluzione dei processi infiammatori è verso la *restitutio ad integrum*, fenomeni regressivi e fenomeni proliferativi. I fenomeni regressivi caratterizzano l'evoluzione verso la cronicizzazione con atrofia del tessuto, mentre nei fenomeni proliferativi si assiste alla formazione di tessuto cicatriziale per impossibilità di ricostituire il tessuto.

Le **complicanze locali** sono il flemmone e l'ascesso. Nel **flemmone** la raccolta ha carattere prevalentemente essudativo e necrotico a evoluzione estensiva con scarsa tendenza alla suppurazione. Nell'**ascesso** si forma una raccolta ricca di leucociti, detta pus, che tende a raccogliersi in una cavità unica neoformata, circoscritta dalla membrana piogenica. La raccolta in fase iniziale è semifluida (ricca di leucociti e detriti cellulari in colliquazione), per poi divenire fluida (distruzione dei leucociti).

I flemmoni e gli ascessi possono essere peritonsillari e perifaringei.

I flemmoni e gli ascessi **peritonsillari** si sviluppano in presenza di condizioni predisponenti, quali la profondità di alcune cripte in prossimità della capsula e la presenza di una grande cripta extracapsulare nello spessore del palato molle. Compaiono più frequentemente nelle tonsilliti croniche. La fase flemmonosa generalmente è sensibile alla terapia medica. Se non si risolve, evolve verso l'ascesso con dolore intenso, scialorrea, alito fetido, flessione del capo verso il lato malato, possibile trisma per contrattura del muscolo pterigoideo interno. L'ascesso è caratterizzato da disfagia monolaterale, otalgia riflessa e iperpiressia. Alla valutazione obiettiva il pilastro tonsillare anteriore del lato interessato è tumefatto e dislocato anteriormente. L'ascesso peritonsillare evolve spontaneamente, in genere entro una settimana, con fistolizzazione nel cavo orale. Il pericolo è rappresentato dalle complicanze: edema della laringe, tromboflebite del seno cavernoso, ascesso perifaringeo e setticemie con localizzazioni a distanza.

La terapia della fase ascessuale richiede l'intervento chirurgico in anestesia generale con incisione e completa evacuazione dell'ascesso.

I flemmoni e gli ascessi **perifaringei** possono interessare la loggia pretiloidea o retrotiloidea. Gli *ascessi pretiloidei* sono caratterizzati dalla medializzazione della parete faringea in assenza di edema dell'ugola o di deformazioni cervicali. L'evoluzione di questi ascessi è verso l'apertura sul polo tonsillare superiore o la diffusione verso la loggia pretiloidea, dando origine al flemmone giugulo-carotideo. Gli *ascessi retrotiloidei* interessano prevalentemente l'età infantile e insorgono spontaneamente dopo un'angina per diffusione linfatica. Clinicamente si manifestano con torcicollo doloroso per contrattura del muscolo sternocleidomastoideo e obiettivamente è presente una tumefazione latero-posteriore della faringe che disloca la tonsilla. L'evoluzione è verso la fistolizzazione cutanea o faringea.

La possibile **complicanza sistemica** è rappresentata dalla **setticemia** o **malattia di Lemierre**, infezione generalizzata caratterizzata da tromboflebite della vena giugulare interna con immissione continua e

subcontinua di germi nel sangue e liberazione di tossine con conseguente stato tossinfettivo.

### ***Febbre reumatica***

La **febbre reumatica** è una malattia infiammatorio-immunologica dovuta a ceppi particolarmente virulenti di streptococco  $\beta$ -emolitico di gruppo A, in grado di causarne lo sviluppo nel 3% delle faringotonsilliti. Colpisce prevalentemente i soggetti di età compresa tra i 3 e i 13 anni, senza prevalenza di sesso. Il danno tissutale è sostenuto da una cross-reazione e dalla precipitazione di immunocomplessi. Gli antigeni streptococcici cross-reagiscono con strutture antigenicamente simili del miocardio e con le glicoproteine delle articolazioni e delle valvole. In seguito all'aumentata attività del tessuto linfatico locoregionale faringotonsillare, si ha un'eccessiva produzione di anticorpi circolanti. Si formano così degli immunocomplessi che, precipitando a livello dei piccoli vasi, determinano un danno tissutale. Tale fenomeno consegue a una disregolazione dell'immunità cellulare in soggetti con predisposizione genetica appartenenti agli istotipi HLA DR1-2-3-4: il deficit dei linfociti T-suppressor determina un mancato controllo sui linfociti B con secondario aumento degli anticorpi.

A distanza di 1-3 settimane dalla faringotonsillite acuta si possono avere manifestazioni cardiache (50%), articolari (95%), cutanee (10%) e del sistema nervoso centrale (5%). La manifestazione acuta della localizzazione focale può persistere da qualche settimana ad alcuni mesi, con possibilità di provocare alterazioni irreversibili. A livello cardiaco la localizzazione più frequente è a carico dell'endocardio con secondaria fibrosi valvolare, più frequentemente mitralica (90%), e riscontro di soffio da insufficienza mitralica; la localizzazione miocardica è contrassegnata dal riscontro di ingrandimento cardiaco alla radiografia del torace, associata a tachicardia ed eventuali aritmie; la localizzazione pericardica (8%) si associa a dolore toracico e rumori da sfregamento. A livello delle articolazioni la malattia si manifesta con poliartriti migranti che coinvolgono più frequentemente le grandi articolazioni, con il riscontro obiettivo di un'articolazione tumefatta, calda e dolente. Non si escludono localizzazioni in sedi atipiche quali l'articolazione temporo-mandibolare e l'articolazione xifoidea. Meno frequenti sono le localizzazioni cutanee (10%), con comparsa di un eritema marginato al tronco o agli arti, di un rash cutaneo caratterizzato da macchie rosse con centro pallido o di noduli sottocutanei sulla superficie estensoria di occipite, carpo, gomito, ginocchia, dorso del piede. A carico del sistema nervoso centrale (5%) si può manifestare un'incoordinazione motoria o la sindrome di Sydenham, caratterizzata



da movimenti aritmici rapidi e involontari dei muscoli mimici e degli arti. Compare a 2-3 mesi dai precedenti sintomi per interessamento dei nuclei della base del sistema extrapiramidale.

La diagnosi di febbre reumatica è basata sui **criteri di Jones**, distinti in **maggiori** e **minori**. I criteri maggiori sono le manifestazioni a carico del cuore, delle articolazioni, della cute e del sistema nervoso centrale; i criteri minori sono invece la febbre elevata (39 °C), l'aumento della VES e della PCR e un allungamento del tratto PR dell'elettrocardiogramma. La diagnosi si basa sul riscontro di 2 criteri maggiori o di 2 criteri minori e 1 maggiore.

Il trattamento è farmacologico, eziologico antinfettivo e patogenetico antinfiammatorio con corticosteroidi e FANS.

### Sindrome meccanica ostruttiva

La sindrome meccanica ostruttiva è sostenuta dall'ipertrofia della tonsilla faringea, palatina o linguale dovuta alla persistente esposizione agli antigeni. Nel determinare l'ipertrofia intervengono fattori costituzionali ed eredo-familiari che si identificano nella diatesi essudativo-linfatica.

L'**ipertrofia della tonsilla faringea** comporta un aumento volumetrico del tessuto linforeticolare situato nella parete posteriore della faringe, che si estende in avanti, verso le coane, posteriormente verso il tubercolo faringeo e lateralmente verso la fossetta di Rosenmüller e l'ostio tubarico. Fisiologicamente va incontro a involuzione, fino all'atrofia dopo i 7-8 anni di età.

L'ipertrofia della tonsilla faringea è classificata in gradi, come riportato nella [Tabella 110.1](#) e illustrato nella [Figura 110.3](#).

**Tab. 110.1.** Classificazione per gradi dell'ipertrofia della tonsilla faringea.

**Grado I** faringea limitata alla volta rinofaringea in assenza di ostruzione della coana o dell'ostio tubarico

**Grado II** faringea limitata al terzo superiore della volta rinofaringea con ostio tubarico libero

**Grado III** faringea che ostruisce i due terzi della volta rinofaringea con interessamento dell'ostio tubarico

**Grado IV** faringea che protrude nella cavità nasale occupando le coane

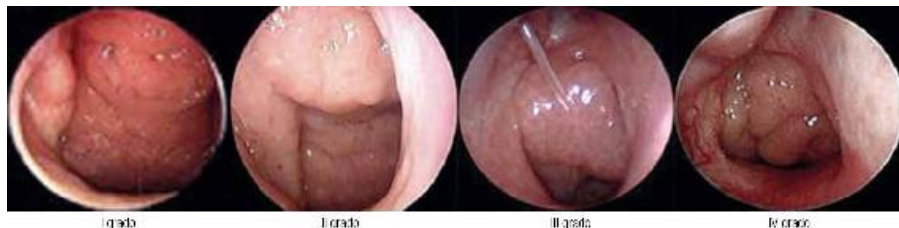


**Fig. 110.3.** Gradi di ipertrofia della tonsilla faringea.

L'**ipertrofia della tonsilla linguale** (Fig. 110.4) determina una sensazione di corpo estraneo ipo-faringolaringeo prevalentemente in clinostatismo.

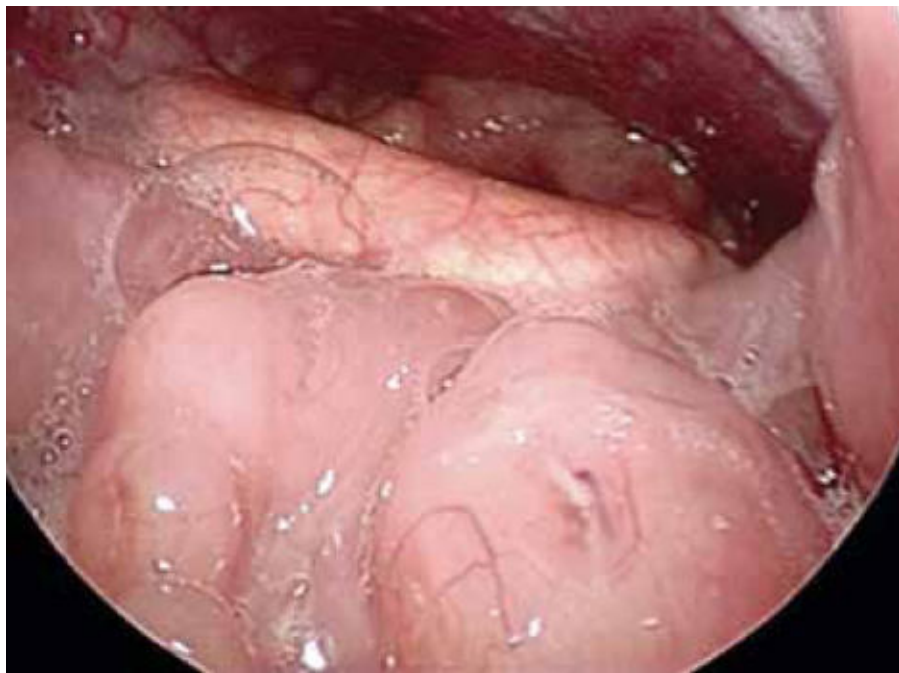


**Fig. 110.4.** Ipertrofia della tonsilla linguale.

L'**ipertrofia della tonsilla palatina** comporta un aumento volumetrico delle tonsille accolte nelle logge palatine nella cavità orale. La sua faccia mediale mostra minuti orifizi che conducono a cavità irregolari scavate nel suo spessore, dette fossette tonsillari o cripte, costituite da infossamenti dell'epitelio pavimentoso composto. Anche l'ipertrofia della tonsilla palatina può essere definita in gradi (Tab. 110.2; Fig. 110.5).

**Tab. 110.2.** Classificazione per gradi dell'ipertrofia della tonsilla palatina.

- I grado** palatina intravelica contenuta all'interno del pilastro tonsillare anteriore
- II grado** palatina debordante a un terzo del pilastro tonsillare anteriore
- III grado** palatina debordante a due terzi del pilastro tonsillare anteriore
- IV grado** palatine che ostruiscono in toto l'istmo delle fauci tra loro a contatto



**Fig. 110.5.** Gradi di ipertrofia della tonsilla palatina.

Le manifestazioni cliniche legate al solo aumento volumetrico delle tonsille possono essere riassunte come nella seguente [Tabella 110.3](#).

**Tab. 110.3.** Manifestazioni cliniche dell'aumento volumetrico delle tonsille.

- Disturbi del sonno** Disturbi del sonno, disturbi respiratori del sonno (Sleep Disorder Breathing)
- Disarmonie facciali** Malocclusione dento-alveolare
- Alterazioni fonico-articolatorie** Rinofaringolalia chiusa posteriore, disfagia, scialorrea
- Disturbi del comportamento** Difficoltà di concentrazione, inappetenza
- Patologia dell'orecchio e del naso** Rinorrea, iposmia, disturbi dell'alimentazione, alitosi
- Patologia dell'orecchio medio** Otitis sierosa, glue ear
- Disturbi della crescita** Ritardo di crescita, ipoplasia facciale

### **Disturbi respiratori del sonno**

Il grado di ipertrofia della tonsilla faringea, palatina e linguale, determina l'impegno delle vie respiratorie con comparsa di disturbi respiratori del sonno. I disturbi respiratori del sonno sono rappresentati da: (1) apnea ostruttiva, con assenza di flusso respiratorio; (2) ipopnea, definita da una riduzione inferiore al 50% del flusso respiratorio in presenza di movimento toracico; (3) apnea centrale, definita dalla cessazione del flusso respiratorio e del movimento toracico. Per spiegare la genesi del disturbo sono state formulate una teoria meccanica e una teoria funzionale, che hanno come fulcro l'impegno del lume faringeo da parte delle tonsille faringee e palatine. La teoria meccanica si basa sul grado di impegno del lume faringeo da parte del tessuto tonsillare ipertrofico, mentre secondo quella funzionale l'ostruzione origina dal collasso per via riflessa (trigeminale e/o vagale) delle pareti faringee in concorso con

l'ipotonia faringea e linguale che si verifica durante il sonno. In base al grado di impegno e alla presenza di apnee/ipopnee e disturbi del sonno, si riconoscono i seguenti quadri clinici: russamento primario, sindrome da aumentate resistenze respiratorie e sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno.

Il **russamento primario** è caratterizzato dall'ostruzione nasofaringea ed è determinato dalle vibrazioni dell'ugola e del palato molle in assenza di apnee notturne e sonnolenza diurna. Non ha alcun significato patologico ed è segno di impegno parziale delle vie aereo-digestive superiori.

La **sindrome da aumentate resistenze respiratorie** (UARS, Upper Airway Resistance Syndrome) di recente identificazione è caratterizzata da russamento in assenza di apnee, ma con alterazioni dei parametri del sonno.

La **sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno** (OSAS, Obstructive Sleep Apnea Syndrome) è un disturbo respiratorio che si manifesta nel sonno, determinato da una parziale o completa ostruzione delle vie aereo-digestive superiori con secondaria alterazione della meccanica ventilatoria e dei parametri del sonno.

È importante ricordare che a determinare la riduzione delle vie aeree possono concorrere disordini neuromuscolari o anomalie craniofacciali. Nel bambino vi sono condizioni sindromiche caratterizzate da labiopalatoschisi, ipoplasie ossee e disostosi facciale che possono determinare questi quadri, come le sindromi di Down, di Pierre-Robin e di Crouzon.

La diagnosi si basa sulla raccolta anamnestica, l'obiettività clinica e l'indagine strumentale. L'anamnesi deve indagare circa l'entità della respirazione orale sia diurna sia notturna, la rinorrea, il russamento con sonnolenza diurna e segni di cattiva qualità del sonno, la sudorazione profusa, i risvegli notturni, gli incubi, la cefalea, l'irritabilità, la difficoltà di concentrazione e, nel bambino, la presenza di enuresi.

L'obiettività clinica è basata sull'ispezione del cavo orale e faringeo, al fine di rilevare dismorfismi facciali, malocclusioni e impegni della base linguale (Mallampati Index) e grado di ipertrofia tonsillare. La fibroendoscopia con lo studio morfologico definisce il grado di impegno volumetrico da parte della tonsilla faringea, mentre con lo studio funzionale, grazie al test di Müller, rileva il collasso delle pareti faringee ([Fig. 110.6](#)). Recentemente un miglioramento della precisione diagnostica è stato ottenuto mediante la tecnica della *sleep endoscopy* (endoscopia durante il sonno).



**Fig. 110.6.** Valutazione fibroendoscopica basale (a destra) e dopo test di Müller (a sinistra).

L'indagine strumentale è volta a identificare le alterazioni craniofacciali, rilevate con la teleradiografia del cranio, e le alterazioni del ritmo del sonno e le apnee/ipopnee grazie alla polisonnografia.

Il trattamento è basato sulla valutazione complessiva dei dati rilevati. La terapia chirurgica si basa sul ripristino della pervietà delle vie aeree tramite adenotonsillectomia e riduzione volumetrica dei turbinati. Nel bambino l'adenotonsillectomia ripristina la respirazione nasale ed è efficace nella risoluzione del russamento e delle apnee, oltre che nel favorire il corretto sviluppo del complesso craniofacciale. In alcuni casi si rende necessario il trattamento ortodontico per favorire l'aumento dello spazio orofaringeo agendo sulla distensione palatale o sulla correzione del retroposizionamento mandibolare e linguale.

### **Tonsillectomia: indicazioni chirurgiche**

Le indicazioni chirurgiche alla tonsillectomia sono:

- *sindrome infettiva*: nei bambini, 5 o più episodi di tonsillite per anno oppure sintomi che perdurano per almeno un anno; negli adulti, 2 episodi acuti all'anno per 2 anni. Per i bambini sono situazioni che predispongono all'intervento chirurgico: malattia metaforale; adenopatia latero-cervicale significativa ( $> 2$  cm) e persistente dopo trattamento antibiotico in seguito a tonsilliti ricorrenti; un episodio di ascesso peritonsillare; convulsioni febbrili; patologie malformative dell'apparato respiratorio e cardiocircolatorio;
- *sindrome meccanica ostruttiva*: l'indicazione chirurgica è in funzione dell'età del bambino (Tab. 110.4).

## **Stadere in infanzia ostruttiva**

• **possiuppo (< 50° percentile)**

Sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno

**Enfiammazioni ricorrenti**

**Malformazioni facciali**

**Malocclusione**

Le indicazioni chirurgiche all'adenoidectomia sono:

- **sindrome infettiva:** 4 o più episodi di otite media acuta in un anno;
- **sindrome meccanica ostruttiva:** *glue ear*, adenoidismo, malaccrescimento e malocclusione.

Le indicazioni chirurgiche all'adenotonsillectomia sono la conseguenza dell'associazione dei quadri legati alle sindromi infettiva e meccanica ostruttiva.

L'intervento chirurgico viene effettuato in anestesia generale, con intubazione del paziente, sospensione e successiva asportazione con strumenti freddi della tonsilla palatina e faringea. Negli ultimi anni la tecnologia delle fibre ottiche ha permesso di introdurre la tecnica d'asportazione endonasale delle vegetazioni adenoidi con strumenti motorizzati, come il *microdebrider*, sotto controllo video-endoscopico.

## **Faringiti**

Le faringiti sono stati infiammatori della mucosa faringea; esse possono essere classificate, secondo il criterio temporale, in acute e croniche.

Le **faringiti acute** sono sostenute da virus influenzali o parainfluenzali, oppure da batteri come streptococchi, pneumococchi o *Haemophilus influenzae*. Si possono presentare come manifestazioni prodromiche in corso di malattie infettive quali la scarlattina o il morbillo. Clinicamente le forme virali si associano a manifestazioni rinitiche e laringotracheali con raucedine e tosse. Uno stato subfebbrile accompagna tali manifestazioni. Nelle forme batteriche il rialzo febbrile è più accentuato, con importante arrossamento locale e riscontro di linfadenopatia laterocervicale. Obiettivamente si riscontra un'iperemia diffusa della faringe, associata a ipertrofia del tessuto linfatico laterale e follicolare diffuso.

Le **faringiti croniche** riconoscono un'eziologia multifattoriale legata a infezioni ricorrenti, *habitus* costituzionale di ridotta produzione di IgA, esposizione a polveri, sostanze chimiche o fumo, secchezza ambientale, ridotto apporto vitaminico.

Compare in soggetti adulti, prevalentemente di sesso maschile. Si riconoscono una forma iperplastica e una atrofica. Clinicamente il quadro è caratterizzato da manifestazioni soggettive molto più marcate di quanto l'esame obiettivo non evidenzia, con sensazione di

secchezza, difficoltà a deglutire, necessità di raschiare la gola più volte nella giornata, tosse, sensazione di mancanza d'aria e costrizione laringea.

Obiettivamente, nelle forme iperplastiche si riscontra un'ipertrofia follicolare diffusa con presenza di secrezioni mucocatarrali dense, mentre nelle forme atrofiche la mucosa appare liscia e atrofica, con evidenziazione della muscolatura paravertebrale cervicale.

La diagnosi comporta la ricerca di discrasie immunologiche, dismetabolismi, sostanze o ambienti di lavoro a rischio, abitudine al fumo o all'alcol e reflusso gastroesofageo.

La terapia è medica ed è diretta al controllo della sintomatologia.

## **Tumori maligni**

---

I tumori dell'orofaringe hanno origine più frequentemente dalla parete laterale (fossa tonsillare, pilastri, solco amigdaloglosso) e dalla parete anteriore (base della lingua e vallecule). Queste due sedi rappresentano l'80% delle localizzazioni dei tumori orofaringei. L'insorgenza dalla parete superiore (palato molle e ugola) e da quella posteriore è rara. La maggior parte dei casi interessa la regione tonsillare e la base della lingua.

I tumori epidermoidi (spino- o squamocellulari) sono i più frequenti (95%). Decisamente più rari sono i tumori a origine dalle ghiandole salivari, i tumori indifferenziati e i linfomi, così come sarcomi e melanomi.

Il sesso maschile è più frequentemente coinvolto, con predilezione per la quinta-sesta decade di vita. Nell'ultimo decennio si è assistito a un aumento di incidenza nella popolazione giovanile, legato a una maggiore esposizione ai fattori di rischio tipici del tumore: fumo, alcol e l'infezione da papillomavirus umano (HPV). Altri fattori di rischio sono rappresentati da una certa predisposizione genetica, da alcune carenze alimentari (vitamine A, C ed E; folati). Epidemiologicamente la malattia presenta notevoli differenze, essendo decisamente più comune nel Sudest Asiatico e decisamente meno frequente nell'Europa del Nord e negli Stati Uniti.

La malattia si associa, soprattutto negli stadi iniziali, a una sintomatologia decisamente scarsa e aspecifica, caratterizzata da un vago senso di fastidio o dalla presenza di otalgia riflessa. In realtà, nella maggior parte dei casi la malattia si manifesta con una metastasi linfonodale laterocervicale (60-80%). Difficoltà alla deglutizione e/o ridotta motilità della lingua sono sintomi sicuramente più tardivi. Abbastanza caratteristico e indicativo è il timbro vocale in presenza di



una voluminosa lesione della base della lingua.

Dal punto di vista diagnostico l'ispezione e la palpazione sono i primi momenti della visita. La valutazione endoscopica, più o meno integrata con metodiche sensibilizzanti (NBI, autofluorescenza) è un momento cardine dell'inquadramento del paziente. Una completa valutazione delle prime vie aereo-digestive conclude l'inquadramento endoscopico. La definizione radiologica della lesione e del distretto cervicale, mediante TC e RM con mezzo di contrasto, permette un'adeguata stadiazione locoregionale della malattia. La conferma biottica e la stadiazione generale consentono una corretta definizione della malattia e quindi la formulazione di una proposta terapeutica adeguata. In alcuni casi la TC-PET permette una migliore definizione, soprattutto nel follow-up.

Dal punto di vista terapeutico la radioterapia e la chirurgia sono sostanzialmente sovrapponibili, in termini di risultato, negli stadi iniziali. La radioterapia può essere considerata come prima proposta laddove la resezione chirurgica sia associata a importanti deficit funzionali. Nelle forme avanzate le migliori probabilità di sopravvivenza si hanno associando la chirurgia alla radioterapia adiuvante. Nelle forme basilinguali tale assioma può essere rivisto, vista la notevolissima morbidità delle resezioni chirurgiche, a fronte di una prognosi decisamente insoddisfacente. Il ruolo della chemioterapia, soprattutto se integrata con un trattamento radiante di nuova generazione, sta progressivamente aumentando in termini di importanza ed efficacia. I nuovi farmaci "biologici" rappresentano un'ulteriore arma a disposizione. Infatti, è stata ampiamente dimostrata la superiorità del trattamento chemio-radioterapico associato, rispetto a un trattamento radioterapico esclusivo.

## Ipfaringe

### Anatomia e fisiologia

L'ipofaringe rappresenta la porzione più caudale della faringe e si estende dal margine superiore dell'epiglottide al margine inferiore della cricoide. Corrisponde anteriormente alla laringe e, più precisamente, circonda la faccia posteriore e laterale della laringe con due docce verticali note come seni piriformi. In tal modo, guardandola dall'alto, l'ipofaringe assume una forma a ferro di cavallo con la porzione antero-laterale costituita dai due seni piriformi, uniti posteriormente dalla regione retrocricoidea.

I seni piriformi assumono un aspetto imbutiforme slargato in alto che va restringendosi verso il basso. Sono delimitati in alto e anteriormente dalla plica faringoepiglottica, lateralmente dall'ala della cartilagine tiroidea e in basso terminano su un piano passante per l'articolazione crico-aritenoidea.

Nel fondo di ciascun recesso piriforme si può osservare un rilievo della mucosa determinato dal decorso del nervo laringeo superiore, detto



“piega del nervo laringeo superiore”.

Le pareti mediali dei due seni piriformi, costituite dalle pliche ariepiglottiche, confluiscono posteriormente e medialmente a formare la regione retrocricoidea.

Il rapporto laterale dell'ipofaringe è pur sempre con gli spazi laterofaringei, mentre quello posteriore è con le strutture prevertebrali e con i corpi vertebrali, dalla III alla VI vertebra cervicale. Il limite caudale dell'ipofaringe è costituito dallo sfintere esofageo superiore (sfintere di Killian), che mette in comunicazione la porzione caudale della faringe con l'esofago cervicale.

## **Semeiotica**

Sotto il profilo sintomatologico, una patologia dell'ipofaringe si caratterizza tipicamente per la presenza di disfagia, più o meno associata a odinofagia (dolore alla deglutizione, che può in alcuni casi assumere un carattere urente). Un dolore riferito all'orecchio, in relazione o meno con la deglutizione, rappresenta spesso il sintomo iniziale di una patologia ipofaringea. La scialorrea deve sempre far pensare, in termini di diagnosi differenziale, a un interessamento ipofaringeo. In questi casi il sintomo è espressione di una ridotta o assente capacità di deglutizione. Qualora si abbia un interessamento del distretto laringeo compaiono tipicamente dispnea e disfonia.

È pur vero che molto spesso le patologie dell'ipofaringe, specie le neoformazioni, rimangono asintomatiche o pauci-sintomatiche per lungo tempo e possono manifestarsi clinicamente con la comparsa di una metastasi laterocervicale.

Dal punto di vista obiettivo, l'ipofaringe non è osservabile direttamente e la sua esplorazione richiede l'utilizzo di metodiche endoscopiche, che come già sottolineato possono essere integrate con applicazioni sensibilizzanti (NBI, autofluorescenza). L'utilizzo di fibroscopi provvisti di un canale operatore permette di eseguire prelievi biotipici mirati in presenza di tessuto sospetto. La valutazione del collo completa l'inquadramento clinico del paziente, che deve essere assolutamente integrato con metodiche di *imaging* ed eventualmente con citoaspirato.

In presenza di neoformazioni si rendono necessari esami di approfondimento, come la TC e la RM, per valutare l'estensione della lesione e i rapporti con le strutture anatomiche circostanti. In alcuni casi può essere utile la PET *total-body* (soprattutto quando si sospettano localizzazioni a distanza di neoplasie maligne).

## **Diverticolo faringoesofageo di Zenker**

---

Il diverticolo di Zenker è un'estroflessione posteriore della mucosa e della sottomucosa, attraverso il muscolo cricofaringeo, che molto spesso è il risultato dell'incoordinazione tra la propulsione faringea e il rilassamento cricofaringeo. Si tratta quindi di un diverticolo da pulsione, che si fa strada attraverso la zona di debolezza della parete posteriore dell'ipofaringe, il triangolo di Laimer-Killian, delimitato lateralmente dalle fibre del muscolo costrittore della faringe e inferiormente dal muscolo cricofaringeo. Poiché posteriormente esiste il piano rigido vertebrale, il diverticolo si fa strada lateralmente, solitamente a sinistra. Aumentando progressivamente di lunghezza, esso assume una posizione verticale, parallela all'asse dell'esofago, con il fondo diverticolare in posizione declive.

Il sintomo caratteristico del diverticolo di Zenker è la "disfagia ritardata": il paziente inizia a mangiare e a deglutire senza problemi, ma alla terza o quarta deglutizione comincia ad avvertire difficoltà a inghiottire ("disfagia del terzo boccone"). Tale difficoltà va intensificandosi con le deglutizioni successive. Altri sintomi possono essere la tumefazione laterocervicale sinistra, il rigurgito e l'alitosi dovuta ai fenomeni putrefattivi a carico del materiale ristagnante nel diverticolo. Accanto alla sintomatologia clinica, dirimente per la diagnosi è l'esame radiologico, che fornisce elementi precisi sulla presenza e sulle caratteristiche del diverticolo. Spesso il diverticolo può essere asintomatico (specialmente se di piccole dimensioni) ed essere scoperto durante un esame radiologico eseguito per altri motivi.

La terapia è chirurgica e sono codificate due tecniche, quella aperta di miotomia dello sfintere esofageo superiore con diverticolectomia e quella endoluminale, la cosiddetta diverticolostomia.

## **Tumori maligni**

---

I tumori maligni dell'ipofaringe sono rappresentati soprattutto da carcinomi squamocellulari a diverso grado di differenziazione e sono molto simili, per quanto concerne i fattori favorenti e le caratteristiche microscopiche e macroscopiche, a quelli dell'orofaringe. L'assunzione di alcolici e, in misura minore, il fumo di tabacco rappresentano i fattori di rischio più significativi. Il ruolo dell'HPV è sicuramente meno definito rispetto al distretto orofaringeo. Nell'80% dei casi le neoplasie dell'ipofaringe sono localizzate a livello dei seni piriformi, in circa il 15% dei casi a livello della parete posteriore e solo nel 5% dei casi in corrispondenza della regione retro-cricoidea. I tumori retrocricoidi si sviluppano caratteristicamente nelle donne di età media affette dalla sindrome di Plummer-Vinson.

Dal punto di vista biologico, i tumori dell'ipofaringe sono

caratterizzati da una diffusione sottomucosa e da una multifocalità che rendono difficile la radicalità dell'asportazione chirurgica. Inoltre, sono spesso associati all'insorgenza di un secondo tumore, sincrono o metacrono, a carico delle prime vie aeree e digestive.

La sintomatologia è molto spesso tardiva e si caratterizza per la presenza di disfagia e talora di odinofagia. In alcuni casi il deperimento fisico conseguente alla malnutrizione rappresenta uno degli elementi negativi che condizionano il trattamento e la prognosi. In caso di lesioni localizzate al seno piriforme può esservi un dolore irradiato all'orecchio. La presenza di alito fetido, di sanguinamento o, più frequentemente, di saliva striata di sangue è tipicamente appannaggio delle forme con evoluzione necrotica. Il primo segno è spesso rappresentato da un'adenopatia metastatica ai linfonodi laterocervicali.

La diagnosi è posta con l'esplorazione endoscopica dell'ipofaringe, completata da un prelievo bioptico. Può essere utile la panendoscopia delle prime vie aeree e digestive per valutare l'estensione neoplastica e per escludere tumori sincroni. L'indagine endoscopica, tuttavia, tende a sottostimare del 35-45% l'estensione neoplastica e quindi, per una più completa stadiazione, è necessario ricorrere alla diagnostica per immagini con TC, RM o PET. Oltre all'estensione locale della malattia, risulta fondamentale valutare l'interessamento del mediastino superiore e delle regioni paratracheali.

La terapia di elezione è quella chirurgica, con approccio dipendente dalla dimensione iniziale della neoplasia. Nei rari tumori diagnosticati in fase iniziale sono possibili interventi chirurgici conservativi come la faringectomia parziale secondo Trotter, l'emifaringolaringectomia secondo Urken o secondo Andr , la laringectomia sovraglottica allargata al seno piriforme. Metodiche mininvasive laser-assistite o, pi  recentemente, robotico-assistite possono essere proposte in casi selezionati. Nei tumori in stadio avanzato si rendono necessari interventi chirurgici ampiamente demolitivi come la laringectomia totale associata a faringectomia parziale o circolare.

In base alla stadiazione della neoplasia devono essere trattate chirurgicamente anche le stazioni linfonodali cervicali per aumentare la probabilit  di radicalit  oncologica. Nei pazienti in cui non si riscontrano metastasi linfonodali alla diagnosi,   indicato uno svuotamento laterocervicale dei livelli II-IV e VI, che potr  essere monolaterale se il tumore primario ipofaringeo   lateralizzato, oppure bilaterale se il tumore   mediano. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, alla diagnosi sono gi  presenti metastasi linfonodali e dunque si rende necessario uno svuotamento laterocervicale bilaterale dei livelli I-VI.

Nei casi in cui   necessario l'intervento chirurgico demolitivo, l'estesa asportazione richiede la ricostruzione della faringe o dell'esofago cervicale mediante un lembo muscolocutaneo cervicale o pettorale o un lembo libero microvascolarizzato. Solitamente la chirurgia   seguita da un trattamento radioterapico o radiochemioterapico. Questi ultimi trattamenti, spesso solo palliativi, sono riservati alle forme non trattabili chirurgicamente.

## **Letture suggerite**

Burmester GR, Pezzutto A. Atlante a colori di immunologia. Thieme; 2005.

Favilli G. Patologia Generale. Milano: Ambrosiana; 1980.

Mantovani A. Il sistema immunitario mucosale. Larovere; 1989.

Pensa A, Favaro G, Cattaneo L. Trattato di anatomia umana vol. 1. Torino: UTET; 1978.

Rossi G. Trattato di otorinolaringoiatria. 4<sup>a</sup> ed. Torino: Minerva Medica; 1997.

---

\* Si ringraziano i dottori Francesca Basilico e Mario Turri per l'elaborazione delle immagini.

# Audiovestibologia chirurgica

E. Cristofari, A. Meli

L'audiovestibologia è la disciplina che si occupa della prevenzione, della diagnosi e della cura delle patologie del sistema uditivo e vestibolare.

È una disciplina con una sua identità non solo medica ma anche chirurgica. In passato solo alcune forme di sordità, come l'otosclerosi, erano appannaggio dell'otochirurgo, mentre la cura della sordità invalidante era limitata all'utilizzo delle protesi acustiche con risultati comunicativi deludenti, tanto che alcune generazioni di sordi congeniti sono state destinate all'esclusivo utilizzo della lingua dei segni e relegate per molti anni ai margini della vita sociale e lavorativa oppure, per i gravi limiti imposti dall'amplificazione in termini sia quantitativi sia qualitativi non adeguati, ad attività lavorative e sociali limitate a causa della loro disabilità comunicativa.

La chirurgia protesica ha cambiato il destino di milioni di sordi nel mondo restituendoli a una completa comunicazione e integrazione con gli udenti tanto che, molti specialisti audiologi, dediti alla terapia protesica tradizionale, vi si sono dedicati.

La chirurgia protesica in alcuni casi rappresenta un'alternativa alla protesizzazione acustica, in altri è l'unica terapia possibile per compensare la disabilità comunicativa.

Negli anni Sessanta, William House impiantò negli Stati Uniti il primo impianto cocleare (IC) monocanale determinando una svolta epocale nella cura della sordità invalidante.

La chirurgia protesica della sordità è spesso non risolutiva. Una corretta terapia, infatti, necessita dell'abilitazione o riabilitazione alla comunicazione verbale per ottimizzare il beneficio dell'IC nonché di un adeguato fitting finalizzato a ricostruire artificialmente la funzione della coclea e il migliore ascolto nelle diverse condizioni della vita.

La cura della sordità è il risultato di un lavoro di équipe multidisciplinare che può gestire le varie necessità tecnico-riabilitative del paziente ipoacusico.

## Classificazione della sordità

L'ipoacusia è un deficit della funzione uditiva, la sua incidenza è in aumento in relazione al progressivo allungamento della vita media. La sordità può essere classificata in relazione al tipo, entità, sede, epoca di insorgenza, andamento e causa ([Tab. 111.1](#)).

**Tab. 111.1.** Eziologia della sordità.

### **Deficit congeniti**

**Tipi di sordità ereditaria**  
Sindromiche: Usher, s. di Alport, s. di De Waardenburg-De Klein, s. di Pendred ecc.  
**Tipi di sordità non ereditaria**  
13-15, trisomia 18  
Eritroblastosi da incompatibilità fattore Rh  
Citomegalovirus, rosolia, toxoplasma, herpes virus (TORCH), varicella, morbillo  
Dossaggio materno, talidomide  
**Forme di sordità acquisite**  
Ipossia, parto distocico  
Fattori infettivi, farmaci ototossici, senilità, trauma acustico, otosclerosi, malattia di Ménière, trauma cranico, neoplasie, autoimmunità, otiti croniche

## Tipo

Si distinguono sordità *trasmissiva*, *percettiva* o *mista*. Nel primo caso la conduzione del suono per la via aerea è ostacolata mentre i recettori dell'orecchio interno e le vie acustiche sono indenni. Rimuovendo la causa o by-passandola, la funzione uditiva sarà ripristinata in parte o totalmente.

Nelle sordità percettive, la conduzione per la via aerea coincide con quella per la via ossea; nelle forme miste coesistono entrambe le componenti ([Fig. 111.1](#)).

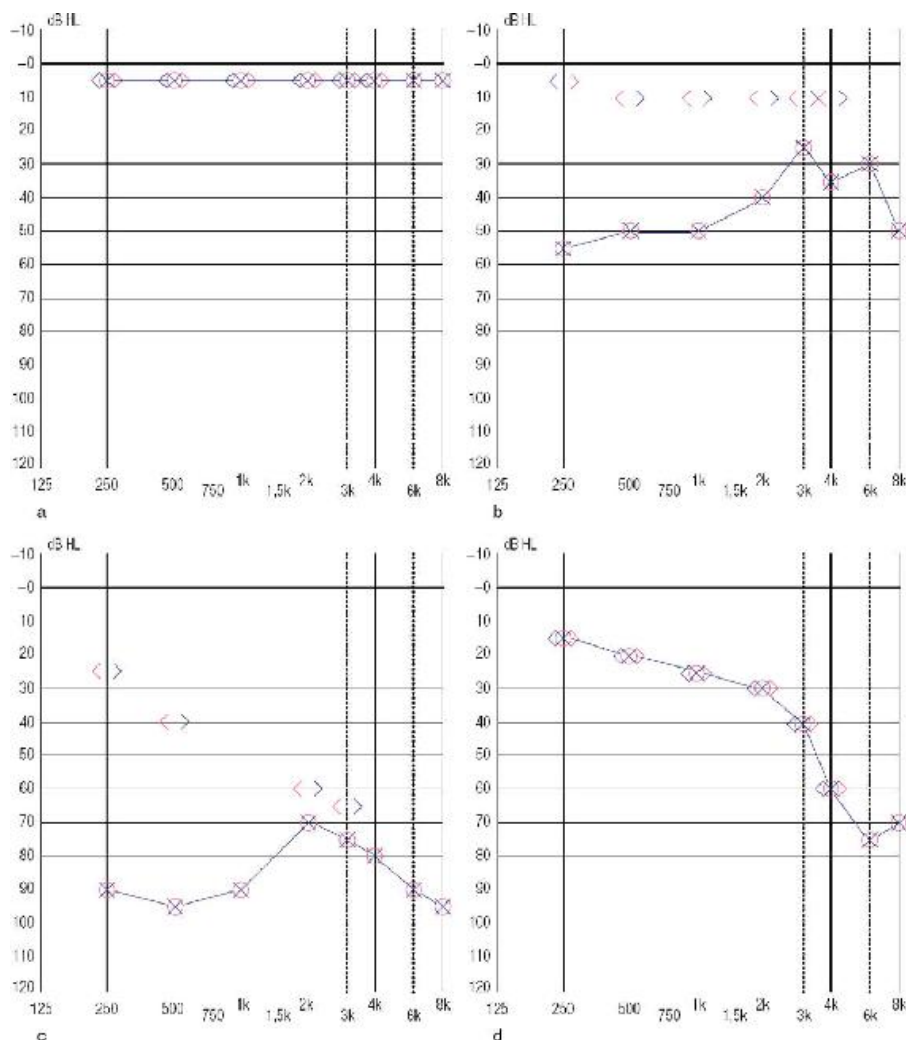


**Fig. 111.1.** Audiogrammi: (a) normoacusia; (b) ipoacusia trasmissiva; (c) ipoacusia mista; (d) ipoacusia percettiva.

## Entità

Le diverse indagini strumentali che misurano l'udito sono sia soggettive, in quanto risentono della collaborazione dell'esaminato, sia oggettive in quanto le risposte sono automatiche e non richiedono la sua attenzione. L'esame audiometrico tonale misura la soglia uditiva soggettiva, sia per via aerea sia per via ossea. Negli adulti si effettua l'esame audiometrico tonale, nei bambini, in genere fino ai 4 anni, l'esame comportamentale. La soglia uditiva si misura in decibel Hearing Level (dB HL). Si definisce normoacusia una soglia compresa tra 0 e 20 dB HL. Il valore della soglia distingue le sordità in lievi se la

perdita media è compresa tra 20 e 40 dB HL, media se compresa tra 40 e 70 dB HL, grave se tra 70 e 90 dB HL e profonda se oltre i 90 dB HL. La sordità è totale quando non vi siano residui uditivi; si parla invece di anacusia se la perdita è monolaterale e di cofosi se bilaterale.

## Sede

L'orecchio è diviso in esterno, medio e interno; può essere colpito in ogni sua parte da patologie che causano sordità più o meno invalidante. Patologie dell'orecchio esterno e dell'orecchio medio determinano sordità di tipo trasmissivo, perché ostacolano la conduzione del suono all'orecchio interno.

### Chirurgia della sordità dell'orecchio esterno

Un tempo, nell'atresia auris l'unico rimedio protesico era costituito dalle protesi a conduzione ossea a occhiale o con archetto, oggi è possibile utilizzare le protesi ancorate all'osso che consentono la trasmissione diretta del suono alla coclea sfruttando la conduzione ossea delle ossa craniche. La posizione fissa della parte ancorata all'osso consente una sensazione uditiva costante (Fig. 111.2).



**Fig. 111.2.** Protesi ancorata all'osso: BAHA Atract. (© Cochlear Limited 2015, per gentile concessione di Cochlear Limited.)



Ne esistono almeno 4 modelli accomunati da una componente esterna o audioprocessore che, grazie ai microfoni, riceve il suono ambientale, lo elabora e lo trasmette alla componente interna sotto forma di vibrazione.

In due modelli la parte interna è costituita da una piccola vite in titanio che viene ancorata all'osso e che, attraverso un foro cutaneo, si connette alla protesi esterna; in una versione più recente una placca metallica, ancorata direttamente alla vite in titanio, riceve la vibrazione grazie a un magnete, evitando così la soluzione di continuo cutanea.

Un altro modello si differenzia per la presenza di una parte interna direttamente ancorata all'osso tramite 5 viti.

In questi modelli la parte vibrante si trova all'esterno e l'energia viene trasmessa attraverso la cute.

Esiste, invece, un ricevitore interno, demodulatore, che costituisce un sistema vibrante integrato nell'osso che consente la trasmissione del suono ai liquidi cocleari.

Il processore esterno fornisce l'energia attraverso un sistema a induzione magnetica.

La chirurgia è semplice, pressoché priva di rischi, sempre reversibile e con scarse complicanze.

I tempi chirurgici prevedono:

1. incisione della cute in regione retroauricolare;
2. esposizione della corticale mastoidea;
3. creazione di un foro guida e preparazione del sito di impianto;
4. posizionamento delle viti che saranno osteointegrate.

Il demodulatore, che ha dimensioni maggiori rispetto agli altri modelli, deve essere impiantato direttamente nella mastoide o in regione retrosigmoidea.

## Chirurgia della sordità dell'orecchio medio

La sordità dell'orecchio medio, generalmente, è trasmissiva e può essere reversibile se dipende da un versamento catarrale che, di solito, si risolve con la terapia medica inalatoria oppure, nei casi più ostinati, con l'applicazione di un tubicino di ventilazione che si posiziona tra l'orecchio esterno e il medio dopo un'incisione della membrana timpanica e l'aspirazione del muco. Il drenaggio viene solitamente espulso spontaneamente dopo qualche mese dall'applicazione e la membrana ripristina la sua integrità in poche settimane.

La sordità che si riscontra, invece, nel blocco stapedo-ovalare può essere trattata con le usuali protesi acustiche oppure con una protesi **passiva** che viene applicata dopo aver asportato la sovrastruttura

della staffa e praticato un piccolo foro sulla platina, ripristinando così la motilità del sistema timpano-ossiculare.

La sordità conseguente alle patologie flogistiche dell'orecchio medio nonché alcune forme di malformazioni della catena ossiculare possono essere trattate, in alcuni casi, con la miringoplastica ossia la riparazione della membrana timpanica con fascia del muscolo temporale autologa, laddove vi sia solo una perforazione della membrana oppure con l'ossiculoplastica che consiste nella ricostruzione di uno o più ossicini con materiale biologico omologo (ossicini o cartilagine rimodellati) oppure eterologo sintetico (idrossiapatite, titanio o ceramica).

Da alcuni anni, per le sordità dell'orecchio medio, laddove non diversamente protesizzabili con le protesi acustiche tradizionali per scarso beneficio oppure per cause mediche come nelle otiti esterne ricorrenti, vengono proposte le protesi **attive** sia semi-impiantabili sia totalmente impiantabili.

La maggior parte di queste protesi garantisce ottimi risultati audiologici se la chirurgia è stata condotta correttamente e se la selezione del candidato e, in particolare, il counselling tecnico e affettivo sono stati accurati (Fig. 111.3).



**Fig. 111.3.** Impianto dell'orecchio medio. (© Cochlear Limited 2015, per gentile concessione di Cochlear Limited.)

## Protesi semi-impiantabili

---

Le protesi impiantabili **attive** sono sistemi che richiedono

un'alimentazione a batteria per poter funzionare. Nelle protesi semi-impiantabili l'alimentazione si trova all'esterno, mentre in quelle totalmente impiantabili l'alimentazione è integrata nella parte impiantata e per la ricarica necessitano di un'alimentazione esterna o di un reintervento per la sostituzione della batteria. Esse consistono in un audio-processore esterno che riceve il suono attraverso due microfoni i quali lo inviano a un processore che lo elabora e lo invia alla parte interna tramite l'antenna che lo trasmette per induzione magnetica. La parte interna (ricevitore/demodulatore) viene impiantata solitamente in anestesia generale e richiede un intervento più o meno delicato a seconda della morfologia.

L'indicazione audiologica, limitata solo alle ipoacusie percettive che non trovavano beneficio dall'uso delle protesi acustiche, ora è estesa anche alle ipoacusie di trasmissione e miste. Il risultato funzionale è strettamente correlato alla corretta indicazione audiologica, al counselling e all'abilità dell'otochirurgo. Il razionale consiste nel produrre una vibrazione dei liquidi cocleari applicando a un ossicino della catena ossiculare o direttamente sulla finestra rotonda un cilindro elettromagnetico.

La parte interna è costituita da un magnete che si interfaccia con quello esterno per stabilire la connessione tra le due parti, un'antenna ricevente, un demodulatore che invia corrente elettrica al sistema vibrante applicato nell'orecchio medio con intensità variabile a seconda del segnale proveniente dall'esterno.

La parte flottante è un piccolo cilindro di circa 2 mm che contiene un piccolo magnete avvolto da spire d'oro: quando il segnale elettrico raggiunge le spire genera un campo magnetico che mette in vibrazione il magnete e, conseguentemente, la struttura cui è stato accoppiato, generando una sensazione sonora in base alla frequenza di vibrazione.

### ***Tecniche chirurgiche***

I tempi nella tecnica classica sono i seguenti.

- Infiltrazione e incisione retroauricolare della cute.
- Creazione della tasca di alloggiamento per il ricevitore/demodulatore (R/D) scollando il perostio sottostante al muscolo temporale. La sede viene testata con una sagoma in silicone.
- Creazione dell'alloggiamento per il R/D e creazione di un tunnel di scorrimento per il cavo di connessione tra il R/D e la massa flottante.
- Mastoidectomia fino all'antro timpanico, identificando il canale semicircolare laterale e il processo breve dell'incudine.
- Timpanotomia posteriore: è compresa tra la corda del timpano e il tratto mastoideo del nervo facciale. Poiché le dimensioni della massa flottante sono di circa 2 mm può essere necessario sacrificare la corda del timpano per poter avere una visualizzazione ampia.
- La clip che sostiene la massa flottante può essere fissata sul processo lungo

dell'incudine o sulla finestra ovale. Ove possibile, per le condizioni di accessibilità, si può posizionare direttamente sulla platina della staffa ancorando la clip ai residui della sovrastruttura. Il posizionamento proposto da Vittorio Colletti prevede che la massa flottante poggi direttamente sulla finestra rotonda con interposizione di una sottile fascia. Fisiologicamente la trasmissione dell'onda sonora viaggiante percorre le rampe cocleari e, raggiunto l'elicotrema, scende fino a raggiungere la finestra rotonda. In questo caso, il posizionamento della massa flottante, direttamente sulla finestra rotonda, provoca un'inversione del percorso, ma la clinica evidenzia come la sensazione sonora e i risultati uditivi siano eccellenti se l'accoppiamento è ottimale.

- Prima di procedere con la stabilizzazione e il posizionamento del cavo di connessione tra demodulatore e massa flottante nel cavo mastoideo dovranno essere eseguiti i controlli elettrofisiologici intraoperatori per verificare il corretto funzionamento della protesi impiantata.

## **Protesi totalmente impiantabili**

---

Le protesi totalmente impiantabili costituiscono un'interessante innovazione tecnologica che vedrà in futuro una vasta applicazione trattandosi di dispositivi che non necessitano di componenti esterne e che, oltre che essere esteticamente più accattivanti, potranno essere utilizzati senza alcun limite.

Le indicazioni audiologiche sono sovrapponibili a quelle delle protesi semi-implantabili, ossia le sordità percettive, di trasmissione o miste laddove le tradizionali protesi acustiche non siano utilizzabili con beneficio.

I modelli presenti sul mercato sono costituiti da sistemi totalmente impiantati sottocute e costituiti da un microfono, un processore che elabora il segnale e un'antenna che consente l'interfacciamento con unità esterne di programmazione e di ricarica della batteria.

I limiti di questi sistemi sono costituiti principalmente dal microfono che, essendo completamente sottocutaneo, può captare i rumori derivanti dalla muscolatura e dalle strutture articolari attigue. L'alimentazione del sistema, inoltre, richiede in un modello una ricarica quotidiana, in un altro la sostituzione chirurgica dopo circa 5 anni.

Una differenza non trascurabile tra i due sistemi è la reversibilità della chirurgia nel primo caso. Nel secondo, invece, sono previsti la disarticolazione incudo-stapediale con asportazione di parte dell'incudine, la cementificazione del sistema vibrante alla staffa, del ricevitore sul corpo dell'incudine e dei due trasduttori nella mastoide.

In quest'ultimo caso, la chirurgia è particolarmente lunga, indaginosa e non scevra da rischi in particolare per la necessità di ampliare molto la timpanotomia posteriore con rischio di danno per il nervo facciale e perché le manovre sulla catena ossiculare potrebbero danneggiare la

coclea compromettendo irreversibilmente la funzione uditiva e vanificando la procedura.

Riteniamo che queste protesi vadano riservate a pochi casi e la chirurgia condotta da mani esperte.

## **Protesi impiantabili dell'orecchio interno**

Oggi la chirurgia protesica consente di trattare quasi tutte le forme di sordità in alcuni casi con risultati eccellenti.

Le protesi impiantabili nell'orecchio interno sono gli impianti cocleari (IC): costituiscono la terapia di elezione delle sordità invalidanti sia congenite che acquisite. Gli IC hanno consentito di ridurre notevolmente la disabilità e l'handicap derivanti dalle sordità gravi e profonde che nei bambini con sordità congenita non trattata portavano alla condizione nota come sordomutismo.

Nel 1790 l'inventore della pila, Alessandro Volta, avvertì una sensazione sonora avvicinando i due poli all'orecchio. Non poteva immaginare che molti anni dopo, negli Stati Uniti, l'otochirurgo William House avrebbe inventato l'impianto cocleare. Il primo fu impiantato proprio da House nel 1961 e si trattava di un impianto monocanale ossia con un unico elettrodo stimolante. Possiamo immaginare che l'udito del ricevente non fosse eccellente ma di certo si aprì la nuova era dell'orecchio bionico. Nel 1978 il chirurgo e ricercatore australiano Graeme Clark inventò e applicò il primo impianto cocleare multicanale e, da allora, migliaia di sordi in tutto il mondo beneficiano di questa tecnica.

La tecnologia è in continua evoluzione, gli impianti sono sempre più raffinati nelle unità di elaborazione del suono in quanto l'obiettivo di tutte le case produttrici è quello di simulare perfettamente il funzionamento della coclea malata. Sono, inoltre, sempre più piccoli e atraumatici rispetto ai precedenti perseguendo la filosofia della soft surgery per preservare le delicate strutture della coclea e, quanto più possibile, i residui uditivi ancora sfruttabili. I risultati audiologici e comunicativi e le indicazioni all'impianto cocleare, che sono state gradualmente estese a quadri audiologici e otologici complessi, consentono alla ricerca di progredire quotidianamente e di fornire prodotti impiantabili sempre più completi.

## **Indicazioni**

Le indicazioni all'impianto cocleare, inizialmente limitate alle sordità profonde bilaterali congenite del bambino o acquisite per l'adulto senza alcuna possibilità di recupero con le protesi acustiche, oggi sono

state estese a molte altre situazioni audiologiche che hanno riservato interessanti sorprese in termini di recupero uditivo e riabilitativo. Possiamo distinguerle in indicazioni audiologiche, se consideriamo la soglia audiometrica e otologiche per la situazione anatomica dell'orecchio.

Dal punto di vista audiologico oggi è possibile applicare l'impianto cocleare non solo nelle sordità profonde, ma anche nelle gravi e nelle cosiddette *ski slope* nelle quali si osserva un'amputazione delle frequenze acute o medio-acute senza più alcuna possibilità di recupero uditivo con le protesi acustiche. Inoltre, l'impianto viene utilizzato anche nelle sordità monolaterali improvvise dette SSSD (Sudden Single Side Deafness) o nelle sordità monolaterali ingravescenti o nelle sordità asimmetriche. Il razionale dell'utilizzo in questi casi è quello di migliorare la stereofonia e l'ascolto nel rumore generalmente compromessi nonché attutire l'acufene molto invalidante che ne consegue. In tutti questi casi, non si valuta solo la perdita uditiva ma è fondamentale quantificare anche la disabilità derivante unitamente alle aspettative per ottenere buoni risultati. Dal punto di vista morfologico, se un tempo l'impianto veniva applicato solo nelle coclee normali, oggi si utilizza anche nelle malformazioni cocleari grazie alla disponibilità sul mercato di elettrodi che ben si adattano alle diverse conformazioni.

Infine, un tempo un orecchio medio compromesso da un'otite cronica poteva costituire una controindicazione all'impianto, mentre oggi l'esperienza mondiale dimostra che anche in questi casi, previa bonifica dell'orecchio medio con una chiusura a cul de sac del condotto uditivo esterno e della tuba di Eustachio, è possibile applicare l'impianto in sicurezza.

## **Impianto cocleare**

---

Per IC si intende una protesi uditiva semi-impiantabile che costituisce una vera e propria coclea artificiale: consta di una parte esterna detta *processore* e una interna completamente impiantata costituita dal *ricevitore/stimolatore* (R/S) e da un cavo porta-elettrodi.

Il processore è un sofisticato elaboratore elettronico digitale che, a seconda del modello, potrà essere appoggiato al padiglione auricolare, in regione retroauricolare oppure sulla spalla o sul braccio. È dotato di microfoni che ricevono il suono e lo inviano all'unità di elaborazione che è possibile programmare digitalmente connettendo il processore a un computer e al software dedicati. Il suono, così elaborato, viene trasmesso a un'antenna tramite un cavetto e, da qui, per induzione magnetica trasmesso al R/S. La connessione tra la parte esterna e

quella interna è garantita da un magnete. Esiste un modello di processore, introdotto recentemente, che non necessita del cavo di connessione. Il R/S è costituito da un magnete centrale che consente la connessione e il mantenimento in sede dell'antenna esterna e da una o più antenne interne che per induzione magnetica ricevono il segnale già elaborato dal processore e lo trasmettono al cavo elettrodotico. La prima parte di esso, che sarà allocata nel cavo mastoideo, contiene unicamente dei fili metallici in oro o titanio di connessione, mentre la porzione che viene impiantata nella coclea, contiene un numero variabile di elettrodi a seconda del modello che vanno da un minimo di 14 a un massimo di 22.

La forma e le dimensioni del cavo elettrodotico sono variabili a seconda del modello e possono essere dedicate per particolari conformazioni cocleari o esigenze audilogiche.

Se sono presenti residui uditivi sfruttabili acusticamente sarà opportuno utilizzare un filo elettrodotico lungo e molto sottile per evitare di ledere le terminazioni nervose del nervo acustico. Diversamente si possono usare gli elettrodi peri-modiolari (Figg. 111.4 e 111.5).



**Fig. 111.4.** Impianto cocleare: ricevitore-stimolatore. (© Cochlear Limited 2015, per gentile concessione di Cochlear Limited.)



**Fig. 111.5.** Impianto cocleare: processore retroauricolare. (© Cochlear Limited 2015, per gentile concessione di Cochlear Limited.)

### ***Tecniche chirurgiche***

La procedura chirurgica dell'impianto cocleare differisce per minime procedure a seconda del modello utilizzato. L'intervento viene eseguito in anestesia generale. I tempi chirurgici sono i seguenti.

- Infiltrazione e incisione retroauricolare della cute. Nel bambino piccolo si può evitare l'infiltrazione per la delicatezza dei tessuti e per il modesto sanguinamento che ne deriva.
- Creazione della tasca di alloggiamento per il ricevitore/stimolatore (R/S) scollando il periostio sottostante al muscolo temporale e valutandone le dimensioni con una sagoma in metallo o silicone.
- Protezione dei lembi cutanei con clip autostatiche e ribaltamento del padiglione auricolare in avanti per favorire una buona esposizione mastoidea.
- Mastoidectomia di minima fino all'antro, evidenziando il canale semicircolare laterale e il processo breve dell'incudine.
- Creazione del letto mastoideo per il R/S e del canale di scorrimento per il cavo porta-elettrodi.
- Timpanotomia posteriore: si tratta di un triangolo virtuale compreso tra la corda del timpano, il tratto mastoideo del nervo facciale e il buttress che la separa



dall'antro. Consente l'accesso all'orecchio medio a livello del recesso del nervo facciale.

- Visualizzazione dell'articolazione incudo-stapediale, del promontorio e della nicchia della finestra rotonda.
- Accesso alla scala timpanica del giro basale della coclea attraverso la finestra rotonda nei casi nei quali si intenda utilizzare una tecnica preservativa, la soft surgery, diversamente la cocleostomia viene praticata all'angolo supero-esterno della nicchia.
- Posizionamento del R/S nel letto osseo.
- Inserimento del filo elettrodotto attraverso la cocleostomia.
- Stabilizzazione del cavo porta-elettrodi nella mastoidectomia.
- Protezione della cocleostomia con lembo di fascia e della timpanotomia posteriore con patè d'osso autologo (procedura opzionale).
- Test elettrofisiologici intraoperatori e, in casi complessi, radiografia.
- Suture per piani.

## Chirurgia delle vertigini

La vertigine è una percezione illusoria di movimento del mondo esterno o del proprio corpo. La terapia delle vertigini è generalmente farmacologica o riabilitativa e l'indicazione chirurgica è prevista in un numero limitato di patologie. La classificazione è riportata nella [Tabella 111.2](#).

**Tab. 111.2.** Classificazione delle vertigini.

**Patologie** Ménière, vertigine posizionale, deficit cocleo-vestibolare acuto, labirintite, otosclerosi, malattia di Paget, traumi, malattie autoimmunitarie, farmaci

**Sistolic hypertension, iperviscosità**

Cardiovascolari: ipotensione, sindrome del seno carorideo, disritmie, shock

Metaboliche: ipoglicemia, iperventilazione

**Mediologie:** epilessia, sclerosi Multipla, ischemia o emorragie del circolo posteriore, infezioni, tumori dell'angolo ponto-cerebellare, forme psicogene

**Disturbanealari, posturali**

## Vaccinologia

**Sintomi** soggettivi, neurologiche, sistemiche

## Beobachtungen

Neurologische

## Diurattia

Ore

Giorni

**Mantenimento** Ménière, vertigine posizionale parossistica benigna, deficit cocleovestibolare acuto, labirintite, cefalea, epilessia, sclerosi multipla, ischemia o emorragie del circolo posteriore

**Definizione** vestibolare cronico, patologie neurologiche

**Malattie di Ménière, VPPR (vertigine posizionale parossistica benigna), vertigine emicranica, sclerosi multipla**

### **Terapia chirurgica**

L'indicazione alla chirurgia si può dare in alcune forme di vertigini labirintiche. È necessaria una diagnosi certa della vertigine e assenza di risposta alle altre terapie mediche. La terapia chirurgica consiste nel modificare l'evento patogenetico (decompressione del sacco endolinfatico, chiusura della fistola perilinfatica), deafferentare i recettori vestibolari (neurectomia vestibolare, labirintectomia) e alterare la dinamica dei liquidi labirintici.

■ **Decompressione del sacco endolinfatico:** attraverso una mastoidectomia, tra la procidenza del seno sigmoideo e il canale semicircolare posteriore si reperisce il sacco.

Questo è decompresso, eventualmente aperto, ed è possibile inserire delle valvole. Indicazione: malattia di Ménière. Complicanze: fistola labirintica del canale semicircolare superiore, liquorrea.

■ **Neurectomia vestibolare:** deafferentazione del nervo vestibolare che viene reperito a livello del condotto uditivo interno (CUI) o a livello dell'angolo ponto-cerebellare (APC). Vie di accesso al CUI: fossa cranica media, translabirintica, via retrosigmoidea. Vie di accesso all'APC: craniotomia suboccipitale retrosigmoidea, via retrolabirintica. Complicanze: vertigini, perdita di liquor cefalo-rachidiano, meningiti, sordità e paralisi del VII nervo cranico.

■ **Labirintectomia:** attraverso una mastoidectomia, si rimuovono i cinque recettori del labirinto posteriore. Complicanze: sordità, vertigine, indicato in pazienti con udito già compromesso.

■ **Chiusura della fistola perilinfatica attraverso l'orecchio medio:** la timpanotomia esplorativa permette di individuare la fuoriuscita di perilinfia dalla fistola che si chiude con colla di fibrina.

## Lettere suggerite

Burdo S, Sanfrancesco L, Hose B. Impianto cocleare multicanale. Milano: Masson; 1994.

Burdo S. La sordità infantile. Milano: Masson; 1998.

Clark G. Cochlear Implants: fundamentals & applications. New York: Springer; 2003.

Katz J, Medvesky L, Burkhard R, Hood L (eds.). Handbook of Clinical Audiology. 6<sup>th</sup> ed. Baltimore, MD: Lippicott Williams & Wilkins; 2010.

Sanna M, Sugose H, Mancini F et al. Middle ear and Mastoid Microsurgery. 2<sup>nd</sup> ed. Thieme; 2012.

Sanna M, Kirtane MV, De Souza CE, Devaiah AK. Otology and neurotology. New York: Thieme; 2013.

Sanna M, Khrais T, Falcioni M, Russo A, Taibah A. The temporal bone. New York: Thieme; 2011.

Sanna M, Russo A, De Donato G et al. Color Atlas of Otoscopy. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Thieme; 2002.

Walker HK, Hall WD, Hurst JW. Clinical Methods: The history, physical, and laboratory examinations. 3<sup>rd</sup> ed. Boston: Butterworths; 1990.

Waltzman SB, Roland Jr JT. Cochlear Implants. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Thieme; 2006.

## SEZIONE IX

# Urologia

a cura di Patrizio Rigatti

Capitolo 112 Introduzione all'urologia

Capitolo 113 Rene

Capitolo 114 Ureteri e retroperitoneo

Capitolo 115 Vescica

Capitolo 116 Prostata

Capitolo 117 Uretra

Capitolo 118 Pene, testicoli e patologia scrotale

Capitolo 119 Calcolosi e infezioni delle vie urinarie

Capitolo 120 Fistole urinarie e urologia funzionale

# Introduzione all'urologia

P. Rigatti, T.C. Camerota, A. Cestari

L'urologia nasce come specialità a sé derivante dalla chirurgia generale ed è una disciplina che si occupa – dai punti di vista chirurgico, clinico e diagnostico – dei disturbi dell'apparato urinario (maschile e femminile) e dell'apparato genitale maschile.

Lo spettro delle patologie di interesse urologico appare pertanto molto variabile (neoplasie, malformazioni, patologie infettive, traumi, disturbi funzionali ecc.), così come lo sono le possibili opzioni terapeutiche che verranno di volta in volta identificate a seconda del caso.

Nei capitoli seguenti verranno trattate le patologie di maggior frequenza nell'ambito della disciplina; si è volutamente scelto di non affrontare argomenti eccessivamente specialistici e di minor frequenza, che esulano dagli obiettivi di quest'opera.

È bene sottolineare quanto l'urologia sia una delle specialità che attualmente più stia beneficiando delle innovazioni sia tecnologiche sia scientifiche. La progressiva miniaturizzazione e il perfezionamento degli strumenti chirurgici permettono infatti di esplorare l'intera via escretrice in modo minimamente invasivo partendo dal meato uretrale esterno. La chirurgia robotica e laparoscopica consentono inoltre la terapia mininvasiva della maggior parte delle patologie urologiche. Infine, l'urogenetica è una branca dell'urologia in progressiva espansione atta a individuare precocemente quei pazienti a rischio di sviluppare patologie urologiche a causa di una predisposizione ereditaria.

■ **Anuria:** è l'assenza di produzione urinaria, tipicamente legata a una causa prerenale (trombosi dell'arteria renale) o renale (glomerulonefrite acuta), più raramente postrenale (litiasi ureterale in paziente monorene). Deve essere accuratamente differenziata dalla ritenzione acuta di urina.

■ **Colica renale:** è un dolore lancinante, parossistico, riferito a livello lombare (a volte con irradiazione verso l'inguine, lo scroto o la vulva). La causa più frequente di questo tipo di dolore è un'ostruzione acuta al deflusso urinario (calcolosi, coaguli, neoplasia, cause iatrogene ecc.), con conseguenti retrostasi, incremento della pressione all'interno del sistema uretero-pielocaliceale e attivazione dei pressocettori.

■ **Disuria:** in generale, significa difficoltà minzionale e può essere presente in corso di cistiti o di iperplasia prostatica sintomatica.

■ **Ematuria:** è la presenza di sangue nelle urine. Si distinguono una forma macroscopica (*macroematuria*), in corso della quale le urine assumono un colore rosso più o meno intenso a seconda della perdita ematica in corso; una forma microscopica (*microematuria*), che viene diagnosticata all'esame del sedimento urinario qualora si riscontrino almeno 5 globuli rossi per campo microscopico. La macroematuria è un sintomo urologico aspecifico, potendo dipendere dalla presenza di numerosissime condizioni (lesioni tumorali di tutta la via escretrice, litiasi reno-uretero-vescicale, patologie prostatiche ecc.).

■ **Nicturia:** è caratterizzata dalla presenza di minzioni notturne, più o meno frequenti. Questa condizione può essere legata a patologie che incrementano la produzione di urina (per es. il diabete mellito) oppure a un'iperplasia prostatica o a un'iperattività vescicale.

■ **Oliguria:** è la diminuita produzione urinaria nell'arco delle 24 ore. Può essere legata a una scarsa assunzione di liquidi, a una ridotta perfusione vascolare renale (shock cardiogeno) o a cause renali (nefrosi).

■ **Piuria:** è la presenza di pus nelle urine. Nella diagnosi differenziale devono essere considerate l'uraturia (eliminazione di un eccesso di sali di acido urico), la fosfaturia, la chiluria (presenza di linfa nelle urine) e la spermaturia (tipica dei pazienti che siano stati sottoposti a un intervento chirurgico disostruttivo per adenoma prostatico).

■ **Pneumaturia:** è la fuoriuscita di aria dal canale uretrale durante la minzione, frequentemente associata all'effetto dello "sfiato di una

gomma bucata". È tipicamente la conseguenza di fistole vescicoenteriche legate a patologie neoplastiche localmente avanzate o a morbo di Crohn o, più raramente, a infezioni delle vie urinarie associate alla produzione di gas.

■ **Pollachiuria:** è l'aumento della frequenza minzionale, con accorciamento degli intervalli tra una minzione e la successiva; si può presentare in corso di patologie infiammatorie o infettive del basso apparato urinario, oppure in pazienti affetti da iperplasia prostatica.

■ **Stranguria:** è una condizione caratterizzata da una minzione dolorosa.

## Esami diagnostici e procedure

### PSA (Prostate-Specific Antigen)

Si tratta di una glicoproteina, che agisce come serin-proteinasi, isolata per la prima volta verso la fine degli anni Settanta. In condizioni di normalità questo enzima è responsabile della liquefazione del liquido seminale, consentendo la movimentazione degli spermatozoi dall'eiaculato. In condizioni fisiologiche, il PSA è presente in concentrazioni trascurabili anche a livello sierico, e può essere dosato nella sua forma libera e nella forma complessata all' $\alpha$ -2-macroglobulina. Dall'inizio degli anni Ottanta, questa molecola è stata utilizzata come marcatore diagnostico delle patologie prostatiche; il suo valore sierico infatti incrementa in presenza di una patologia tumorale prostatica, di un'infezione (prostatite) o di un ingrossamento ghiandolare benigno (iperplasia prostatica). L'analisi del suo valore assoluto (anche in relazione all'età, alla clinica e alla storia anamnestica del paziente), del suo trend di crescita nel tempo, e del rapporto fra la sua forma libera e il valore totale, possono indirizzare l'urologo verso il sospetto di una patologia tumorale in atto, la cui diagnosi è sempre istologica (cioè mediante agobiopsie prostatiche). Oggigiorno il concetto di "valore di normalità" per questo marcatore è stato abbandonato (in passato si riteneva normale per valori al di sotto di 4 ng/mL, successivamente modificato a 2,5 ng/mL). Ogni condizione clinica deve essere analizzata individualmente; esistono infatti pazienti affetti da neoplasia prostatica con valori di PSA molto bassi, e pazienti con 10 ng/mL di PSA che sono esclusivamente affetti da una voluminosa iperplasia prostatica.

Negli ultimi anni, numerosi ricercatori hanno cercato di sviluppare marcatori più sensibili e più specifici. Fra questi, di recente introduzione nella pratica clinica, vi è il [-2]pro-PSA, i cui risultati in

termini di efficacia diagnostica sono estremamente incoraggianti.

### **PCA3**

Si tratta di un marcatore, recentemente introdotto nella pratica clinica, il cui utilizzo dovrebbe essere riservato esclusivamente ai pazienti che abbiano già ricevuto una precedente agobiopsia prostatica (risultata negativa) e per i quali sussista ancora un sospetto di patologia tumorale. Prima di eseguire una re-biopsia in questi pazienti, può essere pertanto dosato il marcatore PCA3 (mRNA del gene Prostate Cancer Gene 3) che deve essere raccolto nelle prime urine emesse dopo massaggio prostatico. Attualmente non esistono dei cut-off assoluti che consentano di stabilire quali siano i pazienti che necessitano della biopsia, ma si ritiene che i pazienti con score superiore a 35 debbano essere ritenuti ad alto rischio per patologia tumorale prostatica in atto.

### **Spermiogramma e spermiocoltura**

L'esame del liquido seminale consente di valutare principalmente la qualità (morfologia, motilità) e la quantità degli spermatozoi emessi sull'eiaculato. Per ottenere un'analisi attendibile, è opportuno raccogliere il campione dopo un minimo di 3 e un massimo di 5 giorni di astinenza da rapporti. L'esame permette di valutare anche la contestuale presenza di un'infezione seminale mediante l'analisi della viscosità del campione e la spermiocoltura con eventuale antibiogramma.

### **Ecografia**

Si tratta di una metodica basata sull'impiego degli ultrasuoni; a seconda delle frequenze utilizzate, è possibile studiare in maniera più approfondita determinate strutture. In urologia, gli studi più eseguiti sono:

- *dell'apparato urinario*: metodica semplice e veloce usata come screening per l'identificazione delle patologie di più frequente riscontro (litiasi, idronefrosi, neoformazioni renali, ureterali e vescicali);
- *transrettale*: consente lo studio fine della ghiandola prostatica e delle vescicole seminali, oltre che del trigono vescicale. Durante questa procedura, in caso di sospetto tumorale, possono essere eseguite delle agobiopsie prostatiche a scopo diagnostico;
- *scrotale e penieno*.

Quando gli ultrasuoni vengono in contatto con strutture in movimento (tipicamente sangue all'interno di vasi arteriosi e venosi), è possibile effettuare una valutazione dei flussi in avvicinamento e in

allontanamento e delle loro velocità. Tale studio, detto Doppler, è estremamente utile nel sospetto di varicocele (esame del reflusso vasale), nella valutazione di una disfunzione erettile (analisi dei flussi nelle arterie cavernose) o di neoformazioni retroperitoneali (studio dei grossi vasi: aorta, vena cava, peduncoli renali).

### **Rx urografia endovenosa**

È una metodica radiologica che consente lo studio morfologico dell'apparato escretore dopo iniezione endovenosa di mezzo di contrasto organo-iodato; negli ultimi anni è stata sostituita dall'uro-TC, metodica che può essere eseguita più velocemente. Questa indagine – che viene impiegata nel sospetto di una patologia malformativa dell'alto apparato escretore, di una patologia neoplastica o stenotica ureterale – è caratterizzata da tre principali fasi (nefrografica, calicopielografica, cistografica), ciascuna delle quali consente di effettuare valutazioni specifiche e di diagnosticare la patologia sospettata.

### **TC**

È uno studio radiologico fine che consente di analizzare una porzione del nostro organismo effettuando scansioni assiali, coronali o sagittali. In urologia sono frequentemente utilizzate la TC addome-pelvi con mdc (eventualmente associata a una TC del torace per la stadiazione delle patologie tumorali) o un'uro-TC, durante la quale vengono eseguite ricostruzioni fini dell'apparato urinario mediante l'acquisizione di immagini nella fase escretrice del mezzo di contrasto. Esiste infine lo studio angio-TC, che consente di caratterizzare con accuratezza il sistema vascolare (utile per es. in presenza di voluminose lesioni retroperitoneali). La metodica non va eseguita nei pazienti allergici al mdc organo-iodato, in caso di insufficienza renale o nei pazienti con evidenza di un picco monoclonale all'elettroforesi sieroproteica.

### **RM**

È una tecnica radiologica basata sullo studio delle proprietà nucleari degli atomi di idrogeno presenti nel nostro organismo. Le metodiche più utilizzate per i pazienti urologici sono l'uro-RM (equivalente dell'uro-TC), la RM addome-pelvi (equivalente della TC) e la RM con bobina endorettale. Quest'ultima procedura consente una valutazione fine delle patologie prostatiche localmente avanzate. La RM può essere eseguita con o senza mdc paramagnetico, e viene di solito riservata ai pazienti a cui non può essere somministrato il mdc organo-iodato. Le moderne macchine per RM da 3 Tesla di potenza consentono uno



studio delle patologie prostatiche con dettagli anatomici estremamente curati e definiti, di ausilio nella strategia della terapia del carcinoma prostatico.

## **PET**

La PET è una metodica di medicina nucleare che consente lo studio dei processi metabolicamente attivi all'interno di un organismo. Una volta iniettato nella circolazione ematica, il tracciante radioattivo tende a localizzarsi nelle aree a elevata attività metabolica (fra cui le neoplasie); a seconda della patologia che si vuole studiare, verrà scelto il tracciante più appropriato: fluorodesossiglucosio (FDG) per le neoplasie transizionali, colina per il tumore prostatico ecc. Recentemente sono state introdotte apparecchiature che consentono di eseguire, in maniera combinata e durante la medesima procedura, sia la TC sia la PET (TC-PET).

## **Scintigrafia ossea total body**

È un'indagine di medicina nucleare che sfrutta la capacità di alcuni radiofarmaci di accumularsi a livello osseo, laddove esistano processi metabolicamente attivi (metastasi, tumori primitivi) ma anche aree di flogosi cronica (artrosi). In urologia, questa indagine viene utilizzata per la ricerca di eventuali secondarismi ossei in pazienti affetti da processi neoplastici a carico dell'apparato genitourinario. Le lesioni secondarie normalmente sono di tipo osteolitico, a eccezione delle metastasi da neoplasia prostatica che hanno carattere osteoaddensante.

## **Scintigrafia renale sequenziale**

È una metodica di medicina nucleare che, dopo iniezione di specifici radiofarmaci, consente lo studio funzionale del parenchima renale; il contrasto viene infatti accumulato a livello renale, filtrato, escreto e successivamente eliminato attraverso gli ureteri. Questo studio, concettualmente non diverso dalla Rx urografia endovenosa, consente di stabilire la funzionalità renale, la quota di partecipazione alla produzione di urina da parte di ciascun rene, oltreché di valutare la presenza di un contestuale rallentamento nella capacità di eliminazione delle urine (stasi urinaria).

## **Uretrocistografia retrograda e minzionale**

È una metodica radiologica durante la quale viene instillato un mezzo di contrasto all'interno dell'uretra distale (a pochi centimetri dal meato uretrale esterno), in modo da opacizzare tutto il decorso uretrale e la vescica (fase retrograda). Nella fase minzionale è

possibile studiare la qualità di apertura del collo vescicale e caratterizzare le stenosi uretrali. Questa indagine viene utilizzata nella valutazione del reflusso vescicoureterale, delle stenosi uretrali, delle sclerosi del collo vescicale, oppure in corso di traumi del basso apparato escretore.

### **Cistoscopia**

È una metodica ambulatoriale mininvasiva durante la quale si risale lungo l'uretra con uno strumento (cistoscopio), che può essere rigido o flessibile. Questa procedura consente di valutare la qualità del lume uretrale (presenza di una stenosi o di un'ostruzione da iperplasia prostatica) e della mucosa vescicale (neoformazioni vescicali). Nel corso di questa procedura possono essere eseguite anche manovre biottiche mirate su aree sospette.

### **Pielografia ascendente e discendente**

Sono metodiche mininvasive che consentono l'opacizzazione dell'alto apparato escretore. La pielografia retrograda (o ascendente) prevede l'inserimento di un cateterino ureterale durante la cistoscopia, e la successiva iniezione intraureterale del mezzo di contrasto; la pielografia anterograda (o discendente) prevede l'iniezione di mdc attraverso una nefrostomia percutanea (tubicino che dal fianco entra direttamente nel bacinetto renale). Durante l'esecuzione di queste procedure, è possibile raccogliere campioni urinari per l'analisi citologica ureterale selettiva. Sono utili in caso di sospetta patologia litiasica, tumorale o stenotica dell'uretere.

### **Ureterorenoscopia**

È una procedura endoscopica, da eseguirsi in sala operatoria, che consente di risalire lungo l'uretere con strumenti rigidi o flessibili, fino a raggiungere il bacinetto renale. Questa procedura può essere effettuata con finalità diagnostiche o terapeutiche in presenza di una patologia litiasica dell'alto apparato escretore, di sospette stenosi o neoformazioni ureterali o in presenza di una macroematuria di natura da definire.

### **Uroflussometria**

È una valutazione funzionale non invasiva, che viene eseguita in regime ambulatoriale. Il paziente, al momento dello stimolo minzionale, svuota la vescica in un contenitore collegato a un rilevatore di flusso; in questo modo è possibile stabilire la quantità del volume vuotato, il tempo di svuotamento vescicale, il flusso massimo e il flusso medio. Al termine della procedura viene inoltre valutata

ecograficamente (o mediante cateterismo estemporaneo) la quantità di urina residua in vescica (residuo postminzionale), indicativa di un'ostruzione al flusso urinario o di ipocontrattilità vescicale.

### **Esame urodinamico o videourodinamico**

Si tratta di una complessa valutazione funzionale mininvasiva eseguita in regime ambulatoriale. L'esame inizia con un'uroflussometria libera; successivamente il paziente viene fatto sdraiare e, in posizione supina, si procede all'introduzione di due piccole sonde, una uretrale e l'altra rettale, con le quali è possibile registrare le pressioni detrusoriali e addominali. Attraverso la sonda uretrale si procede poi all'introduzione di una soluzione fisiologica a temperatura ambiente, a velocità di riempimento costante; durante l'esame, si procede alla valutazione del comportamento funzionale della vescica (al variare dei volumi di riempimento) e del tono pressorio sfinterico. Il paziente viene invitato a riferire il momento in cui compaiono il primo stimolo minzionale e uno stimolo minzionale non procrastinabile. Questo esame viene eseguito per valutare un'incontinenza urinaria maschile e femminile, o per confermare una patologia ostruttiva.

Nei pazienti affetti da patologia neurologica, può essere utile eseguire una valutazione videourodinamica durante la quale il riempimento vescicale avviene con mezzo di contrasto organo-iodato diluito in soluzione fisiologica; nel corso della procedura viene utilizzato un fluoroscopio che consente di valutare dal punto di vista radioscopico l'attività motoria della vescica in relazione al suo comportamento funzionale (studiato con gli elettrodi di registrazione).

### **Lettere suggerite**

Patton KT, Thibodeau GA. Anatomia e Fisiologia. Milano: Elsevier; 2011.

Standring S. Anatomia del Gray. Le basi anatomiche per la pratica clinica. 40<sup>a</sup> ed. Milano: Elsevier; 2009.

# Rene

P. Rigatti, T.C. Camerota, C. Lolli, A. Cestari

### Anatomia e cenni di fisiologia

I reni sono organi pari situati a livello delle fosse lombari del retroperitoneo (dette anche logge renali); tali logge sono delimitate dalla capsula o fascia di Gerota, la cui porzione anteriore è chiamata fascia di Toldt, mentre quella posteriore è detta fascia di Zuckerkandl. Il rene ha grossolanamente la forma di un fagiolo – delle dimensioni di 12 cm di lunghezza, 6 cm di larghezza e 3 cm di spessore – con una consistenza duroelastica. Per convenzione morfologica, esso viene suddiviso in regioni (polare superiore e inferiore, mesorene, faccia anteriore e posteriore), mentre da un punto di vista anatomico si distinguono una zona corticale e una midollare. Dal profilo laterale dell'organo (convesso) originano le arterie radiali che diventano poi interlobulari o glomerulari, mentre dal profilo mediale (concavo) originano le arterie rette che si distribuiscono alle piramidi; questo profilo in aggiunta accoglie l'ilo renale composto da un'arteria renale (che trae origine dall'aorta addominale), una o più vene renali (che confluiscono nella vena cava inferiore) e dal bacinetto renale (parte del sistema escretore delle urine). Non è inoltre infrequente osservare la presenza di rami arteriosi polari (superiori o inferiori). L'arteria renale, che generalmente è posteriore alla vena renale, all'interno del parenchima si divide nei rami interlobari e arciformi. Il circolo venoso è invece raccolto dalle vene arciformi, che confluiscono nelle vene interlobari e successivamente nella vena renale (Fig. 113.1).

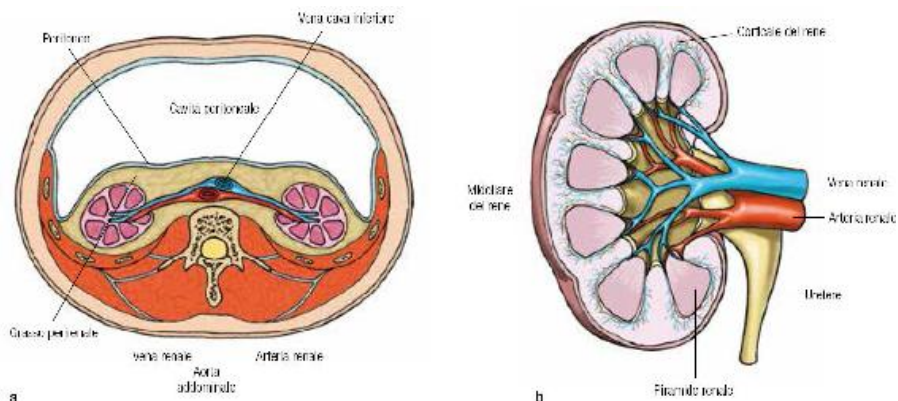


**Fig. 113.1.** (a) Localizzazione retroperitoneale dei reni; (b) architettura macroscopica del rene (si noti la suddivisione tra corticale e midollare) e sua vascolarizzazione.

I *calici* che circondano ogni singola papilla sono all'origine del sistema escretore e si riuniscono in tre grandi collettori (superiore, medio e inferiore), che a loro volta confluiscono nella pelvi o bacinetto o ampolla. L'*ampolla* può avere proporzioni e morfologia varie ma è di solito triangolare, con una base rivolta verso l'alto e lateralmente, e con l'apice rivolto verso il basso in continuità con l'uretere. È una struttura ben distensibile e può avere pertanto una capacità fisiologica (contenuto normale) e una capacità funzionale (in corso di sovradistensione).

Dal punto di vista funzionale, il rene partecipa alla regolazione del volume dei liquidi circolanti nel nostro organismo (producendo urina), contribuisce al mantenimento dell'equilibrio acido-base ed espleta funzioni endocrine secernendo sostanze (renina, EPO, PGE) dotate di numerose attività, tra cui il controllo pressorio.

## Patologie tumorali

Le neoplasie renali (benigne e maligne) rappresentano circa il 2-3% di tutti i tumori, hanno incidenza massima nei Paesi occidentali e prevalenza maggiore negli individui di sesso maschile di età compresa tra i 55 e i 65 anni (rapporto M:F = 3:2); un ulteriore picco di incidenza si presenta intorno ai 40 anni di età. Si tratta di eteroformazioni di origine parenchimale, che possono avere un atteggiamento esofitico o completamente intraparenchimale. Nel corso degli ultimi vent'anni, si è assistito a un continuo incremento dell'incidenza di tali neoplasie (nell'ordine di circa il 2% su base annua), e questo è principalmente dovuto all'aumento delle diagnosi incidentali (in corso cioè di esami strumentali eseguiti per altro

motivo); le lesioni tumorali renali sono infatti spesso asintomatiche. Più raramente i pazienti possono presentare segni o sintomi, generalmente aspecifici, in cui la classica triade sintomatologica – rappresentata dall'ematuria capricciosa (principalmente microscopica), dolore al fianco, massa palpabile al fianco – si presenta in circa il 6-10% dei pazienti (dati epidemiologici più recenti, suggeriscono percentuali ormai prossime all'1%); anche l'evidenza di varicocele che non si modifica al Valsalva deve far sospettare una lesione renale sottostante (la compressione che la lesione determina sui vasi può infatti portare a una stasi vascolare, che determina una congestione del plesso pampiniforme). Il 30% circa dei pazienti sintomatici alla diagnosi può inoltre presentare ulteriori sintomi, definiti paraneoplastici, tra cui l'ipertensione arteriosa, la cachessia, la febbriattola (di tipo subcontinuo o intermittente), l'anemia, l'ipercalcemia, la policitemia, la secrezione di sostanze ormonosimili ecc.

I *fattori di rischio* più importanti per lo sviluppo di tali tumori sono il fumo di sigaretta, l'obesità, l'ipertensione arteriosa non controllata da terapia medica (anche se questo fattore è oggi rimesso in discussione), la predisposizione genetica (per es. sindrome di Von Hippel-Lindau, sclerosi tuberosa ecc.), una dialisi prolungata (il meccanismo è quello della formazione di cisti renali che possono successivamente degenerare in senso eteroplastico).

L'incremento delle diagnosi incidentali ha pertanto modificato la presentazione della malattia rendendo possibile l'identificazione di lesioni più piccole, tendenzialmente organo-confinata, con un conseguente netto miglioramento della prognosi e delle percentuali di sopravvivenza di tali pazienti. Nonostante ciò, oggi ci si continua a confrontare con neoplasie localmente avanzate, oppure metastatiche ai linfonodi o a distanza (circa il 40% delle neoplasie parenchimali del rene alla diagnosi). Il rischio di metastasi è infatti direttamente correlato allo stadio e alle dimensioni della malattia, oltre che al grado di aggressività biologica del tumore e al tempo intercorso tra l'insorgenza della malattia e la diagnosi. Infine, non sono infrequenti i casi in cui la comparsa di un secondarismo si verifica anche a distanza di anni dalla presentazione iniziale della malattia.

Le neoplasie renali possono metastatizzare per infiltrazione diretta (per es. per contiguità al surrene), per via ematica anterograda (diffusione di cellule lungo la vena renale e la vena cava inferiore, con conseguente formazione di trombosi neoplastica che nei casi più avanzati può estendersi fino all'atrio destro), per via ematica retrograda (lungo il circolo venoso paravertebrale, condizionante la comparsa di secondarismi prevalentemente epatici, vertebrali, tiroidei o genitali), per via linfatica ai linfonodi locoregionali del

retroperitoneo (dell'ilo renale omolaterale, para-aortici, preaortici, intercavo-aortici, precavali, retrocavali) o alle stazioni linfatiche a distanza (per es. mediastiniche). Altri organi di possibile metastatizzazione sono il polmone, il rene controlaterale e l'encefalo.

Dal punto di vista macroscopico questi tumori possono avere aspetto nodulare, cistico o pseudocistico, o multinodulare, e sono generalmente dotati di una pseudocapsula fibrosa. Dal punto di vista anatomo-patologico, le caratteristiche tumorali che influiscono sulla prognosi del paziente, oltre allo stadio della malattia, sono il grado di Fuhrman – basato sulla distinzione di quattro gradi, che valutano le caratteristiche di differenziazione citologica delle cellule tumorali dal più differenziato al più anaplastico –, l'istotipo cellulare, la presenza di aspetti sarcomatoidi, l'invasione microvascolare, l'evidenza di necrosi tumorale e di invasione del sistema collettore delle urine (Tab. 113.1). A parità di stadio di malattia, le lesioni di tipo cromofobo e papillare (tipo I o a basso grado) presentano una prognosi migliore rispetto al carcinoma a cellule chiare, mentre il carcinoma papillare di tipo II (o ad alto grado) ha prognosi lievemente peggiore. La stadiazione di questi tumori viene fatta secondo la classificazione TNM (Tab. 113.2).

**Tab. 113.1.** Fattori prognostici per i tumori renali.

- *Legati al tumore:* stadio della malattia, dimensioni, grado, istotipo, presenza di necrosi tumorale, differenziazione sarcomatoide
- *Legati al paziente:* presenza di sintomi locali o sistemici, *performance status*, perdita di peso, sindrome paraneoplastica
- *Esami di laboratorio:* valori elevati di LDH, ipercalcemia, anemia, trombocitosi

**Tab. 113.2.** Stadiazione patologica delle neoplasie renali secondo la classificazione TNM.

### **Neoplasia primitiva**

~~N~~ Neoplasia che non viene identificata

~~N~~ Nessuna evidenza di lesione renale

~~T~~ Tumore di dimensioni < 7 cm, limitato al rene

~~T~~ Tumore di dimensioni > 4 cm, limitato al rene

~~T~~ Tumore di dimensioni comprese tra 4 e 7 cm

~~T~~ Tumore di dimensioni > 7 cm, limitato al rene

~~T~~ Tumore di dimensioni comprese tra 7 e 10 cm

~~T~~ Tumore di dimensioni > 10 cm

~~T~~ Tumore che interessa la vena renale o il grasso perirenale (ma non il surrene omolaterale), senza superare la fascia di Gerota

~~T~~ Tumore che interessa macroscopicamente la vena renale (o le sue branche segmentali), il grasso perirenale e/o il grasso del seno renale

~~T~~ Tumore che interessa macroscopicamente la vena cava sottodiaframmatica

**Tumore** che interessa macroscopicamente la vena cava sopradiaframmatica oppure che infiltra la parete della vena

**Tumore** che si estende oltre la fascia di Gerota o interessa il surrene omolaterale per contiguità

### **Linfonodi locoregionali**

**Non** è possibile stabilire l'interessamento dei linfonodi (linfadenectomia non eseguita)

**Nessun** linfonodo interessato da metastasi

**Metastasi** nei linfonodi locoregionali

### **Metastasi a distanza**

**Non** è possibile stabilire la presenza di metastasi a distanza

**Assenza** di metastasi a distanza

**Presenza** di metastasi a distanza (anche surrene omolaterale, se non per contiguità)

### **Classificazione per stadi secondo TNM – Gruppi prognostici**

(AJCC Cancer Staging Manual)

**Stadio** M0

**Stadio** M0

**Stadio** M0

**Stadii** NM0 oppure T4 N0-1 M0 oppure T1-4 N0 M1

Da: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma>, ultima consultazione 20 maggio 2016.

Gli *esami diagnostici* e *stadiativi* del tumore renale sono:

- ecografia dell'apparato urinario/ecografia dell'addome completo;
- TC dell'addome con mezzo di contrasto, che permette di valutare se la lesione capta contrasto, l'eventuale coinvolgimento della vena renale o della vena cava inferiore, l'interessamento dei linfonodi locoregionali (retroperitoneali) e lo stato di salute del rene controlaterale, dei surreni e del fegato;
- Rx o TC del torace, che consentono di valutare in maniera più o meno fine l'eventuale presenza di un interessamento parenchimale polmonare o linfonodale mediastinico;
- RM dell'addome, da riservarsi ai pazienti con allergia al mezzo di contrasto, insufficienza renale o nei quali si voglia approfondire l'eventuale coinvolgimento della vena renale omolaterale o della vena cava inferiore (trombosi neoplastica);
- eco-color-Doppler dei grossi vasi retroperitoneali, arteriografia e cavografia: utilizzate raramente, prevalentemente per la valutazione del flusso vascolare residuo all'interno della vena cava in presenza di un trombo neoplastico o per l'analisi di importanti anomalie di vascularizzazione renale; utili in caso si pianifichi un'embolizzazione selettiva preoperatoria in presenza di voluminosi circoli collaterali;
- TC encefalica, per la valutazione di secondarismi encefalici (esame non eseguito di routine);
- scintigrafia ossea total body: consente di valutare la presenza di eventuali secondarismi scheletrici.



Nella diagnosi differenziale bisogna considerare la tubercolosi renale e la pielonefrite xantogranulomatosa.

## Istologia

L'aspetto istologico dei tumori parenchimali del rene è molto variabile e dipende dal tessuto da cui ha origine la neoformazione. Macroscopicamente il carcinoma renale si può manifestare con vari aspetti: nodulare, cistico o pseudocistico, multinodulare. Solitamente si presenta come una massa sferica, di colore giallo-arancio, variamente vascolarizzata, provvista di una pseudocapsula fibrosa, mentre nel contesto della neoplasia è possibile reperire aree necrotiche o addirittura colliquate. Da un punto di vista microscopico, è possibile riconoscere numerosi tipi cellulari (Tab. 113.3), di cui la variante a cellule chiare è la più frequente, seguita da quella papillare e da quella a cellule cromofobe. Di seguito vengono trattati gli istotipi cellulari renali più importanti.

**Tab. 113.3.** Istotipi cellulari delle neoplasie renali.

### **Tumori renali di origine epiteliale**

- Benigni
  - Adenoma
  - Oncocitoma
- Maligni
  - Carcinoma renale convenzionale o a cellule chiare
  - Carcinoma renale papillare o a cellule cromofile
  - Carcinoma renale cromofobo
  - Carcinoma dei dotti collettori o di Bellini
  - Carcinoma medullare

### **Tumori mesenchimali**

- Benigni
  - Tumore a cellule iuxtaglomerulari
  - Fibroma medullare
  - Leiomioma
  - Lipoma
  - Emangioma
  - Linfangioma
  - Angiomiolipoma
- Maligni (forme sarcomatose)
  - Leiomiosarcoma
  - Fibrosarcoma
  - Liposarcoma
  - Osteosarcoma, condrosarcoma
  - Rabbdomiosarcoma
  - Angiosarcoma
  - Emangiopericitoma
  - Neoformazioni maligne mesenchimali

## Carcinoma a cellule renali (RCC)

Si tratta della variante più frequente di tumore renale, rappresentando circa il 70% di tutte le lesioni maligne del rene. L'aggressività biologica della malattia dipende da caratteristiche citologiche, che vengono valutate mediante la classificazione nucleare secondo Fuhrman (suddivisa in quattro gradi, dal più differenziato al più anaplastico). Numerose evidenze di biologia molecolare hanno ormai dimostrato la possibilità d'insorgenza della malattia familiare legata all'espressione fenotipica del gene *VHL*. Tale anomalia può consentire sia lo sviluppo sia l'evoluzione di forme multiple associate più o meno classicamente ad altre patologie (sindrome di von Hippel-Lindau) (Fig. 113.2), come pure l'insorgenza di semplici forme sporadiche. Il carcinoma renale ha origine dalle cellule tubulari prossimali e può avere un'estrinsecazione esofitica (80% dei casi) o infiltrante (20%).

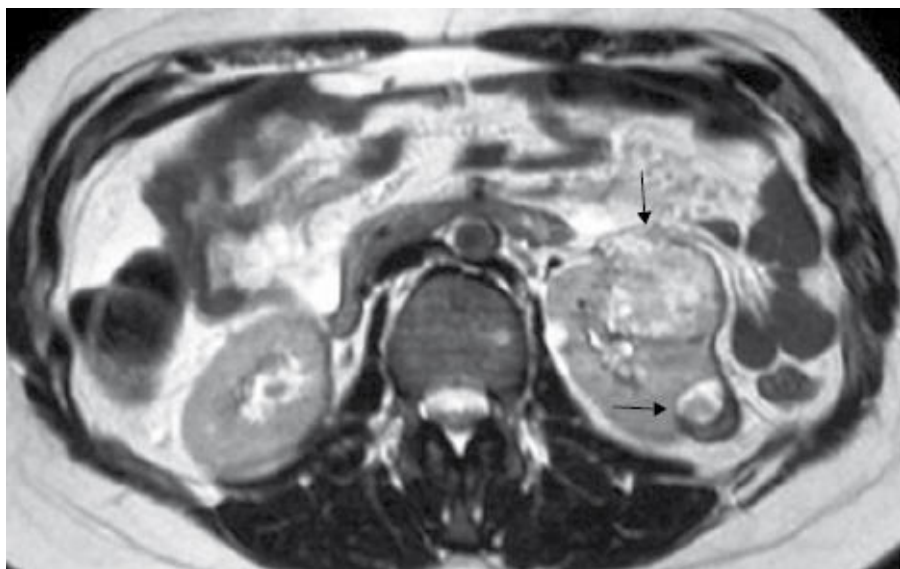


**Fig. 113.2.** Neoformazioni tumorali renali multiple associate a mutazione sporadica del gene *VHL* (immagine RM).

## Carcinoma papillare

Circa il 10% dei carcinomi renali presenta varianti papillari; le cellule sono di aspetto cromofilo (eosinofilo o basofilo) e le cellule chiare sono rare. Geneticamente presentano trisomia o tetrasomia del 7 e del 17, e perdita allelica del cromosoma Y. L'aspetto macroscopico sembra ben circoscritto, marrone, soffice e friabile con possibili variazioni

cistiche. Si tratta di tumori spesso multifocali, associati o meno a piccoli adenomi papillari. Nonostante siano spesso legati a una prognosi migliore rispetto alle forme classiche, alcuni di essi possono avere atteggiamento aggressivo (soprattutto nelle forme di tipo II).

### **Carcinoma a cellule cromofobe**

Rappresenta meno del 5% delle neoplasie renali dell'adulto e presenta caratteristiche morfologiche e citogenetiche ben distinte. Dal punto di vista macroscopico ha un aspetto simile all'oncocitoma e si differenzia istologicamente da questo per la notevole evidenza di mitosi. Numerosi casi di "oncocitoma maligno" sono in realtà neoplasie a cellule cromofobe. Citogeneticamente può coesistere la perdita cromosomica di 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21 e macroscopicamente il colore è marrone scuro con possibili aree di necrosi. L'andamento clinico è analogo a quello delle neoplasie renali classiche.

### **Carcinoma dei dotti di Bellini**

Si tratta di un tumore raro, più frequente negli individui di giovane età che generalmente hanno una storia familiare di carcinoma renale. Si presenta di solito in stadio avanzato. Circa il 40% dei pazienti ha diffusione metastatica alla presentazione e la maggior parte dei pazienti muore entro 1-3 anni dalla diagnosi primaria.

Questa neoformazione è localizzata nella midollare renale, ha un aspetto grigio chiaro e mostra un atteggiamento infiltrante; sono frequenti aree di necrosi. L'architettura è mista (papillare e tubulare) ed è presente un'intensa desmoplasia. Il parenchima può essere infiltrato e possono essere evidenti aree di displasia o carcinoma *in situ* circostanti. L'origine embriologica è dai dotti collettori o dalla pelvi renale. Sono descritte varianti sarcomatoidi e, a prescindere da questo, l'atteggiamento clinico è molto aggressivo e con prognosi rapidamente infausta.

### **Carcinoma renale midollare**

Il carcinoma renale midollare viene considerato un sottotipo del carcinoma dei dotti collettori. È estremamente raro. Rappresenta il 2% di tutti i tumori primari renali in pazienti di età compresa tra i 10 e i 20 anni. Al momento della diagnosi si riscontrano metastasi nel 95% dei pazienti. La sopravvivenza media è di circa 5 mesi. La chemioterapia e la radioterapia sono le uniche terapie a disposizione.

### **Oncocitoma**

Complessivamente rappresenta circa il 5% dei tumori renali solidi dell'adulto. Rappresenta il 3-7% di tutti i tumori renali. Le maggiori

controversie nascono dalla definizione del potenziale di malignità in relazione all'evidenza anatomo-patologica. In senso stretto, la neoplasia ha caratteristiche di benignità e anche la differenziazione citogenetica rispetto alle forme aggressive supporta questa definizione (trisomia 17). Macroscopicamente si tratta di lesioni definite e circoscritte, non capsulate, di colore marrone scuro-mogano. Fra le terapie a disposizione la nefrectomia parziale rappresenta il trattamento gold standard.

## **Nefroblastoma**

Il nefroblastoma maligno o tumore di Wilms è una patologia caratteristica dell'età pediatrica (8% di tutti i tumori infantili e 80% delle neoplasie genitourinarie per età inferiore a 15 anni), ed è una neoplasia di origine embrionaria, formata da tessuti multipli (connettivo ed epitelio). Talora si presenta in forma bilaterale e in prevalenza durante i primi 5 anni di vita. La diagnosi è quasi esclusivamente legata alla presenza di una massa scoperta occasionalmente o in seguito a una deformazione dell'addome. Più raramente sono presenti ematuria e dolore; talora febbre, nausea e vomito. La diagnosi differenziale va posta soprattutto con le forme idronefrotiche ostruttive. L'approccio terapeutico più corretto è interdisciplinare, richiedendo generalmente una chirurgia allargata, una chemioterapia e una radioterapia (neoadiuvante o adiuvante). I risultati sono favorevoli negli stadi iniziali (limitati alla capsula renale) con sopravvivenza a 5 anni dell'80%. Con l'interessamento della capsula adiposa tale rapporto percentuale scende rapidamente al 45%, per finire attorno al 10% in presenza di una situazione metastatica.

## **Carcinoma renale sarcomatoide**

È riscontrabile in meno del 5% dei casi valutati all'esame clinico come neoformazioni solide renali dell'adulto. Macroscopicamente si presenta di colore grigio-bianco, infiltrante e spesso contiguo a una massa di carcinoma classico. Dal punto di vista istologico è caratterizzato da cellule fusate e dalla presenza di una notevole quantità di atipie nucleari. Si tratta di una forma assai più frequente del sarcoma renale vero e proprio ed è altamente maligno. La prognosi è condizionata dalla rapida evoluzione clinica.

## **Angiomiolipoma**

L'angiomiolipoma è una forma amartomatosa composta da percentuali variabili di tessuto muscolare liscio, grasso, vasi sanguigni. È una forma rara, a genesi multifattoriale, che colpisce prevalentemente il

sesto femminile. Circa il 50% degli angiomiolipomi insorge in pazienti con sclerosi tuberosa, mentre solo nel 50-80% dei pazienti con sclerosi tuberosa è possibile riscontrare la presenza della neoplasia. Usualmente è unifocale e unilaterale. Si presenta come una lesione solida di aspetto clinico caratteristico rilevabile sia alla TC sia alla RM, macroscopicamente capsulato di aspetto giallo brillante. La diagnosi istologica è caratterizzata dalla localizzazione di vasi dismorfici nel contesto della neoplasia, ma sono riscontrabili aree di necrosi, emorragia, invasione macroscopica della vena renale e nuclei pleomorfi. Alcuni pazienti con angiomiolipoma presentano lesioni analoghe anche in altri organi e apparati. L'andamento clinico virtuale è benigno ma in letteratura sono riportati due casi di possibile evoluzione maligna di questa patologia, probabilmente da correlare alla contemporanea presenza di cellule fusate o carcinoma classico. Un'integrazione diagnostica con immunoistochimica HMB45 può essere di ausilio nella diagnosi patologica.

## Terapia

Fra le terapie che si hanno a disposizione, la chirurgia rappresenta certamente il trattamento gold standard per la cura dei tumori del rene, indipendentemente dalle dimensioni della neoplasia, dallo stadio della malattia o dalla presenza di secondarismi linfonodali, parenchimali o ossei. Esistono diversi approcci chirurgici al rene:

- approccio *transperitoneale*: consente il miglior controllo sul peduncolo vascolare renale;
- approccio *retroperitoneale* con accesso lombotomico: consigliabile per lesioni esofitiche a carico del profilo laterale del rene;
- approccio *laparoscopico* (trans- o retroperitoneale): consigliabile per lesioni piccole (fino a 7 cm) e localizzazione favorevole (esofitiche). Nelle mani di laparoscopisti esperti porta a risultati oncologici sovrapponibili a quelli della chirurgia a cielo aperto;
- approccio *robotico*: evoluzione dell'approccio laparoscopico.

Fino a qualche anno fa, in presenza di un'eteroformazione renale (indipendentemente dalle sue dimensioni), l'indicazione chirurgica assoluta prevedeva la nefrectomia radicale (asportazione del rene contenente la lesione tumorale e del surrene omolaterale) associata a una linfadenectomia delle stazioni locoregionali (Fig. 113.3). Successive numerose evidenze scientifiche hanno condotto a una modifica dell'approccio chirurgico, dimostrando che:

- per lesioni fino a 7 cm di diametro massimo, con caratteristiche morfologiche favorevoli, l'esecuzione di una chirurgia *nephron sparing* – cioè di procedure che consentono di preservare il più possibile il parenchima renale sano, fra cui l'enucleazione o l'enucleoresezione della sola neoplasia (Fig. 113.4), oppure di eminefrectomia – ha i medesimi risultati in termini oncologici della nefrectomia radicale (ovviamente, se i margini chirurgici sono negativi). Questa tecnica porta notevoli benefici per il paziente, prevalentemente in relazione alla preservazione della funzionalità renale;
- l'esecuzione della linfadenectomia non conferisce un incremento nelle

percentuali di sopravvivenza, e ha pertanto un ruolo esclusivamente stadiativo;

- la surrenalectomia deve essere riservata solo alle voluminose neoformazioni del polo superiore o alle neoplasie con dimensioni maggiori di 7 cm. Le prime hanno infatti un elevato rischio di infiltrazione per contiguità dell'organo, mentre le seconde hanno un elevato rischio di metastatizzazione.

Sulla base di quanto detto sopra, le indicazioni all'esecuzione di una chirurgia *nephron-sparing* sono:

- assolute (in presenza di rene unico);
- relative (rischio di insufficienza renale per scadente qualità del rene controlaterale o in presenza di lesioni renali bilaterali);
- elettive (in presenza di lesioni fino a 7 cm, anche in caso di rene controlaterale e funzionalità renale nei limiti della norma).



**Fig. 113.3.** Campo operatorio in corso di nefrectomia radicale destra. Durante la procedura, vengono rimosse tutte le strutture linfatiche e linfonodali che si trovano lungo la vena cava (nella pinza) e l'aorta.

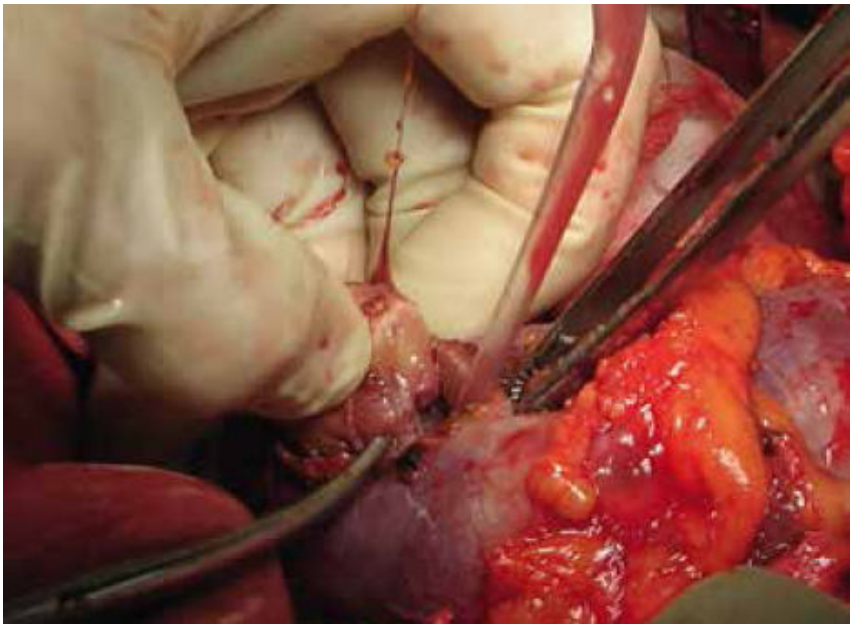


**Fig. 113.4.** Enucleoresezione di una piccola neoformazione renale in ischemia calda.

Quando tecnicamente possibile, si preferisce pertanto sempre eseguire una chirurgia conservativa. La nefrectomia radicale, invece, viene riservata ai casi in cui il tumore sia di notevoli dimensioni, oppure giunga in profondità nel parenchima renale (arrivando sino al sistema di escrezione delle urine), quando sia in posizione ilare oppure quando – in corso di chirurgia conservativa – si verifichi un sanguinamento intraoperatorio tale da imporre l'esecuzione di un'asportazione totale dell'organo. Infine, in presenza di voluminose masse neoplastiche sanguinanti o con trombosi neoplastica della vena cava inferiore, a volte può essere utile effettuare un'embolizzazione renale il giorno prima dell'intervento chirurgico.

In pazienti con dolore da metastasi ossee, inoltre, l'embolizzazione costituisce un efficace approccio palliativo. Qualora la malattia tumorale alla diagnosi presenti metastasi sincrone (meglio se singola e se localizzata al parenchima polmonare), la rimozione del secondarismo determina un significativo miglioramento della prognosi del paziente. La metastasectomia dovrebbe essere sempre effettuata quando la lesione sia completamente resecabile e il paziente abbia un buon *performance status*.

In presenza di pazienti con comorbidità severe (gravi cardiopatie, gravi insufficienze respiratorie ecc.), cioè in tutte quelle condizioni in cui si abbia un elevato rischio intra- e perioperatorio, possono essere infine prese in considerazione procedure alternative che garantiscono comunque un discreto controllo della malattia (purtroppo non equivalente alla chirurgia), un rallentamento della crescita della massa tumorale e una riduzione delle morbidità a essa correlate. I trattamenti più praticati sono l'ablazione mediante radiofrequenza percutanea, la crioablazione e l'HIFU (High-Intensity Focused Ultrasound ablation). Per poter essere trattate con queste metodiche, le lesioni devono essere piccole (inferiori ai 4 cm), corticali, lontane dall'ilo renale e dall'uretere. Controindicazione assoluta è la presenza di un importante disturbo dell'emostasi (coagulopatie).



A oggi, non esiste un consenso univoco sul ruolo delle terapie mediche adiuvanti postnephrectomia in assenza di metastasi linfonodali o parenchimali certe, e numerosi protocolli sperimentali stanno analizzando questo aspetto. In questi ultimi anni, l'immunoterapia con IFN- $\alpha$  e IL-2 ha perso gran parte del ruolo che ha rivestito in passato nel trattamento delle lesioni renali, a causa dei risultati non sempre convincenti. Fortunatamente oggi si dispone di una nuova classe di farmaci, gli antiangiogenetici (sorafenib, sunitinib, bevacizumab, temsirolimus, everolimus), in grado di incrementare i tassi di sopravvivenza libera da malattia e di sopravvivenza complessiva dei pazienti affetti da tumore del rene. Il ruolo di questi farmaci è ancora in fase di valutazione e sembra che conferirebbero un vantaggio anche quando somministrati come trattamento neoadiuvante; in alcuni Centri vengono pertanto utilizzati per ridurre la lesione renale in preparazione all'intervento chirurgico. Infine, la chemioterapia tradizionale non ha alcun ruolo nel trattamento del tumore renale, mentre la radioterapia può averlo nel trattamento e nella gestione di metastasi ossee o encefaliche non resecabili.

Il follow-up dei pazienti operati per lesioni del parenchima renale prevede la periodica valutazione della funzionalità renale (creatinina sierica e clearance della creatinina), della fosfatasi alcalina (per identificare precocemente la comparsa di lesioni ossee o epatiche), oltreché dell'eventuale comparsa di recidive locali o a distanza (rene controlaterale o metastasi) mediante ecografia, TC o RM dell'addome, Rx o TC del torace, scintigrafia ossea total body. In funzione delle caratteristiche iniziali della malattia (stadio patologico, grado di Fuhrman, istotipo cellulare, presenza o meno di metastasi ecc.) ogni paziente verrà sottoposto alle suddette valutazioni con un timing differente.

## Cisti renali

Le cisti renali sono un reperto di frequente riscontro nel corso di esami radiologici eseguiti sull'addome. Studi autopsici hanno dimostrato che più del 50% dei cadaveri di individui di età superiore ai 50 anni presenta una cisti del rene. Si distinguono due tipi di cisti semplici o complesse.

■ **Cisti semplici o sierose:** si tratta di una formazione cistica a cavità unica, di forma ovale o sferica, a contenuto liquido limpido (in assenza di echi interni all'ecografia) di colore giallo paglierino, non in comunicazione con la via escretrice. Queste cisti originano solitamente a livello della corticale renale, manifestano uno sviluppo esofitico e solo di rado si accrescono nella profondità del parenchima renale (Fig. 113.5). Le cisti di piccole dimensioni sono di solito asintomatiche e vengono pertanto riscontrate occasionalmente nel corso di esami eseguiti per altri motivi; le cisti renali con diametro superiore ai 10 cm sono più spesso associate a una sintomatologia aspecifica (ematuria, dolore al fianco di tipo gravativo, raramente colico). Le complicanze più frequenti di questo tipo di cisti sono le infezioni urinarie (legate al ristagno di urina), l'emorragia intracistica, la suppurazione, l'idronefrosi da compressione (se di dimensioni



cospicue) e lo sviluppo di una neoformazione carcinomatosa a origine dalle pareti cistiche.

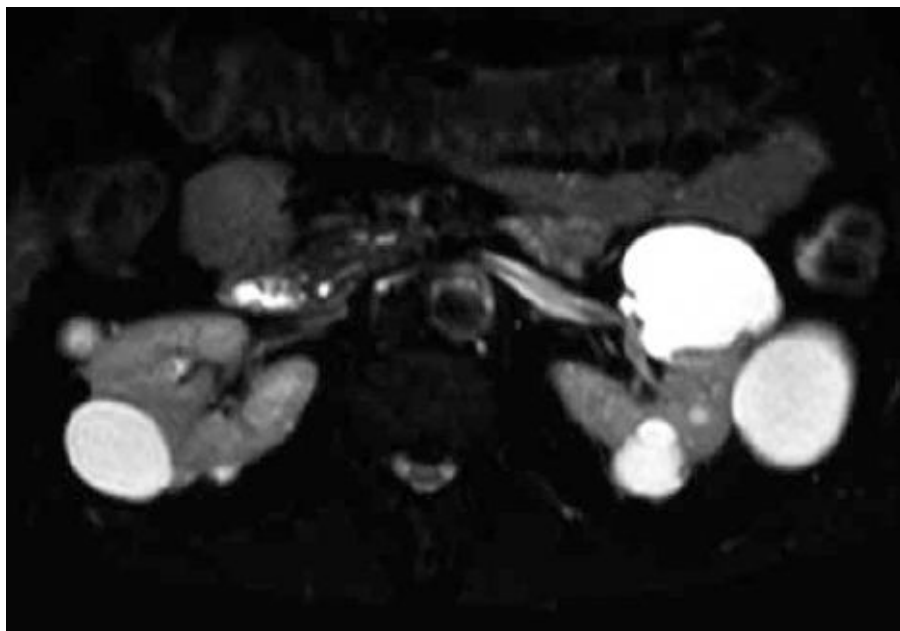


**Fig. 113.5.** Cisti renali multiple bilaterali; si noti la cisti renale parapielica a carico del profilo anteriore del rene sinistro (immagine RM).

■ **Cisti complesse:** sono cisti che al loro interno presentano setti, calcificazioni, aree di sanguinamento (recente o pregresso), aree captanti mezzo di contrasto ecc. Queste forme hanno un rischio elevato di nascondere al loro interno una neoformazione renale maligna.

La valutazione delle cisti renali viene effettuata mediante ecografia, TC o RM con gadolinio. La classificazione di Bosniak per le cisti renali riconosce le seguenti classi.

- Classe 1: cisti semplici, non complicate, a contenuto omogeneo. Non hanno un potenziale di malignità.
- Classe 2: presenza di setti ( $< 1$  mm), fini calcificazioni, diametro  $< 3$  cm, contenuto iperdenso. Hanno un potenziale di malignità inferiore al 3%.
- Classe 2F: presenza di numerosi piccoli fini setti, posizione intrarenale, presenza di calcificazioni, diametro  $> 3$  cm, assenza di captazione del mezzo di contrasto. Hanno un potenziale di malignità del 5-10%.
- Classe 3: presenza di importanti calcificazioni, di setti spessi e di captazione del mezzo di contrasto. Hanno un potenziale di malignità

del 40-60%.

- Classe 4: cisti di grandi dimensioni, a margini irregolari o con presenza di noduli solidi captanti mezzo di contrasto; spesso sono lesioni maligne.

Le cisti semplici di classe 1 e di classe 2 non necessitano di follow-up, a meno che non siano molto voluminose e rischino di determinare una compressione sul sistema di escrezione delle urine; in questo caso, la soluzione è rappresentata da un intervento chirurgico o laparoscopico di drenaggio della cisti e di asportazione della parete della cisti stessa. Le cisti renali di classe 2F devono essere monitorate nel tempo, mentre le cisti di classe 3 e 4 dovrebbero essere sempre esplorate.

## **Malformazioni renali**

Le malformazioni renali sono relativamente frequenti, si verificano nel corso della fase di formazione, maturazione e migrazione dei reni (vita embrionale), e possono essere completamente silenti oppure sintomatiche per le complicanze a esse associate (per es. formazione di calcoli o presenza di un reflusso vescicoureterale). Generalmente vengono diagnosticate in corso di esami eseguiti per altro motivo oppure durante un'ecografia prenatale, che però non sempre consente di stabilire la reale entità e la gravità della malformazione, le sue caratteristiche evolutive e l'eventuale necessità di trattamento. L'identificazione di una malformazione non deve far necessariamente pensare a un evento patologico che necessiti di un trattamento: molte di queste sono infatti compatibili con la conduzione di una vita normale.

Quando si effettua una diagnosi di malformazione, bisogna sempre valutare la presenza e l'importanza della sintomatologia clinica, la dinamica di formazione ed escrezione delle urine, e la funzionalità renale complessiva. Generalmente, a meno che non si tratti di un riscontro in età adulta, tali patologie sono di pertinenza dell'urologo pediatrico.

Si riconoscono malformazioni renali:

- di numero;
- di posizione;
- di forma, di fusione e di rotazione;
- di differenziazione;
- di vascolarizzazione;
- del sistema caliceale.

## **Anomalie di numero**

■ **Agenesia renale:** rappresenta una delle malformazioni genitourinarie più severe in gravità, ha un'incidenza di 1:1500 nati vivi e può essere anche bilaterale (sindrome di Potter). È una condizione estremamente rara, che consiste nell'assenza completa del rene o nel riscontro di una piccola massa poco differenziata contenente elementi glomerulari primitivi. La maggior parte dei neonati con agenesia renale bilaterale decede entro 48 ore dalla nascita, a causa dell'ipoplasia polmonare cui spesso si associa; in caso di agenesia monolaterale, l'ipertrofia compensatoria dell'unico rene generalmente consente il mantenimento di una funzionalità renale nei limiti della norma ed è questo il motivo per cui, di solito, tale condizione rimane asintomatica. L'uretere può essere completamente o parzialmente assente, mentre la mancanza del surrene omolaterale è un evento raro. Spesso è di riscontro incidentale in corso di ecografia, Rx urografia endovenosa, TC o RM; mentre più di rado viene diagnosticata per l'assenza di ostio ureterale alla cistoscopia o di arteria renale all'arteriografia.

■ **Ipoplasia renale:** la presenza di un rene piccolo può essere mono- o bilaterale, congenita oppure secondaria a una patologia sottostante (fra cui la glomerulonefrite cronica). Le forme congenite si verificano quando uno dei due reni non si sviluppa completamente (riduzione del volume renale maggiore al 50%) e sono generalmente dovute a un'ischemia o a uno sviluppo non corretto dell'asse vascolare renale, con conseguente ipoperfusione d'organo. Il rene può avere un parenchima normale o irregolare (displasico); può inoltre essere asintomatico oppure determinare una sintomatologia dolorosa, ipertensione arteriosa o infezioni urinarie ricorrenti. La diagnosi di questa condizione è radiologica (ecografia, Rx urografia endovenosa, TC, RM, angiografia); nella diagnosi differenziale bisogna considerare forme di piccolo rene vascolare (obliterazione arteriosa o trombosi venosa), postnefritico (nefrite interstiziale o TBC) o ostruttivo (idronefrosi con ostacolo al deflusso di urina).

La terapia è chirurgica solo in caso di sintomatologia conclamata.

■ **Rene sovrannumerario:** è una condizione estremamente rara, che consiste nella presenza di un rene aggiuntivo, generalmente di piccole dimensioni, dotato di una vascolarizzazione e di un sistema di escrezione delle urine autonomi. Il rene aggiuntivo può essere interamente separato dal rene omolaterale, o essere parzialmente fuso a esso (Fig. 113.6); in aggiunta, l'uretere può essere indipendente sino in vescica o può fondersi con quello del rene omolaterale (*uretere bifido*). Questa variante anatomica generalmente non determina

sintomatologia, anche se a volte si possono avere dolore, infezioni ricorrenti delle vie urinarie o ipertensione nefrogena. La diagnosi è radiologica (ecografia, Rx urografia endovenosa, TC, RM, arteriografia).

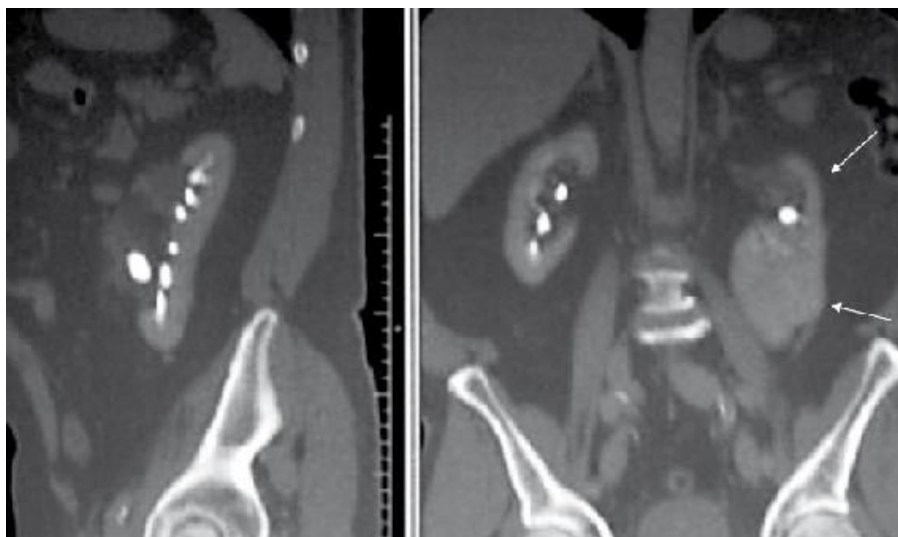


**Fig. 113.6.** Immagini TC (coronale e frontale) di rene sovrannumerario sinistro fuso con il rene omolaterale; nell'immagine a sinistra si noti il doppio sistema indipendente di escrezione delle urine.

La terapia è sintomatologica solo in caso di bisogno.

## Anomalie di posizione

---

Con il termine *ectopia renale* si intende la presenza in posizione anomala di un rene correttamente differenziato. Questa rara condizione (incidenza 1:900 nati vivi) – che consegue a una non corretta migrazione del rene durante la vita embrionale (esso può infatti arrestarsi nella pelvi oppure arrivare sino in regione toracica) – si associa sempre ad anomalie di vascularizzazione fra cui, per esempio, la presenza di un'arteria renale emergente dall'arteria iliaca. In aggiunta, i reni pelvici frequentemente sono uniti ad anomalie genitali.

Un rene ectopico può essere asintomatico oppure essere accompagnato da sintomi clinici generalmente legati alle complicanze di una sindrome del giunto pieloureterale, di un reflusso vescicoureterale o di una degenerazione multicistica (tra cui febbre, litiasi, pielonefrite). La diagnosi è radiologica (ecografia, Rx urografia endovenosa, RM o TC)

e può essere incidentale (nel corso di esami eseguiti per altro motivo) oppure sostenuta da un sospetto clinico legato alla presenza di sintomi fra cui, per esempio, una febbre di natura da determinarsi.

Nella diagnosi differenziale bisogna prendere in considerazione la ptosi renale, che consiste in un'eccessiva mobilità del rene; in clinostatismo esso infatti occupa correttamente la loggia renale, mentre in ortostatismo tende a scendere verso la pelvi determinando un inginocchiamento ureterale e una sintomatologia di tipo colico. Un modo per distinguere queste due condizioni cliniche si basa sulla valutazione della lunghezza dell'arteria renale: nel caso di ptosi, quest'ultima origina correttamente a livello della aorta sottodiaframmatica, ma ha una lunghezza decisamente superiore al normale, consentendo l'escursione del rene. Un'ulteriore variante è infine rappresentata dalla cosiddetta *ectopia crociata*, condizione in cui il rene si trova vicino o fuso (nel 90% dei casi) al rene controlaterale mentre l'uretere, incrociata la linea mediana, si inserisce in vescica dal lato corretto.

## Anomalie di forma, di fusione e di rotazione

---

Le anomalie di fusione renale interessano circa 1:1000 nati vivi e sono condizioni in cui i reni rimangono fusi, mentre gli ureteri maturano completamente inserendosi in vescica ciascuno dal proprio lato. A causa dell'aspetto morfologico finale, tali anomalie aumentano il rischio di sviluppare successivamente una malattia del giunto pieloureterale o un reflusso vescicoureterale.

Il *rene a ferro di cavallo* è la variante più frequente: i due reni sono ruotati (presentando la pelvi generalmente in posizione craniale) e uniti per i due poli inferiori mediante un istmo fibroso o di parenchima renale, in genere localizzato anteriormente ad aorta e vena cava (Fig. 113.7). I reni a ferro di cavallo per la maggior parte sono localizzati all'altezza di L3-L5, poiché nella sua ascesa il rene viene ostacolato dalla radice dell'arteria mesenterica inferiore.

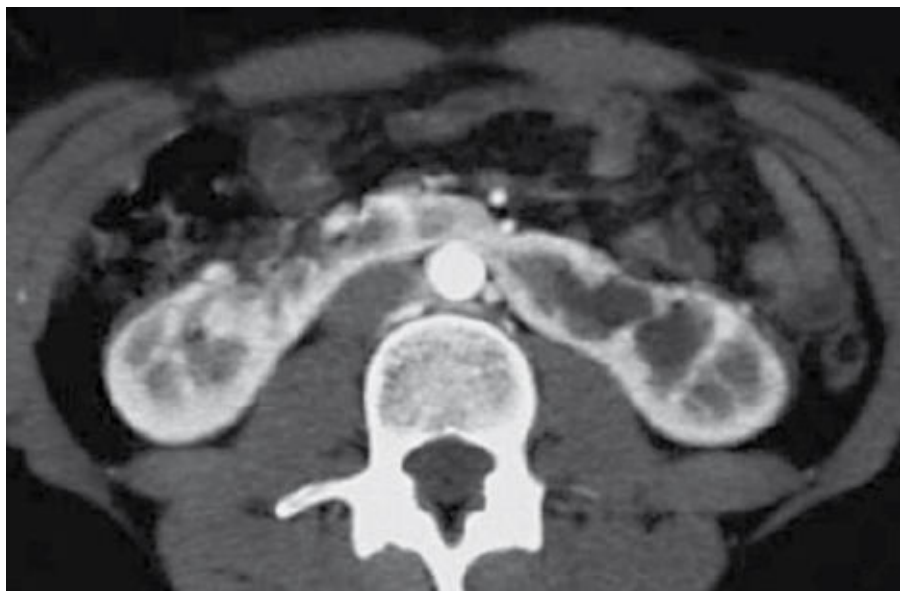


**Fig. 113.7.** Rene a ferro di cavallo (immagine TC). Si noti la presenza di un istmo di tessuto parenchimale che unisce i poli inferiori dei due reni.

Un'altra anomalia è la presenza di un *rene unico* (costituito dalla fusione dei due reni); in questo caso un uretere si inserisce in vescica omolateralmente, mentre il secondo uretere incrocia la linea mediana, andando a inserirsi in vescica come se provenisse da un rene controlaterale.

Esiste poi il cosiddetto *rene a S*, in cui la fusione dei due reni avviene tardivamente (quando i due reni hanno assunto il loro corretto orientamento) tra il polo superiore del rene ectopico e il polo inferiore del rene normoposizionato. A questa condizione generalmente si associano anomalie vascolari (arterie sovranumerarie a origine anomala) e pielocaliceali (calici e pelvi extrarenali, inserzione alta non declive del giunto pieloureterale).

Alcune di queste condizioni sono asintomatiche e vengono diagnosticate incidentalmente mentre altre – associandosi ad anomalie vascolari (arterie renali sovranumerarie o ad anomala origine) che possono determinare una compressione ureterale, o ad anomalie pieloureterali (calici e pelvi extrarenali, sindrome del giunto pieloureterale, idronefrosi), a formazione di calcoli o a ipertensione arteriosa – possono essere sintomatiche a causa dell'alterata cinetica di escrezione urinaria.

Le anomalie di rotazione riguardano invece quei reni che si sono differenziati in maniera normale, occupano la loggia psoica corretta, ma assumono un atteggiamento di eccessiva rotazione nello spazio; in queste condizioni, la pelvi renale non è più localizzata medialmente

con i calici renali orientati lateralmente. Frequentemente, un'anomalia di rotazione si accompagna a un'ectopia renale o a un'anomalia di fusione. Questa condizione clinica di per sé non produce sintomatologia, ma una compressione da parte di un vaso renale sull'uretere omolaterale può portare allo sviluppo di una sindrome del giunto pieloureterale, alla comparsa di un'idronefrosi o alla formazione di una calcolosi secondaria.

La diagnosi di tutte queste anomalie viene effettuata mediante esame ecografico, Rx urografia endovenosa, uro-TC o uro-RM. Per escludere la concomitante presenza di un reflusso vescicoureterale, l'esame di elezione è rappresentato dall'uretrocistografia retrograda e minzionale.

Come già anticipato, queste condizioni non necessitano di terapia a eccezione dei casi che presentino le complicanze descritte sopra (calcolosi, idronefrosi ecc.) per le quali verrà di volta in volta identificata la terapia più idonea in relazione al caso.

## Anomalie di (displasie renali)

---

Si tratta di anomalie del parenchima renale, che possono condurre a un malfunzionamento d'organo e possono essere legate a una sottostante anomalia vascolare, dei tubuli renali o dei dotti collettori. La diagnosi viene generalmente posta a partire da un sospetto clinico, che deve poi essere confermato biotticamente. Tra le forme di rene displasico rientrano anche le malattie cistiche renali, tra cui si riconoscono il rene policistico infantile, il rene multicistico, il rene policistico dell'adulto e la displasia cistica ostruttiva.

■ **Rene policistico del bambino (tipo I di Potter):** è una malattia a trasmissione autosomica recessiva, bilaterale, generalmente associata a fibrosi epatica, che interessa 1:10.000 nati vivi. È la causa più frequente di insufficienza renale in età infantile e la prognosi è variabile in funzione della gravità del quadro, che può arrivare ad associarsi anche alla totale incapacità di produrre urina. Se la diagnosi viene formulata in epoca prenatale, i genitori devono essere informati della prognosi infausta del nascituro (breve aspettativa di vita); qualora invece la diagnosi sia più tardiva, il decorso è generalmente più favorevole.

■ **Rene multicistico (tipo II di Potter):** ha un'incidenza di circa 1:3000 nati vivi, può essere monolaterale o bilaterale ed è generalmente secondario a un'atresia ureterale omolaterale. In questa condizione i reni sono interamente occupati da cisti renali semplici fra le quali è interposto tessuto parenchimale mal differenziato,

classicamente di tipo fibroso. Nella variante IIA il rene ha dimensioni aumentate, mentre nella variante IIB ha dimensioni ridotte. Generalmente il decorso è favorevole nella variante monolaterale, quando il rene controlaterale vicaria in maniera corretta, consentendo di mantenere la funzionalità renale nella norma. Il rischio di degenerazione tumorale (tumore di Wilms) è di circa il 3%.

■ **Rene policistico dell'adulto (tipo III di Potter):** si tratta di una malattia a trasmissione autosomica dominante, a penetranza completa, bilaterale nel 95% dei casi, a cui si possono associare cisti epatiche, spleniche o pancreatiche. Viene diagnosticato tra la terza e la quarta decade di vita, quando generalmente diventa sintomatico per la comparsa di ipertensione arteriosa, dolore al fianco, scadimento della funzionalità renale.

■ **Displasia cistica ostruttiva (tipo VI di Potter):** in questa anomalia i reni sono piccoli, interamente occupati da cisti renali di piccole dimensioni legate a un'ostruzione del giunto pieloureterale o dell'uretra prossimale. La prognosi è peggiore quando la patologia è bilaterale.

L'approccio più corretto alle patologie multicistiche del rene consiste in un atteggiamento conservativo, mentre l'asportazione dell'organo è consigliata solo in caso di comparsa di complicanze (ipertensione arteriosa, pielonefriti ricorrenti, episodi settici ecc.).

## **Anomalie di vascolarizzazione**

---

In condizioni fisiologiche, il rene può essere vascolarizzato da più arterie che originano correttamente dall'aorta addominale, ed essere drenato da più vene. È però opportuno distinguere questa condizione dalla presenza di vasi anomali o aberranti che originano da arterie diverse dall'aorta. Queste situazioni, quasi sempre asintomatiche, vengono generalmente riscontrate in modo casuale nel corso di accertamenti eseguiti per altro motivo e, nella maggior parte dei casi, non necessitano di terapia.

## **Anomalie del sistema caliceale**

---

Si tratta di anomalie correlate ad alterazioni dello sviluppo della gemma ureterale. Sul piano clinico non si presentano con segni patognomonic, potendosi manifestare con dolore, ematuria e infezioni urinarie ricorrenti. La diagnosi è radiologica.



La terapia chirurgica è conservativa e si avvale di interventi di plastica o, nei casi più gravi, di amputazioni polari o di resezioni renali.

■ **Diverticoli dei calici e della pelvi:** sono cavità di aspetto cistico situate in pieno parenchima renale, comunicanti con il calice o con la pelvi per mezzo di un sottile tramite rivestito da epitelio di transizione. Hanno un'incidenza di circa 4,5 casi ogni 1000 urografie eseguite; spesso si complicano con calcolosi. Alla Rx urografia endovenosa si documentano come cavità atoniche, paracalicali, opacizzate dal mezzo di contrasto; non sempre è documentabile il canale di comunicazione.

■ **Megacalice e megapolicicosi:** sono dilatazioni elettive localizzate o diffuse dei calici, con aumento del loro numero, non sostenute da una causa ostruttiva. Dal punto di vista anatomo-istologico sono caratterizzati da ipoplasia congenita della piramide di Malpighi, con normalità delle strutture glomerulotubulari. Spesso si associano a patologia del giunto pieloureterale e si complicano con calcolosi. Alla Rx urografia endovenosa si documenta un aumento del numero e delle dimensioni dei calici renali, che appaiono di aspetto sfaccettato ("a mosaico romano") con ampolla renale e via escretrice alta indenni.

■ **Idrocalicosi congenita:** è una dilatazione elettiva di un calice per stenosi del peduncolo (impianto anomalo sul bacinetto con conseguente alterazione della dinamica calicopielica e ipertrofia della muscolatura liscia con sclerosi del peduncolo). Alla Rx urografia endovenosa si evidenziano l'ectasia caliciale e i segni di flogosi parenchimale secondaria.

■ **Calici extrarenali:** questa condizione è caratterizzata dalla dislocazione topografica extrarenale della pelvi e dei calici. Generalmente il rene è schiacciato nei diametri antero-posteriori (fino ad assumere un aspetto discoide), l'ilo è allargato e interiorizzato, e spesso si associano anomalie vascolari. Tale malformazione si può accompagnare ad altre anomalie di forma e di posizione del rene (fusione con il rene controlaterale, distopia ed ectopia). La diagnosi è esclusivamente radiologica.

■ **Sindrome del calice superiore o sindrome di Fraley:** è una dilatazione elettiva del calice o del gruppo caliciale superiore per stenosi intrinseca o da compressione vascolare del peduncolo. Sul piano funzionale, si hanno ipocinesia o atonia del distretto interessato rispetto al resto della via escretrice, che si presenta invece normale. Dal punto di vista clinico, si possono avere dolore (anche tipo colica) e infezioni urinarie ricorrenti. Alla Rx urografia endovenosa si

riconoscono segni di ectasia caliciale superiore, con peduncolo sottile e allungato, e aspetto tipo doppio distretto incompleto.

## Lesioni renali acquisite

---

La presenza di un *aneurisma dell'arteria renale* è un'evenienza relativamente infrequente (0,1-0,3%), che può essere secondaria a una patologia degenerativa della parete arteriosa (arteriosclerosi, poliartrite nodosa, debolezza di parete) oppure post-traumatica; raramente si tratta di una condizione primitiva. Nella maggior parte dei casi, gli aneurismi hanno un aspetto sacculare di piccole dimensioni (1-2 cm) e comunicano con il lume arterioso mediante un colletto più o meno ampio. La diagnosi può essere incidentale nelle forme asintomatiche, oppure basata sulla presenza di sintomi aspecifici quali ipertensione, ematuria (macro- o microscopica), dolore al fianco di tipo colico o gravativo o, più infrequentemente, per la presenza di una massa pulsante palpabile nei quadranti addominali di pertinenza dell'ilo renale. La conferma del sospetto clinico deve essere effettuata mediante l'esecuzione di arteriografia selettiva, angio-TC o angio-RM. La presenza di un aneurisma dell'arteria renale comporta un rischio embolico aumentato soprattutto nei pazienti ipertesi, mentre il rischio di rottura è compreso tra il 10 e il 30%.

Gli aneurismi di piccole dimensioni o a carico dei vasi renali periferici vengono generalmente trattati mediante scleroembolizzazione o attraverso l'utilizzo di stent endovascolari; gli aneurismi più grossi o a carico delle arterie renali principali possono invece richiedere una terapia chirurgica a cielo aperto.

L'*infarto renale* è un evento raro, che può essere determinato dall'occlusione di un'arteria renale conseguente a una trombosi vascolare (generalmente a origine aortica), a un trauma, alla poliartrite nodosa o a un'endocardite infettiva subacuta. La diagnosi viene posta mediante TC o arteriografia renale selettiva e generalmente non necessita di terapia.

Anche la *trombosi della vena renale* è un evento raro, di estrema gravità. Nei neonati, la sua causa può essere ricercata in un grave stato di disidratazione o in un'importante ileocolite, mentre nell'individuo adulto l'evento è solitamente unilaterale e si presenta in associazione a glomerulonefrite membranosa o sindrome nefrosica, oppure in presenza di una massa neoplastica (per compressione o per invasione vascolare da parte del tumore stesso). Il dolore, solitamente localizzato al fianco, può insorgere in modo acuto simulando una colica, oppure in modo lento e progressivo (come nel caso di una neoplasia). L'ematuria, accompagnata da anemizzazione e

trombocitopenia, è un reperto pressoché costante, mentre non lo è un lieve rialzo della temperatura basale. Alla Rx urografia endovenosa si riscontrano una marcata riduzione nella comparsa del mezzo di contrasto in fase secretoria, la presenza di coaguli nella pelvi e l'evidenza di indentature dell'uretere legate allo sviluppo di circoli collaterali; un'angio-TC, un'angio-RM o un'angiografia renale selettiva forniscono la conferma diagnostica.

Nel caso di trombosi venosa secondaria a patologia tumorale, la terapia consiste ovviamente nell'asportazione della massa neoplastica ed eventualmente nella trombectomia (qualora anche il trombo sia neoplastico); nei casi di trombosi piastrinica, la terapia medica anticoagulante è generalmente risolutiva e si basa sull'impiego di eparina nella fase acuta e di dicumarolici successivamente. Nei casi in cui la trombosi sia massiva e si associ a un danno generalizzato del parenchima renale, la terapia chirurgica più corretta consiste nell'esecuzione di una nefrectomia.

Infine vi sono le *fistole arterovenose*, che possono essere congenite o acquisite (in esiti di trauma, di chirurgia renale, di processi infiammatori o di biopsia percutanea renale); si tratta di comunicazioni tra vasi arteriosi e venosi che comportano un'alterata perfusione del parenchima renale distale, con conseguente danno ischemico e comparsa di ipertensione arteriosa. La diagnosi si basa sull'esecuzione di un eco-color-Doppler dei vasi renali, di un'angio-RM o angio-TC, o di un'angiografia tradizionale.

La maggior parte delle fistole arterovenose può essere trattata mediante embolizzazione; qualora però la fistola coinvolga i rami arteriosi e venosi principali del rene, può essere indicata una terapia chirurgica.

### **Lecture suggerite**

- Abern MR, Tsivian M, Polascik TJ et al. Characteristics and outcomes of tumors arising from the distal nephron. *Urology* 2012 Jul;80(1):140-6.
- American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7<sup>th</sup> ed. New York: Springer; 2010.
- Bonsib SM. The classification of renal cystic diseases and other congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(4):554-68.
- Eble JN, Sauter G, Epstein JI et al (eds). In: *Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2004; p. 9-87.
- Forauer AR, Kent E, Cwiklik W et al. Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 2007;46(7):1012-18.
- Gupta R, Billis A, Shah RB et al. Carcinoma of the collecting ducts of Bellini and renal medullary carcinoma: clinicopathologic analysis of 52 cases of rare aggressive subtypes of renal cell carcinoma with a focus on their interrelationship. *Am J Surg Pathol* 2012 Sep;36(9):1265-78.
- Hakimi AA, Koi PT, Milhoua PM et al. Renal medullary carcinoma: the Bronx

- experience. *Urology* 2007 Nov;70(5):878-82.
- Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166(1):63-7.
- Keegan KA, Schupp CW, Chamie K et al. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival difference by subtype and stage. *J Urol* 2012 Aug;188(2):391-7.
- Kickuth R, Waldherr C, Hoppe H et al. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. *AJR Am J Roentgenol* 2008 Dec;191(6):w240-7.
- Kontak JA, Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003;30(3):467-80.
- Kuroda N, Toi M, Hiroi M et al. Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2003 Jul;18(3):935-42.
- Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM et al. Cancer specific survival for patients with pT3 renal cell carcinoma: can the 2002 primary tumor classification be improved? *J Urol* 2005;173:716-9.
- Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM et al. Cancer specific survival for patients with metastatic clear cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol* 2005;174:1759-64.
- Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *JCO* 2004;22:454-63.
- Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *JCO* 1999;17:2530-40.
- O'Brien J, Buckley O, Doody O et al. Imaging of horseshoe kidneys and their complications. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008;52(3):216-26.
- Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol* 2009 Jun; 22 Suppl 2:S2-S23.
- Walsh AM, Fiveash JB, Reddy AT et al. Response to radiation in renal medullary carcinoma. *Rare Tumors* 2011 Jul;3(3):e32.
- Watanabe IC, Billis A, Guimaraes MS et al. Renal medullary carcinoma: report of seven cases from Brazil. *Mod Pathol* 2007 Sep;20(9):914-20.
- Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC et al. *Campbell-Walsh Urology*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2006.

# Ureteri e retroperitoneo

P. Rigatti, T.C. Camerota, F. Sozzi, A. Cestari

### Anatomia e cenni di fisiologia

Il retroperitoneo è uno spazio virtuale delimitato:

- posteriormente dalla fascia lombodorsale, che contiene i muscoli sacrodorsale e quadrato dei lombi;
- anteriormente dal peritoneo posteriore;
- lateralmente dal grasso preperitoneale, dalla muscolatura della parete addominale (costituita dallo strato esterno e da quello interno, dai muscoli obliquo esterno, obliquo interno e trasverso dell'addome) e, nella porzione superiore, dalla X, XI e XII costa;
- superiormente dal diaframma;
- inferiormente dalle strutture pelviche extraperitoneali.

In questo spazio si trovano i grossi vasi addominali (aorta addominale e vena cava), le strutture linfatiche, le strutture nervose, i surreni, i reni e gli ureteri ([Fig. 114.1](#)).

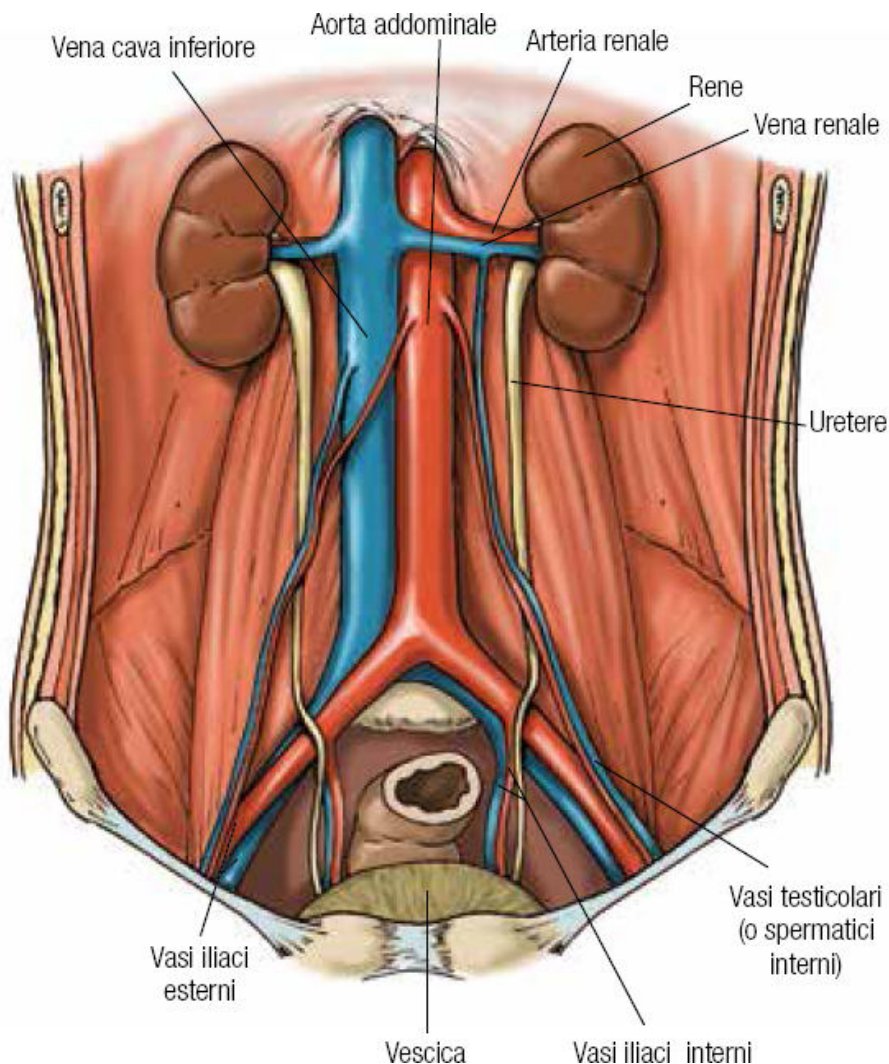


**Fig. 114.1.** Anatomia del retroperitoneo.

In condizioni fisiologiche, il drenaggio linfatico dagli arti inferiori, dai genitali esterni, dai reni e dall'intestino è convogliato attraverso le vie linfatiche del retroperitoneo procedendo, in termini generali, dal basso verso l'alto e da destra verso sinistra. Questo intricato sistema di vasi linfatici confluisce, a livello della prima o seconda vertebra lombare (posteriormente all'aorta addominale), nella cisterna del chilo (o cisterna di Pequet), da cui origina il dotto toracico.

I nervi del retroperitoneo si dividono in due gruppi somatici e anatomici.

■ **Nervi somatici:** originano dal plesso lombosacrale e sono

responsabili dell'innervazione del retroperitoneo, della muscolatura scheletrica della parete addominale, della cute e delle articolazioni;

■ **Nervi autonomici:** si dividono in fibre parasimpatiche e ortosimpatiche e sono responsabili dell'innervazione afferente ed efferente diretta ai vari organi, ai vasi sanguigni, alle ghiandole e alla muscolatura liscia. Le vie parasimpatiche originano da alcuni nervi cranici e da fibre sacrali, mentre quelle ortosimpatiche originano a livello delle vertebre toraciche e lombari.

## Ureteri

---

Gli ureteri sono strutture tubulari extraperitoneali bilaterali, della lunghezza variabile compresa tra 22 e 30 cm circa, responsabili del trasporto delle urine dalle cavità renali alla vescica. Dal punto di vista morfologico, sono costituiti da uno strato epiteliale interno (urotelio) circondato dalla lamina propria (tessuto connettivo) e da uno strato di muscolatura liscia esterna; tale muscolatura è composta da uno strato interno con fibre ad andamento longitudinale e da uno strato esterno con fibre ad andamento circolare. Esternamente allo strato muscolare si trova l'avventizia, all'interno della quale decorrono in senso longitudinale i vasi ematici e linfatici. L'uretere prossimale è vascolarizzato da arterie che provengono medialmente (potendo originare dalle arterie renali, gonadiche, iliache comuni o direttamente dall'aorta), mentre l'uretere distale riceve le arterie (che generalmente originano dall'arteria iliaca interna) sul profilo laterale; questi vasi si anastomizzano longitudinalmente, rendendo possibile una completa mobilitazione dell'organo durante le procedure chirurgiche; i sistemi venoso e linfatico decorrono parallelamente al sistema arterioso. Infine, le strutture nervose autonome rivestono un ruolo non completamente chiaro; la peristalsi ureterale, responsabile dell'avanzamento del bolo urinario, origina infatti direttamente a livello della muscolatura liscia ureterale (fibre longitudinali e circolari).

Dal punto di vista anatomico, l'uretere può essere suddiviso, secondo due differenti classificazioni, in:

- uretere *addominale* (dalla pelvi renale ai vasi iliaci) e uretere *pelvico*;
- oppure in uretere *prossimale* (dal giunto pieloureterale al profilo superiore del sacro), *medio* (dal profilo superiore sacrale a quello inferiore) e *distale* (dal profilo inferiore del sacro alla vescica).

L'uretere origina al giunto pieloureterale, che si trova posteriormente ai vasi dell'ilo renale, e decorre in senso infero-mediale lungo la faccia

anteriore del muscolo psoas. Anteriormente, l'uretere destro prende contatto con il colon ascendente, il cieco e l'appendice, mentre l'uretere sinistro prende contatto con il colon discendente e il sigma. Lungo il suo decorso, viene scavalcato dai vasi gonadici mentre, all'ingresso della pelvi, passa anteriormente ai vasi iliaci (generalmente a livello della biforcazione dell'arteria iliaca comune). Nella pelvi femminile, l'uretere trae inoltre rapporti con le arterie uterine e la cervice uterina. In condizioni di normalità, l'uretere presenta tre restringimenti fisiologici: il giunto pieloureterale, l'incrocio con i vasi iliaci e la giunzione ureterovesicale (uretere intramurale).

Alla luce di questi complessi rapporti anatomici, qualsiasi processo patologico (maligno o infiammatorio) a carico dell'ileo terminale, dell'appendice cecale, del colon destro o sinistro, del sigma o dell'apparato riproduttivo femminile può essere responsabile della comparsa di una lesione o compressione dell'uretere (con effetti che variano dalla microematuria, alla formazione di una fistola, a un'ostruzione completa).

## Patologie tumorali

Le neoplasie ureterali e della pelvi renale sono condizioni rare che si presentano prevalentemente negli individui di sesso maschile (rapporto M:F = 2:1), con un picco di incidenza intorno ai 65 anni di età. In più del 90% dei casi si tratta di neoplasie con istotipo uroteliale (rappresentano circa il 5% di tutte le neoplasie transizionali) (Fig. 114.2), mentre nel restante 10% dei tumori ha istotipo squamocellulare (prevalentemente a carico della pelvi renale) o adenocarcinomatoso; le forme transizionali sono multifocali in circa il 50% dei casi. In aggiunta, i pazienti che hanno una neoplasia dell'alto apparato escretore sviluppano una successiva presentazione vescicale in circa il 40% dei casi e nel 17% dei casi la neoplasia vescicale viene diagnosticata contemporaneamente mentre i pazienti con una patologia tumorale vescicale hanno un rischio basso (intorno al 2%) di sviluppare un tumore ureterale.





**Fig. 114.2.** Voluminosa neoplasia transizionale del bacinetto renale sinistro (immagine TC).

Come per i tumori vescicali, i principali fattori di rischio sono il fumo di sigaretta, l'esposizione ambientale o professionale a certi coloranti o solventi chimici (anilina e derivati), oppure l'abuso di alcuni analgesici (per es. la fenacetina) e la familiarità.

Tali neoplasie sono asintomatiche nelle fasi iniziali, mentre crescendo possono portare alla comparsa di macroematuria o di dolore al fianco, conseguenti all'ostruzione delle vie urinarie dovuta alla presenza di coaguli ematici o alla massa stessa; altre volte, soprattutto per le neoformazioni dell'uretere terminale, si possono invece presentare con la comparsa di sintomi vescicali irritativi (urgenza e frequenza minzionale).

Dal punto di vista patologico, il grado di aggressività cellulare è valutato in maniera simile a quello delle patologie tumorali vescicali, e la stadiazione si basa sulla classificazione TNM ([Tab. 114.1](#)). Pazienti con neoformazioni in stadio pT2 (o maggiore) hanno un elevato rischio di sviluppare secondarismi linfonodali, che sono presenti in circa il 30-40% dei pazienti al momento della chirurgia. Infatti in pazienti con queste neoplasie possono insorgere metastasi per contiguità, per via ematica (fegato, osso, polmone, encefalo) o per via linfatica (linfonodi pelvici e retroperitoneali).

### **Neoplasia primitiva**

**N** Neoplasia che non viene identificata

**N** Nessuna evidenza di lesione tumorale

**C** Carcinoma papillare non invasivo

**C** Carcinoma *in situ*

**T** Tumore che invade il tessuto connettivo sottoepiteliale (lamina propria)

**T** Tumore che invade la tonaca muscolare

**T** Tumore che si estende oltre la tonaca muscolare con interessamento del grasso perinefrico o del parenchima renale (neoplasia della pelvi renale), oppure con interessamento del grasso periureterale (neoplasia ureterale)

**T** Tumore che invade gli organi adiacenti (a eccezione del parenchima renale)

### **Linfonodi locoregionali**

**N** Non è possibile stabilire l'interessamento dei linfonodi (linfadenectomia non eseguita)

**N** Nessun linfonodo interessato da metastasi

**M** Metastasi in un singolo linfonodo locoregionale < 2 cm

**M** Metastasi in un singolo linfonodo locoregionale di dimensioni comprese tra 2 e 5 cm, oppure metastasi linfonodali multiple delle dimensioni massime di 5 cm

**M** Metastasi in linfonodi di dimensioni > 5 cm

### **Metastasi a distanza**

**M** Non è possibile stabilire la presenza di metastasi a distanza

**M** Assenza di metastasi a distanza

**M** Presenza di metastasi a distanza

### **Classificazione per stadi secondo TNM – Gruppi prognostici**

(AJCC Cancer Staging Manual)

**Stadio M0**

**Stadio M0**

**Stadio M0**

**Stadio M0**

**Stadio M0** oppure T4a N0 M0

**Stadio M0**, oppure T1-4 N1-3 M0, oppure T1-4 M1

Da: <http://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma>, ultima consultazione 20 maggio 2016.

Gli esami diagnostici e stadiativi del tumore dell'alto apparato escretore sono:

- esame chimico-fisico delle urine;
- CTM urinario su tre campioni o CTM ureterale selettivo bilaterale;
- FISH urine;
- FISH ureterale selettivo;
- ecografia dell'apparato urinario/ecografia dell'addome completo;
- Rx urografia endovenosa, pielografia retrograda o anterograda, uro-TC o uro-RM, che consentono di identificare un possibile difetto di riempimento nella via escrettrice dovuto alla presenza della massa, e un'eventuale retrodilatazione dell'uretere e del bacinetto renale a monte della neoplasia;
- ureterorenoscopia rigida o flessibile, che permette di risalire lungo l'uretere e di visualizzare direttamente l'area sospetta. Questa

metodica viene utilizzata soprattutto in presenza di CTM selettivi non certamente diagnostici e di imaging radiologico non completamente dirimente;

- cistoscopia, per escludere la concomitante presenza di una neoplasia transizionale della vescica;
- Rx o TC del torace, che consentono di valutare in maniera più o meno fine l'eventuale presenza di un interessamento parenchimale polmonare o linfonodale mediastinico;
- scintigrafia ossea total body, che permette di valutare la presenza di eventuali secondarismi scheletrici.

## **Fattori prognostici**

I principali fattori prognostici delle malattie transizionali dell'alto apparato escretore sono il grado di aggressività cellulare (G1-G4), lo stadio patologico della malattia (la sopravvivenza cancro specifica nei pazienti in stadio T2-T3 a 5 anni è inferiore al 50% e scende a meno del 10% nei pazienti in stadio T4), la posizione (a parità di grado e stadio, le neoplasie transizionali dell'uretere hanno una prognosi peggiore rispetto alle neoplasie della pelvi renale; il parenchima renale sembrerebbe infatti essere in grado di limitare l'avanzamento locale della malattia), l'associazione con una contestuale area di carcinoma *in situ*, la presenza di embolizzazione neoplastica linfovaskolare e l'eventuale interessamento linfonodale. Attualmente le neoplasie uroteliali vengono stratificate in basso rischio (malattia unifocale, neoplasia minore di 1 cm, assenza di invasività macroscopica, basso grado alla citologia o alla biopsia e compresenza di tutte le variabili) e alto rischio dove è sufficiente sia presente idronefrosi, neoplasia di dimensioni superiori al centimetro, pregressa cistectomia, alto grado alla citologia.

## **Terapia**

Tradizionalmente, l'approccio terapeutico gold standard per le neoplasie transizionali dell'alto apparato escretore è rappresentato dalla nefroureterectomia con confezionamento di una pastiglia vescicale (asportazione di una piccola porzione della parete vescicale all'intorno dell'ostio ureterale, per la prevenzione delle recidive locali) – che può essere eseguita a cielo aperto, per via laparoscopica o robotica – associata a una linfadenectomia locoregionale. I tumori dell'urotelio sono infatti altamente aggressivi, con un elevato indice di avanzamento locale e sistemico, e necessitano pertanto di approcci chirurgici altrettanto aggressivi. In aggiunta, nel trattamento di tali tumori la chemioterapia sistemica – così come anche la radioterapia – non conferisce al paziente alcun beneficio prognostico, nemmeno qualora venga somministrata con schemi adiuvanti. In caso di interessamento parcellare dell'uretere terminale, si può alternativamente optare per una resezione segmentale dell'uretere con confezionamento di un'anastomosi termino-terminale o eventuale reimpianto in

vescica. Nel caso in cui il paziente sia un monorene, oppure presenti una malattia transizionale in entrambi gli assi escretori, può essere infine proposto un trattamento conservativo (folgorazione laser o resezione della lesione, se di piccole dimensioni inferiori al centimetro, di basso grado, e in caso di lesione unica). In questi casi può essere inoltre associata una chemioterapia o immunoterapia topica con mitomicina o bacillo di Calmette-Guerin (BCG), che devono essere somministrati per via endovesicale previo posizionamento di un tutore ureterale tipo doppio-J, che consenta la risalita del farmaco lungo l'uretere. Tali procedure devono però essere riservate solo a pazienti molto selezionati e non rappresentano a oggi uno standard di trattamento.

## Patologie malformative

Sono relativamente frequenti e possono essere asintomatiche o determinare ostruzioni e dilatazioni di grande rilevanza clinica, tali da necessitare trattamenti in regime di urgenza. Di seguito vengono trattate le forme più frequenti e di maggiore importanza clinica.

### Atresia ureterale

Consiste nell'assenza parziale o totale dell'uretere, con contestuale presenza di un rene displasico o multicistico (degenerazione legata all'impossibilità di scaricare in vescica le urine prodotte); tale condizione si associa frequentemente a un reflusso vescicoureterale controlaterale.

### Duplicità pieloureterale

Rappresenta una delle malformazioni genitourinarie congenite più frequenti, con una prevalenza maggiore nel sesso femminile, e consiste nella presenza di un doppio sistema escretore per ciascun rene. Nella forma *completa* vi sono due pelvi renali, che si continuano in due ureteri indipendenti, che hanno infine sbocchi separati in vescica. In questa condizione, il meato ureterale in posizione supero-laterale riceve le urine provenienti dall'emirene inferiore (legge di Weigert-Meyer). Nella variante *incompleta*, invece, gli ureteri si ricongiungono in un punto qualsiasi del loro decorso, assumendo una forma a Y (Fig. 114.3). Tale malformazione è spesso asintomatica; altre volte può invece presentarsi con infezioni urinarie ricorrenti, pielonefriti, litiasi o dolore, che sono generalmente secondari alla presenza di altre malformazioni concomitanti (sindrome del giunto pieloureterale, ureterocele, presenza di un orifizio ureterale ectopico) o a un reflusso vescicoureterale. In altri casi, il dolore e le infezioni recidivanti devono invece essere correlati all'alterata cinetica di deflusso urinario, in particolare nel punto di confluenza dei due ureteri (fenomeno cosiddetto dello yo-yo) oppure nel punto del loro incrocio (nella

variante completa). La diagnosi è radiologica (Rx urografia endovenosa, cistouretrografia minzionale, uro-TC o uro-RM), mentre una scintigrafia renale può essere utile per chiarire il grado di funzionamento (e di eventuale danneggiamento) di ciascun rene.



**Fig. 114.3.** Doppio distretto incompleto sinistro (immagine urografica); i due ureteri confluiscono poco prima di giungere in vescica.

La terapia di tale condizione viene riservata alle forme sintomatiche o complicate e varia in funzione del tipo di malformazione, della gravità dell'eventuale danno alla funzionalità renale, dell'età del paziente e della presenza di malformazioni associate. A seconda del caso, potranno pertanto essere praticati interventi chirurgici conservativi o demolitivi.

### **Uretere retrocavale o circumcavale**

È una rara anomalia congenita, che si verifica a causa di un difetto nel corso della fase di sviluppo embriologico degli ureteri; in tale condizione l'uretere decorre posteriormente alla vena cava inferiore,

passa tra vena cava e aorta per poi tornare lateralmente. In questo suo decorso, solitamente tortuoso, tende ad assumere una tipica forma a S italica; nella porzione prossimale, cioè prima di incrociare la vena cava, può apparire dilatato. Qualora sintomatica, tale condizione si presenta con sintomi aspecifici quali ematuria, dolore o infezioni urinarie ricorrenti. La diagnosi viene posta mediante Rx urografia endovenosa, uro-TC o pielografia ascendente.

Una correzione chirurgica di tale anomalia (che consiste nell'isolamento dell'uretere, nella sua sezione con trasposizione anterocavale del segmento posteriore e successiva anastomosi ureterale termino-terminale) si rende indispensabile in presenza di un'ostruzione tale da determinare comparsa di dolore o peggioramento progressivo della funzionalità renale.

## **Ureterocele**

Consiste in una dilatazione sacciforme del segmento terminale dell'uretere e si associa alla presenza di idroureteronefrosi omolaterale legata al rallentato e difficoltoso transito delle urine in vescica. Questa condizione è dovuta all'incompleta canalizzazione dell'uretere nel corso della vita intrauterina.

Si distinguono una *forma ortotopica* o dell'adulto, che interessa la porzione terminale dell'uretere (che giunge in vescica in porzione normale), e una *forma ectopica* o del bambino, in cui lo sbocco dell'uretere si ritrova sul collo della vescica o addirittura in uretra. La variante ectopica può portare anche a importanti disturbi di svuotamento vescicale, oltre che a serie ripercussioni sull'alto apparato escretore. Tipicamente la parete dell'ureterocele è costituita all'esterno da mucosa vescicale e all'interno da mucosa ureterale, talora con interposizione di fibre muscolari. Questa condizione può essere mono- o bilaterale (nel 20-25% dei casi), ed è più frequente negli individui di sesso femminile ove spesso si associa a bifidità pieloureterale. La sintomatologia è molto variabile, includendo infezioni delle vie urinarie, dolore, ematuria, litiasi secondaria, insufficienza renale o incontinenza urinaria; spesso però i pazienti possono essere del tutto asintomatici e la diagnosi, che viene posta in corso di esami eseguiti per altro motivo, è generalmente ecografica o urografica.

La terapia (incisione endoscopica, resezione e reimpianto dell'uretere) può rendersi necessaria in caso di ureteroceli che determinano manifestazioni cliniche importanti oppure di grandi dimensioni. In presenza di un piccolo ureterocele asintomatico nell'adulto, con funzionalità renale conservata, la terapia può essere conservativa.

## **Papilla ureterale ectopica**

La sua presenza è generalmente associata a una duplicità pieloureterale, anche se occasionalmente si può verificare in assi escretori singoli. Nei bimbi, lo sbocco ureterale può localizzarsi lungo le vie seminali (vaso deferente o vescicola seminale), mentre nelle bimbe l'ostio ureterale può trovarsi lungo l'uretra, in vagina o direttamente a livello perineale. Un gocciolamento continuo in presenza di una minzione regolare è generalmente patognomonico di tale malformazione. La diagnosi si basa sull'esecuzione di una cistografia retrograda e minzionale, eventualmente supportata da una cistoscopia o da un'uro-RM.

### **Sindrome del giunto pieloureterale**

È una condizione congenita o acquisita, a volte bilaterale, caratterizzata dalla presenza di un'ostruzione a livello della giunzione tra pelvi renale e segmento ureterale prossimale (area che già in condizioni fisiologiche è sede di restringimento dell'uretere); come conseguenza si verifica la comparsa di idronefrosi, che si accompagna alla presenza di un uretere sottogiuntale non dilatato (Fig. 114.4). Nelle forme acquisite, tale patologia può essere conseguente a una stenosi cicatriziale della giunzione pieloureterale, a una massa comprimente *ab extrinseco*, a processi infiammatori/infettivi perirenali o a fibrosi retroperitoneale; nelle forme congenite essa è di solito legata alla presenza di un'eccessiva angolatura ureterale, di un kinking dell'uretere, di un vaso anomalo – tipicamente polare inferiore – che comprime il giunto, oppure di un'inserzione alta dell'uretere a livello del bacinetto renale. In alcuni casi la malattia può dipendere da un disturbo funzionale in assenza di una causa anatomica/morfologica; in questi casi, si ha un difetto nella propagazione della peristalsi tra la muscolatura del sistema pelico e quella ureterale, con conseguente impossibilità di avanzamento del bolo di urina (*malattia del giunto pieloureterale*).



**Fig. 114.4.** Idronefrosi destra secondaria a stenosi del giunto pieloureterale omolaterale (immagine urografica).

La sindrome può essere completamente asintomatica e venire diagnosticata incidentalmente, oppure si può manifestare con una sintomatologia dolorosa di tipo colico, vomito, formazione di calcolosi secondaria, infezioni ricorrenti delle vie urinarie, peggioramento della funzionalità renale e, a volte, anche ematuria. Alla dilatazione cronica del bacinetto renale consegue un'importante ipotonia/atonìa della via escretrice, che può arrivare a determinare un'atrofia del parenchima renale (con conseguente scadimento della funzionalità renale).

Il sospetto di tale patologia può essere ecografico, ma la diagnosi si effettua con Rx urografia endovenosa, pielografia retrograda o uro-TC. Prima di pianificare un'eventuale correzione chirurgica, andrebbe sempre eseguita una scintigrafia renale sequenziale per stabilire quale sia la reale funzionalità renale residua, di modo da poter effettuare un corretto monitoraggio nel tempo.



L'indicazione alla terapia viene posta in presenza di un rene con funzionalità ridotta (o in progressivo peggioramento), di un'idronefrosi massiva, oppure in presenza di complicanze quali infezioni ricorrenti, dolore o calcolosi.

La *terapia medica* consiste nella profilassi o nel trattamento degli episodi infettivi/settici e nella prevenzione della calcolosi renale, mentre la *terapia chirurgica* – che nella maggior parte dei casi porta a risoluzione completa del quadro, con tassi di reintervento che in letteratura non superano il 2-4% – consiste nella resezione del giunto pieloureterale (con asportazione del tratto stenotico se presente), anteposizione dell'uretere in presenza di un vaso anomalo, e confezionamento di una plastica del giunto previo posizionamento di tutore ureterale tipo doppio-J (da mantenere in sede per circa 1 mese).

## Megauretere

È una condizione morfologica in cui si ha un uretere dilatato in toto in assenza di una stenosi ureterale. Tale patologia può essere primitiva in presenza di un ostio ureterale stenotico, oppure secondaria a una vescica areflessica (neurologica) o a malattie ostruttive di tipo cervicoprostatico. Varianti di questa malattia sono il *megauretere segmentario* (interessamento di una sola porzione di uretere) o il *dolico-megauretere* (dilatato in toto, di lunghezza maggiore del fisiologico). Il megauretere può essere ostruito, refluyente, ostruito e refluyente (raro), non ostruito e non refluyente. In presenza di una malattia refluyente (in cui si ha un malfunzionamento del meccanismo antireflusso esercitato a livello del segmento intramurale dell'uretere) o ostruttiva si può avere un danno a carico del parenchima renale, con progressiva atrofia parenchimale e perdita di funzionalità.

Il sospetto di tale patologia viene generalmente posto in età pediatrica nel corso di un'ecografia (in grado di differenziare tale condizione da una sindrome del giunto pieloureterale) eseguita per altro motivo, mentre la diagnosi di certezza avviene mediante l'esecuzione di:

- una Rx urografia endovenosa, che consente di avere un dettaglio morfologico di tutta la via escretrice;
- una Rx cistografia minzionale, che mostra l'eventuale presenza di un reflusso vescicoureterale mono- o bilaterale;
- una scintigrafia renale con diuretico (DTPA o MAG-3), che permette di valutare la funzionalità renale e stimare il grado di ostruzione al deflusso urinario.

L'indicazione alla terapia viene posta in presenza di una dilatazione calicopieloureterale progressiva, di uno scadimento della funzionalità renale, di infezioni ricorrenti delle vie urinarie o di episodi settici, e può consistere in:

- una profilassi antibiotica, per la prevenzione delle infezioni delle vie urinarie o delle febbri urosettiche;
- un'infiltrazione subpapillare di sostanze siliconiche, che consentono di "ostruire" le papille ureterali beanti, limitando o annullando definitivamente il reflusso urinario;
- una terapia chirurgica, mediante plicatura dell'uretere secondo Kalicinski

(l'uretere viene "arrotolato" su se stesso) oppure mediante reimpianto uretero-vescicale con tecniche antireflusso;

- terapia e gestione della causa sottostante, in presenza di un megauretere secondario.

## Sindrome dell'ovarica

Rappresenta un quadro clinico-radiologico in cui l'uretere appare compresso (più frequentemente a sinistra) da un plesso ovarico ectasico per cause congenite o acquisite. I sintomi sono aspecifici (dolore al fianco in concomitanza del ciclo mestruale talora di entità tale da poter assumere le caratteristiche della colica renoureterale) e generalmente cadenzati con il ciclo mestruale.

Qualora necessaria, l'indicazione chirurgica prevede la legatura e la sezione dei vasi ovarici, oppure la sezione, la trasposizione e l'anastomizzazione termino-terminale dell'uretere.

## Stenosi ureterali

Le stenosi dell'uretere possono essere secondarie a:

- *cause intrinseche*, come ischemia, calcolosi incuneata, pregressa chirurgia ureterale con esiti sclerocicatriziali, neoplasie uroteliali, anomalie congenite (per es. l'uretere retrocavale), traumi;
- *cause estrinseche*, come fibrosi retroperitoneale, malattie neoplastiche (adenopatie comprimenti *ab extrinseco* o neoplasie della cervice uterina), pregressa chirurgia o radioterapia su organi vicini (per es. il colon), lesioni vascolari (fra cui, aneurismi aortoiliaci e sindrome dell'ovarica), endometriosi.

Le stenosi possono determinare una retrodilatazione dell'uretere – più o meno marcata a seconda del grado di ostruzione al deflusso urinario – condizionante una sintomatologia sfumata e aspecifica (senso di malessere o di peso, dolore al fianco), fino alla comparsa di una sintomatologia di tipo colico, di una litiasi secondaria, di febbri settiche a origine urinaria ed eventualmente di insufficienza renale. Il sospetto di una stenosi ureterale può nascere durante un'ecografia, che riscontri un'idroureteronefrosi con uretere dilatato fino a un certo punto, distalmente al quale la dilatazione non è più presente. La diagnosi viene successivamente effettuata mediante Rx urografia endovenosa, uro-TC o uro-RM, pielografia ascendente/discendente ed eventualmente ureterorenoscopia. A volte può rendersi necessario il posizionamento di una nefrostomia percutanea temporanea, che consente di definire con certezza (mediante pielografia discendente) l'origine della stenosi, di mettere in sicurezza il rene omolaterale e di

pianificare la terapia più adeguata.

Le terapie possibili sono numerose e vengono scelte in funzione della natura, della posizione e della lunghezza della stenosi, variando da procedure endourologiche (posizionamento di tutori ureterali tipo doppio-J, dilatazioni pneumatiche dell'area stenotica) a procedure chirurgiche (ureterolisi o resezione segmentale di uretere con anastomosi ureterale termino-terminale ed eventuale reimpianto vescicale, previo posizionamento di un tutore ureterale tipo doppio-J). Qualora in corso di chirurgia il segmento di uretere asportato sia eccessivamente lungo e non sia possibile eseguire un reimpianto diretto in vescica, può rendersi necessaria l'interposizione di un'ansa intestinale o la mobilizzazione della vescica mediante Psoas Hitch (il versante vescicale omolaterale viene ancorato in posizione più craniale, generalmente al muscolo psoas) oppure mediante lembo di Boari (si isola un segmento della parete vescicale anteriore che, dopo essere stato tubularizzato, viene usato per ricongiungere l'uretere alla vescica stessa). Una soluzione estrema è rappresentata dall'autotrapianto di rene, durante il quale l'organo viene rimosso dalla loggia psoica e riposizionato nella pelvi, previa anastomosi dei suoi vasi con l'arteria e la vena iliache comuni omolaterali. Infine, in presenza di tumori extraureterali o di adenopatie comprimenti *ab extrinseco*, la terapia di elezione consiste nell'intervento chirurgico di asportazione della massa; in caso di inoperabilità (per condizioni generali del paziente estremamente compromesse oppure per malattia metastatica, in cui l'intervento non modificherebbe la prognosi del paziente), una soluzione per preservare il più possibile la funzionalità renale consiste nel posizionamento, quando possibile, di un tutore ureterale interno tipo doppio-J (magari con spirallatura metallica interna), oppure di una nefrotomia percutanea.

## Fibrosi retroperitoneale

Si tratta di un processo infiammatorio cronico del retroperitoneo, che può coinvolgere uno o entrambi gli ureteri avvolgendoli a manicotto e “strozzandoli” dall'esterno; tipicamente interessa soggetti nella quinta-decade di vita.

Nel 70% dei casi è idiopatico (malattia di Ormond), mentre nel rimanente 30% è secondario a malattie tumorali (Hodgkin, neoplasia del colon), a malattie benigne del retroperitoneo (aneurisma dell'aorta addominale), a pregressi trattamenti chirurgici (aneurismectomia aortica o iliaca) o radioterapici (tipici quelli effettuati per il carcinoma della cervice uterina), oppure all'abuso di farmaci antiemcranici ad azione vasocostrittrice (metisergide).

La patogenesi di questa malattia non è ancora del tutto chiara; essa interessa massivamente il retroperitoneo, bilateralmente, estendendosi dai vasi renali (limite superiore) al promontorio del sacro (limite inferiore), all'ala sacrale (limite laterale), ai grossi vasi (limite mediale).

I sintomi sono generalmente aspecifici (malessere, perdita di peso, dolore al fianco o alla schiena, ipertensione arteriosa). Come

conseguenza del processo infiammatorio, l'uretere tende a dilatarsi a monte del restringimento *ab extrinseco*; a volte il segmento ureterale interessato può essere molto lungo.

Un primo riscontro della patologia può essere ecografico, anche se la diagnosi è radiologica con Rx urografia endovenosa, uro-TC, uro-RM o pielografia ascendente, che dimostrano la medializzazione degli ureteri – attratti dal processo fibrosclerotico verso i grossi vasi – che appaiono assottigliati in toto.

Nella diagnosi differenziale bisogna considerare soprattutto le periureteriti secondarie a traumatismo o a linfoadenopatie metastatiche estese.

La terapia è quasi sempre chirurgica mediante lisi delle placche fibrotico-cicatriziali e omentoplastica (gli ureteri vengono avvolti con l'omento, nell'obiettivo di ridurre le recidive), anche se alcuni urologi tentano comunque un approccio medico conservativo basato sull'utilizzo di corticosteroidi o azatioprina prima di praticare un eventuale intervento. La malattia – anche se benigna – ha carattere evolutivo portando in alcuni casi a un progressivo scadimento della funzionalità renale, qualche volta associata a un'anuria escretoria.

### **Lettere suggerite**

American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 7<sup>th</sup> ed. New York: Springer; 2010.

Bader MJ, Sroka R, Gratzke C et al. Laser therapy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: indications and management. Eur Urol 2009;56(1):65-71.

Carini M, Selli C, Rizzo M et al. Surgical treatment of retroperitoneal fibrosis with omentoplasty. Surgery 1982;91:137.

European Association of Urology guidelines, 2015. <https://uroweb.org/guidelines/>  
Halachmi S, Pillar G. Congenital urological anomalies diagnosed in adulthood – management considerations. J Pediatr Urol 2008;4(1):2-7.

Ho KL, Chow GK. Ureteroscopic resection of upper-tract transitional-cell carcinoma. J Endourol 2005;19(7):841-8.

Manoharan M, Tunuguntla HS. Standard reconstruction techniques: techniques of ureteroneocystostomy during urinary diversion. Surg Oncol Clin N Am 2005;14(2):367-79.

Nakamura LY, Ferrigni RG, Stone WM, Fowl RJ. Urinary bladder injuries during vascular surgery. J Vasc Surg 2010;52(2):453-5.

Pezzuto A, Pomini P, Steinkasserer M et al. Patient with pelvic pains: retroperitoneal fibrosis or pelvic endometriosis? A case report and review of literature. Fertil Steril 2009;92(4):1497.

Raman JD, Scherr DS. Management of patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma. Nat Clin Pract Urol 2007;4(8):432-43.

Sanderson KM, Rouprêt M. Upper urinary tract tumour after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an update on the risk factors, surveillance regimens and treatments. BJU Int 2007;100(1):11-6.

Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC et al. Campbell-Walsh Urology. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2006.

Yu NC, Raman SS, Patel M, Barbaric Z. Fistulas of the genitourinary tract: a radiologic review. Radiographics 2004;24(5):1331-52.

## Capitolo 115

# Vescica

P. Rigatti, T.C. Camerota, F. Sozzi, A. Cestari

### Anatomia

La vescica è un organo pelvico extraperitoneale, pari e mediano, cavo, di forma grossolanamente sferica, ancorato alla parete addominale anteriore mediante l'uraco (dalla cupola vescicale all'ombelico). Tale organo è il “serbatoio” dove vengono raccolte le urine prodotte a livello renale, ed è in grado di svolgere due distinte funzioni: quella di riempimento e quella di svuotamento (è l'unico organo viscerale sottoposto a un controllo centrale volontario completo) ([Fig. 115.1](#)).

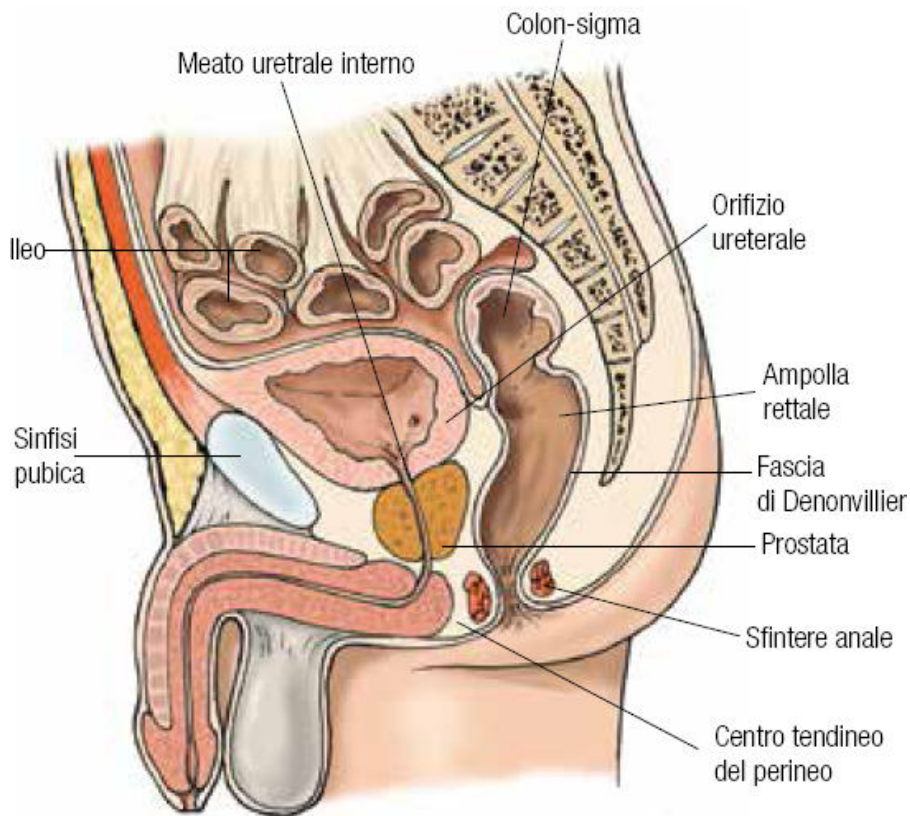


**Fig. 115.1.** Anatomia topografica della vescica.

Quando è vuota, la vescica si trova dietro la sinfisi pubica e trae rapporti:

- superiormente con il peritoneo e, nella donna, con l'utero;
- inferiormente con il piano perineale e, nell'uomo, con la base prostatica;
- posteriormente con il retto;
- anteriormente con la sinfisi pubica;
- lateralmente con le ossa pelviche e con il grasso perivescicale.

Dal punto di vista istologico, la vescica è composta da:

- epitelio di transizione (urotelio), che rappresenta lo strato interno a contatto con le urine;
- connettivo sottoepiteliale, costituito da tessuto connettivo fibroelastico;
- muscolo detrusore (muscolatura liscia);
- sierosa.

Alla base interna della vescica si trova il *trigono*, regione di aspetto

triangolare i cui apici sono definiti dagli osti ureterali destro e sinistro e dal meato uretrale interno; fra gli osti ureterali si trova una breve struttura fibrosa chiamata *barra interureterica*. La muscolatura del trigono è composta da uno strato superficiale, che deriva dalla muscolatura liscia longitudinale dell'uretere, da uno strato profondo che si continua con la guaina di Waldeyer (costituita da fasci fibromuscolari che originano a pochi centimetri dall'inserzione ureterale in vescica) e dalla muscolatura detrusoriale. Il tragitto intramurale degli ureteri ha decorso postero-anteriore, latero-mediale, sottomucoso; a mano a mano che la vescica si riempie di urina, si verifica una progressiva distensione della parete a cui consegue una compressione dell'ultima porzione di uretere che, di fatto, si chiude rendendo impossibile un reflusso di urina verso l'alto (Fig. 115.2).

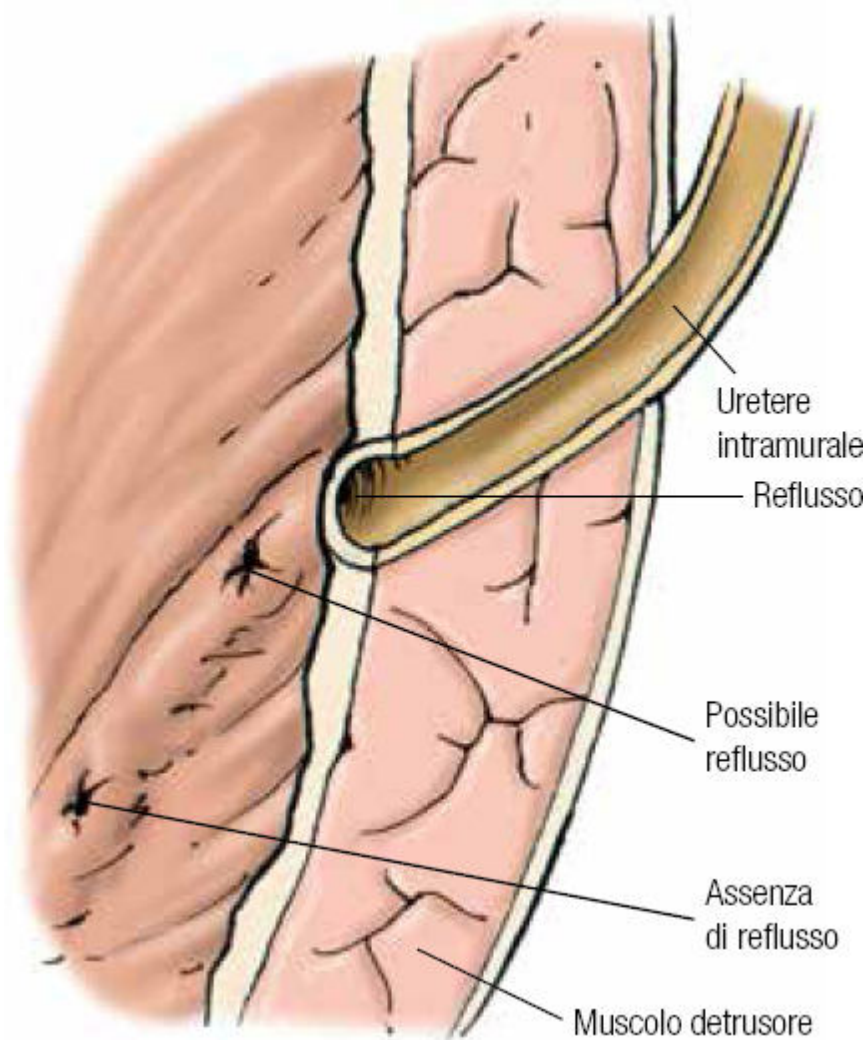




**Fig. 115.2.** Modalità di inserzione dell'uretere in vescica: la lunghezza del segmento intramurale condiziona la possibilità di sviluppare un reflusso vescico-ureterale.

La vascolarizzazione è garantita dalle arterie vescicali superiori, medie e inferiori che originano dal tronco anteriore dell'arteria iliaca interna (o ipogastrica), mentre piccoli vasi secondari possono originare dalle arterie otturatorie, glutea inferiore, uterina o vaginali. Il sistema venoso drena invece direttamente nella vena iliaca interna (o ipogastrica).

Gli aspetti che riguardano l'innervazione e la fisiologia vescicale e minzionale verranno trattati successivamente, nel capitolo relativo all'urologia funzionale.

## Patologie tumorali

Le neoplasie della vescica rappresentano l'undicesima malattia tumorale diagnosticata al mondo con un rapporto tra maschi e femmine di 4:1. Il picco di incidenza si verifica nella sesta-settima decade di vita, anche se casi nella quarta e quinta decade non sono affatto infrequenti. L'incidenza di tale malattia è in continuo aumento e la mortalità si sta riducendo anche se continua a rappresentare la quattordicesima causa di morte per neoplasia al mondo.

Dal punto di vista biologico, è stato dimostrato che lo sviluppo e la progressione delle neoplasie vescicali può dipendere da:

- inattivazione di alcuni geni soppressori dei tumori (p53, p16, p21, p27 e il gene RB);
- attivazione di alcuni oncogeni, fra cui RAS e c-myc;
- iperespressione di alcuni geni, fra cui quelli per il recettore dell'EGF.

Classicamente esistono categorie di lavoratori a rischio per lo sviluppo di tale malattia (tipografi, verniciatori, tintori e conciatori), e questo è dovuto all'esposizione ambientale a carcinogeni chimici fra cui le aniline e le amine aromatiche. Ma fra tutti, il più importante fattore di rischio – peraltro modificabile – è rappresentato dal fumo di sigaretta, che arriva a incrementare di quattro volte il rischio rispetto a quello che ha un individuo che non abbia mai fumato (gli ex fumatori impiegano all'incirca dieci anni per tornare ad avere il rischio di un non fumatore). Altre cause sono l'abuso di farmaci analgesici quali la fenacetina, una pregressa radioterapia pelvica o il trattamento con ciclofosfamide (rischio aumentato di nove volte).

Le neoplasie vescicali possono metastatizzare per infiltrazione diretta (per es. per contiguità al retto-sigma o alla prostata), per via ematica



(secondarismi epatici, polmonari, ossei e surrenalici), per via linfatica ai linfonodi locoregionali pelvici (iliaci interni ed esterni, otturatori, presacrali, pararettali, perivescicali) o alle stazioni linfatiche a distanza (per es. retroperitoneali e mediastiniche).

Dal punto di vista clinico, il sintomo più frequente è rappresentato dalla comparsa di macroematuria monosintomatica; in alcuni casi può anche presentarsi con una sfumata sintomatologia urinaria di tipo irritativo (pollachiuria, urgenza minzionale) dovuta all'interferenza che la lesione esercita sulla contrazione dello svuotamento detrusoriale.

Gli esami diagnostici e stadiativi del tumore vescicale sono:

- citologia urinaria su tre campioni;
- ecografia dell'apparato urinario/ecografia addome completo;
- cistoscopia (rigida o flessibile), che consente di identificare direttamente lesioni vescicali vegetanti o aree iperemiche sospette;
- uro-TC o Rx urografia endovenosa, che permettono di apprezzare difetti di riempimento luminali;
- Rx o TC del torace, che consentono di valutare in maniera più o meno fine l'eventuale presenza di un interessamento parenchimale polmonare o linfonodale mediastinico;
- RM dell'addome, da riservarsi ai pazienti con allergia al mezzo di contrasto o insufficienza renale;
- TC encefalica, per la valutazione di secondarismi encefalici (esame non eseguito di routine);
- scintigrafia ossea total body, che consente di valutare la presenza di eventuali secondarismi scheletrici;
- PET con FDG, utile nell'identificazione di localizzazioni secondarie o nella caratterizzazione di aree dubbie;
- FISH (Flourescence In Situ Hybridization), scarsamente sensibile per le neoplasie transizionali del basso apparato escretore.

Sono infine in fase di studio numerosi nuovi marcatori plasmatici e urinari, ma a oggi nessuno di essi ha dimostrato un reale vantaggio clinico.

## Istologia

Le neoplasie vescicali possono originare da diversi istotipi cellulari, anche se nel 90% dei casi si tratta di malattie che originano dall'epitelio di transizione (*neoplasie transizionali*); queste possono essere mono- o multifocali, spesso con presentazioni asincrone. Dal punto di vista istologico viene inoltre valutato il grado di aggressività biologica del tumore, che si distingue in ben differenziato (a basso potenziale di malignità), moderatamente differenziato (a basso grado) o scarsamente differenziato (ad alto grado). Numerosi fattori sono in



**Metastasi** linfonodali multiple locoregionali (stazioni ipogastriche, otturatorie, iliache esterne e presacrali)

**Metastasi** linfonodale singola e multipla a carico dei linfonodi iliaci comuni

### **Metastasi a distanza**

**Non** è possibile stabilire la presenza di metastasi a distanza

**Assenza** di metastasi a distanza

**Presenza** documentata di metastasi a distanza

### **Classificazione per stadi secondo TNM – Gruppi prognostici**

(AJCC Cancer Staging Manual)

**Stadio** M0

**Stadio** M0

**Stadio** M0

**Stadio** N0 M0

**Stadio** N0 M0 oppure T4a N0 M0

**Stadio** N0 M0, oppure T1-4 N1-3 M0, oppure T1-4 M1

Da: <http://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma>, ultima consultazione 20 maggio 2016.

L'istotipo squamocellulare è frequentemente conseguenza di un'infezione vescicale cronica, legata per esempio alla presenza di un calcolo o di un catetere vescicale, o a un'infezione da Bilharziosi. La prognosi è generalmente infausta, in quanto queste malattie tendono a presentarsi in stadi localmente e sistemicamente avanzati alla diagnosi.

Anche gli adenocarcinomi hanno una prognosi infausta per la presentazione generalmente in uno stadio avanzato; questi ultimi possono essere primitivi vescicali oppure forme secondarie con origine dall'uraco o metastatiche da retto, stomaco o prostata.

Esistono infine alcune forme estremamente rare a origine connettivale, che sono il rabdomiosarcoma, il leiomioma e il fibrosarcoma vescicali.

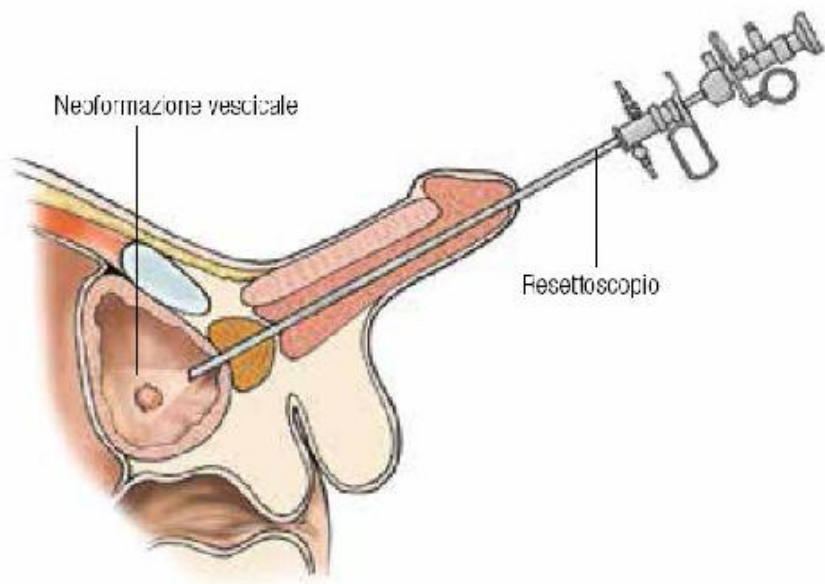
Una volta effettuata la diagnosi, il principale obiettivo deve essere quello di comprendere lo stadio della malattia (superficiale vs. infiltrante) al fine di programmare la terapia più opportuna e corretta per quel dato paziente.

## **Malattie non muscolo-invasive**

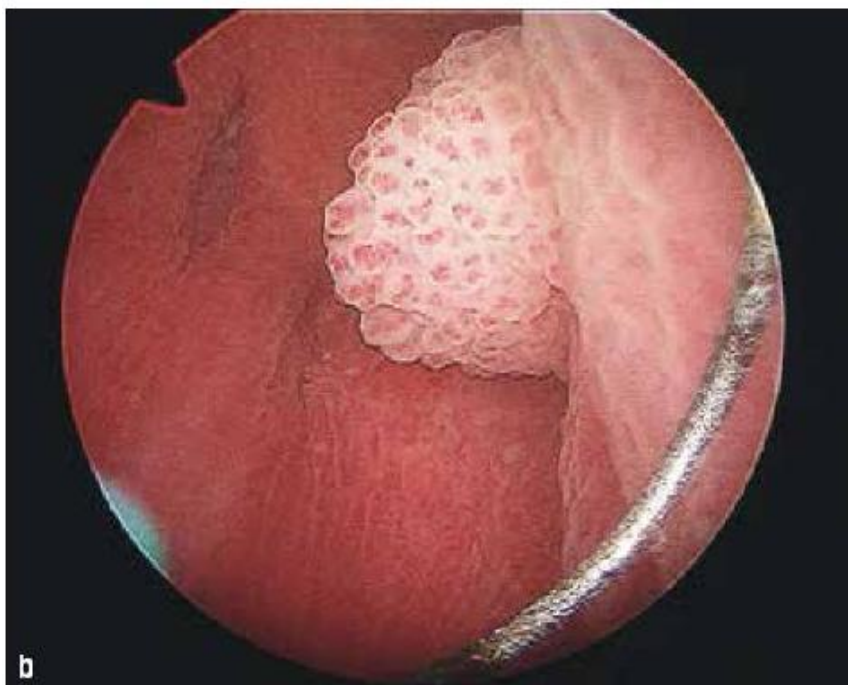
Fanno parte di questo gruppo le malattie tumorali vescicali maligne che non hanno ancora dato un interessamento del muscolo detrusore (Ta, T1, *cis*). Queste malattie rappresentano circa il 70% delle nuove diagnosi e possono recidivare o progredire nel tempo; si distinguono pertanto forme a basso rischio (per es. Ta G2) da forme ad alto rischio (T1 G3). La possibilità di recidive entro un anno varia dal 15% nelle forme a basso rischio al 60% circa nelle forme ad alto rischio. Vengono diagnosticate mediante ecografia o cistoscopia eseguite

spesso in seguito a episodio di macroematuria.

La terapia più indicata consiste nell'esecuzione di una resezione endoscopica (TUR) della neoformazione vescicale (o dell'area eritematosa nel caso del *cis*), che può essere eseguita in anestesia locoregionale (spinale) o generale (Fig. 115.3). Questo intervento da una parte consente di rimuovere la malattia macroscopicamente identificabile, dall'altra di prelevare un campione adeguato sul quale effettuare una valutazione del grado e dello stadio della malattia. Un prelievo adeguato dovrebbe sempre prevedere l'invio separato di una biopsia della base di impianto della lesione, necessaria per stabilire la presenza di un eventuale interessamento del muscolo detrusore; nel corso della procedura bisognerebbe infine evitare di perforare la vescica, per il rischio di una disseminazione extravescicale della malattia. Nel primo episodio risulta indispensabile eseguire un prelievo profondo che comprenda frammenti di tonaca muscolare per stadiare in modo corretto la neoplasia. Al termine della procedura si posiziona un catetere vescicale, che viene rimosso dopo 1-3 giorni. Per le malattie alla prima presentazione può essere utile effettuare, al termine della resezione, un'instillazione precoce di un chemioterapico (per es. mitomicina C o farmarubicina), che riducono il rischio di una ripresentazione della malattia.



**a**



**b**

**Fig. 115.3.** (a) Modalità di introduzione del resettoscopio in vescica. (b) Visione endoscopica in corso di una resezione di neof ormazione vescicale ad aspetto papillare in parete laterale sinistra; sul fondo, si noti il colletto di un diverticolo vescicale.

Una TUR second look (ripetizione della TUR entro 2 mesi) è consigliata per i

pazienti con voluminose malattie in cui si abbia il ragionevole dubbio di non aver effettuato una bonifica completa o quando non sia presente tonaca muscolare nel campione analizzato dall'anatomo-patologo.

Infine, nel sospetto di un *cis* (CTM urine positivo, ma metodiche radiologiche e cistoscopia negative) può essere utile effettuare una resezione endoscopica previa instillazione endovesicale di sostanze dotate di fluorescenza (acido 5-aminolevulinico e suoi derivati) che, legandosi elettivamente alle aree tumorali, le rendono evidenti.

I pazienti che presentino un esame istologico con infiltrazione del connettivo sottoepiteliale o in presenza di malattie ad alto rischio (magari plurifocali e plurirecidue) vengono successivamente trattati con instillazioni endovesicali di farmaci (BCG [Bacillo di Calmette-Guérin], mitomicina C, doxorubicina ecc.) o con termochemioterapia (sistema Synergo); la periodicità di tali instillazioni varia a seconda del farmaco, dello schema seguito e del rischio di ciascun paziente.

## Malattie muscolo-invasive

---

I pazienti affetti da una malattia che abbia infiltrato il muscolo detrusore hanno un rischio elevatissimo di sviluppare metastasi a distanza (Fig. 115.4).

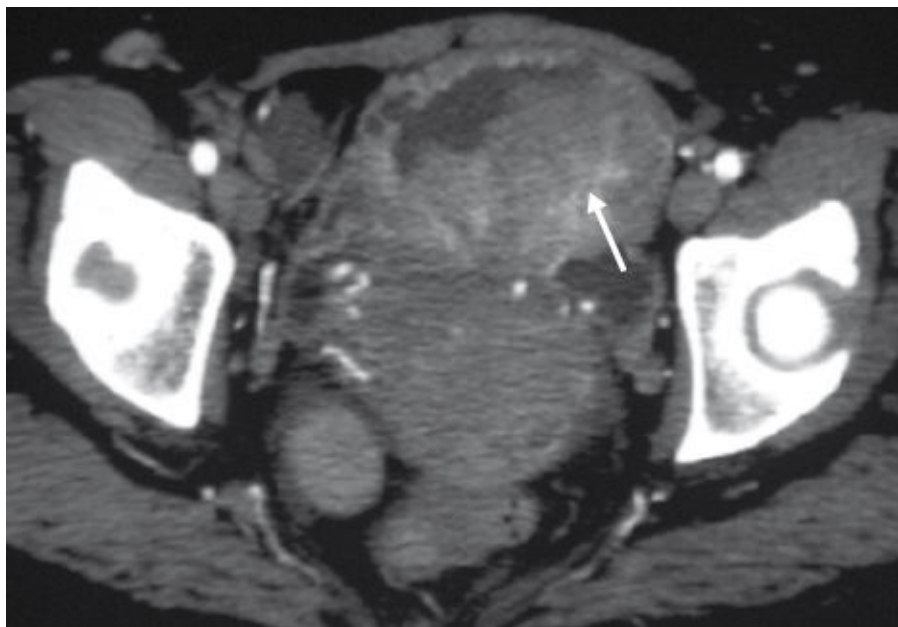


**Fig. 115.4.** Voluminosa neoplasia vescicale infiltrante (immagine TC).

Per tale motivo, l'approccio chirurgico più corretto consiste nell'esecuzione di una cistectomia radicale (asportazione di vescica e prostata) con linfadenectomia pelvica bilaterale estesa e confezionamento di una derivazione urinaria; nel caso in cui la malattia tumorale interessi il collo vescicale o l'uretra, è mandatorio eseguire

un'uretrectomia totale. Eventuali trattamenti adiuvanti (chemio- o radioterapici) si sono dimostrati di scarsa utilità nel modificare la prognosi di questi pazienti. L'intervento chirurgico può essere eseguito a cielo aperto, per via laparoscopica o robotica. La radioterapia può essere considerata un'alternativa in pazienti non candidabili a intervento chirurgico in previsione di un approccio multidisciplinare. Un importante studio scientifico ha dimostrato che la sopravvivenza libera da malattia è estremamente variabile in funzione dello stadio patologico finale. I pazienti con malattia organo-confinata e linfonodi negativi hanno una probabilità di essere liberi da recidiva pari all'85% a 5 anni e all'82% a 10 anni dall'intervento chirurgico; tali percentuali crollano al 35 e 34% per i pazienti con malattia linfonodale. Il medesimo trend è osservabile relativamente alla sopravvivenza complessiva di questi pazienti.

## **Derivazioni urinarie**

Una volta effettuata la cistectomia radicale, bisogna confezionare una derivazione urinaria che consenta l'eliminazione delle urine prodotte dai reni. Esistono diverse alternative.

■ **Ureterocutaneostomia:** gli ureteri vengono suturati a pieno canale direttamente alla cute (mono- o bilateralmente). È la derivazione più semplice da confezionare e viene in genere riservata ai pazienti con prognosi infausta (ridotto traumatismo per l'organismo, recupero postoperatorio più rapido ecc.). Si tratta di una derivazione incontinente.

■ **Condotta ileale:** un'ansa intestinale viene defunzionalizzata. A essa vengono suturati gli ureteri, mentre il capo distale dell'ansa viene anastomizzato direttamente alla cute. Si tratta di una derivazione parzialmente continente (la più utilizzata è la ureteroileocutaneostomia secondo Bricker).

■ **Uretero-(retto)sigmoidostomia:** derivazione che prevede l'impianto degli ureteri direttamente sul retto-sigma, previo confezionamento di una "plicatura" che consente di ridurre le pressioni all'interno del nuovo serbatoio. Di fatto si tratta di una cloaca unica, continente.

■ **Neovescica ileale ortotopica:** dopo aver defunzionalizzato e detubularizzato un'ansa ileale, viene confezionato un nuovo serbatoio (dalla forma grossolanamente sferica), che consente al paziente di urinare per via naturale (transuretrale). Questo intervento viene riservato ai pazienti giovani, con caratteristiche favorevoli di malattia, cui andrebbe sempre spiegato il rischio che la neovescica possa avere la tendenza funzionale alla ritenzione, per cui il paziente potrebbe necessitare di autocateterismi quotidiani per svuotare completamente il serbatoio.

## Follow-up

Le malattie superficiali vengono seguite mediante l'esecuzione periodica (inizialmente trimestrale) di un esame citologico urinario, un'ecografia dell'apparato urinario e una cistoscopia.

Le malattie infiltranti sottoposte a cistectomia radicale necessitano di un follow-up più intenso, basato sull'effettuazione periodica di esami radiologici quali Rx torace, ecografia addome completo, TC total body, RM addome inferiore, scintigrafie ossee ed eventualmente di cistoscopie (per le neovesciche ortotopiche).

## Vescica postattinica

La comparsa di disturbi di svuotamento vescicale in esito di un trattamento radioterapico eseguito sulla pelvi (per qualsiasi patologia tumorale) è un'evenienza relativamente frequente. In accordo con Vale et al. (1993), esistono due modalità di presentazione della vescica postattinica:

- *precoce*: si manifesta in circa il 70% dei pazienti ed è clinicamente più evidente a circa 4-6 settimane dall'inizio del trattamento. I sintomi sono principalmente legati alla cosiddetta fase di riempimento vescicale e, da un punto di vista urodinamico, è possibile osservare una riduzione della capacità cistometrica massima, una diminuzione del volume a cui viene percepito il primo stimolo minzionale, e una ridotta compliance vescicale (elasticità), eventualmente associati a macroematuria. Questi sintomi e segni possono essere gestiti con farmaci anticolinergici e con instillazioni farmacologiche endovesicali (nitroprussiato di argento, glicosaminoglicani o acido ialuronico), e generalmente regrediscono entro i 6 mesi dal completamento della terapia;
- *tardiva*: è più rara, ma tende ad avere un andamento progressivo e non risolvibile. Tale patologia dipende infatti da un consolidamento del danno postattinico, cui generalmente segue una fibrosi che da una parte irrigidisce la vescica (riducendone la capacità cistometrica massima e aumentando le pressioni al suo interno) e dall'altra tende a irritare il detrusore (con conseguente comparsa di contrazioni non inibite, la cosiddetta *vescica iperattiva*). Le elevate pressioni di svuotamento vescicale mettono a rischio l'alto apparato escretore, potendo portare a reflusso vescicoureterale e a episodi pielonefritici.

La terapia di queste forme può essere chirurgica, mediante enterocistoplastica di ampliamento (cioè ampliamento vescicale con un segmento intestinale), o comportamentale, mediante autocateterismi quotidiani qualora il paziente non sia in condizioni di operabilità. Entrambe le terapie hanno come obiettivo la riduzione delle pressioni intravesicali e l'ottenimento di uno svuotamento vescicale



## Patologie malformative

### Megavescica

Condizione scarsamente conosciuta, più frequente nella femmina. La vescica è grande, con pareti sottili e senza ostruzione urinaria. La paziente urina poche volte nelle 24 ore, senza disuria o residuo significativo. La sintomatologia è da correlare alla presenza del reflusso vescicoureterale con conseguenti episodi di infezione urinaria ricorrente. Lo studio urodinamico dimostra un'ipotonìa vescicale con elevata capacità. L'urografia può dimostrare un apparato urinario alto più o meno compromesso, in relazione all'entità del reflusso.

Nei casi più lievi il trattamento consiste in una rieducazione vescicale (minzioni frequenti ogni 2-3 ore o autocateterismo "a intermittenza"). Nei casi più gravi può essere indicata la cistectomia parziale.

In alcuni casi la megavescica si può associare a megauretere bilaterale con reflusso e aplasia della parete vescicale anteriore (sindrome del "ventre a prugna secca", *prune-belly syndrome*).

### Diverticoli vescicali congeniti e reflusso vescicoureterale

Di relativa frequente osservazione, i diverticoli vescicali congeniti sono causa di infezioni urinarie recidivanti. La diagnosi si effettua mediante Rx uretrocistografia retrograda e minzionale e cistoscopia.

La terapia è chirurgica ed è rappresentata dall'asportazione del diverticolo e dalla plastica vescicale.

Il reflusso vescicoureterale consiste nel reflusso controcorrente di urina a monte della vescica. È sintomo di un'insufficienza vescicosfinterica, più frequente in età pediatrica in rapporto a un'immaturità delle strutture neuromuscolari. Si distinguono:

- un *reflusso primario (o idiopatico)*: la patologia è da correlare a una situazione malformativa che interessa il trigono vescicale con orifici ureterali in sede ectopica supero-laterale e con raccorciamento del tratto intramurale. Può essere associato ad anomalie della via escretrice superiore (duplicazione pieloureterale con sbocco ectopico dell'uretere, dove il reflusso interessa solo il distretto superiore);
- un *reflusso secondario*: può essere dovuto a ostruzione

cervicouretrale, disectasia del collo vescicale, valvole e stenosi dell'uretra, lesioni neurogene della vescica, alterazioni del detrusore e lesioni flogistiche croniche.

In relazione all'entità del reflusso e alle modificazioni sulla via escretrice, si distinguono diversi gradi di patologia:

- I parziale;
- II totale senza alterazioni caliciali;
- III totale con dilatazione uretero-pielocaliciale moderata;
- IV totale con dilatazione uretero-pielocaliciale marcata.

Sul piano clinico, il reflusso si esprime con infezioni urinarie recidivanti con possibile danno renale in relazione all'evoluzione cistopielitica e pielonefritica del processo. La radiourografia può apparire normale in molti casi; talvolta può essere invece presente una modesta dilatazione dell'uretere terminale o di tutta la via escretrice alta con segni indiretti di compromissione cronica del parenchima.

La Rx uretrocistografia retrograda e minzionale consente di accertare la presenza di un reflusso e di valutarne esattamente le caratteristiche.

La terapia chirurgica prevede l'uretero-cistoneostomia (UCN) con reimpianto e tecnica antireflusso o, più semplicemente, varie modalità di plastica antireflusso o di infiltrazione subpapillare di sostanze silconiche.

## **Estrofia vescicale**

---

Rara anomalia di sviluppo della vescica (1 ogni 5000 nati), più frequente nel maschio. La vescica, mancante della sua parete anteriore, è eversa e aperta e l'uretra forma una doccia in continuazione con il piano vescicale. Si associa un'anomalia del bacino con diastasi delle ossa pubiche. Dal punto di vista eziopatogenetico, è una variante della displasia della membrana cloacale. Nelle forme minori si verifica epispadia isolata senza estrofia. Nelle forme più gravi si può avere la fissurazione della vescica estrofica nell'intestino (estrofia cloacale). L'evoluzione è da correlare all'insufficienza renale da pielonefrite cronica, mentre non è eccezionale la cancerizzazione della placca vescicale.

Dal punto di vista sintomatologico il bambino – oltre a mostrare l'aspetto caratteristico della parete addominale – si presenta con incontinenza urinaria degli osti ureterali, localizzabili nella porzione inferiore della vescica estrofica.

La terapia chirurgica è tesa a eliminare l'incontinenza, rimuovere la vescica estrofica e creare un neoserbatoio urinario efficiente. Tale obiettivo può essere

raggiunto sia mediante plastica ricostruttiva della vescica sia mediante la diversione urinaria con neovescica ortotopica continente.

## Stenosi del collo vescicale

---

Si tratta di una patologia secondaria a disturbi vescicali neurogeni o congeniti. Si presenta con disuria intensa, dolore addominale, infezioni urinarie recidivanti, mitto debole e discontinuo; in alcuni casi può essere secondaria a pregresse terapie chirurgiche (per es. di TURP o di prostatectomia radicale retropubica, anche se in quest'ultimo caso si parla di stenosi dell'anastomosi vescicouretrale). La diagnosi viene posta mediante Rx uretrocistografia retrograda e minzionale, Rx urografia endovenosa, cistoscopia o esame urodinamico.

La terapia tipicamente consiste in un'incisione endoscopica del collo vescicale o in un intervento disostruttivo prostatico, qualora il paziente abbia anche un'iperplasia prostatica associata.

### Lettere suggerite

American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 7<sup>th</sup> ed. New York: Springer; 2010.

Babjuk M et al. EAU guidelines on TaT1 (non-muscle invasive) bladder cancer. Ed. 2009.

Bochner BH, Cho D, Herr HW et al. Prospectively packaged lymph node dissections with radical cystectomy: evaluation of node count variability and node mapping. J Urol 2004;172:1286-90.

Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. JCO 2005;23:2358-65.

Froehner M, Brausi MA, Herr HW et al. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. Eur Urol 2009;56(3):443-54.

Gore JL, Yu HY, Setodji C et al. Urinary diversion and morbidity after radical cystectomy for bladder cancer. Cancer 2010;116(2):331-9.

Jahnson S, Damm O, Hellstenn S et al. Urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: a population-based study in Sweden. Scand J Urol Nephrol 2010;44(2):69-75.

Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61(2):69-90.

Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. J Urol 2004;171(1):139-44.

Stein JP, Lieskovsky G, Cote R et al. Radical Cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. JCO 2001;19(3):666-75.

Stenzl A, Cowan NC, De Santis M et al. EAU guidelines on bladder cancer: muscle-invasive and metastatic. Ed. 2010.

Vale JA, Bowsher WG, Liu K et al. Post-irradiation bladder dysfunction: development of a rat model. Urol Res 1993;21:383-8.

Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC et al. Campbell-Walsh Urology. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2006.

# Prostata

P. Rigatti, T.C. Camerota, M. Zanoni, A. Cestari

### Anatomia e fisiologia

La prostata è una ghiandola sessuale maschile con localizzazione pelvica extraperitoneale, impari, composta da cellule epiteliali, stromali e in minima parte neuroendocrine ([Fig. 116.1](#)). Essa si trova nella piccola pelvi e trae rapporti superiormente con il collo vescicale, inferiormente con il piano pelvico, lateralmente con il muscolo elevatore dell'ano; al suo interno è attraversata dall'uretra nel cui segmento più distale si trova il *veru montanum* (piccolo rigonfiamento in cui si aprono l'utricolo prostatico e i condotti eiaculatori, che originano dalle vescicole seminali). Dal punto di vista morfologico, la prostata è divisa in una porzione periferica (dove tipicamente ha origine la neoplasia maligna) e un adenoma centrale (responsabile delle problematiche minzionali di tipo ostruttivo). Questo organo riceve la propria vascolarizzazione arteriosa da rami dell'arteria iliaca interna, mentre il drenaggio venoso avviene attraverso il complesso venoso dorsale di Santorini. I nervi responsabili dell'innervazione prostatica originano a livello del plesso pelvico, mentre sulla sua capsula esterna decorrono i fasci vascolonervosi che contengono le fibre motorie dirette ai corpi cavernosi penieni. In condizioni fisiologiche, la ghiandola ha una consistenza duroelastica.

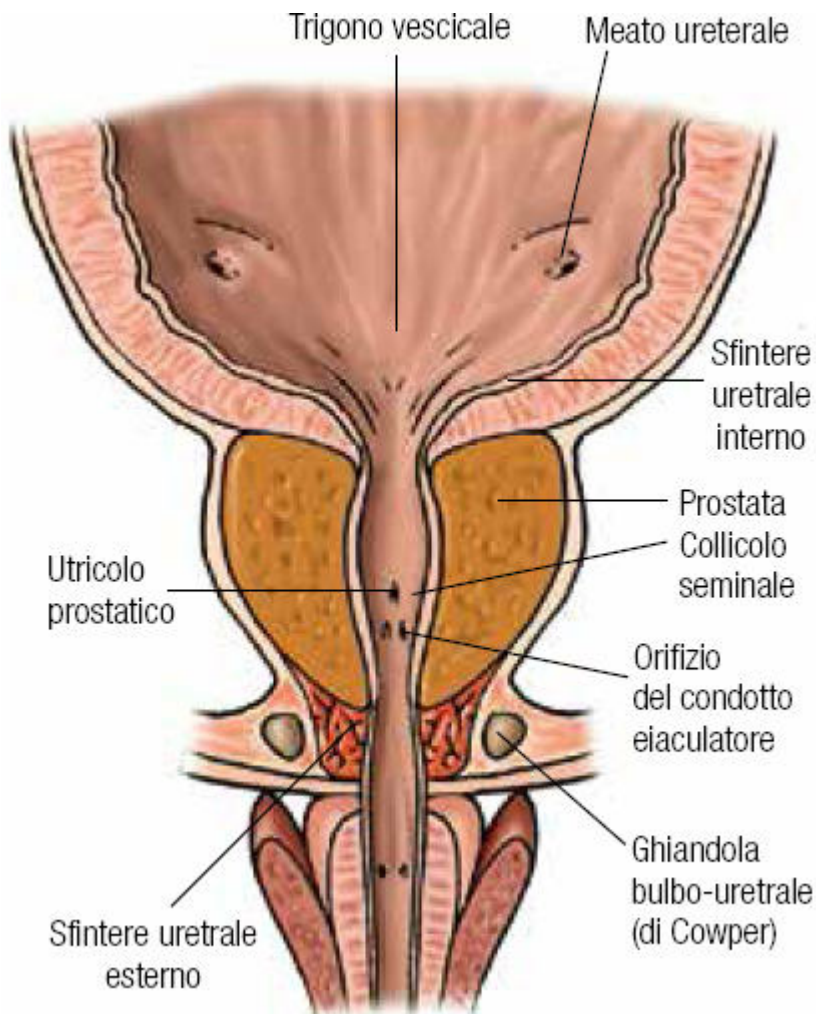


**Fig. 116.1.** Anatomia della prostata.

A livello prostatico l'enzima 5- $\alpha$ -reduttasi è responsabile della conversione del testosterone libero in diidrotestosterone (forma fisiologicamente più attiva); la crescita delle cellule prostatiche è infatti controllata dal testosterone, dal diidrotestosterone e dagli estrogeni. La ghiandola prostatica ha inoltre la funzione di secernere sostanze che contribuiscono alla formazione del fluido seminale, tra cui l'antigene prostatico-specifico o PSA. Tale enzima è una proteasi in grado di regolare la fluidificazione del liquido seminale, ma è molto più noto per il suo utilizzo come marcatore per l'identificazione di patologie tumorali prostatiche.

Infine, in stretta relazione con la prostata, vi sono le vescicole seminali, due formazioni di morfologia piriforme. Esse si trovano sulla parete postero-inferiore della vescica, sopra al retto, lateralmente alla

prostata e ai dotti deferenti. Le vescicole hanno un corpo e un collo che, unendosi con il condotto deferente, danno origine al dotto eiaculatore che sbocca a sua volta a livello del collicolo seminale, nell'uretra prostatica.

## Neoplasia prostatica

La neoplasia prostatica è oggi la patologia neoplastica più frequentemente diagnosticata negli individui di sesso maschile del mondo occidentale, e rappresenta il secondo *big-killer* nell'uomo dopo il tumore al polmone. In Italia, ogni anno la neoplasia prostatica costituisce il 20,5% di tutti i nuovi casi di neoplasia ed è responsabile dell'8,6% dei decessi. La prevalenza di questa malattia aumenta con l'aumentare dell'età e diventa significativa a partire dalla quinta decade di vita, anche se sono sempre più frequenti le diagnosi in individui di 40 anni di età. Questo meccanismo di anticipazione della diagnosi, reso possibile principalmente grazie all'utilizzo routinario del PSA, consente di identificare il tumore alla prostata in stadi sempre più precoci, rendendo possibili percorsi terapeutici che conducono alla guarigione del paziente. Oggigiorno tre diagnosi su quattro avvengono a uno stadio in cui la malattia non è ancora palpabile (pT1c), pertanto essa viene diagnosticata esclusivamente sulla base di un sospetto clinico (andamento del PSA nel tempo).

I principali fattori di rischio per lo sviluppo di tale patologia sono la familiarità (aver avuto un padre, uno zio o un fratello affetto da tale malattia comporta un rischio maggiore di sviluppare il tumore in età precoce), la razza (afroamericani > caucasici), una predisposizione genetica, l'infiammazione cronica, una stimolazione ormonale, le infezioni; come per altre malattie tumorali, studi recenti propongono tra i fattori di rischio anche l'alimentazione (per es. alto contenuto di grassi e di calcio, basso intake di vitamina D) e questo giustificerebbe la grande variabilità di incidenza esistente tra le diverse popolazioni del mondo.

Il tumore prostatico origina prevalentemente nella zona periferica della ghiandola; nel 95% dei casi si tratta di un adenocarcinoma, mentre rare sono le forme transizionali (che originano dall'urotelio intraprostatico), mesenchimali e neuroendocrine. Spesso la malattia è multifocale ed è asintomatica fino agli stadi avanzati (per es. dolore osseo da metastasi o ritenzione acuta di urina da ostruzione).

La diagnosi è sempre istologica e viene effettuata mediante l'esecuzione di agobiopsie prostatiche eco-guidate o RM-guidate eseguite per via transrettale o per via perineale. Il sospetto si pone in presenza di un valore elevato di PSA totale (riconfermato a un

secondo prelievo, eventualmente dopo terapia antibiotica), di un alterato rapporto fra PSA libero e totale, di un progressivo incremento del PSA in dosaggi consecutivi (anche per valori bassi del marcatore), di un nodulo percepibile all'esplorazione rettale o identificabile all'ecografia prostatica transrettale, di un valore elevato di PROPSA-PHI (precursore sierico del PSA che aumenta in caso di tessuto canceroso) e di un valore elevato di PCA3 in pazienti che abbiano già eseguito una precedente biopsia risultata negativa, ma in cui persista il sospetto tumorale.

Dal punto di vista istologico, il tumore alla prostata viene caratterizzato secondo la scala di Gleason che indica il grado di differenziazione delle cellule tumorali in relazione a una cellula prostatica normale (punteggio da 1 a 5). Nell'analizzare il campione, l'anatomo-patologo attribuisce un valore di Gleason al tipo di cellule maggiormente rappresentate e un altro valore di Gleason al tipo di cellule secondariamente più rappresentate. In questo modo, sommando i due valori, è possibile ottenere il Gleason score o Gleason sum del campione esaminato. Secondo questa classificazione è possibile suddividere le malattie tumorali ad alto rischio da quelle a rischio intermedio e basso. In aggiunta, sono stati elaborati numerosi nomogrammi che consentono di stabilire preoperatoriamente il rischio che un dato paziente ha di avere una malattia extracapsulare o un interessamento linfonodale; poter calcolare questo rischio permette di scegliere in maniera accurata la terapia più idonea per ciascun paziente. I parametri che generalmente vengono valutati sono il PSA al momento della diagnosi, il Gleason score biptico, il numero di prelievi risultati positivi alla biopsia e lo stadio clinico della malattia (Tab. 116.1).

**Tab. 116.1.** Stadiazione della neoplasia prostatica secondo la classificazione TNM.

### **Neoplasia primitiva**

**Tx** Neoplasia che non viene identificata

**T0** Nessuna evidenza di lesione tumorale

**Tis** Neoplasia clinicamente non evidente

**Ta** Neoplasia incidentale presente in < 5% del tessuto resecato (in corso di TURP o adenomectomia)

**Tb** Neoplasia incidentale presente in > 5% del tessuto resecato (in corso di TURP o adenomectomia)

**T1** Neoplasia identificata mediante agobiopsie prostatiche

**T1a** Neoplasia confinata alla ghiandola prostatica

**T1b** Neoplasia che interessa meno della metà di un lobo prostatico

**T1c** Neoplasia che interessa più della metà di un lobo prostatico

**T2** Neoplasia bilaterale

**T3** Estensione extracapsulare della neoplasia

**T3a** Irradiazione del grasso periprostatico (mono- o bilaterale) oppure interessamento



microscopico del collo vescicale

~~T~~Infiltrazione delle vescicole seminali

~~T~~Neoplasia fissa (pelvi congelata) oppure che infiltra gli organi pelvici circostanti a eccezione delle vescicole seminali (sfintere uretrale esterno, retto, elevatore dell'ano e/o parete pelvica)

### **Linfonodi locoregionali**

~~N~~Non è possibile stabilire l'interessamento dei linfonodi (linfadenectomia non eseguita)

~~N~~nessun linfonodo interessato da metastasi

~~R~~Presenza di metastasi linfonodali

### **Metastasi a distanza**

~~M~~Non è possibile stabilire la presenza di metastasi a distanza

~~M~~Presenza di metastasi a distanza

~~R~~Presenza documentata di metastasi a distanza

~~M~~1 linfonodo non locoregionali

~~M~~1-5

~~M~~1-6 sedi

### **Classificazione per stadi secondo TNM – Gruppi prognostici**

(AJCC Cancer Staging Manual)

~~Stadio~~ ~~T~~1a ~~N~~0 ~~M~~0, PSA < 10 ng/mL, Gleason score ≤ 6

~~T~~2a ~~N~~0 ~~M~~0, PSA < 10 ng/mL, Gleason score ≤ 6

~~T~~1-2a ~~N~~0 ~~M~~0, PSA x, Gleason score x

~~Stadio~~ ~~T~~1a ~~N~~0 ~~M~~0, PSA < 20 ng/mL, Gleason score 7

~~T~~1a-c ~~N~~0 ~~M~~0, PSA ≥ 10 ng/mL < 20 ng/mL, Gleason score ≤ 6

~~T~~2a-b ~~N~~0 ~~M~~0, PSA < 20 ng/mL, Gleason score ≤ 7

~~T~~2b ~~N~~0 ~~M~~0, PSA x, Gleason score x

~~Stadio~~ ~~T~~2a ~~N~~0 ~~M~~0, qualsiasi PSA, qualsiasi Gleason score

~~T~~1-2 ~~N~~0 ~~M~~0, PSA ≥ 20 ng/mL, qualsiasi Gleason score

~~T~~1-2 ~~N~~0 ~~M~~0, qualsiasi PSA, Gleason score ≥ 8

~~Stadio~~ ~~T~~2a ~~N~~0 ~~M~~0, qualsiasi PSA, qualsiasi Gleason score

~~Stadio~~ ~~T~~2b ~~N~~0 ~~M~~0, qualsiasi PSA, qualsiasi Gleason score

~~T~~1-4 ~~N~~1-3 ~~M~~0, qualsiasi PSA, qualsiasi Gleason score

~~T~~1-4 ~~N~~0-3 ~~M~~1, qualsiasi PSA, qualsiasi Gleason score

TURP: resezione transuretrale della prostata.

Da: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>, ultima consultazione 20 maggio 2016.

I meccanismi di metastatizzazione del tumore prostatico sono numerosi; esso può infatti avanzare localmente, determinando un'infiltrazione degli organi circostanti (vescicole seminali, vescica) per via linfatica (linfonodi otturatorî, iliaci esterni e ipogastrici, presacrali, iliaci comuni, retroperitoneali) o per via ematica (osso, fegato, polmone, encefalo).

Come già anticipato, nella maggior parte dei casi i pazienti sono asintomatici; una sintomatologia aspecifica può invece comparire in presenza di una malattia localmente o sistematicamente avanzata (ematuria, sintomatologia urinaria ostruttiva o irritativa, emospermia, dolore locoregionale, colica renale, dolore osseo).

Gli esami stadiativi per il tumore prostatico sono:

- ecografia dell'apparato urinario o dell'addome completo;

- TC dell'addome con mdc;
- Rx o TC del torace;
- RM 3 Tesla dell'addome inferiore o con bobina endorettale;
- scintigrafia ossea total body;
- PET con colina, nel caso di recidiva di malattia.

La neoplasia prostatica può essere gestita e trattata in numerosi modi. Tradizionalmente le terapie consistono in:

- intervento chirurgico di prostatectomia radicale (retropubica, perineale, laparoscopica, robot-assistita) con linfadenectomia pelvica bilaterale;
- radioterapia esterna conformazionale o brachiterapia;
- ormonoterapia.

La terapia viene scelta in funzione dell'età del paziente, della sua aspettativa di vita, della presenza di eventuali comorbidità e della preferenza del paziente stesso. I principali effetti collaterali delle varie terapie sono l'incontinenza urinaria di grado variabile, la disfunzione erettile, la sclerosi dell'anastomosi vescicouretrale (cicatrizzazione esuberante a livello della giunzione tra vescica e uretra), la cistite e la proctite postattinica (legate alla radioterapia) e un calo della libido (legato all'ormonoterapia). Per pazienti che abbiano almeno 10 anni di aspettativa di vita, l'intervento chirurgico rappresenta la soluzione ottimale in quanto consente il miglior controllo della malattia; in aggiunta, a seconda delle caratteristiche istologiche definitive, la terapia chirurgica può essere eventualmente completata da radioterapia o ormonoterapia adiuvante.

Recentemente sono stati introdotti nuovi approcci, ancora in fase di valutazione, da riservare a pazienti motivati, che aderiscano in maniera costante ai vari controlli, e molto ben selezionati (con un microfocolaio di adenocarcinoma ben differenziato). Questi pazienti possono essere gestiti mediante:

- *active surveillance*, che comporta un'osservazione periodica (più o meno assidua, con esami e biopsie ripetute) durante la quale il paziente non riceve alcuna terapia. I parametri di selezione dei pazienti sono estremamente diversi a seconda del gruppo di ricerca che pratica questo approccio, ma i criteri più stringenti prevedono la presenza di una malattia con PSA < 10 ng/mL, massimo Gleason score 3 + 3, e meno di due prelievi positivi (ciascuno in meno del 50%) (Tab. 116.2). L'osservazione viene interrotta e il paziente viene trattato nel momento in cui si presentino segni di progressione o di avanzamento della malattia;
- *terapia focale* (crioterapia, radiofrequenza, HIFU [High Intensity Focused Ultrasound] ecc.) che prevede la cura, con diverse fonti di energia, della sola zona di prostata interessata dalla malattia.

**Tab. 116.2.** Modalità di selezione dei pazienti da candidare ad *active surveillance*.

|                      | Hardie et al. | Roemling et al. | Choc et al. | Klotz                                              | D'Amico et al. |
|----------------------|---------------|-----------------|-------------|----------------------------------------------------|----------------|
| Stadio clinico       | T1-T2         | T1c             | T1a-T2b     | T1c-T2a                                            | T1c-T2a        |
| PSA                  | ≤ 20          | ≤ 15            | ≤ 15        | ≤ 15 [età > 70 anni]<br>≤ 10 [età < 70 anni]       | ≤ 10           |
| Gleason score istico | ≤ 7           | ≤ 7             | ≤ 7         | ≤ 7 (5 + 4) [età > 70 anni]<br>≤ 6 [età < 70 anni] | ≤ 6            |

Nel caso di una ripresa locale della malattia, il trattamento più corretto è la radioterapia pelvica ed eventualmente sulle stazioni linfonodali. In caso di recidiva

sistemica si utilizza invece la privazione ormonale. In alcuni selezionati casi in cui vi sia una ripresa linfonodale ben circoscritta, con PSA basso, alcuni Centri cominciano a proporre l'esecuzione di una linfadenectomia pelvica o retroperitoneale estesa. I risultati preliminari di questi studi sono incoraggianti, ma ancora sperimentali.

Le percentuali di ripresa della malattia dopo un intervento chirurgico dipendono dal grado e dallo stadio della malattia stessa, dalla presenza di un'estensione tumorale extracapsulare e di margini chirurgici positivi (presenza di malattia residua localmente), dall'estensione della linfadenectomia e, in caso di positività linfonodale, dal numero e dalla sede dei linfonodi interessati. Dopo l'intervento chirurgico, il PSA deve assestarsi a valori  $< 0,01$  ng/mL, per cui un suo movimento è altamente specifico di un'eventuale recidiva di malattia. Se il PSA cresce rapidamente, già dopo poco tempo dall'intervento, questo è suggestivo di un interessamento linfonodale, per cui sarà opportuno eseguire una terapia ormonosoppressiva; qualora il PSA cresca lentamente, a distanza di tempo dall'intervento, questo è indice di una ripresa locale della malattia che potrà essere ben gestita con una radioterapia eventualmente associata a un'ormonoterapia.

È infine opportuno sapere che l'utilizzo dei farmaci con azione ormonosoppressiva (farmaci antiandrogeni o agonisti LH-RH o entrambi) può accompagnarsi a problemi. È risaputo, infatti, che al momento della diagnosi circa l'80% dei tumori prostatici è ormonodipendente, cioè utilizza il testosterone per progredire; purtroppo con il tempo, e con la terapia ormonale, si selezionano degli istotipi tumorali resistenti o refrattari alla terapia, per cui si rende necessario l'impiego di farmaci chemioterapici.

## **Iperplasia prostatica**

L'iperplasia prostatica è una condizione clinica molto frequente nei maschi di età superiore ai 50-55 anni e consiste in una crescita della porzione centrale della prostata (adenoma), con conseguente ostruzione al passaggio di urine dalla vescica in uretra (aumento delle resistenze) e comparsa di una sintomatologia urinaria di tipo ostruttivo di grado estremamente variabile. L'eziologia è multifattoriale, ma sicuramente un aspetto predominante è rappresentato dalla stimolazione che gli ormoni androgeni (diidrotestosterone) espletano sulle cellule stromali ed epiteliali, inducendo un'iperproliferazione cellulare e un'inibizione dei meccanismi di morte cellulare; il ruolo degli ormoni estrogeni è invece ancora controverso. L'età rappresenta un importante fattore di rischio. Dal punto di vista sintomatologico, l'ostruzione determina la manifestazione di una resistenza continua allo svuotamento vescicale, con conseguente ipertrofia detrusoriale e comparsa di un flusso minzionale ridotto, urgenza minzionale, pollachiuria (aumentata frequenza minzionale) e nicturia (levate notturne per urinare). Progressivamente si viene a determinare uno sfiancamento delle pareti vescicali, che può sfociare nella formazione di diverticoli vescicali,

nella comparsa di litiasi vescicale e di un reflusso vescicoureterale. Sono, inoltre, frequenti le infezioni delle vie urinarie legate al ristagno di urina in vescica, mentre solo a volte si ha ematuria, che è generalmente iniziale (prime urine rosse, successivamente si schiariscono per il passaggio di urina limpida proveniente dalla vescica) e consegue alla rottura dei vasi ematici presenti nella mucosa che riveste l'adenoma o nelle vene del collo vescicale, particolarmente congeste.

In un quadro cronico scompensato può inoltre verificarsi una ritenzione urinaria acuta: in questa condizione, la vescica è repleta di urina ma il paziente non riesce a svuotare e avverte un senso di peso pelvico associato a un dolore progressivamente crescente al progredire della distensione vescicale. In questo caso, è indispensabile posizionare un catetere vescicale che consenta di svuotare completamente la vescica – lo svuotamento deve avvenire lentamente, altrimenti si ha il rischio della comparsa di una crisi vagale – e pianificare il successivo iter diagnostico-terapeutico. Nelle fasi più avanzate della malattia si può manifestare insufficienza renale per compressione e stiramento del tratto terminale degli ureteri da parte dell'adenoma e dilatazione pieloureterale bilaterale. Fra i sintomi tardivi è infine da annoverare la cosiddetta iscuria paradossa o pseudoincontinenza da rigurgito, condizione in cui lo svuotamento avviene per “eccessivo riempimento” e non per una contrazione attiva del muscolo detrusore. La ritenzione acuta di urina è frequente in quei pazienti che abbiano uno sviluppo ipertrofico del cosiddetto terzo lobo che, trovandosi in posizione craniale, tende a esercitare un meccanismo a valvola sul collo vescicale.

Nel sospetto di un quadro di iperplasia prostatica sintomatica è opportuno effettuare un'adeguata raccolta anamnestica, un'esplorazione rettale (per stabilire le dimensioni e l'eventuale presenza di focalità sospette), somministrare al paziente opportuni questionari internazionalmente validati (IPSS), far compilare un diario minzionale, ed eseguire accertamenti strumentali fra cui un'uroflessimetria con valutazione del residuo postminzionale, un'ecografia dell'apparato urinario e prostatica transrettale (con l'obiettivo di stabilire i volumi prostatici e, pertanto, di scegliere la terapia più opportuna) ed esami di laboratorio di funzionalità renale con PSA, esame chimico-fisico delle urine, urinocoltura e antibiogramma. Eventuali esami di completamento possono essere un esame urodinamico completo (nel sospetto di una concomitante problematica di svuotamento su base neurogena), una cistoscopia (per escludere la presenza di una sclerosi del collo vescicale o di una stenosi dell'uretra) ed eventualmente una TC addome completo con pose urografiche, in presenza di complicanze a carico dell'alto

La terapia dell'iperplasia prostatica è variabile e dipende dall'entità dei sintomi, dal tempo di insorgenza dei disturbi e dall'eventuale presenza di complicanze (diverticoli, idronefrosi, calcolosi vescicale, ritenzione urinaria acuta); l'obiettivo della terapia consiste nella risoluzione o nella riduzione significativa della sintomatologia clinica, con conseguente miglioramento della qualità di vita (Tab. 116.3).

### **Tabella 116.3.** Terapie farmacologiche per l'iperplasia prostatica.

- Fitoterapici: *serenoa repens*, *pygeum africanum*, *urtica dioica*
- Alfa1-bloccanti: tamsulosina, terazosina, doxazosina, alfuzosina
- Inibitori delle 5- $\alpha$ -reduttasi: finasteride, dutasteride

Un primo approccio, per pazienti paucisintomatici o la cui qualità di vita è scarsamente modificata dalla malattia, può essere basato sul cosiddetto *watchful waiting* o sull'utilizzo di fitoterapici (*serenoa repens*, *pygeum africanum*, *urtica dioica* ecc.) dotati di capacità decongestionante e antinfiammatoria a livello prostatico. Qualora però i sintomi fossero significativi, sarà necessario ricorrere a farmaci ad azione  $\alpha$ -litica, in grado di determinare un rilassamento delle fibre del collo vescicale e di migliorare il flusso urinario. Questi farmaci non sono però efficaci nei pazienti in cui si abbia uno sviluppo importante del cosiddetto terzo lobo; in questi casi sarà più efficace l'utilizzo di un farmaco in grado di inibire l'enzima 5- $\alpha$ -reduttasi (responsabile della produzione di diidrotestosterone), che come effetto finale determinerà una riduzione della consistenza ghiandolare. Secondo lo studio PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) un uso cronico degli inibitori delle 5- $\alpha$ -reduttasi avrebbe inoltre un ruolo preventivo nei confronti del carcinoma prostatico, riducendone l'incidenza.

Qualora non sia possibile ottenere un controllo farmacologico dei sintomi, oppure si siano manifestate complicanze, la terapia consiste nell'esecuzione di un intervento chirurgico disostruttivo che può essere eseguito per via endoscopica passando lungo l'uretra (resezione transuretrale della prostata [TURP], enucleazione o vaporizzazione con laser a olmio o verde) o a cielo aperto (adenomectomia transvescicale o secondo Millin). Prima dell'intervento disostruttivo, in caso di un dosaggio ematico di PSA totale elevato, potrà essere utile eseguire agobiopsie prostatiche al fine di escludere la presenza di un adenocarcinoma prostatico. In aggiunta, durante queste procedure disostruttive si rimuove solamente la porzione adenomatosa della ghiandola prostatica, lasciando la capsula in sede; il rischio di sviluppare un successivo tumore alla prostata non viene pertanto eliminato o ridotto.

Le principali complicanze di un intervento chirurgico per adenoma prostatico sono il sanguinamento, la sindrome da riassorbimento dei liquidi di irrigazione utilizzati durante la resezione endoscopica (comparsa di disorientamento spaziotemporale, nausea, vomito, ipertensione arteriosa, bradicardia), le infezioni, la sclerosi del collo vescicale e, nella quasi totalità dei pazienti, una eiaculazione retrograda (dopo l'intervento viene a mancare lo sfintere involontario esterno).

- American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 7<sup>th</sup> ed. New York: Springer; 2010.
- Blute ML, Bergstralh EJ, Partin AW et al. Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2000;64(5):1591-5.
- Cagiannos I, Graefen M, Karakiewicz PI et al. Analysis of clinical stage T2 prostate cancer: do current subclassifications represent an improvement? *JCO* 2002;20(8):2025-30.
- Choo R, Klotz L, Danjoux C et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002;167:1664-9.
- Chun FK, Briganti A, Lebeau T et al. The 2002 AJCC pT2 substages confer no prognostic information on the rate of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2006;49(2):273-8; discussion 278-279.
- D'Amico AV, Coleman CN. Role of interstitial radiotherapy in the management of clinically organ-confined prostate cancer: the jury is still out. *JCO* 1996;14:304-15.
- Hardie C, Parker C, Norman A et al. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int* 2005;95(7):956-60.
- Heidenreich A, Aus G, Bolla M. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008 Sep;54(3):693-5; author reply 695-7.
- Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59(4):225-49.
- Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *JCO* 2005;23:8165-9.
- Kuntz RM. Current role of lasers in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 2006;49(6):961-9.
- Madersbacher S, Marszalek M, Lackner J et al. The long-term outcome of medical therapy for BPH. *Eur Urol* 2007;51(6):1522-33.
- Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591-7.
- Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH et al. Active surveillance for prostate cancers detected in 3 subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. *Eur Urol* 2007;51:1244-50.
- Schulman CC. Long-term aspects of medical treatment of BPH. *Eur Urol* 2001;40:8-12.
- Tanagho E, McAnich J. Smith's General Urology. 6<sup>th</sup> ed. East Norwalk, USA: Appleton & Lange; 2003.
- Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC et al. Campbell-Walsh Urology. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2006.

## Uretra

P. Rigatti, T.C. Camerota, F. Fabbri, A. Cestari

### Anatomia

L'uretra è il canale che mette in collegamento il meato uretrale interno (o collo vescicale) con il meato uretrale esterno che, in condizioni di normalità, nell'uomo si trova a livello del glande mentre nella donna si trova al di sotto del clitoride (all'introito vaginale); in entrambi i sessi consente l'eliminazione delle urine, mentre nell'uomo permette anche l'espulsione del liquido seminale. La lunghezza dell'uretra è variabile da circa 3 cm nella donna a circa 16 cm nell'uomo, mentre dal punto di vista istologico essa è costituita da uno strato interno di cellule epiteliali (di transizione nel primo tratto), da uno strato connettivale e da uno strato esterno di muscolatura liscia. Nel punto in cui attraversa il piano pelvico, l'uretra è avvolta ad anello da una struttura muscolare striata (lo sfintere uretrale esterno), responsabile del controllo volontario della continenza. Il pavimento pelvico divide inoltre l'uretra maschile in un segmento posteriore (porzione prostatica e porzione membranosa) e in un segmento anteriore (porzione bulbare e porzione peniena) ([Fig. 117.1](#)).

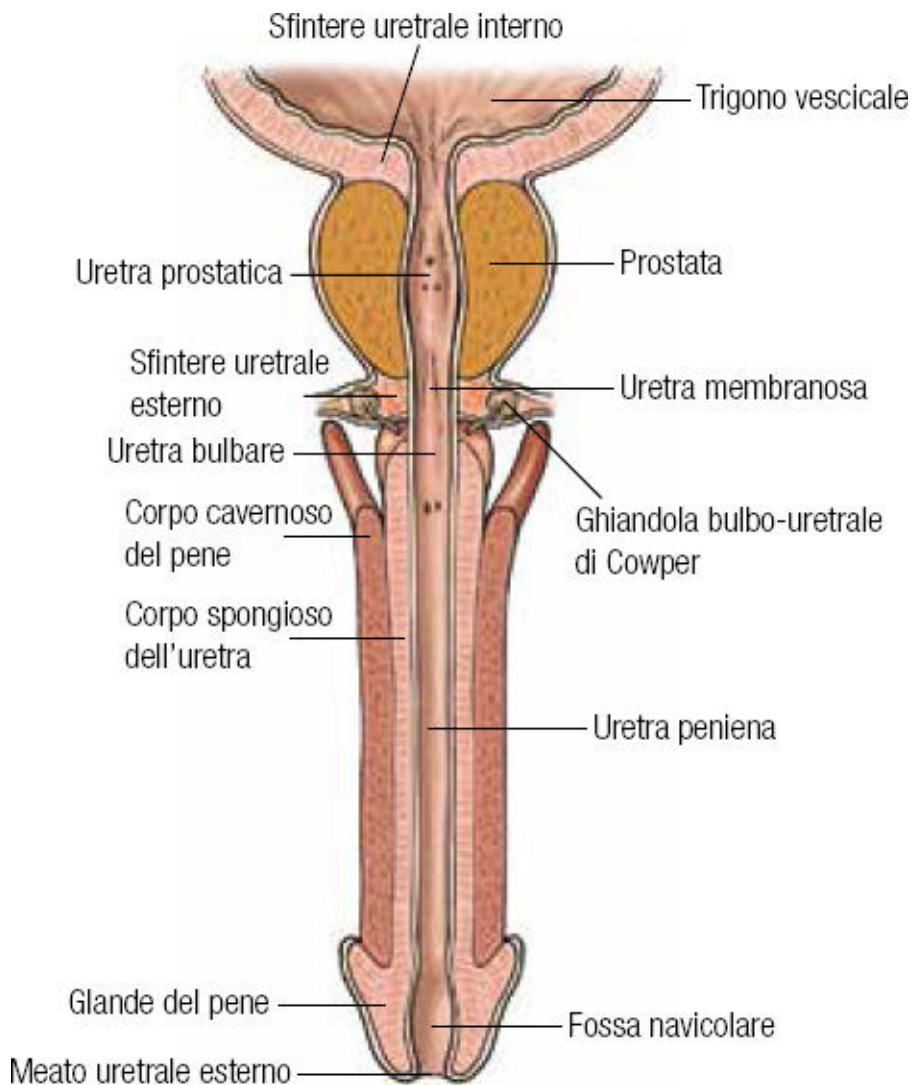


**Fig. 117.1.** Anatomia uretrale maschile.

L'uretra posteriore è mantenuta in sede a livello del diaframma urogenitale, che ancora l'uretra membranosa ai rami ossei ischiopubici, e a livello dei legamenti puboprostatici, che fissano l'uretra prostatica alla sinfisi pubica; a causa di questi rapporti anatomici, il segmento membranoso è pertanto la porzione di uretra meno protetta e in maggior tensione, e quindi a maggior rischio di lacerazione post-traumatica.

Anche l'uretra femminile è divisa in un segmento anteriore (il terzo distale) e in un segmento posteriore (i due terzi prossimali alla vescica); in caso di patologie uretrali, il terzo distale può essere escisso



senza che si determini alcuna compromissione del sistema della continenza.

## Neoplasie uretrali

Le neoplasie dell'uretra sono patologie estremamente rare con un picco di incidenza tra i 55 e i 60 anni di età e con maggiore prevalenza nel genere maschile (rapporto M:F = 4:1).

I principali fattori di rischio riconosciuti per questa patologia includono:

- *nel maschio*: stenosi uretrali, irritazione cronica a seguito di cateterizzazioni intermittenti o interventi di uretroplastica, uno stato infiammatorio cronico legato a malattie sessualmente trasmesse e infezione da HPV 16;
- *nella femmina*: diverticoli uretrali, uno stato infiammatorio cronico legato a malattie sessualmente trasmesse, infezione da HPV 16.

La presentazione clinica prevede quasi sempre la presenza di una sintomatologia disurica, eventualmente associata a un sanguinamento uretrale (*uretrorragia*) e a una perdita costante di secrezioni sierose ematiche; più raramente si ha una sintomatologia urinaria ostruttiva, la presenza di una lesione palpabile lungo l'uretra o addirittura una lesione che fuoriesce dal meato uretrale esterno.

Nel maschio, il segmento uretrale più frequentemente interessato è l'uretra bulbo-membranosa (60% dei casi), seguita dall'uretra peniena e da quella prostatica. Dal punto di vista istologico, nel 54-65% dei casi si tratta di neoplasie uroteliali, nel 16-22% di forme squamocellulari, nel 10-16% di un adenocarcinoma. Sono estremamente rare le patologie metastatiche (linfomi o forme neuroendocrine).

Nelle femmine, in circa il 78% dei casi si tratta di neoplasie uroteliali, nel 17% di forme squamocellulari e nel 5% di adenocarcinomi. Generalmente le lesioni dell'uretra distale hanno una prognosi superiore a quelle dell'uretra prossimale. Queste ultime tendono infatti ad avere una maggiore aggressività biologica e alla diagnosi sono spesso associate a una importante estensione locale e/o alla presenza di metastasi a distanza. Circa il 30% dei pazienti ha metastasi linfonodali inguinali alla diagnosi.

La terapia di queste neoformazioni è quasi esclusivamente chirurgica e varia a seconda della localizzazione e dell'estensione di malattia; per neoformazioni del meato uretrale esterno, si può eseguire una resezione uretrale terminale (con almeno 2 cm di margine chirurgico negativo), mentre per importanti neoformazioni bulbo-membranose si può effettuare una cistoprostatectomia radicale con

uretrectomia totale ed eventuale emasculazione. Nelle donne, la radioterapia locale è un'alternativa alla chirurgia uretrale per le forme localizzate anche se bisogna tenere in considerazione la tossicità locale. Nelle forme localmente avanzate di carcinoma uroteliale dell'uretra, la chemioterapia neoadiuvante (prima della chirurgia) basata sul cisplatino migliora la sopravvivenza se confrontata con la chemioterapia da sola o la chirurgia seguita dalla chemioterapia.

Gli esami diagnostici e stadiativi del tumore uretrale sono:

- citologia urinaria su tre campioni;
- ecografia dell'apparato urinario/ecografia dell'addome completo;
- uretrocistoscopia (rigida o flessibile);
- Rx uretrocistografia retrograda;
- Rx o TC del torace;
- RM o TC addome-pelvi con mdc;
- scintigrafia ossea total body;
- PET con fluorodeossiglucosio (FDG).

La stadiazione di questa neoplasia viene fatta secondo la classificazione TNM ([Tab. 117.1](#)).

**Tab. 117.1.** Stadiazione delle neoplasie uretrali secondo la classificazione TNM.

### **Neoplasia primitiva**

**N** Neoplasia che non viene identificata

**N** Nessuna evidenza di malattia tumorale

**T** Carcinoma papillare, polipoide o verrucoso non invasivo

**T** Carcinoma *in situ*

**T** Invasione del tessuto connettivo subepiteliale

**T** Invasione di corpo spongioso, prostata o muscolatura periuretrale

**T** Invasione di corpo cavernoso, parete vaginale anteriore, collo vescicale o estensione oltre la capsula prostatica

**T** Invasione di organi adiacenti

*Per il solo carcinoma dell'uretra prostatica*

**N** Neoplasia che non viene identificata

**N** Nessuna evidenza di malattia tumorale

**T** Carcinoma *in situ* con interessamento dell'uretra prostatica

**T** Carcinoma *in situ* con interessamento dei dotti prostatici

**T** Invasione del tessuto connettivo subepiteliale uretrale

**T** Invasione di stroma prostatico, corpo spongioso, muscolatura periuretrale

**T** Invasione di corpo cavernoso, collo vescicale o estensione oltre la capsula prostatica

**T** Invasione di organi adiacenti (vescica)

### **Ninfonodi locoregionali**

**N** Non è possibile stabilire l'interessamento dei linfonodi (linfadenectomia non eseguita)

**N** Nessun linfonodo interessato da metastasi

**M** Metastasi in un singolo linfonodo del diametro  $\leq 2$  cm

**M** Metastasi in un singolo linfonodo del diametro  $> 2$  cm, oppure in multipli linfonodi

### **Metastasi a distanza**

**M0** Non è possibile stabilire la presenza di metastasi a distanza

**M1** Presenza di metastasi a distanza

**M2** Presenza di metastasi a distanza

### **Classificazione per stadi secondo TNM – Gruppi prognostici**

(AJCC Cancer Staging Manual)

**Stadio 0**

**Stadio I** (T1 N0 M0)

**Stadio II** (T2 N0 M0)

**Stadio III** (T3 N0 M0)

**Stadio IV** (T4 N0 M0)

**Stadio V** (T1-4 N1-3 M0, oppure T1-4 M1)

<http://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma>, ultima consultazione 20 maggio 2016.

## **Stenosi uretrali**

Le stenosi dell'uretra sono restringimenti patologici del canale uretrale. Sono tipicamente acquisiti (le forme congenite, come le valvole dell'uretra posteriore, sono rare) e interessano prevalentemente il sesso maschile a causa della maggior lunghezza uretrale. Possono interessare l'uretra in una qualsiasi delle sue porzioni. Possono essere singole o multiple, di aspetto anulare oppure estendersi in lunghezza.

Le stenosi possono formarsi come conseguenza di qualsiasi processo in grado di danneggiare l'endotelio uretrale; i più frequenti sono i fattori traumatici, infettivi (uretrite gonococcica) o iatrogeni (radioterapia, catetere vescicale a dimora per lunghi periodi, pregressa chirurgia fra cui prostatectomia radicale, adenomectomia prostatica o strumentazione endoscopica). Solo in rari casi non è possibile trovare una causa sottostante o scatenante la reazione fibrotica.

Dal punto di vista fisiopatologico la cicatrice determina un restringimento del lume urinario (Fig. 117.2), con conseguente alterazione della dinamica del flusso minzionale. I sintomi classici sono rappresentati da una sintomatologia urinaria ostruttiva, eventualmente complicata da ipertrofia detrusoriale, diverticolosi vescicale, reflusso vescicoureterale, idronefrosi, insufficienza renale acuta, infezioni recidivanti (infezioni delle vie urinarie, prostatiti, epididimiti) o addirittura ritenzione urinaria acuta.



**Fig. 117.2.** Stenosi dell'uretra penobulbare (Rx uretrocistografia retrograda).

Al fine di stabilire l'approccio terapeutico più corretto è importante definire la posizione, il numero, la lunghezza e la morfologia delle stenosi. Gli esami diagnostici più utili sono pertanto:

- l'uroflussometria con la valutazione del residuo post-minzionale;
- l'uretrocistoscopia;
- l'Rx uretrocistografia retrograda e minzionale;
- l'ecografia dell'apparato urinario (per la valutazione della presenza di possibili complicanze: calcoli, ipertrofia detrusoriale, diverticoli vescicali, idronefrosi).

Nei casi di un primo riscontro di una stenosi uretrale singola e anulare, il primo approccio è sicuramente quello di incisione endoscopica della stenosi poiché eventuali interventi di uretroplastica risultano essere eccessivamente invasivi, anche se il semplice intervento endoscopico è gravato da un'elevata probabilità di recidiva. Nella diagnosi differenziale bisogna prendere in considerazione l'iperplasia prostatica, la sclerosi primitiva o secondaria del collo vescicale, o raramente un carcinoma uretrale.

A seconda delle caratteristiche della malattia, la terapia potrà consistere in:

- posizionamento di un catetere vescicale epicistostomico, procedura di urgenza che consente lo svuotamento vescicale in presenza di un'ostruzione serrata;
- dilatazioni uretrali progressive con cateteri rigidi (tipicamente riservate ai pazienti anziani con elevato rischio operatorio);
- uretrotomia interna: incisione endoscopica della cicatrice sino ad arrivare

all'esposizione di tessuto sano oltre la cicatrice. Questa procedura è però gravata da un'elevata ricorrenza di recidive, anche a breve distanza di tempo dall'intervento;

- incisione laser, riservata alle stenosi a livello dell'anastomosi vescicouretrale in esiti di prostatectomia radicale (sclerosi dell'anastomosi vescicouretrale) o per le stenosi primitive del collo vescicale;
- chirurgia a cielo aperto con resezione del tratto uretrale stenotico e anastomosi uretrale termino-terminale oppure incisione ventrale della stenosi e apposizione di un graft di mucosa buccale o di un lembo cutaneo peduncolato (vascolarizzato). Queste procedure vengono riservate alle stenosi lunghe o multiple, più frequentemente a livello bulbare, e possono essere eseguite in un tempo unico oppure in due tempi previo confezionamento di una perineostomia.

Le complicanze più frequenti delle terapie chirurgiche per le stenosi uretrali consistono nella comparsa di stenosi uretrali recidive, di fistole uretrocutanee e di infezioni (delle vie urinarie, ascesso periuretrale ecc.).

## Diverticoli

Il diverticolo uretrale è una cavità, posta in connessione con il lume uretrale attraverso un cosiddetto *colletto*, all'interno della quale ristagna urina; tipicamente esso ha l'aspetto di una piccola estroflessione sferica, mentre di rado circonda l'uretra. Esistono forme congenite (rare, tipicamente associate a patologie malformative dell'apparato urinario tra cui, per esempio, l'ectopia ureterale o la duplicazione uretrale) e forme acquisite. Tra le forme acquisite possiamo distinguere le seguenti.

■ **Diverticoli uretrali femminili:** sono forme tipiche delle donne adulte (tra i 30 e i 70 anni). Si ritiene che derivino dalle ghiandole periuretrali e che l'eziologia sia infettiva; a supporto di questo sta il fatto che in più del 90% dei diverticoli uretrali, l'ostio è localizzato posterolateralmente nel tratto medio o distale dell'uretra che corrisponde alla localizzazione anatomica delle ghiandole periuretrali. Queste cavità possono essere rivestite da un epitelio (transizionale, squamoso o colonnare) oppure essere costituite esclusivamente da tessuto fibroso. Dal punto di vista clinico, la modalità di presentazione è estremamente variabile anche se i sintomi più frequenti sono quelli di tipo irritativo (incremento della frequenza minzionale, urgenza minzionale), il dolore allo svuotamento (disuria, stranguria), le infezioni ricorrenti (legate alla stasi urinaria all'interno del diverticolo), lo sgocciolamento postminzionale, la dispareunia, a volte la ritenzione o l'incontinenza urinaria; bisogna inoltre sottolineare che circa il 20% delle pazienti è completamente asintomatico e la diagnosi

avviene incidentalmente. La diagnosi viene posta mediante uretrocistoscopia (durante la quale non sempre è possibile vedere il colletto diverticolare, se puntiforme), esame urodinamico (il 50% delle donne con diverticoli uretrali presenta un'incontinenza urinaria da stress) e immagini radiologiche (Rx uretrocistografia retrograda e minzionale, Rx urografia endovenosa, ecografia pelvica o RM). Importante è la diagnosi differenziale con masse periuretrali solide.

L'indicazione alla terapia chirurgica – che consiste nell'escissione del diverticolo eventualmente associata a un trattamento per l'incontinenza urinaria, qualora presente – viene confermata in presenza di una paziente fortemente sintomatica. Nel caso di pazienti paucisintomatiche, la terapia consiste nella gestione della sintomatologia di accompagnamento (per es. antibioticoprofilassi o terapie per le infezioni sovrapposte).

■ **Diverticoli uretrali maschili:** si possono manifestare come conseguenza di traumatismi associati alla formazione di un ematoma intraspongioso; una volta riassorbitosi l'ematoma, lo spazio che si crea può esitare in un diverticolo. Altre cause di diverticoli uretrali maschili possono essere le stenosi uretrali che causano un aumento della pressione a monte o un importante residuo del dotto di Müller associato a difetti di una virilizzazione diminuita. Quest'ultima situazione infatti solitamente accade nell'ipospadia prossimale e rappresenta un utricolo di dimensioni aumentate.

Anche nell'uomo la riparazione chirurgica è riservata alle forme sintomatiche (sgocciolamento postminzionale, dolore, uretriti o prostatiti ricorrenti, ascessualizzazione del diverticolo).

## Patologie pediatriche

■ **Ipospadi:** è una patologia congenita in cui il meato uretrale si trova in una posizione anomala, cioè non sull'apice del glande. Questa condizione è legata a un'incompleta fusione delle pieghe uretrali durante lo sviluppo. Recentemente è stato osservato che la riproduzione assistita è associata a un aumento del rischio di ipospadia dovuto alla sollecitazione ormonale durante e dopo le procedure. Viene diagnosticata tramite l'esame obiettivo.

A seconda della gravità del caso, si distinguono diverse forme di ipospadia: *glandulare*, *coronale* (a livello del solco coronale), *peniena* (in qualsiasi punto del versante ventrale), *penoscrotale* e *perineale*. È una condizione decisamente frequente, con un'incidenza di circa 1:300-350 maschi nati vivi e nel 70% dei casi si presenta nella sua variante distale (peniena o coronale).

In questi casi, il paziente non ha alcun disturbo o alterazione funzionale; la terapia chirurgica, qualora effettuata, ha infatti finalità esclusivamente cosmetiche o psicologiche.

Nel caso in cui il meato si trovi a livello scrotale o perineale, si possono invece avere delle importanti e significative interferenze con la normale minzione e con la fertilità (il liquido seminale viene infatti depositato nella porzione esterna della vagina anziché in prossimità della cervice uterina).

In questo caso la terapia chirurgica di avanzamento del meato uretrale si basa su complesse tecniche di plastica e ricostruzione uretrale, che garantiscono i migliori risultati estetici e funzionali qualora effettuati in età pediatrica.

Spesso le ipospadie si associano a *chordee* (incurvamento penieno); qualora invece un'ipospadia di grado severo sia legata a criptorchidismo bisogna sospettare la presenza di uno stato intersessuale, la cui causa più frequente è rappresentata dalla sindrome adrenogenitale.

■ **Epispadia:** si tratta di una condizione molto rara (1:120.000 nei maschi e 1:450.000 nelle femmine) in cui l'uretra è localizzata sul versante dorsale. Nelle forme penopubiche e peniene questa malattia è spesso associata alla presenza di incontinenza urinaria legata a una non corretta maturazione dello sfintere esterno e a un incurvamento penieno dorsale. In rari casi, estremamente gravi, può associarsi a una estrofia vescicale, che consiste in un difetto congenito di chiusura della parete anteriore della vescica (sull'addome del paziente è visibile una placca rotonda, rappresentata dalla vescica aperta "a piatto") legata a diastasi della sinfisi pubica; in questi casi si parla di complesso estrofia-epispadia.

La correzione chirurgica dell'epispadia è mandatoria e ha come obiettivo l'avanzamento del meato uretrale, la correzione dell'incontinenza urinaria e dell'incurvamento penieno, qualora presenti.

■ **Valvole dell'uretra posteriore:** rappresentano la più frequente causa di ostruzione delle basse vie urinarie nel paziente pediatrico di sesso maschile. L'incidenza di questa patologia è di 1 su 5.000/12.500 maschi nati vivi. Le valvole consistono in foglietti mucosi di dimensioni variabili, generalmente situati nell'uretra prostatica distale (lateralmente al *veru montanum*), in grado di determinare una resistenza al passaggio delle urine quando il bambino svuota la vescica. La sintomatologia è estremamente variabile e dipende dal grado di ostruzione; il bambino può presentare uno sgocciolamento urinoso, un flusso scadente o infezioni ricorrenti delle vie urinarie

(anche con episodi settici). Circa il 40-60% delle valvole dell'uretra posteriore viene diagnosticato prima della nascita. Un'ostruzione intrauterina può portare a una ridotta escrezione di urina e quindi uno stato di oligoidramnios. Dal punto di vista fisiopatologico, un'ostruzione cronica porta allo sviluppo di una vescica da sforzo eventualmente associata a diverticoli vescicali, reflusso vescicoureterale e idronefrosi di grado variabile. Gli esami di laboratorio mostrano generalmente una funzionalità renale più o meno compromessa e una urinocoltura tipicamente positiva; il ristagno di urine in vescica costituisce infatti un ottimo terreno di coltura per i batteri. Solitamente la diagnosi viene fatta con un'ecografia addome ma la conferma si ha con una Rx uretrocistografia. Altro esame diagnostico importante è l'uretrocistoscopia che viene però utilizzata in sala operatoria per eseguire la terapia endoscopica delle valvole.

La procedura terapeutica più corretta consiste infatti in un'incisione delle valvole di modo da consentire alle urine di fluire in assenza di ostacoli di flusso. Nel caso in cui questa condizione clinica avesse già determinato la comparsa delle complicanze (reflusso vescicoureterale, idronefrosi), in seguito alla procedura chirurgica è indispensabile una rivalutazione a distanza di poco tempo, mediante Rx urografia endovenosa, per stabilire se queste condizioni si sono autorisolte o necessitano invece di un'ulteriore terapia.

*Le valvole dell'uretra anteriore* sono invece condizioni cliniche estremamente rare che, oltre a un quadro di vescica da sforzo, possono comportare la formazione di un diverticolo uretrale.

La loro terapia consiste sempre in una incisione della valvola.

### **Lettere suggerite**

- American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 7<sup>th</sup> ed. New York: Springer; 2010.
- Brandes SB. Urethral Reconstructive Surgery. Humana Press; 2008.
- Buckley J, McAninch J. Distal penile circular fasciocutaneous flap for complex anterior urethral strictures. BJU Int 2007;100(1):221-31.
- Dalbagni G, Zhang ZF, Lacombe L et al. Male urethral carcinoma: analysis of treatment outcome. Urology 1999;53(6):1126-32.
- Grigsby PW, Herr HW. Urethral tumors. In: Vogelzang N, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS (Eds.). Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2000; p. 1133-1140.
- Kraft KH, Shukla AR, Canning DA et al. Hypospadias. Urol Clin North Am 2010;37(2):167-81.
- Meeks JJ, Erickson BA, Granieri MA, Gonzalez CM. Stricture recurrence after urethroplasty: a systematic review. J Urol 2009;182(4):1266-70.
- Mevorach RA, Cos LR, di Sant'Agnese PA, Stoler M. Human papillomavirus type 6 in grade I transitional cell carcinoma of the urethra. J Urol 1990;143(1):126-8.
- Visser O, Adolfsson J, Rossi S et al. The RARECARE working group. Incidence and



survival of rare urogenital cancers in Europe. Eur J Cancer 2012 Mar;48(4):456-64.

Wein AJ, Kavoussi LR, Campbell FM. Campbell-Walsh Urology. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2012.

Wong SS, Narahari R, O'Riordan A, Pickard R. Simple urethral dilatation, endoscopic urethrotomy, and urethroplasty for urethral stricture disease in adult men. Cochrane Database Syst Rev 2010;14:4.

# Pene, testicoli e patologia scrotale

P. Rigatti, T.C. Camerota, V.E. Dell'Acqua, A. Cestari

### Anatomia

Il perineo è delimitato anteriormente dalla sinfisi pubica, posteriormente dal coccige, lateralmente dalle tuberosità ischiatiche, e ha indicativamente la forma di una losanga; una linea passante tra le due tuberosità ischiatiche divide il perineo in una regione anteriore (*triangolo urogenitale*) e una posteriore (*triangolo anale*). Nell'individuo di sesso maschile il perineo anteriore accoglie scroto e pene (Fig. 118.1), mentre nella femmina accoglie il vestibolo della vagina. Il perineo è vascolarizzato da rami dell'arteria pudenda interna mentre, nel maschio, il drenaggio venoso avviene attraverso il sistema venoso dorsale del pene, che affluisce nel complesso venoso di Santorini (situato sulla faccia anteriore della prostata). L'innervazione è infine garantita dai rami del nervo pudendo.

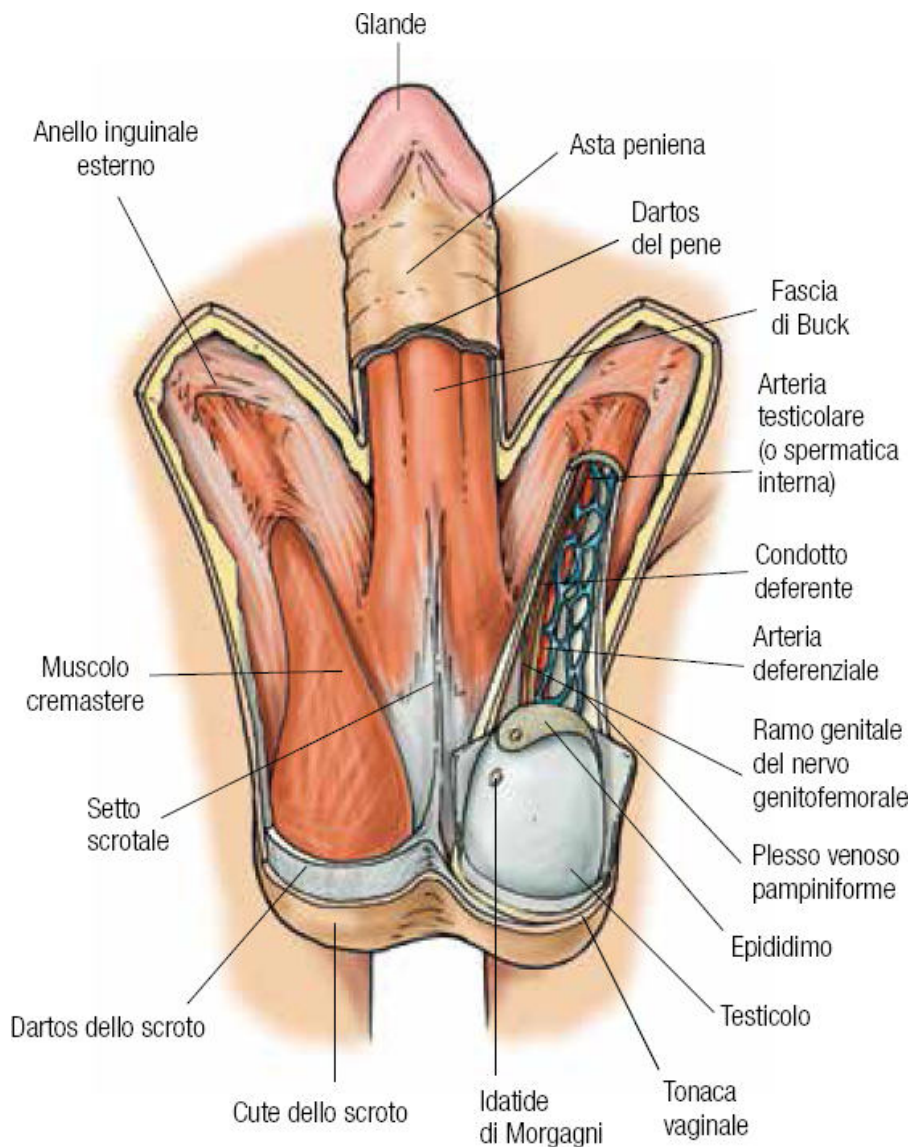


**Fig. 118.1.** Anatomia dei genitali esterni maschili.

## Pene

Visto in sezione, il pene è costituito da due corpi cavernosi (circondati dalla fascia fibrosa di Buck) e da un corpo spongioso all'interno del quale decorre l'uretra ([Fig. 118.2](#)); questo organo è ancorato alla sinfisi pubica mediante il legamento sospensore del pene, che nasce dalla linea alba. Tra la cute e la fascia di Buck si trova un'ulteriore fascia (detta di Colles), che è in continuità con la fascia di Scarpa della parete addominale. I due corpi cavernosi sono separati da un setto

fenestrato, che consente la comunicazione tra gli spazi vascolari delle due strutture erettili che, pertanto, non sono isolate e indipendenti. I corpi cavernosi e il corpo spongioso sono costituiti da seni vascolari (cavernosi) rivestiti da cellule endoteliali; queste strutture conferiscono loro proprietà elastiche e spugnose indispensabili all'ottenimento della turgidità durante l'erezione.

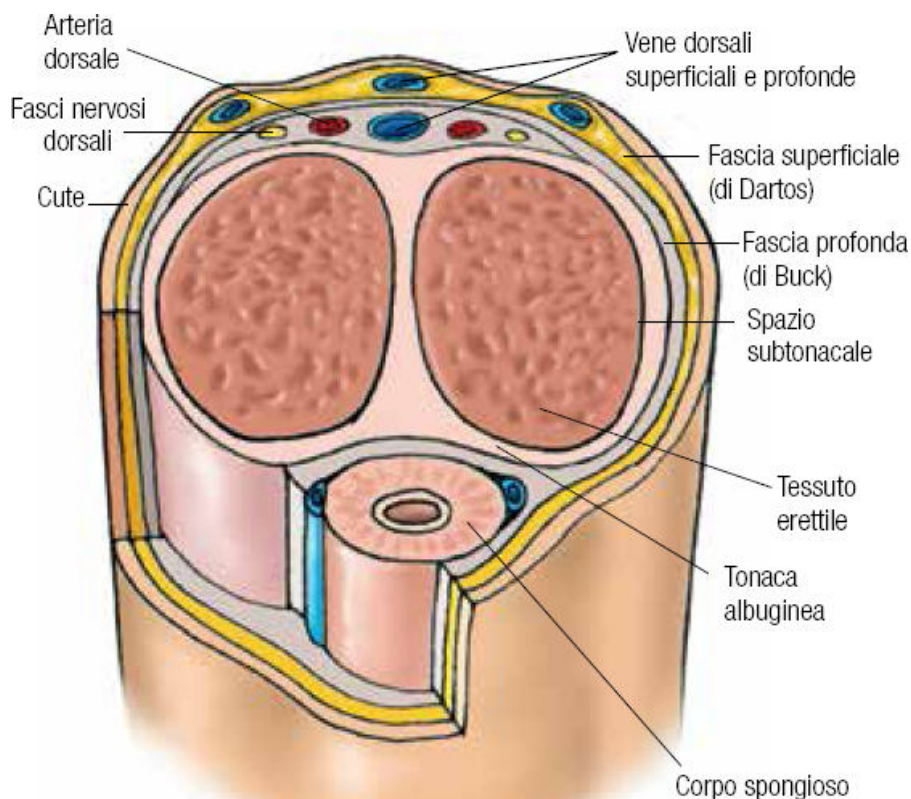


**Fig. 118.2.** Anatomia del pene.

## Testicoli

Sono organi pari, di forma ellissoidale, localizzati nel sacco scrotale, con un volume di circa 30 mL in età adulta (dimensioni  $4 \times 3 \times 2,5$  cm) e una consistenza teso-elastica. I testicoli sono composti da tubuli seminiferi convoluti associati a tessuto stromale contenente cellule interstiziali con attività endocrina; la delimitazione esterna del testicolo è rappresentata da una capsula densa (*tonaca albuginea*) a sua volta contenuta in una capsula più esterna (*tonaca vaginale*) (Fig.

118.3). Tra questi due foglietti si trova uno spazio virtuale contenente un sottile film di liquido. Il testicolo sinistro tipicamente è più basso del destro. Il drenaggio linfatico del testicolo raggiunge elettivamente i linfonodi paraortici, mentre il testicolo destro drena nei linfonodi interaortocavali. I linfonodi pelvici sono considerati linfonodi regionali solo in caso di pregressa chirurgia scrotale o inguinale; in questa condizione si modifica infatti il drenaggio linfatico. La vascolarizzazione testicolare è garantita dall'arteria spermatica (che origina direttamente dall'aorta) e dall'arteria deferenziale (ramo dell'arteria iliaca interna). Il drenaggio venoso avviene invece attraverso un intricato sistema di vene che circonda il funicolo spermatico (*plesso pampiniforme*), che drena successivamente nella vena spermatica; quest'ultima a destra confluisce direttamente nella vena cava, mentre a sinistra drena nella vena renale formando con essa un angolo retto.

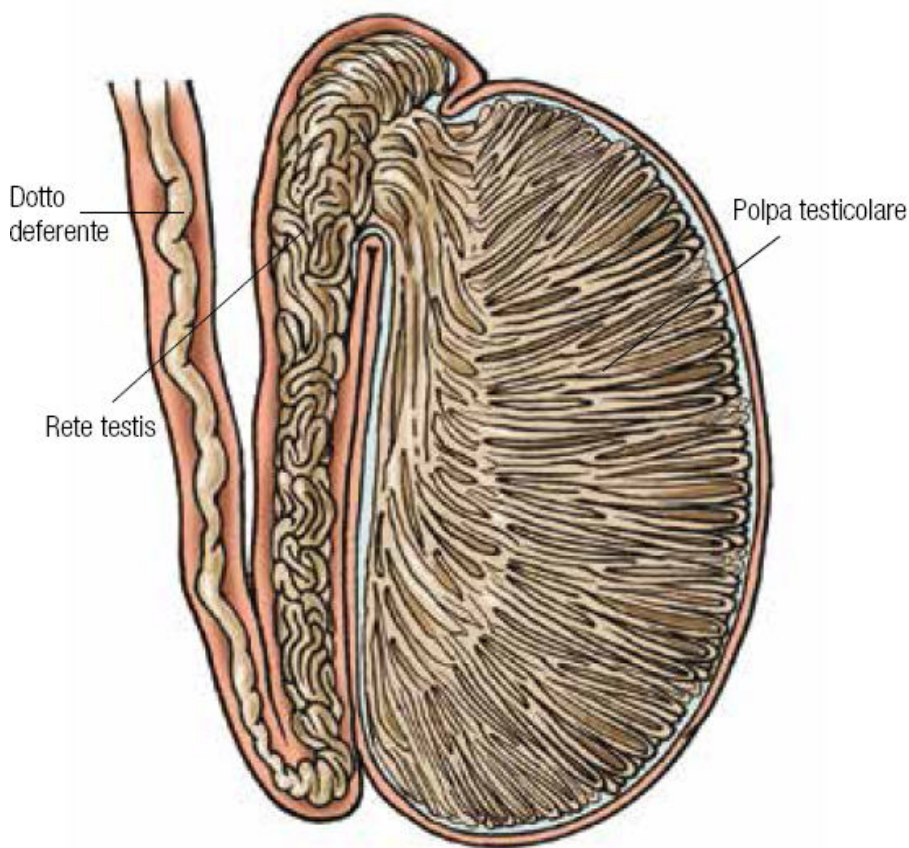


**Fig. 118.3.** Anatomia del testicolo.

Lungo la faccia mediale del testicolo si trova l'epididimo, che si

continua nel dotto deferente. Al polo superiore si trova una piccola appendice fibrosa (*idatide di Morgagni*), residuo embrionale generalmente privo di significato fisiopatologico (fatto salvo in caso di una sua torsione). Dal polo inferiore origina un legamento scrotale (*gubernaculum testis*) che connette il testicolo al fondo dello scroto.

Nella vita intrauterina, i testicoli si trovano nel retroperitoneo (vicino ai reni) ma affinché si abbia una corretta spermatogenesi, essi devono migrare in un ambiente favorevole con temperature più basse di circa 2 °C (lo scroto). Nel suo percorso di migrazione, il testicolo avanza in direzione dell'anello inguinale interno trasportando con sé "a dito di guanto" una porzione di peritoneo, che diventerà poi la tonaca vaginale. Il testicolo transita successivamente attraverso il canale inguinale e giunge a livello scrotale; infine si ha un'obliterazione del dotto peritoneo-vaginale, che è il tessuto che mette in comunicazione il peritoneo agganciato al testicolo (tonaca vaginale) con la cavità peritoneale. Tale fenomeno è regolato dal MIS (Mullerian Inhibiting Substance, ormone anti-Mulleriano) e dagli androgeni. In questa fisiologica fase di migrazione dei testicoli si possono verificare numerosi errori, che esitano infine in stati patologici quali idrocele comunicante, ernie inguinali o criptorchidismo.

## Patologie tumorali

### Neoplasie testicolari

Secondo i dati epidemiologici più recenti, le neoplasie testicolari sono i tumori più frequenti dei giovani adulti, rappresentando circa l'1-2% di tutte le neoplasie maschili e il 5% di quelle che interessano l'apparato urogenitale. Nella maggior parte dei casi, si tratta di una patologia monolaterale e solo nell'1-2% dei pazienti può essere bilaterale (sincrono o metacrono); le forme bilaterali sono più frequentemente di istotipo seminomatoso. In Italia si contano circa 750 nuovi casi ogni anno.

Le neoplasie testicolari sono più frequenti negli individui di razza bianca e hanno tre picchi di incidenza:

- infanzia (prevalentemente neoplasie del sacco vitellino);
- giovani adulti di età compresa tra i 20 e i 40 anni (principalmente carcinomi embrionali e teratocarcinomi), che rappresentano il 70% di tutti i casi;
- 60 anni di età (seminomi).

A oggi le cause che portano alla formazione di una neoplasia testicolare non sono ancora completamente chiarite. I classici fattori di rischio sono il criptorchidismo (soprattutto nella forma

intraddominale, in cui il rischio è aumentato fino a 40 volte), l'atrofia testicolare, le infezioni virali (orchiti), la torsione del funicolo con disturbi di perfusione, una predisposizione genetica e i fattori endocrinologici (sindrome di Klinefelter, sindrome di Down, persistenza del dotto di Müller, ermafroditismo, assunzione di estrogeni da parte della madre nel corso della gravidanza).

Le neoplasie germinali testicolari derivano da un precursore comune: le cellule germinali primordiali (totipotenti). Da questo tipo di cellula nascono due popolazioni cellulari, quelle embrionali e quelle extraembrionali (trofoblasto); da quest'ultima serie cellulare originano il coriocarcinoma e il tumore del sacco vitellino. Le cellule embrionali, a seconda della differenziazione/maturazione, danno invece origine al seminoma, al carcinoma embrionale e al teratoma (Fig. 118.4).

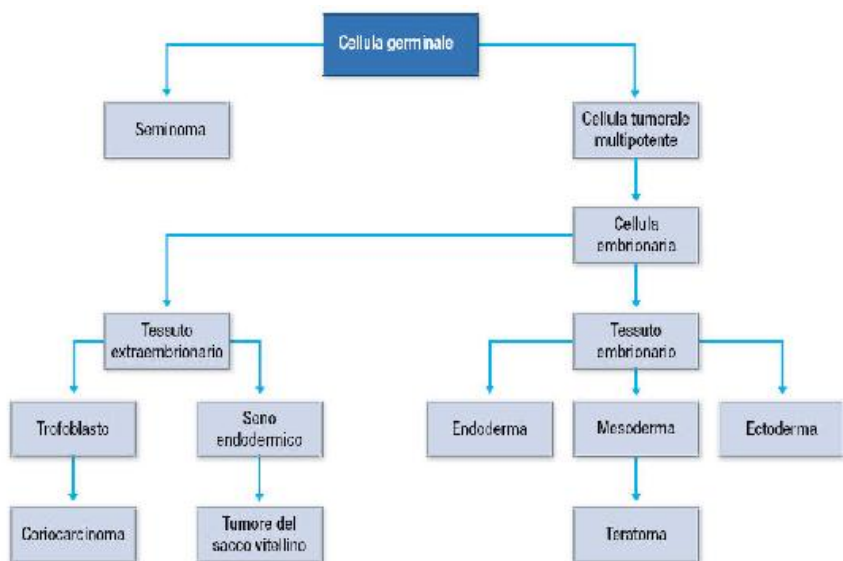


**Fig. 118.4.** Schema di differenziazione in senso neoplastico delle cellule germinali.

Sebbene i testicoli siano organi facilmente accessibili all'autopalpazione, in un terzo dei casi la malattia si presenta avanzata alla diagnosi. Le neoplasie testicolari sono infatti dotate di un alto potenziale di aggressività biologica, oltre che di tempi di raddoppiamento cellulare estremamente rapidi. Possono avanzare secondo differenti modalità:

- avanzamento locale, reso però difficile dalla presenza della tonaca albuginea (meccanismo di barriera naturale), e per questo l'infiltrazione dello scroto è di solito rara;
- avanzamento per via linfatica ai linfonodi regionali (retroperitoneali) o a distanza (linfonodi sopradiaframmatici



mediastinici, sopraclavicolari, ascellari). Il testicolo destro drena ai linfonodi interaortocavali, precavali e paracavali, mentre il testicolo sinistro drena nei linfonodi preaortici. I testicoli criptorchidi possono invece drenare direttamente ai linfonodi iliaci omolaterali;

- via ematica (polmone, fegato, osso e cervello).

Nella maggior parte dei casi, un tumore del testicolo si presenta con segni e sintomi locali sfumati; tipicamente è possibile palpare una massa duro-ligneo, non dolente, che può interessare tutta la ghiandola (seminoma) o solo una porzione (teratoma). La presenza di un idrocele reattivo può mascherare l'esistenza di una neoplasia testicolare, pertanto occorre sempre eseguire un'ecografia testicolare. In caso di malattia sistemicamente avanzata, si potranno avere dolore addominale da compressione retroperitoneale, stasi linfatica agli arti inferiori o comparsa di varicocele, idronefrosi secondaria, sindrome neurologica da compressione del plesso lombare, sindrome toraco-polmonare (emottisi, tosse, dispnea, dolore toracico) legata alla presenza di metastasi parenchimali polmonari o di adenopatie mediastiniche, fratture o dolore osseo dovuti alla presenza di metastasi, cachessia neoplastica.

In una percentuale molto bassa di pazienti, variabile tra l'1 e il 5% a seconda delle casistiche, è stata inoltre descritta una forma di neoplasia germinale primitiva extragonadica. Queste forme tumorali a cellule testicolari si presentano in organi diversi rispetto ai didimi (che invece appaiono del tutto normali) e sono legate all'evoluzione maligna di una delle cellule germinali che rimane nel retroperitoneo, nel mediastino o nella regione sacrococcigea durante le fasi di maturazione e migrazione testicolare. In più della metà dei casi si tratta di neoplasie seminomatose, che al momento della diagnosi sono tipicamente avanzate.

La terapia e la prognosi di queste forme sono equivalenti a quelle testicolari pure.

La diagnosi di un tumore testicolare è in primo luogo clinica e si basa su un'accurata ispezione del contenuto scrotale, seguita dalla palpazione bimanuale del testicolo per valutarne dimensioni, forma, consistenza e superficie. Le lesioni tumorali si presentano tipicamente sotto forma di noduli duri, del diametro variabile da pochi centimetri fino anche a 20 cm, non dolenti, che determinano una distorsione delle normali forma e architettura della ghiandola. Nel sospetto di una lesione tumorale, bisognerà successivamente eseguire:

- ecografia testicolare, scrotale e inguinale;
- dosaggio dei marcatori tumorali. Queste sostanze, secrete in quantità dalle cellule neoplastiche, consentono di effettuare una



valutazione sia in fase diagnostica sia in quella prognostica; qualora dopo la terapia tali marcatori rimangano elevati, questo è indice di persistenza o recidiva di malattia. I più utilizzati sono l' $\alpha$ -fetoproteina (AFP), la subunità  $\beta$  della gonadotropina corionica umana ( $\beta$ -hCG) e la lattico-deidrogenasi (LDH) (Tab. 118.1);

- ecografia dell'addome completo, TC addome-pelvi con mdc o RM addome-pelvi;
- Rx o TC del torace con mdc;
- eventualmente scintigrafia ossea tb, TC dell'encefalo e PET con fluorodesossiglucosio (FDG).

**Tab. 118.1.** Relazione tra istotipo tumorale e marcatori sierici.

#### **Neoplasie**

Seminoma  
~~S~~eminoma con cellule sinc  
~~C~~arcinoma embrionario  
~~C~~arcinoma embrionario cc  
~~N~~eoplasia del sacco vitelli  
~~C~~oriocarcinoma  
~~T~~eratoma maturo

Nella diagnosi differenziale bisogna considerare un'orchiepididimite, un'ernia inguinale, una torsione del funicolo, un idrocele, un ematocele, una cisti dell'epididimo, neoformazioni maligne o benigne dell'epididimo e del funicolo spermatico.

Dal punto di vista istologico si possono presentare numerosi istotipi (Tab. 118.2), ma nel 95% dei casi si tratta di *neoplasie germinali*.

**Tab. 118.2.** Istotipi tumorali testicolari.

#### **Neoplasie germinali (90-95% delle neoplasie testicolari primitive)**

- Neoplasia germinale intratubulare
- Seminoma (40%)
  - Tipico (85%)
  - Anaplastico (5-10%)
  - Spermatocitico (5-10%)
- Carcinoma embrionario (20-25%)
- Teratoma (5%)
  - Maturo
  - Immaturo
  - Con componente maligna
- Coriocarcinoma (? 1%)
- Tumore del sacco vitellino

#### **Tumori germinali misti (30-40%)**

- Teratocarcinoma
- Carcinoma embrionario con seminoma
- Carcinoma embrionario con seminoma e teratoma

- Teratoma con seminoma
- Qualsiasi tumore con coriocarcinoma

### **Tumori a cellule stromali**

- Forme ben differenziate
  - Tumore a cellule di Leydig
  - Tumore a cellule di Sertoli
  - Tumori a cellule della granulosa testicolare
- Forme non completamente differenziate
  - Lipoma
  - Sarcoma
  - Fibroma

### **Gonadoblastomi**

**Tumori del tessuto linfoide ed ematopoietico (linfoma, leucemia)**

**Tumori secondari (prostata, polmone, stomaco, rene)**

**Tumori del funicolo spermatico o dell'epididimo**

**Lesioni pseudotumorali (benigne)**

- Orchite
- Cisti epidermoide
- Granuloma spermatico
- Lipogranuloma
- Residuo surrenalico

■ **Seminoma puro:** rappresenta il 40% di tutti i tumori germinali e colpisce principalmente individui nella quarta e quinta decade di vita. Dal punto di vista istologico, il testicolo si presenta uniformemente aumentato di dimensioni, omogeneo, di colore bianco grigiastro, con aree di necrosi. Si distinguono tre varianti (spermatogonica o classica, anaplastica e spermatocitica) dotate di un marcato linfotropismo. Questa forma è estremamente chemio- e radiosensibile.

■ **Carcinoma embrionale:** rappresenta circa il 40% di tutte le neoplasie testicolari (il 25% è costituito dalla forma pura), con incidenza massima nei pazienti di età compresa tra i 20 e i 35 anni. Questa neoplasia è frequentemente associata a un teratoma (teratocarcinoma), è estremamente aggressiva e tende a dare rapidamente invasione locale, metastasi linfatiche ed ematiche. Dal punto di vista istologico, la neoformazione appare di superficie irregolare, consistenza non uniforme, tendenza a invasione delle strutture adiacenti, di colore bianco grigiastro, con ampie aree di necrosi emorragica.

■ **Tumore del sacco vitellino:** rappresenta la forma di neoplasia testicolare più comune nei bambini (60% dei casi), mentre è estremamente raro nella sua forma pura negli adulti. Dal punto di vista istologico il tumore è capsulato, liscio, e al suo interno si alternano aree cistiche e aree solide.

■ **Teratoma maturo:** ha un'incidenza bassa nella sua forma pura (5%)

dei casi) e frequentemente si associa a un carcinoma embrionale dando origine al teratocarcinoma. Quando si manifesta in età adolescenziale, in genere si tratta di una forma benigna, mentre negli adulti può dare metastasi e andare incontro a differenziazione sarcomatoide. Dal punto di vista istologico presenta aree cistiche, solide, cartilaginee, ossee; a seconda del grado di differenziazione cellulare, si distinguono tre forme: teratoma maturo, immaturo e a trasformazione maligna.

Nella sua forma pura non risponde alla chemioterapia.

■ **Coriocarcinoma:** si tratta di una forma rara ( $< 1\%$ ) che colpisce pazienti in una fascia di età molto giovane. La malattia è molto aggressiva e ha una prognosi estremamente sfavorevole. Dal punto di vista istologico, le neoplasie sono di piccole dimensioni (raramente superano i 5 mm di diametro) e di consistenza morbida; spesso si associano a un ematoma testicolare che può mascherare la lesione sottostante, rendendo difficile la diagnosi.

I tumori germinali misti rappresentano circa il 35% delle neoplasie testicolari e sono costituiti da due o più sottotipi di cellule germinali (sono possibili praticamente tutte le combinazioni).

Le altre forme tumorali primitive o secondarie sono estremamente rare.

Esistono diverse modalità di classificazione e stadiazione dei tumori testicolari. Le più utilizzate sono la stadiazione clinica secondo Boden e Gibb (che prevede la ripartizione in tre stadi) (Tab. 118.3) e la classificazione patologica TNM (Tab. 118.4).

**Tab. 118.3.** Classificazione clinica delle neoplasie testicolari secondo Boden e Gibb (1951).

- Stadio I: tumore confinato nello scroto
- Stadio II: interessamento dei linfonodi retroperitoneali
  - IIA: metastasi microscopica identificata dopo linfadenectomia
  - IIB: adenopatia del diametro massimo  $< 5$  cm
  - IIC: adenopatia del diametro massimo  $> 5$  cm
- Stadio III: metastasi oltre i linfonodi retroperitoneali

**Tab. 118.4.** Stadiazione dei tumori testicolari secondo la classificazione TNM.

|          |                                                                                                                                                                 |                                                   |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>T</b> | <b>Neoplasia primitiva</b>                                                                                                                                      |                                                   |
| pTx      | Tumore primitivo non definibile                                                                                                                                 |                                                   |
| pT0      | Nessuna evidenza di tumore                                                                                                                                      |                                                   |
| pTis     | Carcinoma <i>in situ</i> (neoplasia germinale intratubulare)                                                                                                    |                                                   |
| pT1      | Tumore limitato a testicolo ed epididimo, senza invasione vascolare o linfatica; può esserci infiltrazione della tonaca albuginea, ma non della tonaca vaginale |                                                   |
| pT2      | Tumore limitato a testicolo ed epididimo con invasione vascolare o linfatica oppure tumore che infiltra la tonaca vaginale                                      |                                                   |
| pT3      | Tumore che invade la rete testis, l'epididimo o il funicolo spermatico, con o senza invasione linfovaskolare                                                    |                                                   |
| pT4      | Tumore che invade lo scroto, con o senza invasione linfovaskolare                                                                                               |                                                   |
| <b>N</b> | <b>Linfonodi locoregionali</b>                                                                                                                                  |                                                   |
| Nx       | Non è possibile effettuare una valutazione sui linfonodi                                                                                                        |                                                   |
| N0       | Assenza di metastasi linfonodali                                                                                                                                |                                                   |
| N1       | Linfoadenopatia del diametro massimo < 2 cm (da 1 a 5 linfonodi interessati)                                                                                    |                                                   |
| N2       | Linfoadenopatia del diametro massimo compreso tra 2 e 5 cm, oppure più di 5 linfonodi interessati                                                               |                                                   |
| N3       | Linfoadenopatia del diametro massimo > 5 cm                                                                                                                     |                                                   |
| <b>M</b> | <b>Metastasi a distanza</b>                                                                                                                                     |                                                   |
| Mx       | Non è possibile stabilire la presenza di metastasi a distanza                                                                                                   |                                                   |
| M0       | Assenza di metastasi a distanza                                                                                                                                 |                                                   |
| M1       | Presenza di metastasi a distanza                                                                                                                                |                                                   |
| M1a      | Metastasi ai linfonodi non-locoregionali o ai polmoni                                                                                                           |                                                   |
| M1b      | Metastasi in qualsiasi altro distretto                                                                                                                          |                                                   |
| <b>S</b> | <b>Stato dei marcatori sierici</b>                                                                                                                              |                                                   |
| Sx       | Marcatori sierici non disponibili                                                                                                                               |                                                   |
| S0       | Marcatori sierici negativi                                                                                                                                      |                                                   |
| S1       | LDH < 1,5 U/l                                                                                                                                                   | hCG < 5.000 mIU/mL    AFP < 1.000 ng/mL           |
| S2       | LDH 1,5-10 U/l                                                                                                                                                  | hCG 5.000-50.000 mIU/mL    AFP 1.000-10.000 ng/mL |
| S3       | LDH > 10 U/l                                                                                                                                                    | hCG > 50.000 mIU/mL    AFP > 10.000 ng/mL         |

## Classificazione per stadi secondo TNM – Gruppi prognostici (AJCC Cancer Staging Manual)

|             |       |       |     |      |
|-------------|-------|-------|-----|------|
| Stadio 0    | pTis  | pN0   | M0  | S0-x |
| Stadio I    | pT1-4 | pN0   | M0  | Sx   |
| Stadio IA   | pT1   | pN0   | M0  | S0   |
| Stadio IB   | pT2-4 | pN0   | M0  | S0   |
| Stadio IS   | pT1-4 | pN0   | M0  | S1-3 |
| Stadio II   | pT1-4 | pN1-3 | M0  | Sx   |
| Stadio IIA  | pT1-4 | pN1   | M0  | S0-1 |
| Stadio IIB  | pT1-4 | pN2   | M0  | S0-1 |
| Stadio IIC  | pT1-4 | pN3   | M0  | S0-1 |
| Stadio III  | pT1-4 | pN0-3 | M1a | Sx   |
| Stadio IIIA | pT1-4 | pN0-3 | M1a | S0-1 |
| Stadio IIIB | pT1-4 | pN1-3 | M0  | S2   |
| Stadio IIIC | pT1-4 | pN0-3 | M1a | S2   |
|             | pT1-4 | pN1-3 | M0  | S3   |
|             | pT1-4 | pN0-3 | M1a | S3   |
|             | pT1-4 | pN0-3 | M1b | S0-3 |

Da: <http://uroweb.org/guideline/testicular-cancer>, ultima consultazione 20 maggio 2016.

La terapia di queste forme tumorali rappresenta uno dei più importanti risultati ottenuti dall'urologia moderna in quanto – basandosi su un approccio multidisciplinare eseguito in fase precoce – consente di raggiungere percentuali di successo estremamente elevate. In prima istanza, bisogna sempre eseguire l'esplorativa chirurgica testicolare con accesso inguinale e:

- tumorectomia e analisi istologica intraoperatoria per lesioni piccole o sospette in senso benigno (*chirurgia organ-sparing*);
- orchifunicolectomia (asportazione di testicolo e funicolo spermatico fino all'anello inguinale interno) per lesioni voluminose o in presenza di una malattia metastatica alla stadiazione preoperatoria.

Sulla base dell'analisi istologica definitiva del campione (istotipo cellulare e stadio della malattia), un completamento della terapia può essere effettuato mediante chemioterapia o radioterapia adiuvante, oppure attraverso un intervento chirurgico di linfadenectomia retroperitoneale. Considerando l'età del paziente e il rischio teratogeno delle terapie adiuvanti, alcuni centri di eccellenza eseguono la criopreservazione preventiva del liquido seminale per un'eventuale successiva fecondazione *in vitro* nel caso di individui che abbiano desiderio di paternità. Gli schemi, le opzioni e le indicazioni alla terapia di completamento sono molto complessi e articolati e la loro trattazione risulterebbe eccessivamente specialistica. A titolo esemplificativo, nella [Tabella 118.5](#) vengono sintetizzate le opzioni terapeutiche disponibili a seconda dell'istotipo cellulare e dello stadio della malattia.

**Tab. 118.5.** Possibili opzioni di terapia per le neoplasie

■ *Tumori seminomatosi in stadio I*: alternativamente *active surveillance*, CT adiuvante con PEB (platino, etoposide, bleomicina) o RT adiuvante

■ *Tumori non seminomatosi in stadio I*: in assenza di infiltrazione linfovaskolare (basso rischio) si può eseguire alternativamente un'*active surveillance* (se il paziente è compliant e eseguirà tutti i controlli pianificati) o una linfadenectomia retroperitoneale, eventualmente seguita da PEB in caso di presenza di linfonodi positivi. Per i pazienti con infiltrazione linfovaskolare (ad alto rischio) è utile l'esecuzione da subito di due cicli di PEB

■ *Tumori seminomatosi in stadio avanzato*: sono estremamente sensibili alla radioterapia retroperitoneale e alla CT con PEB

■ *Tumori non seminomatosi in stadio avanzato*: beneficiano in prima istanza di un trattamento chemioterapico a base di PEB ad alte dosi, eventualmente seguito da un intervento di linfadenectomia retroperitoneale

CT: chemioterapia; RT: radioterapia.

L'intervento chirurgico di linfadenectomia retroperitoneale è una procedura molto invasiva per il paziente, e consiste nella rimozione delle stazioni linfonodali preaortiche (in caso di malattia testicolare sinistra) e interaortocavali o paracavali (in caso di malattia testicolare destra). La procedura ha un ruolo sia stadiativo sia terapeutico ed esistono due modalità di esecuzione:

- *radicale*, con sacrificio dei gangli nervosi simpatici paravertebrali a livello T12-L3 e conseguente comparsa di aneiaculazione nel periodo postoperatorio;
- *nerve-sparing*, indicato nei pazienti giovani con un numero limitato di adenopatie.

## Tumore del pene

Le neoplasie maligne del pene sono neoplasie rare nel mondo occidentale (circa 0,5% dei tumori maligni nei pazienti di sesso maschile), ma possono essere estremamente frequenti in Africa e Sudamerica; normalmente vengono diagnosticate nella sesta decade di vita. Dal punto di vista istologico si tratta generalmente di un carcinoma squamocellulare estremamente aggressivo, mentre raramente può essere un basalioma, un melanoma, un sarcoma o un carcinoma adenosquamoso. Tra i fattori eziologici più importanti si ricordano la scarsa igiene locale, frequenti episodi infettivi (principalmente HPV16 e 18) e la presenza di precancerosi (leucoplachia, balanite xerotica obliterante, condiloma acuminato gigante); un fattore preventivo è invece rappresentato dalla circoncisione. Nella storia naturale della malattia, un ruolo importante è ricoperto dall'eritroplasia di Queyrat e dalla malattia di Bowen, che costituiscono veri e propri carcinomi *in situ* del glande, del prepuzio o dell'asta peniena; si stima che circa il 10% di queste neoplasie possa evolvere in una forma tumorale invasiva.

È importante sottolineare il fatto che le malattie tumorali del pene sono particolarmente impattanti per il paziente tanto dal punto di vista della sopravvivenza quanto dal punto di vista psicologico.

Il carcinoma del pene generalmente si presenta in forma di una piccola lesione, che gradualmente può interessare il glande, l'asta peniena e i corpi cavernosi. La lesione può avere un aspetto papillare o esofitico e può essere piatta o ulcerata. Queste ultime hanno una tendenza maggiore a dare un interessamento linfonodale e si associano a una ridotta sopravvivenza a 5 anni; una prognosi infausta è presente anche per le lesioni maggiori di 5 cm alla diagnosi. Nel 50% dei casi circa la lesione origina a livello glandulare, mentre nel 20% origina dal prepuzio. La fascia di Buck rappresenta una barriera naturale che limita l'estensione locale del tumore; una volta infiltrata, si verifica un'invasione dei corpi cavernosi penieni con conseguente elevato rischio di disseminazione vascolare. Un interessamento uretrale o vescicale è raro. A volte il riscontro della neoplasia può essere occasionale, nel corso di un intervento chirurgico di circoncisione eseguito per fimosi serrata cicatriziale. Il carcinoma squamoso si può presentare in due varianti:

- carcinoma verrucoso, ben differenziato e generalmente non metastatico;
- basaloide, scarsamente differenziato, con atteggiamento infiltrante, spesso associato a secondarismi linfonodali.

Nella fase diagnostica, durante l'esame obiettivo, bisogna effettuare un'accurata valutazione dei linfonodi inguinali superficiali e profondi (bilateralmente) che rappresentano le prime stazioni di drenaggio linfonodale del pene. Un interessamento linfonodale inguinale può inoltre associarsi a ulcerazione cutanea o a episodi settici.

Queste lesioni tumorali sono generalmente asintomatiche e possono essere mascherate dalla presenza di una fimosi. Sintomi sistemici aspecifici come fiacchezza, senso di fatica e perdita di peso si possono avere qualora la malattia sia in stadio avanzato.

Una volta posto il sospetto clinico, bisogna effettuare una biopsia della lesione per confermare la sua natura tumorale, la sua profondità, la presenza di un'invasione vascolare, il grado istologico di aggressività cellulare. Successivamente si dovranno eseguire gli esami radiologici di stadiazione (ecografia inguinale e addome completo, RM o TC addome-pelvi, Rx o TC del torace).

Nella diagnosi differenziale bisogna considerare i condilomi acuminati, il tumore di Buschke-Löwenstein o condiloma acuminato gigante, la balanite xerotica obliterante (variante di lichen sclerosus), il sifiloma, il carcinoide (positività per *Haemophilus ducreyi*), le lesioni erpetiche e la TBC.



La stadiazione del tumore del pene viene effettuata mediante il sistema TNM (Tab. 118.6).

**Tab. 118.6.** Stadiazione dei tumori penieni secondo la classificazione TNM.

|          |                                                                                                           |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>T</b> | <b>Neoplasia primitiva</b>                                                                                |
| ptx      | Tumore primitivo non definibile                                                                           |
| pT0      | Nessuna evidenza di tumore                                                                                |
| pTis     | Carcinoma <i>in situ</i>                                                                                  |
| pTa      | Carcinoma verrucoso non invasivo                                                                          |
| pT1      | Tumore che invade il tessuto connettivo sottocutaneo                                                      |
| pT1a     | Neoplasia ben differenziata (G1-2), senza invasione linfovaskolare                                        |
| pT1b     | Neoplasia poco differenziata (G3-4) oppure presenza di invasione linfovaskolare                           |
| pT2      | Tumore che invade il corpo spongioso o i corpi cavernosi                                                  |
| pT3      | Tumore che invade l'uretra                                                                                |
| pT4      | Tumore che invade organi (tra cui la prostata) o strutture adiacenti                                      |
| <b>N</b> | <b>Linfonodi locoregionali (stadio clinico)</b>                                                           |
| cNx      | Non è possibile effettuare una valutazione sui linfonodi                                                  |
| cN0      | Assenza di metastasi linfonodali palpabili o visibili                                                     |
| cN1      | Metastasi palpabile in un singolo linfonodo locoregionale (mobile)                                        |
| cN2      | Metastasi palpabili multiple o bilaterali in linfonodi locoregionali (mobili)                             |
| cN3      | Linfonodi inguinali fissi o adenopatie pelviche mono- o bilaterali                                        |
| <b>N</b> | <b>Linfonodi locoregionali (stadio patologico)</b>                                                        |
| pNx      | Non è possibile effettuare una valutazione sui linfonodi                                                  |
| pN0      | Assenza di metastasi linfonodali                                                                          |
| pN1      | Metastasi in un singolo linfonodo locoregionale (inguinale)                                               |
| pN2      | Metastasi multiple o bilaterali nei linfonodi locoregionali (inguinali)                                   |
| pN3      | Metastasi ai linfonodi pelvici o estensione extranodale locale anche a un singolo linfonodo locoregionale |
| <b>M</b> | <b>Metastasi a distanza</b>                                                                               |
| Mxx      | Non è possibile stabilire la presenza di metastasi a distanza                                             |
| M0       | Assenza di metastasi a distanza                                                                           |
| M1       | Presenza di metastasi a distanza                                                                          |



## Classificazione per stadi secondo TNM – Gruppi prognostici

(AJCC Cancer Staging Manual)

|             |        |       |                                      |
|-------------|--------|-------|--------------------------------------|
| Stadio 0    | pTis-a | pN0   | M0                                   |
| Stadio I    | pT1a   | pN0   | M0                                   |
| Stadio II   | pT1b-3 | pN0   | M0                                   |
| Stadio IIIa | pT1-3  | pN1   | M0                                   |
| Stadio IIIb | pT1-3  | pN2   | M0                                   |
| Stadio IV   | pT4    | pN1-3 | M0, oppure pT1-3 N3, oppure pT1-3 M+ |

Da: <http://uroweb.org/guideline/penile-cancer>, ultima consultazione 20 maggio 2016.

La terapia di una lesione peniena varia in funzione delle sue dimensioni e del suo aspetto o, in altre parole, del suo stadio clinico (Tab. 118.7). I pazienti affetti da lesioni *in situ*, Ta o T1 (di grado G1 e G2) sono considerati a basso rischio di sviluppare metastasi a distanza e pertanto la soluzione terapeutica più indicata è rappresentata dall'esecuzione di una terapia mininvasiva di preservazione d'organo (chirurgico, con laser a CO<sub>2</sub> o Nd:YAG, crioablativo, fotodinamico o con utilizzo topico di 5-fluorouracile), seguito da un accurato follow-up dei linfonodi inguinali. Qualora dovesse comparire un secondarismo linfonodale (circa il 10% dei casi), si dovrà effettuare immediatamente un intervento chirurgico di linfadenectomia inguinale. I pazienti che presentino invece la malattia in stadio T2 o T3 dovrebbero sempre essere sottoposti a intervento chirurgico di demolizione locale (emasculazione parziale o totale) e di linfadenectomia inguinale bilaterale che, in caso di positività in almeno due linfonodi asportati, dovrà essere estesa anche ai linfonodi pelvici. I fattori di rischio per un interessamento linfonodale sono riassunti nella Tabella 118.8.

**Tab. 118.7.** Indicazioni alla terapia delle neoplasie peniene in funzione dello stadio della malattia.

### Terapia

- Laser CO<sub>2</sub> o Nd:YAG, terapia fotodinamica
- Crioterapia
- Glanectomia del glande
- Amputazione parziale dei corpi cavernosi
- Amputazione totale e talpectomia
- Chemioterapia adiuvante più chirurgia; radioterapia

**Tab. 118.8.** Fattori di rischio per l'interessamento linfonodale in pazienti affetti da neoplasie del pene.

- Spessore della lesione tumorale (5 mm vs. >5 mm)
- Stadio patologico della malattia (pTa/pT1 vs. pT2 vs. > pT2)
- Grado istologico (G1 vs. G2-3)
- Embolizzazione venosa (assente vs. presente)
- Embolizzazione vascolare (assente vs. presente)

Un trattamento radioterapico locale, quasi mai esteso alle stazioni linfonodali inguinali, può essere preso in considerazione in pazienti estremamente

selezionati:

- pazienti giovani, con lesioni piccole, superficiali, esofitiche, non invasive, localizzate sul glande o sul solco coronale;
- pazienti che rifiutano la chirurgia;
- pazienti con malattia inoperabile, a scopo palliativo.

Le neoplasie peniene sono rare, per cui le esperienze con i trattamenti chemioterapici sono limitate. Questo trattamento – basato sull'associazione di cisplatino, metotrexato e bleomicina – viene di solito riservato ai pazienti metastatici, a scopo palliativo o come terapia neoadiuvante per le lesioni localmente molto avanzate. Le risposte ottenute sono generalmente parziali e limitate nel tempo e mostrano una maggiore efficacia quando effettuate in combinazione con chirurgia e radioterapia.

Se non trattato, il carcinoma del pene conduce il paziente a *exitus* nel giro di 2 anni dalla diagnosi. La sopravvivenza dei pazienti con neoplasia peniena dipende principalmente dallo stato linfonodale. La sopravvivenza a 5 anni varia da un 65-90% nei pazienti N-, a un 30-50% nei pazienti N+, a uno 0% in caso di metastasi a distanza.

## Patologie benigne

■ **Fimosi:** è una condizione clinica, fisiologica fino all'età di 2 anni, che si verifica quando non è possibile una retrazione della cute del prepuzio per esporre il glande, sia a riposo sia in erezione. Generalmente non si associa a dolore ma, se serrata, può determinare un disturbo minzionale (soprattutto se associata a stenosi del meato uretrale esterno) e, a volte, un'infezione cronica che può anche condurre alla formazione di un carcinoma. Essa può essere congenita (pediatrica) o acquisita in esito di processi flogistici locali, di ripetuti episodi infettivi cronici (per es. una balanite, infiammazione del glande che può seguire a una scarsa igiene o a un'impossibilità di eseguire un'adeguata pulizia del glande), di scarse condizioni igieniche locali o di un diabete scompensato nei pazienti anziani. La fimosi si può inoltre complicare con episodi infiammatori (balanopostiti) legati al ristagno urinoso o di smegma, che determinano la comparsa di un circolo vizioso.

In età pediatrica, si può provare a trattare la fimosi mediante l'apposizione locale di pomate a base di gentamicina e cortisonici; negli adulti la terapia consiste in un intervento chirurgico di circoncisione che, in caso di infezione locale, deve sempre seguire a un'adeguata terapia antibiotica preventiva.

■ **Parafimosi:** è una condizione clinica associata a dolore in cui la cute del prepuzio, una volta repressa al di sotto del glande, non può essere riportata in posizione fisiologica a causa della formazione di un anello stenotico che determina stasi ematica ed edema locale; si verifica una sorta di strangolamento del glande, con interruzione del

ritorno venoso e congestione ematica. Tipicamente è su base iatrogena e consegue a una visita o al posizionamento di un catetere vescicale cui non segue il riposizionamento della cute nella sua posizione naturale.

Qualora non sia possibile ridurre manualmente la parafimosi (anche mediante l'utilizzo di pomate anestetiche) si rende indispensabile l'intervento chirurgico di circoncisione o di eventuale incisione dell'anello stenotico.

Una parafimosi trascurata o non trattata in tempi adeguati può portare all'ulcerazione della cute, con necrosi tissutale.

■ **Frenulo breve:** è una condizione nella quale il frenulo, che unisce il prepuzio e il glande, non è sufficientemente lungo da consentire la corretta esposizione del glande durante l'erezione peniena. A volte si può presentare in associazione a una fimosi. Se il frenulo è troppo corto, il rischio è che durante un rapporto sessuale si laceri comportando un sanguinamento di grado variabile (da poche gocce a una copiosa emorragia), che può a sua volta determinare uno stato di agitazione o di panico nel giovane uomo.

La terapia consiste in un intervento chirurgico di frenulotomia o di frenuloplastica in regime ambulatoriale o di *day surgery*.

■ **Stenosi del meato uretrale:** si tratta di un restringimento cicatriziale del meato urinario esterno, che può conseguire a processi infettivi locali o a un pregresso intervento chirurgico di circoncisione. Se la qualità del flusso urinario è alterata, è indicata l'esecuzione di un intervento chirurgico di meatotomia o di meatoplastica.

■ **Induratio penis plastica (o malattia di La Peyronie):** è una condizione clinica caratterizzata dalla formazione di una placca fibrotica della tunica albuginea del pene, cui conseguono una retrazione cicatriziale e un incurvamento penieno di grado variabile. Tipicamente i pazienti si presentano lamentando erezioni dolorose, un incurvamento penieno e una scarsa qualità dell'erezione distalmente alla lesione cicatriziale; a volte il paziente riferisce disfunzione erettile (per interessamento del fascio vascolonervoso dorsale) o impossibilità alla penetrazione della partner. Il picco di incidenza è tra i 40 e i 50 anni di età.

Una visita accurata può dimostrare la presenza di una o più placche fibrose, tipicamente lungo l'asta peniena in prossimità della linea mediana dorsale, anche se una diagnosi in condizioni di flaccidità è difficile. Ancora non si conosce l'esatto percorso fisiopatologico che porta allo sviluppo di questa malattia, che ha un'associazione con la

malattia di Dupuytren.

La diagnosi è clinica (in erezione) con l'ausilio di un'ecografia peniena associata a un eco-color-Doppler penieno dinamico, eseguito dopo iniezione intracavernosa di prostaglandine, ed eventualmente a una RM.

La terapia dipende dal grado di incurvamento e di limitazione funzionale che il paziente accusa. Le forme lievi, in cui le erezioni sono mantenute, possono essere gestite mediante terapia locale o medica con la finalità di stabilizzare la placca (ionoforesi, ultrasuoni, laserterapia, utilizzo di vitamina E e di para-aminobenzoato di potassio, infiltrazione locale di cortisonici e calcioantagonisti). Purtroppo queste terapie forniscono risultati generalmente scarsi, per cui la soluzione – se il grado di incurvamento è a tal punto significativo da non consentire una penetrazione della partner, oppure se il dolore è scarsamente controllabile – è quasi sempre chirurgica e deve avvenire dopo un adeguato periodo di stabilizzazione della placca. Le soluzioni possono essere l'escissione della placca con apposizione di un graft prelevato da altre sedi (per es. vena safena), un intervento di corporoplastica con confezionamento di una *pence* sul corpo cavernoso opposto alla cicatrice (in questo modo il pene si raddrizza, ma si determina un suo accorciamento) o il posizionamento di protesi peniene.

■ **Idrocele:** è la condizione patologica caratterizzata dalla presenza di una raccolta di liquido tra la tonaca vaginale e il testicolo. In condizioni fisiologiche, questo spazio è virtuale ed è occupato da un sottile film di liquido sieroso, che consente lo scorrimento della tonaca vaginale su quella albuginea. Si distinguono due forme di idrocele: *comunicante* (o congenito) e *non comunicante* (o acquisito). Il primo è esclusivamente di pertinenza pediatrica ed è sostenuto dalla presenza di un dotto peritoneo-vaginale pervio (non obliterato al termine della migrazione testicolare); in questa situazione il liquido peritoneale è in grado di fluire liberamente all'interno del canale inguinale sino allo scroto. Tipicamente, questo tipo di idrocele varia in dimensioni nell'arco della giornata, divenendo più cospicuo a fine giornata o dopo sforzi addominali e durante la visita può essere ridotto manualmente. Questa forma di idrocele spesso si associa a ernie inguinali; le due malattie hanno infatti il medesimo meccanismo patogenetico alla base. La forma acquisita è invece secondaria a episodi flogistici che coinvolgono il testicolo o la tonaca vaginale che, irritata, produce una quantità eccessiva di liquido. Altre cause possono essere neoplastiche (per es. neoformazioni retroperitoneali) oppure iatrogene (chirurgia inguinale o retroperitoneale, con conseguente successiva modificazione del sistema di drenaggio linfatico scrotale).

Dal punto di vista clinico, il paziente lamenta un senso di fastidio locale e di peso, quasi mai associato a dolore, che può essere monolaterale o bilaterale. Se l'idrocele è importante, all'esame obiettivo possono essere difficili l'identificazione e la valutazione del

testicolo omolaterale; questo aspetto è particolarmente importante nei pazienti pediatrici in cui l'idrocele può mascherare un sottostante criptorchidismo. Per confermare la diagnosi, si possono eseguire una transilluminazione scrotale o un'ecografia scrotale.

Tutte le forme comunicanti devono essere sottoposte a intervento chirurgico di chiusura del dotto peritoneo-vaginale; le forme non comunicanti invece vengono operate solo quando sono di dimensioni cospicue o clinicamente fastidiose per il paziente. In questo caso, la terapia chirurgica consiste nel drenaggio del liquido in eccesso e nell'asportazione ed eversione della tonaca vaginale al fine di prevenire eventuali recidive. L'aspirazione transcutanea dell'idrocele non è consigliata sia per il rischio infettivo sia per il rischio di recidiva (la tonaca vaginale – responsabile della produzione di questo liquido – non viene infatti rimossa).

■ **Varicocele:** si tratta della dilatazione patologica (ectasia), associata a tortuosità, delle vene del plesso pampiniforme (complesso venoso estremamente ramificato che si trova lungo il funicolo spermatico e drena il sangue refluo di provenienza testicolare). Si presenta in circa il 15% degli individui di sesso maschile in età adolescenziale, con una netta prevalenza a sinistra, anche se in circa il 4% dei casi può essere bilaterale. La vena spermatica sinistra drena nella vena renale omolaterale formando con essa un angolo retto; a causa di questo rapporto, si viene a creare una maggior pressione all'interno del vaso gonadico, con conseguente apertura di circoli collaterali e sfiancamento del sistema di valvole fisiologicamente responsabile della continenza venosa. Tutto questo porta alla formazione del varicocele. A destra invece, la vena gonadica drena direttamente nella vena cava inferiore, formando con essa un angolo acuto, e per questo motivo la stasi ematica è meno frequente.

Il varicocele è uno dei principali responsabili di infertilità maschile (circa il 40% dei casi può essere ricondotto a questa patologia). Infatti, la stasi ematica determina un effetto negativo sulla spermatogenesi, inducendo un incremento della temperatura scrotale (normalmente inferiore a quella corporea di circa 2 °C), un danno ipossico, un reflusso di cataboliti, una modificazione dell'equilibrio ormonale testicolare, oltre che un danno da stasi venosa intratesticolare. Tutto questo può esitare in un danno testicolare macroscopico (testicolo ipotrofico) oppure in un danno microscopico (anomalie del liquido seminale, disfunzione delle cellule di Leydig ecc.).

Generalmente il varicocele è asintomatico e viene identificato nel corso di una visita scolastica o sportiva, oppure grazie all'autopalpazione da parte del paziente; tipicamente il paziente riferisce un gonfiore sovratesticolare o la presenza di una “matassa” o “gomitolo” di vasi. Fino a qualche anno fa la visita obbligatoria di leva militare rappresentava un ottimo momento di screening; per questo

motivo oggi purtroppo la mancanza di questa visita ha sicuramente determinato un aumento dei varicoceli misconosciuti. Questa condizione raramente si associa a un senso di fastidio o di peso scrotale, generalmente esacerbato alla manovra di Valsalva o dopo sforzo.

La diagnosi si basa sull'esame obiettivo con la valutazione bilaterale della consistenza e del volume testicolare (il modo più corretto sarebbe mediante l'utilizzo di un orchidometro di Prader, anche se nella pratica clinica si effettua mediante un'analisi comparativa con il testicolo controlaterale) e con la palpazione del funicolo spermatico alla ricerca dell'ectasia; questa valutazione deve essere eseguita in posizione supina e in piedi, con e senza manovra di Valsalva. La diagnosi differenziale viene effettuata con le ernie inguinali, lo spermatocele e l'idrocele. Dal punto di vista strumentale, la diagnosi viene confermata con un'ecografia scrotale associata a Doppler dei vasi del funicolo (per identificare il reflusso ematico intravasale); un'analisi del liquido seminale (spermiogramma e spermiocoltura) viene di solito eseguita nei pazienti di età superiore ai 18 anni, soprattutto per avere un valore basale di riferimento da confrontare con l'esame che il paziente eseguirà a distanza dall'intervento. Lo spermiogramma di solito mette in evidenza un grado variabile di alterazioni di numero, vitalità e motilità degli spermatozoi. Infine, in caso di varicocele bilaterale di grado significativo, soprattutto a insorgenza improvvisa, è utile escludere condizioni patologiche che possano determinare una compressione della vena gonadica (lesioni tumorali retroperitoneali o renali e processi trombotici a carico della vena renale); nel sospetto di una di queste condizioni, oltre all'esecuzione di un'ecografia dell'addome completo, potrà essere utile sottoporre il paziente a una TC o a una RM dell'addome.

Sulla base delle caratteristiche cliniche ed ecografiche si distinguono tre gradi di varicocele:

- grado I: varicocele di piccole dimensioni, non palpabile, identificabile ecograficamente nel corso della manovra di Valsalva;
- grado II: varicocele identificabile ecograficamente anche in assenza di Valsalva;
- grado III: varicocele di dimensioni considerevoli, identificabile già a una prima ispezione, associato a reflusso significativo.

L'indicazione assoluta alla terapia del varicocele viene posta in presenza di:

- una patologia di terzo grado;
- un danno testicolare (testicolo ipotrofico);
- alterazioni allo spermiogramma.

Un'indicazione relativa alla terapia viene posta in presenza di una sintomatologia associata a un reflusso vasale documentato ecograficamente. Esistono diverse metodiche di correzione del varicocele. La più utilizzata è la legatura delle vene

ectasiche, che può essere eseguita mediante incisione inguinale o subinguinale (in magnificazione ottica), oppure per via laparoscopica. Qualunque sia la terapia effettuata, occorre sempre informare adeguatamente il paziente o i suoi genitori (in caso di minorenne) del rischio di recidiva legato all'apertura di nuovi circoli collaterali oppure al decorso anomalo di un vaso (per es. in comunicazione con la vena femorale o safena). Un altro approccio è rappresentato dall'embolizzazione selettiva dei vasi, ottenuto mediante cateterismo transfemorale della vena spermatica interna. Oltre alle recidive, le complicanze più frequenti della terapia sono la formazione di un idrocele reattivo (per alterazione del sistema linfatico di drenaggio) o di un ematoma, oppure l'atrofia testicolare (qualora non sia stata preservata l'arteria testicolare).

■ **Spermatocele:** è una formazione cistica (liquido e spermatozoi) che origina dall'epididimo o dalla rete testis, di dimensioni variabili, che può essere completamente asintomatica oppure determinare un fastidio scrotale al paziente. Uno spermatocele di piccole dimensioni può essere gestito in maniera conservativa, mentre qualora determini un ingombro scrotale oppure il paziente ne sia notevolmente infastidito, deve essere rimosso chirurgicamente.

■ **Criptorchidismo:** questa patologia consiste nella mancata discesa del testicolo nel sacco scrotale, che pertanto risulta disabitato (mono- o bilateralmente); il testicolo può essere localizzato in un qualsiasi punto del suo fisiologico percorso di migrazione dal retroperitoneo allo scroto. Più raramente il testicolo può migrare in regioni diverse (ectopia testicolare) e avere localizzazione inguinale superficiale (nella cosiddetta tasca di Denis-Browne, tra la fascia di Scarpa e l'aponeurosi del muscolo obliquo esterno), perineale, crurale, peniena o retrovescicale. Il criptorchidismo rappresenta una delle anomalie congenite più frequenti al momento della nascita e colpisce circa il 3% dei maschi nati vivi. Generalmente è una condizione monolaterale, ma può essere bilaterale in meno del 2% dei casi. Dopo la nascita, circa il 70% dei testicoli non discesi raggiunge spontaneamente la borsa scrotale.

Le cause di questa condizione sono molteplici, ma le più importanti sono un parto prematuro e un'alterata secrezione di LH e testosterone. Negli anni sono stati proposti numerosi sistemi di classificazione di questa patologia, ma la più utilizzata dal punto di vista clinico riconosce una forma *palpabile* (80% dei casi) da una forma *non palpabile* (20% dei casi). Nel primo caso il testicolo ha già superato l'anello inguinale interno, per cui si trova all'interno del canale inguinale. Nel secondo caso invece, il testicolo è ancora intraddominale oppure è ectopico, atrofico (30% dei casi) o assente (20% dei casi). Questa classificazione si basa su quanto è osservabile nel corso della visita clinica e pertanto – nel momento dell'intervento chirurgico – la reale posizione del testicolo potrà essere leggermente

diversa da quella ipotizzata.

Un'ulteriore condizione, che verosimilmente rappresenta lo stadio ultimo di una non completa discesa testicolare, è il cosiddetto *testicolo mobile* nella quale il testicolo si ritira spontaneamente verso il canale inguinale a causa della presenza di un riflesso cremasterico esagerato (contrazione del muscolo cremastere durante un colpo di tosse o per il freddo), oppure di un'eccessiva lunghezza o assenza del *gubernaculum testis* (legamento che ancora il testicolo allo scroto). Durante la visita il testicolo può essere percepito alla radice dello scroto o all'interno del canale inguinale e – dopo aver esercitato una trazione per riportarlo nella sua posizione fisiologica – esso rimane in sede fino a una nuova contrazione cremasterica. Il picco di incidenza di questa condizione è compreso fra i 3 e i 7 anni di età e i pazienti dovrebbero essere monitorati annualmente, per valutare la comparsa di un'eventuale fissazione spontanea del testicolo. Il rischio maggiore che questi individui corrono è infatti quello di sviluppare una torsione funicolare a causa dell'anomalo rapporto tra il testicolo e il suo mesentere.

I testicoli non discesi mostrano un difetto di sviluppo delle cellule germinali, che è tanto più grave quanto più alta è la posizione del testicolo; tipicamente si ha una riduzione nel numero delle cellule di Leydig, una degenerazione delle cellule di Sertoli, la scomparsa dei gonociti, una incapacità di sviluppo degli spermatoцитi primari e una riduzione del numero complessivo di cellule germinali. A questo tipicamente si associa una diminuzione del volume del testicolo criptorchide già nel corso dei primi 6 mesi di vita del paziente.

Un riposizionamento precoce del testicolo a livello scrotale riduce significativamente l'entità di questo danno istopatologico: uno spermioγραμμα normale può essere ottenuto in circa l'80% dei pazienti con un criptorchidismo monolaterale e in circa il 20% dei pazienti con criptorchidismo bilaterale. La quota di infertilità residua di questi pazienti in età adulta può essere giustificata dal fatto che circa il 41% dei pazienti con criptorchidismo presenta anche un'anomalia variabile a carico dell'epididimo (eccessiva lunghezza, disgiunzione didimo-epididimaria, agenesia), che spiegherebbe la riduzione del numero di spermatozoi emessi durante l'eiaculazione.

Infine, i pazienti affetti da criptorchidismo hanno un rischio aumentato di sviluppare un tumore testicolare (tipicamente un seminoma) che è circa 40 volte più alto rispetto al rischio che corre un individuo sano; il 10% circa delle neoformazioni testicolari maligne origina infatti da un testicolo ritenuto. Sembra inoltre che tanto più alto è il testicolo, tanto maggiore è il rischio. Circa la metà delle neoplasie che nascono nei testicoli ritenuti si sviluppa infatti nei testicoli intraddominali. Questo aumento del rischio sembrerebbe annullarsi qualora il testicolo discenda spontaneamente in sede



scrotale.

Effettuata la visita, nel dubbio di un testicolo intraddominale o ectopico, è utile eseguire un'ecografia, una TC o una RM addominale. Nel caso in cui i testicoli siano bilateralmente non palpabili, eventualmente associati a ipospadia o ambiguità dei genitali, occorre effettuare un'analisi endocrinologica e cariotipica del paziente per escludere la presenza di quadri sindromici.

I testicoli palpabili al terzo distale del canale inguinale possono inizialmente essere gestiti in maniera conservativa (attesa di una discesa spontanea) oppure mediante l'utilizzo di terapie ormonali (hCG, GnRH o LHRH esogeni) che stimolino la produzione di testosterone sierico; queste terapie sono purtroppo efficaci solo nel 20% dei casi. Qualora il testicolo non discenda spontaneamente, la terapia più corretta è rappresentata da un intervento chirurgico di orchipessi, che dovrebbe essere effettuato entro i 6 mesi di vita del bambino, in modo da ridurre al minimo il danno sulla polpa testicolare e il conseguente rischio tumorale.

L'intervento consiste in un'incisione inguinale, nella mobilizzazione completa del testicolo e del funicolo spermatico, nella sezione delle fibre cremasteriche, nella chiusura del dotto peritoneo-vaginale e nel posizionamento del testicolo in sede scrotale senza l'uso di punti di ancoraggio (che possono determinare reazioni infiammatorie in grado di indurre un danno testicolare). Qualora i vasi spermatici non siano sufficientemente lunghi da consentire il posizionamento del testicolo nello scroto, si dovrà effettuare una terapia in due tempi; il secondo intervento dovrà essere eseguito circa 6-12 mesi dopo il primo.

Per le forme di criptorchidismo intraddominale, l'intervento chirurgico può essere effettuato per via open o per via laparoscopica e può presentare tre eventualità:

- i vasi spermatici si chiudono a fondo cieco e il testicolo è assente (*agenesia*). In questo caso non si fa niente;
- presenza di un residuo testicolare o di un testicolo atrofico. In questo caso la procedura più corretta consiste nell'asportazione del moncone terminale del funicolo, o nell'asportazione del testicolo atrofico;
- presenza di un testicolo normoconformato intraddominale (generalmente a pochi centimetri di distanza dall'anello inguinale interno). In questo caso si procede con l'orchipessi in un tempo unico o in due tempi.

Nel caso di evidenza di testicoli mobili invece – qualora questi non si fissino spontaneamente – la condizione richiede un intervento chirurgico di lisi delle fibre cremasteriche, di chiusura di un eventuale dotto peritoneo-vaginale pervio, e di fissazione testicolare all'interno del sacco scrotale.

Le complicanze più frequenti di un intervento chirurgico di orchipessi sono la formazione di un ematoma, la retrazione del testicolo, una lesione del nervo ileoinguinale, una torsione del funicolo spermatico (iatrogena o spontanea), una lesione iatrogena del dotto deferente e, raramente, un'atrofia testicolare da lesione dell'asse vascolare.

## **Lecture suggerite**

American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 7<sup>th</sup> ed. New York: Springer; 2010.

Albers P, Albrecht W, Algaba F et al. Guidelines on testicular cancer. European Association of Urology; 2010.

Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med 1997;337(4):242-53.

- Brewster SF. Challenging the EAU 2009 guidelines on testis cancer: the risk-adapted management of stage I nonseminomatous germ cell tumours: surveillance yields equal results with less toxicity. *Eur Urol Suppl* 2010;9(3):459-61.
- Cubilla AL, Reuter V, Velazquez E et al. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. *Int J Surg Pathol* 2001;9(2):111-20.
- Cubilla AL. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *World J Urol* 2009;27(2):169-77.
- Elyas R, Guerra LA, Pike J et al. Is staging beneficial for Fowler-Stephens orchiopexy? A systematic review. *J Urol* 2010;183(5):2012-8.
- Ficarra V, Zattoni F, Artibani W et al. Nomogram predictive of pathological inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 2006;175:1700-5.
- Fraleay EE, Zhang G, Manivel C, Niehans GA. The role of ilio-inguinal lymphadenectomy and significance of histological differentiation in treatment of carcinoma of the penis. *J Urol* 1989;142(6):1478-82.
- Hoskin P, Dilly S, Easton D et al. Prognostic factors in Stage I non-seminomatous germ cell tumours managed by orchiectomy and surveillance: implications for adjuvant chemotherapy. *JCO* 1986;4(7):1031-6.
- International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *JCO* 1997;15(2):594-603.
- Kattan MW, Ficarra V, Artibani W et al. Nomogram predictive of cancer specific survival in patients undergoing partial or total amputation for squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 2006;175(6):2103-8.
- Krege S, Beyer J, Souchon R et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 2008;53(3):478-96.
- Krege S, Beyer J, Souchon R et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 2008;53(3):497-513.
- Manecksha RP, Fitzpatrick JM. Epidemiology of testicular cancer. *BJU Int* 2009;104(9 Pt B):1329-33.
- Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S et al. EAU penile cancer guidelines. *Eur Urol* 2010;57(6):1002-12.
- Reuter VE. Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. *Mod Pathol* 2005;18(Suppl. 2):S51-S60.
- Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA et al. Tumor stage, vascular invasion, and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous. *J Urol* 2001;165(4):1138-42.
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C et al. TNM Classification of Malignant Tumors. UICC International Union Against Cancer. 7<sup>th</sup> ed. Oxford: Willy-Blackwell; 2009; p. 239-42.
- Sternberg CN. The management of stage I testis cancer. *Urol Clin North Am* 1998;25(3):435-49.
- Tanagho E, McAninch J. Smith's general urology. New York: McGraw-Hill; 2007.
- Thong MK, Lim CT, Fatimah H. Undescended testis: incidence in 1,002 consecutive male infants and outcome at 1 year of age. *Pediatr Surg Int* 1998;13(1):37-41.
- Wein A, Kavoussi L, Novick A et al. Campbell-Walsh Urology. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2006.
- Williams SD, Birch R, Einhorn LH et al. Treatment of disseminated germ-cell tumours with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide. *NEJM*



# Calcolosi e infezioni delle vie urinarie

P. Rigatti, T.C. Camerota, M.N. Sangalli, A. Cestari

### Urolitiasi

L'urolitiasi (ovvero la formazione di calcoli lungo le vie urinarie) rappresenta, da un punto di vista epidemiologico, un importante problema di salute pubblica; tale patologia è infatti presente in circa il 2% della popolazione generale, con un'incidenza di 1-2 nuovi casi ogni 1.000 abitanti per anno. La prevalenza della litiasi urinaria nella popolazione americana è circa del 12% negli uomini e del 7% nelle donne e l'incidenza della nefrolitiasi nelle casistiche internazionali è simile a quella degli Stati Uniti.

La maggior parte dei calcoli si verifica in una fascia di età compresa tra i 20 e i 50 anni, mentre il picco di incidenza si verifica tra i 35 e i 45 anni. Più rari sono i casi pediatrici o senili. Un paziente su due sviluppa una recidiva di malattia nell'arco della vita; avere un familiare con una storia anamnestica di calcolosi renale raddoppia la prevalenza. La litiasi ha infine un'incidenza aumentata negli uomini con un rapporto uomo:donna di 3:1, ma in corso di gravidanza le donne sono più a rischio (circa 1/4.000 gravidanze); questa presentazione è di particolare interesse a causa del rischio ostetrico e può essere caratterizzata da frequenti episodi di pielonefrite acuta in un contesto di persistenti infezioni urinarie refrattarie alla terapia medica.

I *fattori di rischio* per lo sviluppo della malattia urolitiasica sono:

- endocrino-metabolici (alterato metabolismo di calcio, fosfato, ossalato, acido urico ecc.);
- anatomici (in grado di determinare un'ostruzione al deflusso

- urinario o un incremento nella frequenza di infezioni delle vie urinarie);
- ambientali (disidratazione, composizione chimica delle acque minerali);
  - alimentari;
  - occupazionali e legati allo stile di vita (esposizione professionale ad alte temperature);
  - genetici.

L'urina è una soluzione acquosa complessa, metastabile (satura), le cui caratteristiche finali dipendono dalla capacità di concentrazione renale. Quando le urine diventano sovrasature di un soluto – cioè la concentrazione di tale sostanza cresce sino a superare il valore limite che può essere disciolto – si verifica un'alterazione del normale equilibrio di sistema, con conseguente precipitazione di calcoli. La *litogenesi* è però un fenomeno multifattoriale molto complesso, che dipende anche dall'attività di sostanze inibenti la cristallizzazione, oltre che dalla presenza di una matrice proteica (batterica o cellulare) utile alla nucleazione primitiva del calcolo (Tab. 119.1). A seconda dell'elemento chimico coinvolto, la litiasi può pertanto essere:

- calcica (ossalato di Ca, fosfato di Ca, carbonato di Ca, mista);
- uratica: 10-15%;
- fosfo-ammonio-magnesiaca: 2,5-10%;
- cistinica: 0,5-1%;
- mista: 7-9%.

**Tab. 119.1.** Principali cause responsabili della formazione di calcoli renoureterali.

- Ipercalcemia (idiopatica, iperparatiroidismo primario, ipervitaminosi D, ipertiroidismo, sindrome di Cushing, malattie neoplastiche ecc.)
- Sindromi del tubulo renale (tubulopatìa)
- Iperuricemia (idiopatica, gotta, sindromi mieloproliferative, trattamenti chemioterapici)
- Cistinuria
- Enzimopatie
- Ostruzione delle vie urinarie
- Assunzione di farmaci (per es. salicilati)

## Diagnosi

L'identificazione di un calcolo delle vie urinarie può costituire un reperto occasionale nel corso di esami eseguiti per altro motivo nel paziente asintomatico, oppure essere legata a una sintomatologia specifica. Circa l'80-85% dei calcoli viene eliminato spontaneamente, mentre il 20% dei pazienti richiede l'ospedalizzazione a causa del

dolore, dell'infezione urinaria o dell'incapacità di espellere il calcolo. I disturbi più frequenti sono:

- il senso di peso o di fastidio al fianco (irradiato sino allo scroto o alle grandi labbra in caso di litiasi dell'uretere terminale);
- la colica renale, che tipicamente inizia con un dolore a livello lombare, sopra l'angolo costo-vertebrale o talvolta sovracostale, e si irradia alla regione inguinale, eventualmente associata a febbre, nausea, vomito, ileo dinamico, ematuria (dovuta alla mobilizzazione del calcolo). In corso di colica renale, il paziente non riesce a trovare una posizione antalgica e può essere agitato o ansioso; il termine "colica" in realtà si riferisce a un andamento del dolore intermittente (come nella colica biliare o intestinale), anche se nella colica renale il dolore è generalmente costante;
- la sintomatologia minzionale irritativa (pollachiuria, urgenza minzionale), tipicamente legata a litiasi dell'uretere prevescicale o intramurale;
- la sintomatologia minzionale ostruttiva (flusso debole "a goccia", ritenzione urinaria completa) in presenza di una calclosi uretrale;
- l'iperpiressia, il brivido scotente e l'ipotensione (legati a un quadro di batteriemia o di shock settico secondario);
- il dolore perineale e uretrale.

Il primo passo per la corretta valutazione di una sintomatologia clinica così varia, e spesso aspecifica, deve sempre prevedere una corretta e accurata raccolta anamnestica (età, familiarità, presenza di fattori di rischio, pregressa litiasi o interventi chirurgici sulle vie urinarie, alimentazione, presenza di malattie metaboliche o malassorbimento ecc.). Nel sospetto di una litiasi urinaria bisogna inoltre eseguire:

- esami ematochimici (creatininemia, creatinina clearance, azotemia) e profilo metabolico (calcemia, fosforemia, paratormone, magnesemia, uricemia, fosfatasi alcalina, equilibrio acido-base);
- esame chimico-fisico delle urine con urinocoltura per escludere la presenza di una sovrainfezione batterica (frequente);
- raccolta delle urine di 24 ore con valutazione di volume urinario totale, sedimento, pH, osmolarità urinaria, escrezione urinaria di calcio, fosforo, acido urico e ossalico, citrato e idrossiprolina;
- ecografia dell'apparato urinario, per identificare la litiasi, stabilire il numero dei calcoli, le dimensioni e la localizzazione, l'eventuale presenza di idronefrosi associata;
- Rx addome in bianco, che consente di stabilire le caratteristiche radiologiche del calcolo (radiopaco o radiotrasparente) ([Tab. 119.2](#); [Fig. 119.1](#));
- eventuale completamento diagnostico-strumentale con Rx urografia endovenosa o uro-TC, che consentono di valutare dal punto di vista

funzionale e morfologico gli assi escretori bilateralmente;

- in presenza di una litiasi ureterale ostruente, con retrodilatazione della via escrettrice (idroureteronefrosi), può essere utile il posizionamento di una nefrostomia percutanea con finalità decompressiva e diagnostica (pielografia discendente);
- studio della composizione chimica di un calcolo espulso spontaneamente, o dopo terapia medico-chirurgica, mediante spettrofotometria o cristallografia.

**Tab. 119.2.** Relazione tra costituzione del calcolo e radiopacità.

**Costituzioni chimiche**

**Radiopachi**

**Basidi di calcio**

**Fosfatidimagnesio e calcio**

**Distalmente radiopachi**

**Radiotrasparenti**

**Radiotrasparenti**



Per poter ridurre al minimo il rischio di recidive, è estremamente importante identificare, se possibile, il meccanismo patogenetico della litiasi oltreché la natura chimica del calcolo.

## Terapia

La terapia di una qualsiasi forma di litiasi dipende dalle condizioni cliniche generali del paziente (diuresi conservata o meno, febbre, urine sterili o infette, indici di funzionalità renale ecc.) oltre che dalle caratteristiche proprie del calcolo (posizione, dimensioni, numero); la situazione più potenzialmente pericolosa e dannosa legata alla calcolosi renale è l'associazione di ostruzione della via escrettrice e infezione del tratto urinario. Questa situazione, che potenzialmente può portare a uno shock settico, richiede un immediato drenaggio chirurgico; studi sperimentali basati su animali hanno inoltre dimostrato che il danno renale causato da un'ostruzione completa del rene da parte di un calcolo inizia già 24 ore dopo e si può avere un completo deterioramento della funzionalità renale nell'arco di 5-14 giorni.

I calcoli urinari possono infatti essere:

- singoli (calice, pelvi, uretere, vescica, uretra);
- multipli (omolaterali o bilaterali);
- coralliformi o a stampo.

Le terapie in primo luogo sono di tipo sintomatico mediante l'utilizzo di antinfiammatori (FANS, cortisonici), di antibiotici ed eventualmente di antispastici.

Per quanto riguarda la terapia del calcolo, esistono differenti possibilità:

- *gestione conservativa* per calcoli dei calici renali;
- *terapia espulsiva* (idratazione,  $\alpha$ -litici) per calcoli piccoli fino a 6-7 mm già in fase di avanzamento lungo l'uretere;
- *terapia medica litica*, possibile solo in caso di calcolosi uratica e cistinica, basata sull'alcalinizzazione delle urine;
- *litotrixxia extracorporea o ESWL* (Extracorporeal Shock Waves Lithotripsy): l'energia meccanica prodotta dal fascio di onde riesce a frantumare il calcolo attraversando i tessuti senza che questi subiscano alcuna degradazione termica ([Tab. 119.3](#));
- *terapie endourologiche*: litolapassi (utilizzando pinze da presa o cestelli estrattori), litotrixxia percutanea (PCNL, Percutaneous NephroLithotomy) ([Tab. 119.4](#)), ureterorenoscopia (URS, UreteroRenoScopy) o chirurgia intrarenale retrograda (RIRS, Retrograde IntraRenal Surgery) mediante argon-laser o lithoclast (piezoelettrico). Queste procedure vengono eseguite sotto monitoraggio uro radiologico;
- *terapie chirurgiche*: litolapassi, litotomia chirurgica, eminefrectomia o nefrectomia. Oggi tali manovre sono riservate a pazienti affetti da importanti quadri malformativi o postchirurgici, in caso di fallimento o complicazioni di altre manovre, oppure in presenza di importanti quadri infettivi locali o di reni funzionalmente esclusi;
- *terapie combinate* per la calcolosi renale complessa: per esempio, un primo tempo chirurgico o PNL, e un successivo completamento con ESWL sui frammenti residui oppure più recente, contemporaneo accesso percutaneo anterogrado ed endoscopico retrogrado (ECIRS, Endoscopic Combined



IntraRenal Surgery);

- *terapia della patologia sottostante* in caso di litiasi secondaria post-ostruttiva (megacalicosi, stenosi del giunto pieloureterale, stenosi ureterale, reflusso vescicoureterale, ostruzione cervicouretrale).

**Tab. 119.3.** Indicazioni e controindicazioni all'esecuzione di una ESWL.

#### **Indicazioni**

- Calcolo del diametro massimo di 1,5 cm
- Litiasi dell'uretere lombare o pelvico
- Assenza di retrodilatazione o insufficienza renale

#### **Controindicazioni**

- Dipendenti dal paziente (obesità, scoliosi)
- Gravidanza
- Disordini della coagulazione
- Insufficienza cardiaca scompensata
- Difficoltà di puntamento del calcolo in presenza di quadri malformativi (per es. rene ectopico)
- Rene trapiantato
- Ostruzione distale al calcolo (calcolo in un diverticolo caliceale, stenosi del giunto pieloureterale, stenosi ureterale ecc.)
- Presenza di idronefrosi significativa
- Calcolo ureterale impattato
- Calcoli di cistina

**Tab. 119.4.** Indicazioni all'esecuzione di una nefrolitotomia percutanea (PNL).

- Calcoli con diametro > 1,5-2 cm
- Calcoli coralliformi
- Calcoli di cistina
- In presenza di una stenosi del giunto pieloureterale

In corso di gravidanza l'approccio terapeutico deve essere necessariamente prudente, soprattutto per il rischio legato alla somministrazione delle radiazioni al nascituro; in aggiunta, circa il 50% di questi casi si risolve con il solo incremento dell'idratazione e l'assunzione di analgesici. In presenza invece di quadri clinici impegnativi (coliche renali, asse escretore ostruito, urosepsi ecc.), in grado di compromettere la qualità o la perdurata della gravidanza, è indispensabile intervenire con misure terapeutiche urgenti (posizionamento di un tutore ureterale autostatico tipo doppio J o di una nefrostomia percutanea) che consentano il completamento della gravidanza stessa e la successiva risoluzione del quadro litiasico.

Ottenuta una bonifica completa dalla calcolosi, è opportuno eseguire un'adeguata profilassi delle recidive mediante:

- stimolazione della diuresi (adeguato supporto idrico), in modo da ridurre l'osmolarità urinaria;
- modificazione della dieta;
- prevenzione delle infezioni delle vie urinarie;
- utilizzo di farmaci:

- diuretici tiazidici, che riducono l'escrezione urinaria di calcio e aumentano quella di alcuni inibitori (zinco e magnesio);
- citrato di potassio e citrato di potassio e magnesio, inibitori della cristallizzazione;
- allopurinolo che, unitamente all'alcalinizzazione delle urine (bicarbonato di sodio, piperazina, citrato di potassio), costituisce la terapia litica di elezione della calcolosi uratica;
- D-penicillamina e tiopronina, che riducono l'escrezione urinaria di cistina (utili in associazione all'alcalinizzazione delle urine).

## Infezioni delle vie urinarie

È importante ricordare le definizioni che seguono.

*Batteriuria*: presenza di batteri nelle urine in quantità maggiore a 100.000 unità formanti colonie/mL. Questa condizione può essere del tutto asintomatica.

*Infezione delle vie urinarie*: presenza di batteri nelle urine associata a una sintomatologia urinaria irritativa (disuria, stranguria, pollachiuria, urgenza minzionale, a volte ematuria) oppure presenza di batteri nelle urine in numero maggiore a 1.000.000 unità formanti colonie/mL. Tipicamente le infezioni delle vie urinarie si dividono in infezioni dell'alto apparato escretore (che comprendono le pielonefriti) e del basso apparato escretore (ove si contemplano cistiti, prostatiti, epididimiti e uretriti).

In condizioni di normalità, le vie urinarie rappresentano un compartimento sterile del nostro organismo. Qualora si abbia uno squilibrio tra la fisiologica presenza di batteri saprofiti (intestinali, cutanei, vaginali) e le difese immunitarie dell'organismo ospite, si può verificare un'infezione delle vie urinarie (IVU); tale patologia ha una frequenza molto elevata rappresentando la prima patologia infettiva nei pazienti ospedalizzati (infezioni nosocomiali) e la seconda nei pazienti non ospedalizzati, con un'incidenza maggiore nel sesso femminile a causa di fattori anatomici (l'uretra femminile è breve e termina nel vestibolo vaginale). Queste condizioni hanno tendenza a persistere (medesimo microrganismo) e a recidivare (differente microrganismo) (Tab. 119.5), e sono tipicamente riconducibili a una sottostante patologia malformativa, a una recente ospedalizzazione o intervento chirurgico, alla presenza di corpi estranei (catetere vescicale, calcolo) o di diverticoli vescicali e uretrali, a cause ginecologiche (gravidanza, prolassi) o neurologiche, a patologie immunodepressive (per es. AIDS) o metaboliche (per es. diabete scompensato).

**Tab. 119.5.** Cause di persistenza di IVU.

- Mancata identificazione del patogeno sottostante

- Resistenza antibiotica
- Ridotta concentrazione di antibiotico nella sede dell'infezione (alterato assorbimento intestinale o insufficienza renale)
- Scarsa compliance da parte del paziente

I patogeni più frequentemente coinvolti sono elencati nella [Tabella 119.6](#); ovviamente i batteri ospedalieri sono differenti da quelli extraospedalieri e appartengono a ceppi tendenzialmente resistenti o multiresistenti agli antibiotici.

**Tab. 119.6. Microrganismi patogeni responsabili di IVU.**

**Gram- (> 80%)**

- *Escherichia coli* (oltre 150 specie, di cui 7 patogeni)
- *Enterobacter* spp. (germe ospedaliero)
- *Klebsiella* spp. (germe ospedaliero)
- *Proteus mirabilis* (frequentemente associato a presenza di calcoli di struvite)
- *Pseudomonas aeruginosa* (tipico dei pazienti immunocompromessi)
- *Serratia* spp.
- *Moraxella catarrhalis*

**Cocchi Gram+ (19%)**

- *Staphylococcus aureus* (coagulasi positivo)
- *Streptococcus faecalis*

**Altri batteri (circa 1%)**

- *Clostridium perfringens*
- *Bacteroides fragilis*
- *Listeria* spp.
- *Candida albicans* (tipico dei pazienti immunocompromessi)
- *Chlamydia trachomatis*

Per quanto riguarda l'uso di agenti antimicrobici in urologia, bisogna precisare che le infezioni delle vie urinarie sono condizioni con cui l'urologo deve frequentemente confrontarsi; nella scelta della terapia antibiotica più opportuna, della via di somministrazione, della dose e della durata devono essere considerati diversi fattori, tra cui:

- il tipo di microrganismo (quando isolato);
- le reazioni avverse o le allergie a pregresse terapie antibiotiche;
- la funzionalità renale;
- la gravidanza (consigliate ampicillina, penicilline, cefalosporine ed eritromicina).

Il passaggio di batteri alle vie urinarie si può verificare secondo diverse modalità:

- ascendente (risalita lungo l'uretra), condizione più frequente;
- ematica;
- linfatica;
- passaggio diretto dal canale intestinale a quello urinario (presenza di fistole uroenteriche).

In condizioni di normalità esistono però fattori anatomico-funzionali che limitano lo sviluppo di un'IVU: l'integrità anatomica delle vie urinarie, l'assenza di disturbi di svuotamento vescicale, il sistema immunitario competente, la presenza di uno strato di glicosaminoglicani a protezione dell'urotelio, un buon equilibrio metabolico.

Nella fase diagnostica di un'IVU è importante indagare la sede (alta o bassa via escretrice) e la causa sottostante l'infezione che, più opportunamente, dovrebbe essere interpretata come sintomo e non come patologia. Bisogna pertanto richiedere:

- un esame chimico-fisico delle urine (ricerca di nitriti, leucociti ed emazie);
- un'urinocoltura, che consente di tipizzare il microrganismo e il numero di colonie. È importante raccogliere il campione correttamente al fine di evitare contaminazioni; le urine raccolte in corso di antibioticoterapia possono risultare falsamente negative;
- un antibiogramma, per conoscere le sensibilità antibiotiche e, di conseguenza, per impostare la terapia più efficace;
- un'analisi del liquido seminale (spermocoltura oppure analisi del secreto prostatico dopo massaggio prostatico); questo esame non viene eseguito di routine e viene richiesto agli uomini affetti da IVU ricorrenti nei quali la fonte di batteri può essere la prostata.

I principi base della terapia si fondano sull'utilizzo di:

- antibiotici;
- antidolorifici;
- antipiretici;
- supporto emodinamico (idratazione);
- supporto ventilatorio.

La presentazione clinica di un'IVU può essere estremamente variabile in entità e sintomatologia. In relazione alla *sede di infezione*, se ne distinguono pertanto diverse forme (dall'alta verso la bassa via escretrice).

■ **Pielonefrite acuta:** è un'infezione acuta dell'interstizio renale, mono- o bilaterale, generalmente conseguente alla propagazione per via ascendente di un processo infettivo delle basse vie urinarie, oppure per via ematogena (per es. in corso di sepsi). Questa condizione, tipicamente sostenuta da batteri aerobi Gram- (*Escherichia coli* nel 25% dei casi; *Klebsiella* e *Pseudomonas* sono meno frequenti mentre *Proteus* è responsabile di una buona parte di pielonefriti), può essere favorita dalla presenza di un reflusso vescicoureterale, da un'ostruzione al deflusso delle urine (stenosi del giunto pieloureterale, litiasi o stenosi ureterale), da ingrossamento prostatico nelle persone

anziane o da un diabete mellito scompensato che predispone a forme di vescica neurologica. Sebbene il 30-35% delle pielonefriti possa essere silente, generalmente la sintomatologia è caratterizzata da febbre ( $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ), brivido scotente e senso di prostrazione, eventualmente associati a ematuria e a nefralgia (dolore lombare mono- o bilaterale, che si riacutizza alla manovra di Giordano). Dal punto di vista laboratoristico sono presenti una spiccata leucocitosi, un aumento di VES e PCR e un'insufficienza renale acuta (elevazione della creatininemia). Gli esami radiologici tipicamente mostrano quadri aspecifici; una Rx uretrocistografia retrograda e minzionale può rilevare la presenza di un reflusso vescicoureterale, mentre una Rx urografia endovenosa o un'uro-TC possono evidenziare una patologia ostruttiva sottostante. La pielonefrite acuta può entrare in diagnosi differenziale con l'appendicite, la diverticolite, la pancreatite e la polmonite (spesso del lobi inferiori).

La terapia si basa sull'utilizzo di farmaci antibiotici e analgesici per via endovenosa, associati a una reidratazione del paziente.

■ **Pielonefrite cronica:** è un'infezione cronica, che può seguire a una forma acuta. Anche quando adeguatamente trattata, può determinare un'insufficienza renale a causa del coinvolgimento della componente glomerulare nei fenomeni sclerocicatriziali dell'interstizio. Dal punto di vista clinico questa condizione può essere del tutto silente, oppure manifestarsi con un'ipertensione nefrovascolare, infezioni urinarie ricorrenti, febbre e dolore lombare. Agli esami radiologici, il rene si presenta spesso di aspetto dismorfico e di dimensioni ridotte, mentre un'ecografia mostra aree iperecogene legate alla fibrosi cicatriziale. La diagnostica può essere infine completata con indagini funzionali (scintigrafia renale).

La gestione del paziente prevede una terapia sintomatologica e il trattamento della causa sottostante la cronicizzazione dell'infezione (calcolosi, uropatia ostruttiva, reflusso vescicoureterale ecc.).

La *pielonefrite xantogranulomatosa* è una forma di pielonefrite cronica – tipicamente associata a calcolosi e infezioni da *Proteus* – caratterizzata dalla presenza di molteplici ascessi parenchimali e granulomi (dovuti a un'intensa reazione infiammatoria), con ridotta o assente funzione renale.

■ **Ascesso renale:** è un'infezione, sostenuta da piogeni, che interessa la corticale renale a seguito di una disseminazione ematogena. Spesso, qualora ci sia una batteriemia con organismi particolarmente virulenti come lo *Staphylococcus aureus*, l'ascesso renale si sviluppa

secondariamente a una pielonefrite. La sintomatologia è caratterizzata da febbre settica (a volte a carattere continuo) accompagnata da brivido e dolore lombare. Gli ascessi possono aprirsi e drenare nella via escretrice o nello spazio perirenale; in quest'ultimo caso si può originare un ascesso perirenale che, se trascurato o non diagnosticato, può propagarsi lungo la fascia di Gerota. La diagnosi si basa su esami ematochimici e radiologici (ecografia, Rx urografia endovenosa, TC, RM).

Nelle forme iniziali la terapia antibiotica può essere risolutiva, mentre per gli ascessi voluminosi si richiede un drenaggio chirurgico o percutaneo; raramente è necessaria l'esecuzione di una nefrectomia.

■ **Cistite:** è una condizione caratterizzata da disuria, stranguria, pollachiuria, urgenza minzionale, a volte ematuria (*cistite emorragica*). Questa patologia è, per motivi anatomici, più frequente negli individui di genere femminile. Nell'uomo la cistite batterica è meno frequente in assenza di malformazioni anatomiche ma difetti di svuotamento vescicale ed elevati residui vescicali post-minzionali, come si può verificare nei pazienti anziani affetti da ingrossamento prostatico, causano una riduzione delle naturali difese endoteliali e un aumento delle cistiti batteriche. La diagnosi si basa sull'esecuzione di un esame chimico-fisico delle urine con urinocoltura e antibiogramma (che consentono l'identificazione dell'agente patogeno e il riscontro di leucocituria o piuria franca), di un'ecografia dell'apparato urinario e di una Rx uretrocistografia retrograda e minzionale nel sospetto di una sottostante causa anatomica predisponente.

La terapia prevede l'utilizzo di antibiotici e di prodotti (anche fitoterapici) che consentano di ridurre il rischio di una recidiva. In presenza di cistiti recidivanti, è fondamentale la rimozione dei fattori di rischio anatomici e/o funzionali.

■ **Prostatite:** è un'infezione batterica acuta, più frequente in individui di età inferiore ai 50 anni, caratterizzata da febbre fino a 40 °C, sintomatologia urinaria irritativa (pollachiuria, stranguria, urgenza minzionale) e ostruttiva (fino alla ritenzione urinaria acuta); è caratterizzata da un'infiammazione dell'intera ghiandola. Microscopicamente si osserva edema tissutale e infiltrato linfocitario di neutrofili; clinicamente spesso si associa a malessere generalizzato, dolore nella regione perineale, raramente a secrezioni uretrali. I microrganismi più frequentemente coinvolti sono Gram – (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*) o Gram + (enterococchi). La diagnosi è essenzialmente clinica (sintomatologia, esplorazione rettale con evidenza di una prostata di consistenza ridotta, molto dolorabile), supportata da un esame delle urine (eventualmente dopo massaggio

prostatico), del liquido seminale o di un tampone uretrale con ricerca per *Mycoplasma* e *Chlamydia*, e di un'ecografia prostatica transrettale che può mettere in evidenza una ascessualizzazione del quadro.

La terapia si basa sull'impiego di antibiotici (cefalosporine, chinoloni o aminoglicosidi), antinfiammatori, antipiretici ed eventualmente sul posizionamento di un catetere vescicale o epicistostomico. Le prostatiti acute possono cronicizzare o esitare in una sintomatologia dolorosa persistente in sede perineale.

■ **Uretrite:** è un'infezione uretrale caratterizzata da una sintomatologia urinaria irritativa, più frequente nelle donne, a volte sostenuta da patogeni a trasmissione sessuale (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida albicans*). Le forme gonococciche si associano a secrezioni uretrali di colore giallastro, legate a prurito uretrale. La diagnosi si basa sull'esecuzione di un tampone uretrale.

■ **Epididimite e orchite:** l'epididimite è una sindrome clinica causata da un'infiammazione o infezione dell'epididimo. È una condizione molto comune nella popolazione maschile che può provocare dolore scrotale acuto. Nei pazienti giovani *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* sono gli agenti infettivi più comuni mentre nei pazienti anziani gli agenti patogeni responsabili sono spesso *Enterobacteriaceae* e cocchi Gram+. In entrambi i casi, la via di infezione risulta essere spesso per via ascendente da urine infette attraverso uretra prostatica, deferente e, infine, epididimo. L'orchite è invece una sindrome clinica legata a un'infiammazione del testicolo, molto spesso come condizione tardiva di un'epididimite. L'orchite è una delle poche infezioni dell'apparato genito-urinario che può essere sostenuta da un virus (virus della parotite, Coxsackie B, Epstein-Barr [EBV] e varicella [VZV]). In entrambe le condizioni, l'analisi delle secrezioni uretrali può essere utile nella diagnosi soprattutto quando confermata la presenza di batteri e leucociti.

La terapia si basa sull'utilizzo di antibiotici (cefalosporine, chinolonici, tetracicline o sulfamidici) associato a trattamento locale dello scroto con ghiaccio e riposo.

■ **Periuretrite:** è un'infezione dei tessuti periuretrali che può essere legata a stenosi uretrali, false strade, cateterizzazione prolungata ecc. Questa condizione può evolvere in un ascesso periuretrale o perineale, che può esitare nella formazione di una fistola uretrocutanea.

La terapia consiste nel drenaggio della raccolta, nel posizionamento di un catetere epicistostomico, nell'utilizzo di opportuni antibiotici e in un'eventuale chirurgia (per es. riparazione di una fistola).

La tubercolosi urinaria è una manifestazione frequente della TBC, che negli ultimi anni ha mostrato un incremento di presentazioni verosimilmente legato al fenomeno della migrazione dei popoli e alla diffusione di patologie condizionanti l'immunodepressione; tale patologia è più frequente nel maschio (rapporto M:F = 2:1) e circa il 60% dei pazienti ha un'età compresa tra i 20 e i 40 anni, anche se nei Paesi sviluppati tende ad avere maggior prevalenza nella popolazione anziana. L'agente eziologico responsabile della tubercolosi (*Mycobacterium tuberculosis*) è stato per la prima volta isolato nel 1882 da Robert Koch.

Una presentazione urinaria di TBC è sempre secondaria a localizzazioni dell'agente infettivo in altre sedi dell'organismo (tipicamente polmonare o linfoghiandolare, più raramente intestinale); i micobatteri hanno inoltre la tendenza a sopravvivere nello stato inattivo e questo rende conto delle riattivazioni della malattia, più frequenti dopo traumi o in presenza di diabete, immunodeficienze o immunosoppressione.

■ **Tubercolosi renale:** è tipicamente conseguente alla disseminazione ematica dell'agente causale ed è pertanto generalmente bilaterale. Oltre alla *forma miliare* (che fa parte del quadro della miliare generalizzata e pertanto di scarsa importanza pratica), le forme di più frequente osservazione sono la *tubercolosi nodosa* e quella *ulcerocaseosa*. L'evoluzione successiva può essere caratterizzata da una notevole riduzione delle dimensioni dell'organo (rene grinzoso tubercolare) oppure da dilatazione dei calici e della pelvi (idropionefrosi tubercolare) conseguente a stenosi cicatriziali a livello pelvico o ureterale. Nei casi in cui l'ostacolo al deflusso urinario sia completo, si verifica un arresto della filtrazione renale con riassorbimento della componente liquida delle masse caseose ed evoluzione verso il cosiddetto "rene mastice".

■ **Tubercolosi ureterale:** implica il coinvolgimento della via escretrice legato a una forma tubercolare aperta in cui si abbia il passaggio dei bacilli nelle urine. Come conseguenza può determinare una stenosi del giunto pieloureterale o ureterale oppure, quando diffusa, la presenza di un alternarsi di stenosi e dilatazioni lungo tutto l'uretere.

■ **Tubercolosi vescicale:** è secondaria a TBC renale. Nella fase iniziale le lesioni sono localizzate intorno all'orifizio ureterale del rene affetto (iperemia, edema, manifestazioni di tipo essudativo, ulcerativo o produttivo), con successiva estensione al trigono, alla cupola (che a



vescica vuota poggia sul trigono) e infine a tutto l'organo.

■ **Tubercolosi genitale:** il meccanismo di propagazione dell'infezione è ematico, come per le forme renali, anche se per lungo tempo si è ritenuto che la TBC dell'epididimo conseguisse a un passaggio di bacilli dall'uretra prostatica. La presentazione genitale può essere associata a una forma urinaria, oppure essere isolata. Come conseguenza dell'infiammazione locale si ha un aumento di consistenza dell'epididimo, che risulta dolente. Le forme testicolari possono invece porre importanti difficoltà diagnostiche differenziali con le neoplasie del testicolo, soprattutto in assenza di altri segni e sintomi suggestivi di tubercolosi. Nelle forme prostatiche possono formarsi delle "caverne" che, in evoluzione, si aprono e fistolizzano alla cute del perineo o nel retto; passata la fase acuta, la prostata assume una consistenza aumentata. Infine, la tubercolosi uretrale e peniena sono condizioni rare: la prima si può manifestare in forma acuta o cronica, mentre la seconda può essere primitiva (legata a un contatto diretto con i bacilli in corso di rapporto sessuale) oppure secondaria (disseminazione da focolaio polmonare).

Dal punto di vista clinico, la *tubercolosi urogenitale* ha una modalità di presentazione estremamente variabile; la TBC renale chiusa è asintomatica, mentre la forma aperta può condizionare sintomi aspecifici (astenia, febbre, dolore alla schiena, urine torbide, pollachiuria, stranguria, micro- o macroematuria).

La *diagnosi* si basa su un'accurata raccolta anamnestica (pregressa storia di TBC) e sull'esecuzione di:

- emocromo (leucocitosi, aumento della VES, ipercalcemia);
- esame chimico-fisico delle urine (pH acido, microematuria, piuria), batterioscopico (evidenza del bacillo di Koch nelle urine) e urinocoltura (in circa il 20% dei casi è possibile identificare una sovrainfezione da *E. coli*);
- test della tubercolina (iniezione intradermica);
- ecografia dell'apparato urinario, che ha uno scarso valore diagnostico ma è utile nel monitoraggio della terapia;
- Rx del torace, che può mostrare foci (attivi o pregressi) di TBC polmonare;
- Rx dell'addome, che può rilevare calcificazioni lungo la proiezione delle vie urinarie;
- Rx urografia endovenosa, pielografia retrograda o anterograda, TC, che sono utili nell'identificazione delle calcificazioni e nella caratterizzazione delle forme ureterali o peri- ed extrarenali della malattia;
- cistoscopia, che evidenzia tubercoli bianco-giallastri, circondati da un anello iperemico o da ulcerazioni profonde della mucosa. Questo

esame è utile anche nel monitoraggio della terapia;

- biopsia vescicale, controindicata in presenza di cistite tubercolare acuta.

La terapia della tubercolosi urogenitale si basa su un primo approccio di tipo medico, eventualmente completato da una terapia chirurgica nei casi in cui la malattia abbia provocato la distruzione estesa di un rene o lesioni irreversibili (stenosi ureterali, retrazioni vescicali). I farmaci che si hanno a disposizione sono numerosi e vengono suddivisi in *agenti primari* con attività battericida (rifampicina, isoniazide, pirazinamide, streptomina), *agenti secondari* con attività batteriostatica (etambutolo, cicloserina) e *agenti minori* con attività batteriostatica (kanamicina, tioacetazone). Studi recenti hanno dimostrato l'efficacia della ciprofloxacina ad alte dosi e anche della claritromicina (quest'ultima in caso di infezione da micobatteri atipici). Tutte le forme tubercolari urogenitali devono essere trattate associando tre farmaci, in modo da ridurre il rischio di selezionare germi resistenti; in alcuni casi può essere utile l'associazione con cortisonici al fine di prevenire stenosi cicatriziali. Gli schemi terapeutici sono estremamente complessi e, comunque, di pertinenza dei colleghi infettivologi; si soprassedie pertanto alla loro trattazione.

La terapia chirurgica può essere infine demolitiva o conservativa. La prima consiste nell'exeresi dei focolai tubercolari (nephroureterectomy, nefrectomia parziale, enucleazione di un tuberculoma, epididymectomy ecc.), mentre la seconda prevede interventi ricostruttivi della via escretrice (plastica pieloureterale, resezione ureterale e anastomosi termino-terminale, interposizione di ansa ileale, reimpianto ureterale, ileocistoplastica o colicistoplastica di ampliamento). Tali procedure devono essere eseguite una volta risolta farmacologicamente la fase acuta della malattia.

## Lettere suggerite

- Naber KG, Bergman B, Bishop MC et al. EAU Guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Eur Urol 2001;40(5):576-88.
- Nickel CJ. Prostatitis: evolving management strategies. Urol Clin North Am 1999;26(4):737-51.
- Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. NEJM 2010;362(19):1804-13.
- Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG et al. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. J Urol 2007;178(6):2418-34.
- Skolarikos A, Laguna MP, Alivizatos G et al. The role for active monitoring in urinary stones: a systematic review. J Endourol 2010;24(6):923-30.
- Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. NEJM 1993;329(18):1328-34.
- Thomas AA, Thomas AZ, Campbell SC, Palmer JS. Urologic emergencies in pregnancy. Urology 2010;76(2):453-60.
- Wein A, Kavoussi L, Novick A et al. Campbell-Walsh Urology. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2006.
- Wise GJ. Urinary tuberculosis: modern issues. Curr Urol Rep 2009;10(4):313-8.
- Worcester EM, Coe FL. Clinical practice. Calcium kidney stones. NEJM 2010; 363(10):954-63.

# Fistole urinarie e urologia funzionale

P. Rigatti, T.C. Camerota, M. Ghezzi, A. Cestari

### Fistole urinarie

Le fistole rappresentano una comunicazione extranatomica tra due cavità epiteliali o fra una cavità epiteliale e la cute, e si possono formare a qualsiasi livello della via urinaria. La maggior parte delle fistole è iatrogena (postchirurgiche o postradioterapiche), mentre più raramente possono essere conseguenza di malformazioni congenite, malattie tumorali, processi infiammatori, infettivi, traumatici o ischemici.

I principi generali di terapia e gestione di una fistola (qualsiasi essa sia) consistono nella prevenzione o eliminazione del processo infettivo sovrapposto, nel drenaggio o *stenting* della via urinaria (al fine di mantenere in condizioni asciutte l'area fistolizzata, che altrimenti continuerebbe a macerare), nella terapia dell'eventuale patologia sottostante e nella pianificazione del miglior approccio chirurgico di chiusura della fistola stessa.

### Fistole uroginecologiche

■ **Vescicovaginali:** rappresentano le più frequenti fistole acquisite che interessano il tratto urinario. Nel mondo occidentale la causa ricorrente è costituita da una lesione della parete vescicale in corso di chirurgia ginecologica (per es. durante isterectomia o colporectomia) o pelvica urologica (correzione di cistocele o di incontinenza urinaria). Altre cause possono essere una pregressa radioterapia pelvica, la

presenza di una massa tumorale ascessualizzata, raramente la presenza di un corpo estraneo. Dal punto di vista clinico, le pazienti lamentano perdite urinarie vaginali continue, raramente associate a dolore (tipico delle fistole postattiniche). Nella fase diagnostica di tale condizione bisognerebbe sempre effettuare una cistoscopia e una valutazione vaginale con speculum, in modo da stabilire visivamente la sede (quelle postisterectomia tipicamente si trovano nella parete vaginale anteriore), la dimensione e il numero delle fistole. Qualora la fistola fosse mal visualizzabile, la diagnosi può essere completata mediante l'instillazione di blu di metilene in vescica: se tale sostanza colorata fuoriesce dalla vagina, si conferma l'origine vescicale della fistola; qualora invece ciò non accadesse, la fistola potrebbe essere di pertinenza ureterale. Altre procedure diagnostiche sono la Rx cistografia, la Rx urografia endovenosa, l'uro-TC e la risonanza magnetica con definizione 3 Tesla; lo studio dell'alto apparato escretore è importante perché in circa il 10% delle fistole vescicovaginali postchirurgiche si ha anche un interessamento ureterale. Infine, un esame chimico-fisico delle urine con urinocoltura ed eventuale antibiogramma e la ricerca di cellule tumorali maligne dovrebbero essere sempre eseguiti prima di pianificare una terapia di questa patologia.

Il primo approccio consiste nella profilassi o terapia di un'infezione urinaria e nel posizionamento di un catetere vescicale per almeno 3-4 settimane; una discreta quota di piccoli tramite fistolosi può infatti avere una risoluzione spontanea. Un intervento chirurgico correttivo viene proposto per fistole ad alta portata o che non si siano risolte spontaneamente; in genere vengono praticate l'asportazione del tramite fistoloso (per via transvescicale o transvaginale), una raffia della parete posteriore della vescica e della parete anteriore della vagina, ed eventualmente l'interposizione di omento o di patch di materiale biologico compatibile (nel tentativo di ridurre il rischio di una recidiva). La complicanza più frequente e temibile di tale chirurgia è la recidiva. Nel caso di fistole secondarie a processi tumorali, la terapia consiste nel trattamento della lesione primitiva.

■ **Ureterovaginali:** i fattori di rischio per lo sviluppo di tale patologia sono comuni alle fistole vescicovaginali. Qualsiasi lesione dell'uretere esita in un'ischemia della parete con conseguenti necrosi, stravasamento di urina ed eventuale formazione della fistola. Ciò che a volte consente la caratterizzazione clinica di una fistola ureterale è la capacità della paziente di svuotare volontariamente la vescica (che si riempie infatti attraverso le urine che arrivano dall'uretere controlaterale), cosa che invece non sempre si verifica in presenza di una fistola vescicovaginale. La diagnosi è sostenuta dalle medesime procedure già esposte per le fistole vaginali, eventualmente completate con una pielografia retrograda. Un primo tentativo di riparazione della fistola può essere fatto mediante il posizionamento di un tutore ureterale tipo

doppio-J (generalmente non è possibile posizionare una nefrotomia percutanea, mancando la dilatazione dell'asse escretore a monte della fistola). In presenza di una fistola persistente, o di una lesione ureterale completa, la riparazione deve essere fatta chirurgicamente mediante una resezione del tratto ureterale interessato, una raffia della parete vaginale, un'anastomosi ureterale termino-terminale o un eventuale reimpianto in vescica su tutore ureterale tipo doppio-J.

■ **Vescicouterine:** sono rare, generalmente secondarie a parto cesareo. In questa condizione le perdite urinarie possono non essere continue (la cervice uterina può infatti esercitare un meccanismo similsfinterico).

La terapia può essere conservativa mediante il posizionamento di un catetere vescicale, oppure chirurgica attraverso la riparazione della fistola fino ad arrivare a procedure altamente demolitive quali l'isterectomia (nel caso in cui la paziente abbia molti disturbi e non desideri avere figli).

■ **Uretrovaginali:** sono conseguenti a chirurgia vaginale o di rimozione di un diverticolo uretrale oppure a neoformazioni vaginali. I sintomi dipendono dalla sede e dalle dimensioni della fistola: le *fistole prossimali* possono essere associate a incontinenza da stress o continua, mentre le *fistole distali* (oltre il meccanismo di continenza) possono essere del tutto asintomatiche. La diagnosi è ispettiva e uretrocistoscopica, mentre un esame urodinamico può chiarire il tipo di incontinenza associata.

La chirurgia di riparazione di una fistola uretrovaginale è concettualmente simile a quella di una fistola vescicovaginale, anche se più complessa e con risultati più scadenti per la mancanza di tessuti da interporre tra uretra e vagina a prevenzione delle recidive, e per la persistenza dell'incontinenza da stress nella maggior parte delle pazienti operate.

## Fistole uroenteriche

---

■ **Vescicoenteriche:** tipicamente conseguono a una malattia intestinale quale diverticolosi (responsabile di circa il 70% dei casi), Crohn o neoplasia del colon-sigma-retto, mentre di rado dipendono da un processo infettivo ascessualizzato o da radioterapia. La sintomatologia è generalmente aspecifica (infezioni ricorrenti delle vie urinarie, urgenza minzionale, pollachiuria, tenesmo e dolore sovrapubico), ma in presenza di pneumaturia (fuoriuscita di aria dalla via urinaria al termine della minzione) la diagnosi è certa. Gli esami strumentali da eseguire per porre diagnosi sono la cistoscopia, la

cistografia e una TC dell'addome con mdc (che mostra pareti vescicali assottigliate, adese a un segmento intestinale, con presenza di aria all'interno della vescica).

Le fistole di piccole dimensioni, in pazienti paucisintomatici non neoplastici, vengono gestite in maniera conservativa (posizionamento di catetere vescicale, nutrizione parenterale, terapia antibiotica); nel caso in cui la fistola sia di dimensioni considerevoli, si rende necessaria l'esecuzione di un intervento chirurgico con separazione dei due organi e interposizione di tessuti sani.

■ **Ureteroenteriche:** nella maggior parte dei casi, sono unilaterali destre e il segmento intestinale maggiormente interessato è l'ileo terminale. La diagnosi è effettuata mediante pielografia retrograda, Rx urografia endovenosa, uro-TC o clisma opaco.

La gestione è chirurgica e consiste nella separazione degli organi fistolizzati, nel posizionamento di un tutore ureterale tipo doppio-J e nell'eventuale interposizione di omento. Purtroppo, se la diagnosi è tardiva può instaurarsi un danno renale irreversibile, che conduce all'esecuzione di una nefrectomia di necessità.

■ **Uretrorettali:** sono condizioni acquisite generalmente in esito di trattamenti chirurgici/endoscopici/radioterapici nelle regioni uretrale e prostatica, in presenza di malattie tumorali localmente avanzate o di importanti processi infettivi (TBC, ascesso prostatico). Fra i sintomi bisogna ricordare fecaluria, ematuria, infezioni delle vie urinarie, nausea, vomito e febbre. La diagnosi viene posta mediante uretroscopia, rettosigmoidoscopia e uretrocistografia retrograda e minzionale.

Alcune fistole uretrorettali possono essere gestite in maniera conservativa (posizionamento di catetere vescicale, digiuno e alimentazione parenterale); in altri casi può rendersi indispensabile un intervento chirurgico in tempo unico (riservato alle fistole di piccole dimensioni) oppure in due stadi (per le fistole ad ampia portata, in presenza di uno stato infettivo o neoplastico attivo, oppure in esito di radioterapia) (Fig. 120.1).



**Fig. 120.1.** Fistola uretrorettale in esiti di prostatectomia radicale (Rx uretrocistografia retrograda). Si noti il passaggio del mezzo di contrasto dal sistema urinario, con opacizzazione del retto-sigma.

## Fistole urovascolari

---

Si tratta di comunicazioni tra un punto qualsiasi dell'asse escretore urinario (calici, bacinetto, ureteri) e un vaso arterioso o venoso; per quanto rare, la loro incidenza è in aumento a causa del progressivo utilizzo estensivo di procedure mininvasive percutanee o endoscopiche con posizionamento di stent o tutori. Esse possono essere:

- *renovascolari*. Generalmente esito del posizionamento di nefrostomie percutanee, sono le più temibili in quanto l'emorragia conseguente all'elevato afflusso ematico renale può facilmente portare il paziente a uno shock ipovolemico. Nella maggior parte dei casi il sanguinamento viene gestito in maniera conservativa, mentre a volte si rende necessario eseguire un'embolizzazione del ramo arterioso danneggiato, oppure un'esplorativa renale;
- *uretero vascolari*. Possono conseguire a una chirurgia pelvica o vascolare, a radioterapia oppure alla prolungata presenza di un tutore ureterale. La manifestazione clinica è variabile, andando dalla microematuria a una macroematuria franca. La diagnosi si basa sull'esecuzione di un'arteriografia selettiva o di una pielografia

retrograda, che a volte possono risultare negative per la presenza di un meccanismo “a valvola”. La soluzione chirurgica è impegnativa e varia dall’embolizzazione selettiva (o legatura chirurgica) del vaso – a volte con necessità di confezionamento di un bypass – fino alla sostituzione con ansa ileale del segmento ureterale coinvolto.

Infine altre rare fistole urologiche possono mettere in comunicazione l’apparato urinario con il cavo toracico (in esiti di TBC o ascessi renali), oppure l’asse escretore con la cute. In quest’ultimo caso, prima di pianificare una terapia e una riparazione chirurgica, è importante escludere che non vi siano ostruzioni a valle della fistola.

## Fisiologia della continenza e della minzione

Il controllo della *continenza urinaria* è uno dei capitoli più complessi dell’urologia; esso richiede infatti l’integrazione tra aspetti anatomici, fisiologici, farmacologici e neurologici che, in condizioni di normalità, consentono alla vescica urinaria di svolgere due compiti diametralmente opposti: da una parte essa si distende raccogliendo le urine, dall’altra si svuota mediante una contrazione del muscolo detrusore.

Dal punto di vista anatomico, la vescica può essere grossolanamente divisa in due porzioni: un *corpo*, che si estende dagli orifizi ureterali sino alla cupola vescicale, e una *base*, che comprende il trigono e il collo vescicale. Nel complesso sistema che controlla lo svuotamento vescicale entrano inoltre in gioco l’uretra e lo sfintere uretrale; tradizionalmente quest’ultimo viene distinto in due porzioni:

- lo *sfintere interno* (muscolo liscio), situato a livello del collo vescicale, è una continuazione diretta della muscolatura liscia detrusoriale. Si tratta di una struttura fisiologica (non anatomica) che consente il trattenimento delle urine in maniera non volontaria; in aggiunta nell’uomo – rimanendo chiusa durante il rapporto sessuale a causa di una stimolazione nervosa simpatica – essa permette l’eiaculazione anterograda;
- lo *sfintere striato esterno* (muscolo striato), localizzato nell’uretra membranosa, subito al di sotto dell’apice prostatico; questa struttura è sotto il controllo volontario e consente di interrompere il flusso di urina quando desiderato.

In condizioni fisiologiche, la pressione intravescicale rimane pressoché costante al variare dei volumi (fase di riempimento), grazie alla presenza di collagene, elastina, proteoglicani, glicoproteine e del muscolo liscio nella parete vescicale. Durante la fase di riempimento si avrà pertanto una progressiva distensione delle fibre elastiche, del



muscolo detrusore e dell'urotelio, con conseguente assottigliamento della parete dell'organo. Un'alterazione anatomica che determini un irrigidimento della parete vescicale (per es. in esito di radioterapia) comporterà necessariamente un incremento delle pressioni detrusoriali.

Numerosi meccanismi neurologici riflessi con origine centrale o periferica sono responsabili della coordinazione tra vescica e uretra; in aggiunta, recenti studi scientifici hanno proposto che alcune popolazioni cellulari della vescica (per es. cellule interstiziali o miofibroblasti) possano svolgere un ruolo di pacemaker, inducendo contrazioni spontanee della vescica.

Il basso apparato escretore è innervato da tre differenti serie di nervi periferici:

- fibre nervose *parasimpatiche*, che originano dal midollo spinale sacrale e sono in grado di eccitare la vescica e di rilassare l'uretra;
- fibre *simpatiche* a origine lombare, in grado di inibire la vescica e di eccitare la regione del trigono e l'uretra;
- fibre *somatiche* che decorrono all'interno del nervo pudendo, in grado di eccitare lo sfintere uretrale esterno.

Durante la fase di immagazzinamento delle urine nella vescica si verificano:

- l'inibizione del sistema nervoso parasimpatico;
- l'attivazione del sistema nervoso simpatico, che inibisce la contrazione del muscolo detrusore favorendone la distensione;
- l'attivazione del nervo pudendo, che agisce a livello dello sfintere uretrale esterno determinandone una contrazione tonica.

Il passaggio dalla fase di riempimento alla fase di svuotamento può essere sia involontario (tipicamente nei bambini) sia volontario. In primo luogo viene meno l'inibizione sul centro pontino, con conseguente rilassamento della muscolatura del pavimento pelvico e degli sfinteri uretrali interno ed esterno. In aggiunta, il riflesso minzionale richiede l'integrazione tra vie nervose parasimpatiche e somatiche del midollo spinale sacrale e vie simpatiche a origine toraco-lombare; l'effetto di questa complessa integrazione di segnali nervosi consiste nel rilassamento dello sfintere urinario interno, nella contrazione sincrona delle fibre muscolari detrusoriali, nell'incremento della pressione intravescicale e nella fuoriuscita delle urine. In aggiunta, il passaggio delle urine attraverso l'uretra determina la comparsa di uno stimolo riflesso che facilita ulteriormente lo svuotamento vescicale. Come già anticipato, nel corso della minzione è possibile interrompere il getto urinario contraendo volontariamente lo sfintere urinario esterno; questa azione è in grado, mediante un meccanismo riflesso, di inibire la contrazione

## Incontinenza urinaria

L'*incontinenza urinaria* rappresenta dal punto di vista epidemiologico, sociale ed economico uno dei principali problemi di salute a livello mondiale. Si stima infatti che, nel corso della propria vita, circa una donna su quattro avrà un problema di incontinenza, di grado estremamente variabile (dalla perdita di poche gocce a una perdita totale di urina).

Secondo l'*International Continence Society* (ICS), l'incontinenza urinaria viene definita come la percezione da parte del paziente di una perdita involontaria di urina ed è generalmente secondaria a un'alterazione del fisiologico equilibrio tra la capacità contenitiva e la capacità espulsiva della vescica. È importante sottolineare come non tutti i pazienti soffrano del medesimo disturbo; nella valutazione clinica sarà pertanto indispensabile caratterizzare il tipo di incontinenza, la sua gravità, gli eventuali fattori precipitanti, le misure utilizzate per contenere le perdite, oltre che l'aspetto igienico e la qualità di vita del paziente.

Nella fase di caratterizzazione del tipo di incontinenza, lo specialista si potrà servire di diari minzionali (sui quali il paziente annoterà l'orario degli svuotamenti vescicali, la quantità di urina eliminata, la presenza di sintomi e la quantità delle perdite urinarie), di specifici questionari, del cosiddetto pad test (si pesa il pannolino al momento di cambiarlo e, sottraendo il suo peso da asciutto, si ottiene una quantificazione oggettiva delle perdite), oltre che dell'osservazione di una perdita urinaria durante la visita (per es. dopo un colpo di tosse). Dal punto di vista strumentale, la prima valutazione da eseguire è l'esame urodinamico completo, con il quale spesso è possibile stabilire la causa del disturbo (iperattività detrusoriale o insufficienza sfinterica).

Sulla base di queste caratteristiche, l'ICS distingue:

- l'*incontinenza urinaria da sforzo* o *stress incontinence*, caratterizzata dalla perdita involontaria di urina durante uno sforzo (colpo di tosse, aumento della pressione addominale ecc.). Questa condizione è caratterizzata da un'incompetenza sfinterica; l'esame urodinamico mostrerà una fuga urinaria durante un colpo di tosse, in assenza di una contrazione detrusoriale;
- la *urge incontinence*, in cui la perdita urinaria si associa sempre a una sensazione di urgenza minzionale. In questo caso è possibile identificare una contrazione detrusoriale non inibita (iperattività detrusoriale) nel corso di un esame urodinamico;
- l'*incontinenza urinaria mista*, nella quale entrambe le precedenti

condizioni sono presenti;

- *l'incontinenza urinaria persistente*, durante la quale le urine fuoriescono in continuo in assenza di urgenza minzionale e non sotto sforzo;
- *l'enuresi notturna*, caratterizzata da perdite urinarie nel corso della notte (tipica dei bambini);
- *l'iscuria paradossa*, che consiste in una perdita di urina in associazione a un episodio di ritenzione urinaria acuta. In questa condizione, il paziente inizialmente non riesce a urinare e, quando la vescica è iperdistesa, svuota per “troppo pieno” (non si tratta pertanto di una vera forma di incontinenza).

L'incontinenza urinaria è una patologia più frequentemente osservata nella popolazione femminile, con un'incidenza che aumenta parallelamente all'incremento dell'età. Le donne giovani e di mezza età soffrono più tipicamente di un'incontinenza urinaria da stress mentre le donne anziane soffrono maggiormente di incontinenza urinaria mista. I principali fattori di rischio per lo sviluppo di questa patologia sono l'età della paziente, la parità, l'obesità, il diabete, una pregressa chirurgia pelvica, il fumo, la stitichezza, le malattie neurologiche. Infine, in corso di gravidanza si raggiungono percentuali di prevalenza fino al 60%; nella maggior parte di questi casi si verifica una risoluzione spontanea delle perdite dopo il parto.

*L'incontinenza urinaria maschile* è stata meno studiata rispetto a quella femminile, per cui si dispone di dati epidemiologici molto più modesti. È noto che la prevalenza è circa la metà di quella femminile (con percentuali intorno al 10%) e che la *urge incontinence* è la più frequente, seguita dall'incontinenza urinaria di tipo misto; l'incontinenza urinaria da stress rappresenta meno del 10% dei casi ed è tipicamente conseguenza di una terapia chirurgica nella regione pelvica (prostata, retto), di lesioni neurologiche o di traumi.

Le cause di incontinenza urinaria possono inoltre essere suddivise in:

- *cause uretrali*, determinate da un difetto a livello vescicale, uretrale o di entrambi;
- *cause extrauretrali*, tra le quali si ricordano le fistole e la presenza di un uretere ectopico.

## **Anomalie vescicali**

Tra le più frequenti cause di un'incontinenza urinaria si ricordano l'iperattività del muscolo detrusore e una ridotta compliance vescicale. La diagnosi di vescica iperattiva si basa sull'osservazione urodinamica della presenza di contrazioni detrusoriali involontarie (non inibite) che si manifestano durante la fase di riempimento. Questa patologia può essere *idiopatica*, su base *neurogena* centrale (ictus, Parkinson,

neoplasia cerebrale, sclerosi multipla) o periferica (lesioni midollari soprasacrali), oppure su base *non neurogena* (neoplasia vescicale o pelvica, litiasi vescicale, infezioni urinarie).

Una ridotta compliance vescicale si verifica in presenza di una curva volume-pressione anomala, in cui a un modesto incremento di volume consegue un aumento pressorio in grado di superare le resistenze uretrali (in condizioni fisiologiche la pressione rimane costante al variare del volume). Questa condizione si attua quando si hanno cambiamenti nelle proprietà elastiche della parete vescicale e può essere determinata da fattori neurologici (mielodisplasia, lesioni postisterectomia o chirurgia addominopelvica) o non neurologici (radioterapia pelvica, TBC, cateterizzazione vescicale cronica).

### **Anomalie sfinteriche**

Sono condizioni in cui la perdita urinaria consegue al semplice incremento della pressione addominale, in assenza di una contrazione detrusoriale. Le cause di una disfunzione sfinterica sono numerose. Negli uomini sono più comunemente legate a esiti chirurgici a livello prostatico (anche in assenza di una lesione iatrogena dello sfintere); meno frequentemente conseguono a traumi, radioterapia o disturbi neurologici. Nelle donne si distinguono invece due cause:

- *anatomiche* (ipermobilità uretrale legata a un difetto di sostegno), che sono tipicamente la conseguenza di un parto per via naturale, di una pregressa chirurgia o di una stipsi cronica;
- *funzionali* (insufficienza sfinterica intrinseca), che sono in genere associate a una pregressa chirurgia uretrale o periuretrale (diverticolectomia), radioterapia o a un disturbo neurologico (per es. lesioni sacrali).

### **Diagnosi**

Una corretta valutazione del paziente con disturbi di continenza deve sempre prevedere:

- un'adeguata raccolta anamnestica volta a comprendere da quanto tempo sono comparsi i sintomi, la frequenza e la severità dell'incontinenza, un'eventuale correlazione con assunzione di farmaci, recenti interventi chirurgici (per es. ginecologici o per patologie prostatiche) o radioterapia, l'impatto che questa condizione ha sulla qualità di vita del paziente. Questa fase può essere facilitata dalla somministrazione al paziente di questionari e diari minzionali;
- un esame obiettivo volto a escludere la presenza di prolassi o di fistole urinarie;
- l'esecuzione di esami di laboratorio, fra cui gli indici di funzionalità renale e un esame chimico-fisico delle urine con

Dal punto di vista strumentale possono essere di ausilio un'ecografia dell'apparato urinario, un'uroflussometria con determinazione del residuo postmizionale, un esame urodinamico completo, un'uretrocistoscopia, una Rx uretrocistografia retrograda e minzionale o una TC addome-pelvi con mdc. Nel caso si sospetti una patologia neurologica sottostante, sarà importante eseguire prove neurofisiologiche periferiche, una visita neurologica ed eventualmente una RM dell'encefalo e del midollo in toto.

## Terapia

Identificata la causa dell'incontinenza urinaria, bisognerà scegliere la terapia più idonea. Di seguito vengono citati i più frequenti.

- *Iperattività detrusoriale*: terapia di eventuali calcoli o neoformazioni vescicali, terapia farmacologica (antimuscarinici), terapia comportamentale, riabilitazione del pavimento pelvico mediante biofeedback, stimolazione del nervo tibiale posteriore, terapie intravesicali (ossibutina, iniezione di tossina botulinica), neuromodulazione;
- *Ridotta compliance vescicale*: terapia farmacologica (antimuscarinici), terapia chirurgica (enterocistoplastica di ampliamento);
- *Disfunzioni sfinteriche*: variazione nelle abitudini (terapia comportamentale), riabilitazione del piano perineale, terapia chirurgica (iniezione intrauretrale di sostanze che "occludano" il lume, posizionamento sottouretrale di benderelle o di protesi sfinteriche).

## Vescica neurologica

I disturbi neurogenici del basso apparato urinario, noti con il termine di *vescica neurologica* o *neurogenica*, possono essere la conseguenza di numerose condizioni cliniche in cui si abbia un'alterazione della normale trasmissione di informazioni lungo le vie nervose. Una gestione ottimale del paziente prevede l'identificazione e la comprensione del meccanismo fisiopatologico sottostante.

Le disfunzioni della fase di riempimento sono generalmente conseguenza di una lesione neurologica centrale, mentre le disfunzioni della fase di svuotamento dipendono invece da lesioni spinali o delle vie nervose infrasacrali:

- le lesioni centrali sovrapontine sono caratterizzate da iperattività detrusoriale cui però si associa un normale funzionamento del piano perineale; a ogni contrazione vescicale si avrà pertanto un rilasciamento sfinterico. Il paziente lamenta incontinenza urinaria, o urgenza minzionale e pollachiuria (aumento della frequenza);
- le lesioni centrali sottopontine e midollari comportano lo sviluppo

di un'iperreflessia detrusoriale associata a una dissinergia vescicosfinterica; a ogni contrazione vescicale non segue il rilasciamento del piano perineale. Il paziente lamenta incontinenza urinaria che si accompagna alla presenza di un residuo vescicale postminzionale. In casi estremi può verificarsi una ritenzione urinaria completa;

- le lesioni periferiche si associano a una ritenzione urinaria (dovuta a un'ipoattività o a un'areflessia detrusoriale) eventualmente accompagnata da un'incontinenza urinaria per “troppo pieno” (*overflow incontinence*).

Un comportamento vescicale anomalo può determinare importanti conseguenze; l'iperattività detrusoriale può, per esempio portare alla comparsa di trabecolature e diverticoli (legati all'aumento della pressione intravesicale), a una sofferenza dell'alto apparato escretore (associata a un reflusso vescicoureterale o a un'idronefrosi) o a infezioni urinarie ricorrenti.

Per fare una corretta diagnosi, è estremamente importante effettuare un'adeguata raccolta della storia clinica del paziente (concomitanti malattie neurologiche, pregressi traumi) e delle caratteristiche del disturbo di immagazzinamento o di svuotamento vescicale, preferibilmente con l'ausilio di un diario minzionale accuratamente compilato per 3 giorni. La diagnostica si basa sull'esecuzione di prove di funzionalità renale, di un'urinocoltura, di una valutazione del residuo postminzionale, di un esame urodinamico completo ed eventualmente di valutazioni neurofisiologiche del piano perineale (Tab. 120.1).

**Tab. 120.1.** Lesioni neurologiche (distinte per livello) e loro correlazione con i disturbi del basso apparato urinario.

|                                   | <b>Lesione<br/>sovrapontina<br/>(demenza,<br/>malattia di<br/>Parkinson, ictus)</b> | <b>Lesione<br/>infrapontina<br/>sovrasacrale<br/>(mielopatia)</b>                                              | <b>Lesione<br/>infrasacrale<br/>(cauda<br/>equina)</b>      |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Sintomi</b>                    | Urgenza<br>minzionale,<br>aumento della<br>frequenza, <i>urge<br/>incontinence</i>  | Urgenza minzionale,<br>aumento della<br>frequenza, <i>urge<br/>incontinence</i> ,<br>esitazione,<br>ritenzione | Esitazione,<br>ritenzione                                   |
| <b>Residuo<br/>postminzionale</b> | Assente                                                                             | ± aumentato                                                                                                    | > 100 cc                                                    |
| <b>Uroflussometria</b>            | Normale                                                                             | Flusso interrotto                                                                                              | Flusso scarso<br>o assente                                  |
| <b>Esame<br/>urodinamico</b>      | Iperattività<br>detrusoriale                                                        | Iperattività<br>detrusoriale,<br>dissinergia<br>detrusosfinteriale                                             | Ipoattività<br>detrusoriale,<br>insufficienza<br>sfinterica |

La terapia di queste condizioni ha come obiettivo il recupero di una continenza normale, il miglioramento della qualità di vita, la prevenzione delle infezioni delle vie urinarie e la preservazione della funzionalità dell'alto apparato escretore. L'approccio terapeutico è estremamente variabile a seconda della condizione clinica sottostante e viene riassunto nella [Tabella 120.2](#).

**Tab. 120.2.** Possibili terapie per differenti quadri di vescica neurologica.

#### **Possibile terapia**

##### **Ritornellizzazione vescicale**

Autocateterismi intermittenti

Stimolazione vibratoria sovrapubica

Infiltrazione sfinterica di tossina botulinica

Neuromodulazione

Intervento chirurgico (enterocistoplastica di ampliamento o cistectomia con confezionamento della derivazione)

##### **Regolazione del intake di liquidi**

Farmaci antimuscarinici

Farmaci  $\alpha$ -litici

Infiltrazione detrusoriale di tossina botulinica

Intervento chirurgico (cistectomia e confezionamento della derivazione)

Il pavimento pelvico femminile rappresenta una complessa struttura di sostegno – principalmente costituita da muscoli scheletrici, legamenti e fasce – in grado di antagonizzare la pressione intraddominale. Un'alterazione del fisiologico tono o dell'integrità muscolare possono determinare la comparsa di prolassi – definiti come la fuoriuscita di un organo dalla cavità in cui è fisiologicamente contenuto – eventualmente associati a disturbi di svuotamento vescicale (incontinenza o ritenzione urinaria).

I principali fattori di rischio per lo sviluppo di questa condizione sono l'età della paziente, la menopausa, la parità, l'obesità, la stipsi, la presenza di disordini neurologici o una pregressa chirurgia pelvica.

La classificazione dei prolassi tiene conto della porzione della parete vaginale in cui si verifica l'indebolimento. Si distinguono pertanto prolassi a livello della:

- parete vaginale anteriore (cistocele);
- parete vaginale apicale (enterocele, prollasso uterino);
- parete vaginale posteriore (rettocele).

Dal punto di vista clinico, un prollasso può essere completamente asintomatico oppure può determinare sintomi in relazione all'organo coinvolto: incontinenza o ritenzione urinaria (cistocele), disturbi intestinali tra cui incontinenza fecale o sensazione di massa fecale (rettocele) o tenesmo (enterocele), disturbi della sessualità fra cui dispareunia, vaginismo, calo della libido e disturbi orgasmici. Altri sintomi più aspecifici includono una sensazione di peso nella sede perineale, un dolore vaginale o perineale.

La *diagnosi* è principalmente clinica e si basa su un accurato esame obiettivo volto all'identificazione dei deficit di parete o di masse che protrudono dalla vagina. L'esame deve essere condotto in posizione litotomica, con l'ausilio di uno speculum, e dovrebbe sempre includere una valutazione sistematica delle pareti anteriore, superiore e posteriore della vagina oltre che una valutazione del perineo in toto e del tono sfinterico anale. A questo bisognerà poi associare un'ecografia dell'addome completo, una cistoscopia ed eventuali accertamenti in funzione della sintomatologia clinica (per es. un esame videourodinamico in presenza di incontinenza o ritenzione urinaria). Nel caso vi sia un significativo indebolimento del piano perineale con conseguente prollasso complesso, può essere utile l'esecuzione di una RM pelvica con definizione 3 Tesla.

La terapia dei prolassi è generalmente di tipo chirurgico e si prefigge l'obiettivo di rimuovere gli eventuali sintomi o disturbi clinici, di ripristinare la normale anatomia pelvica, di conservare le funzioni urinarie, intestinali e sessuali, e di prevenire successive recidive. A seconda del tipo di prollasso, potrà essere programmato un intervento di colporrafia, di colposospensione o di ricostruzione delle strutture



legamentose deficitarie (per es. legamento uterosacrale), che possono essere eseguiti per via transvaginale o laparoscopica.

## **Lecture suggerite**

- Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003;61:37-9.
- Al-Qudah HS, Santucci RA. Complications of renal trauma. *Urol Clin North Am* 2006;33(1):41-53.
- De Ridder D. Vesicovaginal fistula: a major healthcare problem. *Curr Opin Urol* 2009;19(4):358-61.
- French College of Gynaecologists and Obstetricians et al. Diagnosis and management of adult female stress urinary incontinence: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;151(1):14-9.
- Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010.
- Mathur R, Joshi N, Aggarwal G et al. Urogenital fistulae: A prospective study of 50 cases at a tertiary care hospital. *Urol Ann* 2010;2(2):67-70.
- Panicker JN, Fowler CJ. The bare essentials: uro-neurology. *Pract Neurol* 2010;10(3):178-85.
- Pushkar DY, Sumerova NM, Kasyan GR. Management of urethrovaginal fistulae. *Curr Opin Urol* 2008;18(4):389-94.
- Wein A, Kavoussi L, Novick A et al. *Campbell-Walsh Urology*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2006.
- Yu NC, Raman SS, Patel M, Barbaric Z. Fistulas of the genitourinary tract: a radiologic review. *Radiographics* 2004;24(5):1331-52.

## SEZIONE X

# NEUROCHIRURGIA

a cura di Davide Locatelli

Capitolo 121 Segni e sintomi in neurochirurgia

Capitolo 122 Coma cerebrale

Capitolo 123 Tumori dell'encefalo

Capitolo 124 Patologia cerebrovascolare

Capitolo 125 Patologia vertebromidollare

Capitolo 126 Patologia dell'infanzia

Capitolo 127 Idrocefalo

Capitolo 128 Adenomi ipofisari

Capitolo 129 Neuroendoscopia

Capitolo 130 Patologia infettiva cerebrale

Capitolo 131 Sistema nervoso periferico

Capitolo 132 Neurochirurgia funzionale e stereotassica

Capitolo 133 Neuroradiologia interventistica

# Segni e sintomi in neurochirurgia

A. Cividini, D. Locatelli

Di fronte al sospetto di danno neurologico si pone il compito di formulare una diagnosi precisa: a questa è possibile giungere attraverso l'anamnesi, l'esame obiettivo generale, l'esame neurologico ed esami strumentali e di laboratorio. Il medico sospetterà l'esistenza di un'affezione del sistema nervoso ogni qualvolta un paziente presenti sintomi attribuibili a una sofferenza delle strutture nervose. I segni e sintomi che poi si considerano pertinenti al problema in esame devono essere interpretati e tradotti in termini fisiologici e anatomici, in quanto devono essere identificate sia le alterazioni funzionali sia le strutture anatomiche coinvolte nel disturbo (Fig. 121.1).

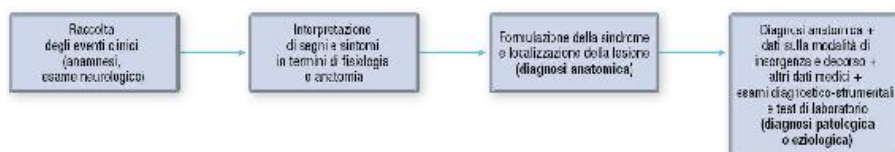


**Fig. 121.1.** Metodo di valutazione del paziente neurochirurgico.

Il metodo clinico in neurochirurgia si propone quindi di rispondere a tre domande:

- diagnosi di sede della lesione;
- diagnosi di natura della lesione;
- diagnosi funzionale della lesione.

## Valutazione dello stato di coscienza

Lo stato di coscienza, come è stato definito da Cobb nel 1958, è la

consapevolezza di se stesso e dell'ambiente circostante.

Dal punto di vista neurologico, la coscienza è caratterizzata da due componenti: la vigilanza (caratterizzata da uno stato di veglia che non necessariamente è associato alla consapevolezza di ciò che accade nel mondo che ci circonda) e la consapevolezza (nei confronti del mondo che ci circonda e, nella condizione più evoluta, del proprio essere).

Le *modificazioni* dello stato di coscienza sono primariamente distinte in *fisiologiche* (sonno) e *patologiche*, che a loro volta vengono distinte in episodiche o transitorie (epilessia, sincope, narcolessia, commozione cerebrale) e prolungate o durature (confusione mentale, coma).

Per confusione mentale si intende una disorganizzazione delle attività cerebrali superiori con mancata coesione e integrazione delle funzioni di attenzione, percezione, comprensione e orientamento. Sono presenti:

- disorientamento temporo-spaziale;
- disturbi dell'attenzione e della percezione;
- disturbi della memoria, soprattutto a breve termine e di fissazione;
- disturbi del pensiero, dell'affettività e del comportamento, con pensiero frammentato e non coerente.

## Valutazione dei nervi cranici

Per la diagnosi delle lesioni dei nervi cranici in pratica clinica ci si avvale, oltre che dell'esame obiettivo neurologico, sia di test clinici specifici per ogni singolo nervo sia di esami neurofisiologici.

Non si ritiene necessario in questa sede descrivere il funzionamento di ogni nervo cranico e la relativa sintomatologia in caso di lesione, per i quali si rimanda a test specifici.

Vale la pena invece ricordare sia le sindromi complesse a carico del tronco encefalico (discusse nei paragrafi seguenti) che necessariamente producono sintomatologia a carico dei nervi cranici essendone coinvolti i nuclei di origine, sia alcune sindromi distrettuali che devono porre il sospetto di lesione tumorale in fase di accrescimento.

## Sindrome del seno cavernoso

Ricordando che all'interno del cavernoso sono accolti il nervo oculomotore (III paio di nervi cranici), il nervo trocleare (IV paio), il nervo abducente (VI paio) e la prima e seconda branca del nervo trigemino, una lesione può provocare:

- deficit dei nervi cranici, che possono essere sia isolati con deficit parziali dell'oculomotricità, sia di tutti i nervi cranici con oftalmoplegia, ptosi palpebrale e midriasi;
- proptosi (che deve far sempre sospettare la presenza di fistola carotido-cavernosa, soprattutto in presenza di chemosi congiuntivale ed esoftalmo pulsante);
- ipo/anestesia a livello della prima branca del nervo trigemino e, meno frequente, anche a livello della seconda branca; assenza del riflesso corneale.

## Sindrome del forame giugulare (o di Collet-Sicard)

Considerando che attraverso il forame giugulare decorrono il nervo glossofaringeo (IX paio di nervi cranici), il nervo vago (X paio) e quello accessorio (XI paio), una lesione a questo livello può provocare:

- paralisi del velo pendulo in associazione a paralisi del costrittore superiore della faringe, ipoglossia del terzo posteriore della lingua omolaterale alla lesione;
- paralisi ipsilaterale dei muscoli trapezio e sternocleidomastoideo;
- paralisi dei muscoli laringei.

Se si associa anche un interessamento del foro condiloideo, dal quale emerge il nervo ipoglosso (XII paio), vi sarà anche paralisi del muscolo ipoglosso con emiplegia linguale e deviazione con protrusione della punta della lingua verso il lato colpito.

## Sindromi topografiche

Le lesioni corticali, oltre a determinare la scomparsa di funzioni altamente differenziate, liberano l'attività di strutture che abitualmente sono sotto il controllo della zona lesa. Una lesione encefalica può pertanto determinare:

- *sintomi negativi*, cioè deficitari dovuti alla perdita totale o parziale, transitoria o permanente di una funzione per lesione della zona cerebrale specifica (per es. paralisi o paresi, alterazioni della sensibilità);
- *sintomi positivi*, cioè di liberazione delle attività controllate dalla zona lesa (per es. sindromi irritative quali crisi epilettiche o stati allucinatori, ipertono, comparsa di riflessi patologici).

## Sindromi della loggia sopratentoriale

## **Sindromi frontali**

Il lobo frontale può essere suddiviso in tre componenti principali: la corteccia motoria primaria (area 4, considerata la sede dell'origine del movimento volontario), la corteccia premotoria (area 6) e la regione prefrontale.

La corteccia motoria primaria e la corteccia premotoria formano un sistema funzionale indispensabile per la pianificazione e il controllo del movimento.

La corteccia prefrontale è invece implicata nella pianificazione dei comportamenti cognitivi complessi, nell'espressione della personalità, nella presa delle decisioni e nella moderazione della personalità.

Lesioni a carico dell'area motoria e premotoria causano la cosiddetta sindrome rolandica anteriore, caratterizzata da disturbi delle vie piramidali con emiparesi/emiplegia controlaterale alla lesione che, a seconda della distribuzione topografica dell'homunculus motorio/sensitivo di Penfield-Rasmussen, possono interessare l'emivolto, l'arto superiore o inferiore, oppure tutto l'emisoma. Si accompagnano frequentemente crisi comiziali (marcia jacksoniana) sensitive o motorie.

Più in generale lesioni che coinvolgono le aree premotorie 6, 8 e 44 e prefrontali 9, 10, 11, 45 e 46 possono dare luogo a disturbi eterogenei, descritti qui di seguito.

■ **Disturbi del movimento:** possono comparire sintomi di tipo extrapiramidale con ipertono plastico simile alla rigidità parkinsoniana, esacerbazione delle reazioni riflesse in prensione (*grasp reflex*), generalmente associate alla presenza di alterazioni dello stato di coscienza.

■ **Disturbi dell'equilibrio e della coordinazione motoria:** alterazioni della marcia con tendenza alla retropulsione (atassia frontale per alterazione delle connessioni fronto-ponto-cerebellari).

■ **Disturbi della motilità oculare:** deviazione dei bulbi oculari verso la parte lesa nelle sindromi distruttive dell'area oculogira o deviazione controlaterale nelle lesioni irritative (crisi avversative per interessamento dell'area 8).

■ **Disturbi del linguaggio:** se è interessato il piede della circonvoluzione frontale a sinistra, compare afasia motoria di Broca (anartria o disartria).

■ **Disturbi di tipo neurovegetativo:** variazioni della frequenza cardiaca, disturbi viscerali, crisi vasomotorie con innalzamento della pressione arteriosa, turbe sfinteriche e genitali.

■ **Disturbi psichici:** sono gli elementi più caratteristici della lesione prefrontale e si manifestano con disturbi dell'attenzione, di sintesi e deficit mnesici (soprattutto per i fatti recenti – amnesia di fissazione). La disgregazione delle funzioni intellettive può arrivare a uno stato di deterioramento mentale con perdita dell'autocritica e del giudizio. Sono frequenti alterazioni del tono dell'umore e del carattere, esaltazione del tono affettivo, euforia, alterata percezione del senso di malattia sino all'indifferenza completa verso il proprio stato, a volte bulimia (moria frontale) più raramente depressione o astenia. Si manifestano disturbi dell'attività con apatia, disinteresse e perdita di iniziativa, incapacità di svolgere prima le azioni più complesse e poi le più semplici; si arriva poi allo stadio finale di immobilità assoluta e incapacità di pronunciare parole.

■ **Disturbi olfattivi:** iposmia o anosmia per compressione di bulbi olfattivi.

### **Sindromi parietali**

Il lobo parietale accoglie la corteccia interessata alle sensazioni somatiche, la corteccia somatosensoriale (aree 3, 2 e 1 di Brodmann), a livello del giro postcentrale.

È inoltre funzionalmente strettamente collegato ai lobi vicini, in particolare occipitale e temporale, tramite il carrefour: queste connessioni consentono accurate relazioni visuo-spaziali, l'integrazione della propriocezione con altre sensibilità e la percezione della posizione delle varie parti del corpo. Una sindrome del carrefour temporo-parieto-occipitale è di riscontro più frequente di una sintomatologia parietale pura, salvo quella che comprende la circonvoluzione parietale ascendente.

Lesioni a carico della corteccia somatosensoriale danno luogo alla cosiddetta sindrome rolandica posteriore, caratterizzata da alterazioni delle sensibilità superficiali (tattile, termica e dolorifica).

Lesioni situate nelle aree parietali posteriori 5 e 7 e nelle aree parietali inferiori 39 e 40, giro angolare e giro sopramarginale, condizionano l'insorgenza di sintomi quali:

- disturbi della sensibilità discriminativa e sindrome sensitiva corticale controlaterale con fenomeno dell'estinzione;
- quadrantanopsia inferiore controlaterale (da interruzione del fascio dorsale della radiazione ottica);
- eminenza visiva con negligenza spaziale e anosognosia (negazione da parte del paziente della propria infermità fisica);
- disturbi della percezione visuo-spaziale (orientamento topografico, memoria geografica, incapacità a riprodurre figure geometriche).

Nel caso di lesioni a carico dell'emisfero dominante si hanno anche:

- disturbi del linguaggio: afasia di tipo comprensivo (di Wernicke), alessia;
- sindrome di Gerstmann: agnosia digitale, agRAFIA, discalculia, disconoscimento destro-sinistro, aprassia ideatoria e ideomotora bilaterale;
- agnosia tattile.

## **Sindromi temporali**

Il lobo temporale è la sede della corteccia uditiva primaria, situata a livello del giro trasverso anteriore o di Heschl (area 41) e connessa con l'area associativa 42 situata nel giro trasverso posteriore; queste sono a loro volta connesse alla già discussa area parietale 39 e quindi all'area 22 (area di Wernicke, situata nel terzo posteriore della circonvoluzione T1).

Lesioni unilaterali a carico della corteccia uditiva primaria causano solo piccole perdite di udito poiché le proiezioni della via uditiva sono bilaterali; il danno riguarda principalmente l'ascolto diretto e l'abilità di distinguere suoni complessi o semplici di pari frequenze e intensità. In generale, lesioni a carico del lobo temporale in associazione a lesioni del sistema limbico possono causare:

- disturbi uditivi di tipo irritativo con allucinazione uditive elementari (suoni semplici) o complesse (parole, musica);
- afasia di Wernicke da coinvolgimento dell'area 22;
- crisi uncinate, caratterizzate da allucinazioni olfattive e gustative, in genere sgradevoli;
- quadrantopsia superiore controlaterale (lesione del fascio ventrale della radiazione ottica);
- disturbi delle funzioni mnesiche, dell'apprendimento e deficit della memoria di fissazione;
- disturbi psichici sia parossistici per focolai epilettogeni (accessi di collera, aggressività, depressione o euforia, spesso associati a crisi epigastriche) o permanenti con alterazioni del carattere.

## **Sindromi occipitali**

Lesioni unilaterali a carico dell'area 17, sede della corteccia visiva primaria, determinano emianopsia controlaterale; una lesione parziale produrrà quadrantopsia nella porzione del campo visivo che corrisponde al sito lesionato. La visione centrale è risparmiata solo se la lesione non raggiunge la porzione posteriore della scissura calcarina.

Se è inoltre presente una lesione a carico delle aree 18 e 19, cosiddette aree di associazione visiva, sono riscontrabili disturbi della funzione visiva simbolica (agnosia visiva, cecità psichica).



## **Sindromi dei nuclei della base**

Di raro interesse neurochirurgico, sono quasi sempre la conseguenza della compromissione delle strutture adiacenti (come la capsula interna) piuttosto che dei singoli nuclei grigi centrali.

Tipica è la sindrome talamica (di Déjerine-Roussy), caratterizzata da iperpatia nell'emicorpo controlaterale, movimenti coreoatetosi, turbe del tono con rigidità extrapiramidale e della coordinazione motoria.

## **Sindromi callose**

La sindrome callosa può essere la conseguenza di una lesione sia del corpo calloso sia delle strutture nervose adiacenti. In base alla sintomatologia si distinguono: una sindrome callosa classica (associata a segni emisferici) e una sindrome callosa pura (sindrome da disconnessione callosa, non accompagnata da sintomi emisferici).

La sindrome callosa classica è caratterizzata da:

- disturbi psichici, come irritabilità, oscillazioni dell'umore, indifferenza verso il proprio stato, apatia, abulia e disturbi della memoria;
- disturbi prassici, come aprassia ideomotoria unilaterale sinistra, aprassia bucco-linguo-facciale e amimia;
- disturbi gnosici, come agnosia per i colori, alessia ottica pura, anomia stereognosica;
- disturbi motori:, come paresi bilaterale o sindrome piramidale bilaterale con iperreflessia osteotendinea;
- disturbi dell'equilibrio, come turbe nel mantenimento della stazione eretta con tendenza alla retro- e lateropulsione.

La sindrome da disconnessione callosa è caratterizzata da:

- segni di deficit unilaterale della funzione dell'emisfero dominante all'emisoma omolaterale: aprassia ideomotoria unilaterale sinistra; anomia tattile e ottica unilaterale sinistra per deficit di transfert di informazioni con l'emisfero destro, che consente il riconoscimento ma non la denominazione dell'oggetto, e l'emisfero sinistro, che consente la denominazione senza il riconoscimento; alterata percezione uditiva spaziale; agrafia unilaterale sinistra; alessia dell'emicampo minore;
- sintomi di indipendenza dei due emisferi (estraneità di un emisoma nei confronti del controlaterale): segno della mano estranea; stupore e perplessità del paziente nei confronti di disturbi unilaterali dell'emisoma sinistro; impossibilità a eseguire lo stesso movimento con l'altra mano a occhi chiusi.

## Sindromi della loggia sottotentoriale

---

Poiché la regione occupa uno spazio ridotto, le lesioni di pertinenza chirurgica possiedono caratteristiche semeiologiche comuni. In genere si accompagnano a blocco delle vie liquorali da compressione sull'acquedotto di Silvio, del IV ventricolo, delle cisterne della fossa posteriore e dei forami di Luschka e Magendie. Ciò comporta la distensione dei ventricoli laterali e del III ventricolo (idrocefalo triventricolare) con quadro di ipertensione endocranica.

### Sindromi cerebellari

Per la corretta descrizione delle sindromi cerebellari è utile ricordarne le basi anatomico-funzionali e la suddivisione del cervelletto in:

- archicerebello o vestibolocerebello, costituito dal flocculo e dal nodulo;
- paleocerebello o spinocerebello, costituito dal culmen e dal lobulo centrale del lobo anteriore del verme, dall'uvola e dalla piramide del verme inferiore, e dal paraflocculo;
- neocerebello o cerebrocerebello, formato dai due emisferi cerebellari.

Il *vestibolo cerebello* riceve impulsi dall'apparato vestibolare riguardanti la posizione e i movimenti della testa; le sue vie efferenti influenzano la funzione motoria degli occhi e del corpo, in modo tale che l'equilibrio possa essere mantenuto in tutte le posizioni e durante ogni movimento.

Ne consegue che lesioni a carico del vestibolo cerebello rendono il paziente incapace di orientarsi nel campo gravitazionale, o incapace di mantenere lo sguardo su un punto fisso durante i movimenti del capo. Si manifestano quindi:

- disequilibrio: difficoltà a mantenere la stazione eretta (astasia) e a camminare (abasia); la marcia diviene insicura e a base allargata, come quella di un individuo ubriaco (atassia del tronco);
- rotazione del capo verso il lato opposto della lesione;
- nistagmo orizzontale battente verso il lato della lesione.

Lo *spinocerebello* controlla il tono muscolare e coordina i gruppi di muscoli antagonisti che partecipano alla stazione eretta e alla marcia; le sue vie efferenti agiscono sull'attività dei muscoli antigravitari e controllano l'intensità della forza indotta dal movimento.

Lesioni a carico del lobo anteriore e della porzione superiore del verme producono abasia piuttosto che astasia, con tendenza a cadere dalla parte della lesione. Lesioni a carico del verme inferiore producono invece astasia più severa dell'eventuale abasia.

Il *cerebrocerebello* è dotato di connessioni complesse che lo rendono in grado di regolare in maniera estremamente precisa tutti i movimenti volontari.

Lesioni a carico dei lobi cerebellari causano:

- decomposizione dei movimenti volontari: i movimenti degli arti divengono incoordinati, con dismetria (incapacità a regolare la durata e l'intensità del movimento in rapporto allo scopo da raggiungere), dissinergia (inadeguatezza dell'azione sinergica di gruppi muscolari), disdiadococinesia (incapacità di effettuare rapidamente dei movimenti alternati) e associati a tremore intenzionale;
- ipotonìa e iporeflessia;
- disartria e disartrofoia: il paziente parla lentamente e con esitazione, le parole risultano scandite e sillabate.

## **Sindromi del tronco cerebrale**

Nel tronco cerebrale sono presenti sistemi sensitivi ascendenti e motori discendenti, nuclei dei nervi cranici e sistemi associativi; lesioni del tronco, anche se di modeste entità, possono pertanto manifestarsi con segni e sintomi (raccolti in sindromi che sono definite alterne o crociate) sia centrali sia periferici quanto mai eterogenei.

A seconda della sede anatomica si distinguono sindromi bulbari, pontine e mesencefaliche ([Tab. 121.1](#)).

**Tab. 121.1.** Principali sindromi da sofferenza del tronco cerebrale.

| Sede anatomica                           | Denominazione                                        | Sintomi omolaterali                                                                                                                                     | Sintomi controlaterali                                       |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Bulbina paramediane                      | Sindrome di Déjerine                                 | Paralisi del XI con anofia linguale                                                                                                                     | Emiparesi o emiplegia                                        |
| Bulbina laterale                         | Sindrome di Wallenberg                               | Emianestesia facciale termo-dolorifica<br>Sindrome di Bernard-Horner<br>Atassia<br>Paralisi faringo-laringo-palatina                                    | Emianestesia corporea termo-dolorifica                       |
| Bulbina laterale estensiva               | Sindrome di Babinski-Nagaocté                        | Emianestesia facciale termo-dolorifica<br>Sindrome di Bernard-Horner<br>Atassia<br>Paralisi faringo-laringo-palatina associata a paralisi del VI-VII-XI | Emianestesia corporea termo-dolorifica con aniparesi         |
| Bulbina laterale parziale                | Sindrome di Avellis                                  | Paralisi faringo-laringo-palatina associata a paralisi di scirocco, constrictor e trapezio<br>Emianestesia termo-dolorifica facciale<br>Atassia         | Emianestesia corporea termo-dolorifica                       |
| Pontina ventrale, terzo caudale          | Sindrome di Millard-Gubler                           | Deficit periferico del VI e VII                                                                                                                         | Emiparesi o emiplegia                                        |
| Pontina ventrale, terzo medio e rostrale | Sindrome pontina paramediane                         | Paraparesi o paraplegia<br>Tetraparesi o tetraplegia                                                                                                    | Emiparesi o emiplegia                                        |
| Pontina laterale, terzo caudale          | Sindrome di Foix: inferiore o di Foix-Millard-Gubler | Deficit del VI periferico, VI<br>Paralisi laterale dello sguardo                                                                                        | Emiparesi o emiplegia                                        |
| Pontina laterale, terzo medio            | Sindrome sensitiva alterata di Grasset               | Anestesia facciale globale o termo-dolorifica, talvolta periferici dei muscoli masticatori                                                              | Emianestesia corporea termo-dolorifica                       |
| Pontina laterale, terzo rostrale         | Sindrome di Foix superiore o di Raymond-Cestan       | Paralisi laterale coniugata dello sguardo<br>Emiastasia emisinergia<br>Movimenti coreoatetici                                                           | Emi-idestesia superficiale e profonda, atassia               |
| Pontina laterale                         | Sindrome di Marie-Fox                                | Atassia                                                                                                                                                 | Emiparesi<br>emi-idestesia termo-dolorifica                  |
| Mezenodistica ventrale                   | Sindrome di Weber                                    | Paralisi del II                                                                                                                                         | Emiparesi o emiplegia                                        |
| Mezenodistica laterale ventrale          | Sindrome di Benedikt o del nucleo rosso              | Paralisi del II                                                                                                                                         | Emiparesi e movimenti involontari, atassia                   |
| Mezenodistica laterale dorsale           | Sindrome dell'arteria cerebellare superiore          | Atassia, sindrome di Bernard-Horner, tremore o mioclonie ritmiche                                                                                       | Idemestesia termo-dolorifica o globale idemestesia o spilità |

## Sindromi midollari

In linea generale, le lesioni vertebrali possono essere distinte in due grandi categorie in base all'integrità o alla compromissione delle strutture nervose: lesioni amieliche (fratture vertebrali senza coinvolgimento delle strutture nervose) o lesioni mieliche.

Per lesione mielica, o midollare, si intende una condizione in cui è presente un danno a carico delle strutture nervose situate all'interno del canale vertebrale (non solo il midollo quindi, ma anche le radici della cauda equina).

La natura delle lesioni midollari può essere di origine malformativa, tumorale, traumatica, degenerativa o vascolare e può comportare lesioni di tipo sia diretto sia indiretto (con compressione quindi *ab estrinseco*).

Nel tempo sono state sviluppate numerose scale di valutazione che utilizzano primariamente l'esame della funzione motoria o sensitiva per caratterizzare le lesioni midollari.

La scala di valutazione neurologica considerata al giorno d'oggi più affidabile è la cosiddetta ASIA/IMSOP scale: inizialmente compilata nel 1984 dall'American Spinal Injury Association (ASIA) e rivalutata nel corso degli anni in congiunzione con l'International Medical Society of Paraplegia (IMSOP), questa scala propone la raccolta dell'esame clinico su un'apposita scheda le cui caratteristiche sono

l'individuazione di alcuni muscoli e punti sensitivi chiave sui quali deve essere focalizzata l'attenzione dell'esaminatore; in questo modo, vengono definiti il livello neurologico, la completezza della lesione e il grado del deficit. Inoltre, ripetendo l'esame in tempi successivi, si verifica l'evoluzione del quadro neurologico (Fig. 121.2).

Patient Name \_\_\_\_\_  
 Examiner Name \_\_\_\_\_ Date/Time of Exam \_\_\_\_\_

**ASIA** STANDARD NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY **ISCS**

**MOTOR**  
 KEY MUSCLES (Specify on reverse IAM)

UPPER LIMB TOTAL (MAXIMUM) (5) (5) (5)

LOWER LIMB TOTAL (MAXIMUM) (5) (5) (5)

Complete: \_\_\_\_\_

Key Sensory Points

Key and description (check)

PIN PRICK SCORE (max 13)

LIGHT TOUCH SCORE (max 13)

NEUROLOGICAL LEVEL

COMPLETE OR INCOMPLETE?

ASIA IMPAIRMENT SCALE

ZONE OF PARTIAL PRESERVATION

SENSORY MOTOR

Fig. 121.2. Scala di valutazione neurologica ASIA/IMSOP scale.

Le lesioni mieliche vengono quindi distinte in completa e incompleta.

■ **Lesione mielica completa:** assenza di qualsiasi attività motoria e sensitiva nel più basso segmento sacrale (S4-S5), in pratica quando è assente ogni forma di sensibilità alla giunzione muco-cutanea dell'ano ed è assente la contrazione volontaria dello sfintere anale.

■ **Lesione mielica incompleta:** conservazione parziale della motilità attiva e/o della sensibilità al di sotto del livello neurologico di lesione e comunemente a livello S4-S5.

## Lesioni mieliche incomplete

### Sindrome centro-midollare

La sindrome centro-midollare è una sindrome neurologica incompleta localizzata pressoché esclusivamente a livello cervicale e

caratterizzata da un danno motorio prevalente agli arti superiori rispetto agli inferiori, da disfunzioni sfinteriche e da un deficit sensitivo variabile al di sotto della lesione.

Possono distinguersi, in ordine di frequenza, i seguenti quadri clinici:

- tetraplegia incompleta con danno prevalente agli arti superiori;
- diplegia brachiale senza interessamento degli arti inferiori;
- diplegia incompleta degli arti superiori (diparesi), con recupero completo;
- diplegia associata a sindrome di Brown-Séquard.

Al momento del trauma viene talvolta riferita la comparsa di un dolore urente e di parestesie agli arti superiori, seguiti da iperestesia sulle stesse aree; clinicamente si evidenzia un deficit agli arti superiori di tipo flaccido, interessante in particolar modo i muscoli distali (tipico è il deficit di prensione delle mani). Agli arti inferiori la motilità può essere normale o possono essere presenti vari gradi di deficit, comunque di entità minore rispetto a quelli degli arti superiori.

I riflessi sono in genere normali, con Babinski talvolta presente; ci può essere una varia combinazione di deficit sensitivi, ma è comunque sempre presente il cosiddetto *sacral sparing*. Un danno vescicale è invece pressoché costante.

### **Sindrome di Brown-Séquard**

Rappresenta l'espressione clinica di un'emisezione del midollo.

Si caratterizza per una paralisi muscolare e una perdita della sensibilità propriocettiva sullo stesso lato della lesione, associata a una perdita della sensibilità termo-dolorifica sul lato opposto. Nella fase iniziale può essere presente una compromissione neurologica generalizzata e simmetrica a livello sottolesionale, che generalmente si risolve nell'arco di un giorno lasciando spazio alla caratteristica asimmetria del quadro clinico. La sindrome si presenta quindi con una flaccidità muscolare ipsilaterale, che successivamente si trasformerà in una paralisi spastica con ipertono, clono, iperreflessia e riflessi patologici. La sensibilità tattile superficiale è generalmente conservata ipsilateralmente, mentre è compromessa la sensibilità propriocettiva sullo stesso lato; si verifica inoltre un deficit della sensibilità termo-dolorifica controlateralmente a partire da alcuni dermatomeri sottolesionali, mentre a livello lesionale tale deficit può essere ipsilaterale.

### **Sindrome midollare anteriore**

Tale lesione, caratterizzata da un danno prevalente a livello delle strutture anteriori del midollo, clinicamente consiste in una paresi o

paralisi spastica omolaterale alla lesione con iperreflessia osteotendinea e fenomeno di Babinski. La sensibilità propriocettiva è generalmente conservata così come la profonda, mentre la sensibilità tattile superficiale è di solito diminuita; assenti sono invece quelle termica e dolorifica.

### **Sindrome del cono midollare**

Per sindrome del cono midollare si intende generalmente la lesione isolata del cono senza interessamento delle radici: il quadro clinico è caratterizzato da un'anestesia a sella e da alterazioni vescicali e viscerali quali incontinenza vescicale, rettale e disturbi erettili.

### **Sindrome della cauda equina**

Si verifica per una lesione parziale o totale delle radici a partire da L2. Il tipo di danno dipende dalla quantità delle radici interessate e dall'entità del danno. Dal punto di vista motorio è presente un deficit di tipo flaccido con ipotonia e areflessia. Il deficit sensitivo è di solito a macchia di leopardo e dermatomero (anestesia a sella). Vi è quasi sempre un grave coinvolgimento della funzionalità vescicale (in acuto è presente globo vescicale da ritenzione), intestinale e sessuale con impotenza.

## **Sindromi radicolari**

La sintomatologia delle lesioni radicolari è strettamente legata al numero delle radici coinvolte e dal tipo di danno; si distinguono sintomi irritativi e sintomi deficitari.

I fenomeni di tipo irritativo sono caratterizzati da alterazioni della sensibilità (parestesie, disestesie); quelli di tipo deficitario sono invece caratterizzati da lesioni parziali o complete della funzione sensitivo-motoria corrispondente alla regione dermato-miomerica di ogni singola radice (Tab. 121.2).

**Tab. 121.2.** Relazione tra movimento, muscolo, riflesso e radice corrispondente.

| Movimento                    | Muscolo                                             | Riflesso        | Radice nervosa |
|------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------|----------------|
| Flessione dell'avambraccio   | Bicipite/deltoide                                   | Bicipitale      | C5             |
| Estensione del polso         | Bicipite/<br>brachioradiale/<br>estensore del carpo | Stiloradiale    | C6             |
| Estensione del gomito        | Tricipite                                           | Tricipitale     | C7             |
| Flessione delle dita         | Flessori                                            | Cubitopronatore | C8             |
| Flessione dell'anca          | Ileopsoas                                           |                 | L2             |
| Adduzione della coscia       | Adduttori                                           | Adduttore       | L3             |
| Estensione della gamba       | Quadricipite                                        | Rotuleo         | L4             |
| Dorsiflessione dell'alluce   | Estensore dell'alluce                               |                 | L5             |
| Flessione plantare del piede | Surale                                              | Achilleo        | S1             |

## Sindrome da ipertensione endocranica

Menzione particolare merita la sindrome da ipertensione endocranica, di enorme importanza nella pratica clinica neurochirurgica poiché indica nella maggior parte dei casi la presenza di una patologia di interesse chirurgico in fase di scompenso.

I principi fondamentali che riguardano la regolazione della pressione intracranica sono stati sviluppati in Scozia tra la fine del 1700 e l'inizio del 1800 e sono condensati nella cosiddetta legge di Monro-Kellie ([Fig. 121.3](#)) la quale stabilisce che:

- il cervello è racchiuso in un contenitore osseo inespansibile;
- il parenchima cerebrale è pressoché incompressibile;
- il volume ematico nella cavità cranica è praticamente costante;
- un efflusso continuo di sangue venoso dalla cavità cranica è necessario per il corretto afflusso di sangue arterioso.



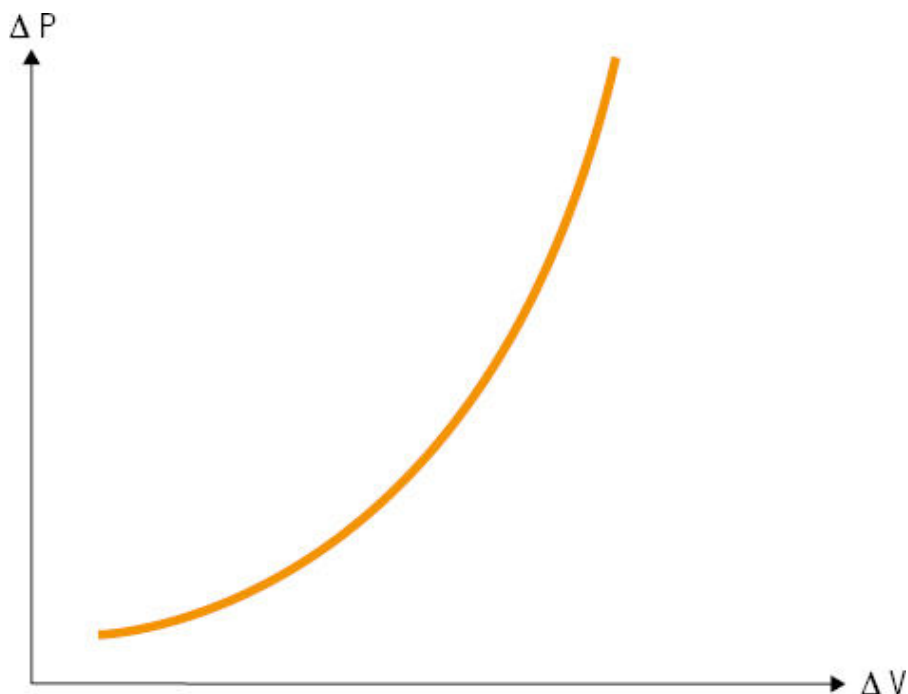


**Fig. 121.3.** Correlazione volume-pressione. La curva dimostra che aumentando il volume endocranico si raggiunge un punto in cui la pressione intracranica aumenta in modo esponenziale. Ulteriori aumenti del volume ( $\Delta V$ ), anche minimi, determinano un notevole aumento della pressione intracranica ( $\Delta P$ ), con progressiva riduzione della compliance.

Da questa osservazione consegue che la somma delle tre componenti dello spazio intracranico (volume ematico intracranico, parenchima cerebrale e liquor cerebrospinale) è costante e che l'incremento di una di queste tre componenti è compensato dalla riduzione di una delle altre due (Fig. 121.4).

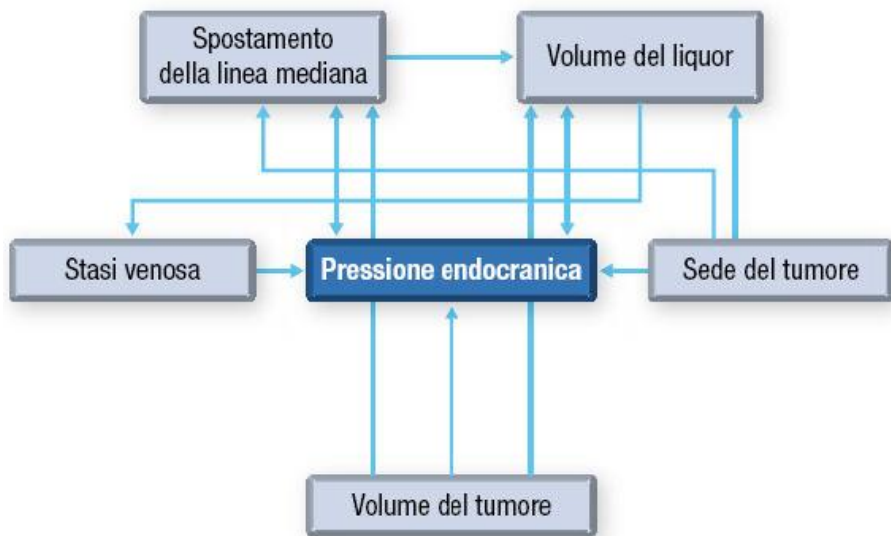


**Fig. 121.4.** Fattori che influenzano la pressione endocranica.

Nello spazio intracranico regna mediamente una pressione che varia dai 5 ai 15 mmHg. Fluttuazioni del volume ematico intracranico e liquorale occorrono fisiologicamente per compensare variazioni di volume intracranico legate al polso, alla postura e alla respirazione. L'incremento patologico della pressione endocranica si manifesta quando si ha un aumento del volume di una o più delle sue componenti. Inizialmente, i piccoli aumenti della massa cerebrale in espansione possono essere compensati dalla riduzione del volume ematico e del volume del liquor, ma, quando l'incremento volumetrico è notevole o avviene in breve tempo, si crea uno scompenso con l'insorgenza acuta o subacuta dell'ipertensione endocranica.

Le cause che determinano un incremento volumetrico dei singoli costituenti endocranici sono:

- aumento del volume cerebrale: lesioni espansive (ematomi, tumori, ascessi), incremento di acqua intracerebrale (edema citotossico e vasogenico), rammollimento vascolare congestizio;
- aumento del volume ematico: iperemia da ostacolo congestizio del ritorno venoso (trombosi venosa), alterazione dell'autoregolazione arteriosa e capillare da acidosi respiratoria o tissutale o post-traumatica;
- aumento della quantità del liquor cefalo-rachidiano: idrocefalo iperteso (ostruttivo o da alterato riassorbimento liquorale).

## Ernie cerebrali

Al suo interno, il cranio è costituito da setti durali (falce e tentorio)

che dividono la cavità endocranica in vari compartimenti che da un lato proteggono il cervello da movimenti eccessivi, ma dall'altro ne limitano l'entità degli spostamenti di compenso che compaiono in condizioni patologiche.

Quando si verifica un quadro di ipertensione endocranica distrettuale, si ha uno spostamento del parenchima cerebrale che si insinua attraverso determinati spazi anatomici determinando la formazione delle ernie cerebrali (Fig. 121.5).

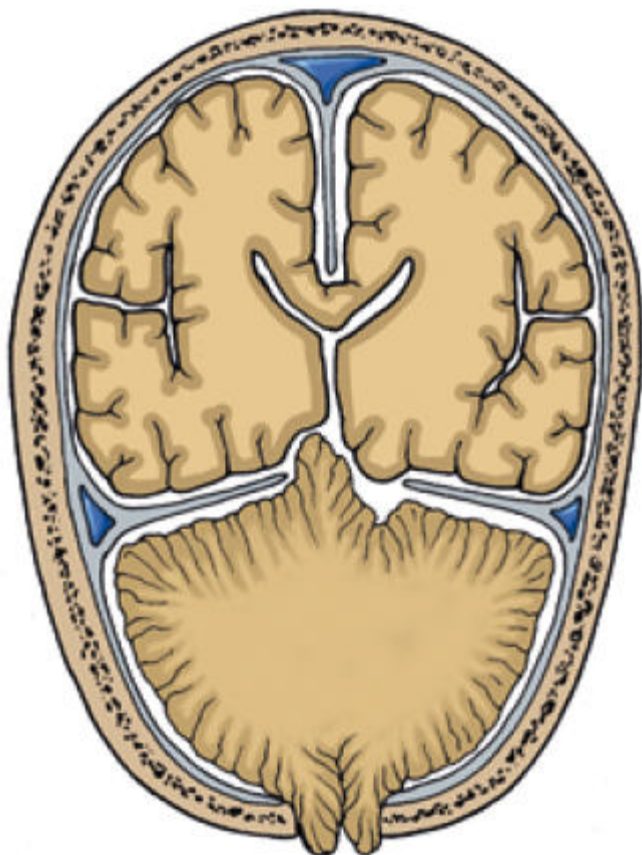


**Fig. 121.5.** Vari tipi di ernie cerebrali.

### **Ernia transfalcale**

Si verifica quando una massa situata a livello fronto-parietale si espande spostando il *gyrus cinguli* al di sotto del margine libero della falce; questo comporta la dislocazione o la compressione dell'arteria pericallosa omolaterale e conseguenti disturbi circolatori nel territorio di distribuzione della stessa.

Non presenta sintomatologia specifica, se non la comparsa di disturbi psichici precoci.

## **Ernia tonsillare**

È determinata dall'incuneamento e dall'incarceramento di una o entrambe le tonsille cerebellari attraverso il forame magno. È dovuta essenzialmente a ematomi o a tumori a carico del cervelletto. La compressione bulbare che ne consegue può determinare rigidità da decerebrazione (iperestensione del capo, degli arti superiori e inferiori con intrarotazione e pronazione dei primi) disturbi circolatori (bradicardia o tachicardia, irregolarità del polso, ipertensione) o respiratori (bradipnea fino all'apnea) che possono condurre alla morte immediata. Anche una puntura lombare, eseguita in condizioni di ipertensione endocranica, può determinare un incuneamento delle tonsille cerebellari attraverso il forame magno.

## **Ernia transtentoriale**

L'ernia centrale è la conseguenza di uno spostamento degli emisferi cerebrali e dei nuclei della base verso il basso, che determina un incarcerationamento del diencefalo in senso rostro-caudale attraverso il margine libero del tentorio con conseguente compressione mesencefalica.

Compaiono quindi microemorragie a livello diencefalico e mesencefalico, associate a edema.

La sintomatologia è caratterizzata da gravi turbe della coscienza, fino allo stato di coma, possibile emiplegia per compromissione dei peduncoli cerebrali, postura in decerebrazione.

Più raramente è possibile l'erniazione del verme e degli emisferi cerebellari verso l'alto in caso di lesioni espansive cerebellari.

L'ernia uncale si verifica invece quando un processo espansivo emisferico sovratentoriale, soprattutto in sede temporale, spinge l'uncus della circonvoluzione ippocampale attraverso lo iato tentoriale.

Questo determina una compressione del nervo oculomotore (con conseguente ptosi palpebrale, midriasi e deficit dell'oculomotone), dell'arteria cerebrale posteriore (con emianopsia laterale omonima per ischemia dei territori da essa vascolarizzati) e del peduncolo cerebrale omolaterale alla lesione (con il cosiddetto fenomeno di Kernohan, cioè emiplegia omolaterale alla lesione).

## **Sintomi di ipertensione endocranica**

---

La sindrome da ipertensione endocranica è costituita da due fasi:

- una fase iniziale di compenso, nella quale il paziente non presenta disturbi di coscienza o presenta sintomi modesti;
- una fase di scompenso, con interessamento delle strutture

sottocorticali e del tronco con importanti turbe dello stato di vigilanza e di coscienza fino allo stato di coma e compromissione dei centri cardiorespiratori bulbari.

La *cefalea*, sintomo assai precoce, è dovuta alla stimolazione dei recettori algogeni della dura madre in conseguenza sia dell'aumento della pressione intracranica sia della conseguente ipertensione arteriosa. Sintomo cardine dell'ipertensione endocranica, ha caratteristiche peculiari che consentono di porre una diagnosi differenziale con altre sindromi algiche craniofacciali.

È di tipo gravativo, localizzata alla fronte e/o alla nuca, raramente al vertice o lateralizzata; ricorre in modo discontinuo, ma con ritmi circadiani, specie durante la seconda parte della notte, quando, in fase REM, le variazioni pressorie sono più frequenti; è rinforzata da manovre che determinano un incremento della pressione intracranica (Valsalva).

Spesso al risveglio scompare spontaneamente poiché il malato attua un'iperventilazione per compensare il dolore con conseguenti variazioni della PCO<sub>2</sub> e vasocostrizione.

In alcuni casi è accompagnata da vomito a getto, a digiuno, dopo il quale la sintomatologia algica scompare. In fase più avanzata la cefalea si associa a svogliatezza e successivo ottundimento del sensorio.

Il *vomito* è espressione di sofferenza bulbare, in particolare dei centri del vomito posti sotto il pavimento del quarto ventricolo. È meno frequente della cefalea, ma sicuro indice di ipertensione endocranica. È repentino, talora a getto, sovente mattutino e accompagna sempre la cefalea, soprattutto nei momenti di acuzie. A volte è un episodio isolato: in questo caso, è bene non interpretarlo, soprattutto nei bambini, come fenomeno digestivo.

L'*edema della papilla* o stasi papillare, mono- o bilaterale, è dovuto all'ipertensione venosa oftalmica e/o all'ingorgo dei linfatici retrobitali; ciò comporta l'imbibizione di acqua a carico della neuroglia e del nervo ottico, determinando un edema papillare con sfumatura dei margini e scomparsa dei vasi retinici adiacenti.

Al persistere della stasi venosa si determina turgore delle vene retiniche con formazione di emorragie perivenose con aspetto tipico a fiamma che a volte possono inondare il coro vitreo. Nonostante ciò, l'edema non comporta inizialmente la diminuzione della acuità visiva che anzi rimane conservata a lungo; possono tuttavia comparire episodi di amaurosi transitoria che perdurano nelle forme croniche, evolvendo nel quadro finale di atrofia postpapillitica con cecità.

A questa triade sintomatologica classica si possono aggiungere altri sintomi altrettanto caratteristici per la diagnosi quali:

- bradicardia e ipertensione arteriosa: rivelano l'adattamento del sistema vascolare all'aumento delle resistenze arteriose del distretto endocranico o rappresentano la conseguenza di una compromissione bulbare;
- vertigini: sono di tipo soggettivo e, in alcuni casi, si accompagnano a disturbi della marcia (atassia); sono più frequenti nelle lesioni vestibolocerebellari;
- diplopia da paresi/paralisi mono- o, più raramente, bilaterale del muscolo retto laterale per compressione del nervo abducente (VI nervo cranico); questo nervo è l'unico dei nervi cranici suscettibile all'ipertensione endocranica, poiché dotato di un lungo decorso all'interno delle cisterne aracnoidee e rimane compresso nel suo punto di ingresso nel canale di Dorello a livello dell'apice della rocca;
- disturbi psichici: sono meno evidenti nelle forme acute e consistono in turbe dell'umore con alternanza di depressione o irritabilità, disinteresse fino all'apatia, disturbi dell'attenzione, della concentrazione e della memoria;
- crisi epilettiche: l'ipertensione endocranica è raramente causa di crisi, che invece sono strettamente legate alla lesione causa dell'ipertensione stessa.

## Coma cerebrale

A. Cividini, D. Locatelli

### Definizioni e classificazioni

Secondo la definizione classica di Plum e Posner (1972), con stato di coma si intende quella condizione in cui si ha l'abolizione dello stato di vigilanza e di coscienza; il paziente appare addormentato ed è allo stesso tempo incapace di risvegliarsi in seguito a stimoli esterni o interni.

Numerosi studi condotti nei primi anni Quaranta hanno dimostrato come l'abolizione dello stato di vigilanza sia dovuta a una sofferenza della sostanza reticolare attivante sita nel diencefalo e nel tronco cerebrale. Dal punto di vista fisiopatologico, è possibile definire i vari livelli di coma in base alla progressiva sofferenza in senso rostro-caudale delle strutture del diencefalo e del tronco cerebrale, riconoscendo così un livello di sofferenza diencefalico, mesencefalico-pontino, ponto-bulbare e bulbare (Tab. 122.1).

**Tab. 122.1.** Classificazione del coma su base fisiopatologica.

| Livello di sofferenza | Stato di coscienza | Pupille              | Respiro                     | Arti                        |
|-----------------------|--------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Diencefalico precoce  | Sopore, agitazione | Uguali               | Irregolare, pause saltuarie | Ictono, Babinski bilaterale |
| Diencefalico tardivo  | Coma               | Anisocoria           | Cheyne-Stokes               | Decoordinezione             |
| Mesencefalico-pontino | Coma               | Anisocoria, midriasi | Apneustico                  | Decerebrazione              |
| Ponto-bulbare         | Coma               | Midriasi             | Assente                     | Scomparsa di ipperton       |
| Bulbare               | Coma anreflessivo  | Midriasi fisse       | Assente                     | Ictono                      |

Da un punto di vista clinico, invece, la **scala del coma di Glasgow** (in seguito modificata in Glasgow Coma Score, GCS) è stata introdotta nel 1974 ed è oggi largamente usata in tutto il mondo per i suoi innegabili vantaggi. Essa dà la possibilità di definire in termini descrittivi tipi di

come diversi senza fare riferimento a supposti danni anatomici.

La sua semplicità d'uso permette l'impiego anche da parte di personale non specializzato e la possibilità di consentire un linguaggio comune fra sanitari, aspetto particolarmente importante nel periodo che intercorre fra il primo soccorso e il definitivo ricovero del malato in un centro specialistico, fase nella quale una sistematica valutazione dello score e delle sue variazioni fornisce un attendibile monitoraggio dell'evoluzione delle condizioni cliniche.

La GCS prevede la valutazione combinata delle risposte oculari, verbali e motorie; a ognuna di esse corrisponde un punteggio, la cui somma rappresenta lo score, vale a dire il livello di coscienza del paziente. Secondo questa classificazione, lo stato di coma è definito come quella situazione in cui il paziente non ha gli occhi aperti, non ha alcun tipo di risposta verbale e presenta una serie di alterazioni della risposta motoria degli arti.

La risposta motoria viene distinta in sei livelli, a ciascuno dei quali corrisponde un punteggio.

■ **Obbedisce al comando (punti 6):** il paziente viene invitato a eseguire un ordine semplice, come per esempio stringere o sollevare le dita di una mano oppure protrudere la lingua.

■ **Localizza il dolore (punti 5):** il paziente identifica e cerca di allontanare la fonte del dolore, per esempio afferrando la mano dell'operatore. Tale risposta viene definita finalistica.

■ **Retrae al dolore (punti 4):** il paziente cerca di sottrarsi alla fonte del dolore, per esempio provando a scostarsene, ma senza localizzare la fonte del dolore stesso. Questa risposta viene comunemente definita flessione afinalistica o incoordinata.

■ **Flette al dolore (punti 3):** il paziente assume una postura in flessione anomala che spesso riveste carattere di spasticità (gomito e avambraccio contro il tronco). Tale risposta è identificabile come postura di decorticazione.

■ **Estende al dolore (punti 2):** il paziente estende un arto con movimento generalmente in intrarotazione. Tale risposta è identificabile come postura di decerebrazione.

■ **Nessuna (punti 1):** le stimolazioni, anche ripetute, non provocano alcuna risposta.

■ **Apertura degli occhi:**

- spontanea (punti 4): il paziente mantiene spontaneamente gli occhi



aperti;

- agli stimoli verbali (punti 3): il paziente ha gli occhi chiusi e li apre in risposta a una richiesta specifica dell'operatore (per es.: "Apra gli occhi");
- al dolore (punti 2): se il paziente non apre gli occhi in seguito allo stimolo verbale, si esercita uno stimolo doloroso e si osserva se li apre in conseguenza dello stesso. Ciò deve essere ricercato con uno stimolo doloroso applicato sugli arti (letto ungueale), in quanto la stimolazione dolorosa sopraorbitaria o dell'angolo mandibolare può causare la chiusura degli occhi;
- nessuna (punti 1): il paziente non reagisce affatto, non apre gli occhi a nessuno stimolo.

### ■ Risposta verbale:

- orientata, appropriata (punti 5): il paziente è sveglio e orientato, ricorda i propri dati anagrafici, il luogo in cui si trova, la data del giorno;
- confusa (punti 4): il paziente può essere attento e rispondere discorsivamente, ma le risposte indicano vari gradi di disorientamento e confusione;
- parole inappropriate (punti 3): il paziente pronuncia parole di senso compiuto che però non hanno alcuna relazione con le domande poste dall'operatore; si tratta spesso di poche parole ripetitive;
- suoni incomprensibili (punti 2): il paziente emette mugolii, grugniti o lamenti senza alcuna parola riconoscibile;
- nessuna (punti 1): le stimolazioni, anche ripetute, non provocano nessuna risposta.

Lo score risulta dalla somma delle migliori risposte oculari, verbali e motorie ottenute: pertanto, se la risposta migliore degli arti non è la stessa (per es. se la risposta in emisoma destro è in estensione mentre a sinistra è in flessione), il punteggio sarà quello migliore. Il punteggio finale può assumere tutti i valori da un minimo di 3 a un massimo di 15: quest'ultimo valore è quello che si ottiene dal paziente cosciente, mentre i punteggi progressivamente più bassi indicano una sempre maggiore compromissione della coscienza fino al coma, che corrisponde a uno score  $\leq 8$ .

### Stadi clinici del coma

Le alterazioni dello stato di coscienza sono molteplici e possono essere distinte in diversi stadi clinici che conducono al coma.

- **Torpore:** caratterizzato dal fatto che il paziente tende ad assopirsi,

ma, se stimolato, si risveglia ed è in grado di rispondere a domande semplici e di eseguire ordini elementari. La risposta al dolore è pronta e finalistica, il soggetto allontana con decisione lo stimolo nocicettivo. I riflessi pupillari e corneali sono pronti, non esistono importanti turbe vegetative. Il paziente è in grado di alimentarsi spontaneamente e controlla gli sfinteri.

■ **Coma lieve:** il soggetto è sempre più difficilmente risvegliabile e non risponde agli ordini semplici, sebbene pronunci a volte parole sconnesse e prive di significato. La risposta al dolore è meno pronta ma sempre finalistica, i riflessi pupillari e corneali sono conservati.

■ **Coma di medio grado:** il paziente non è più risvegliabile con nessuno stimolo; la stimolazione dolorosa provoca risposta afinalistica e incoordinata; vi è segno di Babinski bilaterale. Le pupille sono miotiche, ma reagiscono alla luce, i riflessi corneali sono deboli. Il respiro è frequente e rumoroso; il riflesso alla tosse è ridotto o assente, per cui vi è la caduta della lingua nel retrobocca e ristagno di secrezioni bronchiali. Questo stadio è ancora reversibile.

■ **Coma grave:** la stimolazione dolorosa provoca risposta afinalistica, in lieve estensione degli arti o nettamente in decerebrazione; a volte le crisi di decerebrazione compaiono anche spontaneamente. Vi è ancora segno di Babinski bilaterale. Le pupille non sono più miotiche, ma di ampiezza media, con reazione alla luce meno pronta; i corneali sono assenti e i riflessi oculocefalico e cilio-spinale sono ridotti o aboliti. Il respiro è irregolare, spesso con pause di apnea (respiro di Cheyne-Stokes), compaiono ipertermia e tachicardia. Questo stadio solitamente non è reversibile.

■ **Coma gravissimo:** il paziente può presentare ancora crisi di decerebrazione spontanea, ma in genere gli arti sono rilasciati, privi di tono, e non vi è più nessuna reazione al dolore. Le pupille sono midriatiche e il riflesso alla luce è debole. Il respiro è del tutto insufficiente, per cui è indispensabile la respirazione artificiale. La frequenza cardiaca è assai elevata e vi è tendenza al collasso.

■ **Coma dépassé:** caratterizzato dall'abolizione completa di ogni attività cerebrale spontanea e riflessa; le pupille sono in midriasi fissa, senza reazione alla luce. Il paziente è mantenuto in vita solo con la respirazione artificiale. L'attività cardiaca è ancora conservata, sebbene vi sia tachicardia notevole, ma vi è tendenza al collasso circolatorio; il circolo è mantenuto solo con la somministrazione di farmaci. L'elettroencefalografia mostra un tracciato piatto, con abolizione di ogni attività elettrica cerebrale. Il coma dépassé è

irreversibile ed equivale alla morte cerebrale.

## Eziologia

Il coma può essere primitivamente cerebrale oppure secondario, in base al meccanismo che determina il danno cerebrale. Sono primarie le cause tossiche e metaboliche che determinano un danno diretto delle strutture responsabili del mantenimento dello stato di veglia e di coscienza. Sono secondarie tutte quelle cause strutturali in grado di aumentare la pressione all'interno del compartimento intracranico con conseguente compromissione delle stesse strutture ([Tab. 122.2](#)).

**Tab. 122.2.** Principali cause di coma.

### Cause tossiche e metaboliche

#### *Assinzioni vascolari elettrolitiche*

- Emodipressione ipotensiva
- Emodipressione secondarie a malformazioni vascolari

#### *Altre assinzioni metaboliche*

##### *Tracoma anemico*

- Insufficienza epatica

##### *Altre assinzioni endocrinali o extracraniali*

- Edema cerebrale diffuso

##### *Processi infettivi*

- Coma diabetico

- Coma uremico

- Eziologia infettiva

##### *Neoplasie intracraniche*

- Neoplasie primitive

- Neoplasie metastatiche

- Abuso di sostanze psicotrope

##### *Ipossia*

- Intossicazione da monossido di carbonio

- Coma postanossico

##### *Cause infettive-infiammatorie*

- Meningite
- Encefalite
- Sepsi
- Patologie autoimmuni (vasculiti, lupus eritematoso sistemico)
- Neurosarcoidosi

##### *Cause neoplastiche*

- Carcinomatosi meningea
- Rottura di cisti neoplastica

##### *Cause nutrizionali*

- Encefalopatia di Wernicke
- Deficit di vitamina B<sub>12</sub>

##### *Altro*

- Coagulazione intravascolare disseminata
- Epilessia
- Encefalopatia ipertensiva (eclampsia)

## Approccio al paziente comatoso

La seguente è una possibile sequenza di primo approccio diagnostico-terapeutico al paziente in stato di coma. Essa permette di identificare e trattare le cause immediatamente reversibili, diagnosticare le possibili cause con indicazione alla terapia chirurgica e attuare manovre che permettano la stabilizzazione del paziente e la protezione cerebrale:

- assicurare il supporto respiratorio e cardiovascolare;
- eseguire emogasanalisi arteriosa (equilibrio acido-base, elettroliti, glicemia, lattati), dosaggio carbossiemoglobina (se sospetto di intossicazione da CO) e prelievo venoso per esame emocromocitometrico completo, della funzione renale e di quella epatica;
- screening tossicologico: alcolemia, livello ematico di eventuali farmaci anticomiziali, sedativi e sostanze d'abuso;
- somministrare terapia specifica in caso di cause immediatamente risolubili (coma a origine tossica o metabolica);
- correggere eventuali alterazioni dell'equilibrio acido-base e degli elettroliti e normalizzare la temperatura corporea;
- esame neurologico accurato;
- nel sospetto di sindrome da erniazione cerebrale o lesioni espansive in fossa cranica posteriore con compressione sul tronco: attuare le manovre per ridurre la pressione intracranica, eseguire una TC encefalo e valutare la terapia chirurgica dell'eventuale lesione;
- nel sospetto di meningite, dopo aver escluso la presenza di lesioni espansive con effetto massa mediante un esame radiologico: eseguire puntura lombare e iniziare subito una terapia antibiotica empirica;
- trattare le eventuali crisi comiziali;
- una volta stabilizzate le condizioni cliniche, ottenere, ove possibile, un'anamnesi completa.

## Coma cronico

Il coma cronico o, come meglio definito al giorno d'oggi, stato vegetativo persistente, è quella condizione nella quale si ha la perdita persistente dello stato di coscienza, con incapacità a eseguire ordini semplici, assenza di risposte motorie finalizzate, incapacità a emettere parole comprensibili, ma con apertura spontanea degli occhi, regolare ritmo sonno-veglia, autonomia respiratoria e cardiocircolatoria; tale quadro clinico, per poter porre una corretta diagnosi di stato

vegetativo persistente, deve essere ancora presente a distanza di un mese dall'insulto cerebrale.

Lo stato vegetativo è in genere conseguente a gravi lesioni cerebrali, solitamente diffuse, a carico degli emisferi cerebrali e delle strutture profonde; in sostanza è presente un danno focale della corteccia cerebrale e dei nuclei profondi, mentre permane l'attività del tronco che garantisce il proseguimento della vita.

La causa di gran lunga più frequente è rappresentata dal trauma cranico, soprattutto nel soggetto giovane; seguono poi stati tossici, sindromi da ipertensione endocranica prolungata e stati dismetabolici. Dal punto di vista neurologico il paziente sta a occhi aperti, ma non ha la possibilità di entrare in contatto con l'ambiente circostante; è presente grave compromissione neurologica, che si manifesta con importanti alterazioni posturali (arti in iperestensione o in flessione, con netto incremento del tono) e incontinenza sfinterica. Le funzioni cardiocircolatorie e respiratorie sono conservate e il paziente non necessita in genere di sostegni strumentali; è conservata anche la funzione gastrointestinale, anche se il paziente è incapace di nutrirsi per bocca a causa di disfunzioni gravi a carico della masticazione e della deglutizione.

È presente in sostanza un completo stato di dipendenza dall'ambiente circostante.

### **Lettere suggerite**

Jennet WB, Teasdale G. Aspects of coma after severe head injury. *Lancet* 1977;1:878-81.

Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma. CNS, FA Davis Co.; 1972.

# Tumori dell'encefalo

G.M. Licastro, D. Locatelli

### Epidemiologia e costi

#### Epidemiologia

La prima differenziazione dei tumori cerebrali (encefalici) è in tumori cerebrali **primitivi** e **secondari**: i primi originano dall'encefalo, i secondi sono invece metastasi di tumori di altre parti del corpo. I tumori secondari sono sempre maligni, mentre i tumori primari possono essere sia benigni sia maligni. La seconda suddivisione è in tumori encefalici **extracerebrali**, o extrassiali (rappresentati quasi esclusivamente da meningiomi), e in tumori **intracerebrali**, che a loro volta possono essere *intrinseci* (originano dalla matrice cerebrale, come i gliomi) o *estrinseci* (metastasi e linfomi).

Per quanto i tumori encefalici siano piuttosto comuni e ben conosciuti, sono disponibili solo pochi lavori in letteratura che descrivano dettagliatamente la loro epidemiologia in Europa.

Tuttavia, l'IARC (International Agency for Research on Cancer), che fa parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, è dotata di un database online, che può dare una stima dell'incidenza, prevalenza e mortalità dei tumori cerebrali di quasi tutti gli stati del mondo (<http://www-dep.iarc.fr/>).

I dati del database Globocan 2012 dell'IARC sono estrapolati dai registri dei tumori nazionali e regionali dei singoli stati. Il primo problema è che questi dati sono difficilmente validabili dal punto di vista qualitativo: i registri nazionali e regionali possono essere più o meno completi, a seconda della quantità e qualità dei dati richiesti, variabile da stato a stato (nella fattispecie, i dati italiani hanno una copertura dei registri – considerata di alta qualità dall'IARC – variabile

tra il 10 e il 50% della popolazione). Il secondo problema è che in questo database sono inclusi solo i tumori di tutto il sistema nervoso centrale (SNC) (encefalo e midollo spinale), ma solo quelli maligni.

Secondo il database Globocan 2012, l'incidenza dei tumori cerebrali in Italia (nel 2012) è stata dell'1,4% di tutti i tumori di nuova diagnosi (1,3 nelle donne e 1,4% negli uomini), con una mortalità – sempre della totalità dei tumori di nuova diagnosi nello stesso anno – del 2,4% (2,3% nelle donne e 2,4% negli uomini). Se invece teniamo conto della proporzione su 100.000 abitanti *age-standardized rate* (ASR) (W), i dati sono – sempre relativamente al 2012 – di 4,9 nuovi casi per 100.000 abitanti e di una mortalità di 3,5 casi per 100.000 abitanti. I dati proporzionali su 100.000 abitanti sarebbero più attendibili in quanto sono ASR, vale a dire con un'età standardizzata all'intera popolazione, per eliminare la forte correlazione tra età e rischio di cancro, viste le diverse caratteristiche, proprio di età, nelle popolazioni locoregionali.

Negli Stati Uniti, esiste una realtà diversa. L'organizzazione che si occupa di raccogliere questi dati è il CBTRUS (Central Brain Tumour Registry of the United States) (<http://www.cbtrus.org>), che produce report periodici accurati, tratti da registri omogenei del National Cancer Institute.

In base all'ultima pubblicazione del 2014 (in base ai dati raccolti nel 2007-2011), i tumori dell'encefalo e del SNC (i dati americani includono i tumori sia maligni sia benigni) sono i tumori più frequenti in assoluto nella fascia di età tra 0-19 anni, con un'incidenza di 5,42 per 100.000 abitanti (è importante notare che la leucemia è “solo” il secondo tumore più frequente nella stessa fascia di età con un'incidenza di 4,49 per 100.000). Nella fascia di età sopra i 20 anni l'incidenza di questi tumori risulta essere di 27,86 per 100.000, approssimativamente simile a quella dei linfomi non-Hodgkin (26,50 per 100.000), melanomi (27 per 100.000) e tumori del tratto urinario esclusa la prostata (29,20 per 100.000).

Per quanto concerne il **genere**, vi è stata una prevalenza delle donne (58%), contro il 42% degli uomini, ma, mentre le donne sono state quelle più colpite dai tumori benigni (64% contro il 36% degli uomini), gli uomini sono stati più affetti dalle neoplasie maligne (55%, contro il 45% delle donne).

L'incidenza globale negli Stati Uniti di tutti i tumori dell'encefalo e del SNC (benigni e maligni) è di 21,42 su 100.000 abitanti. Se si scorporano i tumori benigni, l'incidenza globale negli Stati Uniti dei tumori maligni dell'encefalo e del SNC è invece di 7,25 per 100.000 abitanti contro 4,9 di quella dell'Italia (68% più elevata rispetto a quella italiana).

Nel 2015, solo negli Stati Uniti d'America, sono previsti 22.850 nuovi

casi di tumori cerebrali e 15.320 morti per la stessa patologia (<http://www.cancer.gov/types/brain/hp/adult-brain-treatment-pdq>).

## Costi

---

Parimenti per i dati epidemiologici, per ragioni altrettanto inspiegabili non esistono in Italia dati attendibili sull'ammontare dei costi derivanti dai tumori encefalici. La stessa cosa succede se allarghiamo la visione in ambito europeo: la situazione non cambia di molto.

Sicuramente valida è la pubblicazione di Ekman relativa all'impatto economico dei tumori cerebrali in Svezia nell'anno di riferimento (1996). Il costo globale annuo è di 224 milioni di euro. Se procediamo all'analisi dettagliata, dobbiamo distinguere due tipi di costi principali: i costi diretti (da tutti i costi di cure, assistenza e servizi sociosanitari del paziente e dei familiari, in termini di perdita di ore lavorative) e costi indiretti (che si originano dalla diminuzione o dalla perdita di capacità lavorativa, con conseguenze che vanno dalle assenze per malattia fino al pensionamento anticipato e al decesso). Secondo questa analisi, i costi indiretti rappresentano ben il 75% dei costi totali, contro il 25% dei costi diretti.

Ma a questi costi vanno sicuramente aggiunti i costi cosiddetti *intangibile*, che includono il dolore e la sofferenza derivati dal disagio psicosociale e dai cambiamenti delle funzioni sociali, rispetto a quelle precedentemente ricoperte, e dalle diverse attività della vita quotidiana. Questi costi sono molto difficili da quantificare, in quanto riguardano la sfera intima e profonda dell'individuo, intaccando dei valori che non hanno un prezzo.

Infine, il mondo della sanità appare attualmente caratterizzato da una difficoltà gestionale a 360°, che deriva da esigenze di budget sempre più incalzanti, in parte frutto del momento congiunturale, che impone a ognuno di noi un perpetuo e incessante risparmio. Nell'ambito sanitario, tutto ciò può perfino portare alla riduzione parziale o totale di risorse, servizi e prestazioni, considerati, solo fino a poco tempo fa, essenziali. Tale problematica è maggiormente sentita in neurochirurgia e nella terapia dei tumori cerebrali, area nella quale la lievitazione della spesa è dovuta anche all'incessante necessità di aggiornamento di mezzi, con l'introduzione di tecniche sempre più sofisticate ma sempre più costose (cfr. [“Moderne tecnologie per consentire una terapia chirurgica ‘allo stato dell’arte’ dei tumori cerebrali”](#)).

L'ottica del costante miglioramento dell'efficacia e della qualità delle cure, impone attenti valorizzazione e sfruttamento delle risorse economiche disponibili. È auspicabile che, anziché ricorrere a



un'indiscriminata, generalizzata e disastrosa riduzione dei fondi, si mettano in atto dei metodi che, mediante l'utilizzo di driver di ultima generazione, consentiranno un controllo dei costi sanitari e, nello stesso tempo, la salvaguardia dell'eccellenza delle cure.

## WHO 2016: una classificazione rivoluzionaria e innovativa

La classificazione dei tumori dell'encefalo di riferimento è quella redatta dalla *World Health Organization* (WHO). Periodicamente, dal 1979, un board internazionale di esperti elabora e pubblica la classificazione dei tumori cerebrali. La penultima versione del 2007, come del resto le precedenti, classificava i tumori in base alla morfologia, cioè alle caratteristiche istologiche dei tessuti, così come appaiono al microscopio, agli aspetti immunoistochimici e ultrastrutturali al microscopio elettronico. Del resto, tale criterio è per lo più esclusivamente utilizzato per la classificazione dei tumori negli altri distretti corporei. L'ultimissima versione del 2016, al contrario, presenta aspetti innovativi e rivoluzionari in quanto, ai fini della diagnosi, prevede, oltre ai su citati aspetti fenotipici, la considerazione di parametri genetici e addirittura subgenetici.

La moderna diagnosi di un tumore cerebrale è la risultante di un binomio indiscindibile costituito da morfologia (istologia, immunoistochimica) e alterazioni di frammenti o *loci* genici (biologia molecolare). La classificazione WHO 2016 distingue 135 tipi di tumori cerebrali e 30 sottotipi.

Il primo criterio di classificazione dei tumori è quello di dividerli in base al tessuto di origine delle neoplasie. Inoltre, ogni neoplasia, come nelle precedenti classificazioni, è associata a un grado. Frequentemente, come si potrà notare, assieme alla denominazione istologica, è presente la caratterizzazione genetica. Un tumore può essere distinto dall'altro, avere un diverso profilo genetico pur in presenza di caratteristiche istologiche simili.

Per quanto concerne i marker genici o subgenici (molecolari), l'alterazione più significativa risulta essere quella dei geni *IDH* (isocitrato deidrogenasi): se tali geni sono mutati si parla di *IDH-mutant*, mentre se sono inalterati di *IDH-wildtype*. Se non è stato possibile, per diverse ragioni, effettuare la profilazione genica, si parla di tumore NOS (*not otherwise specified*).

È evidente come la nuovissima classificazione 2016 dei tumori cerebrali ribadisca che la diagnosi, così come la prognosi di un tumore cerebrale, debba scaturire da una valutazione bifocale di elementi morfologici (costituenti il grado della neoplasia) e da una ormai immancabile analisi delle caratteristiche genetiche e molecolari.

Le neoplasie cerebrali più comuni, raggruppate secondo il tessuto d'origine e correlate al grado, sono riassunte nella [Tabella 123.1](#). Per quanto concerne i principali marker genici e molecolari, vedi invece ["Impatto della profilazione molecolare nelle terapie dei gliomi e la](#)

**Tab. 123.1.** Classificazione WHO 2016 di alcuni tumori cerebrali in rapporto al grading.

| Grado WHO                                                 |   |    |     |    | Grado WHO                                                        |   |    |     |    |
|-----------------------------------------------------------|---|----|-----|----|------------------------------------------------------------------|---|----|-----|----|
|                                                           | I | II | III | IV |                                                                  | I | II | III | IV |
| <b>Tumori neuroepiteliali</b>                             |   |    |     |    | <b>Tumori dei nervi cranici e parasinali</b>                     |   |    |     |    |
| <b>Tumori diffusi astrocitari e oligodendrogliali</b>     |   |    |     |    |                                                                  |   |    |     |    |
| Astrocitoma diffuso IDH-mutant                            |   | ✓  |     |    | Schwannoma                                                       |   | ✓  |     |    |
| Astrocitoma anaplastico IDH-mutant                        |   |    | ✓   |    | Neurofibroma                                                     |   | ✓  |     |    |
| Oligodendroglioma IDH-mutant e 1p/19p codeleto            |   | ✓  |     |    | Perineurioma                                                     |   | ✓  |     |    |
| Oligodendroglioma anaplastico IDH-mutant 1p/19p co-deleto |   |    | ✓   |    | Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)                 |   |    | ✓   | ✓  |
| Glioblastoma IDH-wildtype                                 |   |    |     | ✓  | <b>Tumori della regione pineale</b>                              |   |    |     |    |
| Glioblastoma IDH-mutant                                   |   |    |     | ✓  | Pineocitoma                                                      |   | ✓  |     |    |
| Diffuse midline glioma H3-K27M-mutant                     |   |    |     | ✓  | Tumore pineale parenchimale di differenziazione intermedia       |   | ✓  | ✓   |    |
| <b>Altri tumori astrocitari</b>                           |   |    |     |    | Pineoblastoma                                                    |   |    |     | ✓  |
| Astrocitoma pilocitico                                    |   | ✓  |     |    | Tumore papillare della regione pineale                           |   | ✓  | ✓   |    |
| Astrocitoma subependimale a cellule giganti               |   | ✓  |     |    | <b>Tumori embrionali</b>                                         |   |    |     |    |
| Xantastrocitoma pleomorfo                                 |   |    | ✓   |    | Medulloblastoma (tutti i sottotipi)                              |   |    |     | ✓  |
| Xantastrocitoma pleomorfo anaplastico                     |   |    |     | ✓  | Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC altered       |   |    |     | ✓  |
| <b>Tumori ependimali</b>                                  |   |    |     |    | Medulloepitelioma                                                |   |    |     | ✓  |
| Subependinoma                                             |   | ✓  |     |    | CNS embryonal tumour, NOS                                        |   |    |     | ✓  |
| Ependinoma mixopapillare                                  |   | ✓  |     |    | Teratoide atipico/Tumore rabdoide                                |   |    |     | ✓  |
| Ependinoma                                                |   |    | ✓   |    | CNS embryonal tumour with rhabdoid features                      |   |    |     | ✓  |
| Ependinoma RELA fusion-positivo                           |   |    | ✓   | ✓  | <b>Tumori della regione sellare (escluso adenoma ipofisario)</b> |   |    |     |    |
| Ependinoma anaplastico                                    |   |    |     | ✓  | Craniofaringioma                                                 |   | ✓  |     |    |
| <b>Altri gliomi</b>                                       |   |    |     |    | Tumore a cellule granulari                                       |   | ✓  |     |    |
| Glioma angiocentrico                                      |   | ✓  |     |    | Pituicitoma                                                      |   | ✓  |     |    |
| Glioma cordoide del III ventricolo                        |   |    | ✓   |    | Spindle cell oncocyoma                                           |   | ✓  |     |    |
| <b>Tumori del plesso coroideo</b>                         |   |    |     |    | <b>Tumori neuronali e tumori misti neurogliali</b>               |   |    |     |    |
| Papilloma dei plessi coroidei                             |   | ✓  |     |    | Ganglioglioma                                                    |   | ✓  |     |    |
| Papilloma atipico dei plessi coroidei                     |   |    | ✓   |    | Ganglioglioma anaplastico                                        |   |    |     | ✓  |
| Carcinoma dei plessi coroidei                             |   |    |     | ✓  | Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma             |   | ✓  |     |    |
| <b>Tumori delle meningi</b>                               |   |    |     |    | Neuromatoma centrale                                             |   |    | ✓   |    |
| Meningioma                                                |   | ✓  |     |    | <b>Linfomi (tutti i sottotipi)</b>                               |   |    |     |    |
| Meningioma atipico                                        |   |    | ✓   |    | <b>Tumori metastatici</b>                                        |   |    |     |    |
| Meningioma anaplastico (maligno)                          |   |    |     | ✓  |                                                                  |   |    |     |    |
| <b>Tumori mesenchimali, non meningoteliali</b>            |   |    |     |    |                                                                  |   |    |     |    |
| Tumore fibroso solitario/Emangiopericitoma                |   | ✓  | ✓   | ✓  |                                                                  |   |    |     |    |
| Emangioblastoma                                           |   | ✓  |     |    |                                                                  |   |    |     |    |

**Moderne tecnologie per consentire una terapia chirurgica “allo stato dell’arte” dei tumori cerebrali**

**Neuronavigazione**

Da ormai 20 anni il neuronavigatore cerebrale si dimostra un ausilio essenziale in neurochirurgia per individuare una massa cerebrale e proiettarla già a livello della cute, consentendo l’approccio più limitato possibile di tutti gli strati anatomici, pianificare una traiettoria per raggiungerla, controllare la graduale e l’avvenuta completa asportazione della stessa. Esistono due modalità di navigazione: quella **ottica**, che si basa su una

localizzazione per mezzo di telecamere a raggi infrarossi e prevede obbligatoriamente la fissazione con punte, con testiera standard di Mayfield, e quella **magnetica**, nella quale la localizzazione avviene appunto attraverso un magnete, posto in prossimità della testa del paziente e attuabile con tecnica *frameless*, ovvero senza l'utilizzo di una testiera con punte.

Entrambe le modalità sono attuabili con lo stesso modello di navigatore: premettendo che la precisione di localizzazione e l'errore medio sono bassi, di solito di 1-2 mm, e talvolta anche meno, per entrambi i sistemi, la scelta di utilizzare l'una o l'altra modalità dipende esclusivamente dalle caratteristiche dell'intervento da effettuare. Nell'asportazione delle neoplasie, per esempio, si può scegliere di utilizzare il sistema ottico negli interventi in cui la testiera a punte è richiesta per attuare determinate posizioni operatorie (per es. in *park bench*) o quando si deve effettuare una biopsia cerebrale di una lesione profonda, essendo possibile dotarsi di un kit ottico che prevede un sistema di fissazione della traiettoria, calcolo immediato della profondità e ago da biopsia *navigato*, che consente un controllo in tempo reale della localizzazione dell'ago stesso.

Il sistema magnetico trova preferibile applicazione nelle lesioni in cui non è richiesta una particolare posizione chirurgica e quando il tumore è dotato di una componente cistica. È infatti possibile l'utilizzo di uno stiletto, anch'esso *navigato*, che, introdotto in un ago di Cushing o in un comune catetere di derivazione ventricolare esterna, consente, secondo una traiettoria predeterminata e sempre in tempo reale, di individuare la componente cistica del tumore ed evacuarla, ottenendo un'immediata decompressione e agevolando la successiva procedura chirurgica.

La navigazione viene effettuata su un esame – può essere una tomografia computerizzata (TC) o una risonanza magnetica (RM) – che deve essere eseguito nei giorni immediatamente precedenti all'intervento, con tecnica di acquisizione tridimensionale a strati sottili. L'esame deve essere di ottima qualità e senza artefatti di movimento, che vanificherebbero la validità della procedura.

Una volta caricato sul sistema l'esame del paziente, si passa a effettuare la registrazione, ovvero dal raffronto tra l'imaging e il cervello del paziente, in modo di far collimare le mappe con i loci. Questa fase è molto importante e determina tutta la precisione e l'affidabilità della neuronavigazione. Perciò, non bisogna mai stancarsi di effettuare la verifica tra i punti radiologici e punti anatomici del paziente e di ripetere la procedura, qualora non ci fosse corrispondenza. È possibile anche in fase di elaborazione effettuare una fusione di differenti metodiche (TC e RM) o tra diverse sequenze di RM. In questa fase, si determinerà il planning, ossia la traiettoria

per raggiungere il bersaglio (target).

È opportuno verificare ripetutamente con il *pointer* (puntatore, cioè lo strumento che dà il raffronto del punto anatomico con quello delle immagini radiologiche) l'avanzamento della traiettoria e verificare il grado di asportazione della massa.

L'evoluzione della neuronavigazione è l'interfacciamento con la RM intraoperatoria, che permette di aggiornare l'imaging durante le diverse fasi dell'intervento, annullando il fenomeno di *brain shifting*, cioè la modificazione della posizione delle strutture cerebrali che avviene a seguito di determinati eventi intraoperatori (come deliquorazioni, asportazioni di grosse masse tumorali, *brain swelling*) con possibilità di diminuzione dell'accuratezza della procedura, limite non ancora risolto della neuronavigazione.

## Risonanza magnetica intraoperatoria

---

Da alcuni anni sono disponibili RM dedicate all'utilizzo in sala operatoria, durante tutte le fasi dell'intervento chirurgico. Si suddividono in due grandi categorie: **fisse** e **mobili**. Le RM intraoperatorie fisse consentono di ottenere immagini intraoperatorie del tutto paragonabili a quelle ottenute dalle risonanze utilizzate per la diagnostica. Gli svantaggi sono invece rappresentati dai costi elevati, dall'ingombro, che può limitare l'utilizzo della macchina a limitate sedi di tumori e posizioni chirurgiche, e dalla necessità di avere una sala operatoria esclusivamente dedicata alla risonanza stessa.

Quelle mobili hanno dei costi più contenuti, un ingombro inferiore, sono stipabili in un apposito box, adiacente alla sala operatoria (rendendo quindi la sala utilizzabile per tutte le attività neurochirurgiche, quando la macchina si trovi all'interno del box) e consentono l'impiego nella maggior parte della localizzazione delle neoplasie e delle posizioni chirurgiche. In questo caso, gli svantaggi sono dovuti a una minore risoluzione delle immagini, data la potenza inferiore rispetto a quelle fisse.

L'esperienza della neurochirurgia di Legnano si riferisce all'utilizzo di RM intraoperatoria del tipo mobile con potenza 0,15 Tesla, impiegata nelle asportazioni di casi di neoplasie selezionati, nell'arco di 4 anni. Da questa esperienza emerge che il vantaggio principale dell'utilizzo della macchina è rappresentato, grazie all'integrazione tra RM intraoperatoria e neuronavigatore, dalla possibilità di aggiornare le immagini passo dopo passo, consentendo una neuronavigazione intraoperatoria in *real time*, che, come si è detto, azzerando il *brain shifting*, permette un controllo intraoperatorio nelle varie fasi, e appare

particolarmente utile nell'evidenziare piccoli noduli (che potevano sfuggire alla visione microscopica) di tessuto tumorale residuo.

Anche in questo caso, lo strumentario e tutti gli strumenti necessari alla chirurgia (per es. respiratore automatico) devono essere *RM-compatibili* per evitare sia l'attrazione magnetica degli stessi (soprattutto degli strumenti chirurgici) verso il campo operatorio, sia interferenze, che non renderebbero possibile l'esecuzione degli esami durante l'intervento. Altro fattore da considerare è l'allungamento significativo dei tempi chirurgici, rispetto all'utilizzo della sola neuronavigazione. L'équipe chirurgica, anestesiológica infermieristica e di supporto di sala operatoria deve essere dedicata.

A una valutazione bidimensionale *vantaggi/svantaggi* si ritiene interessante l'utilizzo della RM intraoperatoria negli adenomi ipofisari con approccio transnasale endoscopico, nei gliomi di basso grado, nella asportazione di neoplasie multicentriche.

## Monitoraggio intraoperatorio

---

### Awake surgery

È la tecnica maggiormente utilizzata nel mondo per monitorare durante l'intervento funzioni considerate molto rilevanti per una normale qualità di vita individuale e di relazione: la funzione motoria, quella sensitiva e la funzione linguistica (*funzioni primarie*).

Si caratterizza dal fatto che il paziente, mantenuto per tutte le fasi dell'intervento in sedazione analgesica, durante la parte cruciale dell'asportazione del tumore, venga superficializzato ulteriormente, in maniera tale che, *da sveglio*, su richiesta dell'esaminatore, possa collaborare e testare la funzione in esame, per esempio muovendo un segmento artuale o pronunciando una serie di parole.

Il passaggio fondamentale dell'*awake surgery* è quello del **mappaggio corticale** (*brain mapping*). Il neurochirurgo, una volta esposta la corteccia del cervello nelle vicinanze della neoplasia e dei presunti centri delle funzioni primarie, applicando con uno *stimolatore* delle correnti elettriche di stimolazione impulsiva sulla superficie corticale, cerca di individuare e circoscrivere la mappa delle posizioni determinanti un blocco della funzione (effetto negativo) o la sua attivazione (effetto positivo), che verosimilmente compete a quella determinata area corticale; nella fattispecie, la stimolazione di un'area corticale motoria provocherà un piccolo movimento del segmento motorio correlato, la stimolazione di un'area corticale del linguaggio determinerà la (momentanea) compromissione dell'espressione o comprensione linguistica e, infine, la stimolazione della corteccia somatosensoriale provocherà nel paziente una parestesia del tipo

formicolio nella relativa area. È sconsigliato, a scopo prudenziale, sia per evitare danni neurologici permanenti dovuti a pluristimolazione, sia per ridurre i rischi dell'insorgenza di una crisi epilettica intraoperatoria, ripetere più volte la stimolazione di queste aree. Quindi, una volta individuate tali aree, in corrispondenza delle stesse verranno applicati specifici marker.

È richiesto, come del resto per le altre metodiche di monitoraggio intraoperatorio, un team multispecialistico (neurochirurghi, neurofisiologi, neuroanestesisti), infermieristico e di supporto addestrato ed esperto.

La metodica presenta una precisione elevata e consente di interrompere l'asportazione della neoplasia, alla prima avvisaglia di deficit neurologici. Gli svantaggi possono essere dati dal diminuito confort del paziente durante l'intervento, dalla possibilità di insorgenza di crisi epilettiche intraoperatorie (non facili da gestire in un paziente a volte completamente sveglio e non totalmente in respirazione assistita, non intubato), inoltre c'è il limite di poter effettuare un monitoraggio limitato alle sole funzioni corticali, non avendo possibilità di monitoraggio delle vie sottocorticali.

### **Potenziali evocati intraoperatori**

L'utilizzo dei potenziali evocati intraoperatori (metodica utilizzata nella neurochirurgia di Legnano) consente il monitoraggio delle funzioni motorie e sensitive sia delle aree corticali sia delle vie sottocorticali ed è attuabile in anestesia generale e in respirazione totalmente assistita.

Le funzioni motorie vengono monitorate attraverso la stimolazione diretta e continua dell'area motoria primaria e/o secondaria e mediante *strip* in silicone, costituita da un numero variabile di microelettrodi, adagiata, a craniotomia avvenuta, sulla corteccia cerebrale. La tecnica fondamentale per localizzare il solco centrale e identificare la corteccia motoria e quella sensitiva è costituita dall'inversione di fase delle componenti corticali dei *potenziali evocati somatosensoriali* (PESS) successiva a stimolazione del nervo mediano al polso; tale tecnica è detta **PhR** (*phase reversal*).

Gli impulsi sono registrati in periferia a livello di diversi segmenti muscolari e costituiscono il *potenziale evocato motorio* (Motor Evoked Potential, MEP). I MEP consentono anche il monitoraggio delle vie sottocorticali (assoni mielinizzati che dalla corteccia cerebrale si dirigono agli strati più profondi dell'encefalo, del mesencefalo, del ponte, del bulbo e del midollo spinale o viceversa partono da queste strutture e si dirigono verso la corteccia). Le neoplasie cerebrali corticali possono dislocare vie e fascicoli, il cui danneggiamento, che si può verificare soprattutto durante l'asportazione delle porzioni più

profonde, può determinare deficit neurologici. I MEP possono tenere sotto controllo anche questo tratto di conduzione delle vie nervose che va dalla corteccia al motoneurone del midollo spinale (via piramidale), riducendo il rischio di deficit postoperatori.

Un aumento della latenza ( $> 10\%$  della baseline) e/o, parametro più significativo, una riduzione di ampiezza delle risposte corticali  $> 50$  dei MEP, durante l'asportazione della neoplasia, può indicare che ci si trovi nella periferia o in prossimità dell'area motoria e, pertanto, conviene fermarsi, effettuare irrigazioni di papaverina e aumentare la pressione arteriosa per diminuire il vasospasmo e ottimizzare la pressione di perfusione cerebrale. Dopo alcuni minuti, in base anche all'andamento dei MEP, si può decidere se cambiare direzione e continuare l'asportazione o fermarsi definitivamente per evitare danni neurologici permanenti.

A fronte della sensibilità e della candidabilità dei pazienti molto elevata e superiore al 90%, i MEP presentano il vantaggio di permettere un confort del paziente superiore e una craniotomia più limitata, rispetto all'*awake surgery*. Non possono però consentire il monitoraggio intraoperatorio del linguaggio.

## Gliomi cerebrali

Hanno tre modalità di crescita, descritte qui di seguito.

■ **Crescita piale:** sono neoplasie caratterizzate da una crescita circoscritta di limitati gruppi di cellule, dotate di un indice proliferativo molto basso e da scarsa capacità di infiltrazione. Generalmente questo gruppo di neoplasie rispetta le strutture circostanti, rimanendo confinato ai limiti piali della circonvoluzione in cui la neoplasia ha preso origine e/o non invadendo le strutture anatomiche circostanti (Fig. 123.1).

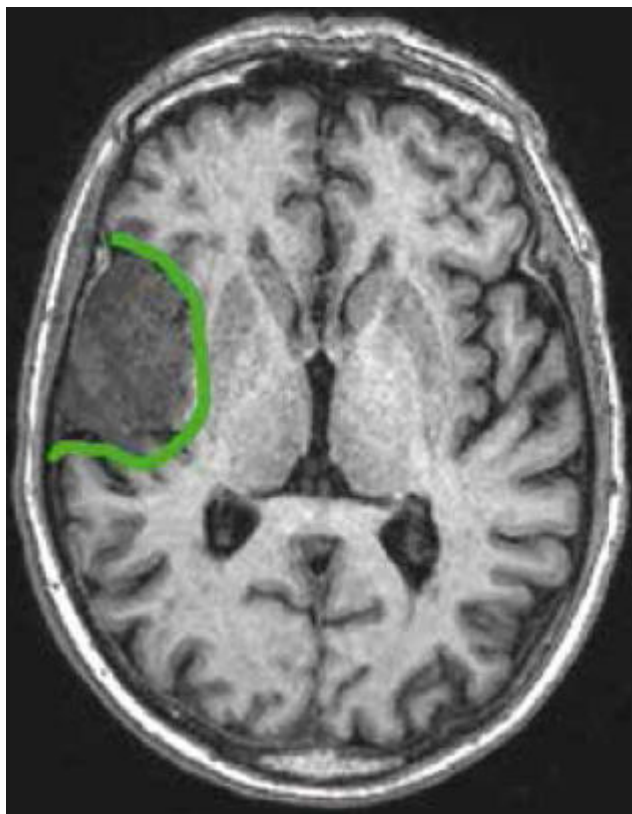


**Fig. 123.1.** Crescita confinata di glioma cerebrale.

Fanno parte di questo gruppo neoplasie prevalenti nella fascia pediatrica di età: l'astrocitoma pilocitico (grado I WHO), l'astrocitoma subependimale a cellule giganti (grado I WHO) e lo xantoastrocitoma pleomorfo (grado II WHO).

■ **Modalità infiltrativa:** tale tipo di crescita è la caratteristica dei tumori astrocitari maligni ([Fig. 123.2](#)). Sono neoplasie dotate di indice proliferativo elevato o molto elevato, con spiccata capacità infiltrativa e invasività inesorabile. Appartengono a questo gruppo l'astrocitoma anaplastico, l'oligodendroglioma anaplastico (grado III WHO), il glioblastoma (grado IV WHO). Soprattutto nel grado IV, la crescita proliferativa è caratterizzata da infiltrazione e invasività della sostanza bianca in ogni direzione e senza alcun rispetto di strutture cerebrali anche differenti (per es. il corpo calloso o i nuclei della base). Preparati autoptici di soggetti deceduti per glioblastoma hanno dimostrato la presenza di gettoni di neoplasia a distanza di alcuni centimetri dalla massa, nel contesto di tessuto cerebrale apparentemente sano. In media dopo appena 2 anni vi è la



progressione dell'astrocitoma anaplastico in glioblastoma.

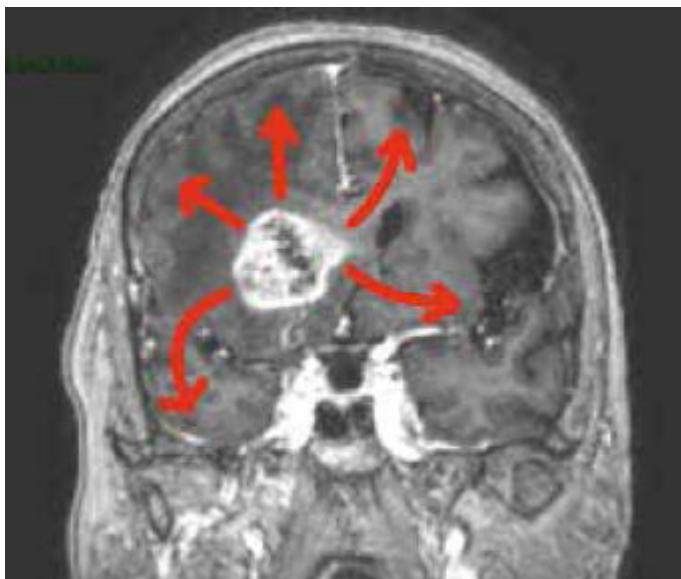


**Fig. 123.2.** Crescita infiltrativa di astrocitoma maligno.

■ **Crescita con gettoni infiltrativi che degenera in infiltrativa:** l'astrocitoma diffuso (grado II WHO) può rimanere circoscritto e confinato anche per anni e clinicamente e neurologicamente silente, essendo talvolta di riscontro occasionale in seguito a eventi traumatici cranici. Tuttavia, l'astrocitoma diffuso è dotato di potenzialità di differenziazione maligna, come si conferma da gettoni di cellule con attività infiltrativa, presenti nell'ambito di una massa circoscritta. Questa neoplasia ha la tendenza di acquisire le caratteristiche anaplasia e aggressiva invasività, tipica dei gradi superiori. L'intervallo di trasformazione maligna, che purtroppo sembra proprio una certezza dell'astrocitoma diffuso, è molto variabile, oscillando da 1-2 anni a 10 anni dopo la diagnosi, con un intervallo medio di 4-5 anni (Fig. 123.3).

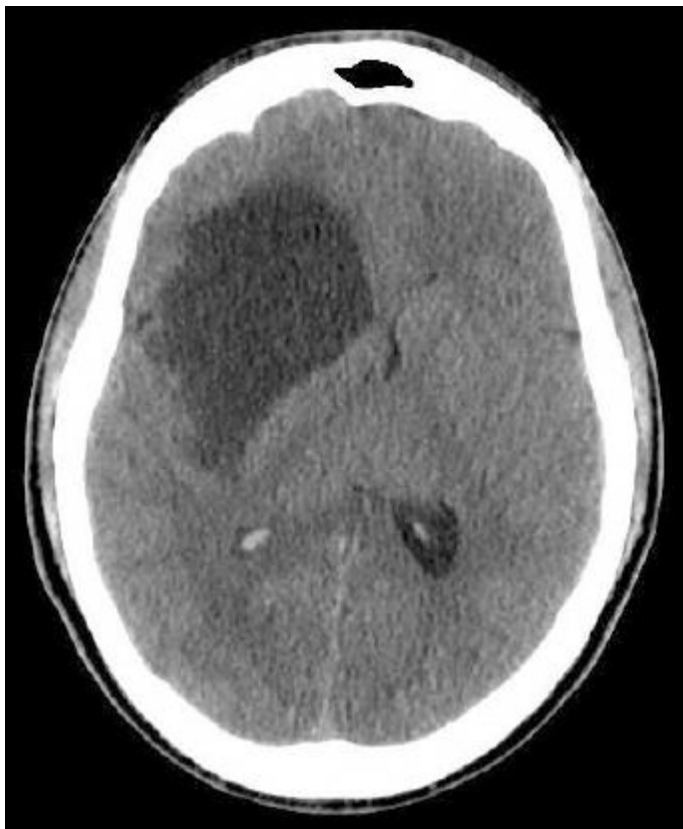


**Fig. 123.3.** TC di glioma a basso grado.

Recenti studi hanno evidenziato che, in alcuni casi (significativamente meno frequenti rispetto all'astrocitoma diffuso), anche lo xantoastrocitoma pleomorfo può recidivare e presentare una progressione anaplastica. Infine, una dedifferenziazione può essere presente negli oligodendrogliomi.

Dal punto di vista istologico, i tumori astrocitari dotati esclusivamente di atipia cellulare sono considerati di grado II, quelli con atipia cellulare accompagnati da attività mitotica di grado III e quelli dotati di atipia cellulare, attività mitotica e proliferazione endoteliale (o necrosi) sono considerati di grado IV.

I gradi I non possiedono nessuna di queste caratteristiche (classificazione di Daumas-Duport, St. Anne-Mayo).

### **Impatto della profilazione molecolare nelle terapie dei gliomi e la medicina personalizzata**

I principali marker molecolari clinicamente rilevanti dei gliomi sono di seguito elencati.

■ **Perdita di eterozigotità (LOH, Loss Of Heterozygosity) del braccio dei cromosomi 1p e 19q:** nel 2006 Mariani et al. hanno evidenziato l'impatto prognostico positivo di pazienti con LGG, dimostrando l'importanza prognostica dello stato molecolare.

■ **Mutazione del gene IDH (isocitrato deidrogenasi):** sono un particolare gruppo di geni e quelli più significativi sono l'*IDH1* e l'*IDH2*. La presenza di tali mutazioni è associata con una prognosi maggiormente favorevole, sia nei LGG, sia nei gliomi ad alto grado (HGG, High-Grade Glioma).

■ **Silenziamento del gene promoter della MGMT (metil guanina metil transferasi):** questo gene ripara nell'organismo i danni indotti da agenti alchilanti. Perciò se questo gene non è funzionante, il tumore ha un'inabilità parziale a riparare l'effetto citotossico di agenti alchilanti chemioterapici, generalmente utilizzati nella terapia dei gliomi. Tale marker si associa a prognosi favorevole soprattutto nei tumori con contemporanea mutazione dei geni IDH ([Tab. 123.2](#)).

**Tab. 123.2.** Caratteristiche dei principali marker molecolari dei gliomi.

|                                 | Mutazione IDH1/2                                                           | Co-delezione 1p/19q                                                                                     | Promoter di MGMT                                                     |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Conseguenza biologica</b>    | Aumenta il livello di 2 idrossiglutarato                                   | Incerta                                                                                                 | Riduce la riparazione del DNA                                        |
| <b>Frequenza</b>                |                                                                            |                                                                                                         |                                                                      |
| Grado I WHO                     |                                                                            |                                                                                                         |                                                                      |
| ■ Astrocitoma diffuso           | 71-80%                                                                     | 15%                                                                                                     | 40-50%                                                               |
| ■ Oligodendroglioma             | 73-80%                                                                     | 30-60%                                                                                                  | 60-90%                                                               |
| Grado II WHO                    |                                                                            |                                                                                                         |                                                                      |
| ■ Astrocitoma anaplastico       | 50-70%                                                                     | 15%                                                                                                     | 50%                                                                  |
| ■ Oligodendroglioma anaplastico | 50-80%                                                                     | 60-60%                                                                                                  | 70%                                                                  |
| Grado IV WHO                    |                                                                            |                                                                                                         |                                                                      |
| ■ Glioblastoma                  | 10%                                                                        | < 5%                                                                                                    | 35%                                                                  |
| <b>Ruolo diagnostico</b>        | Utilità per i <i>low-grade</i> LGG e GDL secondari<br>DD glioma vs. gliosi | Patognomonico per oligodendroglioma, soprattutto se associato alla mutazione IDH                        | Nessuno                                                              |
| <b>Ruolo prognostico</b>        | Aumenta la storia naturale nei tumori mutati                               | Aumenta la storia naturale nei tumori 1p/19q co-deletti                                                 | Valore prognostico positivo nel GDL, peggioramento con mutazione IDH |
| <b>Ruolo predittivo</b>         | Se non è mutato, rimanda al ruolo predittivo del MGMT                      | Prolungamento della sopravvivenza con chemioterapia, processo negli oligodendrogliomi 1p/19q co-deletti | Predittiva di terapie alchilanti nel GDL                             |

Resta incerto se questi marker siano realmente dei fattori inducenti chemiosensibilità o radiosensibilità o siano l'espressione dell'attività biologica (più o meno aggressiva) della neoplasia.

È invece sicuro che l'utilizzo della profilazione molecolare sia un passo fondamentale per l'attuazione di una *medicina personalizzata* nel paziente con glioma cerebrale, che possa prevedere la scelta dei trattamenti più efficaci possibili con una terapia individuale, in base all'analisi dei dati clinici-neurologici, radiologici, intraoperatori,

## Gliomi diffusi (sec. nuova classificazione WHO 2016)

---

In questa nuova classificazione, la famiglia dei gliomi diffusi si presenta numerosa e appare costituita da tre gruppi:

- tumori astrocitari di grado II e III WHO;
- tumori oligodendrogliali di grado II e III WHO;
- glioblastoma.

L'astrocitoma diffuso (grado II) e l'astrocitoma anaplastico (grado III), sono entrambi suddivisi in:

- *IDH-mutant*;
- *IDH-wildtype*;
- *NOS categories*.

La maggior parte degli astrocitomi diffusi (grado II e III) appartengono alla categoria *IDH-mutant*.

Sebbene le differenze prognostiche tra gli astrocitomi diffusi di grado II e gli astrocitomi anaplastici di grado III siano molto significative, alcuni recenti studi sembrano suggerire che, se si considerano le sole forme *IDH-mutant* di entrambi i gradi, tali differenze non siano proprio rilevanti. La nuova classificazione consiglia di includere nei rispettivi gradi sia le forme *mutant* che quelle *wildtype*, anche se la prognosi delle forme mutate risulti la più favorevole sia nel grado II, sia nel grado III.

Infine, gli astrocitomi diffusi e gli oligodendrogliomi appaiono adesso avere più similitudini, rispetto al raffronto tra astrocitomi diffusi (grado II e III) e astrocitomi pilocitici (grado I).

Per tutte le ragioni esposte, e nell'impossibilità di disporre attualmente di lavori aggiornati alla nuova classificazione, si è preferito mantenere, ai fini anche dell'inquadramento terapeutico, la suddivisione in gliomi a basso grado (LGG) e gliomi ad alto grado (HGT). Riteniamo molto probabile, tuttavia, che questa nuova doppia visione (fenotipica e genetica), introdotta dalla nuova classificazione WHO, consentirà di aprire nuove porte, soprattutto sul versante dell'analisi epidemiologica, delle previsioni delle risposte terapeutiche e dell'avvio di nuovi trial.

## Gliomi a basso grado (LGG, Low-Grade Glioma)

---

### Astrocitoma pilocitico (grado I WHO)

Rappresenta il 5,1% di tutti i tumori del SNC con rapporto M:F di 1:1, che sale al 15,4%, se si considera la fascia di età 0-19 anni ed è il più

comune glioma nella fascia di età 0-9 anni.

Può localizzarsi in ogni zona dell'encefalo ma ha predilezione per cervelletto, tronco encefalico, III ventricolo, nervo ottico, lobo temporale, talamo, nuclei della base.

La progressione anaplastica è molto rara e inferiore all'1%. Il 20-30% di questi tumori si sviluppa in pazienti con neurofibromatosi di tipo 1 (NF1), particolarmente negli astrocitomi localizzati nel tronco encefalico e nel nervo ottico.

Per quanto riguarda la sintomatologia, la presentazione più comune è rappresentata da deficit neurologici focali come calo della vista (localizzazione nel nervo ottico), emiparesi con disturbi della deambulazione (localizzazione nel tronco encefalico), sindrome da ipertensione endocranica (cefalea ingravescente, vomito, papilla da stasi bilaterale).

L'esame di elezione per la diagnosi è la risonanza magnetica. Queste neoplasie sono molto spesso cistiche con aspetti talvolta anche plurinodulari a *enhancement* positivi (assumono mezzo di contrasto). Presentando crescita piaie circoscritto e confinato, hanno bassissima potenzialità infiltrativa e scarsa aggressività.

La terapia è quasi unicamente quella chirurgica, che determina un significativo aumento della sopravvivenza: 85% a 5 anni e 79% a 10 anni. Nel caso del glioma del nervo ottico e con resezione parziale può essere utile associare radioterapia. Nei bambini, in caso di localizzazione nel tronco cerebrale, dove per la sede non è possibile nemmeno l'esecuzione di biopsia, sono in atto protocolli di polichemioterapia.

### **Astrocitoma subependimale a cellule giganti e complesso della sclerosi tuberosa (grado I WHO)**

L'astrocitoma subependimale a cellule giganti (ASCG) rappresenta una delle manifestazioni del complesso della sclerosi tuberosa (CST), una malattia multisistemica ereditaria, costituita da una costellazione di manifestazioni.

Il CST, che ha una prevalenza di 1 su 6800 bambini, dal punto di vista sintomatologico è caratterizzato dalla classica triade di Vogt: crisi epilettiche, ritardo mentale e adenoma sebaceo. Dal momento che l'ASCG ha una localizzazione intraventricolare, prevalentemente in prossimità dei forami di Monro, per progressione della crescita o, meno frequentemente, per emorragie intratumorali, la massa può provocare idrocefalo acuto su base ostruttiva con sindrome da ipertensione endocranica. Le altre manifestazioni cerebrali del CST, oltre l'ASCG, sono date da: tubercoli della corteccia cerebrale, alterazioni lineari della sostanza bianca e noduli subependimali periventricolari (amartomi).

L'ASCG è presente tra il 6 e il 15% dei casi di CST e spesso si origina

da un ingrandimento di un nodulo subependimale. Alla TC si presenta come un nodulo solido, intraventricolare e parzialmente calcifico. Tale formazione nodulare prende intensamente contrasto alla RM.

La terapia chirurgica è quasi del tutto limitata, ma necessaria, nel caso di un idrocefalo ostruttivo ed essenzialmente deve ripristinare la comunicazione delle vie liquorali. Per tale motivo, frequentemente, data la sede, bisogna accontentarsi di un'asportazione parziale, preferibilmente eseguibile in modo mininvasivo e con tecnica endoscopica. Nei casi estremi, bisogna limitarsi a una derivazione ventricolo-peritoneale.

## **Xantoastrocitoma pleomorfo (grado II WHO)**

È una neoplasia poco comune (1% dei tumori astrocitari). È quasi esclusivamente una neoplasia delle prime tre decadi di vita. Si localizza frequentemente nei lobi temporali o parietali, spesso a livello superficiale, dove assume contatti con le leptomeningi. È tuttavia una neoplasia che ha un tipo di crescita circoscritta con rispetto dei piani piali e del tessuto cerebrale circostante anche se, molto meno frequentemente rispetto l'astrocitoma diffuso, essendo dotato di un potenziale biologico di aggressività, lo xantoastrocitoma pleomorfo (XAP) può trasformarsi, con aumento delle mitosi e insorgenza di necrosi, nella forma anaplastica.

Dal momento che questa neoplasia si localizza frequentemente superficialmente e a livello corticale, la sintomatologia nei due terzi dei casi è costituita da crisi epilettiche parziali o generalizzate, che vengono a volte trattate sintomatologicamente per alcuni anni, prima di giungere alla corretta diagnosi. Possono poi insorgere disturbi visivi, cefalea disturbi motori o della sensibilità.

Alla risonanza magnetica si presenta in forma cistica, dotata di un nodulo murale, a *enhancement* intenso, e di una capsula che caratteristicamente assume *enhancement* ad anello.

La principale terapia dello XAP è quella chirurgica, che deve prevedere una rimozione completa con pulizia dei margini della neoplasia. Nelle localizzazioni superficiali, la difficoltà insorge quando il tumore si trova in prossimità di aree critiche, per insorgenza postoperatoria di epilessia scarsamente trattabile con i farmaci o di deficit neurologici. Nei casi in cui l'istologia evidenzierà un indice mitotico più elevato, può essere utile associare il trattamento radioterapico o multichemioterapia.

Sia per le recidive precoci riscontrabili, sia per le caratteristiche istologiche facilmente simili, lo XAP è la neoplasia che frequentemente viene scambiata per glioblastoma.

La prognosi dello XAP è relativamente favorevole con una sopravvivenza complessiva (OS, Overall Survival) dal trattamento del 72% a 5 anni e del 70% a 10 anni e una percentuale di recidiva del

72% a 5 anni e del 61% a 10 anni.

## **Astrocitoma diffuso (grado II WHO)**

Rappresenta il 20% di tutti i gliomi e il 10-15% di tutti i tumori astrocitari. Presenta un'incidenza di 1,4 nuovi casi per milione di abitanti/anno, con un picco di insorgenza nella quarta decade di età e rapporto M:F di 1,4:1. L'età media di incidenza è di 35 anni con due picchi di età tra 6-12 anni e tra 26-46 anni.

Più del 90% degli astrocitomi diffusi deriva da astrociti fibrillari e origina nella sostanza bianca. Il lobo prevalente è quello frontale, seguito rispettivamente dal parietale, temporale e occipitale.

La nuova classificazione WHO del 2016 introduce la differenziazione degli astrocitomi diffusi in tre categorie:

- *IDH-mutant*;
- *IDH-wildtype*;
- *NOS categories* (allorché non siano disponibili o determinabili le caratteristiche di biologia molecolare).

Altra innovazione fondamentale è l'abolizione delle varianti *astrocitoma fibrillare* e *astrocitoma protoplasmatico*. L'unica variante accettata è quella dell'astrocitoma gemistocitico *IDH-mutant*.

La maggior parte degli astrocitomi diffusi di grado II appartiene alla categoria *IDH-mutant*, che beneficia di una prognosi più favorevole rispetto alle altre due.

Per un lungo tempo, la storia naturale di questi tumori è stata poco studiata e in un passato anche recente la maggior parte degli autori considerava l'astrocitoma diffuso un'entità benigna e stabile nel tempo. Di conseguenza, l'attitudine così detta del *wait-and-see*, insomma dell'attesa vigilata, è stata quella predominante per lungo tempo. Del resto, la giovane età dei pazienti, la normale qualità di vita che conducevano, l'assenza di sintomi o disturbi neurologici e il timore di provocare dei deficit, conseguentemente all'asportazione chirurgica, hanno incoraggiato una condotta attendista, al massimo rotta dall'esecuzione di una biopsia cerebrale che, al meglio, confermava i sospetti. Qualcuno aveva anche detto che conveniva, intanto, iniziare con il trattamento radioterapico.

Hugues Duffau, nelle prime pagine del suo *Diffuse low grade glioma in adults*, afferma che, come prima cosa, vanno cancellati tutti i dogmi di questi tumori per poter comprendere la loro storia naturale e avviare un trattamento efficace. In realtà, diversi contributi pubblicati in questi ultimi anni hanno dimostrato che l'astrocitoma diffuso non è un'entità stabile ma un tumore in continua crescita e dotato, fin da subito, di caratteristiche infiltrative.

Nell'80-90% dei casi, il sintomo di esordio è un episodio epilettico. Gli altri sintomi sono deficit motori e sensitivi ad andamento molto progressivo, afasia, anosognosia, sindrome da ipertensione endocranica e disturbi del comportamento come disinibizione, irritabilità, alterazione dell'attività decisionale, abulia e apatia.

La TC evidenzia una massa solida ipodensa, anche di notevoli dimensioni mentre la RM evidenzia un espanso da ipointenso a isointenso in T1 e iperintenso in T2. La presa di contrasto è raramente presente, debole e correlata con una prognosi peggiore. Una marcata comparsa di *enhancement* è per lo più correlata con una dedifferenziazione e viraggio a un grado più maligno.

## **Oligodendroglioma (grado II WHO)**

La WHO definisce l'oligodendroglioma come un tumore dell'adulto ben differenziato, diffusamente infiltrante, tipicamente localizzato negli emisferi cerebrali e composto prevalentemente di cellule morfologicamente somiglianti all'oligodendroglia.

Congiuntamente alle caratteristiche morfologiche, secondo la nuova classificazione WHO del 2016, il requisito essenziale per la diagnosi di oligodendroglioma di grado II e oligodendroglioma anaplastico di grado III è l'assetto genetico, rappresentato dalla contemporanea mutazione dei geni IDH e co-delezione del braccio lungo dei cromosomi 1p/19q. In assenza anche di uno di questi elementi genetici, se la morfologia è altamente indicativa, si deve parlare di *oligodendroglioma NOS*.

La diagnosi di forma mista oligoastrocitaria (varietà comunemente presente nelle precedenti casistiche), secondo la nuova classificazione deve essere invece evitata. La WHO invita in questi casi a indirizzarsi verso uno o l'altro tipo di tumore, tenendo conto del profilo genetico. Qualora vi siano caratteristiche morfologiche (evenienza rara, secondo la WHO 2016) di "vero oligoastrocitoma", si provvederà a includerlo sotto le provvisorie entità di oligoastrocitoma NOS e oligoastrocitoma anaplastico NOS.

L'oligodendroglioma rappresenta tra il 10 e il 25% di tutte le neoplasie gliali ed è prevalentemente presente nell'adulto, con una leggera predominanza del genere maschile e un'età media di insorgenza di 35-45 anni. Origina dalla sostanza bianca e ha una predilezione per il lobo frontale.

L'oligodendroglioma è caratterizzato da una lunga storia di sintomi e segni neurologici prima di giungere alla diagnosi (1-5 anni). I sintomi più comuni sono rappresentati da crisi epilettiche e cefalea. In circa il 20% dei casi possono avere un esordio acuto o presentare un incremento acuto della sintomatologia precedente: ciò è dovuto a comparsa di focolaio emorragico dell'ambito della neoplasia. Non rara è la comparsa di sindrome da ipertensione endocranica e di disturbi del comportamento anche marcati.



La TC anche senza mezzo di contrasto rileva un'ipodensità, associata a calcificazioni puntiformi e prevalenti alla sua periferia. Le calcificazioni sono apprezzabili alla TC nel 40% degli oligodendrogliomi, ma sono presenti a livello microscopico nell'80-90% dei casi. Si rende sempre indispensabile il completamento diagnostico con RM, che può evidenziare i caratteristici segni di infiltrazione dello spazio subaracnoideo e aree cistiche; non vi è presa di contrasto. Al contrario, una marcata comparsa di *enhancement* indica un passaggio verso un grado più maligno. Tale comportamento biologico è anche presente negli oligodendrogliomi.

## Management dei LGG nell'adulto

---

### *Terapia chirurgica*

La terapia dei LGG rappresenta uno degli argomenti più dibattuti e controversi della neuroncologia. Ciò è favorito da diversi fattori, tra i quali la relativa rarità della patologia e la sopravvivenza elevata, che determinano una durata dei trial di parecchi anni.

La rimozione macroscopicamente totale (GTR, Gross Total Resection) dei LGG è spesso resa difficile dalla natura infiltrativa della neoplasia e soprattutto da rischi di danni neurologici, allorché (frequentemente) la localizzazione sia adiacente ad aree critiche, come quelle del linguaggio e della motilità.

Jakola et al. nel 2012 hanno pubblicato i dati di uno studio condotto in Norvegia, basato su una coorte parallela di popolazione, le cui conclusioni evidenziano un aumento di sopravvivenza (OS) nei pazienti trattati precocemente con chirurgia, rispetto al gruppo di pazienti trattati inizialmente con sola biopsia (*biopsy and watchful waiting*) e monitorati nel tempo con risonanza ogni 6 mesi (*wait-and-scan*).

Majchrzak et al. nel 2012 hanno pubblicato i dati di uno studio di un'analisi volumetrica prospettica dell'estensione di LGG in adulti, concludendo che un volume tumorale minore preoperatorio e una maggiore estensione della rimozione chirurgica sono significativamente associati con una più lunga OS, intervallo libero da malattia (PFS, Progression Free Survival) e sopravvivenza libera da degenerazione maligna (MFS, Malignant Degeneration Free Survival).

Finalmente, Veeravagu et al., in una recente revisione Cochrane del 2013, *Biopsy versus resection for the management of low-grade gliomas (Review)*, evidenziano come al momento non vi sono studi randomizzati o trial clinici controllati che possono fornire indicazioni obiettive per la diagnosi e il management chirurgico dei pazienti con LGG: tutti gli studi sono più o meno influenzati dal bias di selezione, che porta alla GTR chirurgica pazienti con fattori prognostici favorevoli (età, sede e volume della neoplasia ecc.). Altra importante controversia riguarda i rischi di danni neurologici permanenti con peggioramento della qualità di vita in caso di una chirurgia parziale con residuo tumorale rilevante e i possibili vantaggi della sola biopsia. La valutazione di questi rischi deve essere fatta dal chirurgo caso per caso ed essere condivisa con il paziente.

In tutti i casi di LGG in cui si decide di procedere alla terapia chirurgica, bisogna adottare e adoperare tutte le tecnologie precedentemente descritte.

La chirurgia deve essere preceduta da una diagnostica completa, che in molti casi deve anche prevedere l'esecuzione di una RM funzionale, che individuerà i centri

del linguaggio e delle aree motorie e consentirà di impostare un adeguato planning chirurgico. A parte l'utilizzo di microscopio operatorio e aspiratore ultrasonico, da tempo adoperati in ogni procedura, è indispensabile l'utilizzo di neuronavigatore, eventualmente abbinato con RM intraoperatoria. Quando vi è inoltre anche solo il sospetto che la neoplasia sia in prossimità di un'area critica, è altamente consigliato l'utilizzo delle metodologie di monitoraggio intraoperatorio, per la riduzione di rischi di danni neurologici.

### ***Chemioterapia adiuvante***

Nitta et al. (2015), in un loro studio retrospettivo a coorte, suddividono in due sottogruppi i LGG (astrocitoma diffusi e oligodendroglioma) e analizzano l'impatto della radioterapia e della chemioterapia su OS e PFS, dopo rimozione chirurgica. Secondo gli autori, in entrambi i sottogruppi in benefici della radioterapia non sono chiaramente correlati con un beneficio sia sulla OS sia sulla PFS. Invece, la chemioterapia adiuvante con nimustina (ACNU) e vincristina sono associati con aumento della PFS nel gruppo degli oligodendrogliomi (in particolare nel sottogruppo con mutazione *IDH1* e/o co-delezione 1p/19q), ma non conferiscono benefici (né per l'OS né per la PFS) nei pazienti con astrocitoma diffuso. Infine, l'OS appare significativamente associata con lo status di *IDH1* mutante. Questi dati possono suggerire che la chemioterapia rappresenti il trattamento adiuvante di prima scelta negli oligodendrogliomi, mentre negli astrocitomi diffusi converrebbe valutare un reintervento di asportazione della ricrescita neoplastica. La chemioterapia può trovare utilizzo, sempre con esiti incerti, nei casi di astrocitomi diffusi non trattabili per la sede o nelle recidive non più trattabili chirurgicamente, dopo trattamento con radioterapia (*salvage chemotherapy*).

### ***Radioterapia adiuvante***

L'EORTC, con van den Bent et al. (2006), ha condotto uno studio randomizzato sull'efficacia della RT sui LGG. Da questo lavoro è emerso che:

- la radioterapia adiuvante con dose totale di 50,4 Gy ( $28 \times 1,8$  Gy) può essere accettata come standard di cura nei LGG sottoposti a resezione chirurgica;
- dosi superiori (59,4-64,8 Gy) non producono effetti vantaggiosi ma possono avere maggiore tossicità;
- non vi sono sostanziali differenze nel sottoporre il paziente alla RT precocemente, dopo l'asportazione chirurgica, o tardivamente, alla ricrescita della neoplasia.

Sono stati individuati alcuni fattori prognostici sfavorevoli: dimensioni del tumore > 5-6 cm, crescita anche controlaterale oltre la linea mediana, assenza di componente oligodendrogliale, età > 40 anni e presenza di segni neurologici prima della chirurgia. La concomitante presenza di almeno tre tra questi segni, è considerata un'indicazione per una radioterapia adiuvante.

La radioterapia da sola o in associazione con la chemioterapia (in base allo status molecolare), può essere praticata ai pazienti con LGG che hanno effettuato solo la

biopsia, particolarmente negli astrocitomi diffusi.

## Conclusioni

Bisogna ammettere che, al momento, appare del tutto incerto il ruolo della chirurgia, l'estensione della resezione chirurgica, così come il ruolo della radioterapia e della chemioterapia nell'outcome a lungo termine dei LGG. Non esistono infatti (o esistono pochissimi) dati di livello 1 di evidenza sull'effetto di queste terapie sulla qualità di vita e/o sulla sopravvivenza globale nei pazienti con LGG sintomatici o incidentalmente scoperti.

Anche per tali ragioni, la terapia nei pazienti con LGG deve essere personalizzata e deve prevedere:

- l'asportazione chirurgica maggiormente possibile, con l'utilizzo delle moderne tecnologie allo stato dell'arte per ridurre le sequele neurologiche (*maximal safe resection*);
- RT precoce o al momento della ricrescita negli astrocitomi diffusi, RT e/o chemioterapia (sempre secondo lo stato molecolare) negli oligodendrogliomi e oligastrocitomi.

## Gliomi ad alto grado (HGG, High-Grade Glioma)

### Astrocitoma anaplastico (grado III WHO)

L'astrocitoma anaplastico (AA) rappresenta l'1,7% di tutti i tumori (benigni e maligni) del SNC, con una frequenza di 0,37 casi per 100.000 abitanti/anno. Il picco di incidenza è tra la quarta e la quinta decade, anche se l'ultimo CBTRUS 2014, ha riportato un'età media di 53 anni per queste forme. È più frequentemente presente negli uomini con un rapporto M:F di 2:1. L'AA è un tumore diffusamente infiltrante, con aree di anaplasia focali o diffuse e marcato potenziale proliferativo, ma senza esistenza di necrosi. Come per tutti gli altri tumori astrocitari diffusi, la diffusione dell'AA è localizzata generalmente negli emisferi cerebrali, con prevalenza del lobo frontale, seguito dal lobo temporale. Si può originare *de novo* come AA, o originarsi dalla trasformazione di un astrocitoma diffuso. L'attuale aspettativa di vita di un paziente con AA è di 3,5 anni ([Tab. 123.3](#)).

**Tab. 123.3.** Aspettativa di sopravvivenza nei gliomi.

#### Sopravvivenza media

##### Grado II

7-10 Astrocitoma diffuso

> 10 Oligodendroglioma [*IDH-mutant*, LOI]

##### Grado III

3-5 Astrocitoma anaplastico

> 10 Oligodendroglioma anaplastico [*IDH-*

##### Grado IV

Glioblastoma "de novo" *IDH-wildtype* (90

- 9,9 Glioblastoma "secondario" *IDH-mutant* (15%)
- 15 Glioblastoma "secondario" *IDH-wildtype* (15%)
- 24 Glioblastoma "secondario" *IDH-mutant* (24%)
- 31 Glioblastoma "secondario" *IDH-wildtype* (31%)

L'AA si differenzia dal glioblastoma (GBL) per quanto concerne la biologia e i caratteri prognostici. È anche vero che nel suo decorso, l'AA può subire un'ulteriore progressione in GBL. Come per i GBL, gli AA recidivano generalmente a livello del margine della resezione chirurgica, anche se la resezione è risultata essere macroscopicamente radicale. Ciò è dovuto, come detto in precedenza, alla modalità di crescita infiltrativa, tipica degli AA e di tutti gli HGG, con propagazione di cellule anche a diversi centimetri dal nodulo tumorale macroscopicamente rilevabile.

Come per gli astrocitomi diffusi di grado II, anche per gli astrocitomi anaplastici la nuova classificazione WHO prevede tre categorie, in base al profilo genico:

- *IDH-mutant*;
- *IDH-wildtype*;
- *NOS categories* (allorché non siano disponibili o determinabili le caratteristiche di biologia molecolare).

La categoria *IDH-mutant*, cui appartengono la maggior parte degli astrocitomi anaplastici, è quella associata a una sopravvivenza più lunga.

Il sintomo più frequente di esordio degli AA è la cefalea, presente nel 60-80% dei casi. Il segno neurologico più comune è rappresentato dalle crisi comiziali. Altri segni sono i disturbi del linguaggio, comportamentali e visivi, astenia e letargia. Non manca l'esordio con sindrome da ipertensione endocranica.

Anche dal punto di vista diagnostico, come quello biologico, l'AA presenta alla RM caratteristiche intermedie tra l'astrocitoma diffuso e il glioblastoma e, a volte, è difficilmente distinguibile dal grado inferiore. Alcuni quadri RM sono caratterizzati da un nodulo circoscritto, dotato di vivace *enhancement*, in assenza di fenomeni necrotici. In altre occasioni, l'AA si confonde con quello diffuso, presentandosi uniformemente privo di assunzione di *contrast-enhancement*; in quest'ultimo caso si può successivamente dimostrare, in fase diagnostica, l'esistenza di uno stato di *neo-dedifferenziazione*, ovvero uno stato iniziale di avvio del passaggio dal grado II al grado III. Anche in questo caso, la neoplasia si comporterà ormai, dal punto di vista del comportamento biologico e della prognosi, come un AA (grado III) a tutti gli effetti.

## **Oligodendroglioma anaplastico (grado III WHO)**

La definizione data dalla WHO di forma anaplastica è quella di “un oligodendroglioma con focali o diffusi aspetti istologici di malignità e con prognosi meno favorevole”. Anche i tumori oligodendrogliali vanno incontro alla dedifferenziazione con viraggio nella forma più maligna: l'oligodendroglioma acquista caratteristiche di anaplasia e indici replicativi più elevati e passa al grado III, anche se il tempo impiegato per questo passaggio è più lungo rispetto all'astrocitoma diffuso. L'incidenza dell'oligodendroglioma anaplastico è di 0,11 casi per 100.000 abitanti/anno e rappresenta lo 0,5% di tutti i tumori del SNC. Mentre l'attuale aspettativa di vita di un paziente con AA è di 3,5 anni, quella di un paziente con oligodendroglioma anaplastico è superiore a 10 anni (cfr. [Tab. 123.3](#)).

Secondo la nuova classificazione WHO, oltre agli aspetti morfologici, la diagnosi di oligodendroglioma anaplastico di grado III deve soddisfare anche quelli genetici, con la presenza della contemporanea mutazione dei geni IDH e co-delezione del braccio lungo dei cromosomi 1p/19q. In assenza anche di uno di questi elementi genetici, ma solo se la morfologia è altamente indicativa, si deve parlare di *oligodendroglioma anaplastico NOS*.

Dal punto di vista clinico, la presentazione non differisce da quella dell'oligodendroglioma grado II WHO, essendo maggiormente presenti crisi epilettiche focali e generalizzate, così come segni neurologici progressivi. Sembra essere più frequente, nella forma neoplastica, la sindrome da ipertensione endocranica, e più rapida la progressione sia delle crisi epilettiche, sia dei deficit neurologici.

Lo stesso vale per quanto concerne l'aspetto di questo tumore alla RM, dove però accanto ad aspetti calcifici, cistici ed emorragici, è presente in modo rilevante una presa di contrasto parziale-nodulare o totale, dovuta alla rottura della barriera ematoencefalica, tipica delle forme anaplastiche.

## **Glioblastoma multiforme (grado IV WHO)**

Il glioblastoma rappresenta il 55% di tutti i gliomi del SNC e l'80% di quelli maligni. Il picco di età di incidenza è tra i 60-70 anni (età media di 64 anni). Nonostante il glioblastoma multiforme (GBM) comprenda solo l'1% dei tumori dell'adulto, con un'incidenza di 5 nuovi casi per 100.000 abitanti/anno, la sua natura maligna lo porta a essere la quarta causa di morte per tumore (2% di tutti i decessi per tumore nell'adulto). Ha una preferenza per il genere maschile con un rapporto M:F di 1,6:1.

Il GBM è la massima espressione di dedifferenziazione e anaplasia cellulare e proliferazione incontrollata e senza confini nell'encefalo, associata a neoangiogenesi e necrosi massiva.

La classificazione WHO del 2016, tenendo conto del duplice aspetto morfologico/genetico, suddivide i glioblastomi in tre categorie ([Tab. 123.4](#)).

**Tab. 123.4. Classificazione dei glioblastomi (WHO 2016).**

|                                                      | Aspetti morfologici/genetici                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Caratteristiche                                                                                                                                                                                                                                 | Median Overall Survival                                     |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Glioblastoma de novo<br/><i>IDH-wildtype</i></b>  | Del punto di vista morfologico si caratterizza per una necrosi massiva ed evidente a livello microscopico con aspetti citologico-necrotici. Geneticamente è <i>IDH-wildtype</i> e nella maggioranza dei casi presenta mutazioni del promotore TERT, non è identificabile un precursore, per cui si parla di glioblastoma de novo. | Rappresentano il 90% dei glioblastomi totali, presenti in individui di età > 55 anni (età media alla diagnosi 62 anni), hanno prevalentemente una localizzazione supratentoriale. La durata media della storia clinica è di 4 mesi.             | <b>9,9 mesi</b><br>Chirurgia + radioterapia.                |
| <b>Glioblastoma secondario<br/><i>IDH-mutant</i></b> | La necrosi presente è limitata e per lo più rilevabile solo a livello microscopico. Geneticamente è <i>IDH-mutant</i> , in massima parte con contemporanee mutazioni del TP53. È denominato glioblastoma secondario perché deriva dalla differenziazione di un astrocitoma diffuso o di un astrocitoma anaplastico.               | Rapporto M:F = 1,42:1<br>Rappresentano il 10% dei glioblastomi totali, presenti in soggetti giovani (età media alla diagnosi di 44 anni), con prevalenza localizzazione del lobo frontale e con durata media della storia clinica è di 15 mesi. | <b>24 mesi</b><br>Chirurgia + radioterapia.                 |
| <b>Glioblastoma NOS</b>                              | Glioblastomi senza profilazione genetica e senza alcuna caratteristica.                                                                                                                                                                                                                                                           | Rapporto M:F = 1,05:1                                                                                                                                                                                                                           | <b>31 mesi</b><br>Chirurgia + radioterapia + chemioterapia. |

Benché il GBL, come tutti i tumori astrocitari, prediliga gli emisferi cerebrali, si estende con estrema facilità in profondità, verso le strutture della linea mediana (gangli della base) e nell'emisfero controlaterale a quello di origine: caratteristica è la diffusione attraverso la porzione anteriore o posteriore del corpo calloso e quindi la propagazione nel lobo controlaterale a quello di partenza, tale da far assumere l'aspetto "a farfalla".

La storia sintomatologica del GBL può essere caratterizzata da un esordio rapidamente progressivo, che può rilevarsi fatale, se non trattato, nel giro di poche settimane. I sintomi più frequenti sono la cefalea e lo stato confusionale, con rapido deterioramento delle funzioni intellettive superiori. Frequentemente il paziente presenta crisi epilettiche e disturbi neurologici, come paresi progressiva o disturbi del linguaggio rapidamente ingravescenti. La sindrome da ipertensione endocranica si può accompagnare a rapido deterioramento dello stato di coscienza con sopore e coma, anche nell'arco di una sola giornata; questo può avvenire sia per aumentato effetto massa della neoplasia e dell'edema perilesionale che costantemente accompagna il GBL, sia per l'insorgenza di emorragie intratumorali, anch'esse frequenti nel glioblastoma, per l'alto squilibrio tra attività proliferativa e angiogenesi imperfetta, sia per ostruzione delle vie liquorali (soprattutto nelle localizzazioni profonde) con conseguente origine di idrocefalo ostruttivo. Altra evenienza letale e difficilmente trattabile è l'infiltrazione della neoplasia nei centri vitali (gangli della base, tronco encefalico, sostanza reticolare) con exitus del paziente, a volte prima di poter effettuare anche solo la biopsia.

La TC e la RM evidenziano quadri descrittivi a volte sconvolgenti, in cui domina la capacità polimorfica del GBM, con aree di necrosi, a

volte solide e a volte cistiche, e noduli indistinti, che assumono vivace *enhancement*. È tipico l'aspetto "a farfalla", allorché invada l'emisfero controlaterale, passando per il corpo calloso.

Nel concreto sospetto, all'imaging neuroradiologico, di glioblastoma, all'ammissione del paziente in reparto deve essere avviata terapia steroidea a dosaggio adeguato (in media 16 mg di desometasone/die) e, in caso di sindrome da ipertensione endocranica, deve essere valutato il contemporaneo avvio di terapia antiedemigena con diuretici osmotici (mannitolo).

## Management degli HGG nell'adulto

---

### ***Rimozione chirurgica***

Sia nell'AA sia nel GBL la rimozione chirurgica gioca un ruolo chiave e ha le seguenti indicazioni e finalità:

- stabilire una diagnosi istologica;
- aumentare la sopravvivenza e il tempo della progressione tumorale;
- diminuire i sintomi e ristabilire una normale pressione intracranica (ciò può avvenire sia per diminuzione dell'effetto massa locale, dovuto all'asportazione della neoplasia, sia per il concomitante decremento dell'edema cerebrale, soprattutto della componente citotossica, sostenuta dalla stessa neoplasia);
- ridurre la dipendenza da steroide;
- aumentare la diffusione delle terapie adiuvanti realizzando la riduzione della massa, compresa l'asportazione di componenti cistico-necrotiche o aree di ipossia, che risultano essere radio- e chemio resistenti;
- rimuovere la popolazione cellulare con potenziale progressione verso la forma più maligna di GBM (valida solo per gli AA).

Come per i LGG, anche per i HGG, l'asportazione chirurgica deve essere quella maggiormente possibile, con l'utilizzo delle moderne tecnologie allo stato dell'arte per ridurre le sequele neurologiche (*maximal safe resection*).

La tecnica chirurgica prevede l'utilizzo della neuronavigazione, che consente di circoscrivere l'intervento già a partire dall'incisione cutanea. Dopo aver coagulato i piani superficiali, si passa a effettuare la rimozione dell'opercolo osseo (craniotomia), realizzata con uno strumento chiamato craniotomo. Dopo aver verificato con neuronavigatore l'avvenuta localizzazione della massa, si provvede ad aprire la dura ai margini e ad ancorarla sui bordi dell'osso, per evitare complicanze. Si inizia a eseguire, se pianificato, il monitoraggio intraoperatorio. Si posiziona quindi il microscopio operatorio, si individua e si asporta la massa gradualmente (ci si può avvalere dell'ausilio dell'aspiratore ultrasonico, che aspira il tumore gradualmente senza far sanguinare).

Tenendo conto delle eventuali informazioni afferenti dal monitoraggio, si verifica passo dopo passo con il navigatore la progressione della rimozione e, alla fine, si individuano i limiti del tessuto cerebrale confinante, macroscopicamente indenne da malattia. Si effettua un'accurata emostasi della cavità chirurgica. Si chiude la dura, avvalendosi di sostituti durali e si riposiziona l'opercolo osseo con microplacche, interponendo un drenaggio esterno. Si suturano i piani (muscolo temporale, sottocute e cute).

I GBM molto frequentemente presentano una componente cistico-necrotica, che a



volte è addirittura prevalente e rappresenta la quasi totalità del volume della neoplasia. In presenza di tale condizione un espediente chirurgico può facilitare la successiva rimozione del tumore. Dopo aver effettuato la craniotomia, a dura chiusa, si pianifica una traiettoria stereotassica utilizzando il pointer del navigatore e, con ago di Cushing posizionato nella stessa direzione, si può facilmente procedere, previa incisione puntiforme sulla dura e sul sottostante parenchima cerebrale, a puntura e a evacuazione della componente cistica del tumore.

## **Biopsia**

Quando il glioma si trova in aree chirurgicamente inaccessibili o è completamente indovato in aree critiche, o la performance del paziente è molto limitata, o le condizioni cliniche generali sono precarie per l'esistenza di altre comorbidità, l'intervento chirurgico di asportazione può non essere attuabile.

In questi casi, la terapia indicata è la biopsia per il prelievo di campioni di tessuto. Tale metodica ha essenzialmente due finalità:

- consentire la conferma istologica di glioblastoma o di altro tipo di glioma e permettere l'avvio dei trattamenti complementari (radio- e chemioterapia), che altrimenti non sarebbero effettuabili;
- porre diagnosi differenziale con altre patologie, in particolare con il linfoma cerebrale primitivo, neoplasia quest'ultima con aspettativa di vita differente dal GBL e, nondimeno, con l'ascesso cerebrale.

Licastro e Locatelli in un recente lavoro, su una casistica di 67 procedure di biopsia cerebrale, eseguite in varie sedi ed effettuate con il neuronavigatore (sia con il sistema ottico e l'utilizzo della testiera a punta, *frame-based*, sia con il sistema magnetico, che prevede l'utilizzo di una testiera senza punte, *frameless*) hanno ottenuto diagnosi istologica nel 98% dei casi, in assenza di complicanze o peggioramenti neurologici postoperatori imputabili alla biopsia.

Si ritiene che tale metodica sia affidabile e possa definitivamente sostituire l'utilizzo di caschi stereotassici che, a parità di risultati, prevedono invece una procedura più lunga e complessa, anche con minor confort del paziente.

## **Terapie adiuvanti**

■ **Astroцитomi anaplastici:** sebbene gli AA rappresentino solo il 3% dei tumori cerebrali maligni, contro il 20% dei glioblastomi e, per tale motivo, molto spesso vengono inclusi nei trial con quest'ultimi, hanno invece una storia biologica e una risposta differente alle terapie adiuvanti. In generale, gli AA sono meno responsivi alla chemioterapia (CT), rispetto sia al glioblastoma (di cui è però precursore molecolare), sia all'oligodendroglioma anaplastico.

La terapia standard consiste nella radioterapia adiuvante di 60 Gy dopo chirurgia. Sebbene Stup et al. (2005), includendo nel lavoro gli AA con i GBM, abbia adottato l'identico schema, che ha previsto trattamento radioterapia (RT) + temozolamide (TMZ) concomitante e cicli di TMZ adiuvante, non vi sono al momento lavori prospettici che evidenziano un effettivo vantaggio della TMZ negli AA.

Il NOA-04 (*Randomized Phase III Trial of Sequential Radiochemotherapy of Anaplastic Glioma With Procarbazine, Lomustine, and Vincristine or Temozolomide*) del 2009 realizzato da Wick et al. ha concluso che il tempo del fallimento nei pazienti trattati congiuntamente con RT e CT è simile a quello dei gruppi di pazienti trattati inizialmente con CT (e successiva RT alla progressione) o di quelli trattati con iniziale RT (e successiva CT alla progressione). Per quanto concerne la chemioterapia, non vi sono rilevati risultati differenti tra il gruppo



trattato (nelle varie fasi) con *procarbazine*, *lomustina* e *vincristina* (PCV) e in quello con TMZ. Ma in questo studio i 318 casi inclusi riguardavano sia astrocitomi anaplastici, sia oligodendrogliomi anaplastici, istotipi che, come sappiamo, hanno una storia biologica, velocità di progressione e sensibilità alla chemioterapia molto differente.

Salmaggi et al., su 41 casi di pazienti con AA, hanno somministrato, dopo la terapia chirurgica (S), CT neoadiuvante con 4-5 cicli di carmustina (BCNU) e cisplatino, successiva RT (dose media 56,5 Gy) e, alla recidiva, un protocollo di CT con PCV. Hanno comparato i risultati ottenuti con un gruppo omogeneo di 39 AA, trattati con chirurgia e RT. La sopravvivenza media è risultata essere di 38,8 mesi nei pazienti del primo gruppo (S-CT-RT-CT) e di 21 mesi in quelli del secondo (S-RT)

Tutti questi aspetti, originati anche dalla relativa bassa frequenza degli AA rispetto al GBM, non rendono complesso e contrastato il management degli AA. Ritenendo assodato lo standard di terapia (S + RT), l'aggiunta di chemioterapia (TMZ, PCV ecc.) può essere riservata ai pazienti con fattori prognostici migliori e negli astrocitomi anaplastici *IDH-mutant*.

■ **Oligodendrogliomi (ODA):** drammaticamente differente risulta essere la storia biologica degli ODA rispetto a quella degli AA. L'attuale aspettativa di vita (cfr. [Tab. 123.3](#)) risulta essere superiore ai 10 anni. Oggi, non è ancora noto in che proporzioni tale differenza dipenda dall'attività biologica degli ODA, e non dall'effettiva risposta alla terapia. A tale proposito, van den Bent et al. (2009) hanno dimostrato che la metilazione MGMT (presente nell'88% degli ODA) è da considerarsi un indice prognostico e non un indice predittivo di risposta alla chemioterapia con PCV. Del resto, il titolo dell'originario lavoro di van den Bent del 2006 parla da sé: "*adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas*".

Studi successivi dovranno valutare l'efficacia della CT adiuvante nei tumori dendrogliali anaplastici puri o misti.

■ **Glioblastoma:** a differenza dei gradi III, nonostante la prognosi e l'aspettativa di vita del GBM continuino a essere le peggiori tra i tumori cerebrali, la terapia del GBM è codificata dal protocollo di Stupp et al. (2005-2009) e prevede:

- chirurgia o biopsia per conferma diagnostica;
- RT (60 Gy in frazioni giornaliere di 2 Gy, 5 giorni/sett. per 6 settimane), associata a TMZ 75 mg/m<sup>2</sup> giornaliera per tutta la durata della RT;
- 6 cicli mensili di CT adiuvante con TMZ alla dose giornaliera di 150-200 mg/m<sup>2</sup>, i primi 5 giorni del ciclo.

I risultati riportati sono:

- 14,6 mesi di sopravvivenza media nel gruppo di pazienti trattati con questo protocollo contro i 12,1 mesi trattati con sola RT.
- GBM metilati MGMT 23 mesi;
- GBM *non* metilati MGMT 13 mesi.

In base agli ultimi lavori, confluiti nell'ultima classificazione WHO del 2016, il gruppo dei glioblastomi *IDH-mutant* (glioblastomi secondari), che costituisce però una risicata minoranza (10% circa dei glioblastomi totali), si caratterizza per una risposta alle terapie adiuvanti e per una sopravvivenza decisamente migliori, rispetto al gruppo dei glioblastomi *IDH-wildtype* (glioblastomi *de novo*) ([Tab. 123.4](#)).

## **Management delle recidive di GBM**

Nei pazienti selezionati, con prospettive diagnostiche migliori, Karnofsky Performance Status (KPS) e condizioni neurologiche favorevoli, senza rilevanti effetti citotossici delle terapie adiuvanti precedentemente effettuate, nei quali la recidiva non sia sviluppata, infiltrandole, verso aree critiche, la rimozione del nodulo può rilevarsi, per il suo effetto citoriduttivo, un valido inizio, anche se non vi sono dati dell'impatto del reintervento sull'OS.

La chemioterapia di seconda linea nelle recidive di GBM non è codificata. La CT con PCV potrebbe dare lo stesso fallimento della TZM. Studi randomizzati hanno dimostrato l'inefficacia di terapie con inibitori dei recettori dell'EGF (Epidermal Growth Factor) (erlotinib) o dei recettori del PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) (imatinib). L'aspettativa di vita nei pazienti trattati con bevacizumab rimane incerta. Altri trial, parimenti, sono falliti nel dimostrare l'aumentato outcome di inibitori dei recettori dei pan-VEGFR (pan-Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) (cediranib) o della proteinchinasi C (enzastaurin).

## **Prospettive di management dei HGG**

La disputa della terapia adiuvante dei gliomi maligni è, innanzitutto, quella di riuscire a mettere in contatto le molecole del farmaco con le cellule tumorali della massa esistente e/o con le cellule tumorali, che sono disseminate in ogni direzione e a parecchi centimetri. Il quesito è se un principio antitumorale, efficace *in vitro* nell'inibire la crescita di colonie cellulari derivate da neoplasie gliali maligne, possa essere in grado di varcare gli ostacoli, giungere a contatto con le cellule neoplastiche e produrre l'analogo effetto *in vivo*.

La difficoltà aggiuntiva della neuroncologia è quella di doversi misurare con la biodisponibilità del farmaco dove è effettivamente necessaria. Questo ostacolo, a volte invalicabile, è dovuto alla presenza di *tre significative barriere fisioanatomiche cervello- e tumore-correlate*, che consistono nelle seguenti.

- L'unità neuro vascolare (NVU, Neuro-Vascular Unit), correlata alla barriera ematoencefalica (BBB, Blood Brain Barrier), che regola il passaggio delle sostanze tra il circolo ematico e il SNC: *limita l'accesso al SNC di sostanze, attiva la loro rimozione e clearance*.
- Lo spazio extracellulare (ECS, ExtraCellular Space) correlato alla barriera tessuto cerebrale/penetrazione tumorale, che comprende il 15-20% del volume cerebrale totale e influenza il flusso di neurotrasmettitori e di numerose altre molecole tra il tumore e il tessuto cerebrale: *determina una scarsa distribuzione del principio terapeutico, sostiene una rapida clearance, determina una scarsa adesività con le cellule tumorali e favorisce la disseminazione neoplastica*.
- Instabilità genetica ed eterogeneità (correlata alla barriera dell'efficacia di terapia), che favorisce lo sviluppo di cellule trattamento-resistenti e meccanismi patologici ridondanti: *angiogenesi, iperproliferazione, invasione, escape immunologici e fenomeni di farmaco-resistenza*.

Considerando, inoltre, che è stato dimostrato che anche nel caso di asportazione neurochirurgica, tali barriere siano ancora attive, ben si comprendono tutte le difficoltà incontrate e i fallimenti delle terapie nei gliomi maligni.

Una strategia disponibile è quella rappresentata dalla terapia locale, che si rende possibile in concomitanza con l'asportazione chirurgica. Westphal et al. (2006) hanno riscontrato che l'impianto nella cavità chirurgica di "wafer" contenente

carmustina (BCNU) a lento rilascio (Gliadel®) in pazienti con glioblastoma ha determinato una sopravvivenza media di 13,8 mesi contro quella di 11,6 mesi nel

gruppo di pazienti operati e successivamente sottoposti a RT con protocollo standard. Licastro et al. in una piccola serie di casi trattati con chirurgia, impianto di Gliadel, RT e CT di seconda linea alla recidiva, ha ottenuto una sopravvivenza variabile tra 23 e 31 mesi (dato ancora più significativo se si pensa che tutti i pazienti avevano un profilo molecolare sfavorevole).

Fleming et al. hanno dimostrato che, dopo l'impianto della cavità dei wafer, la maggior parte della carmustina viene liberata in 5 giorni. Se 5 giorni di terapia locale di BCNU riescono a eguagliare e anche superare l'effetto di 6 settimane di radioterapia, possiamo supporre che l'*enhanced delivery of chemotherapy* possa essere una valida strategia terapeutica.

Le ricerche presenti e future verteranno nell'utilizzare queste o altre interessanti strategie (per es. molecole liposomiali, distruzione chimica della BBB, *molecular Trojan horse*, strategie biologiche che prevedono l'utilizzo di virus ad azione multimodale), con l'intento di superare i limiti imposti dalle caratteristiche anatomiche, legate alla localizzazione della neoplasia e da quelle biologiche, direttamente correlate al tumore.

## Meningiomi

Sono i tumori intracerebrali più frequenti. Rappresentano il 36% di tutti i tumori del SNC, con un'incidenza di 7,7 casi per 100.000/anno. Prediligono l'età superiore a 65 anni e il genere femminile, con un rapporto M:F di 1:3,5. Al contrario, i meningiomi sono rari nei bambini (appena il 2% del totale). Si sviluppano nel 90% a livello encefalico e nel 10% nel midollo. L'85-90% dei meningiomi encefalici è sopratentoriale e almeno la metà di questi si sviluppa nella base cranica della fossa anteriore e media.

Dal punto di vista istologico i meningiomi prendono origine dalle cellule aracnoidali a cappello (*arachnoidal cap cells*). Embriologicamente, le meningi della base cranica derivano dal mesoderma e quelle telencefaliche dalla cresta neurale. Per questo motivo, i meningiomi possono avere sia aspetti mesenchimali sia epiteliali. Circa l'80% di tutte le varietà di meningioma è di grado I e le più comuni sono le varietà meningoteliale, fibrosa o mista (transazionale). I meningiomi meningoteliali (epiteliali) sono frequentemente situati al livello della base cranica, mentre le forme fibroblastiche si sviluppano più spesso a livello della convessità cerebrale. Il rimanente 20% rientra nel gruppo delle forme atipiche dei meningiomi (grado II WHO) o delle forme anaplastiche (grado III WHO).

I fattori di rischio sono l'esposizione a radiazioni ionizzanti, la presenza di diabete mellito e ipertensione arteriosa e, probabilmente il fumo. Al momento, l'utilizzo dei telefoni cellulari non sembra essere associato con un aumentato rischio. I meningiomi sono associati con la neurofibromatosi di tipo 2 (NF2). Possono presentarsi congiuntamente con un adenocarcinoma della mammella e possono

venire da questo colonizzati.

## Sintomatologia

---

Alcuni pazienti con meningioma sono asintomatici. La scoperta del tumore diviene incidentale, molto spesso dopo una TC dell'encefalo effettuata in seguito a un evento traumatico cranico. La cefalea è presente nel 36% dei meningiomi e la paresi nel 30%.

Un meningioma adiacente all'area motoria o sensitiva può mimare una sintomatologia come sciatalgia urente che può essere confusa per una patologia erniaria del rachide, e un meningioma della falce, comprimendo le aree motorie primarie di entrambi gli arti inferiori, può causare una paraparesi. È importante eseguire un esame neurologico accurato, che, nella maggior parte dei casi, evidenzierà dei segni centrali come l'atassia, l'aprassia e l'aumento dei riflessi osteotendinei. Dal punto di vista elettrofisiologico, potranno venire in aiuto i potenziali somatosensoriali e quelli motori.

Alcune localizzazioni di meningiomi hanno una presentazione clinica tipica. I meningiomi del tubercolo della sella sono caratterizzati da una sindrome chiasmatica con una biopsia bitemporale e atrofia ottica omolaterale. I meningiomi dell'olfattorio si presentano con anosmia (diminuzione e perdita dell'olfatto), paranosmia (sensazione di odori strani e spesso sgradevoli) e sindrome di Foster Kennedy (atrofia ottica e scotomi omolaterali, papilledema controlaterale). I meningiomi del seno cavernoso possono causare ptosi, diplopia con disturbi dell'oculomotricità. I meningiomi del forame magno sono responsabili di dolore nucale e suboccipitale con disturbi sensitivo-motori.

## I meningiomi sono tumori benigni?

---

Dopo una completa rimozione del tumore, della sua capsula e del suo impianto durale, di un meningioma "benigno", il rischio di recidiva è del 5, 10 e 30%, rispettivamente a 5, 10 e 15 anni.

La progressione verso un grado più maligno è tipica e frequente nei meningiomi: una progressione dal grado I al grado II WHO è stata confermata nel 17-38% dei casi, mentre quella dal grado I/II al grado III WHO nel 54-70% dei casi.

La perdita di 1p e 14q è specialmente associata con una progressione del meningioma. La perdita dell'1p è comunemente presente nei meningiomi della convessità, mentre risulta rara in quelli della base cranica o nei meningiomi spinali. Le perdite di 6q, 9p e 13p sono inoltre esclusivamente riscontrate nei meningiomi altamente

proliferativi. Nel caso di aggressività del meningioma indotta dalla radioterapia, si possono trovare alterazioni citogenetiche nei cromosomi 1p, 6q e 22. Una MIB-1 altamente elevata è associata con una prognosi sfavorevole.

Altri indici prognostici negativi sono il genere maschile, la presenza di edema cerebrale, la localizzazione intraventricolare o in fossa cranica anteriore, l'età inferiore ai 55 anni e un diametro del tumore maggiore di 50 mm.

## Diagnosi strumentale

---

Alla TC basale i meningiomi appaiono generalmente come una massa iperdensa e nel 25% sono presenti calcificazioni. Non sono rari i meningiomi totalmente calcifici, la cui attività biologica è tuttavia attiva. Molto spesso possono determinare un'iperostosi reattiva della teca o della base cranica, altre volte una sclerosi ossea, comportamento quest'ultimo tipico dei meningiomi della base cranica. Altre volte i meningiomi, in particolare le forme più aggressive, possono infiltrare la teca cranica o un seno venoso della dura madre, determinandone alla lunga l'occlusione. Alla TC con mezzo di contrasto, presentano generalmente *enhancement* omogeneo (come una piccola lampadina accesa). Non mancano gli aspetti cistici o ipodensità.

Alla RM la maggior parte dei meningiomi alle sequenze T1 e T2 presenta un segnale simile a quello delle meningi adiacenti. Presentano intenso *enhancement* con netta distinzione della massa. Tale metodica ha una risoluzione eccellente per diagnosticare e localizzare tali neoplasie e, tramite le sequenze vascolari, evidenziare il rapporto con grosse e importanti arterie, frequentemente adiacenti. L'aspetto più caratteristico dei meningiomi è il *dural tail sign* (una "coda" di mezzo di contrasto della dura madre adiacente al tumore). Il *dural tail* consente una diagnosi differenziale con il neurinoma, l'altra neoplasia extrassiale più frequente dell'encefalo.

Nei grossi meningiomi coinvolgenti e infiltranti arterie come la carotide interna intracranica, in cui la chirurgia può determinarne una lesione o obbligarne la chiusura, o quando vi è una previsione *a priori* di una realizzazione di un bypass arterioso preventivo, è indicato uno studio dinamico con angiografia cerebrale selettiva.

## Management dei meningiomi

---

Un approccio osservazionale *wait-and-scan* può essere preso in considerazioni nei meningiomi asintomatici, in prossimità delle aree critiche e/o in sedi chirurgiche non facilmente o difficilmente accessibili. Tuttavia, contrariamente al pensiero comune, questi tumori solo infrequentemente sono stabili: generalmente i meningiomi, in particolare quelli della base cranica, crescono da 1 a 3 mm ogni anno.

L'autore ritiene che l'osservazione dei meningiomi debba essere attenta e rigorosa, cadenzata da RM e, all'insorgenza di nuovi segni radiologici (edema cerebrale), crescita più veloce della precedente o comparsa di segni meningioma-correlati, debba essere presa in considerazione una variazione di terapia. Infine, come è stato detto per i gliomi, vista la "proprietà" di dedifferenziarsi e passare a un grado "meno benigno", presente con relativa frequenza anche nei meningiomi, non può essere imprudente non trattare chirurgicamente un meningioma asintomatico, lontano da aree critiche, in un paziente giovane?

### ***Terapia chirurgica***

Dal momento che la possibilità di recidiva e di intervallo libero di malattia, particolarmente per i meningiomi di grado I WHO, è strettamente collegata al grado di asportazione del meningioma e dell'impianto durale, come riportato da Simpson e più recentemente da Sughrue, le tecniche microchirurgiche, avvalendosi del microscopio operatorio, del neuronavigatore, dell'aspiratore ultrasonico e del laser, devono garantire la massima asportazione, quando possibile completa, minimizzando i rischi di danni neurologici con ampio utilizzo delle metodologie di monitoraggio intraoperatorio (*maximal safe resection*).

Dopo la craniotomia e la localizzazione del meningioma, bisogna evitare di lasciarsi prendere dalla frenesia di una rimozione *en bloc* ed effettuare invece un graduale *debulking* con decompressione *passo dopo passo* e liberazione delle strutture adiacenti al meningioma *leyer-to-leyer*.

Non tutti i meningiomi sono tuttavia totalmente rimovibili senza inaccettabile rischio di danni neurologici permanenti: ciò vale particolarmente per i meningiomi della base cranica. In questi casi, il massimo risultato può essere ottenuto con un'ottimale esposizione della massa, consentita dai moderni approcci chirurgici combinati.

### ***Tecniche endoscopiche per l'asportazione dei meningiomi***

Introdotta parallelamente al microscopio operatorio, l'endoscopia non ha avuto un pari utilizzo in neurochirurgia: ciò per un insieme di motivi, come la scarsa qualità delle immagini e delle ottiche e la difficoltà (per lo più mentale) dei neurochirurghi di operare riferendosi a un monitor. Possiamo dire che la situazione attuale, grazie anche allo sviluppo delle apparecchiature, è radicalmente cambiata e l'endoscopia è diventata di uso comune e in questi ultimi anni ha contribuito a trasformare il modo di pensare, individualizzando nuove possibilità di approccio chirurgico per neoplasie localizzate in profondità, quali i meningiomi della base cranica.

A tutto questo si sono aggiunte le crescenti conoscenze neuroanatomiche con visione endoscopica, che scaturiscono anche da contributi italiani come quelli di Castelnuovo et al. (2013) e Cappabianca et al. (2010).

Sono a disposizione differenti tecniche endoscopiche, adoperabili nella chirurgia dei meningiomi della base.

■ **Microchirurgia endoscopia-assistita:** è il metodo più semplice per adoperare l'endoscopia. Tutte le manovre chirurgiche sono eseguite al microscopio e l'endoscopia è utilizzato solo all'occorrenza dal chirurgo come *strumento aggiunto*,

per guardare *around the corners*.

■ **Microchirurgia endoscopio-guidata:** il chirurgo utilizza simultaneamente il microscopio operatorio e l'endoscopio. Le immagini possono essere visualizzate sugli oculari del microscopio e sul monitor (ma questo obbliga l'operatore a continui spostamenti dello sguardo) o con tecnica *picture-in-picture*, che prevede la visualizzazione contemporanea delle due fonti negli oculari del microscopio

■ **Tecnica endoscopica pura:** l'intera procedura chirurgica viene effettuata con l'esclusiva visione endoscopica. L'endoscopio è fornito da un sistema di irrigazione che permette di pulire il campo di lavoro e di disappannare la lente e, opzionalmente, da un canale di lavoro, in cui vengono introdotti strumenti chirurgici dedicati. Oltre all'endoscopio con lente a visione frontale, esistono endoscopi che consentono una visione a 45°, per lavorare più agevolmente sulle pareti e sugli angoli del campo operatorio.

■ **Tecnica endoscopica pura:** l'intera procedura chirurgica viene effettuata con l'esclusiva visione endoscopica. L'endoscopio è fornito da un sistema di irrigazione che permette di pulire il campo di lavoro e di disappannare la lente e, opzionalmente, da un canale di lavoro, in cui vengono introdotti strumenti chirurgici dedicati. Oltre all'endoscopio con lente a visione frontale, esistono endoscopi che consentono una visione a 45°, per lavorare più agevolmente sulle pareti e sugli angoli del campo operatorio.

Nel suo libro Lee (2009) ritiene che i meningiomi di tutta la base cranica mediana (*midline skull base*), originando tutti dal neuraxis centrale, "rappresentano un unico tumore, sono generalmente dei meningiomi meningoteliali e raramente sono aggressivi o maligni". Tale gruppo include: i meningiomi del solco olfattorio, del planum sfenoidale, del tuberculum sellae, del processo clinoidico anteriore, del canale ottico, del seno cavernoso, dell'angolo cerebello-pontino, i petroclivali, i meningiomi del clivus, dei foramina ossei (forame giugulare e canale dell'ipoglosso) e del forame magno.

Anche in considerazione di ciò, si ritiene che debba essere preso in seria considerazione, come già avviene in numerosi centri, l'utilizzo della tecnica endoscopica come terapia di scelta in casi selezionati di meningiomi della base cranica mediana, con approcci endoscopici dedicati come quelli endonasali, sopraorbitali o translabellari.

La [Figura 123.4](#) evidenzia la zona anatomica della base cranica mediana e gli approcci endoscopici adoperabili per l'asportazione dei meningiomi, che presentano questa localizzazione.

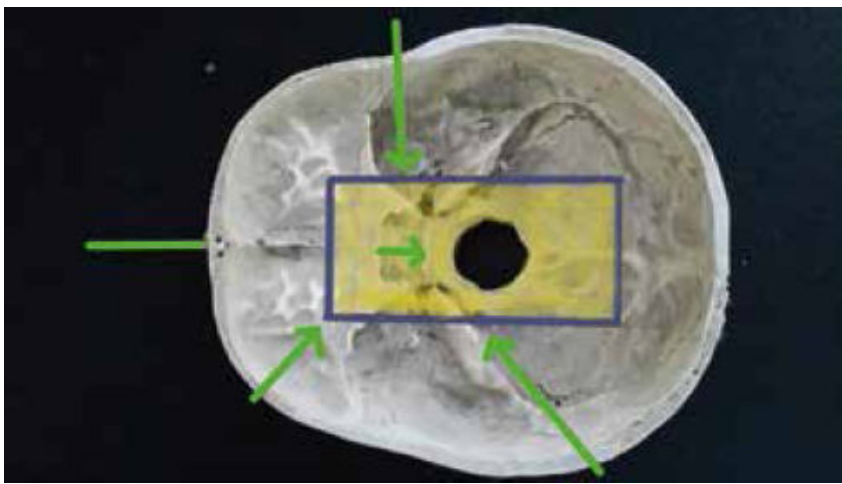


**Fig. 123.4.** Approccio endoscopico per l'asportazione di meningioma.

### ***Radiochirurgia***

La radiochirurgia, che prevede l'utilizzo di diverse metodologie, quali la Gamma Knife, CyberKnife, acceleratore lineare-LINAC, consiste nel radiare la massa tumorale con una singola frazione, utilizzando una dose di 10-15 Gy. Dal momento che la terapia di target elevati di volume presenta una maggiore tossicità, generalmente tale metodica è riservata a meningiomi di piccola dimensione e non strettamente adiacenti a strutture critiche, come per esempio il chiasma ottico.

In un recente studio multicentrico di Starke et al. su 254 casi di meningiomi petroclivali, trattati con radiochirurgia da sola o con radiochirurgia dopo chirurgia, riporta una PFS a 5 e a 10 anni rispettivamente del 93% e dell'84%. Risultati simili con PFS di 95 e 92% a 5 e 10 anni sono riportati in una casistica di meningiomi sellari e parasellari (dose media 13 Gy; range: 5-30).

### ***Radioterapia frazionata***

Se in alternativa alla chirurgia, può essere indicata per i meningiomi di volume elevato e/o molto vicini a strutture critiche, come per esempio il chiasma ottico. In questo caso, il volume che si irradia corrisponde a quello dell'*enhancing*. La dose totale è di 50-56 Gy, in frazioni da 1,8-2 Gy. Soldà et al. hanno riportato risultati sul controllo abbastanza simili a quelli dei meningiomi trattati con tecnica radiochirurgica: 93 e 86%, rispettivamente a 5 e 10 anni. Una dose di irradiazione più elevata (60-66 Gy) con irradiazione di un margine addizionale di 1-2 cm, è invece riservata ai meningiomi biologicamente più aggressivi.

Dopo la chirurgia, la radioterapia è riservata alle forme più aggressive. Jääskeläinen et al. riportano una percentuale di recidiva nelle forme benigne di meningioma, asportate chirurgicamente, del 3% a 5 anni (del 21% a 25 anni). Le percentuali di recidiva salgono però vertiginosamente (sempre a 5 anni) al 38% per le forme atipiche e al 78% per i meningiomi maligni. Goldsmith et al. e Coke et al. riportano risultati molto favorevoli in serie di pazienti con forme atipiche o maligne di meningiomi, sottoposti a trattamento radioterapico dopo asportazione chirurgica: i primi hanno il 63% di PFS a 5 anni (pazienti con meningioma maligno trattati con 53 Gy), i secondi il 67% di PFS per le forme maligne e l'87% di PFS



per le forme atipiche, sempre a 5 anni.

Basandosi su questi risultati, dopo la rimozione chirurgica, è ragionevole offrire terapia radiante in pazienti con meningiomi atipici o residui (specialmente se in progressione) ed è altamente raccomandato effettuare trattamento radioterapico nei pazienti con meningioma maligno.

### ***Terapia con protoni***

Pur con un'esperienza più limitata, essendo tale metodica disponibile in pochissimi centri, la terapia con protoni, secondo le statistiche disponibili, riporta dei risultati in linea con le precedenti metodiche.

### ***Terapie sistemiche***

Sono esclusivamente riservate ai pazienti senza altra possibilità terapeutica. Allo stato attuale non esistono studi di validazione dell'efficacia. Riteniamo perciò che tutte le terapie sistemiche nei meningiomi debbano evitare di debilitare ulteriormente la salute fisica e psichica del paziente, già provata dal fallimento dei trattamenti convenzionali e dalla progressione della malattia.

## **Schwannoma vestibolare (SV)**

Gli schwannomi originano dalle cellule di Schwann, che formano la guaina mielinica dei nervi periferici. Rappresentano circa l'8% di tutti i tumori del SNC con incidenza di 1,7 per 100.000 abitanti all'anno e un rapporto M:F pari a 1:2. Con eccezione dell'olfattorio e del nervo ottico, rivestiti interamente da mielina centrale formata da oligodendrociti, tutti gli altri nervi cranici hanno la porzione periferica costituita da cellule di Schwann. Il 90% degli schwannomi ha un'unica localizzazione, il 5% è multiplo e associato alla neurofibromatosi di tipo 2 (NF2) e il restante 5% è multiplo e non è associato alla NF2.

La quasi totalità degli schwannomi della base cranica è localizzata nell'angolo cerebello-pontino (ponto-cerebellare), costituisce l'85% di tutte le neoplasie di questa zona e origina dall'VIII nervo cranico (schwannoma vestibolare). È in uso comune come sinonimo il termine di neurinoma dell'acustico. È preferibile definirlo come *schwannoma vestibolare* e non neurinoma dell'acustico, in quanto il tumore si origina dalla branca superiore o inferiore del vestibolare e non dalla porzione cocleare del nervo vestibolo-cocleare. Gli schwannomi del trigemino (V nervo cranico) sono rari, mentre le altre localizzazioni eccezionali.

Dal punto di vista istologico, gli schwannomi non melanocitici sono di grado I, mentre il 10% dei schwannomi melanocitici segue un decorso maligno.

## Cenni di anatomia dell'angolo cerebello-pontino (ACP)

---

È una regione anatomica simmetrica delimitata dal cervelletto e dal ponte (porzione del tronco encefalico). È sede della cisterna liquorale omonima. Immersi nel liquor decorrono il nervo faciale (VII nervo cranico) e l'acustico/vestibolare (VIII paio). L'apice dell'ACP è occupato dal nervo trigemino (V nervo cranico), mentre nella base troviamo gli ultimi nervi cranici (IX, X e XI). Il XII decorre più inferiormente all'ACP. L'arteria cerebellare anteroinferiore (AICA, AnteroInferior Cerebellar Artery), che è usualmente una branca dell'arteria basilare, attraversa tutto l'ACP, irrorando la parte inferiore del cervelletto, una parte del tronco encefalico. Dall'AICA prendono origine le arterie labirintiche, che garantiscono l'esclusiva irrorazione dell'orecchio interno.

## Sintomatologia

---

I pazienti con schwannoma vestibolare, dal punto di vista di insorgenza dei sintomi, si dividono in due gruppi: quelli che presentano sintomi uditivi e quelli che presentano segni neurologici di altra origine. Probabilmente ciò è dovuto alla sede di origine dello schwannoma.

■ **Gruppo 1:** il tumore prende origine dalla porzione del nervo canale uditivo interno. Nelle fasi iniziali, i pazienti di questo gruppo sono affetti da una combinazione di disturbi uditivi come distorsione, ipoacusia, acufeni o sensazione di compressione dell'orecchio omolaterale, derivati dalla compressione del nervo uditivo da parte del tumore.

■ **Gruppo 2:** lo schwannoma origina dalla porzione del nervo a livello dell'ACP. Nelle fasi precoci, questi pazienti sono asintomatici o affetti da sintomi derivanti dalla compressione della neoplasia sul tronco cerebrale e sul cervelletto, come atassia, cefalea, vertigini.

Nei pazienti del gruppo 1, quando il tumore si propaga dal meato acustico interno, fino a occupare l'ACP, si verifica l'insorgenza dei sintomi legati alla compressione delle strutture nervose (cervelletto e tronco), come nei pazienti del gruppo 2.

Quando lo schwannoma raggiunge grosse dimensioni e occupa interamente l'ACP, la compressione sulle strutture nervose adiacenti può determinare ostruzione delle vie liquorali con conseguente idrocefalo ostruttivo e sindrome da ipertensione endocranica, paralisi attuale (anche di tutte e quattro gli arti – tetraparesi) e dei nervi cranici adiacenti.

## Diagnosi

---

Il sospetto clinico, l'esistenza di un'ipoacusia monolaterale progressiva associata ad altri sintomi uditivi e l'esistenza di altri eventuali segni neurologici, deve condurre all'esecuzione di una RM encefalica con gadolinio, che è il solo esame che permette di porre diagnosi di schwannoma vestibolare (la TC, sia basale sia con mezzo di contrasto, evidenzia solo neurinomi di medie-grandi dimensioni ed extracanalari e non identifica generalmente piccoli neurinomi intrameatali). Alla RM il neurinoma appare isointenso in T1 e ipointenso in T2. Spesso è contornato da un anello di segnale in periferia, chiamato *CSF fissure*, visibile in particolare in corrispondenza della deformazione sul cervelletto e compressione sul tronco cerebrale. La maggior parte delle volte, i neurinomi seguono la direzione del meato acustico interno, acquisendo l'aspetto *teardrop-like*. I grossi schwannomi possono presentare tipicamente formazioni cistiche, di dimensioni superiori ai 3 cm. Tutti gli schwannomi assumono mezzo di contrasto, nel 70% in modo eterogeneo.

A seconda della dimensione e della localizzazione del tumore, Koos ha suddiviso gli schwannomi in quattro gradi:

- 0 stadio: intracanalare;
- I stadio: < 1 cm;
- II stadio: 1-2,5 cm;
- III stadio: 2,5-4 cm;
- IV stadio: > 4 cm.

L'aspetto più significativo dello schwannoma, influente dal punto di vista sia clinico sia chirurgico, è il suo diametro della porzione extracanalare, considerato in millimetri e non come volume. Basandosi su tale parametro, il *Consensus meeting on systems for reporting results in vestibular schwannoma classification (Tokyo, 2001)* ha stilato la seguente suddivisione, che preferiamo riportare in inglese per non consentire univocità dei termini.

*Intracanalicular tumor:*

- Grade 1: small 1-10 mm extrameatal;
- Grade 2: medium 11-20 mm extrameatal;
- Grade 3: moderately large 21-30 mm extrameatal;
- Grade 4: large 31-40 mm extrameatal;
- Grade 5: giant > 40 mm extrameatal.

## Management degli SV

---

Esistono tre opzioni di terapia degli SV:

- chirurgia;
- radiochirurgia;
- terapia conservativa (*watchful waiting*).

## **Chirurgia 1.0: quando?**

Con le attuali metodiche diagnostiche si riesce a diagnosticare uno SV a partire da 2 mm di diametro. Qual è il timing della terapia chirurgica?

Essenzialmente ci sono due scuole di pensiero: gli interventisti precoci e gli interventisti tardivi.

■ **Interventisti precoci:** sono convinti che bisogna procedere alla rimozione chirurgica fin dal primo stadio e in presenza di uno *small SV*, adducono tale considerazioni.

- Lo SV cresce e, soprattutto nella popolazione giovane, progressivamente.
- Più piccolo è il tumore, più piccoli sono i rischi chirurgici.
- Samii riporta come in molti studi la perdita dell'udito avvenga anche nel 50-67% degli SV considerati stabili. Pareschi ipotizza che la compressione continua dell'VIII nervo cranico, a opera del neurinoma nel canale uditivo interno e nell'angolo cerebello pontino, nonostante le ridotti dimensioni, porti a una neuropatia uditiva progressiva.
- I moderni approcci otologici consentono, nelle fasi precoci, di attuare una vera e propria *chirurgia di preservazione dell'udito*.

■ **Interventisti tardivi. Questo gruppo sostiene quanto segue:**

- È vero che i rischi aumentano con l'aumento del diametro del tumore, ma è anche vero che i rischi diminuiscono con l'esperienza del team operatorio.
- Non tutti i neurinomi crescono (almeno in modo percettibile), come rilevato da differenti studi.
- Swan ha evidenziato che, anche se la mortalità postchirurgica è comune (fino al 7%) nei gradi 4 e 5, alcuni decessi sono stati osservati anche dopo operazioni per tumori intracanalari.
- Nei gradi elevati è possibile procedere a rimozione intracapsulare dello SV e trattare il rimanente residuo con radiochirurgia.
- La maggior parte dei pazienti con stabilità della crescita non ha insorgenza di deficit neurologici e dell'udito.

Non volendo maggiormente entrare nel merito di una diatriba (insoluta), si ritiene che la decisione del timing debba non soltanto tener conto del tumore e della sua crescita, ma, soprattutto, del paziente e della sua famiglia, delle sue aspettative e della sua propensione ad accettare i rischi di una chirurgia precoce o convivere con un monitoraggio neuroradiologico, spesso di molti anni.

## **Chirurgia 2.0: come?**

Il diametro residuo del tumore postchirurgico è uno dei più importanti fattori predittivi del rischio di ricrescita futuro. Esiste una differenza significativa in caso la rimozione sia stata totale (> 95%), subtotale (> 90%) o parziale (< 90%). Ma, anche nella terapia chirurgica dello SV, bisogna tener conto dei possibili danni neurologici derivanti da un approccio "*aggressivo*", soprattutto delle porzioni del tumore adiacenti alle strutture vitali (tronco encefalico) o ai nervi cranici. Il giusto bilanciamento (*maximal safe resection*) è fondamentale, anche in relazione alla possibilità di giocarsi la successiva carta della terapia congiunta, rappresentata dalla radiochirurgia. Risulta indispensabile, a tal fine, l'utilizzo delle metodiche allo

stato dell'arte, come la neuronavigazione e l'utilizzo del monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio (con monitoraggio dedicato e specifico anche dei nervi cranici coinvolti).

Esistono numerosi approcci chirurgici per la terapia dello SV, la scelta dell'approccio più idoneo è in rapporto alle caratteristiche del tumore (sede, dimensioni, consistenza presunta ecc.) e anche all'esperienza e all'attitudine dei singoli centri.

Gli approcci chirurgici in uso, con i relativi vantaggi e svantaggi, sono descritti nella [Tabella 123.5](#) e indicati nella [Figura 123.5](#).

**Tab. 123.5.** Approcci chirurgici dello schwannoma vestibolare

### **Vantaggi/Approccio**

**Posseverazione dell'ACP dello SV < 1 cm**

Limitata esposizione dell'ACP

Retrazione temporale e danneggiamento della vena di Labbé

**Posseverazione dell'ACP dello SV: 1,6-2 cm**

Retrazione temporale

**Diretta su un ACP dello SV da 2 a 5 cm**

Neoplasia e preservazione dell'udito

Facile identificazione del nervo facciale

Minima retrazione cerebellare e del tronco encefalico

**Posseverazione dell'ACP del 3°**

Minori rimozione ossea e rischi di danneggiamento del nervo facciale

**Mantenimento esposizione dell'ACP** Drill dei canali semicircolari superiore e posteriore

**Basso rischio di lesione del gdn** Approccio petroso superficiale, transposizione del

**Accesso diretto all'ACP** Andelone, 4° e 3° medio del

anteriore del tronco encefalico

**Splenotomia sublinguica**

**Risposta alta preservazione 100% del caso**

**Mantenimento di sistemi di drenaggio liquorali**

Preservazione del nervo facciale nell'80% dei casi

**Retrazione dell'ACP del 3° e del 4°** Funzione del canale uditivo

**Basso rischio di lesione dello SV**

**Approccio è utilizzato in neurochirurgia**

**Posseverazione (50% dei casi)**

Pneumocefalo (anche iperteso)

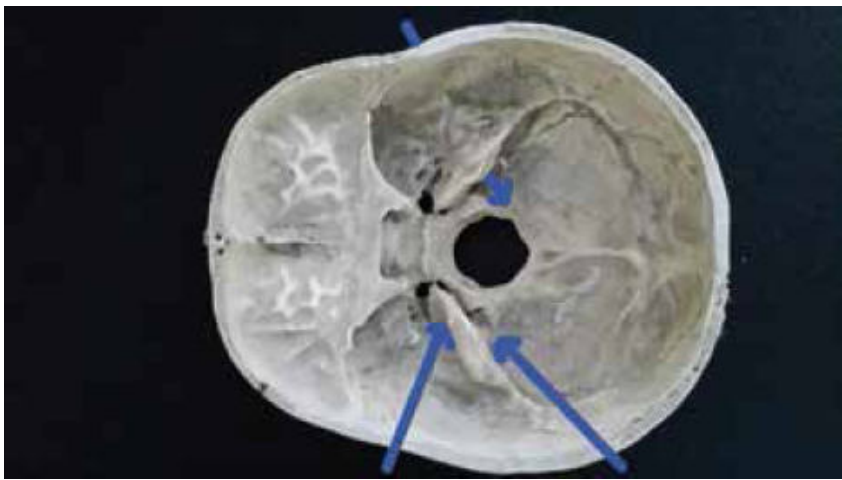


**Fig. 123.5.** Approccio per la gestione di schwannoma vascolare.

### ***Radiochirurgia***

Di indubbia utilità nella terapia del residuo postchirurgico, la radiochirurgia è anche utilizzata come primo trattamento degli SV.

La metodica più utilizzata per la radiochirurgia dello SV è la Gamma Knife.

La riduzione del diametro tumorale, nei centri di maggiore esperienza, varia tra il 65 e l'81% dei casi, con un temporaneo aumento di volume nel 25% dei casi. Lo scopo principale della terapia del paziente affetto da SV è il controllo della crescita tumorale e il mantenimento della qualità della vita (QoL).

Nei pazienti trattati con Gamma Knife si registra il deterioramento dell'udito in una percentuale rilevante. Nelle casistiche più recenti, tale percentuale è in diminuzione (dal 66 al 51%), grazie all'utilizzo di una dose di radiazione più bassa, che si attesta su una media di 14,2 Gy.

Poiché nel medio-lungo termine, anche i pazienti portatori di SV non trattati vanno incontro a un deterioramento spontaneo dell'udito, è difficile determinare la perdita uditiva causata dalla radiazione da quella del corso naturale della malattia.

Di certo, se la diminuzione della dose ha portato a una diminuzione dei danni uditivi, la Gamma Knife gioca, probabilmente provocando un danno diretto all'apparato cocleare (cellule cocleari sensoriali primitive e/o nervo cocleare), un ruolo determinante nel deterioramento uditivo.

Whitmor et al., paragonando la QoL dei pazienti con SV trattati con Gamma Knife con un gruppo di pazienti trattati con chirurgia, a 5 anni, hanno riscontrato una migliore QoL nel gruppo trattato con radiochirurgia. Vista la storia biologica della neoplasia, sarebbero più interessanti risultati a più lungo termine.

La radiochirurgia è certamente un'opzione per arrestare la crescita tumorale, anche per un lungo periodo di tempo, ma è riservata a casi selezionati (generalmente pazienti con SV di 2-3 cm) e non è priva di effetti indesiderati. Può essere considerata come una cura definitiva?

### ***Terapia conservativa (watchful waiting)***

Tale opzione prevede, nel paziente portatore di SV, un follow-up con RM ogni 12-18 mesi e la terapia chirurgica solo nei tumori in crescita. I risultati di uno studio effettuato da Charabi et al. (1995), in cui sono stati seguiti 123 pazienti con

*wait-and-scan* con un follow-up superiore a 20 anni, sono stati una crescita del tumore nel 78% dei casi (il 27% di questi pazienti è stato sottoposto a chirurgia), una stabilità del volume nel 18% e una regressione (spontanea) nell'8% dei casi. Il 6% dei pazienti è morto per l'erniazione del tronco encefalico, causata dall'espansione della massa. Dei 28 pazienti (23% dei casi), potenzialmente candidati, inizialmente, a una chirurgia di preservazione dell'udito, 21 hanno presentato una crescita tumorale o un deterioramento dell'udito che hanno reso impossibile questo tipo di intervento.

Nei tumori in crescita, l'incremento è tra 1-2,4 mm/anno (3,2 mm in quelli NF2-correlati). Quando un tumore stabile inizia a crescere può provocare un deterioramento dell'udito per compressione diretta del nervo. Non sono tuttavia rari i casi di perdita dell'udito in tumori stabili. D'altro canto, sono documentati numerosi casi di regressione spontanea.

Per tutti questi aspetti controversi, la scelta del *wait-and-scan* deve essere oculatamente discussa con il singolo paziente, che è l'unico a dover decidere quanto vale rischiare dei danni neurologici a scapito dei rischi di una terapia chirurgica.

## Ependimomi

Sono gliomi che originano dalle cellule ependimali e a localizzazione tipicamente intraventricolare (in particolare nel quarto ventricolo) e a livello del midollo spinale, rappresentando a livello intramidollare i tumori più comuni. Rappresentano l'1,9% di tutti i tumori del SNC con un'incidenza di 0,42 casi per 100.000 abitanti/anno. Sono più frequenti nel bambino (6-12% di tutti i tumori del SNC dell'età pediatrica) e nella localizzazione a livello sottotentoriale.

Sono, per la sede, responsabili molto frequentemente di ostruzione delle vie liquorali con conseguente quadro di idrocefalo ostruttivo e sindrome da ipertensione endocranica correlata. Il sintomo più comune è la cefalea, che generalmente è episodica ed è di più forte intensità al mattino; localizzata in regione occipitale, può essere associata a rigidità nucale episodica o persistente. Altri sintomi sono l'atassia, il nistagmo, altri segni neurologici focali e crisi epilettiche.

La risonanza fa vedere una massa disomogenea con presenza di necrosi, cisti e calcificazioni, queste ultime più frequenti negli ependimomi sottotentoriali. I limiti sono spesso poco indefiniti. La presa di contrasto è per lo più moderata e omogenea. Se il centro del tumore è necrotico, la presa di contrasto può essere del tipo *enhanced ring*. Quando vi è il sospetto diagnostico di ependimoma, a qualsiasi localizzazione, si impone uno studio completo di RM (encefalo + midollo), vista la possibilità (15-20%) di differenti localizzazioni e disseminazioni, tipica di questa neoplasia.

Lo scopo della chirurgia, negli ependimomi è di:

- consentire la diagnosi istologica;

- ripristinare la comunicazione delle vie liquorali;
- realizzare un'ampia e completa resezione tumorale.

In particolare, l'estensione dell'asportazione influenza la sopravvivenza in modo più significativo del grado di malignità dell'ependimoma.

La radioterapia si associa con un'aumentata sopravvivenza. Conformemente alla letteratura, non vi sono vantaggi nel trattare al livello preventivo un'area più vasta della localizzazione individuata, in pazienti senza evidenza radiologica di patologia metastatica. Il ruolo della chemioterapia non è al momento associato con sicuri vantaggi.

La prognosi non è delle migliori. A 5 anni la sopravvivenza riportata è del 40-80% e solo il 25-50% dei pazienti ha un intervallo libero di malattia maggiore di 5 anni.

Come anche ribadito dalla nuova classificazione WHO, la diagnosi differenziale tra grado II e grado III WHO (ependimoma anaplastico) è a volte non univoca, per cui non è del tutto chiaro se il grado III sia correlato a sopravvivenze inferiori rispetto al grado II. Oltre alla percentuale di resezione chirurgica, altri fattori prognostici favorevoli sono l'età adulta e la localizzazione sopratentoriale.

## Medulloblastoma

I medulloblastomi sono tumori indifferenziati, che originano dalla matrice germinale del tubo neurale primitivo, a livello del verme cerebellare, e si estendono al quarto ventricolo, occupandolo anche totalmente. Raramente si sviluppa verso l'alto per occupare l'acquedotto o il III ventricolo. L'età media di insorgenza è 5-7 anni. Il 75% dei medulloblastomi viene diagnosticato sotto i 15 anni di età, dove ha un'incidenza di 0,5 per 100.000 bambini/anno.

La classificazione WHO del 2016 abolisce il termine Primitive NeuroEctodermal Tumors (PNET) e, applicando il principio di diagnosi integrativa tra il genotipo e il profilo genetico, individua le differenti varietà di medulloblastomi, associate a differenze prognostiche e terapeutiche anche drammatiche ([Tab. 123.6](#)).

**Tab. 123.6.** Classificazione dei medulloblastomi.

### Profilo genetico

#### SHH-activated

Prognosi low-risk

#### SHH-activated, TP53-mutant

Prognosi high-risk

#### SHH-activated, TP53-wildtype non-WNT/non-SHH

Prognosi standard-risk

#### WNT-activated

Prognosi incerta

#### Group 4 anaplastic



Shh-attivato, TP53 wildtype, dai 7 ai 17 anni

Prognosi high-risk

High-attivato, TP53-wildtype non-WNT/non-SHH

Prognosi high-risk/incerta

Shh-attivato, TP53-mutant

Prognosi incerta

Shh-attivato, TP53-wildtype adulti

Prognosi low-risk nei bambini

High-attivato, TP53-wildtype

Da: Histologic/genetic integrated classification. WHO 2016, modificata.

Il medulloblastoma ha tre categorie di sintomi: quelli correlati all'infiltrazione cerebellare, quelli correlati all'idrocefalo e, infine, i sintomi correlati a disseminazioni midollari, caratteristicamente "a goccia" (*spinal drop metastases*).

Dal punto di vista neuroradiologico, il medulloblastoma del bambino e quello dell'adulto sono diversi per neuroimaging. La prima varietà alla RM si presenta nella tipica localizzazione centro-vermiana, omogeneo e con intenso e uniforme *enhancement*. Il medulloblastoma dell'adulto è invece tipicamente eterogeneo alla TC e alla RM, assume in maniera disomogenea *enhancement* e presenta spesso in periferia piccole cisti e nel 50% dei casi ha una localizzazione paramediana o laterale. In rarissime occasioni presenta una componente esofitica extrassiale, che può occupare l'angolo cerebello-pontino e confondersi con uno schwannoma o un meningioma. Lo studio con RM, nel sospetto di medulloblastoma, deve riguardare tutto il nevrasse, per la ricerca di eventuali altre localizzazioni.

L'evoluzione del management del medulloblastoma ha portato in questi ultimi anni a un aumento significativo della sopravvivenza, nell'adulto e in particolare nel bambino.

- La chirurgia gioca un ruolo integrale e importante: consente la decompressione e la risoluzione dell'idrocefalo nel 90% dei casi e della sindrome da ipertensione endocranica correlata, la citoriduzione e la conferma istologica. Sebbene numerosi studi abbiano dimostrato la correlazione tra l'estensione della resezione e la prognosi, per la presenza di strutture vitali, anche in questo caso vale il concetto di *maximal safe resection*, che deve essere ottenuta con l'ausilio delle metodiche già viste in precedenza (neuronavigazione, monitoraggio elettrofisiologico intraoperatorio ecc.).
- La radioterapia deve prevedere in ogni caso l'irradiazione di tutto il nevrasse (encefalo e midollo spinale) con una dose totale tra i 54 e i 55,8 Gy in frazioni di 1,8 Gy.
- La chemioterapia ha un significato incerto nell'adulto, ma un ruolo dimostrato nel bambino, dove può essere associata a riduzione della dose globale di radioterapia craniospinale (23,4 GY nello studio di Packer et al.). Taylor et al. nel loro studio hanno riportato risultati superiori con protocollo che prevede CT pre-RT.

L'OS varia tra il 25 e l'84% a 5 anni e tra il 36 e il 51% a 10 anni. La PFS varia invece tra il 45 e l'65% a 5 anni e tra il 38 e il 52% a 10 anni.

I linfomi primari del SNC (PCNSL, Primary Central Nervous System Lymphoma) hanno caratteri distintivi per storia clinica, terapia e sopravvivenza rispetto ai linfomi sistemici.

L'incidenza sembra essere in costante aumento, anche nei pazienti normalmente immunocompetenti. Rappresentano il 2,1% di tutti i tumori cerebrali con 0,44 casi su 100.000 abitanti/anno. Nel 2015, negli Stati Uniti, sono previsti 1.410 nuovi casi di PCNSL.

Il primo punto oscuro di questa patologia è proprio l'origine, dal momento che a livello del SNC non sono normalmente presenti linfonodi o canali linfatici e inoltre sono affatto reperibili linfociti B, dai quali origina la maggior parte dei PCNSL (quelli a cellule T sono appena il 2%). Rari sono i linfomi di Hodgkin. Le due ipotesi più accreditate sono la formazione del linfoma a livello extracerebrale e la sua successiva migrazione e la formazione di lesioni infiammatorie precancerogene a livello dell'encefalo, con successiva trasformazione dei linfociti e proliferazione neoplastica.

I fattori di rischio sono rappresentati dall'immunodeficienza congenita o acquisita per varie cause, miastenia gravis, vasculiti, artrite reumatoide e altre malattie autoimmuni. La localizzazione prevalente è negli emisferi cerebrali (60%), seguita dal cervelletto (12%). Nel 25-50% dei casi si presenta con localizzazioni multiple (60-85% in AIDS e pazienti trapiantati). Una localizzazione tipica è quella paraventricolare.

La sintomatologia più frequente è rappresentata da deficit neurologici focali del linguaggio e del movimento, e da sintomi neuropsichiatrici. Soprattutto nelle localizzazioni cerebellari e periventricolari, possono insorgere con la sindrome da ipertensione endocranica. Disturbi visivi sono presenti nel 5-20% dei pazienti e possono essere dovuti a localizzazioni di PCNSL a livello della retina.

La RM evidenzia espansi generalmente con aspetto omogeneo ed *enhancement* omogeneo. Sono rari aspetti necrotici, cistici o emorragici, almeno in fase diagnostica iniziale.

## Management dei PCNSL

---

### ***Terapia chirurgica***

Attualmente, la chirurgia si limita alla biopsia e l'asportazione della massa deve essere esclusivamente riservata ai casi con ipertensione endocranica rapidamente ingravescente.

### ***Corticosteroidi***

Le cellule linfomatose sono dotate di un recettore glucocorticoide, la cui attivazione può indurre apoptosi, causando lisi cellulare e riduzione della massa tumorale e della sintomatologia, talvolta nel giro di pochi giorni.

La somministrazione di cortisone è altamente sconsigliata prima dell'esecuzione della biopsia e prima di ottenere il riscontro diagnostico del linfoma. L'effetto di distruzione cellulare cortisone-indotto può alterare drammaticamente il quadro istologico della neoplasia, non rendere possibile la diagnosi istologica e modificare in modo significativamente negativo la prognosi del paziente. Al contrario, la terapia corticosteroidea può essere utilmente adoperata sia nelle prime fasi del trattamento del PCNSL, sia come coadiuvante, durante le altre terapie.

### ***Chemioterapia***

Differenti contributi scientifici, tra cui vale ricordare quello di Abrey et al. del 2000, hanno sancito il ruolo primario della chemioterapia con metotrexate (MTX) ad alto dosaggio (da 1 g a 7 g/m<sup>2</sup>) nel trattamento del PCNSL. Il dosaggio più adoperato, soprattutto in Europa, è quello di 3,5 g/m<sup>2</sup>. Dosaggi superiori non sembrano portare significativi vantaggi in termini di sopravvivenza, a fronte di maggiore citotossicità (peraltro già abbastanza elevata a tutti i regimi). *La risposta alla terapia non sembra dipendere dal volume della massa iniziale.*

È stata anche testata la possibile associazione con altri farmaci, quale la citarabina, la vincristina e la procarbazine.

### ***Radioterapia***

La radioterapia panencefalica (WBRT, Whole Brain Radiation Therapy) è attualmente usata come terapia consolidante e successivamente alla chemioterapia, secondo il protocollo classico e con una dose generalmente non superiore ai 30 Gy. Il piano radioterapico deve necessariamente includere la porzione posteriore dei bulbi oculari ed estendersi fino a C2. La WBRT trova invece primo utilizzo nei pazienti in cui, per diverse ragioni, è controindicata la chemioterapia.

### ***Sopravvivenza media del PCNSL***

- Terapia di supporto corticosteroideo: 1-3 mesi.
- Chirurgia: 1-4 mesi.
- WBRT: 12-18 mesi.
- MTX: 40 mesi.
- MTX + WBRT: 33-60 mesi.

## **Tumori metastatici dell'encefalo (secondari)**

Circa il 40% di pazienti con cancro metastatizzato svilupperà metastasi cerebrali. Solo negli Stati Uniti si calcola che ci sono 200.000 nuovi casi di pazienti con metastasi cerebrali ogni anno, più di 10 volte dei tumori cerebrali primitivi.

L'incidenza delle metastasi cerebrali è in continuo aumento. Ciò è dovuto alla continua evoluzione delle terapie per i tumori extracranici, con conseguente allungamento della vita, e al

miglioramento delle metodiche diagnostiche.

Tuttavia, una diagnosi di metastasi cerebrale influisce sulla storia oncologica del paziente, riducendone drammaticamente la prognosi. Le metastasi cerebrali non trattate hanno una prognosi da 1 a 2 mesi. La prognosi nei pazienti trattati in modo completo non supera i 6-8 mesi. L'origine più frequente delle metastasi cerebrali è il tumore polmonare (responsabile del 30-60% delle metastasi cerebrali). Altre istologie comuni di origine sono il carcinoma della mammella (15-25%) e il melanoma maligno (5-20%). Sono più rare le metastasi cerebrali da tumori del fegato, dell'ovaio e della prostata. Nel 5-12% di pazienti con metastasi cerebrali, il sito di partenza (tumore primitivo) rimarrà sconosciuto.

Nell'80% dei casi le metastasi cerebrali sono multiple. La localizzazione di gran lunga prevalente sono gli emisferi cerebrali (80%). Nel 15% sono localizzate nel cervelletto e nel 5% nel tronco encefalico. Circa il 10-15% delle metastasi cerebrali è inoperabile per la sede. Le metastasi cerebrali possono originare da un'invasione locale di cellule, frutto di una progressione della neoplasia primitiva. Altre volte può essere dimostrata la contemporanea progressione del tumore primitivo e della metastasi cerebrale, con cellule tumorali circolanti, riscontrate già nelle fasi precoci della malattia.

La sintomatologia comprende sintomi focali dovuti all'effetto massa della neoplasia o a fenomeni emorragici. Altre volte possono esordire con sindrome da ipertensione endocranica. Il sintomo più comune è la cefalea, presente nel 40% dei casi. Altri sintomi sono disturbi motori (25%), epilessia (15%) e deterioramento mentale (10-15%).

La metodica diagnostica fondamentale è la RM, che evidenzia una o più localizzazioni di neoplasie a margini indistinti, con frequenti aspetti cistici e necrotici, dotati di diffuso o nodulare *enhancement*.

Quando la sede della localizzazione, l'età, le condizioni cliniche e neurologiche del paziente e il controllo della malattia extracranica lo consentono, la chirurgia gioca un ruolo primario nell'immediata riduzione della massa tumorale, con conseguente rapido miglioramento della sintomatologia. Metastasi di dimensione contenuta (generalmente entro i 10 cc) possono essere trattate con radiochirurgia (Gamma Knife, CyberKnife, acceleratore lineare LINAC). La chirurgia trova un ruolo chiave nelle lesioni in fossa cranica posteriore, rapidamente e fatalmente evolutive, sia perché responsabili di idrocefalo ostruttivo e di conseguente sindrome da ipertensione endocranica, sia per diretta compressione sul tronco encefalico. Altro ruolo fondamentale della neurochirurgia (asportazione o biopsia) è in tutti i casi in cui la neoplasia cerebrale primitiva non è ancora nota e quindi le tecniche chirurgiche possono essere di valido aiuto nell'effettuare diagnosi di neoplasia cerebrale primitiva o metastatica e, nel secondo caso, di indirizzare verso l'istotipo di origine.

Fin dal 1970, è stato dimostrato che la radioterapia panencefalica, generalmente nel protocollo di  $10 \times 3$  Gy (dose totale di 30 Gy), permette un significativo incremento della sopravvivenza nei pazienti con metastasi cerebrali.

Le chemioterapie citotossiche tradizionali non giocano, invece, un ruolo significativo. Ciò è dovuto alla scarsa biodisponibilità del farmaco a livello encefalico, per la nota esistenza della barriera ematoencefalica. Infatti, anche in presenza di una teorica distruzione di questa barriera, soprattutto ipotizzata dopo terapia neurochirurgica, è stato dimostrato che l'accumulo del farmaco a livello cerebrale può essere limitato.

## **Lecture suggerite**

- Abrey LE, Moskowitz CH, Mason WP et al. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2003 Nov 15;21(22):4151-6.
- Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 2000 Sep;18(17):3144-50.
- Al Sanosi A, Fagan PA, Biggs ND. Conservative management of acoustic neuroma. *Skull Base*. 2006 May;16(2):95-100.
- Al-Mefty O, Topsakal C, Pravdenkova S et al. Radiation-induced meningiomas: clinical, pathological, cytogenetic, and cytogenetic characteristics. *J Neurosurg* 2004;100:1002-13.
- Bartoszyk Rykaczewski, Mirosław Zabek. A meta-analysis of treatment of vestibular schwannoma using Gamma Knife radiosurgery. *Contemp Oncol* 2014;18(1):60-6.
- Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B et al. Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2013;31:3212-18.
- Berger MS, Prados MD. Textbook of neuro-oncology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
- Bindal R, Goodman JM, Kawasaki A et al. The natural history of untreated skull base meningiomas. *Surg Neurol* 2003;59:87-92 (discussion, 92).
- Cappabianca P, Iaconetta G, Califano L. Cranial, craniofacial and skull base surgery. Springer 2010. ISBN: 978-88-470-1166-3 (Print) 978-88-470-1167-0 (Online)
- Castellnuovo P, Dallan I, Tschabitscher M. Surgical anatomy of the internal carotid artery. An atlas for skull base surgeons. Springer; 2013. ISBN: 978-3-642-29663-5 (Print) 978-3-642-29664-2 (Online)
- Charabi S, Thomsen J, Mantoni M et al. Acoustic neuroma (vestibular schwannoma): growth and surgical and nonsurgical consequences of the wait-and-see policy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113(1):5-14. S0194-5998(95)70138-9 (pii)-
- Coke CC, Corn BW, Werner-Wasik M et al. Atypical and malignant meningiomas: an outcome report of seventeen cases. *J Neurooncol* 1998 Aug;39(1):65-70.
- Domingues PH, Sousa P, Otero A et al. Proposal for a new risk stratification classification for meningioma based on patient age, WHO tumor grade, size, localization, and karyotype. *Neuro Oncol* 2014;16:735-47.
- Duffau H. Diffuse low grade glioma in adults. London: Springer-Verlag; 2013.
- Ekman M. Economic evidence in brain tumor. *Eur J Health Econom Suppl* 2004;1:25-30.
- Fleming AB, Saltzman WM. Pharmacokinetics of the carmustine implant. *Clin Pharmacokinetics* 41:403-19.
- Fuentes S, Arkha Y, Pech-Gourg G et al. Management of large vestibular schwannomas by combined surgical resection and gamma knife radiosurgery. *Prog Neurol Surg* 2008;21:79-82. doi: 10.1159/000156709, 156709 (pii)-
- Goldsmith BJ, Wara WM, Wilson CB, Larson DA. Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated

- from 1967 to 1990. *J Neurosurg* 1994 Feb;80(2):195-201.
- Ishino S, Hashimoto N, Fushiki S et al. Loss of material from chromosome arm 1p during malignant progression of meningioma revealed by fluorescent in situ hybridization. *Cancer* 1998;83:360-6.
- Jääskeläinen J, Haltia M, Servo A. Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy, and outcome. *Surg Neurol* 1986 Mar;25(3):233-42.
- Jakola AS, Myrmet KS, Kloster R et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA* 2012 Nov 14;308(18):1881-8.
- Kanzaki J, Tos M, Sanna M et al. New and modified reporting systems from the consensus meeting on systems for reporting results in vestibular schwannoma. *Otol Neurotol*. 2003 Jul;24(4):642-8; discussion 648-9.
- Koos WT, Lang J. Tumors of the cerebellopontine angle. In: *Color atlas of microneurosurgery*. New York: Thieme Medical Publishers; 1993; pp. 510-608.
- Krayenbuhl N, Pravdenkova S, Al-Mefty O. De novo versus transformed atypical and anaplastic meningiomas: comparisons of clinical course, cytogenetics, cytokinetics, and outcome. *Neurosurgery* 2007;61:495-503 (discussion, 503-504).
- Lee JH. *Meningiomas*. Springer; 2009. ISBN: 978-1-84882-910-7 (Print) 978-1-84628-784-8 (Online)
- Licastro GM, Griner A, Movilia A et al. Follow-up a lungo termine di una serie di glioblastomi trattati con gliadel®. Padova: Contributo Congresso AINO; 2009.
- Licastro GM, Locatelli D, Cividini A, Peron S. Biopsia cerebrale "assistita dal neuro-navigatore". Valutazione della metodica con l'analisi della nostra serie. In: *Congresso Nazionale SNO 2015*, p. 18.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131:803-20.
- Majchrzak K, Kaspera W, Bobek-Billewicz B et al. The assessment of prognostic factors in surgical treatment of low-grade gliomas: a prospective study. *Clin Neurol Neurosurg* 2012 Oct;114(8):1135-44.
- Nitta M, Muragaki Y, Maruyama T et al. Proposed therapeutic strategy for adult low-grade glioma based on aggressive tumor resection. *Neurosurg Focus* 2015 Jan;38(1):E7.
- Olar A, Wani KM, Alfaro-Munoz KD et al. IDH mutation status and role of WHO grade and mitotic index in overall survival in grade II-III diffuse gliomas. *Acta Neuropathol* 2015;129:585-96.
- Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D et al. IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. *Acta Neuropathol* 2015;129:867-873.
- Samii M, Gerganov V. *Surgery of cerebellopontine lesions*. Springer; 2013. ISBN: 978-3-642-35421-2 (Print) 978-3-642-35422-9 (Online)
- Sheehan JP, Starke RM, Kano H et al. Gamma Knife radiosurgery for sellar and parasellar meningiomas: a multicenter study. *J Neurosurg* 2014;120:1268-77.
- Silvani A, Salmaggi A, Pozzi A et al. Effectiveness of early chemotherapy treatment in anaplastic astrocytoma patients. *Tumori* 1995 Nov-Dec;81(6):424-8.
- Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20:22-39.
- Solda F, Wharram B, De Ieso PB et al. Long-term efficacy of fractionated radiotherapy for benign meningiomas. *Radiother Oncol* 2013;109:330-4.
- Starke R, Kano H, Ding D et al. Stereotactic radiosurgery of petroclival meningiomas: a multicenter study. *J Neurooncol* 2014;119:169-76.
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al. Effects of radiotherapy with concomitant and

- adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10:459-66.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-96.
- Stupp R, Tonn JC, Brada M, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. High-grade malignant glioma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010 May;21 Suppl 5:v190-3.
- Sughrue ME, Kane AJ, Shangari G et al. The relevance of Simpsongrade I and II resection in modern neurosurgical treatment of WorldHealth Organization grade I meningiomas. *J Neurosurg* 2010;113:1029-35.
- Swan IR. Is early management of acoustic neuroma important? *J R Soc Med* 2000 Dec;93(12):614-7.
- Tonn JC, Grossman SA, Rutka JT et al. *Neuro-oncology of CNS tumors*. Berlin: Springer-Verlag; 2006.
- van den Bent MJ, Afra D, de Witte O et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005;366:985-90.
- van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: A randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24:2715-22.
- van den Bent MJ, Dubbink HJ, Sanson M et al. MGMT promoter methylation is prognostic but not predictive for outcome to adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors: a report from EORTC Brain Tumor Group study 26951. *J Clin Oncol* 2009;27:5881-6.
- Veeravagu A, Jiang B, Ludwig C et al. Biopsy versus resection for the management of low-grade gliomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Apr 30;4.
- Westphal M, Z. Ram, V. Riddle et al. Gliadel® wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:269-75.
- Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1168-74.
- Wood CC, Spencer DD, Allison T et al. Localization of human sensory-motor cortex during surgery by cortical surface recording of somatosensory evoked potentials. *J Neurosurg* 1988;68:99-111.
- Yang SY, Park CK, Park SH et al. Atypical and anaplastic meningiomas: prognostic implications of clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:574-80.

# Patologia cerebrovascolare

N. Galante, D. Locatelli

## Patologia emorragica

### Emorragia subaracnoidea

---

Per emorragia subaracnoidea (ESA) si intende un sanguinamento nello spazio subaracnoideo.

#### *Eziologia*

Un evento traumatico rappresenta la causa più frequente di ESA. Nell'80% delle ESA spontanee la causa è dovuta alla rottura di un aneurisma cerebrale. Nel 5% circa dei casi l'emorragia è data dal sanguinamento di una malformazione arterovenosa cerebrale (MAV), più raramente dovuta a vasculiti, disordini della coagulazione, trombosi dei seni venosi, dissecazioni arteriose, apoplezia pituitaria. Nel 10% circa dei casi non è riscontrabile una causa precisa del sanguinamento. Fattori di rischio sono ipertensione arteriosa, alcolismo, tabagismo, gravidanza o parto.

#### **Aneurismi cerebrali**

Un aneurisma cerebrale è dato dalla dilatazione di un vaso, più frequentemente arterioso, dovuta all'alterazione delle componenti di un tratto della parete del vaso stesso che si deforma e dilata sotto la pressione dell'onda sfigmica.

#### *Classificazione*

Gli aneurismi intracranici si dividono in ordine di frequenza nelle



seguenti tipologie.

- **Sacciformi:** di forma genericamente tondeggiante originano più spesso in corrispondenza della biforcazione di un'arteria e sono localizzati prevalentemente a livello del poligono di Willis (arteria comunicante anteriore e carotide interna le localizzazioni più frequenti) o alla biforcazione dell'arteria cerebrale media. Derivano generalmente da alterazioni degenerative dei vasi emodinamicamente indotte. Più raramente sono dovuti ad abuso di sostanze (cocaina), trauma, infezioni (aneurismi micotici: per infezioni da stafilococco o streptococco che determinano indebolimento della parete arteriosa), tumori oppure associati a MAV.
- **Fusiformi:** consistono nella dilatazione di un tratto arterioso e sono generalmente associati ad aterosclerosi. Più frequenti a livello delle arterie vertebrali e basilare. Possono dare luogo a eventi trombotici causando ischemie del tronco cerebrale.
- **Dissecanti:** caratterizzati dall'accumulo di sangue nella parete del vaso fra intima e lamina elastica, possono causare un'occlusione del lume o la formazione di uno pseudoaneurisma. Sono di origine più frequentemente post-traumatica o possono essere espressione di una vasculopatia e coinvolgono prevalentemente l'arteria carotide interna o l'arteria vertebrale.

Possono essere divisi in base alle dimensioni in:

- piccoli: < 5 mm;
- medi: da 5 a 15 mm;
- grandi: da 15 a 25 mm;
- giganti: > 25 mm.

### ***Incidenza***

L'incidenza annua dell'ESA da rottura di aneurisma è compresa fra 5-10 casi su 100.000 persone, con un picco in età compresa fra i 40 e i 60 anni e un rapporto femmine:maschi di 5:1. La mortalità è circa il 10% nei primi giorni e circa il 40% nei primi 30 giorni dal sanguinamento. La mortalità generale è circa il 45%. Il risanguinamento dell'aneurisma è la maggior causa di morbidità e mortalità in pazienti non ancora trattati, il vasospasmo la seconda. Circa il 30% dei sopravvissuti ha una moderata o severa disabilità. Le condizioni associate a una più elevata incidenza di aneurismi sono rene policistico (spesso con localizzazioni multiple), vasculopatie, displasia fibromuscolare, connettivopatie (Marfan, Ehlers-Danlos). Nel 20% circa dei casi gli aneurismi cerebrali sono multipli.

### ***Quadro clinico***

La maggior parte degli aneurismi non provoca alcuna sintomatologia fino al momento della rottura. A volte sono preceduti da sanguinamenti minori (emorragia sentinella). Il sintomo più comune è la cefalea ed è presente nella quasi totalità dei casi di rottura di aneurisma. A insorgenza improvvisa, spesso riferita come “il peggior mal di testa della vita”, può essere accompagnata da nausea, vomito e alterazione dello stato di coscienza.

Altri sintomi possono essere la paralisi del III nervo cranico (per aneurismi dell’arteria comunicante posteriore), calo del visus (per aneurismi che determinano compressione sul chiasma ottico), più raramente crisi comiziali o sintomi dati da compressione sul parenchima cerebrale. Possono comparire segni di meningismo come rigidità nucale, e positività ai segni di Kernig e Brudzinski.

Esistono tre tipi di emorragia oculare associata a ESA: emorragia preretinica, retinica e del corpo vitreo (sindrome di Terson).

Il metodo clinico più comunemente utilizzato per la valutazione clinica del paziente affetto da ESA è la scala di Hunt-Hess (Tab. 124.1), che misura la severità del quadro clinico di esordio ed è solitamente ben correlata all’outcome.

**Tab. 124.1.** Classificazione di Hunt-Hess.

#### **Quadro clinico**

Asintomatico o minima cefalea, rigidità nucale

Cefalea moderata o severa, assenza di deficit neurologici, eccetto paralisi dei nervi cranici

Sbopore e confusione con deficit neurologici di lieve entità

Sbopore, emiparesi moderata o severa, iniziale decerebrazione

Coma profondo, postura in decerebrazione

#### **Diagnosi**

Una tomografia computerizzata (TC) dell’encefalo senza mezzo di contrasto è generalmente l’esame diagnostico più efficace per riscontrare un sanguinamento subaracnoideo (Fig. 124.1). In alcuni casi in cui il sospetto clinico non sia correlato da un riscontro TC può essere eseguita una rachicentesi per la ricerca di sangue nel liquor. La scala di Fisher (Tab. 124.2) viene utilizzata per classificare la quantità di sangue presente alla TC e la correlazione con le probabilità di vasospasmo clinicamente evidente (più frequente all’aumentare del grado).



**Fig. 124.1.** L'immagine TC mostra la presenza di iperdensità ematica a livello delle cisterne subaracnoidee e di un aneurisma dell'arteria cerebrale media di sinistra.

**Tab. 124.2.** Scala di Fisher.

**Reporto TC**

- A Assenza di sangue
- B Raccolta ematica subaracnoidea con spessore  $\leq 1$  mm
- B Raccolta ematica subaracnoidea con spessore  $\geq 1$  mm
- B Raccolta ematica intracerebrale o intraventricolare

Angio-TC, angio-RM e angiografia cerebrale ([Fig. 124.2](#)) sono esami indicati per la localizzazione e lo studio morfologico di un aneurisma cerebrale rotto.

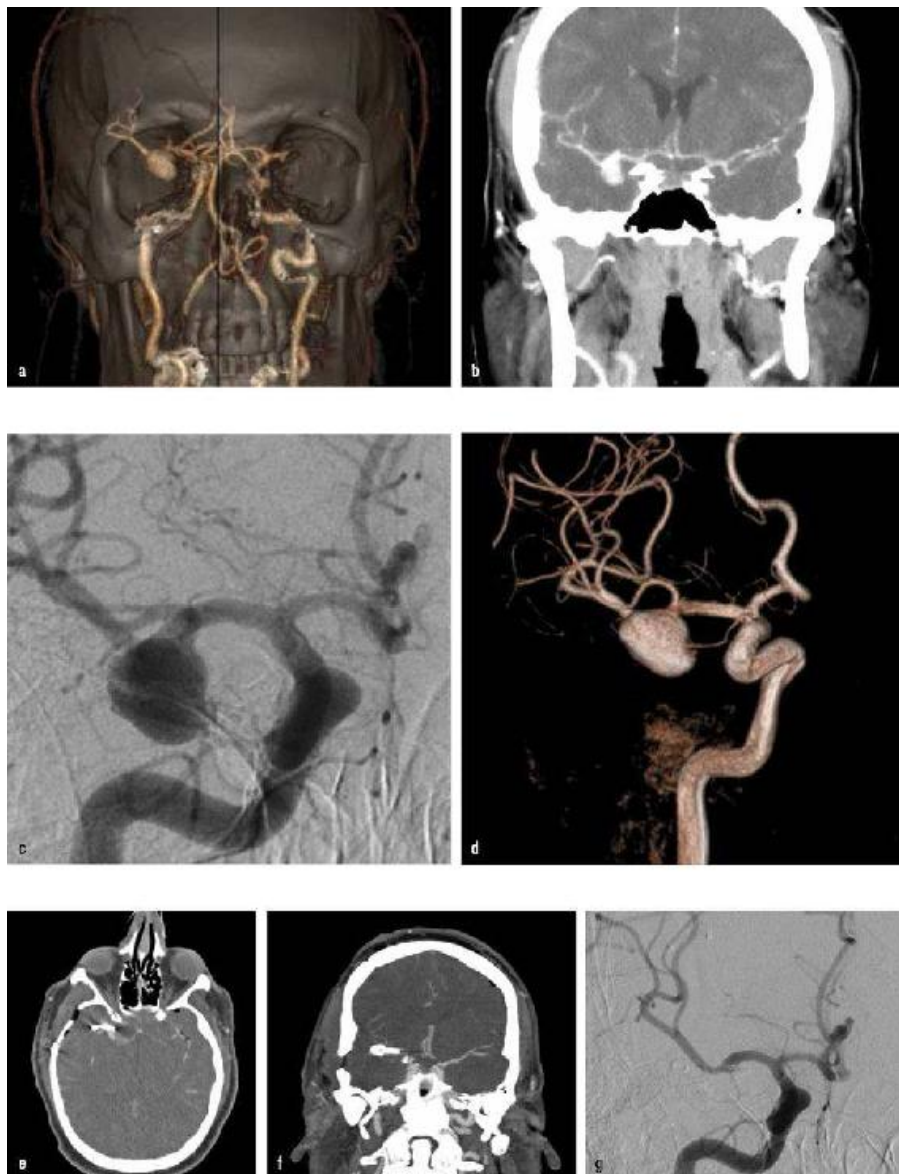


**Fig. 124.2.** (a, b) Angio-TC che mostra la presenza di aneurisma dell'arteria cerebrale media di destra; (c, d) immagini angiografiche dello stesso aneurisma; (e, f, g) TC encefalo basale, angio-TC e angiografia di controllo postoperatorio.

### **Complicanze**

La rottura di un aneurisma cerebrale può causare edema cerebrale o la formazione di un ematoma intraparenchimale, intraventricolare e più raramente di un ematoma sottodurale.

La complicanza più temibile è l'ischemia cerebrale causata dal vasospasmo caratterizzato da un restringimento diffuso o focale di una o più arterie cerebrali. Il vasospasmo è la causa principale di disabilità o morte (15% dei casi) correlata all'emorragia subaracnoidea ed è conseguenza della presenza di sangue a diretto contatto con la parete esterna dei vasi intradurali. L'incidenza e la gravità del quadro clinico sono strettamente correlate alla quantità di sangue riversata con l'emorragia. Clinicamente è caratterizzato dall'alterazione dello stato di coscienza o dalla comparsa di deficit neurologici focali. Documentato radiologicamente (con angiografia o angio-TC) nel 70% dei casi con picco massimo di incidenza fra il VI e l'VIII giorno dopo il sanguinamento e si risolve dopo circa 20 giorni. Il vasospasmo viene trattato con calcio-antagonisti (nimodipina) e, nei casi refrattari e più gravi, con angioplastica o somministrazione di papaverina intrarteriosa per via angiografica.

Nel 10-40% circa dei pazienti è presente idrocefalo caratterizzato dalla dilatazione dei ventricoli dovuta ad alterazione del riassorbimento o ostruzione delle vie di deflusso liquorale. Può essere acuto se si sviluppa entro i primi 3 giorni dal sanguinamento, subacuto entro 30 giorni e cronico se si sviluppa successivamente. Spesso è necessario un drenaggio ventricolare in urgenza per ridurre la pressione intracranica. Questa procedura può salvare la vita del paziente o migliorare drammaticamente il quadro neurologico. In caso di persistenza di idrocefalo, è previsto il drenaggio ventricolo-peritoneale.

## ***Terapia***

La rottura di un aneurisma cerebrale che determina un'emorragia subaracnoidea dovrebbe essere trattata urgentemente (preferibilmente entro le 72 ore dal sanguinamento) per prevenire il risanguinamento dello stesso e per poter impostare adeguatamente le terapie necessarie a contrastare il vasospasmo cerebrale. Inoltre la terapia mediante craniotomia offre la possibilità di eliminare una quota di sangue presente nelle cisterne aracnoidee e quindi ridurre l'incidenza del vasospasmo stesso.

Tempo addietro, la terapia chirurgica degli aneurismi rotti era procrastinata alla seconda o terza settimana dopo il sanguinamento per evitare le complicanze date dall'insorgenza in acuto di edema cerebrale. Sebbene la procedura chirurgica potesse essere agevolata, il tasso di morbidità e mortalità era molto elevato a causa dei frequenti episodi di risanguinamento o eventi ischemici indotti dal vasospasmo. Oggi il trattamento tardivo viene riservato a pazienti più gravi (grado IV-V Hunt-Hess) in cui non vi sia indicazione alla terapia endovascolare.

Vi sono tre opzioni di terapia per aneurismi rotti:

- osservazione clinica e terapia medica;
- clipping chirurgico;
- terapia endovascolare.

La terapia medica in pazienti affetti da ESA prevede l'uso di calcio antagonisti

(nimodipina) per contrastare gli effetti del vasospasmo, anticonvulsivanti e analgesici.

■ **Clipping:** l'obiettivo della terapia chirurgica è quello di posizionare una clip alla base dell'aneurisma (cfr. Fig. 124.2 e, f, g), senza occludere i vasi normali, per escluderlo dal circolo impedendone il risanguinamento.

Viene comunemente eseguita con approccio craniotomico microchirurgico e le clip utilizzate sono compatibili con la risonanza magnetica (RM). I più moderni microscopi operatori sono dotati di un software che permette, previa iniezione endovenosa di verde indocianina, la valutazione in tempo reale dell'effettiva esclusione dell'aneurisma dal circolo così come la pervietà dei vasi adiacenti.

■ **Terapia endovascolare:** negli ultimi anni le tecniche di terapia endovascolare si sono affinate al punto da offrire una valida alternativa al clipping chirurgico e, in alcuni casi, rappresentano la metodica di trattamento di scelta.

La terapia viene eseguita con una procedura angiografica rilasciando delle spirali di platino all'interno della sacca aneurismatica. Queste spirali producono un effetto trombogenico che determina un'esclusione dal circolo dell'aneurisma.

Sebbene l'esperienza dell'operatore risulti essere un fattore determinante nell'outcome del paziente, le due metodiche si equivalgono in termini di efficacia nella terapia degli aneurismi del circolo anteriore. Vi è indicazione alla terapia craniotomica in presenza di un ematoma intraparenchimale. La terapia endovascolare è la prima scelta per aneurismi del circolo posteriore o in pazienti anziani.

## Malformazioni vascolari

---

Sono un gruppo di patologie caratterizzate dalla presenza di lesioni costituite da agglomerati vascolari malformati.

### Malformazioni artero-venose (MAV)

Le MAV sono costituite da un anomalo groviglio di arterie afferenti e vene di drenaggio connesse da un anomalo letto capillare, il cosiddetto nido circondato da tessuto cerebrale gliotico. Possono presentarsi con un nido compatto che si comporta come una lesione occupante spazio o con un nido diffuso con anomalie artero-venose diffuse nel parenchima cerebrale.

Possono essere localizzate in qualsiasi regione dell'encefalo e avere una o più arterie afferenti. Le vene di drenaggio possono essere corticali o profonde.

Clinicamente possono causare eventi fatali o morbilità a lungo termine prevalentemente per sanguinamento o epilessia.

### *Epidemiologia*

Hanno una prevalenza dello 0,14% e sono generalmente più frequenti nel sesso maschile.

### **Quadro clinico**

Le MAV più piccole tendono a presentarsi più generalmente con un evento emorragico rispetto a quello di dimensioni maggiori a causa di un flusso più elevato. L'emorragia che ne consegue ha un tasso di mortalità del 10% e uno di morbidità che varia dal 30 al 50%. Il sanguinamento può essere intraparenchimale, intraventricolare o subaracnoideo. Il rischio di sanguinamento annuo è del 3%.

Nel 30% dei casi le MAV possono determinare crisi convulsive focali o generalizzate. Tale presentazione è più frequente in malformazioni di grandi dimensioni per l'effetto irritativo sulla corteccia cerebrale ed è prevalente nei pazienti più giovani.

Più raramente le MAV possono presentarsi con deficit neurologici focali dovuti all'effetto massa o causare eventi ischemici. In età pediatrica e in rari casi possono determinare idrocefalo.

### **Diagnosi**

Il sanguinamento di una MAV può essere identificato con una TC dell'encefalo di base, ma tale metodica non offre alcun dato sensibile per la valutazione della malformazione.

L'esame indicato è la RM dell'encefalo ([Fig. 124.3](#)) che ben evidenzia arterie afferenti, vene di drenaggio e nidus. L'angiografia cerebrale ([Fig. 124.4](#)) identifica meglio morfologia e flusso delle componenti delle MAV e rappresenta un esame fondamentale per la valutazione preoperatoria, sebbene in alcuni casi le malformazioni possano non essere identificate con tale metodica.

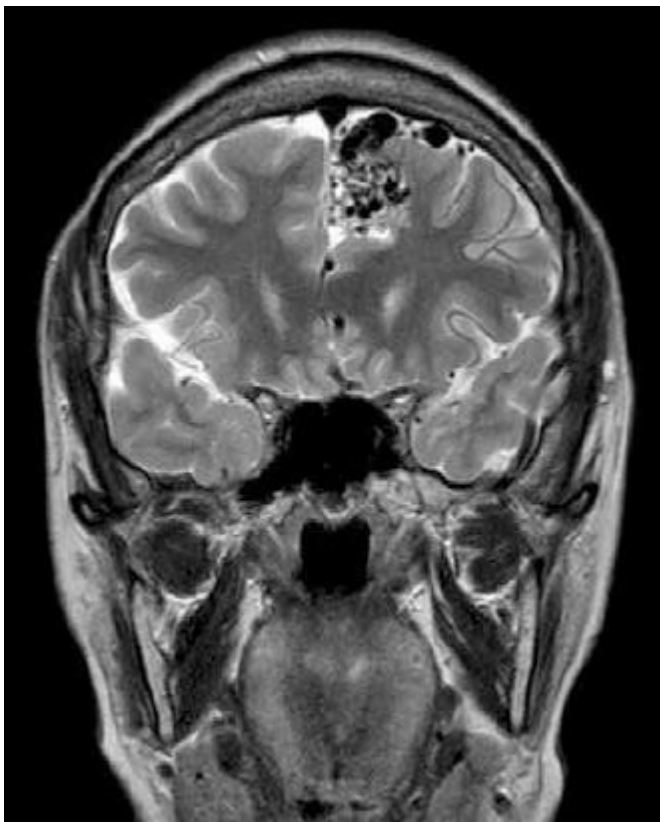


**Fig. 124.3.** Angio-RM che mostra malformazione artero-venosa al vertice del lobo frontale sinistro.

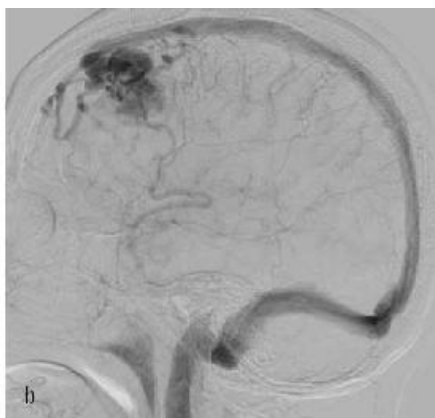


**Fig. 124.4.** Immagini angiografiche di malformazione artero-venosa cerebrale frontale.

### ***Grading***



Considerando le dimensioni, l'eloquenza neurologica della sede e il drenaggio venoso, Spetzler e Martin hanno assegnato un punteggio per ogni categoria (Tab. 124.3); la somma complessiva dei valori trovati per le varie categorie stabilisce il *grading* totale della lesione. Si distinguono complessivamente cinque gradi e un punteggio superiore a 3 si correla a un grave rischio operatorio.

**Tab. 124.3.** Sistema di valutazione di Spetzler-Martin.

#### **Punteggio**

Dimensioni

**1** Piccole (< 3 cm)

**2** Medie (3-6 cm)

**3** Grandi (> 6 cm)

Funzionalità parenchimale adiacente

**0** Non eloquente

**1** Eloquente

Drenaggio venoso

**0** Superficiale

**1** Profondo

#### **Terapia**

■ **Terapia chirurgica:** la terapia chirurgica delle MAV rappresenta il trattamento di scelta per quelle lesioni aggredibili in cui il rischio chirurgico non sia esageratamente alto.

L'intervento, e quindi l'asportazione della MAV, elimina il rischio di risanguinamento e migliora il controllo sugli episodi convulsivi. Per contro, è la metodica più invasiva e quella più rischiosa.

■ **Terapia radiante:** la terapia radiante è indicata nei casi in cui la terapia chirurgica sia penalizzata da un elevato rischio di mortalità o morbidità. Il paziente può essere sottoposto a radioterapia convenzionale, efficace in meno del 20% dei casi, o radiocirurgia stereotassica. Questo ultimo trattamento è indicato per MAV profonde o con dimensioni inferiori a 2,5 cm. Offre il vantaggio di essere una procedura scarsamente invasiva con tempi di ricovero ridotti e determina una graduale esclusione della malformazione. Per contro sono necessari ripetuti trattamenti che possono durare da 1 a 3 anni circa per essere efficaci con persistenza del rischio di sanguinamento.

■ **Terapia endovascolare:** è una metodica che consente di rilasciare speciali colle all'interno dei vasi. Spesso utilizzato per ridurre il flusso all'interno di una MAV in previsione dell'intervento chirurgico o della terapia radiante.

#### **Angiomi cavernosi**

Vengono definiti come amartomi vascolari benigni, ben circoscritti e costituiti da reti capillari sinusoidali malformate senza interposizione di parenchima cerebrale.

Hanno dimensioni variabili da pochi millimetri a 5 cm e nel 50% dei

casi sono multipli ([Fig. 124.5](#)). Possono sanguinare, andare incontro a calcificazione o a eventi trombotici. Raramente sono localizzati nel midollo spinale.

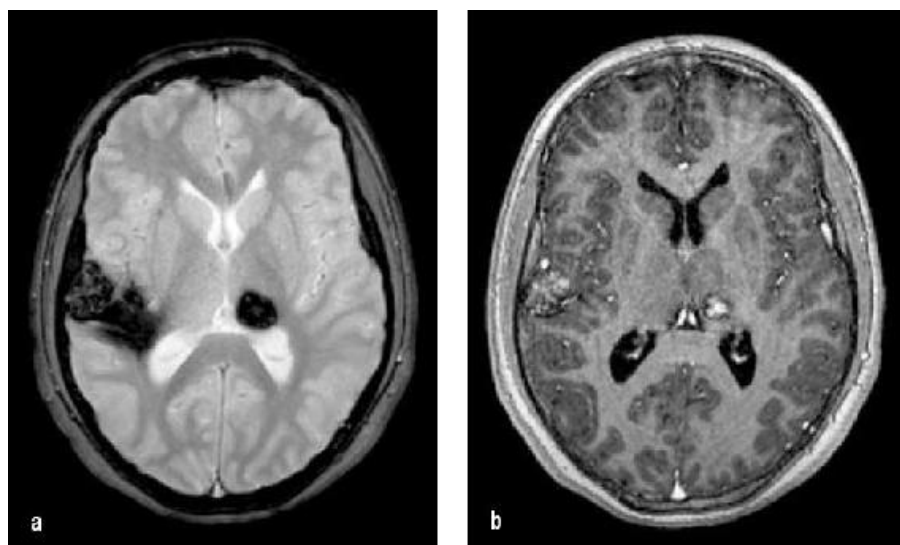


**Fig. 124.5.** Immagini RM di angiomi cavernosi; si noti il caratteristico aspetto delle lesioni paraventricolare sinistra e temporale destra nelle sequenze T2 (a) e dopo somministrazione di mezzo di contrasto (b).

### ***Epidemiologia***

Costituiscono il 5-13% delle lesioni cerebrali, nella maggior parte dei casi hanno localizzazione sopratentoriale e nel 10-20% dei casi sottotentoriale con predilezione per il ponte.

### ***Quadro clinico***

Nel 60% circa dei casi determinano crisi comiziali, nel 20% emorragie intraparenchimali. Sovente causano ricorrenti sanguinamenti di modesta entità. Possono determinare deficit neurologici focali.

### ***Diagnosi***

L'esame di scelta è la RM (nelle sequenze T2). La TC encefalo spesso non è in grado da sola di evidenziare le lesioni anche di dimensioni maggiori e soprattutto quelle site in fossa cranica posteriore.

### ***Terapia***

Le lesioni più accessibili che determinano un deficit neurologico o che hanno sanguinato devono essere trattate chirurgicamente. Anche le lesioni meno accessibili, come quelle pontine, che sono soggette a sanguinamenti ricorrenti,

dovrebbero essere candidate a terapia chirurgica nonostante l'alto tasso di morbidità.

## Angiomi venosi

Sono malformazioni venose a basso flusso e bassa pressione costituite da un insieme di vasi tortuosi e dilatati con drenaggio nel sistema venoso superficiale o profondo con caratteristico aspetto angiografico a *caput medusae*.

Più frequentemente localizzate nel territorio di vascolarizzazione dell'arteria cerebrale media o in prossimità della vena di Galeno, costituiscono per lo più un reperto occasionale e quindi non necessitano di terapia, a eccezione di una comprovata capacità epilettogena o emorragica.

## Emorragia intraparenchimale

---

L'emorragia intraparenchimale spontanea costituisce il 10% degli incidenti cerebrali vascolari.

### Epidemiologia

L'incidenza è pari a 12-15 casi per 100.000 persone all'anno. I fattori di rischio sono:

- età: l'incidenza cresce superati i 55 anni;
- genere: più comune nei maschi;
- ipertensione arteriosa o picchi ipertensivi;
- alcolismo;
- abuso di sostanze quali cocaina e anfetamine;
- disfunzioni epatiche che causano trombocitopenia o deficit dei fattori di coagulazione;
- terapia anticoagulante.

Si distinguono emorragie intraparenchimali tipiche ed emorragie intraparenchimali atipiche (Fig. 124.6):

- l'emorragia in sede tipica si localizza a livello dei nuclei della base in sede talamica putaminale o in corrispondenza del nucleo caudato. Può determinare inondamento ventricolare e solitamente è legata a ipertensione arteriosa. Si creano lacerazioni a carico delle piccole arterie lenticolostriate e talamo perforanti che sono alla base del sanguinamento;
- l'emorragia in sede atipica si localizza nella sostanza bianca dei lobi cerebrali, meno frequentemente in sede cerebellare o nel tronco.



**Fig. 124.6.** Emorragia intraparenchimale in sede tipica (a) e in sede atipica (b).

### ***Quadro clinico***

Il quadro clinico di presentazione è spesso progressivo e caratterizzato da cefalea, vomito, lento e graduale deterioramento dello stato di coscienza (nel 30% insorgenza con perdita di coscienza) con comparsa di deficit neurologici focali fino al coma.

### ***Diagnosi***

L'esame di scelta è la TC dell'encefalo di base, che ben evidenzia la presenza di raccolte ematiche intraparenchimali. La RM dell'encefalo può essere utile nelle fasi successive per evidenziare la presenza di lesioni neoplastiche o malformazioni vascolari che possono aver determinato il sanguinamento.

### ***Terapia***

Inizialmente può essere utile impostare una terapia medica per la correzione dei valori di coagulazione, l'abbassamento della pressione arteriosa, il controllo di eventuali crisi comiziali e il trattamento dello stato di ipertensione endocranica che può determinarsi.

Gli ematomi in sede tipica e quelli del tronco cerebrale non vengono trattati chirurgicamente. Gli ematomi lobari, quindi in sede atipica, possono essere trattati chirurgicamente se il paziente presenta segni di ipertensione endocranica con deterioramento dello stato di coscienza o deficit neurologici ingravescenti. Gli ematomi cerebellari con dimensioni maggiori di 3 cm vengono trattati chirurgicamente e in alcuni casi si rende necessario anche la terapia chirurgica dell'idrocefalo ostruttivo conseguente a compressione del IV ventricolo.

Quando si accerta la presenza di una neoplasia o di una malformazione vascolare alla base del sanguinamento è necessario intervenire chirurgicamente per evacuare la raccolta ematica e trattare la patologia di base.

Si possono distinguere tre tipi di patologia cerebrale ischemica su base aterosclerotica.

- TIA (Transient Ischemic Attack): caratterizzato da un deficit neurologico focale della durata inferiore alle 24 ore (sebbene nel 70% circa di casi la durata non sia superiore ai 10 minuti). Il 90% dei pazienti colpiti da TIA ha una risoluzione del quadro clinico entro le 4 ore dall'insorgenza.
- RIND (Reversibile Ischemic Neurologic Deficit): caratterizzato da un deficit focale della durata superiore alle 24 ore ma inferiore alla settimana con nessuna o minima invalidità residua.
- Ictus cerebrale; caratterizzato da un deficit neurologico permanente dovuto all'inadeguata perfusione di una regione cerebrale o del tronco.

La patologia ischemica cerebrale di pertinenza neurochirurgica è quella derivata da occlusione dell'arteria carotide interna e dell'arteria vertebrale.

### Stenosi carotidea

---

Le placche aterosclerotiche iniziano a formarsi nell'arteria carotide all'età di 20 anni circa. Il rischio di produrre patologia ischemica cerebrale è legato al grado di stenosi del vaso o dalla presenza di ulcerazioni. In alcuni casi la carotide può essere completamente ostruita.

La stenosi carotidea parziale o completa può essere sintomatica presentandosi con TIA, RIND o ictus cerebri determinanti infarto o insufficienza retinica, cecità transitoria (*amaurosis fugax*), disturbi legati a ipoperfusione dei territori di competenza dell'arteria cerebrale media che determinino deficit motorio-sensitivo o disturbi del linguaggio.

La stenosi carotidea parziale o completa si definisce asintomatica quando un paziente presenta disturbi aspecifici come vertigini, episodi sincopali o disturbo visivo generico non associato a TIA o ictus cerebri.

### Diagnosi

L'eco-color-Doppler dei tronchi sovraaortici risulta particolarmente importante nelle diagnosi della stenosi carotidea.

L'esame del fondo oculare può dimostrare la presenza di placche di Hollenhorst per la formazione di cristalli di colesterolo.

L'angiografia cerebrale rappresenta il gold standard per lo studio dei vasi e delle loro patologie, ma è un esame invasivo e non praticabile come test di screening sulla popolazione a rischio.

Gli effetti della stenosi carotidea sintomatica sono valutati con TC dell'encefalo, che mostra un'area ipodensa parenchimale solitamente dopo 48 ore dall'evento acuto. La diagnostica può essere completata con RM dell'encefalo che meglio della TC identifica l'area ischemica in fase precoce e in sede sottotentoriale o del tronco.

## ***Terapia***

La terapia farmacologica è caratterizzata sostanzialmente dall'uso di antiaggreganti piastrinici e alla correzione di fattori associati come ipertensione arteriosa, diabete, ipercolesterolemia.

La terapia chirurgica prevede l'asportazione del trombo che causa la stenosi carotidea. La tromboendoarterectomia (TEA) viene praticata più frequentemente fra 4 e 6 settimane dopo l'evento acuto in pazienti con TIA retinico o emisferico e in pazienti con ictus cerebri di grado moderato.

La terapia endovascolare viene praticata mediante l'introduzione di uno stent e viene riservata generalmente per pazienti con età superiore ai 75 anni o in condizioni cliniche scadenti.

La terapia medica riservata ai casi di stenosi carotidea completa è la trombolisi che si avvale di agenti trombolitici quali streptochinasi e l'attivatore tissutale del plasminogeno. La tempestività in queste terapie riveste un ruolo fondamentale anche se espone a un elevato rischio di complicanze emorragiche.

La terapia chirurgica di endoarterectomia in urgenza è riservata a pazienti giovani senza grave compromissione neurologica e senza la presenza di lesioni ischemiche significative identificate alla TC dell'encefalo. In alcuni casi, è possibile una terapia di bypass extra-intracranico fra arteria carotide esterna e quella interna.

## **Insufficienza vertebrobasilare**

---

La diagnosi clinica di insufficienza vertebrobasilare richiede almeno due dei seguenti sintomi:

- disturbi sensitivomotori mono- o bilaterali;
- diplopia per ischemia adiacente ai nuclei dei nervi oculomotori nel mesencefalo;
- disartria per ischemia della porzione distale del tronco;
- emianopsia omonima per ischemia della corteccia occipitale.

Tali sintomi possono essere dovuti a insufficienza emodinamica per stenosi di una o entrambe le arterie vertebrali o come nel caso della sindrome da furto della succlavia, dovuta a un'inversione del flusso nell'arteria vertebrale a causa di una stenosi prossimale dell'arteria succlavia. Fenomeni embolici dovuti a ulcerazione o occlusione aterosclerotica dei piccoli rami perforanti del tronco possono essere

altri fattori determinanti eventi ischemici nei territori di irrorazione del circolo vertebrobasilare.

La diagnostica viene effettuata con TC e angio-TC o angiografia cerebrale.

La terapia chirurgica è sporadica e prevede un'endoarterectomia vertebrale. La terapia di scelta è quella medica e prevede l'uso di anticoagulanti o antiaggreganti in alternativa.

### **Lettere suggerite**

Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y et al. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke* 1999 Feb;30(2):470-6.

Fisher CM, Kistler JP, Davis GM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by CT scanning. *Neurosurg* 1980;6:1-9.

Greenberg MS. SAH and aneurysms. In Greenberg MS (Ed). *Handbook of neurosurgery*. 5th ed. New York: Thieme Medical Publishers; 2001. pp. 754-803.

Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968;28:14-20.

ISUIA investigators. Unruptured intracranial aneurysms: risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med* 1998;339:1725-33.

Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability and risk factors for aneurysm rupture. *Neurosurg Focus* 2000;8(5):Preview 1.

Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005 Sep 3-9;366(9488):809-17.

North American Symptomatic Endarterectomy Trial. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-53.

Raabe A, Nakaji P, Beck J et al. Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery. *J Neurosurg* 2005 Dec;103(6):982-9.

Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arterio-venous malformations. *J Neurosurg* 1986;65:476-83.

Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003 Jul 12;362(9378):103-10.

Yasargil MG. General operative techniques. *Microneurosurgery*, vol. I. New York: Thieme; 1984. pp. 215-65.

# Patologia vertebromidollare

P. Roccucci, M.R. Minotti, D. Locatelli

La patologia vertebromidollare presenta problematiche che sono del tutto peculiari a causa dei suoi componenti anatomici. L'attenzione del chirurgo deve essere rivolta infatti non solo alle strutture nervose, ma anche a quelle osteo-legamentose che le contengono. È vero che spesso le patologie di questo distretto provocano sintomi neurologici, ma in ogni caso è assolutamente necessario conoscere a fondo l'anatomia e la biomeccanica del rachide per evitare di incorrere in insuccessi terapeutici legati al mancato rispetto delle strutture osteo-legamentose.

Per tale motivo, prima di analizzare le patologie vertebromidollari, appare utile una descrizione generale introduttiva dell'anatomia e della biomeccanica del rachide, in modo da poter comprendere come si possano creare situazioni di instabilità vertebrale che conducono agli interventi di artrodesi e osteosintesi, spesso necessari nel trattamento di queste patologie.

### Premesse anatomo-fisiologiche e biomeccaniche

Il rachide è caratterizzato da una lordosi cervicale, a cui seguono una cifosi toracica e una lordosi lombare. Le zone di passaggio tra le due differenti curvature vengono descritte come *cerniera cervico-toracica* e *cerniera toraco-lombare*. Proprio a livello delle *cerniere* e dell'apice delle diverse curve, le forze vettoriali di carico sul rachide sono superiori rispetto agli altri segmenti, e questo giustifica per esempio il maggior numero di fratture che si verifica in tali sedi.

Analizzando la colonna vertebrale da un punto di vista funzionale, possiamo notare che solo il passaggio C1-C2 e la regione sacro-



coccigea si differenziano in modo radicale dalla restante colonna vertebrale proprio perché presentano caratteristiche anatomiche completamente diverse dagli altri segmenti. A livello C1-C2, grazie al rapporto tra arco anteriore dell'atlante e dente dell'epistrofeo, si riscontra il maggior grado di rotazione di tutto il rachide, mentre il tratto sacro-coccigeo non possiede alcuna motilità a causa della fusione tra loro degli elementi ossei.

La restante colonna da C3 a S1 è da considerare ai fini diagnostici e terapeutici come composta da un insieme di “segmenti di movimento”, costituiti dai due corpi vertebrali adiacenti, dal disco intervertebrale tra loro interposto e dalle apofisi articolari e dai legamenti di connessione presenti a quel livello.

Quando facciamo riferimento a ogni patologia del rachide, degenerativa, traumatica, infettiva o tumorale, si deve sempre ricordare che la patologia può interessare non solo la parte ossea, ma anche quella discale e legamentosa, arrivando a causare in molte situazioni un'*instabilità* del segmento vertebrale interessato. Solo avendo una buona conoscenza dell'anatomia funzionale spinale e del meccanismo di azione delle differenti patologie, saremo in grado di poter prevedere quanto e come la patologia che stiamo osservando sia in grado di determinare un'*instabilità del segmento*, in modo da potere poi attuare il tipo di trattamento più adeguato.

Le strutture che garantiscono la stabilità di un segmento di movimento sono rappresentate dal corpo vertebrale, dagli elementi ossei vertebrali posteriori (peduncoli e articolazioni) e dal sistema legamentoso (legamenti gialli e capsule articolari). Le altre strutture ossee (lamine, processi trasversi e apofisi spinose) non risultano invece fondamentali ai fini del mantenimento della stabilità del segmento.

Già nel 1970, Holdsworth aveva proposto il *modello biomeccanico* oggi utilizzato che riconosce all'interno di un segmento di movimento due colonne fondamentali ai fini della stabilità: una cosiddetta colonna anteriore, costituita dal disco e dai due corpi vertebrali adiacenti, e dalla colonna posteriore, costituita dai peduncoli, dai processi articolari e dai legamenti posteriori.

Il *corpo vertebrale* costituisce l'elemento più importante della colonna anteriore. L'osso spugnoso somatico supporta dal 70 al 90% del carico statico assiale, mentre l'osso corticale modula le forze esercitate sulla vertebra durante il movimento, distribuendo le forze di carico su un piano assiale più allargato.

Gli elementi vertebrali ossei posteriori comprendono più strutture (peduncoli, lamine, processi articolari, trasversi e spinosi), ma come già detto prima, gli elementi interessati ai fini della stabilità di un segmento sono rappresentati dai peduncoli e dai processi articolari.

I peduncoli costituiscono la connessione tra il soma vertebrale e gli

elementi dell'arco posteriore e risultano fondamentali nella pratica chirurgica, perché proprio al loro interno vengono posizionate le viti necessarie per un'osteosintesi vertebrale.

Le faccette articolari sono articolazioni diartrosiche con superficie cartilaginea di scivolamento e sono importanti ai fini della stabilità del segmento di movimento, costituendo da un punto di vista funzionale le cosiddette colonne posteriori.

Il disco intervertebrale costituisce un elemento importante di connessione tra i due corpi vertebrali adiacenti e rappresenta un ulteriore elemento "anteriore" di stabilità. Questa struttura, generalmente molto compromessa nelle patologie vertebrali di tipo degenerativo, può essere coinvolta in modo importante anche in alcuni tipi di lesioni traumatiche o infiammatorie.

I legamenti (longitudinale anteriore e posteriore, giallo, intertrasversario, interspinoso, sovraspinoso, capsule, faccette articolari) sono strutture elastiche intersegmentarie che collegano due vertebre adiacenti e trasmettono carichi in tensione, per cui limitano l'escursione del movimento. Spesso sottovalutate, tali strutture risultano fondamentali per mantenere la stabilità di un segmento e vengono frequentemente coinvolte nella patologia vertebrale degenerativa e in quella traumatica più grave.

## Instabilità vertebrale

White e Panjabi per primi hanno fornito una definizione universalmente accettata di instabilità. Gli autori hanno definito l'instabilità come la "perdita della capacità della colonna di mantenere sotto carichi fisiologici le proprie peculiari modalità di movimento in modo tale da non provocare deficit neurologici, deformità o dolore".

Da un punto di vista clinico possiamo distinguere due diverse forme di instabilità:

- *congenita*, tipica per esempio delle spondilolistesi istmiche e displastiche;
- *acquisita*, da patologia:
  - traumatica;
  - infettiva;
  - neoplastica;
  - iatrogena;
  - degenerativa.

In tutti questi casi, il processo patologico determina instabilità del segmento a causa di importante coinvolgimento di alcune o di tutte le strutture fondamentali ai fini della stabilità, (i corpi vertebrali, i processi articolari e il sistema disco-legamentoso).

La diagnosi radiologica di instabilità può essere ottenuta utilizzando diverse metodiche:

- radiografie in posizione neutra;
- radiografie funzionali (flesso-estensione e bending laterale);
- tomografia computerizzata (TC);
- risonanza magnetica (RM).

È chiaro che in questo contesto non possiamo affrontare i quadri radiologici relativi a ogni forma di patologia instabile vertebrale, ma gli esempi sotto riportati servono a chiarire l'importanza di ognuno di questi esami.

Una radiografia standard può essere dimostrativa di inequivocabili lesioni vertebrali instabili, come per esempio in casi di spondilolistesi (Fig. 125.1) dove si osserva un evidente scivolamento anteriore di una vertebra sulla sottostante, o in caso di gravi lesioni osteolitiche vertebrali, con riscontro per esempio di grave distruzione di un corpo vertebrale e conseguente cifotizzazione del segmento.



**Fig. 125.1.** Quadro radiologico di instabilità da spondilolistesi istmica.

Le radiografie dinamiche possono aiutare a evidenziare alcune patologie degenerative instabili che creano molti dubbi a una radiografia standard; questo può avvenire in alcuni casi di spondilolistesi degenerativa.

La TC con setting osseo e con ricostruzioni sui piani sagittale e coronale risulta fondamentale soprattutto nei casi in cui sia stata lesionata la componente ossea, come accade spesso in casi di tumori o nei traumi vertebrali. Inoltre, i pazienti affetti da traumi vertebrali presentano spesso un politrauma, che viene solitamente indagato in urgenza con una TC spirale, che in pochi secondi permette di ottenere, se necessario, un'adeguata scansione total body.

La RM risulta, insieme alla TC, l'esame più importante ai fini diagnostici, essendo in grado di evidenziare in modo chiaro ogni forma di patologia, traumatica, degenerativa, infiammatoria e neoplastica, e fornendo spesso informazioni non ottenibili con le altre indagini radiologiche ([Fig. 125.2](#)).



**Fig. 125.2.** RM di emangioma del soma di L4, con conseguente instabilità per importante coinvolgimento della colonna anteriore e con invasione del canale spinale e compressione delle strutture nervose.

Alcune forme di instabilità, come quelle iatrogene, non sono documentabili preoperatoriamente, ma si verificano durante l'intervento. In tali casi, il chirurgo, per ottenere una decompressione delle strutture nervose, è obbligato a rimuovere elementi ossei necessari a mantenere la stabilità del segmento operato. Questo può accadere per esempio in alcuni casi di stenosi serrata del canale lombare in cui il chirurgo, per ripristinare l'ampiezza del canale spinale, è costretto a rimuovere gran parte o tutte le faccette articolari, determinando così un'instabilità intraoperatoria iatrogena.

Per ripristinare la stabilità di un segmento vertebrale patologico è necessario pianificare un intervento di cosiddetta *stabilizzazione*, o *osteosintesi vertebrale*, mediante posizionamento, generalmente per via posteriore, di viti e barre di connessione tra loro.

Nella stabilizzazione del rachide toracico e lombare per via posteriore si pratica un avvitamento cosiddetto transpeduncolare. La vite viene inserita in tal caso nel corpo vertebrale passando attraverso il peduncolo, che garantisce un'ottima tenuta meccanica grazie alla sua struttura tubulare costituita da osso corticale esterno e spongioso al centro.

Il posizionamento viene effettuato tenendo conto di precisi reperti anatomici vertebrali che stabiliscono il preciso punto di entrata della vite. A livello lombare, il punto di ingresso corrisponde da un punto di vista anatomico alla giunzione tra il processo trasverso e il processo articolare. Sotto controllo radioscopico la vite verrà poi inserita attraverso il peduncolo sino al corpo vertebrale. Per quanto riguarda il rachide toracico, il punto di ingresso è a livello del terzo superiore del processo trasverso, ma a questo livello i margini di errore sono molto limitati a causa delle ridotte dimensioni dei peduncoli.

Il chirurgo deve impiantare un numero di viti sufficienti per quella data patologia a ripristinare una condizione biomeccanica che consenta al segmento operato di assorbire le forze che normalmente si scaricano su di esso. Le viti verranno poi collegate tra loro mediante barre, in modo da garantire una stabilizzazione primaria, immediata, del segmento operato ([Fig. 125.3](#)).



**Fig. 125.3.** Osteosintesi peduncolare posteriore dopo laminectomia a più livelli per stenosi del canale lombare.

A livello cervicale alto (tratto C1-C2), l'avvitamento, molto complesso e gravato da un importante rischio operatorio, avviene nelle masse laterali di C1 e nei peduncoli di C2.

A livello cervicale inferiore, si preferisce generalmente l'avvitamento nei massicci articolari, considerate le ridottissime dimensioni dei peduncoli. Anche in questo caso, esistono dei precisi punti di repere e l'avvitamento viene eseguito sotto controllo radioscopico.

In alcuni casi è necessario procedere a interventi per via anteriore con accesso antero-laterale a livello cervicale, toracotomico a livello toracico e retroperitoneale a livello lombare. Questo consente di effettuare la rimozione del corpo vertebrale e dei dischi intervertebrali adiacenti (corpectomia o somatectomia), colmando poi la lacuna ossea residua con innesto osseo o con gabbia in titanio o in Peek riempita di matrice ossea. Questa procedura viene detta *artrodesi* (Fig. 125.4) e a essa segue in alcuni casi un'osteosintesi anteriore con posizionamento di placca fissata con viti nei corpi vertebrali sani adiacenti.



**Fig. 125.4.** Somatectomia L5, artrodesi intersomatica L4-S1 per via anteriore e osteosintesi posteriore L4-S1 per patologia neoplastica di L5.

Un'altra forma di artrodesi intersomatica comunemente praticata in chirurgia vertebrale è quella successiva alla rimozione del disco intersomatico con successivo inserimento di gabbie riempite di matrice ossea. Questa tecnica viene indicata come PLIF (Postero-Lateral Interbody Fusion) ([Fig. 125.5](#)), se vengono inserite due gabbie, una da un lato e una dall'altro, o TLIF (Transforaminal Lumbar Interbody Fusion), quando viene inserita da un lato una sola gabbia con apposita curvatura. Questa tecnica viene effettuata soprattutto nelle patologie degenerative lombari, specie in casi di spondilolistesi.



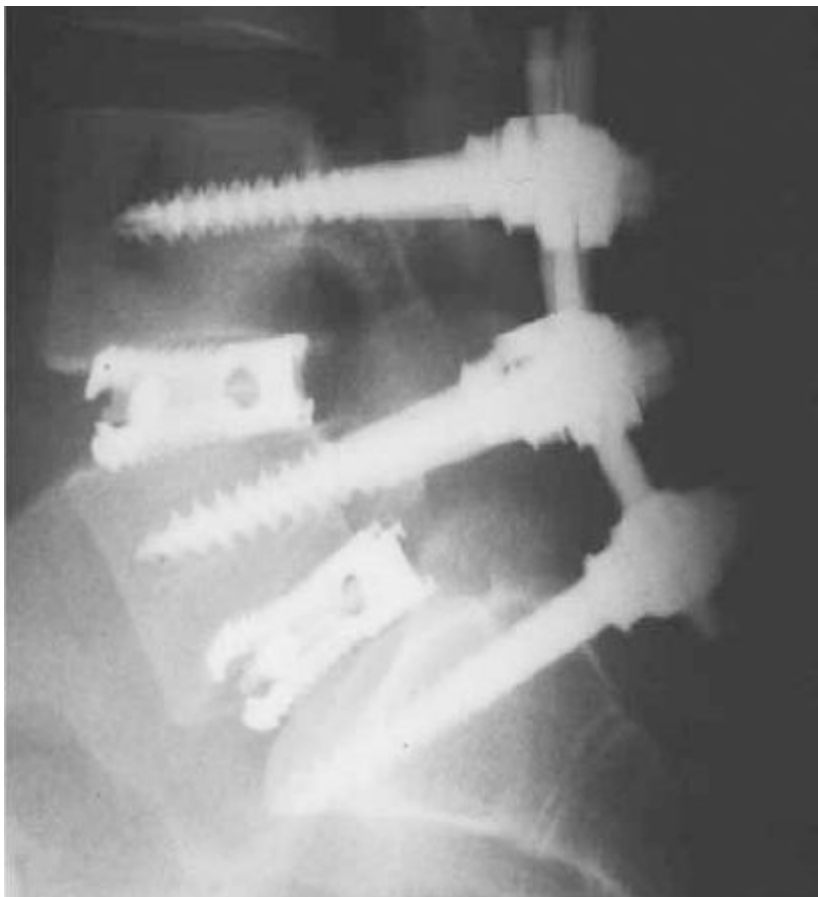


**Fig 125.5.** Artrosi intersomatica posterolaterale (PLIF) L4-L5 e L5-S1 e osteosintesi L4-L5-S1 in caso di spondilolistesi L4-L5 e L5-S1.

Ritornando alle osteosintesi, va ricordato che il rischio di malposizionamento delle viti inserite con controllo fluoroscopico varia nelle diverse casistiche dal 6 al 27% e può determinare in casi sfortunati importanti disturbi neurologici.

Negli ultimi anni, la tecnologia legata al mondo dell'osteosintesi vertebrale ha avuto un notevole sviluppo consentendo al chirurgo di ridurre notevolmente questi rischi. La tecnologia più evoluta al riguardo è quella della navigazione vertebrale, con possibilità di "navigare" come con un GPS il posizionamento delle viti su immagini 3D direttamente acquisite sul letto operatorio durante l'intervento. La "navigazione vertebrale in tempo reale" permette di ridurre il tasso di malposizionamento delle viti all'1-2%.

Si cerca inoltre oggi di praticare maggiormente approcci mininvasivi con sempre maggior ricorso a tecniche percutanee. Le tecniche percutanee più diffuse sono rappresentate dall'osteosintesi percutanea, possibile in molti casi traumatici, e la vertebro- e cifoplastica, utili in caso di fratture osteoporotiche ([Fig. 125.6](#)).

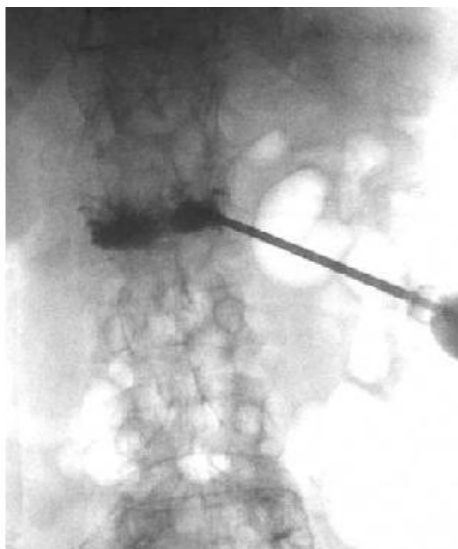


**Fig. 125.6.** Vertebroplastica per frattura osteoporotica lombare.

Anche l'endoscopia comincia a trovare spazio nella chirurgia vertebrale.

È possibile utilizzare per esempio approcci toracoscopici in alcuni casi di fratture o tumori, mentre nel campo delle ernie discali lombari cominciano a essere disponibili sistemi che rendono possibile la rimozione dell'ernia per via endoscopica transforaminale mediante incisione chirurgica inferiore al centimetro, anche se per ora i risultati non sembrano risultare superiori alla tecnica tradizionale.

Un altro apporto tecnologico importante anche ai fini medico-legali è rappresentato poi dal monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio con potenziali evocati, che da alcuni anni consente al chirurgo di avere un controllo continuo intraoperatorio della funzionalità delle strutture nervose potenzialmente a rischio durante le più complesse manovre chirurgiche.

## Patologia degenerativa

La patologia del rachide può determinare due distinte sindromi neurologiche: midollare e radicolare; la prima generata dalla compressione del midollo spinale, la seconda determinata da fenomeni compressivi o irritativi a carico delle radici nervose.

Per capire meglio l'importanza di questa distinzione è fondamentale considerare che il midollo termina all'altezza dello spazio L1-L2, pertanto qualsiasi compressione al di sopra di tale livello determinerà la presenza di sindrome midollare e/o radicolare (paraplegia da compressione da ernia, frammento osseo endocanale, tumore ecc.), mentre le compressioni che avvengono al di sotto di tale livello configureranno quadri di sole sindromi radicolari (sindrome della cauda equina, cruralgie, sciatalgie ecc.) ([Fig. 125.7](#)).

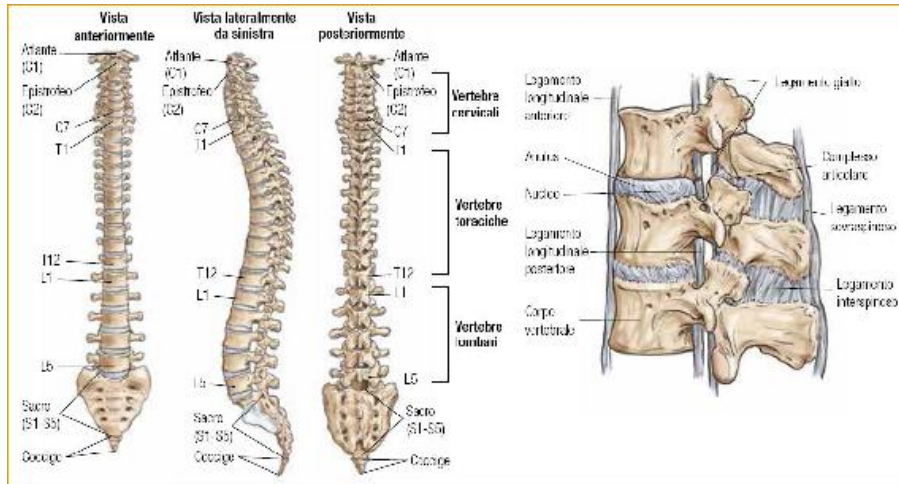


**Fig. 125.7.** Anatomia della colonna vertebrale.

## Sindromi midollari

### Segni e sintomi

#### *Lesione midollare acuta*

Solo eccezionalmente presente in casi di patologia degenerativa e molto più spesso riscontrabile in casi di patologia traumatica o vascolare, questa sindrome si configura con: paralisi flaccida, anestesia globale, abolizione del tono e dei riflessi, disturbi vegetativi (pallore, cianosi, turbe cardiocircolatorie).

Si assiste pertanto al cosiddetto *shock spinale* caratterizzato da:

- ipotensione arteriosa;
- perdita di tono del sistema nervoso simpatico (centri spinali);
- perdita del tono muscolare;
- perdita transitoria di tutti i riflessi spinali al di sotto del livello di lesione.

#### *Lesione midollare subacuta e cronica*

Tali sindromi presentano un quadro clinico vario a seconda del livello (cervicale, dorsale o lombosacrale) e della sede della lesione (extradurale, intradurale extramidollare e intramidollare).

La loro caratteristica è quella di essere lesioni “incomplete” in quanto il danno midollare è parziale e non globale.

Si possono riscontrare diverse forme di lesione midollare incompleta.

■ **Sindrome centromidollare:** dovuta a una lesione anatomica della parte centrale del midollo spinale, clinicamente si manifesta con un deficit sensitivo prevalente agli arti superiori.

■ **Sindrome midollare anteriore:** la lesione anatomica è a carico della parte anteriore del midollo spinale e clinicamente il paziente presenta deficit motorio e sensitivo con conservazione della sensibilità propriocettiva.

■ **Sindrome midollare posteriore:** la lesione anatomica avviene a carico dei cordoni posteriori del midollo spinale.

Clinicamente tale sindrome causa soltanto una perdita della propriocezione e della sensibilità tattile fine. La funzione motoria rimane intatta, in quanto funzione delle corna anteriori del midollo e delle stesse radici anteriori del midollo spinali.

■ **Sindrome da emisezione (di Brown-Séquard):** la lesione anatomica coinvolge solo una metà del midollo spinale (cosiddetta emisezione).

Il paziente presenta deficit motorio e tattile ipsilaterale e deficit della sensibilità dolorifica e termica contro laterale.

■ **Sindrome del cono midollare:** il danno anatomico avviene a livello di T12-L1 con deficit clinico limitato ai segmenti lombari e sacrali del midollo spinale, con conseguente paralisi estesa degli arti inferiori, in associazione a deficit sfinterico vescicale e anale.

■ **Sindrome della cauda equina:** è il risultato di lesioni scheletriche al di sotto di L1 con danno alle radici nervose lombosacrali, con risultante paralisi dei motoneuroni più bassi e areflessia vescicale e intestinale ([Fig. 125.8](#)).

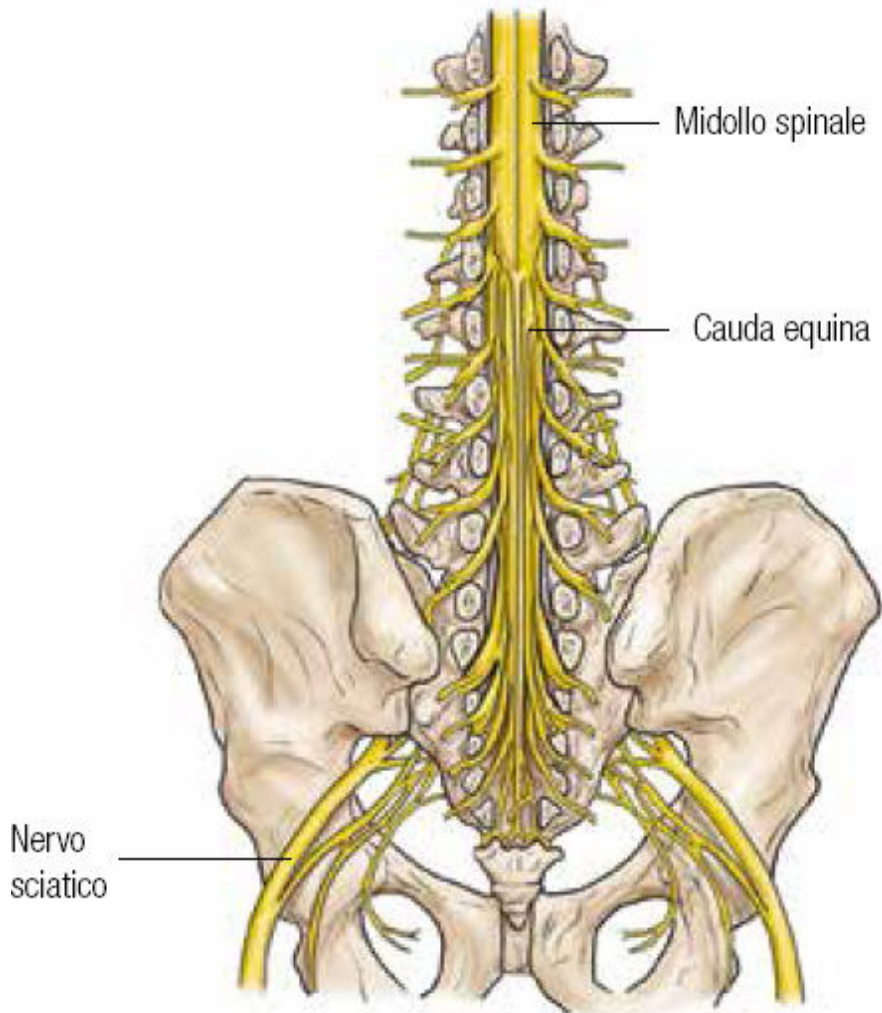


**Fig. 125.8.** Rappresentazione schematica della cauda equina.

### ***Sindromi radicolari***

Nell'ambito della patologia degenerativa del rachide, l'erniazione/protrusione dei dischi intervertebrali è la causa più comune delle sindromi radicolari, ma anche i fenomeni osteoartrosici, soprattutto se presenti a livello cervicale o lombare, possono comunque esserne la causa.

Le patologie radicolari, che sono di solito secondarie a una compressione acuta o cronica, danno luogo a una tipica sindrome radicolare, con dolore e deficit neurologico segmentale.

L'interessamento della radice ventrale (motoria) causa perdita di forza e alterazioni del trofismo dei muscoli innervati dalla radice stessa. Le

anomalie della radice dorsale (sensitiva) causano invece alterazioni della sensibilità con distribuzione di tipo dermatomerico (Figg. 125.9, 125.10).

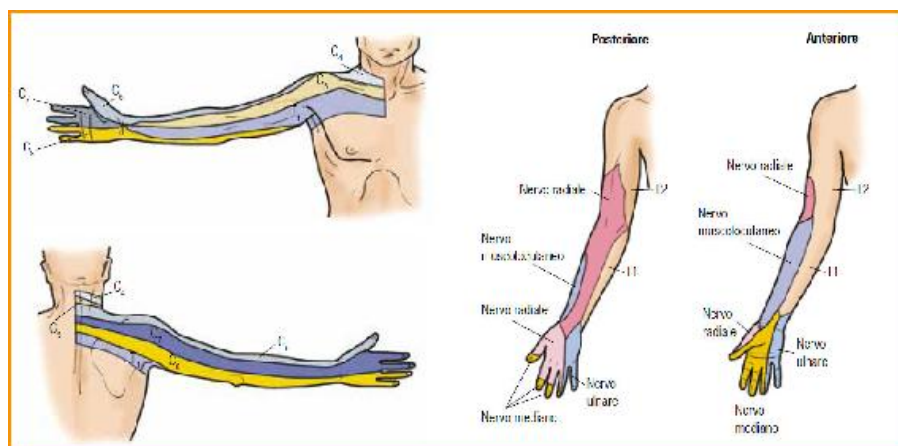
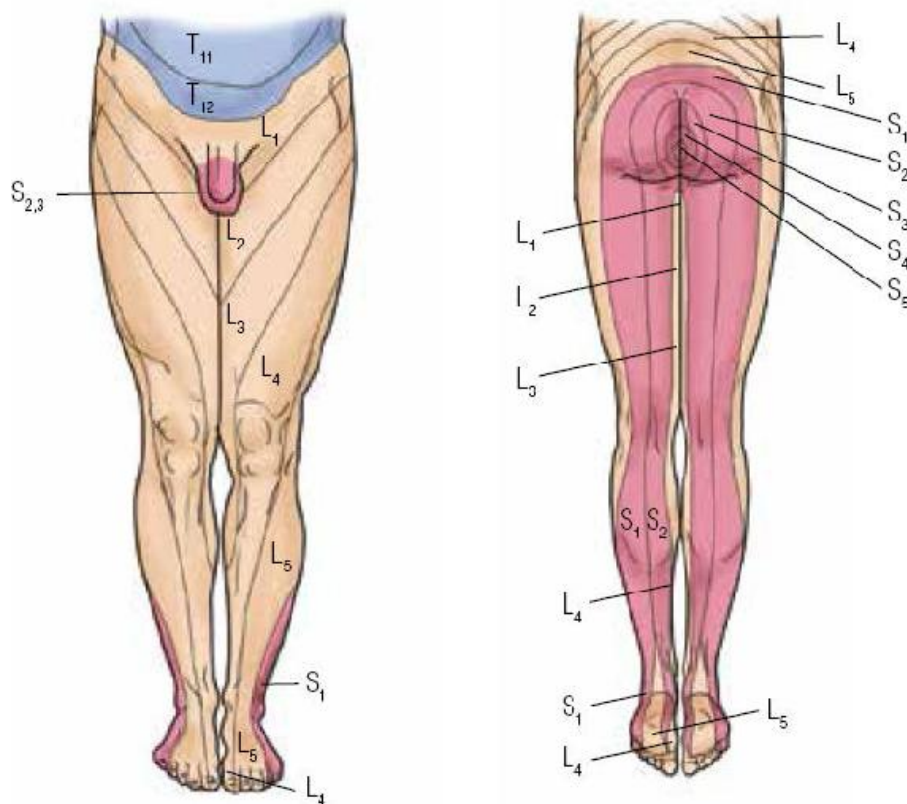


**Fig. 125.9.** Distribuzione dermatomerica cervicale.



I corrispondenti riflessi osteo-tendinei sono diminuiti o assenti. Frequentemente la compressione delle radici nervose si associa comunque a disturbi sia sensitivi sia motori.

Le lesioni dovute a grandi masse occupanti spazio a livello cervicale, toracico o lombare, soprattutto nei pazienti con canale ristretto, possono comprimere sia la radice sia il midollo spinale, dando luogo anche a una mieloradicopatia.

Il dolore radicolare è aggravato dai movimenti della colonna vertebrale, dalla tosse, dagli starnuti o dalla manovra di Valsalva che trasmette la pressione liquorale, aumentata alla radice nervosa, attraverso lo spazio subaracnoideo.

Le sindromi cervicali sono caratterizzate da dolore al collo e irradiato alla spalla, al braccio, alla mano o all'occipite, a seconda del livello interessato.

Nelle lesioni toraciche si rilevano, invece, disestesia (bruciore, dolore) e ipoestesia a fascia distribuita al torace e attorno ai fianchi, lungo il corrispondente dermatomero.

Il dolore derivante dall'interessamento delle ultime radici lombari (L4, L5, S1) e delle prime sacrali, che formano il nervo sciatico, si localizza alla natica, sulla faccia postero-laterale della coscia, del polpaccio e del piede (sciatalgia) (Fig. 125.10).

Si parla, invece, di cruralgia allorquando vi è interessamento delle radici di L2, L3 e L4, che determinano dolore in regione inguinale e alla superficie anteriore della coscia fino al ginocchio.

Le lesioni estese nella regione lombosacrale interessano più radici della cauda equina, producendo sintomi e segni bilaterali agli arti e alterazioni delle funzioni sessuali e sfinteriche (Fig. 125.11).





**Fig. 125.11.** Immagine RM che evidenzia un'ernia mediana L2-L3 (freccia) determinante sindrome della cauda equina.

### Patologia degenerativa della colonna

La patologia spondiloartrosica della colonna è una delle cause più frequenti di richiesta di cure mediche da parte della popolazione occidentale: tuttavia, dei pazienti che riferiscono dolori alla colonna, solo una percentuale, non superiore al 3%, presenta un'alterazione anatomica e un quadro clinico che possa necessitare di una terapia chirurgica.

L'età, le malattie pregresse (per es. neoplasie), i trattamenti farmacologici (in particolare cortisonici e immunosoppressori), la risposta alla terapia, le caratteristiche del dolore, l'andamento del dolore stesso nel tempo, i traumi pregressi e la presenza dei disturbi sfinterici sono di importanza fondamentale nell'inquadramento della patologia spondilo-discoartrosica e nella terapia più efficace (conservativa e/o chirurgica).



La struttura anatomica più interessata dai processi degenerativi del rachide è sicuramente il disco intervertebrale.

Si tratta di una struttura fibrocartilaginea situata tra due vertebre adiacenti, con funzione di ammortizzare le forze e di assicurare la motilità dei vari segmenti della colonna.

Il disco intervertebrale è formato da due parti principali:

- una più interna, detta *nucleo polposo*, costituito da collagene, cellule connettivali e cartilaginee che formano un complesso strutturale altamente idratato (86%) (cfr. Fig. 125.7b);
- una più esterna, detta *anulus fibroso*, costituita da lamelle fibrose concentriche; lamelle cartilaginee ancorano il disco alla spongiosa dei corpi vertebrali, sopra- e sottostanti al disco (cfr. Fig. 125.7b).

Il disco intervertebrale può presentare differenti tipi di patologia di tipo degenerativo.

- *Discopatia degenerativa*: caratterizzata dalla disidratazione dello stesso e dalla successiva riduzione della sua altezza, con o senza protrusione; talora si associa ad alterazioni dei piatti vertebrali e questo fenomeno viene rivelato dalla RM, che mostra le cosiddette alterazioni di Modic.
- *Protrusione*: è la fase successiva alla discopatia degenerativa ed è caratterizzata da un'uniforme e simmetrica distensione del disco oltre il margine del corpo vertebrale oppure da una distensione asimmetrica focale generalmente mediana o monolaterale.
- *Erniazione*: caratterizzata dalla fissurazione dell'anulus con fuoriuscita verso l'esterno di parte del nucleo polposo; l'ernia può essere "contenuta" nell'ambito del legamento longitudinale posteriore, oppure "espulsa" a causa della rottura del legamento.

Tale "disordine" morfo-strutturale è favorito da:

- *predisposizione genetica*: alcune famiglie soffrono di degenerazione precoce dei dischi;
- *obesità*: il sovrappeso causa una più rapida usura dei dischi intervertebrali;
- *manca di esercizio fisico*: causa debolezza della muscolatura erettrice del tronco e della parete addominale e quindi un sovraccarico della colonna vertebrale;
- *un'attività lavorativa* che implichi il sollevamento ripetuto di pesi (soprattutto con posture scorrette), rimanere seduti per lunghi periodi e l'esposizione prolungata a vibrazioni (per es. un martello pneumatico);
- *tabagismo*: il monossido di carbonio danneggia il metabolismo del disco intervertebrale; il danno è proporzionale al numero di sigarette fumate al giorno;
- *traumatismi*: precedenti interventi alla colonna vertebrale, incidenti

stradali, sul lavoro o cadute accidentali provocano la degenerazione del disco. In genere i dischi adiacenti a un livello vertebrale con artrodesi (con fusione) si degenerano nel corso degli anni a causa di una maggiore sollecitazione meccanica.

Nel complesso la principale patologia degenerativa del rachide è costituita da:

- *ernia discale*: cervicale, toracica, lombare;
- *stenosi del canale vertebrale*: cervicale, toracica (rara), lombare;
- *spondilolistesi lombare*.

## Ernia del disco

---

L'ernia del disco rappresenta la patologia più frequente del rachide. Qui sotto riassumiamo brevemente la sede, l'eziologia, il tipo di terapia e le condizioni che possono indurre un chirurgo a proporre un intervento chirurgico.

Sede:

- cervicale: 19% ([Fig. 125.12](#));
- toracica: 1%;
- lombare: 80% (cfr. [Fig. 125.11](#)).

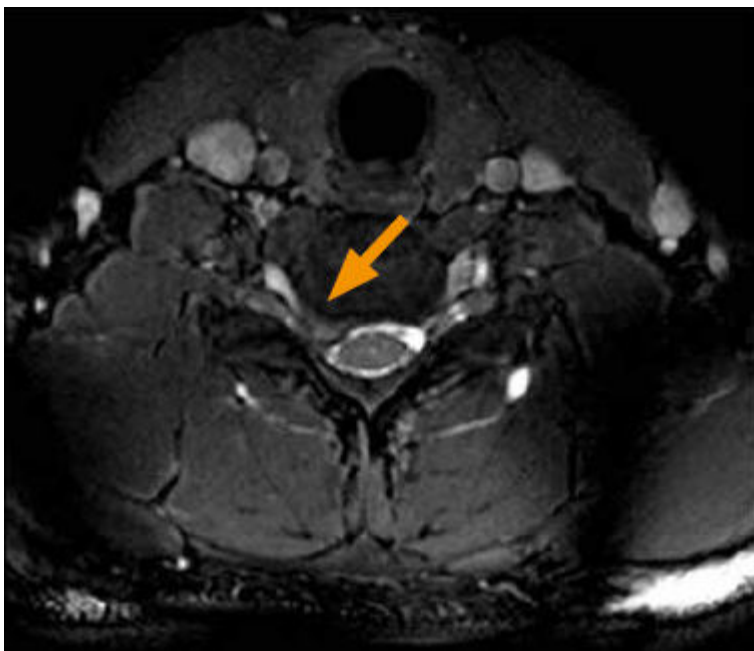


**Fig. 125.12.** Immagine RM di ernia cervicale C5-C6 (freccia) destra con compressione radicolare.

L'eziologia è dovuta a un processo degenerativo dell'anulus fibroso con fuoriuscita del nucleo polposi, come:

- microtraumi quotidiani;
- sovrappeso/obesità;
- posture viziate;
- sollevamento pesi;
- abnormi movimenti in flessione, torsione.

## **Terapia**

### ■ **Conservativa.**

- Modificazione delle abitudini (riposo, evitare sforzi ripetitivi, posture viziate e prolungate, svolgimento di attività sportiva come nuoto ecc.).
- Analgesici/antinfiammatori/miorilassanti.
- Terapia fisica e ginnastica posturale.
- Iniezioni epidurali/infiltrazione di faccette articolari/ozonoterapia.

### ■ **Chirurgica.**

- Microdiscectomia (ausilio del microscopio).
- Discectomia percutanea.
- Discolisi, laser, endoscopia.

### ■ **Indicazione alla terapia chirurgica.**

- Compressione midollare.
- < 4-8 settimane di durata dei sintomi:
  - pazienti con fattori di rischio (per es. cauda equina, deficit neurologico progressivo ecc.);
  - incapacità di controllare il dolore con i normali analgesici.
- > 4-8 settimane dall'inizio dei sintomi severi, che impediscono le normali mansioni quotidiane, non migliorano nel tempo.
- Congruenza con il quadro radiologico.

## **Ernia cervicale**

Il termine ernia viene spesso associato a diverse manifestazioni; in linea generale si parla di ernia quando si verifica la fuoriuscita del nucleo polposi. L'ernia può essere contenuta, espulsa e migrata. Nel caso più specifico dell'ernia cervicale è usuale parlare di ernia cervicale *molle* (cfr. [Fig. 125.12](#)) e di ernia cervicale *dura*.

Con la prima espressione ci si riferisce a un'erniazione del solo nucleo polposi, nel secondo caso ci si riferisce a ernie cervicali in cui si ha una degenerazione del nucleo polposi associata a osteofitosi (processo degenerativo caratterizzato dalla forma di iperostosi a forma di becco dette osteofiti) dei corpi vertebrali.

Alcuni autori ritengono che l'espressione ernia cervicale dura sia impropria e che sarebbe più corretto parlare di osteofitosi marginosomatica.

L'ernia cervicale molle è dovuta all'usura e alla degenerazione del

disco intervertebrale, in alcuni casi successivo a un evento traumatico. Nella gran parte dei casi (80% circa), l'ernia cervicale molle viene riscontrata soprattutto a livello delle vertebre C5-C6 e C6-C7 (cfr. [Fig. 125.12](#)).

I soggetti maggiormente interessati da questa variante di ernia sono le persone di età inferiore ai 50 anni; la sintomatologia che la caratterizza è costituita da dolore al collo che si irradia al braccio, dolore di maggiore intensità al momento del risveglio, torcicollo e sensazione di costante rigidità a livello cervicale. L'ernia cervicale dura è meno frequente; in alcuni casi è associata a una stenosi del canale vertebrale.

La sintomatologia, che tende a esordire gradualmente, è caratterizzata da un dolore radicolare al quale sono frequentemente associati deficit muscolari e alterazioni dei riflessi osteo-tendinei.

Sintomo più eclatante dell'ernia cervicale è senza ombra di dubbio il dolore, che in diversi casi è di notevole intensità. Il dolore, se circoscritto al rachide cervicale, determina la cosiddetta *cervicalgia*.

Se il dolore si irradia lungo l'arto superiore in diversi distretti di braccio, avambraccio e mano, a seconda di quale radice spinale è coinvolta nel processo di erniazione, si parla di *brachialgia*. Spesso, nel 90-95% dei casi, il dolore coinvolge simultaneamente collo e braccio identificando la più comune *cervico-brachialgia* (cfr. [Fig. 125.9](#)).

Il dolore avvertito è, quindi, sostanzialmente dovuto alla compressione che l'ernia cervicale opera sulla radice nervosa.

La compressione esercitata dall'ernia sulla radice nervosa può inoltre dare luogo a deficit motori, parestesie, debolezza articolare ecc.

In alcuni casi l'ernia cervicale può determinare compressione del midollo spinale determinando un quadro noto come *mielopatia cervicale*; il sintomo più frequente è una certa difficoltà nella deambulazione legata a una sensazione di debolezza agli arti inferiori, che scompare a riposo, a cui si associano un senso di pesantezza delle braccia e soprattutto un senso di perdita di agilità delle mani, con comparsa in molti casi di atrofia degli interossei delle mani.

Si parla di mielopatia spondilogenica se il meccanismo è su base osteoartrosica (formazione di osteofiti).

Più del 95% dei pazienti con ernia cervicale migliorano senza la chirurgia. Essa è indicata in caso di:

- deficit neurologico progressivo;
- fallimento della terapia conservativa.

## Ernia toracica

Le ernie toraciche rappresentano il 2% di tutte le ernie.

La maggior parte di esse è asintomatica o non diagnosticata, in tal caso non richiede un intervento chirurgico ma solo un trattamento

conservativo.

La necessità di intervento chirurgico è dipendente dalla comparsa e dall'aggravamento di sintomi neurologici motori (indicazione assoluta) o sensitivi (indicazione relativa).

La sede più frequente è T7-T8, T11-T12; spesso le ernie dorsali laterali vengono erroneamente diagnosticate con herpes zoster, considerata la sintomatologia.

L'esordio clinico è dipendente dalla collocazione dell'ernia (laterale o mediana). Se l'ernia è collocata lateralmente, determina una sintomatologia radicolare caratterizzata dalla comparsa di dolore e parestesie urenti, distribuite lungo il dermatomero di pertinenza.

Un'ernia discale toracica mediana può determinare, in alcuni casi, una sintomatologia midollare caratterizzata dalla comparsa di deficit motori agli arti inferiori e disturbi vescicali ingravescenti.

Anche a livello dorsale si parla di ernia molle ed ernia dura (osteofita).

Il tipo di ernia (molle o dura) condiziona l'approccio chirurgico (approccio chirurgico posteriore possibile in casi di ernia molle lateralizzata e approccio toracotomico in caso di ernie calcifiche mediane).

## **Ernia lombare**

In caso di ernia lombare (cfr. [Fig. 125.11](#)), si possono riconoscere due principali tipi di dolore.

- *Lombocruralgia*: forma clinica (meno frequente rispetto alla più diffusa lombosciatalgia), dovuta a interessamento radicolare L3-L4 (cfr. [Fig. 125.10](#)), per protrusione e/o compressione discale o fenomeni artrosici. La sintomatologia dolorosa, oltre alla localizzazione lombare, presenta un'irradiazione caratteristica sulla faccia anteriore della coscia.
- *Lombosciatalgia*: determinata da un conflitto disco-radicolare situato a livello L4-L5 o L5-S1 (cfr. [Fig. 125.10](#)). È generalmente accompagnata o preceduta da fenomeni di lombalgia, ma può presentarsi anche isolata. Il dolore si propaga generalmente lungo la superficie posteriore della coscia, sul lato esterno della gamba e si può irradiare su parti diverse del piede.

## **Stenosi del canale**

Con il termine stenosi si intende una diminuzione del diametro del canale vertebrale ([Fig. 125.13](#)), del recesso laterale e/o dei forami intervertebrali ([Fig. 125.14](#)) a carico del rachide cervicale e/o lumbosacrale, con conseguente compressione del midollo (mielopatia spondilogenica a livello cervicale), sacco durale e/o le radici spinali (a livello lumbosacrale).

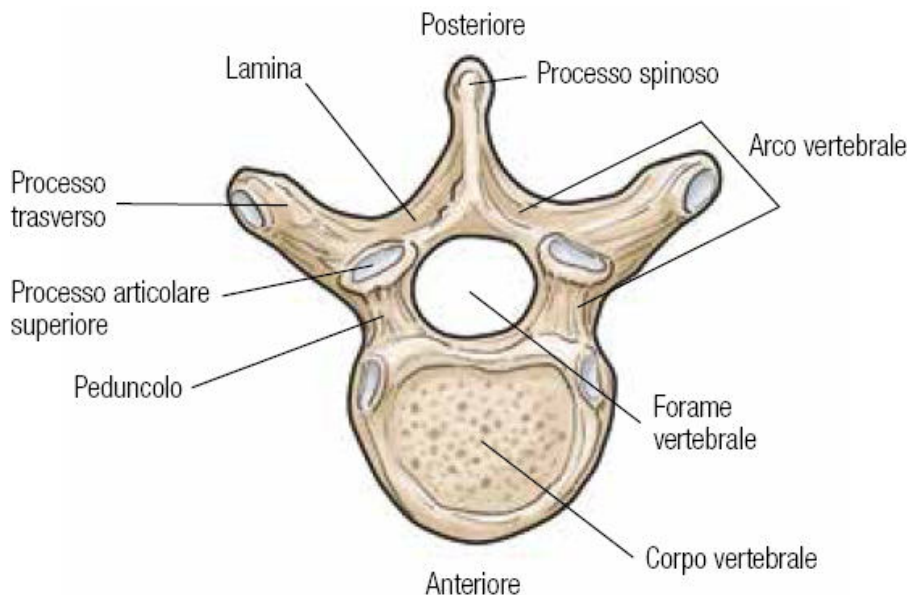


**Fig. 125.13.** Anatomia della vertebra lombare.

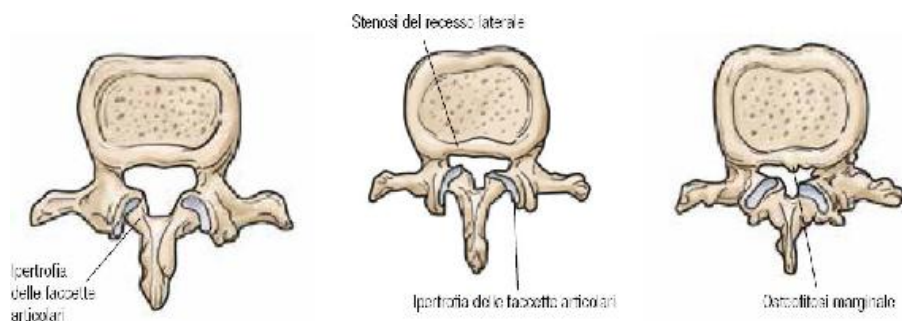


**Fig. 125.14.** Modificazioni anatomiche nella stenosi del canale (centrale e laterale).

### **Classificazione**

La stenosi lombare (Figg. 125.14 e 125.15) è classificata in primitiva o secondaria.

- Stenosi *primitiva*: forma di stenosi del canale vertebrale dovuta a un ristretto diametro del canale midollare su base congenita (brevità dei peduncoli).
- Stenosi lombare *secondaria*: la forma più comunemente diffusa di stenosi è associata a una o più delle seguenti alterazioni anatomiche:
  - degenerazione spondilo-disco-artrosica delle faccette articolari con conseguente loro ipertrofia;
  - ispessimento o calcificazione del legamento longitudinale

- posteriore (LLP);
- ernia discale;
- ipertrofia delle lamine;
- scoliosi del rachide lombare;
- spondilolistesi degenerativa.

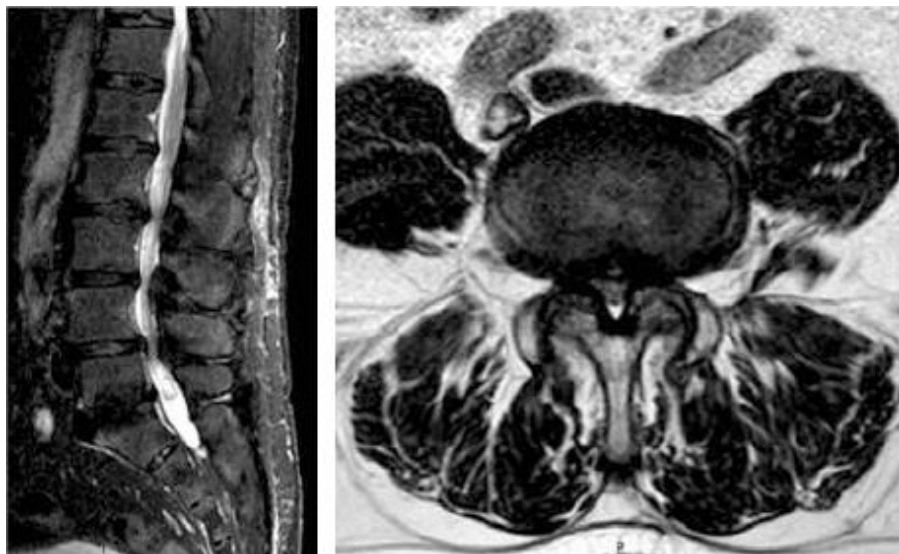


**Fig. 125.15.** Immagine RM di stenosi lombare estesa da L2 a L5 e associata a spondilolistesi degenerativa L4-L5.

### ***Fisiopatologia della stenosi del rachide lombosacrale***

La stenosi del rachide lombare è da considerarsi il risultato evolutivo e dinamico di un processo di “microinstabilità” che progressivamente si aggrava e si complica sino a caratterizzare questo tipo di patologia.

Le prime e principali alterazioni degenerative si verificano a livello del disco intervertebrale; a tale sede, infatti, complici l'avanzare dell'età e il perpetuarsi di eventuali traumi o microtraumi ripetuti, correlate alle normali attività quotidiane, si ha una progressiva perdita del contenuto idrico del disco, soprattutto del suo nucleo polposi, cui conseguono una serie di alterazioni quali:

- diminuzione di volume e di altezza del disco;
- invaginazione delle fibre della parte esterna dell'anulus;
- convessità della circonferenza del disco;
- fissurazione delle fibre dell'anulus.

La discopatia di uno o più livelli del rachide lombosacrale è spesso il *primum movens* di un processo di microinstabilità della colonna stessa, che sostiene il corpo vertebrale scaricando il carico di lavoro maggiormente sulle faccette articolari che, a loro volta, degenerano, si



ispessiscono e danno luogo, assieme al formarsi di osteofiti, al quadro di stenosi lombare (Fig. 125.16). I livelli più frequentemente coinvolti in questo tipo di patologia sono il tratto L3-L4 e L4-L5 (Fig. 125.15). Anche il tratto L5-S1 può essere stenotico, ma con minore frequenza. Quando la stenosi lombare è correlata a spondilolistesi degenerativa, di solito il livello più comunemente interessato è il tratto L4-L5.

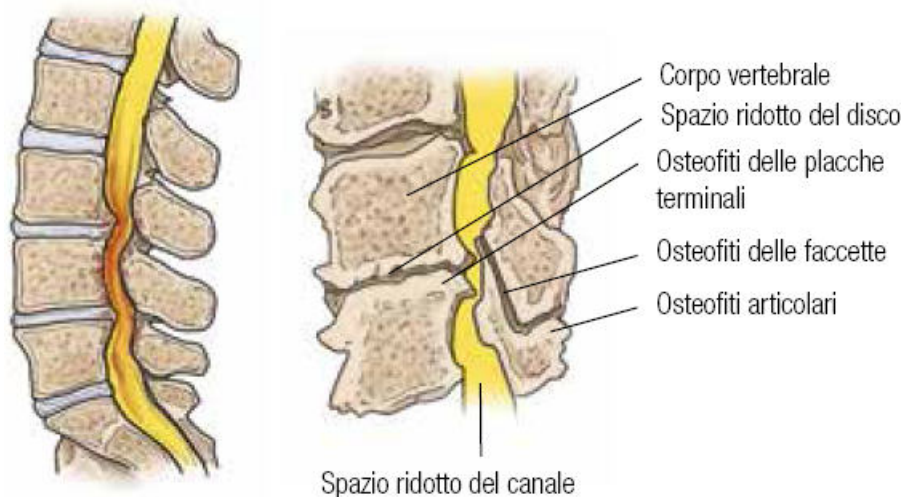


**Fig. 125.16.** Modificazione anatomico-strutturale nella stenosi del canale.

### **Clinica**

La stenosi lombare ha una caratterizzazione clinica che varia in rapporto al numero di segmenti interessati, al loro livello e alla compromissione, molto spesso parziale, del midollo spinale e delle radici nervose che da esso si distribuiscono alla periferia.

A scopo esemplificativo, possiamo riassumere la stenosi lombare dal punto di vista clinico in quattro fondamentali sintomi/segni: dolore, parestesie, claudicatio motoria, ipostenia degli arti inferiori.

■ **Dolore:** non differente da altre patologie del rachide:

- lombalgia;
- radicolopatia con dolore irradiato lungo i territori di innervazione delle radici spinali.

■ **Parestesie:** particolare sensazione che consiste in un'anormale stimolazione delle terminazioni sensitive, che corrisponde a formicolio, intorpidimento ecc. Fastidiosa ma non dolorosa, essa può essere più o meno marcata e varia in relazione alla radice nervosa interessata dalla compressione.

Tale situazione anomala può avere tutta una serie di gradi di gravità,



mostrando un ventaglio di sintomi che vanno dall'alterata percezione tattile (disestesia), sino all'incapacità del soggetto di avvertire alcuno stimolo (anestesia), condizione quest'ultima estremamente di raro riscontro, ma indice di notevole gravità del quadro stenotico.

■ **Claudicatio motoria neurogena:** sintomo caratteristico delle stenosi del canale vertebrale lombare è la *claudicatio motoria* o *claudicatio neurogena* (differente da *claudicatio vascolare intermittens* con la quale si deve porre diagnosi differenziale).

Si tratta dell'aumento del dolore che si irradia agli arti inferiori durante la deambulazione. Il soggetto, una volta iniziato a camminare, deve necessariamente fermarsi per trovare sollievo.

Il meccanismo fisiopatologico che determina tale sintomatologia è dovuto al necessario aumento dell'afflusso di sangue arterioso ai distretti muscolari degli arti inferiori che porta, a sua volta, a un incremento del flusso di sangue venoso reflu dal distretto degli arti inferiori stessi. Ciò produce congestione del circolo venoso reflu e, conseguentemente, a un utilizzo di altri circoli venosi disponibili per scaricare il sangue in circolo.

Questa rete di vasi venosi, posta nel canale vertebrale che circonda il sacco durale, ricevendo un maggior afflusso di sangue reflu, aumenta il proprio calibro, la propria pressione e, di conseguenza, la propria turgidità.

In una condizione quindi in cui vi sia già un quadro di stenosi del canale, tale variazione determina una compressione delle strutture nervose (midollo spinale e radici nervose), esacerbando la sintomatologia clinica.

■ **Ipostenia degli arti inferiori:** per ipostenia degli arti inferiori si intende la perdita di forza necessaria a svolgere un certo movimento, come per esempio camminare o flettere la gamba sulla coscia contro-resistenza.

Solitamente, nella stenosi lombare, è monolaterale e consensuale con la regione in cui si avverte dolore.

Il meccanismo fisiopatologico responsabile è lo stesso che genera il dolore, ovvero la compressione e quindi la sofferenza che si genera sulla radice nervosa interessata dalla stenosi, cui si aggiunge però, trattandosi di quadri cronici degenerativi che si perpetuano anche per anni, una situazione di ipotrofia muscolare sino all'atrofia grave che si sviluppa nel momento in cui il soggetto, per trovare sollievo dalla sintomatologia dolorosa, carica maggiormente il peso sull'arto controlaterale e dunque "usa meno" la muscolatura di quello del lato stenotico (cfr. [Fig. 125.15](#)).

Sebbene la clinica nella stenosi lombare sia piuttosto chiara ed evidente, il supporto neuroradiologico assume particolare importanza per la diagnosi di certezza.

Al giorno d'oggi, l'utilizzo su larga scala di TC e RM (cfr. [Figg. 125.11, 125.15](#)) nello studio del rachide lombosacrale ha consentito di ottenere immagini fini delle varie strutture oggetto di studio; pertanto la RM (con sequenze anche mielografiche) e la TC rappresentano il gold standard per l'inquadramento radiologico della stenosi del canale.

## **Terapia**

La terapia chirurgica per la stenosi lombare prevede, se non vi è evidenza di instabilità ai radiogrammi dinamici (massima flessione e massima estensione), l'asportazione delle lamine dei livelli stenotici.

Se vi fossero dei segni di instabilità (documentata preoperatoriamente o creatasi intraoperatoriamente in seguito alle manovre decompressive), ultimata la decompressione, appare necessario praticare anche la "stabilizzazione" del rachide stesso: mediante l'ausilio di mezzi di sintesi come viti transpeduncolari e barre in titanio si ricrea la stabilità altrimenti compromessa del rachide, rendendolo così nuovamente in grado di sopportare il carico di lavoro che si sviluppa nelle varie attività quotidiane del paziente.

## **Spondilolistesi**

Con il termine spondilolistesi si indica lo scivolamento di una vertebra e il mancato allineamento con le adiacenti.

Le spondilolistesi possono essere:

- congenite, dovute alla mancata fusione della *pars interarticularis* (lisi istmica);
- acquisite o degenerative, ovvero evoluzione di patologia degenerativa spondilodiscoartrosica che determina l'instaurarsi di un'instabilità progressiva.

A livello internazionale si utilizza una classificazione della spondilolistesi in funzione del grado dello scivolamento (espresso in percentuale) che determina diversi gradi di spondilolistesi.

Pertanto si parla di spondilolistesi di I, II, III, IV grado ([Fig. 125.17](#)):

- I grado < 25%;
- II grado 25-50%;
- III grado 50-75%;
- IV grado > 75%.

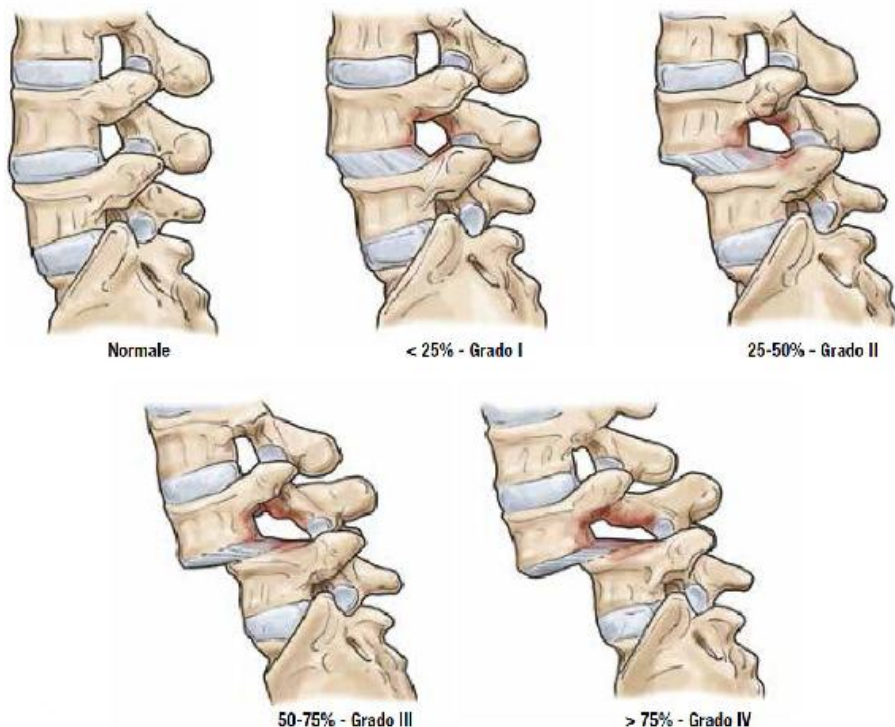


**Fig. 125.17.** Classificazione delle spondilolistesi in base al grado di scivolamento anteriore.

Per molti anni il paziente può essere del tutto asintomatico fino alla comparsa di lombalgia, dapprima saltuaria, successivamente frequente fino a divenire cronica e progressivamente non responsiva a terapia antidolorifica (farmacologica, fisioterapica, infiltrativa).

Negli stadi più avanzati la lombalgia si associa a disturbi radicolari sensitivo-motori per l'impegno radicolare dovuto a stenosi centrale, foraminale e stiramento delle radici nervose.

Il quadro clinico è del tutto sovrapponibile a una stenosi del canale mista (stenosi centrale con claudicatio neurogena e laterale con impegno radicolare con sciatalgia/cruralgia).

La terapia chirurgica è d'obbligo e consiste nell'asportazione delle lamine dei livelli stenotici con foraminotomia bilaterale e liberazione delle radici compresse e stirate; a questo seguirà una discectomia, successivamente un'artrodesi con gabbie intersomatiche (che permettono di ottenere la fusione dei corpi vertebrali) e, infine, un'osteosintesi con viti peduncolari e barre metalliche.

Tutto ciò garantisce il ripristino di stabilità di colonna (Fig. 125.18).



**Fig. 125.18.** Spondilolistesi L5-S1 (freccia) di I grado.

## **Tumori vertebromidollari**

Le neoplasie vertebromidollari sono eterogenee, interessando a seconda dei casi la componente ossea vertebrale, quella meningeo del sacco durale, o quella delle strutture nervose contenute al suo interno. Possiamo pertanto distinguere tre principali tipi di neoplasie:

- tumori vertebrali primitivi;
- tumori vertebrali secondari;
- tumori delle meningi e delle strutture nervose.

### ***Sintomatologia***

Il dolore rachideo è spesso presente, soprattutto in caso di tumori che interessano la componente ossea vertebrale. La sostituzione del tessuto osseo da parte del tessuto patologico determina spesso aree di osteolisi che possono portare a frattura patologica della vertebra, spesso alla base del dolore. Si tratta spesso di un dolore che si esacerba nelle ore notturne e che peggiora nelle posizioni sotto carico nei casi in cui a causa dell'erosione ossea si sia instaurata una situazione di instabilità vertebrale.

In caso di invasione del canale spinale da parte della neoplasia, si potrà verificare a livello lombare una compressione delle radici

nervose, con conseguente dolore a irradiazione radicolare, a cui si può associare un disturbo radicolare sensitivo e/o motorio variabile a seconda della radice nervosa interessata (cfr. [Capitolo 121](#)). Sintomi di sofferenza radicolare si possono occasionalmente verificare anche a livello toracico, soprattutto in casi di neoplasia a manico peridurale in cui si verifica inglobamento e compressione radicolare, con conseguente dolore irradiato a cintura. Generalmente l'invasione del canale spinale da parte del tumore a livello cervicale e toracico determina però una compressione midollare che si manifesta con i tipici segni di sofferenza midollare.

In caso di sofferenza midollare cervicale si rileva la presenza di paresi ai quattro arti, con difficoltà all'uso delle mani e alla deambulazione, a cui si associano un livello di sensibilità con ipoestesia al di sotto del livello di lesione, e deficit sfinterici, con ritenzione vescicale ed eventuale incontinenza sfinterica anale; altri segni di sofferenza midollare cervicale sono rappresentati dal riscontro di iperreflessia ai quattro arti, dal clono del piede o rotuleo, e da positività del segno di Babinski.

Nel caso di una sofferenza midollare toracica i segni sono analoghi, con paresi limitata però ai soli arti inferiori, e con livello di sensibilità presente a livello toracico o addominale a seconda dei casi; l'iperreflessia sarà presente ai soli arti inferiori, mentre i restanti segni sono simili a quanto visto in precedenza.

## **Tumori vertebrali primitivi**

Questi tumori colpiscono la struttura ossea vertebrale e rappresentano circa il 10% di tutti i tumori vertebromidollari.

Dal punto di vista istologico possiamo distinguerli in:

- osteomi osteoidi;
- osteoblastomi;
- osteocondromi;
- cisti aneurismatiche dell'osso;
- emangiomi;
- granulomi eosinofili;
- tumori a cellule giganti;
- plasmocitomi;
- cordomi;
- condrosarcomi;
- osteosarcomi.

Si tratta pertanto di patologie molto eterogenee e con diverso grado di malignità, con conseguente prognosi a distanza estremamente variabile.

In linea generale si riscontra una prognosi favorevole in caso di osteomi osteoidi, osteoblastomi, osteocondromi, emangiomi e granulomi eosinofili dell'osso. In questi casi non si verifica recidiva di malattia successivamente a intervento chirurgico e in alcuni casi si può attuare anche un semplice atteggiamento di osservazione clinico-radiologica.

Altre varietà sono invece più aggressive e gravate da un discreto rischio di recidiva della malattia.

Nei plasmocitomi, in cui al trattamento chirurgico viene poi abbinato trattamento radio- e chemioterapico, la recidiva, pur possibile, è rara, ma la sopravvivenza media del paziente a causa della malattia sistemica è di circa 10 anni.

I pazienti operati per cisti aneurismatica dell'osso presentano anche a distanza di molti anni un tasso di recidiva del 20-30%, i tumori a cellule giganti del 50%, ma soprattutto i cordomi sono gravati in elevata percentuale da ripresa della malattia (70-90%) nonostante venga sempre associato un trattamento radiante.

I tumori vertebrali gravati da prognosi estremamente sfavorevole sono rappresentati dagli osteosarcomi, con sopravvivenza media intorno ai 2 anni, e dai condrosarcomi, con tassi di sopravvivenza del 50% a 5 anni.

## ***Diagnosi***

Sulla base dei dati sintomatologici sopra elencati, appare indicato un approfondimento diagnostico radiologico.

La radiografia standard potrà evidenziare fratture patologiche e cifotizzazione del segmento colpito dalla malattia e indirizzare verso esami più specifici, rappresentati dalla TC e dalla RM.

Rispetto alla RM, la TC, grazie alle “finestre” appositamente studiate per l'osso, consente di visualizzare meglio l'interessamento della componente ossea, contribuendo a delineare preoperatoriamente il piano di trattamento. Indubbiamente la RM appare l'esame più importante anche in tale tipo di patologie, in quanto permette di valutare in modo preciso anche le parti “moli” della neoplasia, e il loro rapporto con le strutture nervose contenute all'interno del canale spinale, indirizzando il chirurgo circa la necessità di manovre chirurgiche di decompressione (cfr. [Fig. 125.2](#)).

Non in tutti i casi appare però certa una diagnosi in base agli esami radiologici. Talvolta permangono dubbi a riguardo di una frattura patologica, ponendosi in diagnosi differenziale fratture osteoporotiche o processi infettivi.

In tali casi, una scintigrafia ossea può essere di aiuto, ma spesso la diagnosi preoperatoria definitiva può essere ottenuta solo tramite biopsia della lesione vertebrale, possibile sotto guida TC o con

tecniche più avanzate, utilizzando una tecnica di navigazione vertebrale computerizzata sulla base di immagini direttamente acquisite al momento dell'esecuzione della procedura.

## Terapia

La terapia delle neoplasie vertebrali non è necessariamente di tipo chirurgico. In alcuni casi possono essere infatti indicate altre procedure non chirurgiche.

La radioterapia può essere utilizzata come unico trattamento quando un intervento chirurgico debba essere necessariamente escluso a causa di grave compromissione del quadro clinico del paziente, o quando non appaia ragionevole a causa dell'estensione ed estrema gravità della malattia.

I plasmocitomi e gli emangiomi sono neoplasie radiosensibili, pertanto un trattamento radioterapico può essere una buona scelta in questi casi. Al contrario, i sarcomi risultano generalmente scarsamente sensibili al trattamento radiante.

I tumori più sensibili alla chemioterapia sono il sarcoma di Ewing, i tumori a cellule giganti e gli osteosarcomi; in caso di mieloma multiplo, la chemioterapia viene spesso eseguita anche per la sistematicità della malattia.

L'ablazione con radiofrequenza della neoplasia può essere una valida scelta in pazienti affetti da osteoma osteoide, mentre un trattamento endovascolare può essere preso in considerazione in alcuni casi di emangiomi e cisti aneurismatiche dell'osso.

Buona parte dei tumori vertebrali primitivi trova però un'indicazione di tipo chirurgico.

Al fine di ridurre il rischio di recidiva, il gold standard dell'intervento chirurgico dovrebbe essere rappresentato dalla resezione *en bloc* del tumore. Questo significa che la neoplasia viene rimossa nella sua totalità in un solo blocco, lavorando nei piani di sezione solo su tessuto sano, in modo da evitare la frammentazione del tumore, che condiziona poi un rischio di recidiva variabile a seconda dell'istotipo, della morfologia e dei rapporti del tumore con le strutture parenchimali, vascolari o nervose adiacenti. Pur essendo senza dubbio la scelta chirurgica migliore, tale procedura è comunque molto complessa e gravata da discreto rischio operatorio, per cui molto spesso si ricorre allo svuotamento intracapsulare della neoplasia, che viene rimossa a frammenti.

L'approccio chirurgico può essere posteriore, anteriore o combinato anteriore e posteriore (cfr. ["Principi di terapia per l'instabilità vertebrale"](#)).

In linea generale possiamo qui ricordare gli obiettivi della terapia in questo tipo di patologia:

- la rimozione del tumore;
- la decompressione delle strutture nervose;
- il mantenimento o il ripristino della stabilità del segmento operato.

Con un approccio posteriore è possibile in molti casi rimuovere la neoplasia, decomprimere le strutture nervose e praticare un'osteosintesi con viti peduncolari, in modo da garantire la stabilità del segmento.

In caso di tumori che abbiano invece coinvolto buona parte del soma vertebrale si rende necessario un tempo chirurgico anteriore, che consente sia la rimozione della parte di tumore non altrimenti aggredibile con un approccio posteriore, sia la successiva artrodesi intersomatica con gabbie metalliche o in Peek riempite di matrice ossea, necessaria per ricostituire la cosiddetta colonna anteriore del segmento operato (cfr. [Fig. 125.4](#)).

I tumori vertebrali secondari sono neoplasie a partenza da tumori originati in altre sedi e sono più spesso definiti con il termine di metastasi.

Le metastasi vertebrali rappresentano nelle diverse casistiche il 50-70% di tutte le lesioni secondarie scheletriche e colpiscono nel 90% dei casi il tratto toraco-lombare e nel 10% quello cervicale.

I tumori che più spesso determinano localizzazioni secondarie vertebrali sono quelli a carico di:

- mammella;
- polmone;
- sistema emopoietico;
- prostata;
- rene.

### ***Sintomatologia***

In genere è noto un tumore primitivo e il paziente viene sottoposto a esami radiologici di routine per verificare l'eventuale insorgenza di lesioni metastatiche. Per tale motivo, si può giungere alla diagnosi di metastasi vertebrali asintomatiche.

In genere una lesione metastatica vertebrale ha come sintomo di esordio il dolore rachideo localizzato, spesso peggiorato dal carico e più acuto nelle ore notturne.

In alcune occasioni non è però noto un tumore primitivo e i segni neurologici legati a una lesione secondaria vertebrale rappresentano i sintomi di esordio della malattia, con comparsa di para- o tetraparesi o di disturbi radicolari a seconda del livello coinvolto.

Occasionalmente la metastasi è di tipo osteoaddensante e questo si può verificare soprattutto in lesioni da neoplasia prostatica o in alcuni casi di tumore mammario. In genere sono però presenti lesioni osteolitiche, caratterizzate dall'erosione della struttura ossea da parte del tessuto patologico neoformato, che in alcuni casi determina occupazione del canale vertebrale o dei forami di coniugazione, determinando in aggiunta al dolore rachideo i classici sintomi di sofferenza midollare o radicolare a seconda della morfologia e della sede della patologia.

Non è raro incontrare lesioni secondarie vertebrali a manicotto, che interessano soprattutto lo spazio epidurale con conseguente inglobamento e compressione del sacco durale e delle radici nervose corrispondenti. Anche in questo caso saranno pertanto presenti all'esame obiettivo segni di sofferenza midollare o radicolare a seconda del livello vertebrale interessato.



## **Diagnosi**

I concetti diagnostici sono del tutto simili a quelli visti prima per i tumori vertebrali primitivi.

La RM rappresenta come sempre l'esame più indicativo per diverse ragioni. Innanzitutto evidenzia in modo chiaro l'eventuale molteplicità delle lesioni secondarie che, a causa di una disseminazione per via ematogena della neoplasia primitiva, possono interessare più vertebre anche distanti tra loro, fatto questo importante ai fini di una scelta terapeutica. In secondo luogo, la presenza di tessuto patologico neoformato di consistenza parenchimatosa e la conseguente eventuale compressione delle strutture nervose, siano esse radicolari o midollari, vengono meglio definite da una RM ([Fig 125.19](#)) rispetto a una TC, che in ogni caso documenta meglio le lesioni ossee, fornendo al chirurgo dati importanti per poter pianificare il tipo di trattamento più adeguato per il paziente.



**Fig. 125.19.** Immagine RM di metastasi a manicotto peridurale del rachide toracico, con inglobamento del sacco durale e delle radici nervose.

Sempre ai fini diagnostici di inquadramento generale, per un'adeguata stadiazione della malattia appare opportuno eseguire una scintigrafia

ossea, per escludere lesioni secondarie in altri distretti (cranio, bacino, arti) e una TC o RM toracica, addominale ed encefalica per escludere altri secondarismi parenchimali.

Solo in caso di lesioni singole, senza primitività nota e che pongono dubbi diagnostici agli esami radiologici, può essere indicata una biopsia della lesione sotto guida radiologica.

## **Terapia**

Nella pianificazione di una terapia per lesione secondaria vertebrale è necessario tenere conto di diversi fattori:

- presenza di metastasi in altri organi;
- condizioni generali del paziente;
- tipo di tumore primitivo;
- grado di distruzione ossea;
- quadro neurologico.

Appare chiaro che la presenza di lesioni secondarie diffuse a livello parenchimale o di un quadro generale del paziente molto compromesso rende poco utile una terapia chirurgica di una metastasi vertebrale, al pari del riscontro di un tumore primitivo che determina una prognosi sfavorevole a breve termine.

Nel caso risulti ragionevole un intervento, è necessario poi verificare l'entità della distruzione della componente ossea, che indirizzerà il chirurgo sull'utilità di un'osteosintesi vertebrale posteriore e sulla necessità di somatectomia e artrodesi intersomatica anteriore (cfr. ["Principi di terapia per l'instabilità vertebrale"](#)).

Fondamentale risulta poi la valutazione del quadro neurologico, poiché la presenza di sintomatologia conseguente alla compressione delle strutture nervose impone un tempo chirurgico di decompressione delle stesse.

Riassumendo, gli obiettivi di una terapia chirurgica sono rappresentati da:

- decompressione delle strutture nervose;
- ripristino della stabilità del segmento in modo da consentire una precoce mobilizzazione;
- rimozione del dolore;
- prevenzione della comparsa di deficit neurologico;
- rimozione del tumore in caso di neoplasie resistenti a radio-, chemio- o ormonoterapia.

In base al tipo di lesione si possono pianificare diversi tipi di intervento chirurgico.

- Una semplice laminectomia può essere praticata per rimuovere un manicotto peridurale metastatico a sviluppo laterale al sacco durale o in caso di neoplasie che non abbiano comportato lesioni tali da determinare un'instabilità del segmento operato.
- Spesso però il tumore determina una situazione di moderata instabilità, che può essere aggravata dalla manovre di decompressione; in tali casi viene spesso associata al debulking del tumore un'osteosintesi per via posteriore, al fine di ripristinare una buona stabilità consentendo una precoce mobilizzazione del paziente.
- Nel caso sia presente a causa del tumore una grave compromissione della colonna anteriore (vedi concetti di biomeccanica all'inizio del capitolo), risulta necessario associare alla rimozione del tumore un'osteosintesi posteriore e una somatectomia ad artrodesi anteriore, in modo da ripristinare un'adeguata situazione biomeccanica del segmento operato.

I tumori intradurali interessano le meningi spinali e il loro contenuto. La loro incidenza varia da 3 a 10 casi per 100.000 persone, con maggiore presenza nell'età variabile dai 40 ai 60 anni.

Il distretto più colpito è quello toracico, seguito dal cervicale e dal lombare.

Questo gruppo di tumori è nel 90% dei casi benigno, con possibilità di asportazione radicale.

All'interno di questi tumori si possono identificare due categorie:

- tumori intradurali extramidollari: neurinomi, meningiomi;
- tumori intramidollari: astrocitomi, ependimomi, emangioblastomi, lipomi, dermoidi ed epidermoidi.

### Tumori intradurali extramidollari

---

I tumori più frequenti di questa categoria sono il neurinoma e il meningioma, che rappresentano rispettivamente il 30 e il 25% di tutti i tumori spinali.

■ **Neurinoma:** i neurinomi originano dalla radice dorsale ai vari livelli segmentari del midollo spinale. La maggior parte di questi tumori origina dalla radice nervosa nello spazio compreso tra la dura e il midollo spinale ([Fig. 125.20](#)), determinando così, a seconda delle dimensioni, compressione delle strutture nervose adiacenti. Nel 20% dei casi la neoplasia, a lenta crescita, si sviluppa all'interno del forame di coniugazione, determinando così una morfologia “a clessidra”, caratterizzata da una parte di tumore a sede intradurale all'interno del canale spinale e da una parte extravertebrale.



**Fig. 125.20.** Immagine RM di piccolo neurinoma intradurale lombare; il tumore è capsulato e non determina infiltrazione delle radici nervose circostanti.

I neurinomi possono essere multipli nella malattia di Recklinghausen.

■ **Meningioma:** questi tumori hanno incidenza maggiore nel sesso femminile e sono più frequenti a livello del tratto toracico, mentre si ritrovano estremamente di rado al di sotto del cono midollare.

Originano da gruppi di cellule aracnoidee e possono avere uno sviluppo anteriore, laterale o molto meno frequentemente posteriore al midollo spinale, che viene compresso e dislocato dalla neoplasia, con conservazione però di un piano di separazione aracnoideo.

## Tumori intramidollari

---

Queste neoplasie sono più frequenti nei bambini rispetto agli adulti. I tumori intramidollari più frequenti risultano gli astrocitomi e gli ependimomi con uguale distribuzione, mentre si riscontrano solo sporadicamente altri istotipi quali l'emangioblastoma, i tumori dermoidi e gli epidermoidi.

■ **Ependimoma:** è un tumore primariamente intramidollare con sviluppo più frequente a livello toracico. Una seconda sede in cui si riscontra frequentemente è il cono midollare, dove il tumore può

essere in parte intramidollare e in parte esofitico, con inglobamento delle radici nervose della cauda equina. Queste neoplasie, di solito capsulate e relativamente avascolari, sono generalmente benigne (grado I e II), ma in caso di malignità (grado III e IV) (Fig. 125.21) si possono verificare disseminazioni di cellule tumorali sia a livello spinale sia a livello cranico, per cui appare necessario in questi pazienti eseguire uno studio con RM di tutto il neurasse.



**Fig. 125.21.** Immagine RM di ependimoma L4; la neoplasia infiltra le radici nervose che appaiono inglobate al suo interno.

■ **Astrocitoma:** è un tumore intramidollare che origina dalle cellule gliali midollari. Si tratta di una neoplasia relativamente avascolare, di solito quasi indistinguibile dal tessuto nervoso midollare normale. La RM evidenzia perciò in questi casi la presenza di un processo espansivo intramidollare con le caratteristiche del tumore infiltrante, senza cioè un chiaro piano di clivaggio con il parenchima sano.

Negli adulti circa il 50% degli astrocitomi ha uno sfumato piano di clivaggio con il tessuto midollare sano, per cui può essere possibile un tentativo di rimozione del tumore, mentre nei giovani questo piano di separazione è spesso indistinguibile.

Di solito si tratta di astrocitomi a basso grado di malignità (I o II), mentre solo sporadicamente si riscontrano gliomi maligni di grado III

■ **Altri tumori intramidollari:** tumori diversi dall'ependimoma e dal glioma, sono rari.

Il *teratoma* è un tumore esclusivamente intramidollare.

I *tumori dermoidi* ed *epidermoidi* possono essere intramidollari puri o a livello della cauda equina. La capsula di queste neoplasie crea un'importante infiltrazione del tessuto nervoso adiacente, per cui la rimozione completa è spesso impossibile, anche se il successivo tasso di crescita del residuo è estremamente lento e talvolta stabile nel tempo.

L'emangioblastoma, neoplasia benigna, si riscontra di solito a livello cervicale e toracico. Questa neoplasia può affiorare a livello della superficie dorsale del midollo ed è di solito capsulata, rendendo possibile così la rimozione chirurgica.

### ***Sintomatologia dei tumori intradurali***

I tumori intradurali extramidollari in genere presentano dolore causato dalla sofferenza radicolare, con parestesie nel territorio di distribuzione del dermatomero affetto dalla malattia. In caso la neoplasia raggiunga dimensioni importanti, saranno poi associati segni di sofferenza delle strutture nervose adiacenti, con quadro clinico di sofferenza midollare (para- o teraparesi a seconda del livello, iperreflessia sottolesionale, livello di ipoestesia sottolesionale, deficit sfinterici) o quadro di sindrome della cauda equina (paraparesi, ipoestesia sellare e agli arti inferiori, deficit sfinterici) a seconda del livello della neoplasia.

Un tumore intramidollare si può associare a siringomielia, determinando sintomi a essa analoghi, con para- o teraparesi spastica ingravescente, fascicolazioni muscolari, iperreflessia e Babinski bilaterale, e aree di ipoestesia sospese e compromissione della sensibilità termica (cfr. [Capitolo 121](#)).

### ***Diagnosi***

Ai fini chirurgici l'esame radiologico fondamentale per diagnosticare questi tumori è rappresentato dalla RM, che permette di differenziare in modo di solito preciso la sede intra- o extramidollare della lesione. Spesso è possibile con tale esame ipotizzare alcuni degli istotipi, essendo generalmente abbastanza tipico e univoco il quadro di un neurinoma, di un ependimoma, o di un astrocitoma. La TC può essere utile in un neurinoma a clessidra per studiare la struttura ossea e per pianificare l'eventuale necessità di osteosintesi vertebrale a causa della compromissione ipotizzabile intraoperatoriamente della cosiddetta colonna posteriore (vedi paragrafo "[Principi di terapia dell'instabilità](#)

## Terapia

In questa chirurgia risulta fondamentale eseguire l'intervento con il monitoraggio intraoperatorio dei potenziali evocati sensitivi e motori al fine di ridurre il rischio di danno neurologico postoperatorio, sempre possibile nel trattamento di queste patologie.

Per la terapia chirurgica dei tumori intradurali viene praticato un approccio posteriore, con laminectomia e apertura mediana della dura madre. Con l'ausilio del microscopio operatorio si procede quindi alla rimozione della neoplasia.

In caso di tumori extramidollari, come nei neurinomi e nei meningiomi, la rimozione avviene seguendo il piano di separazione aracnoideo tra le strutture nervose e la neoplasia. Trattandosi di tumori extramidollari, la rimozione è generalmente radicale e le recidive sono rare.

Nei tumori intramidollari per rimuovere il tumore è necessario incidere il parenchima midollare, e questo comporta per il paziente un elevato rischio di danno midollare postoperatorio. In alcuni casi di astrocitoma con caratteristiche radiologiche di malignità, si procede a semplice biopsia della lesione, mentre in altri casi di astrocitoma meno aggressivo, di ependimoma o di emangioblastoma, appare indicato un tentativo di rimozione della neoplasia. In alcuni casi il chirurgo si deve però accontentare di un'asportazione parziale in seguito al riscontro di peggioramento dei potenziali evocati midollari durante le procedure di asportazione del tumore.

## Malattie infettive del rachide

A causa delle molteplici strutture presenti, i processi infiammatori del rachide possono presentare diversi aspetti, con coinvolgimento dei somi vertebrali, dei dischi intervertebrali, o dello spazio epidurale.

Si possono suddividere queste patologie in due gruppi:

- infezioni secondarie a interventi chirurgici sul rachide;
- infezioni primitive, costituite *de novo*.

## Infezioni secondarie

In letteratura è riportato un tasso di incidenza di infezione successiva a interventi chirurgici vertebrali variabile dallo 0,7-1% per procedure per ernia discale, al 2,8% per procedure di decompressione e osteosintesi. La maggiore incidenza di infezioni si riscontra nei casi di chirurgia più complessa e questo può essere in parte spiegato con il maggior tempo chirurgico legato a tali procedure. Si tratta in genere di infezioni da stafilococco, streptococco e, meno frequentemente, da *Escherichia coli*. In alcuni centri è stata pertanto impostata una profilassi antibiotica preoperatoria con cefazolina 2 g, a cui può essere associata gentamicina 240 mg, da somministrare subito prima

dell'inizio di un intervento vertebrale.

La sintomatologia è caratterizzata da dolore rachideo associato in alcuni casi a iperpiressia. Gli indici infiammatori, e soprattutto la proteina C-reattiva (PCR), risultano aumentati. Di fronte a questa situazione, appare indicata l'esecuzione di una RM, che generalmente dimostra chiaramente il quadro di **discite**, caratterizzato da interessamento del solo disco intervertebrale, di **spondilodiscite**, in cui si riscontra un coinvolgimento del disco intervertebrale e di parte dei somi vertebrali adiacenti ([Fig. 125.22](#)), o di **ascesso epidurale**, in cui una raccolta purulenta si dispone all'interno del canale spinale a ridosso del sacco durale che può essere per tale motivo compresso.



**Fig. 125.22.** Quadro RM di spondilodiscite L4-L5, con segnale iperintenso del disco intervertebrale ed edema ed erosione dei corpi vertebrali adiacenti.

Il germe responsabile dell'infezione può spesso essere identificato con un'emocoltura eseguita nei momenti di puntata febbrile, ma spesso



per giungere alla diagnosi risulta necessaria un'agobiopsia del segmento interessato.

La terapia può essere solamente antibiotica in caso la diagnosi sia fatta precocemente e la sintomatologia e il coinvolgimento delle strutture discali e ossee siano modesti, mentre una terapia chirurgica di revisione si impone nei casi in cui il quadro clinico-radiologico legato all'infezione sia più importante.

## Infezioni *de novo*

A causa della notevole vascolarizzazione vertebrale, questo tipo di infezioni si verifica generalmente per disseminazione batterica per via ematogena.

Nel bambino si riscontra preferenzialmente un quadro di semplice discite, mentre nell'adulto è molto più frequente un quadro di spondilodiscite.

La maggior parte di queste patologie è di origine batterica, ma si possono verificare infezioni granulomatose (per es. tubercolari, da brucellosi o da criptococco) o anche parassitarie.

Fattori predisponenti all'infezione possono essere il diabete mellito, l'utilizzo di droghe introdotte per via endovenosa, malattie che determinano immunodepressione, l'uso di steroidi e infezioni trascurate delle vie urinarie. I batteri che più frequentemente sono responsabili di spondilodisciti sono infatti lo stafilococco, lo streptococco e l'*Escherichia coli*.

Il quadro clinico è di solito caratterizzato da dolore al rachide aggravato dalla stazione eretta e parzialmente alleviato dal riposo a letto, cui si associa spesso iperpiressia. Talora è presente spasmo della muscolatura paravertebrale e limitazione importante dei movimenti del rachide. Meno frequentemente, in caso il processo infettivo determini compressione del sacco durale o delle radici nervose, al dolore e alla febbre può essere associato un deficit neurologico, che ovviamente varierà a seconda della sede della patologia, con sintomi da sofferenza midollare in caso di interessamento del rachide cervicale o toracico, o sintomi da sofferenza radicolare in caso di coinvolgimento del tratto lombare.

Nelle infezioni tubercolari (morbo di Pott), il processo spondilodiscitico colpisce maggiormente il rachide toracico e causa spesso un'erosione ossea tale da determinare una cifosi con conseguente deformità del segmento interessato (Fig. 125.23). Tipico di questa patologia è il cosiddetto ascesso freddo, che è secondario all'osteomielite tubercolare e si estende per più segmenti passando attraverso i forami intervertebrali all'esterno del canale fino alla pleura (a livello toracico) o al peritoneo (a livello lombare),

presentandosi anteriormente come una massa fluttuante detta per questo ascesso “ossifluente”.



**Fig. 125.23.** Immagine RM di lesione vertebrale tubercolare medio-toracica, con importante ciotizzazione del segmento interessato.

Oltre alle spondilodisciti, si riscontrano talora casi di **ascesso spinale epidurale**. Da un punto di vista anatomico, la dura madre è separata dalle strutture ossee del canale spinale da un tessuto connettivo lasso. Quando l'infezione si sviluppa in questo spazio, si verifica l'ascesso epidurale, che può estendersi a manicotto e verticalmente per diversi metameri, determinando molto spesso compressione del sacco durale, con conseguente sintomatologia neurologica anche molto importante e talora rapidamente ingravescente.

Questi ascessi, spesso causati da *Staphylococcus aureus* e presenti a ogni livello, si riscontrano più spesso in regione toracica, dove possono determinare un quadro clinico di paraparesi che nell'arco di

poche ore può evolvere sino alla paraplegia; allo stesso modo, a livello cervicale possono esordire con un quadro di tetraparesi, che in casi sfortunati si complica sino alla tetraplegia.

I dati di laboratorio più importanti nelle infezioni *de novo* sono l'iperleucosi con aumento dei neutrofili e l'incremento della velocità di eritrosedimentazione (VES) e soprattutto della PCR, che rappresenterà l'esame di riferimento nel valutare poi la risposta alla terapia antibiotica impostata.

Molti tipi di indagini radiologiche possono essere utili nella diagnosi. Una radiografia potrà mostrare ampie lesioni osteolitiche o deformità in cifosi, e potrà indirizzare all'esecuzione di TC, utile per valutare adeguatamente il grado di coinvolgimento della struttura ossea. Ancora una volta, la RM appare però in grado di fornire i dati più adeguati, evidenziando sia il quadro di osteomielite, sia le lesioni ascessuali o le compressioni sulle strutture nervose eventualmente associate.

L'identificazione del microrganismo alla base dell'infezione può essere ottenuta dalle emocolture effettuate nei momenti di puntata febbrile, ma in alcuni casi solo l'agobiopsia del segmento vertebrale interessato è in grado di risolvere il problema.

## **Terapia**

Una volta fatta diagnosi di malattia infettiva del rachide e dopo avere identificato il microrganismo responsabile della malattia, in assenza di deficit neurologici la prima scelta di trattamento è la terapia antibiotica mirata sulla base degli esami culturali, anche se non esiste su tale argomento un accordo generale in letteratura. Infatti, in considerazione del fatto che un deterioramento neurologico è sempre possibile e talora rapidamente ingravescente in poche ore, alcuni autori propendono sempre per una terapia chirurgica.

In una minoranza di casi in cui si rilevi un'insufficiente risposta clinica al trattamento antibiotico o comparsa e progressione di deficit neurologici dovuti ad ascesso epidurale o a deformità vertebrale, appare invece indicata una terapia chirurgica.

Se la patologia infiammatoria determina unicamente fenomeni compressivi sul sacco durale o sulle radici nervose risulta sufficiente una semplice laminectomia decompressiva con successiva rimozione del tessuto patologico.

Nei pazienti in cui si sia invece verificata una situazione di instabilità vertebrale a causa dell'importante rimaneggiamento delle strutture ossee, si deve procedere, oltre che alla decompressione, anche a una stabilizzazione del segmento interessato. Spesso è sufficiente associare alla decompressione un'osteosintesi posteriore, ma in casi in cui si riscontri un ampio coinvolgimento dei somi vertebrali con grave danno della cosiddetta colonna anteriore, sarà necessario associare al tempo posteriore anche un secondo tempo chirurgico anteriore, praticando somatectomia, rimozione dei dischi intervertebrali contigui e artrodesi intersomatica con innesto osseo o con gabbia riempita di matrice ossea.

## **Lecture suggerite**

- Bagley CA, Gokaslan ZL. Primary spinal tumors. In: Aebi M, Arlet V, Webb JK (eds). AO Spine manual – Clinical applications (vol. 2). Thieme; 1997; pp. 215-33.
- Benzel EC. Spine surgery (vol. 2). 3rd ed. Elsevier; 2012.
- Holdsworth FW. Fractures, dislocations and fracture dislocations of the spine. *J Bone Joint Surg Am* 1970;45(8):1534-154.
- Kobayashi S, Matsuyama Y, Shinomiya K et al. A new alarm point of transcranial electrical stimulation motor evoked potentials for intraoperative spinal cord monitoring: a prospective multicenter study from the Spinal Cord Monitoring Working Group of the Japanese Society for Spine Surgery and Related Research. *J Neurosurg Spine* 2014 Jan;20(1):102-7.
- Marchesi D, Klezl Z. Secondary spinal tumors (metastases). In: Aebi M, Arlet V, Webb JK (eds). AO Spine manual – Clinical applications (vol. 2). Thieme; 1997; pp. 235-53.
- Radcliff KE, Neusner AD, Millhouse PW et al. What is new in the diagnosis and prevention of spine surgical site infections. *Spine J* 2015 Feb 1;15(2):336-47.
- Rasouli MR, Rahimi-Movaghar V, Shokraneh F et al. Minimally invasive discectomy versus microdiscectomy/open discectomy for symptomatic lumbar disc herniation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Sep 4;9:CD010328.
- Savage JW, Schroeder GD, Anderson PA. Vertebroplasty and kyphoplasty for the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures. *J Am Acad Orthop Surg* 2014 Oct;22(10):653-64.
- Stein BM. Spinal intradural tumors. In: Wilkins RH, Rengachary SS (eds). *Neurosurgery* (vol. 1). New York: McGraw-Hill; 1985; pp. 1048-61.
- Tian NF, Huang QS, Zhou P et al. Pedicle screw insertion accuracy with different assisted methods: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Eur Spine J* 2011 Jun;20(6):846-59.
- Tuchman A, Pham M, Hsieh PC. The indications and timing for operative management of spinal epidural abscess: literature review and treatment algorithm. *Neurosurg Focus* 2014 Aug;37(2):E8.
- Vaccaro AR. Spine core knowledge in orthopaedics. Elsevier; 2005.
- White AA, Panjabi MM. The problem of clinical instability in the human spine: a systematic approach. In: White AA, Panjabi MM (eds). *Clinical biomechanics of the spine*. Philadelphia: Lippincott; 1970; pp. 277-378.

# Patologia dell'infanzia

N. Bonfanti, D. Locatelli

Nel 1919 Mayo e Cushing annunciavano la nascita di una nuova specialità chirurgica: la neurochirurgia; 10 anni dopo, Ingraham inaugurava una sezione di neurochirurgia pediatrica presso lo Sick Children Hospital di Boston.

È però solo nel 1970 che si organizza con Raimondi il primo Congresso Internazionale della Società di Neurochirurgia Pediatrica, sancendo in questo modo la nascita di una branca autonoma della neurochirurgia, con lo scopo di creare specialisti in grado di gestire il paziente pediatrico dal prematuro all'adolescente e, come conseguenza diretta, favorire la formazione di altre figure professionali (neuroradiologi, neurorimatori, neurologi, riabilitatori) capaci di coadiuvare il neurochirurgo in questa complessa gestione.

La patologia neurochirurgica infantile è caratterizzata da un lato dai quadri malformativi cranio-spinali, spesso già evidenti alla nascita, e dall'altro dalla patologia tumorale, che presenta notevole varietà di sede e oncotipo rispetto all'adulto; un breve cenno sarà dato ai quadri di patologia traumatica e vascolare, peculiari dell'età pediatrica.

### Idrocefalo

L'idrocefalo è la dilatazione di una o più cavità ventricolari per disturbo della formazione, circolazione o riassorbimento del liquido cefalorachidiano (LCR) determinante incremento della pressione intracranica ([Fig. 126.1](#)).

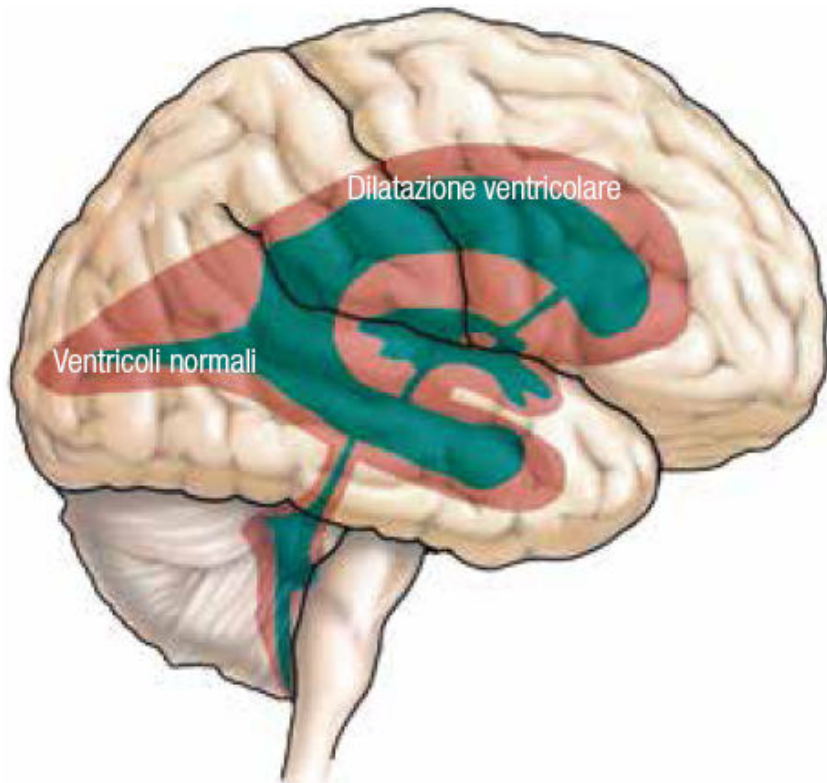


**Fig. 126.1.** Schema del sistema ventricolare.

Il LCR è il prodotto di ultrafiltrazione dal sangue e secrezione attiva dei plessi corioidei contenuti nei ventricoli e si presenta come liquido limpido, incolore, con piccole quantità di glucosio, proteine e in condizioni normali assenza di cellule.

La circolazione liquorale si presenta già al momento della nascita perfettamente funzionante con caratteristiche simili a quelle dell'adulto (cfr. [Capitolo 127](#)).

La pressione liquorale, misurabile attraverso una rachicentesi a livello lombare, è di 10-15 cmH<sub>2</sub>O in posizione supina e sale intorno ai 20-30 in posizione seduta.

La stabilità della pressione liquorale entro questi valori è un parametro di normalità della pressione intracranica e quindi del benessere cerebrale.

L'idrocefalo è presente in circa 1 su 2000 nati ed è associato in circa un terzo di tutte le malformazioni del sistema nervoso. Inoltre, si presenta come complicanza comune in molte patologie intracraniche quali emorragie, tumori, infezioni o traumi cranici.

Risulta quindi evidente che si può parlare di *idrocefalo congenito*

causato da malformazioni presenti alla nascita, come la stenosi dell'acquedotto, il mielomeningocele, la malformazione di Dandy-Walker (cisti in fossa posteriore con anomalia di sviluppo del verme cerebellare) e di *idrocefalo acquisito* secondario alle altre patologie.

Sul piano patofisiologico possiamo distinguere un *idrocefalo non comunicante* o *ostruttivo*, quando la circolazione liquorale è ostacolata da un blocco lungo le vie di deflusso (per lesioni tumorali, emorragiche, cisti malformative), da un *idrocefalo comunicante*, dove la circolazione liquorale è bloccata nel suo riassorbimento a livello delle granulazioni di Pacchioni o negli spazi liquorali delle cisterne basali (per esiti infettivi, emorragici, traumatici, disseminazione liquorale neoplastica).

Come già specificato, si parla di idrocefalo quando la **dilatazione del sistema ventricolare** è associata a **incremento della pressione intracranica**. Questo dato è fondamentale per escludere tutte quelle situazioni anatomiche che determinano incrementi volumetrici ventricolari asintomatici quali si possono riscontrare in esiti di sofferenza parenchimale di varia natura con riduzione del tessuto nervoso e dilatazione *ex vacuo* dei ventricoli.

La sintomatologia da ipertensione endocranica legata all'idrocefalo si può presentare in forma *acuta* o *cronica* e ha caratteristiche peculiari in funzione della fascia di età del bambino.

Sotto l'anno di vita per la presenza di un cranio ancora "aperto", l'aumento della pressione intracranica in forma acuta incrementa velocemente la circonferenza cranica per progressiva distensione delle suture, con ampliamento e tensione della fontanella anteriore, quindi il piccolo accusa sintomi come irritabilità, vomito, sopore fino al coma.

Nei bambini con suture chiuse, l'**idrocefalo acuto** ha un'evoluzione più rapida dei sintomi clinici, caratterizzata da cefalea soprattutto mattutina, vomito non correlato all'alimentazione, disturbi visivi legati all'edema della papilla ottica con compressione del nervo, disturbi dell'elevazione dello sguardo, sonnolenza, sopore fino al coma, bradicardia e disturbi del respiro.

Nelle forme di **idrocefalo cronico**, i disturbi sopra descritti presentano un andamento meno tumultuoso, la cefalea può presentarsi in forma ricorrente, vi sono disturbi di equilibrio e della marcia, difficoltà di concentrazione e memoria, con conseguente scadimento delle prestazioni scolastiche o involuzione delle normali tappe di sviluppo neurologico; talora può comparire strabismo per deficit del sesto nervo cranico (compressso dal lento e progressivo aumento delle dimensioni dei ventricoli laterali); nei bambini sotto i due anni la macrocrania è più lenta nel suo svilupparsi, mentre è caratteristica una tendenza a una rallentata crescita staturo-ponderale per frequenti

vomiti.

La diagnosi strumentale è attualmente basata sulla risonanza magnetica nucleare (RM) che permette di evidenziare l'idrocefalo, scoprirne la causa (ostruttivo o comunicante), valutare la presenza di segni di ipertensione acuta o cronica e stabilire l'anatomia della regione del pavimento del terzo ventricolo per poter pianificare un trattamento endoscopico.

Nei neonati e nei prematuri, riveste ancora grande importanza lo studio ecografico transfontanellare per monitorare l'incremento dimensionale dei ventricoli e decidere, quando previsto l'intervento chirurgico, lo studio più completo con RM. Infine, lo studio ecografico è utile come esame di controllo postchirurgico per monitorare la stabilità dei ventricoli. In presenza di fontanelle chiuse, i controlli delle dimensioni ventricolari e del funzionamento della terapia chirurgica si effettuano con la TC o la RM (Fig. 126.2).

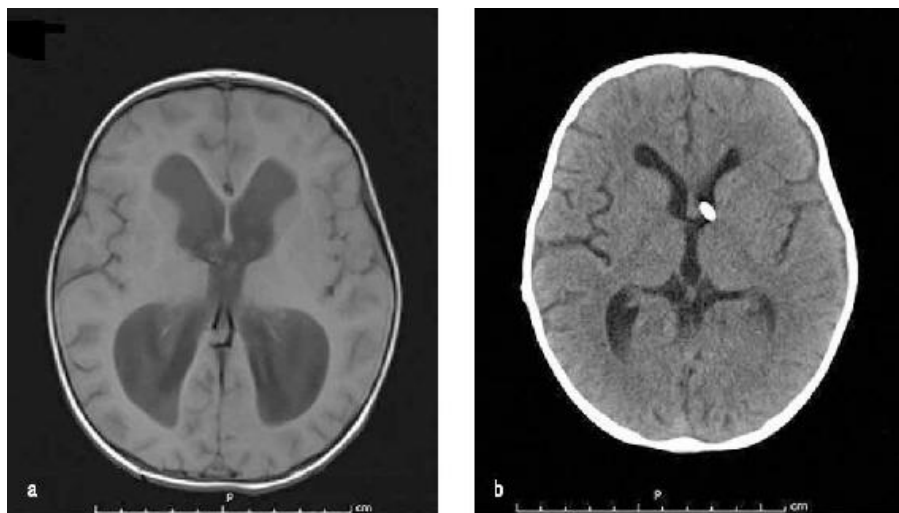


**Fig. 126.2.** (a) RM sequenza T1 dipendente: idrocefalo triventricolare; (b) TC basale: netta riduzione delle dimensioni ventricolari dopo impianto di derivazione ventricolo-peritoneale.

La terapia dell'idrocefalo è chirurgica. La terapia medica con farmaci che riducono la produzione di liquor (acetazolamide, furosemide), eventualmente associati a rachicentesi detensive, è utilizzata nell'idrocefalo postemorragico del neonato pretermine per consentire al piccolo di giungere all'intervento nelle condizioni di peso adeguato. In alcuni casi, con questo protocollo di trattamento si può verificare un arresto dell'incremento dell'idrocefalo, evitando la terapia chirurgica.

Dagli inizi degli anni Cinquanta, la terapia chirurgica dell'idrocefalo si è basata su un sistema di deviazione del liquor in eccesso dal ventricolo ad altre cavità (peritoneale, ora meno frequentemente atriale) con interposizione di valvole che regolano la velocità di deflusso liquorale (Fig. 126.3). Nel corso del tempo la ricerca ha portato a sviluppare valvole sempre più affidabili per limitare i rischi di



iper- o ipodrenaggio, fino a giungere negli ultimi anni a valvole regolabili dall'esterno con un magnete.

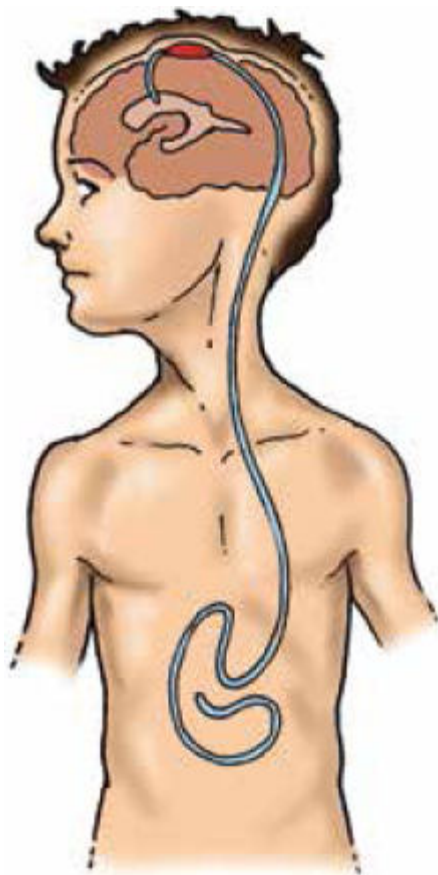


**Fig. 126.3.** Posizionamento del sistema di derivazione ventricolo-peritoneale.

Si esegue un foro di trapano a livello precoronarico frontale (generalmente a destra) a circa 3 cm dalla linea mediana e si introduce il catetere ventricolare, seguendo reperi esterni, nel corno frontale del ventricolo laterale. Si esegue un'incisione cutanea rettilinea paraombelicale e quindi si tunnellizza il catetere distale dal cranio all'addome e lo si collega al ventricolare tramite la valvola prescelta. Si verifica il funzionamento e quindi si introduce in cavità peritoneale l'estremo del catetere distale.

Questo intervento ha una mortalità tendente allo zero, ma è gravato da alcune complicanze, in parte connesse al rischio di infezione del materiale protesico con rischio di meningite nelle forme più gravi, in parte legate alla possibilità di ostruzione del sistema. Inoltre, nei bambini, occorre preventivare altri interventi per adeguare la lunghezza del catetere distale alla crescita staturale.

Negli ultimi 20 anni la tecnica endoscopica di terzo-ventricolo-cisternostomia ha rivoluzionato la terapia chirurgica dell'idrocefalo, soprattutto per quello di natura ostruttiva, permettendo una diversione "interna" al cranio del liquor attraverso una via alternativa praticata nel pavimento del terzo ventricolo ed evitando l'impianto di materiale protesico e gli aggiustamenti chirurgici legati alla crescita.

Per eseguire questa procedura occorre una corretta pianificazione con RM per escludere malformazioni che possano impedire la corretta sede della stomia e la presenza di chirurghi esperti della metodica endoscopica per limitare il rischio di complicanze legate alla lesione di grossi vasi (per es. arteria basilare) che possono causare emorragie difficilmente controllabili con lo strumentario endoscopico. Con questa metodica, le dimensioni ventricolari non diminuiscono come con l'impianto del sistema derivativo, ma è controllata in maniera più fisiologica la pressione intracranica attraverso una dinamica liquorale più simile a quella normale. Con la diffusione di questo intervento si sono allargate le indicazioni anche a quelle forme di idrocefalo comunicante per le quali comunque le percentuali di successo sono meno alte e talora nel corso del tempo diviene necessario impiantare la derivazione classica.

## Craniostenosi

La craniostenosi è la prematura fusione di una o più suture craniche con una secondaria anomalia di forma del cranio e, talora, del volto.

Nelle suture saldate precocemente, gli osteoblasti proliferano in modo più rapido e vi è un deficit dei recettori del fattore di crescita fibroblastico con riduzione della matrice fibrosa su cui parte l'ossificazione.

La chiusura di una sutura determina la formazione di un piano osseo rigido con riduzione dell'espansione a questo livello: si crea quindi una spinta compensatoria verso le suture ancora aperte, con progressiva deformità del cranio. Dato che la crescita del cranio non è isolata, si interferisce anche con il normale sviluppo del basicranio e dello splancocranio soprattutto nelle porzioni più vicine al cranio quali le orbite e il naso.

La prevalenza di queste malformazioni è in media di 4-6 per 10.000 nati vivi; sono presenti poi forme di craniostenosi associate a quadri polisindromici nelle quali si verificano malformazioni cerebrali, scheletriche, cardiache e di altri organi interni e sono causate da alterazioni genetiche (sindrome di Apert, Crouzon, Pfeiffer ecc.).

Craniostenosi secondarie si possono incontrare in alcune malattie metaboliche quali le mucopolisaccaridosi, la talassemia, il rachitismo o in presenza di idrocefalo iperdrenato.

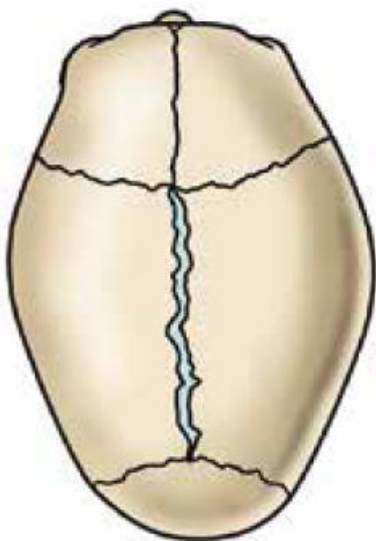
In funzione della sutura precocemente saldata si riconoscono quattro forme più frequenti di craniostenosi (Fig. 126.4).

- **Scafocefalia:** è coinvolta la sutura sagittale in modo totale o parziale, con riduzione dello sviluppo del cranio lateralmente e incremento delle bozze frontali e occipitali per cui il cranio visto dall'alto assomiglia a uno scafo di barca.
- **Plagiocefalia:** è coinvolta monolateralmente la sutura coronaria, con conseguente spianamento della fronte omolateralmente alla sutura

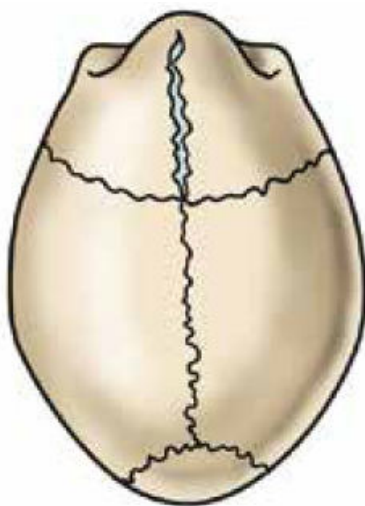
chiusa con derivante anomalia orbito-zigomatica e bozza frontale controlaterale incrementata.

- *Trigonocefalia*: è coinvolta la sutura metopica tra i due frontali con formazione di una fronte stretta e di una caratteristica cresta ossea mediana, riduzione dello spazio interorbitario e bozze parietali sviluppate.

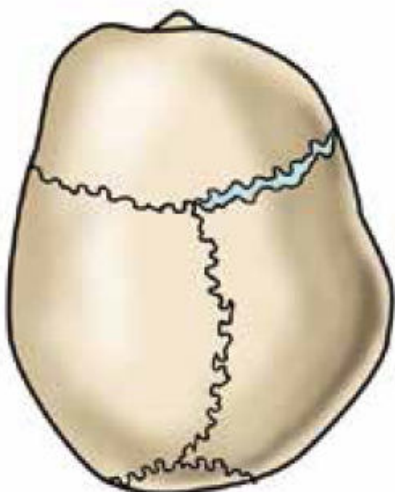
- *Brachicefalia*: sono coinvolte entrambe le suture coronarie con riduzione della lunghezza del cranio e tendenza all'espansione verso l'alto.



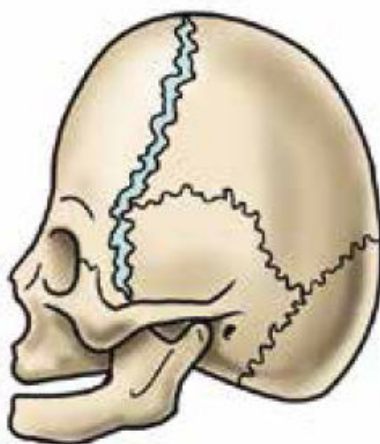
a



b



c



d

**Fig. 126.4.** Craniostenosi. (a) Scafocefalia; (b) trigonocefalia; (c) plagiocefalia; (d) brachicefalia.

La diagnosi è spesso evidente alla nascita e comunque entro i 3 mesi di vita, in quanto rapidamente la morfologia del cranio presenta anomalie, le fontanelle si chiudono e palpatoriamente si riescono ad apprezzare creste ossee in corrispondenza delle suture chiuse.

Clinicamente nelle forme di craniostenosi primitiva non si riscontrano disturbi neurologici anche se nella storia di queste malformazioni, quando non trattate precocemente, si sono visti quadri di disturbi visivi per compressione di nervi ottici, elevata percentuale di epilessia, deficit cognitivi spiegati come danno tardivo da compressione cerebrale cronica.

Quindi, in presenza di un sospetto di craniostenosi, una valutazione neuropsichiatrica, oculistica ed eventualmente del genetista, come pure l'esecuzione di un elettroencefalogramma, è sempre consigliabile. L'esame strumentale principale è la TC, che permette di valutare il quadro parenchimale per escludere eventuali altre patologie intracraniche e, con l'acquisizione tridimensionale, di pianificare l'intervento chirurgico valutando dove aprire la sutura e modificare l'osso circostante.

La terapia chirurgica è indicata per migliorare lo spazio di crescita per il cervello e ridurre il rischio di ipertensione cronica a distanza, oltre che per ridurre o eliminare il danno estetico.

Deve essere programmato entro i 6 mesi di vita per sfruttare la malleabilità e la velocità di crescita dell'osso. La tecnica chirurgica consiste nel rimuovere la striscia ossea contenente la sutura chiusa, eseguendo aperture lungo le strutture ossee che si presentano ristrette e creando così uno spazio che sarà colmato da nuovo osso sotto la spinta di crescita del cervello. In alcuni casi (plagiocefalia, trigonocefalia), occorre agire anche intorno al contorno orbitario per permettere un riequilibrio dei volumi dell'orbita.

Il tipo di intervento è gravato da un'elevata perdita ematica, poiché si lavora su osso e periostio altamente irrorati; per questo motivo, è spesso necessario eseguire trasfusioni ematiche durante l'intervento. È in corso di studio una preparazione preoperatoria con infusione di EPO (ormone che incrementa la produzione di globuli rossi) ed emodiluizione per evitare le emotrasfusioni.

Per le craniostenosi sindromiche la terapia precoce della craniostenosi è spesso solo una prima tappa, in quanto le malformazioni facciali, e spesso quelle intracraniche, causano necessità di interventi correttivi durante l'infanzia.

## Disrafismi

I disrafismi sono malformazioni della linea mediana che si possono verificare dal cranio al rachide lombosacrale coinvolgenti il sistema nervoso e i tessuti di rivestimento (osseo, muscolare e cutaneo) causati da difetti del tubo neurale

Il sistema nervoso centrale origina dal tubo neurale: durante lo sviluppo embrionario si specializzano le cellule neuroectodermiche che formano la placca neurale dalla quale origineranno le cellule nervose. In seguito, durante la fase di neurulazione, questa placca si chiuderà su se stessa formando il tubo neurale, che verso l'alto si avvolgerà su stesso a formare poi l'encefalo e verso il basso formerà il midollo spinale. Durante questi processi, la maturazione del sistema nervoso fa da guida alla trasformazione da un lato del mesenchima che diverrà il tessuto osseo e muscolare del cranio e della colonna e dall'altro dell'ectoderma che formerà i tegumenti di rivestimento.

Un difetto della chiusura della placca neurale (difetto di neurulazione) determinerà la persistenza della placca in posizione "aperta", con assenza dei componenti muscoloscheletrici e cutanei e clinicamente avremo i disrafismi "aperti", che a livello cranico si manifestano come anencefalia e a livello spinale come mielomeningocele.

Un'alterazione dello sviluppo del tubo neurale (difetto di postneurulazione) determinerà la presenza di un difetto del sistema nervoso con parziale agenesia muscoloscheletrica, ma cute indenne. Questo è il quadro dei disrafismi "chiusi", che a livello cranico sono gli encefaloceli e a livello spinale lipomielomeningoceli ([Fig. 126.5](#)).

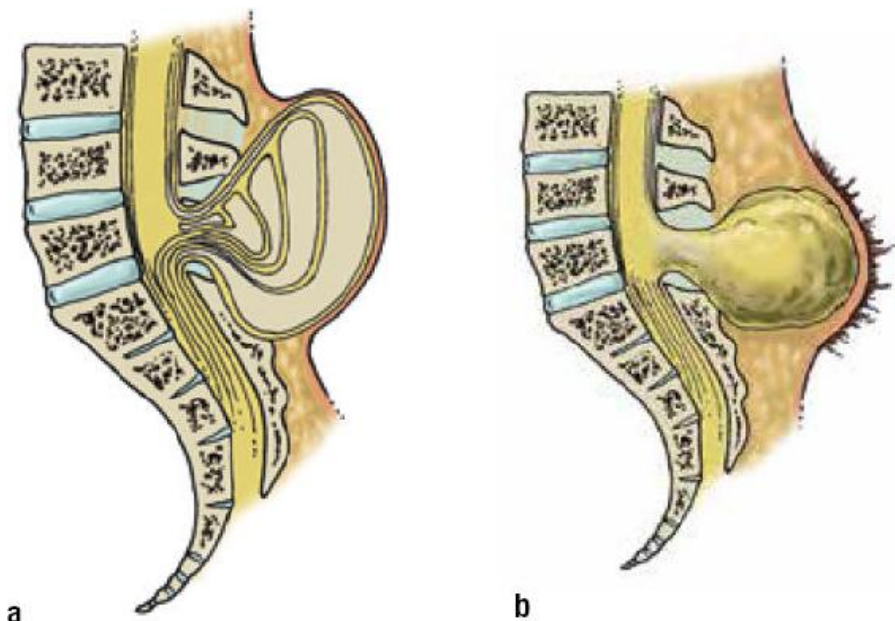


**Fig. 126.5.** Schematizzazione della sacca rivestita: (a) dalla sola dura e del suo contenuto; (b) da cute integra e del suo contenuto.

Il mielomeningocele è una grave malformazione generalmente a carico del tratto lombare e lombosacrale, meno frequentemente toracica, associata ad altre malformazioni del sistema nervoso centrale come l'idrocefalo e la malformazione di Chiari (discesa delle tonsille cerebellari verso i primi tratti del midollo cervicale per fossa cranica piccola).

L'eziologia di questa malformazione è multifattoriale: gli studi eseguiti negli anni Sessanta-Settanta nei Paesi anglosassoni, dove l'incidenza era molto elevata, hanno permesso di riconoscere in un problema dietetico, la scarsità dei folati nei primi 3 mesi di gravidanza, un fattore responsabile del disturbo di neurolazione. Da circa vent'anni quindi è in uso l'integrazione di folati durante le prime fasi della gravidanza.

Altri fattori sono stati associati a un incremento del rischio malformativo quali l'esposizione a pesticidi, solventi per lavanderia, agenti anestetici, radiazioni, piombo, fumo e temperature elevate.

È possibile una diagnosi prenatale precoce con l'ecografia intrauterina oggi molto accurata con gli ecografi tridimensionali e con lo screening del liquido amniotico alla ricerca dei livelli di  $\alpha$ -fetoproteina e acetilcolinesterasi.

Alla nascita il mielomeningocele si presenta con la placca neurale esposta rivestita da un'esile membrana costituita da aracnoide, in quanto sono assenti i rivestimenti ossei, muscolari e cutanei. La struttura nervosa da questo livello in giù non è funzionante e quindi il piccolo presenta deficit sensitivo-motori e sfinteriali riferibili al dermatomero coinvolto (paraplegia con incontinenza vescicale e fecale se la lesione è lombare alta, plegia segmentaria degli arti inferiori con incontinenza sfinterica se lombosacrale).

È necessario lo studio RM del cranio e del rachide per valutare l'entità dell'idrocefalo e della malformazione di Chiari (sede delle tonsille ed eventuale compressione bulbare) e se a livello spinale è presente siringomielia.

La terapia è chirurgica e deve essere effettuata entro le prime 48-72 ore dalla nascita per evitare il rischio di infezione della sacca che può estendersi fino a causare meningite.

Lo scopo dell'intervento non è curativo, il danno neurologico non è emendabile, ma è preventivo sul rischio infettivo e permette una corretta gestione del neonato.

Consiste nel creare un alloggiamento all'interno dello speco vertebrale della placca, cercando di chiuderla su stessa come un tubo e rivestendola con strati di dura, muscoli e tessuto cutaneo fatti scivolare dalle zone circostanti. A distanza potrebbe essere necessario trattare l'idrocefalo se si scompensa.

Il trattamento del paziente con mielomeningocele diventa poi una gestione multispecialistica per seguire le problematiche urologiche, ortopediche e fisiatriche

## Disrafismi chiusi

---

Con il termine di encefalocele si raggruppano le malformazioni a carico del cranio dove è presente protrusione all'esterno di parenchima cerebrale e meningi attraverso un difetto osseo cranico rivestito da cute. Le sedi più frequenti di queste malformazioni sono quella occipitale e quella fronto-basale. La possibilità di trattare questi disrafismi dipende dalle dimensioni della lesione, dal contenuto della sacca e dalla vicinanza con strutture vascolari e nervose di primaria importanza. La RM, associata all'angio-RM, è lo studio principale per valutare questi dati.

La terapia chirurgica consiste nel ripristinare la copertura anatomica adeguata nelle aree erniate, eseguendo una plastica delle zone esposte. Negli encefaloceli fronto-basali si utilizza la tecnica endoscopica endonasale per l'approccio diretto alla lesione.

A livello spinale il disrafismo chiuso rappresenta una vasta gamma di lesioni coinvolgenti il midollo e rivestite da cute integra che presenta però stigmate cutanee, le quali suggeriscono la presenza di queste anomalie (ipertricosi, appendici cutanee, lipomi, seni dermici, angiomi).

Le forme più frequenti di anomalie spinali sono la presenza di lipomi che dal sottocute entrano nel canale vertebrale prendendo contatto con il midollo, la diastematomielia (setto fibroso o osseo che divide in due parti il midollo) e il *filum terminale* ancorato da tessuto fibroso o lipomatoso in basso.

Alla nascita non si riscontrano alterazioni neurologiche, ma sono presenti i segni cutanei tipici. La clinica si sviluppa con l'età, comparando dapprima disturbi sfinterici, quindi quelli della deambulazione con deformità di un arto a partire dal piede spesso in equinismo, tendenza alla scoliosi poco controllata, dolore, disturbi sensitivi e di trofismo agli arti.

La patogenesi di questa clinica è legata alla trazione che con la crescita si crea sul midollo il quale, per la presenza di lipomi, bandellette fibrose o ossee, non è in grado di muoversi liberamente e risalire durante la crescita per mantenere la sua posizione fisiologica a livello di L1-L2. Secondariamente alla trazione meccanica interviene il danno ischemico e metabolico.

L'ispezione cutanea indirizza verso uno studio più approfondito della colonna, dato dalla RM del rachide in toto (Fig. 126.6); inoltre, è necessario completare la diagnosi con studi neurofisiologici (potenziali



evocati somatosensoriali ed elettromiografia), nonché un bilancio urodinamico.



**Fig. 126.6.** RM sequenza T2: lipomielomeningocele (freccia rossa) situato nel seno dermico che dalla cute giunge al lipoma sottocutaneo; lipoma intradurale (freccia verde) che ancora il *filum terminale*.

Per anni la terapia chirurgica dei disrafismi spinali occulti è stata eseguita in presenza di sintomi neurologici conclamati; la possibilità di una diagnosi precoce nei primi mesi di vita ha indirizzato verso una chirurgia che può essere considerata preventiva e che ha lo scopo di liberare il midollo dalle aderenze che impediscono la sua mobilità. Proprio per questo risultato, la tecnica chirurgica si avvale di un monitoraggio intraoperatorio delle attività neurologiche e sfinteriali per limitare il danno iatrogeno su strutture malformate ma funzionanti. L'intervento consiste nel rimuovere tessuto non nervoso (lipoma, bande fibrose, tessuto osseo), liberando il più possibile la placca neurale e rivestendo con sostituto durale il difetto durale in modo da ridurre la formazione di tessuto aderenziale cicatriziale; la sezione del *filum terminale* è prevista se questo risulta in posizione molto caudale per favorire la sua risalita durante la crescita del bambino.



La neuroncologia pediatrica comprende una vasta serie di lesioni con storia naturale, presentazione e prognosi molto variabili. I tumori cerebrali in età pediatrica sono tra i più diffusi tumori solidi raggiungendo circa il 20% di frequenza e hanno un'istologia molto più varia rispetto ai quadri neoplastici dell'adulto. Sebbene i gliomi siano i più rappresentati, molto frequenti sono le lesioni a partenza dalle cellule embrionali e i tumori disembrionici.

La sede più frequente è la regione sottotentoriale, ma sotto i 2 anni di vita la sovratentoriale risulta più coinvolta.

Un quadro a sé rivestono i tumori cerebrali associati a sindromi ereditarie genetiche del gruppo delle facomatosi (neurofibromatosi, sclerosi tuberosa, malattia di Von Hippel-Lindau ecc.), nelle quali il danno genetico determina alterazioni cutanee di vario aspetto (macchie cutanee, neurofibromi sottocutanei, angiomi), anomalie a carico di altri organi, epilessia e/o ritardo mentale e tumori cerebrali in vari distretti che presentano pattern di crescita e prognosi differenti rispetto ad analoghi oncotipi in pazienti non affetti da queste patologie.

Come per gli adulti, anche nei bambini la sintomatologia neoplastica presenta due quadri distinti ma complementari: sintomi generali causati dall'ipertensione endocranica e sintomi localizzatori causati da sofferenza del tessuto cerebrale sede della lesione.

Come noto, l'ipertensione endocranica è un quadro sintomatologico aspecifico che si riscontra ogni qualvolta i compartimenti intracranici (liquor, sangue e parenchima cerebrale) perdono il loro equilibrio.

Nei bambini con suture craniche non ancora saldate è la crescita del cranio il primo segno di ipertensione endocranica, quindi progressivamente si verificherà la comparsa di vomito, irritabilità, ritardo dello sviluppo neurologico e infine sopore. In alcuni casi possono comparire episodi di ipertono agli arti con opistotono per compressione della regione bulbare.

Al di sopra dei 2 anni, il sintomo più frequente è la cefalea che si presenta soprattutto al mattino, talora svegliando il bambino dal sonno; spesso è altalenante durante la giornata, permettendo lo svolgimento di attività ludiche e scolastiche, pertanto è facilmente sottostimata.

Anche la comparsa di vomito, che spesso determina un miglioramento della cefalea quando si verifica, non ha caratteristiche che indirizzano a problematiche intracraniche in prima battuta e spesso si ricercano disturbi digestivi (reflusso gastroesofageo, appendicite) per poterlo spiegare.

Disturbi visivi per papilla da stasi, strabismo, disturbi

comportamentali come calo del rendimento scolastico o apatia fino ai disturbi di vigilanza sono i sintomi del progredire dell'ipertensione endocranica.

I sintomi focali, localizzatori di sede della lesione, sono meno specifici dell'adulto in quanto sia la maturazione sia la plasticità del cervello in età pediatrica possono ridurre l'intensità del disturbo.

Tumori a sviluppo sovratentoriale possono interferire con le vie corticali determinando sindromi sensitivo-motorie, epilessia, disturbi ipotalamici ed endocrini per vicinanza con la regione ipofisaria e diencefalica, disturbi visivi per coinvolgimento delle vie ottiche, comparsa di tic o tremori per coinvolgimento dei nuclei della base.

La crescita in fossa posteriore determina disturbo della marcia e dell'equilibrio, tendenza a cadute frequenti, comparsa di torcicollo o rigidità nucale per impegno delle tonsille cerebellari, disturbi a carico dei nervi cranici misti e delle vie lunghe sensitivo-motorie nel coinvolgimento del tronco.

Rispetto all'adulto molto frequente è la presenza di idrocefalo in quanto i tumori per sede o per estensione facilmente interferiscono con la normale circolazione liquorale.

L'esame fondamentale nel sospetto di tumore cerebrale è la RM, che permette di evidenziare la sede, l'estensione, l'infiltrazione della lesione, la sua vascolarizzazione (utilizzando l'angio-RM), nonché l'eventuale colonizzazione tumorale nel canale spinale. Tale esame può essere eseguito a tutte l'età, ovviamente con narcosi nei primi anni di vita.

La terapia dei tumori cerebrali è per tutte le età multidisciplinare, in quanto l'asportazione è generalmente la prima tappa di un percorso che comprende terapie adiuvanti chemio-radioterapiche.

La chirurgia riveste notevole importanza non solo per risolvere la sintomatologia clinica creando "spazio" al cervello, ma soprattutto per avere la possibilità di studiare dal punto di vista anatomopatologico e biomolecolare tessuti neoplastici che presentano quadri istologici molteplici con evoluzione e prognosi estremamente variabili.

La microchirurgia, la neuronavigazione, la neuroendoscopia dal punto di vista chirurgico e la gestione neuroanestesiológica e neuroranimatoria hanno permesso un miglioramento della mortalità e della morbidità postoperatoria.

## **Tumori sottotentoriali**

---

### **Medulloblastoma**

È un tumore originato dalle cellule embrionarie del cervelletto, ha carattere maligno ed è estremamente invasivo, sia localmente sia per via liquorale dando metastasi lungo il nevrasso.

È principalmente un tumore dell'età infantile con picco di incidenza

intorno ai 7 anni, con sede nel verme e invasione del quarto ventricolo, determinando così idrocefalo triventricolare.

È presente anche in età adulta tra i 20 e i 40 anni, dove però è più spesso localizzato nel lobo cerebellare e presenta andamento meno invasivo.

La sopravvivenza è migliore se l'asportazione chirurgica è radicale e in assenza di metastasi liquorali, raggiungendo il 60-70% a 5 anni; negli altri casi la sopravvivenza è intorno al 40%.

La terapia è chirurgica, dopo la quale sono indispensabili la chemioterapia e la radioterapia sia sull'encefalo sia sul midollo per controllare la ripresa di malattia.

## Ependimoma

È un tumore a partenza dalle cellule ependimali dei ventricoli o del canale spinale, presenta una crescita lenta ed è molto frequente sotto i 3 anni di vita ([Fig. 126.7](#)).



**Fig. 126.7.** RM con mdc: voluminoso ependimoma del quarto ventricolo con idrocefalo sovratentoriale.

La sede più tipica è il quarto ventricolo, meno frequentemente a

livello dei ventricoli laterali o del terzo. Originando dal pavimento o dal tetto del quarto ventricolo, il tumore tende a occuparlo determinando idrocefalo e, quindi, sconfina nell'angolo ponto-cerebellare interessando i nervi cranici adiacenti.

Questa caratteristica di sconfinamento rende alcune volte molto difficile una resezione completa del tumore, che è la condizione necessaria per una prognosi migliore. La presenza di residui indirizza verso una chemio-radioterapia.

### **Astrocitoma cerebellare pilocitico**

È il glioma più frequente in età pediatrica, si presenta più spesso cistico con una componente nodulare e ha una lenta crescita. In più dell'80% dei casi ha sede cerebellare, potendo quindi causare idrocefalo, meno frequentemente a livello sovratentoriale.

La chirurgia generalmente può essere radicale asportando sia la componente nodulare sia la parete cistica e determinando quindi la possibilità di una guarigione (a 20 anni sopravvivenza dell'80%). Data la lenta crescita, l'eventuale residuo tumorale può presentare stabilità nel tempo e pertanto l'osservazione clinico-strumentale è consigliata prima di considerare il trattamento radiante.

### **Tumori del tronco**

Questi tumori sono frequenti tra i 7 e i 9 anni e rappresentano il 10-20% dei tumori cerebrali nei bambini. Sono localizzati principalmente nel mesencefalo e nel ponte, ma si riconoscono forme che dal bulbo infiltrano il midollo cervicale.

Sono gliomi che presentano lento accrescimento, anche se talora, nel tempo, si possono verificare viraggi della malignità. Per queste caratteristiche, la clinica si presenta lenta con interessamento sia delle vie lunghe sia dei nuclei dei nervi cranici con quadri neurologici di sindromi alterne; progressivamente si comprimono le vie liquorali con comparsa di idrocefalo.

La chirurgia ha poco spazio per questi tumori che sono difficilmente aggredibili, tranne per le forme che presentano una componente esofitica cisternale o nel quarto ventricolo per i quali comunque non è pensabile una radicalità. La terapia dell'idrocefalo può invece avere un beneficio sulla clinica del paziente.

I trattamenti adiuvanti radianti e chemioterapici possono in alcuni casi rallentare la velocità di crescita.

### **Tumori sopratentoriali**

---

#### **Plessopapillomi**

Sono lesioni intraventricolari a partenza dalle cellule dei plessi

corioidei, a lento accrescimento e benigni, preferibilmente localizzati nei ventricoli laterali e nel terzo ventricolo. Sono associati ovviamente a idrocefalo, che talora può essere monolaterale se è coinvolto il solo ventricolo laterale.

L'asportazione chirurgica è risolutiva per la guarigione. Nel 10% dei casi può essere presente una componente maligna con aspetto di carcinoma e, pertanto, dopo la chirurgia può essere necessaria la chemioterapia.

## **Tumori della regione pineale**

Nonostante l'incidenza di tumori in questa sede non sia elevata (intorno al 2%) vi è una vasta gamma di oncotipi, in quanto possono essere coinvolte neoplasie a partenza dalle cellule della ghiandola pineale, da cellule gliali, cellule embrionarie di origine neuroectodermica e cellule embrionarie extraneuroassiali di tipo gonadale.

L'asportazione chirurgica è sempre delicata per la vicinanza della lesione a strutture sensibili, quali la lamina quadrigemina del mesencefalo e le vene profonde di scarico del cervello. Inoltre, in presenza di malignità, è frequente la diffusione attraverso le vie liquorali vista la vicinanza con l'acquedotto di Silvio. In questi casi, alla chirurgia deve essere associato un trattamento chemioradiante.

## **Tumori delle vie ottiche**

Sono tumori a lento accrescimento, della famiglia degli astrocitomi, e quindi con comportamento benigno se non fosse che per la sede, talora a carico di un nervo ottico talora del chiasma, nella loro evoluzione possono progressivamente causare gravi danni visivi e in seguito coinvolgere la regione ipotalamo-diencefalica provocando anche disturbi endocrini.

La chirurgia è risolutiva con un danno irreversibile quando la lesione è localizzata in un solo nervo ottico senza estensione verso il chiasma: la resezione del tumore con recisione del nervo ottico determina da un lato cecità monocolare ma preserva la diffusione tumorale. Non sempre per sede e per estensione ciò è possibile e, pertanto, spesso la chirurgia è poco più di una biopsia allargata. Per la natura del tumore vi è poca risposta anche a trattamenti chemioterapici e radianti.

## **Craniofaringioma**

È una lesione benigna a partenza da cellule epiteliali residue embrionarie della regione del dotto faringo-ipofisario; la sede quindi è la regione sovrassellare in vicinanza del peduncolo ipofisario, talora con estensione sellare. Il picco di incidenza è in età pediatrica tra i 6 e i 15 anni, si riscontra un secondo picco verso i 40-60 anni. Il tumore presenta una duplice consistenza in parte solida e in parte cistica e

raggiunge generalmente dimensioni notevoli prima di dare disturbi tali da indurre la diagnosi. Nella sua crescita può causare aderenze con le carotidi e le sue diramazioni, con i nervi ottici e il chiasma, con l'ipotalamo e il diencefalo, e può raggiungere il terzo ventricolo causando idrocefalo (Fig. 126.8).

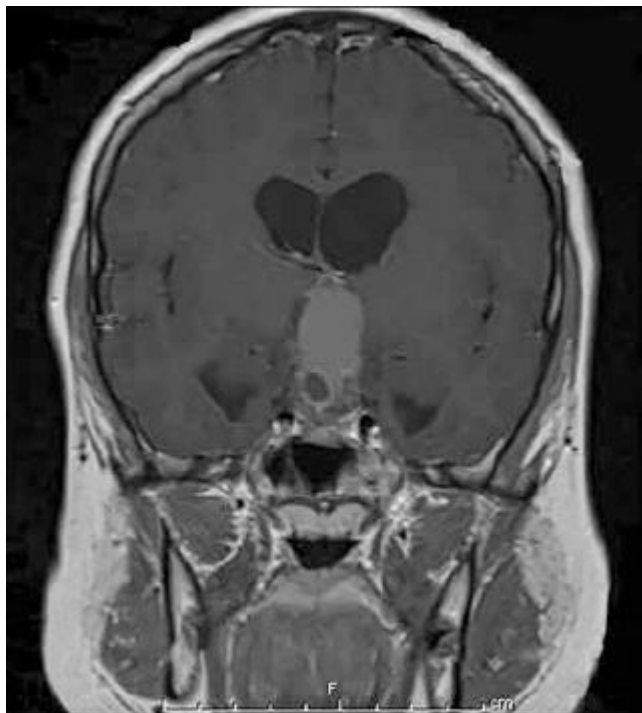


**Fig. 126.8.** RM con mdc: craniofaringioma che dalla regione sellare si estende nel terzo ventricolo fino a riempirlo determinando iniziale idrocefalo.

Per questa tendenza a un'elevata invasività locale, la chirurgia difficilmente risulta essere radicale, talora sono necessari più interventi con approcci diversi e, quindi, nonostante la benignità istologica, le recidive sono frequenti. In casi selezionati la terapia radiante può essere utile.

## **Tumori degli emisferi**

Con questa dicitura si raccolgono quelle forme tumorali localizzate a livello degli emisferi cerebrali e dei nuclei della base. Gli istotipi più frequenti sono gli astrocitomi con vari gradi di malignità, ma sono presenti anche lesioni miste con origine neuronale e gliale e tumori neuroepiteliali. Con le recenti metodiche genetiche e biomolecolari sono sempre più frequenti identificazioni più specifiche (Fig. 126.9), che modificano le usuali classificazioni oncologiche.

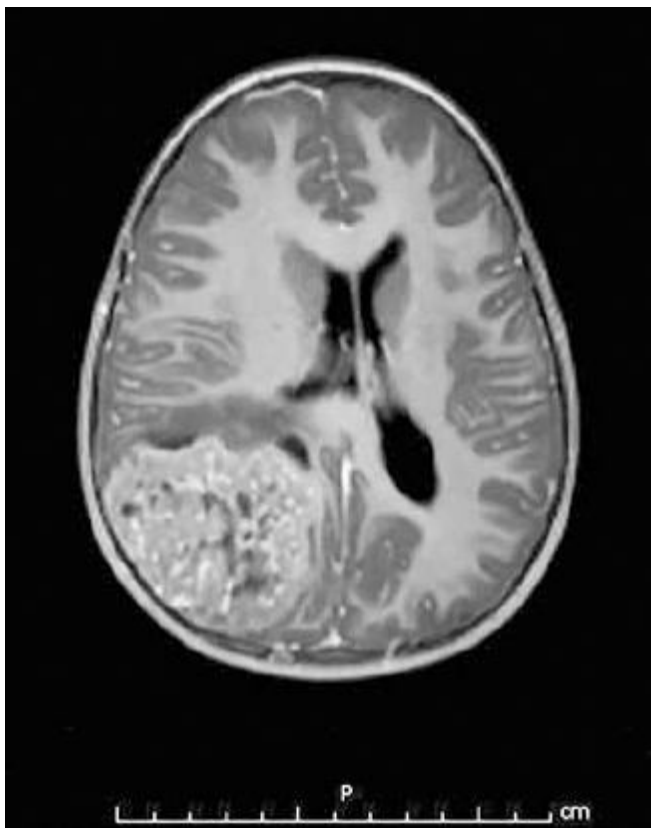


**Fig. 126.9.** RM con mdc: astroblastoma parieto-occipitale destro.

Generalmente in età pediatrica queste lesioni presentano dimensioni notevoli prima di dare una clinica ben interpretabile.

La chirurgia tende alla radicalità anche per avere ampio tessuto da analizzare e permettere una diagnosi istologica più completa possibile, perché la prognosi e la necessità di terapie adiuvanti dipendono dal grado di malignità del tumore.

## Trauma cranico

Sebbene il cervello in età pediatrica presenti potenzialità superiori a quello di un adulto è molto semplicistico ritenere che un trauma in questa fascia di età possa avere danni minori rispetto all'adulto.

La famosa plasticità cerebrale del bambino ha una sua ragione se il cervello da un lato ha potuto svolgere il completo sviluppo e mielinizzazione (quindi dopo i 2 anni di vita) e, dall'altro, è pronto a poter effettuare i meccanismi di riparazione di un danno attraverso la possibilità di una duplicazione cellulare e di una migrazione verso la

sede dell'insulto, la capacità di ricostruire sinapsi e ramificazioni dendritiche, reazioni che si sviluppano nella prima decade di vita.

D'altro canto, per i primi due anni di vita, la sproporzione del capo rispetto al corpo e la lassità dei legamenti del collo favoriscono una maggiore facilità di coinvolgimento della testa in eventi traumatici, inoltre l'elevato metabolismo cerebrale in età pediatrica determina un flusso ematico cerebrale più elevato che nell'adulto, rendendo più fragili i bambini all'incremento della pressione intracranica post-traumatica.

Il trauma cranico rappresenta la causa più frequente di accesso in Pronto Soccorso in età pediatrica ed è responsabile del 15% delle morti nella fascia di età tra 1 e 15 anni. Le cause più frequenti di trauma cranico sono le cadute accidentali, gli incidenti stradali e lo sport. Nonostante questi dati, l'80% dei traumi è lieve-moderato e solo il 3% dei traumi richiede una terapia chirurgica.

Le lesioni di pertinenza chirurgica sono rappresentate, come per gli adulti, da emorragie post-traumatiche extradurali, sottodurali o intraparenchimali.

In tutte queste patologie la clinica è riferibile a un rapido scadimento dello stato di vigilanza fino al coma, cefalea e vomito, alterazioni del diametro pupillare, presenza di deficit neurologici focali o crisi epilettiche.

L'ematoma extradurale è una raccolta ematica tra l'osso e la dura madre, a partenza da lacerazioni di rami dell'arteria meningea coinvolte da rima di frattura della teca cranica. La clinica può essere rapidamente ingravescente se l'ematoma si sviluppa in breve tempo, più spesso è presente un intervallo libero tra il trauma e il peggioramento clinico.

L'ematoma sottodurale è una raccolta ematica tra la dura e l'aracnoide e dipende dalla lesione delle vene a ponte, tese dalla superficie cerebrale verso la dura. Spesso a questo ematoma è associata una sofferenza del parenchima cerebrale sottostante sotto forma di focolaio contusivo o franca emorragia intraparenchimale. La clinica è fin dall'esordio severa con rapido scadimento del livello di coscienza.

In presenza di trauma cranico, l'esame di scelta è la TC, che permette di valutare rapidamente la presenza di lesioni intracraniche e/o intraparenchimali nonché la presenza di fratture della teca e del massiccio facciale.

La terapia chirurgica si impone quando la clinica e le immagini radiologiche mostrano sofferenza cerebrale.

Per l'ematoma extradurale si esegue una craniotomia sopra la sede dell'ematoma: rimosso l'opercolo osseo, il sangue defluisce spontaneamente, mentre con lavaggi ripetuti si asporta la porzione centrale generalmente già coagulata e si ricerca il ramo arterioso lacerato; si sospende la dura lungo il bordo della craniotomia per



ridurre lo spazio "morto" creato dal sangue che ha scollato la dura e quindi si riposiziona l'opercolo.

Nell'ematoma sottodurale acuto si esegue una craniotomia più ampia rispetto alla sede coinvolta per permettere una maggiore detensione cerebrale: rimosso l'opercolo, si apre la dura e in questo modo fuoriesce il sangue sottostante, si eseguono lavaggi ripetuti per asportare l'ematoma totalmente e quindi si verifica sul parenchima cerebrale la fonte del sanguinamento.

Qualora vi fossero focolai contusivi di franche emorragie intraparenchimali, si esegue una toilette con emostasi del parenchima cerebrale. Si esegue quindi una plastica durale ampliando lo spazio per accogliere un'eventuale espansione del parenchima cerebrale che generalmente va incontro a edema. Il riposizionamento dell'opercolo talora è dilazionato se il cervello tende a erniare per l'edema stesso.

## **Malformazioni vascolari**

Gli aneurismi cerebrali sono poco frequenti in età pediatrica e presentano alcune caratteristiche differenti rispetto a quelli riscontrati in età adulta. Più spesso sono rilevabili sotto i 2 anni di vita, interessano il circolo posteriore e assumono generalmente dimensioni notevoli (aneurismi giganti), con sintomatologia riferibile a compressione o a ipertensione endocranica.

Un quadro a sé è rappresentato dalla rara malformazione della vena di Galeno, vena che nasce dall'unione delle due vene cerebrali interne e dalla vena di Rosenthal posta sotto lo splenio del corpo calloso, appena sopra il mesencefalo. Un'anomalia di sviluppo di questa confluenza determina la comparsa di una dilatazione progressivamente ingravescente della vena, che assume un aspetto aneurismatico e che nel suo divenire determina da un lato effetto compressivo sul deflusso liquorale con comparsa di idrocefalo e alterazione di deflusso venoso con furto di flusso ematico e quindi ischemia cerebrale da un lato e scompenso cardiaco dall'altro.

Lo sviluppo di terapie endovascolari di supporto al trattamento chirurgico ha migliorato l'esito di questa malformazione che è ancora gravata di un alto tasso di mortalità.

Un altro quadro malformativo presente più frequentemente nei bambini, anche se talora si può riscontrare nei giovani adulti, è il moya-moya. Si tratta di una malattia cerebrovascolare occlusiva cronica di eziologia sconosciuta, rappresentata da una stenosi progressiva del tratto sovraclinoideo della carotide interna e dei rami arteriosi principali del poligono di Willis e conseguente formazione di sottili vasi arteriosi di compenso localizzati a livello dei gangli della base e nella profondità del parenchima cerebrale. Allo studio angiografico questi vasi così sottili assomigliano al fumo di sigarette e il termine giapponese moya-moya si riferisce a questo aspetto tipico.

Clinicamente si manifesta con sintomi di attacco ischemico transitorio

o di stroke, talora come saltuari disturbi sensitivo-motori o visivi o di linguaggio.

La terapia medica con antiaggreganti è la prima scelta, ma la clinica e la valutazione arteriografica con progressiva riduzione dei vasi arteriosi funzionanti indirizzano verso la terapia chirurgica che è varia e spazia dal bypass tra l'arteria temporale superficiale e i rami dell'arteria cerebrale media al posizionamento dell'arteria temporale superficiale con i suoi rami direttamente sul parenchima cerebrale per favorire la nascita di nuovi vasi sulla superficie cerebrale.

### **Lettere suggerite**

Albright AL, Pollock JF, Adelson PD. Principles and practice of Pediatric Neurosurgery. 3rd edition. Thieme; 2014.

American Society of Pediatric Neurosurgeons Section of Pediatric Neurosurgery of the AANS. Pediatric Neurosurgery of the developing Nervous System. 4th edition. WB Saunders; 2001.

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavaneer WK. WHO classification of tumours of the central nervous system. 4th edition. Lyon; 2007.

## Idrocefalo

L. Santi, D. Locatelli

Il termine *idrocefalo* è composto da due parole di origine greca: *hydro* (acqua) e *kephalé* (testa).

L'idrocefalo è quella condizione patologica causata da accumulo di liquido cefalorachidiano nel sistema ventricolare dovuto a uno squilibrio tra i processi di produzione, circolazione o riassorbimento del liquor stesso.

Il liquido cefalorachidiano, o liquor, circonda cervello e midollo con la funzione principale di proteggere il sistema nervoso da eventuali traumi. È un liquido chiaro, incolore e inodore situato all'interno dei ventricoli cerebrali e attorno a cervello e midollo.

Si tratta di un elemento dinamico, prodotto per lo più a livello dei plessi corioidei, strutture vascolari poste all'interno dei ventricoli e riassorbito principalmente a livello dei villi aracnoidei (o granulazioni di Pacchioni).

Viene prodotto alla velocità di 0,3 mL/min per un quantitativo totale di circa 450 mL/die. La sua circolazione all'interno del sistema ventricolare origina nei ventricoli laterali, cavità pari e simmetriche alloggiate ciascuna in un emisfero cerebrale. Da qui, attraverso i forami di Monro, il liquor raggiunge il terzo ventricolo, cavità impari e mediana posta tra i due talami. Dal terzo ventricolo, il liquor percorre il mesencefalo attraverso un canale detto acquedotto di Silvio e raggiunge il quarto ventricolo, cavità impari e mediana posta in fossa posteriore. Dal quarto ventricolo, il liquor attraverso i forami di Luschka e di Magendie raggiunge gli spazi subaracnoidei cerebrali e spinali, sede di riassorbimento liquorale (Fig.127.1).

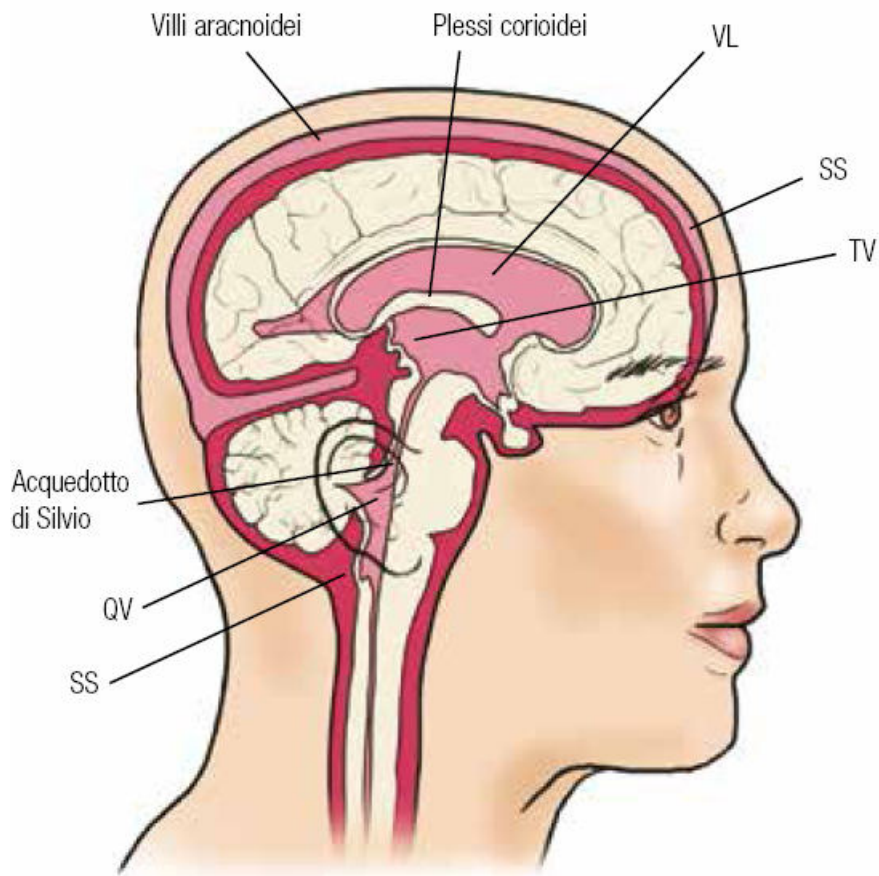


**Fig. 127.1.** Circolazione liquorale. QV: quarto ventricolo; TV: terzo ventricolo; SS: spazi subaracnoidei; VL: ventricolo laterale.

## Eziologia

Comunemente l'idrocefalo insorge per cause *congenite* o *acquisite*. Le **forme congenite** sono tipiche del bambino e comprendono malformazioni presenti sin dalla nascita come:

- sindrome di Chiari tipo II con mielomeningocele;
- sindrome di Chiari tipo I;
- stenosi primaria dell'acquedotto di Silvio;
- malformazione di Dandy-Walker ecc.

Le **forme acquisite** (Fig. 127.2) possono invece essere una conseguenza di:

- infezioni (post-meningite, cisticercosi, meningite tubercolare ecc.);
- emorragie cerebrali (postemorragie subaracnoidee, postemorragie

intraventricolari ecc.);

- masse che ostruiscono il deflusso liquorale (malformazioni vascolari, neoplasie cerebrali e/o spinali, neurosarcoidosi);
- traumi cranici;
- complicanze postoperatorie ecc.

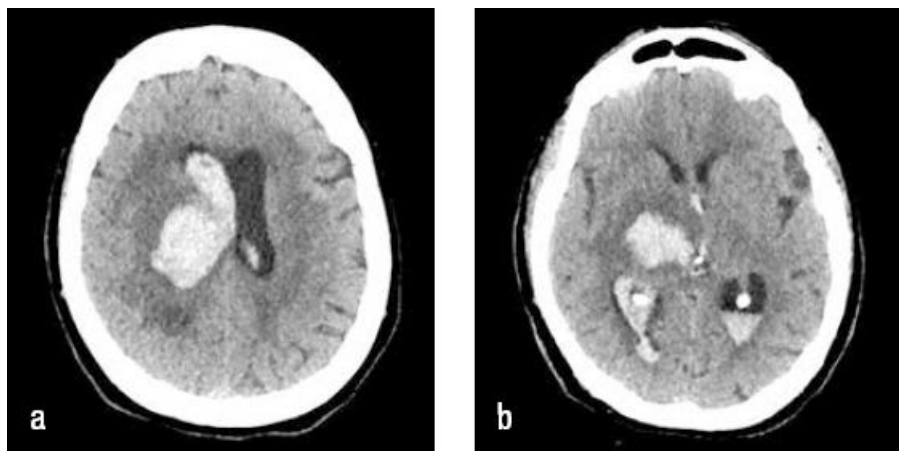


**Fig. 127.2.** (a) Idrocefalo acquisito; (b) TC di idrocefalo postemorragico con inondamento ventricolare.

## Diagnosi differenziale

L'idrocefalo viene posto comunemente in diagnosi differenziale con:

- *atrofie cerebrali*, in cui la dilatazione ventricolare è secondaria a una riduzione del parenchima cerebrale e non a un effettivo aumento di contenuto liquorale;
- *idranencefalia*, patologia congenita caratterizzata da un difetto di sviluppo neuronale che si manifesta con la pressoché totale assenza di parenchima cerebrale.

## Classificazione

L'idrocefalo può essere classificato in tre categorie:

- **idrocefalo ostruttivo**, il quale si verifica quando il liquor non circola correttamente nel sistema ventricolare a causa di un ostacolo;
- **idrocefalo comunicante**, che si verifica in caso di insufficiente assorbimento liquorale o in caso di incremento della produzione liquorale;
- **idrocefalo normoteso**, si tratta di un aumento del volume liquorale all'interno dei ventricoli cerebrali con scarso o assente

aumento della pressione intracranica; si manifesta, in genere, negli adulti oltre i 60 anni.

## Quadro clinico

I segni e i sintomi dell'idrocefalo variano molto in relazione all'età del paziente; per questa ragione analizzeremo tre differenti quadri clinici (Tab. 127.1):

- clinica del neonato e del bambino piccolo ( $< 2$  anni);
- clinica del bambino ( $> 2$  anni) e dell'adulto;
- clinica dell'anziano.

**Tab. 127.1.** Segni e sintomi dell'idrocefalo in relazione all'età.

### Neonati e bambini piccoli

- Deficit motorio e cognitivo
- Aumento della circonferenza cranica
- Prominenza delle bozze frontali
- Fontanella tesata
- Strabismo
- Sintomi di Parinaud
- Irritabilità
- Scarso appetito
- Apatia
- Sguardo “a sole calante”
- Deficit del VI nervo cranico
- Epilessia

### Neonato e bambino piccolo ( $< 2$ anni)

Nei neonati e nei bambini ai primi mesi di vita, le ossa del cranio non si sono ancora saldate, pertanto l'insorgenza dell'idrocefalo si manifesta principalmente con:

- aumento della circonferenza cranica;
- prominenza delle bozze frontali;
- fontanella tesata;
- cute cranica sottile, lucida e solcata da vene superficiali dilatate.

Inoltre si possono evidenziare:

- vomito;
- scarsa alimentazione;
- apatia;
- irritabilità;
- costante deviazione degli occhi verso il basso (sguardo “a sole calante”);
- deficit del VI nervo cranico;
- attacchi epilettici occasionali.

## **Bambino (> 2 anni) e adulto**

Nei bambini più grandi e negli adulti, le ossa del cranio sono perfettamente saldate tra loro; per questa ragione la dilatazione dei ventricoli cerebrali, conseguente all'aumento del volume liquorale, si manifesta clinicamente con i sintomi dell'ipertensione endocranica:

- cefalea;
- nausea;
- vomito a getto;
- disturbi visivi;
- papilla da stasi;
- strabismo;
- sindrome di Parinaud;
- scarsa coordinazione;
- cambiamenti della personalità;
- difficoltà di concentrazione;
- letargia.

## **Anziano**

Nell'anziano l'idrocefalo normoteso presenta una clinica completamente diversa caratterizzata dalla triade di Hakim-Adams:

- decadimento cognitivo;
- alterazione della marcia (andatura a piccoli passi e base allargata);
- incontinenza urinaria o imperiosità alla minzione.

## **Diagnostica strumentale**

Anche per la diagnostica strumentale, come per la clinica, divideremo gli idrocefali in tre gruppi:

- diagnostica strumentale nel neonato e nel bambino piccolo (< 2 anni);
- diagnostica strumentale nel bambino (> 2 anni) e nell'adulto;
- diagnostica strumentale nell'anziano.

## **Neonato e bambino piccolo (< 2 anni)**

Nel neonato e nel bambino con meno di 2 anni la prima diagnosi viene fatta comunemente con l'*ecografia transfontanellare*; solo successivamente una tomografia computerizzata (TC) e/o una risonanza magnetica (RM) dell'encefalo in sedazione con studio della dinamica liquorale possono fornire maggiori informazioni sull'eziologia dell'idrocefalo.

Inoltre, l'ecografia viene utilizzata anche nel follow-up e, solo nel caso si sospetti un nuovo incremento volumetrico ventricolare, si ricorrerà nuovamente a TC o RM dell'encefalo.

### **Bambino (> 2 anni) e adulto**

Nell'adulto la diagnosi viene fatta direttamente su immagini *TC dell'encefalo* e/o *RM dell'encefalo* con studio della *dinamica liquorale* e sequenze *cisternografiche* (Figg. 127.3, 127.4).

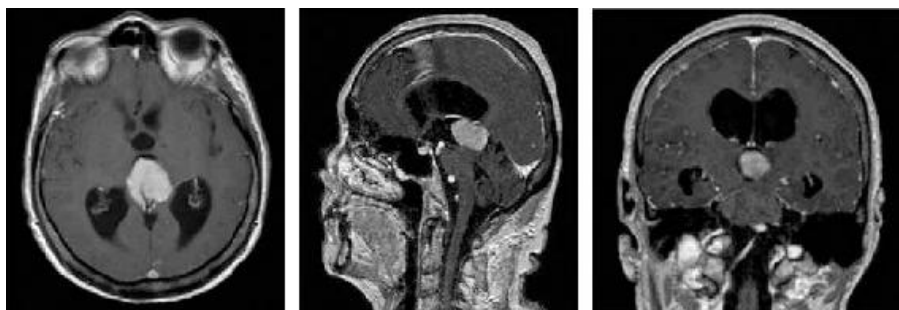


**Fig. 127.3.** Idrocefalo acquisito. RM di idrocefalo ostruttivo per neoplasia della pineale.

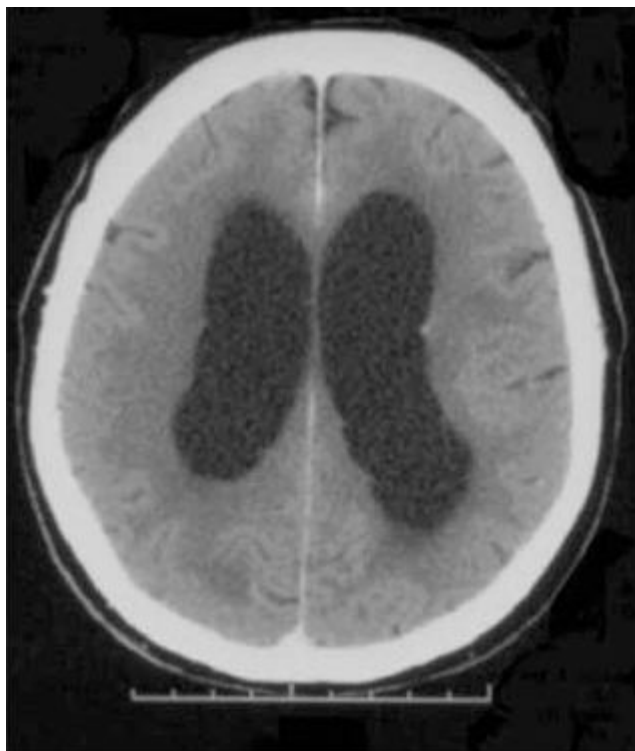


**Fig. 127.4.** Idrocefalo normoteso. TC di idrocefalo.

### **Anziano**

Nell'idrocefalo dell'anziano la diagnostica strumentale è decisamente



più complessa e comprende vari step: in presenza di una clinica indicativa per idrocefalo si eseguono *TC dell'encefalo* (Fig. 127.4) e *RM dell'encefalo con studio della dinamica liquorale*. Se questi esami confermano il sospetto di idrocefalo normoteso, si passa a una diagnostica più invasiva che comprende: tap test e/o test di infusione lombare e/o drenaggi lombari controllati.

■ **Tap test:** è il più utilizzato e consiste nel drenare circa 30-50 cc di liquor mediante rachicentesi evacuativa e monitorare nelle 24/48 ore successive se si verifica un miglioramento clinico. Il riscontro di un miglioramento clinico costituisce l'indicazione alla terapia chirurgica.

■ **Test di infusione lombare:** consiste nel somministrare un liquido nel rachide lombare per determinare la capacità di assorbimento del liquido cerebrospinale.

■ **Drenaggi lombari controllati:** permettono di drenare esternamente il liquido cerebrospinale e valutare il miglioramento clinico in funzione del quantitativo drenato nelle 24 ore.

Tutti questi studi permettono di quantificare il grado di miglioramento clinico ottenibile con l'impianto di uno shunt.

Infine, nell'idrocefalo normoteso non ci si può esimere dal sottoporre il paziente a *test neuropsicologici* al fine di quantificare il deficit mnemonico e cognitivo.

## Terapia

La terapia dell'idrocefalo può essere conservativa o chirurgica.

### **Terapia conservativa**

Comprende l'esecuzione sporadica di *rachicentesi* evacuative e la somministrazione di una *terapia medica* caratterizzata da acetazolamide o furosemide, che hanno un'azione inibente sulla produzione liquorale. Questa terapia è indicata in alcune forme congenite e in alcune forme di idrocefalo normoteso.

### **Terapia chirurgica**

Comprende la terzo-ventricolo-cisternostomia e gli shunt. Entrambe le procedure hanno lo scopo di drenare l'eccesso di liquor in altri distretti, bypassando le aree ostruttive.

■ **Terzo-ventricolo-cisternostomia (Fig. 127.5):** è un intervento chirurgico che consiste nell'eseguire un foro frontale attraverso il quale si introduce nel ventricolo laterale un endoscopio rigido o flessibile. Attraverso il forame di Monro si raggiunge il terzo ventricolo e si esegue un piccolo forellino nel pavimento del terzo ventricolo, anteriormente all'apice dell'arteria basilare. In questo modo, il

liquor, che tende ad accumularsi nei ventricoli laterali e nel terzo ventricolo, attraverso la stomia passerà nelle cisterne perimesencefaliche sino a raggiungere le aree di assorbimento liquorale.

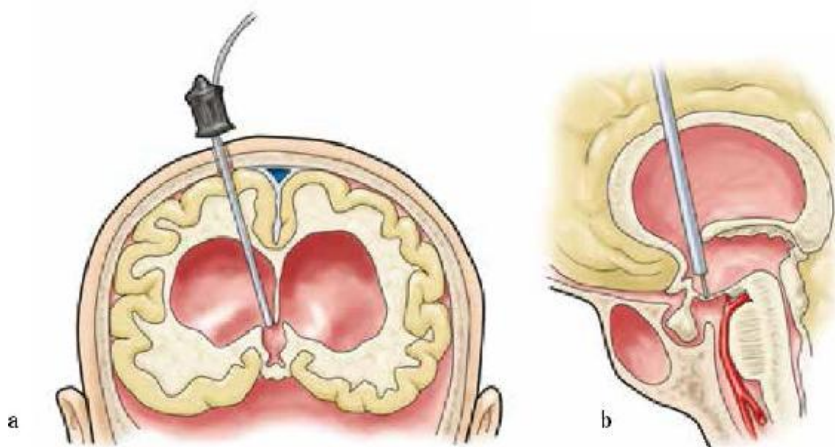


**Fig. 127.5.** (a, b) Schema di terzo-ventricolo-cisternostomia.

Al momento questa è la terapia standard e di prima scelta per le forme congenite e ostruttive del bambino e dell'adulto.

■ **Shunt (Fig. 127.6):** hanno lo scopo di drenare il liquor in eccesso a livello ventricolare verso altre cavità ove verrà spontaneamente riassorbito.

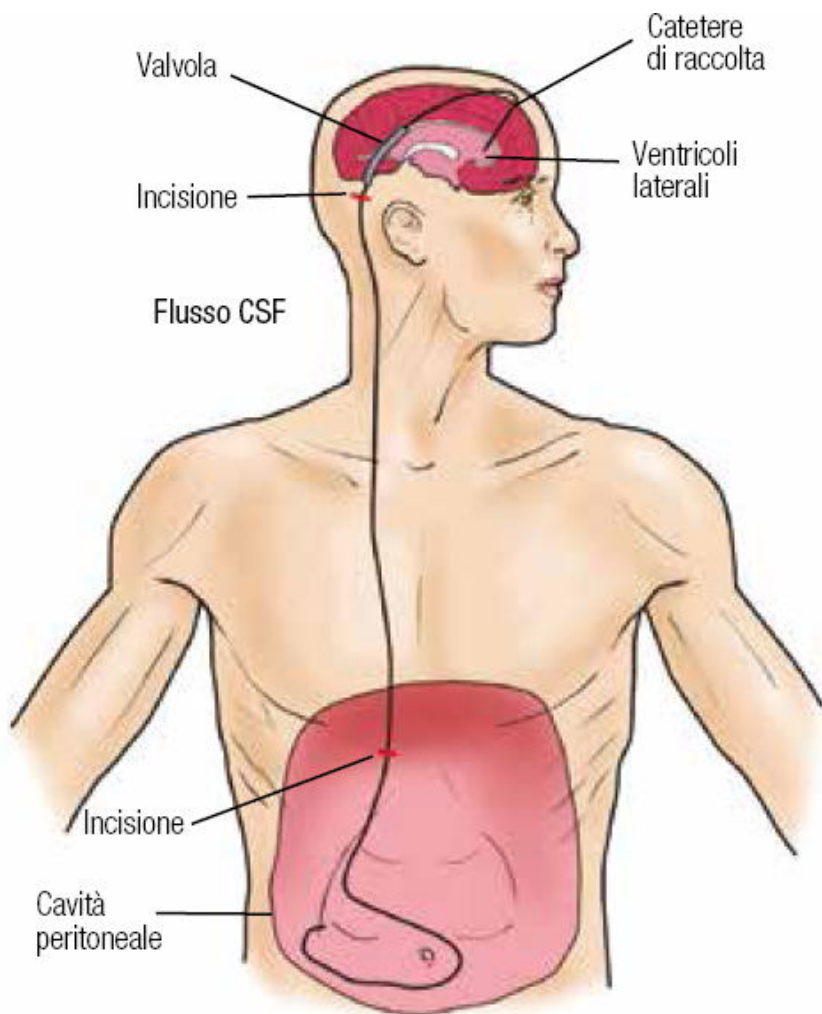


**Fig. 127.6.** Schema di shunt.

Questa metodica è la prima scelta nella terapia degli idrocefali normotesi, oltre ad avere indicazione in tutti i casi in cui la terzo-ventricolo-cisternostomia non risulti efficace.

Gli shunt sono formati da un catetere ventricolare, da uno distale e da una valvola unidirezionale di plastica e silicone che vengono inseriti sottocute.

In relazione alla sede di drenaggio gli shunt possono essere così suddivisi:

- *ventricolo-peritoneali*: indirizzano il liquor dai ventricoli cerebrali verso la cavità addominale;
- *ventricolo-atriali*: indirizzano il liquor dai ventricoli cerebrali verso una camera cardiaca;
- *lombo-peritoneali*: indirizzano il liquor dalla zona lombare verso la cavità addominale.

Le valvole unidirezionali, dotate di un serbatoio utile al chirurgo per effettuare

esami di laboratorio sul liquor e per verificare il funzionamento del sistema di drenaggio, sono sostanzialmente di due tipi:

- *valvole a pressione fissa*: regolano il flusso del liquor in base a una pressione di apertura preimpostata e fissa (valvole a bassa, media o alta pressione);
- *valvole a pressione regolabile*: regolano il flusso del liquor in base a una pressione di apertura modificabile esternamente tramite un apposito strumento magnetico.

Entrambe le valvole possono essere dotate di un dispositivo aggiuntivo detto *antisifone*, in grado di ridurre al minimo l'effetto della forza di gravità che può causare un eccessivo drenaggio del liquor quando il paziente è in posizione eretta.

La scelta del tipo di valvola viene fatta in base al tipo di idrocefalo e al tipo di clinica del paziente.

## Complicanze

■ **Ostruzione**: è la complicanza più comune dello shunt. Può verificarsi in un punto qualsiasi del dispositivo e produce segni e sintomi di aumentata pressione intracranica.

■ **Disconnessione o rottura**: è un'altra complicanza comune. Può verificarsi in un punto qualunque del dispositivo e si manifesta con cefalea e tumefazione del tessuto sottocutaneo in corrispondenza del punto di disconnessione o di rottura per accumulo liquorale.

■ **Infezione**: è un potenziale rischio di tutte le procedure chirurgiche caratterizzate da impianto di protesi. L'infezione viene solitamente trattata con terapia antibiotica ed eventuale rimozione dell'impianto.

■ **Iperdrenaggio**: i sintomi di questa complicanza includono:

- mal di testa che peggiora in posizione eretta e migliora stando sdraiati;
- nausea;
- vomito;
- sonnolenza;
- alterazioni della vista, in particolare visione sdoppiata;
- difficoltà di concentrazione.

## Follow-up

Tutti i pazienti ai quali venga fatta diagnosi di idrocefalo vanno monitorati nel tempo in modo clinico-radiologico.

Nei neonati e nei bambini con meno di 2 anni, il monitoraggio viene eseguito con ecografie transfontanellari seriate nel tempo e solo

qualora si sospetti un peggioramento o un malfunzionamento valvolare si procederà a un approfondimento diagnostico con TC e/o RM dell'encefalo in sedazione.

Nel bambino con più di 2 anni si procederà a valutazioni cliniche (esame obiettivo neurologico) annuali e, nel caso compaiano disturbi neurologici specifici (cfr. “[Quadro clinico](#)”), si procederà ad approfondimento mediante TC e/o RM dell'encefalo. Durante i controlli annuali è molto importante monitorare la crescita in altezza dei bambini sottoposti a posizionamento di shunt; infatti la crescita implicherà nel tempo un accorciamento dei cateteri tale da richiedere un secondo intervento di allungamento. Solitamente la lunghezza dei cateteri viene seguita nel tempo con l'esecuzione di radiografie di cranio, torace e addome in due proiezioni.

Sia nell'adulto sia nell'anziano il follow-up è sostanzialmente clinico; nel caso compaiano nuovamente segni o sintomi tipici dell'idrocefalo, si procederà all'esecuzione di TC e/o RM dell'encefalo di controllo.

### **Lettere suggerite**

Fritsch MJ, Kehler U, Meier U. Normal Pressure Hydrocephalus. 1st ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2014.

Klimo P Jr, Flannery AM. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 6: Preoperative antibiotics for shunt surgery in children with hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. J Neurosurg Pediatr 2015 May;8:1-3.

Tully HM, Dobyns WB. Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes. Eur J Med Genet 2014 Aug;57(8):359-68.

Winn RH (Ed.). Youmans Neurological Surgery (4 Vol). 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2011.

# Adenomi ipofisari

A. Villa, F. Frio, M. Del Basso De Caro, L.M. Cavallo,  
P. Cappabianca

### Generalità ed epidemiologia

L'ipofisi è una ghiandola di piccole dimensioni, dal diametro massimo di circa 15 mm, alloggiata in una cavità, all'interno dell'osso sfenoide, che prende il nome di sella turcica. È formata da due porzioni: il lobo anteriore (adenoipofisi) che deriva embriologicamente dall'epitelio ectodermico dell'orofaringe (tasca di Rathke), composto da cinque differenti tipi di cellule secernenti, e il lobo posteriore (neuroipofisi), struttura nervosa che si forma da un diverticolo del pavimento del diencefalo. La sua vascolarizzazione è garantita dalle arterie ipofisarie superiore e inferiore, rispettivamente a origine dal tratto sovraclinoideo e dalla porzione intracavernosa dell'arteria carotide interna; grazie a un articolato sistema capillare anastomotico di tipo portale, garantiscono l'apporto di sostanze nutritive e la regolazione della secrezione ormonale. La ghiandola ipofisaria, infatti, viene finemente controllata dall'ipotalamo, collegato all'ipofisi tramite il peduncolo ipofisario, mediante il rilascio di specifici fattori facilitatori o inibitori, liberati direttamente nel suddetto sistema portale.

L'**adenoipofisi** riveste un ruolo fondamentale nel controllo delle funzioni delle principali ghiandole endocrine, attraverso la secrezione dei seguenti ormoni:

- il **GH** (ormone della crescita o somatotropina): regola la crescita e il metabolismo intermedio tramite la produzione di somatomedina (IGF-1), da parte dei tessuti periferici, soprattutto a livello epatico;
- la **PRL** (prolattina): essenziale per la produzione del latte durante la gravidanza e il puerperio, mentre nell'uomo ha un ruolo nella

modulazione del sistema immunitario e nella capacità di percezione del piacere;

- l'**LH** (ormone luteinizzante) e l'**FSH** (ormone follicolo-stimolante): controllano le funzioni gonadiche nell'uomo e nella donna;
- il **TSH** (ormone tireostimolante o tireotropina): regola la funzione della tiroide;
- l'**ACTH** (ormone adrenocorticotropo): controlla la produzione degli ormoni cortico-steroidei interagendo con la corteccia surrenalica.

La **neuroipofisi**, invece, immagazzina e rilascia due ormoni prodotti dal nucleo sopraottico e paraventricolare dell'ipotalamo: l'**ADH** (vasopressina o ormone antidiuretico), che controlla l'equilibrio idrico dell'organismo agendo sul tubulo distale del rene, e l'**ossitocina**, che ha un ruolo fondamentale nel regolare la lattazione e i fenomeni legati al parto, stimolando le contrazioni della muscolatura liscia uterina.

Per quel che concerne i rapporti anatomici con le strutture viciniori, superiormente è sovrastata dal chiasma e dai nervi ottici, lateralmente dalla parete mediale dei seni cavernosi, con al suo interno le arterie carotidi interne e, posteriormente, alle spalle del *dorsum sellae*, dal tronco encefalico e dall'arteria basilare ([Fig. 128.1](#)). Pertanto, le neoformazioni ipofisarie determinano sintomi sia per espansione e compressione sulle strutture circostanti, sia di natura endocrinologica, legati alla secrezione aberrante di uno o più ormoni.

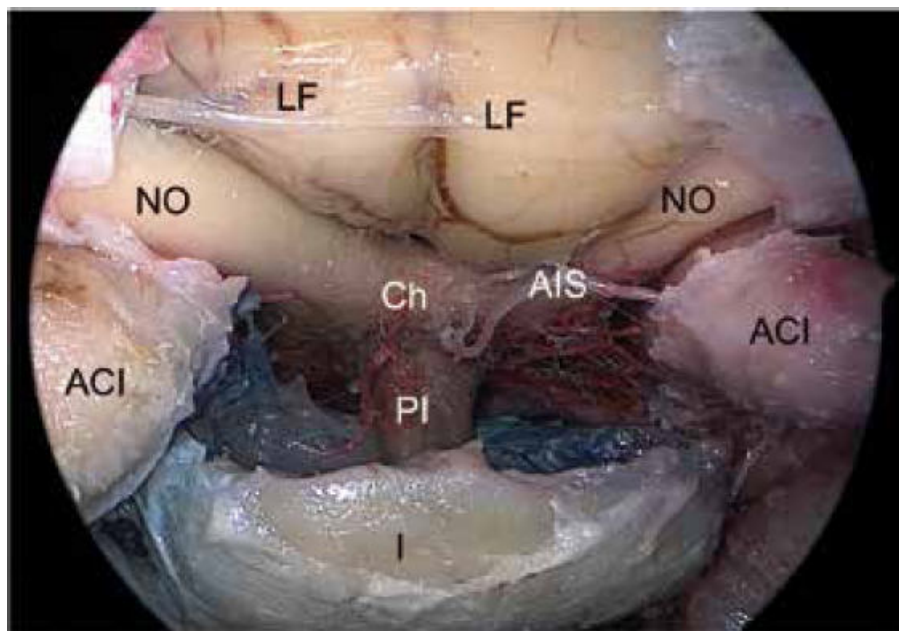


**Fig. 128.1.** Immagine di un preparato anatomico che mostra l'anatomia della regione sellare. ACI: arteria carotide interna; AIS: arteria ipofisaria superiore; Ch: chiasma

ottico; I: ghiandola ipofisaria; LF: lobo frontale; NO: nervo ottico; PI: peduncolo ipofisario.

Gli adenomi ipofisari sono tumori benigni che originano dall'adenoipofisi e sono le lesioni di gran lunga più frequenti della regione sellare. Quest'ultima, tuttavia, può essere coinvolta da un cospicuo numero di processi espansivi che originano da differenti strutture anatomiche circostanti (basicranio, meningi, vie ottiche, ipotalamo, epifaringe, seni paranasali) (Tab. 128.1). Gli adenomi ipofisari rappresentano circa il 15% di tutti i tumori cerebrali primitivi con una prevalenza di circa 0,02-0,03% (circa 200 casi per milione di persone) e costituiscono il terzo tumore cerebrale primitivo per incidenza, dopo i gliomi e i meningiomi. Il 10% circa della popolazione sana è portatrice di un adenoma occulto: questo spiega l'eventualità, non rara, di un riscontro radiologico casuale di tumore ipofisario (incidentaloma), in soggetti del tutto asintomatici. Sebbene possano interessare qualsiasi fascia di età, tali neoplasie presentano un picco di incidenza tra la terza e la quinta decade di vita, con predominanza del sesso femminile (2:1). Si presentano, quasi sempre, con carattere sporadico, più raramente si manifestano nel contesto di sindromi genetiche (sindrome MEN 1, sindrome di Carney, sindrome di McCune-Albright, acromegalia familiare).

**Tab. 128.1.** Diagnosi differenziale delle diverse lesioni che originano o possono secondariamente coinvolgere la regione sellare.

#### **Adenomi ipofisari**

Carcinomi

**Lesioni vascolari** Porzione anteriore del circolo di Willis

Fistole carotido-cavernose

#### **Meningiomi masse parasellari e/o sopra:**

Craniofaringiomi

Cisti della tasca di Rathke

Cisti epidermoidi

Cisti aracnoidee

Tumori a cellule germinali

Metastasi

Gliomi ipotalamici

Infezioni parassitarie (cisticercosi)

#### **Lesioni infiammatorie**

Granulomi ipofisari

In base alle caratteristiche secretorie si distinguono adenomi **funzionanti** (circa il 70%), se secernono in eccesso uno specifico ormone, e **non funzionanti**, se non hanno capacità secretoria (Fig. 128.2). In relazione alle dimensioni si distinguono, invece,



**microadenomi** (la maggior parte) se hanno un diametro inferiore a 10 mm, **macroadenomi** se le dimensioni superano i 10 mm e **adenomi giganti** quando raggiungono dimensioni superiori a 4 cm.

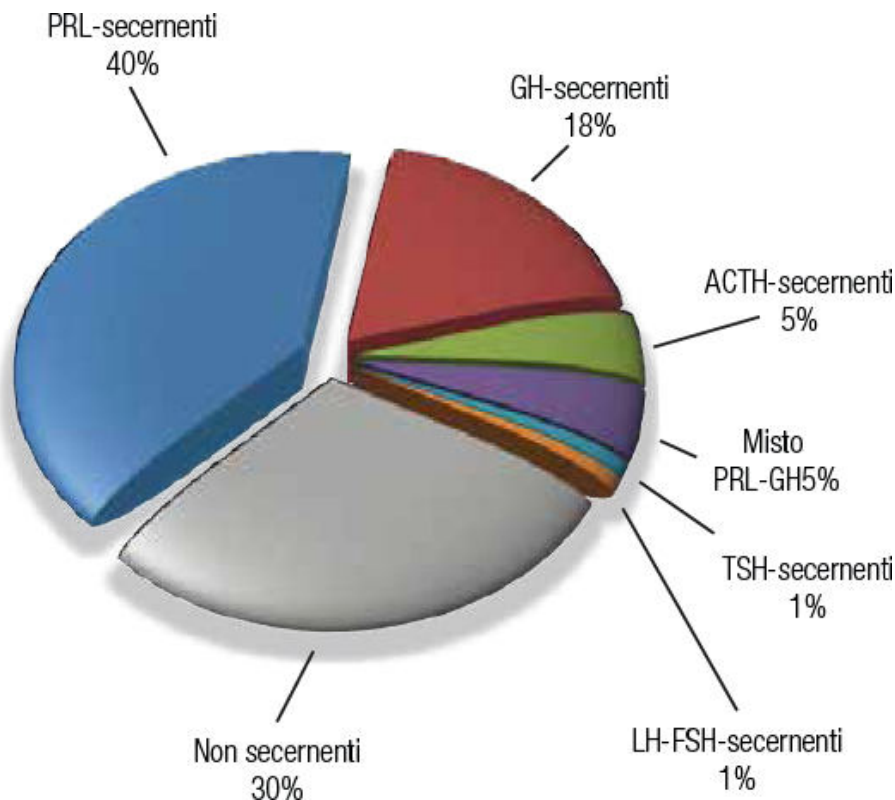


**Fig. 128.2.** Incidenza dei vari tipi di adenoma ipofisario.

### Quadro clinico

Gli adenomi ipofisari sono lesioni estremamente eterogenee da un punto di vista clinico. I tumori non funzionanti solitamente non si manifestano prima di aver raggiunto dimensioni tali da determinare deficit neurologici, per effetto della compressione sulle strutture viciniori, mentre quelli funzionanti giungono alla diagnosi in una fase precoce della storia naturale, con segni e sintomi causati dall'ipersecrezione di uno specifico ormone ipofisario. Le anomalie endocrine e gli effetti compressivi sulle strutture circostanti provocano i principali quadri clinici.

### Disturbi endocrini

Gli adenomi secernenti rappresentano circa il 70% dei tumori

dell'adenoipofisi e spesso giungono alla diagnosi in una fase precoce della storia naturale, con quadri clinici sostenuti dall'ormone prodotto in eccesso.

### **Adenoma PRL-secernente**

Nelle donne in premenopausa, l'iperprolattinemia causa la sindrome oligo/amenorrea-galattorrea e infertilità, associata talvolta ad acne, irsutismo e obesità (da alterazione del bilancio estrogeni/androgeni). Nell'uomo, invece, i sintomi più comuni sono l'impotenza erigendi e il calo della libido. Si deve precisare che valori elevati di PRL possono riscontrarsi anche nel caso in cui un adenoma (non PRL-secernente) provochi una distorsione del peduncolo ipofisario, con interruzione dell'inibizione ipotalamica sulle cellule mammatrope (iperprolattinemia funzionale o *stalk effect*).

### **Adenoma ACTH-secernente**

È responsabile del morbo di Cushing, sostenuto dall'iperstimolazione ipofisaria alla produzione di cortisolo da parte dell'adenoma. Il quadro clinico è caratterizzato da obesità centrale e dimagrimento progressivo degli arti, ipertensione arteriosa, intolleranza glucidica o diabete mellito, debolezza muscolare prossimale, amenorrea, impotenza, osteoporosi, segni di iperandrogenismo (irsutismo, acne e seborrea) e, talora, anche disturbi psichiatrici (depressione, mania e psicosi). Il paziente affetto da morbo di Cushing è riconoscibile per il tipico rossore del volto, la cute sottile, le *striae rubrae*, il *gibbo dorsale* e la *facies lunaris* (Fig. 128.3). Dal momento che il suddetto quadro clinico spesso porta a diagnosi in una fase precoce della storia naturale del tumore, circa l'80% degli adenomi ACTH-secernenti sono microadenomi al momento della diagnosi.



**Fig. 128.3.** Paziente affetta da adenoma ipofisario ACTH-secernente. Si apprezzano alcuni aspetti caratteristici del morbo di Cushing, in particolare la *facies lunaris* (a), le *strie rubrae* sull'addome e la distribuzione centripeta del tessuto adiposo (b).

### **Adenoma GH-secernente**

Livelli elevati di ormone della crescita sono correlati, nel 95% dei casi, a un adenoma ipofisario. Si manifesta, nel bambino, con un quadro di gigantismo ipofisario che si realizza perché le cartilagini di accrescimento delle ossa lunghe non si sono ancora saldate, mentre nell'adulto si configura una sindrome definita acromegalia. Quest'ultima è caratterizzata da un incremento volumetrico delle estremità acrali e dei caratteri somatici del volto (allargamento delle bozze frontali, del naso, degli zigomi, delle sopracciglia e della mandibola con prognatismo, macroglossia, macrocheilia e diastasi dei denti) (Fig. 128.4). Caratteristico è, inoltre, il riscontro di ipertrofia dei turbinati nasali (ostruzione nasale, russamento, sindrome delle apnee ostruttive del sonno) e delle corde vocali (cambiamento del tono della voce). Altre importanti modificazioni includono iperidrosi, pelle grassa, artropatia, cifosi, sindrome del tunnel carpale e debolezza muscolare prossimale. La visceromegalia generalizzata è comune e può essere associata a importanti complicanze sistemiche di tipo cardiovascolare (cardiomiopatia e ipertensione) e/o neoplastico (polipi e tumori del colon).

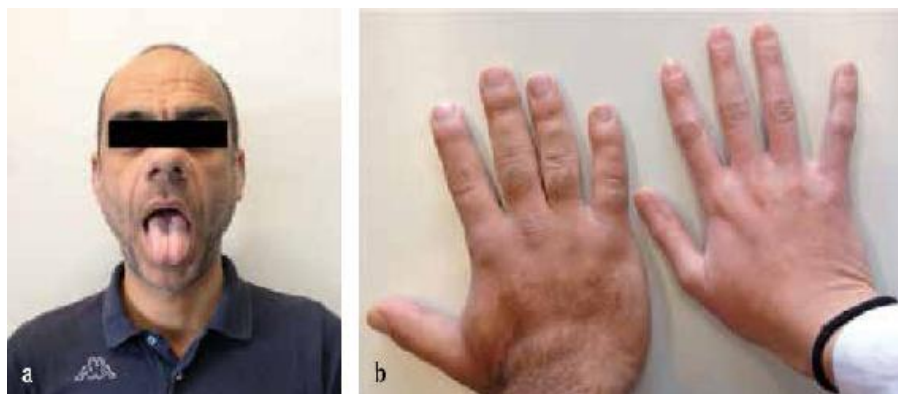


**Fig. 128.4.** Paziente affetto da adenoma ipofisario GH-secernente: (a) caratteristiche somatiche del volto, tra cui l'allargamento della base del naso e delle bozze frontali e la macroglossia; (b) incremento volumetrico delle dita della mano.

I sintomi sono inizialmente insidiosi e di difficile inquadramento diagnostico; la diagnosi può avvenire anche a distanza di anni dalla comparsa delle prime manifestazioni, quando il tumore ha raggiunto notevoli dimensioni. Nel 15% dei casi gli adenomi GH-secernenti si manifestano quando hanno già determinato una compressione sul

chiasma ottico.

### ***Adenoma TSH-secerne***

Probabilmente il fenotipo più raro (1%), si manifesta con ipertiroidismo secondario (ansia, palpitazioni, intolleranza al calore, iperidrosi, perdita di peso con normale o aumentato introito calorico, iperattività, tachicardia, tremore). Circa il 33% dei tumori positivi al TSH all'immunoistochimica è clinicamente non funzionante e/o produce più di un ormone clinicamente silente. Molti di essi si caratterizzano, inoltre, per spiccata aggressività e invasività e alla diagnosi raggiungono elevate dimensioni.

### ***Adenoma FSH/LH-secerne***

Sono adenomi estremamente rari e di solito clinicamente silenti. Numerosi studi di immunoistochimica hanno evidenziato che la maggior parte degli adenomi non funzionanti origina dalle cellule gonadotrope.

### ***Ipopituitarismo***

A causa della compressione cronica sul tessuto sano (più frequentemente nei macroadenomi non funzionanti) si realizza una condizione di deficit di uno o più ormoni. Le manifestazioni cliniche che ne derivano sono correlate al deficit ormonale specifico. Le cellule somatotrope e gonadotrope sembrano essere le più sensibili alla compressione e, pertanto, i relativi deficit sono i primi a manifestarsi (anomala distribuzione della composizione corporea da deficit di GH; disordini mestruali e infertilità nella donna, impotenza, infertilità, perdita dei caratteri sessuali secondari nell'uomo, da deficit di LH-FSH). Una sofferenza cronica di tutte le cellule ipofisarie secernenti porta a una condizione di panipituitarismo, che si manifesta con segni e sintomi vaghi quali sovrappeso, cute pallida e sottile, capelli fragili, caduta dei peli pubici e ascellari, ridotta forza muscolare, tendenza all'ipoglicemia a digiuno, intolleranza al freddo; più di rado vi sono disturbi del comportamento (depressione, irritabilità), letargia, anoressia, rallentamento ideomotorio e confusione mentale.

### ***Diabete insipido***

Un deficit di ADH si riscontra di rado nel preoperatorio di un adenoma; quando presente, deve far pensare a una differente eziologia (ipofisite, craniofaringioma, cisti della tasca di Rathke, germinoma, metastasi pituitarica). Il diabete insipido più frequentemente è invece una complicanza iatrogena da manipolazione chirurgica del peduncolo ipofisario o da danno ipotalamico.

## **Effetti compressivi sulle strutture circostanti**

Gli adenomi, che crescendo superano i confini della sella, possono comprimere e/o invadere le strutture soprasellari (cisterna sovrasclerale, chiasma ottico e terzo ventricolo), parasellari (seni cavernosi) e infrasellari (seno sfenoidale). La cefalea e i disturbi del visus sono i sintomi che si riscontrano più frequentemente. La cefalea è causata dallo stiramento del *diaphragma sellae* (membrana durale che separa l'ipofisi dalla cisterna soprasellare) o della parete mediale del seno cavernoso, o per irritazione di rami del V nervo cranico.

### ***Estensione soprasellare***

Negli adenomi con estensione soprasellare si verifica spesso un deficit del campo visivo per compressione del chiasma ottico. Nelle fasi precoci è comune la comparsa del cosiddetto scotoma giunzionale (scotoma centrale di un occhio, associato a quadrantanopsia temporale superiore controlaterale). I deficit campimetrici più diffusi sono l'emianopsia bitemporale completa o parziale. Inizialmente vengono coinvolti i quadranti superiori del campo visivo e solo successivamente i quadranti inferiori. Raramente è compressa la porzione posteriore del chiasma ottico, che clinicamente si manifesta con scotomi centrali bilaterali. Nei tumori con esteso interessamento soprasellare si può osservare la cosiddetta sindrome ipotalamica, che si manifesta con disturbi della sensazione di sete, di appetito e della regolazione della temperatura corporea. Raramente si sviluppa un idrocefalo ostruttivo, per invasione del terzo ventricolo e/o occlusione dei forami di Monro. Adenomi giganti, infine, possono comprimere le strutture corticali e sottocorticali adiacenti, in particolare i lobi frontali e/o temporali, con modificazioni della personalità, perdita di memoria, abulia e crisi comiziali.

### ***Estensione parasellare***

Nel 10-15% dei casi si può osservare l'invasione di uno o di entrambi i seni cavernosi. I deficit che ne derivano riguardano i nervi oculomotori (III, IV e VI nervi cranici) e le branche oftalmica e mascellare del V nervo cranico. Le principali manifestazioni cliniche sono diplopia, ptosi, oftalmoplegia e dolore/disturbi della sensibilità del volto. Possibile è il coinvolgimento del tratto intracavernoso della carotide interna (*encasement* della carotide), che tuttavia non causa alterazioni emodinamiche significative.

### ***Estensione infrasellare***

È causata dall'erosione del pavimento sellare da parte dell'adenoma con protrusione di quest'ultimo nel seno sfenoidale. Può manifestarsi con rinoliquorrea o ostruzione nasofaringea.

## **Apoplessia ipofisaria**

Gli adenomi ipofisari, nel 3-5% dei casi, possono avere un esordio clinico acuto, a causa di un'improvvisa espansione della lesione, per emorragia spontanea o necrosi. Un quadro di violenta cefalea, associata a deterioramento visivo ingravescente, è la sintomatologia più frequente. Nell'apoplessia ipofisaria, a differenza che negli adenomi, i disturbi visivi si manifestano più frequentemente con oftalmoplegia (78%), da interessamento di uno o entrambi i seni cavernosi, piuttosto che con disturbi campimetrici (52-64%). Nelle forme più gravi si possono avere perdita di coscienza da aumento della pressione intracranica per idrocefalo acuto, meningismo, nausea e vomito, per rottura della capsula con emorragia subaracnoidea. A tale sintomatologia acuta spesso segue ipopituitarismo parziale o totale. Tale condizione spesso necessita di un tempestivo intervento chirurgico di rimozione della lesione.

## **Anatomia patologica**

Dal punto di vista anatomopatologico, gli adenomi ipofisari possono essere classificati in base al **tipo di colorazione delle cellule**, in base alle **caratteristiche al microscopio elettronico** e in base ai **risultati delle reazioni immunoistochimiche** che permettono di riconoscere gli ormoni prodotti dalle cellule dell'adenoma, anche nei casi in cui i livelli ormonali siano troppo bassi per essere rilevati nel sangue, oppure gli ormoni siano funzionalmente inattivi. È stato, infatti, dimostrato che adenomi classificati come non funzionanti possono sintetizzare ormoni glicoproteici integri (FSH, LH, TSH) e/o le relative subunità (subunità  $\alpha$ ,  $\beta$ -FSH,  $\beta$ -LH,  $\beta$ -TSH). Indipendentemente dalla loro attività funzionale (secernente o non secernente), gli adenomi ipofisari sono solitamente formati da un unico tipo cellulare e producono in prevalenza un solo ormone. In alcuni casi, tuttavia, si osserva la produzione di due ormoni diversi (l'associazione più comune è GH-PRL). Fondamentale è, inoltre, la determinazione del *labeling index* (percentuale di cellule tumorali positive all'antigene Ki-67 associato con la proliferazione cellulare), dell'immunoreattività per la *p53* (fosfoproteina nucleare che funge da sensore di danno genomico ed è in grado, mediante blocco della proliferazione cellulare, di iniziare processi di riparazione o, in alternativa, indurre l'apoptosi) e dell'*indice mitotico*. Quando questi tre parametri risultano aumentati, in particolare quando il Ki-67 è maggiore del 3%, la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 2004 configura una nuova entità nosologica: gli **adenomi atipici**. Questo sottogruppo include adenomi ipofisari caratterizzati da

estensione e infiltrazione delle strutture anatomiche circostanti e resistenza alle terapie standard, sia mediche sia chirurgiche, con tendenza alla recidiva.

## Diagnosi

### Anamnesi ed esame obiettivo

Il primo approccio diagnostico al paziente con adenoma ipofisario è rappresentato dall'anamnesi e da un attento esame obiettivo. Il medico raccoglie le informazioni riferite dal paziente, relative ai suoi sintomi e alla storia clinica familiare (presenza in famiglia di altri casi di tumore ipofisario o di alcune sindromi ereditarie). L'esame obiettivo generale e neurologico consente di evidenziare segni clinici caratteristici della malattia (galattorrea nell'iperprolattinemia, irsutismo e seborrea nel Cushing, ingrandimento delle estremità acrali e dei caratteri somatici del volto nell'acromegalia) e possibili disturbi a carico del sistema nervoso, causati dall'eventuale compressione esercitata dal tumore.

### Valutazione ormonale (basale e dinamica)

In tutti i casi di sospetto adenoma, è opportuno procedere al dosaggio dei livelli di prolattina, cortisolemia/cortisolo libero urinario (CLU), FT4 e TSH, LH e FSH, testosterone (nel maschio), estradiolo (nella femmina con amenorrea), GH e IGF-1.

Nelle forme non funzionanti, la valutazione basale ha lo scopo di determinare l'eventuale presenza ed entità di ipopituitarismo.

La valutazione sierica della prolattina è l'esame principale in caso di sospetto prolattinoma; valori al di sopra di 200 ng/mL sono diagnostici, mentre valori compresi tra 25 ng/mL e 200 ng/mL possono indicare la presenza di un microprolattinoma, ma anche la distorsione del peduncolo da parte di altre lesioni sellari (*stalk effect*), l'utilizzo di farmaci, uno stato di gravidanza o una condizione di stress. In tal caso, un'attenta anamnesi e una misurazione seriata della prolattina (almeno tre campioni prelevati a distanza di 30 minuti) può aiutare nella diagnosi differenziale.

Nel sospetto clinico di adenoma ACTH-secrente, la misurazione del CLU delle 24 ore, del cortisolo sierico e, in aggiunta, il test di soppressione *overnight* a basse dosi di desametasone (1 mg) hanno lo scopo di confermare uno stato di ipercortisolismo. La misurazione sierica dei livelli di ACTH permette di distinguere le forme da ipersecrezione dell'ormone ipofisario dalle forme ACTH-indipendenti. In presenza di un sospetto adenoma ACTH-dipendente, non supportato da evidenze neuroradiologiche di lesione ipofisaria (25-40% dei casi),

il cateterismo bilaterale selettivo dei seni petrosi, prima e dopo somministrazione di CRH (ormone di rilascio della corticotropina), è utile per distinguere un adenoma ipofisario da una secrezione ectopica di ACTH da altro tumore; il riscontro di un gradiente di ACTH fra il sangue refluo nei seni petrosi rispetto al sangue periferico indirizza verso una causa ipofisaria e, inoltre, fornisce indicazioni sul lato in cui è collocato il microadenoma.

Nel sospetto clinico di acromegalia, generalmente, una misurazione basale del GH e del suo mediatore biologico IGF-1 sono sufficienti in quanto, nel 98% dei casi, livelli elevati di tali ormoni correlano con tumore ipofisario. Quando di non chiara interpretazione, è indicato il test di soppressione del GH dopo carico di glucosio (OGTT), che conferma il sospetto se i livelli di GH si mantengono superiori a 1 ng/mL.

### **Valutazione oftalmologica**

Un'attenta visita oculistica permette di misurare l'acuità visiva, valutare manualmente il campo visivo e diagnosticare eventuali disturbi causati da un adenoma ipofisario che comprime il chiasma ottico. Fondamentali sono l'**esame del fondo oculare**, per studiare il nervo ottico, l'**esame campimetrico computerizzato**, che permette di analizzare anche minime alterazioni della visione periferica e l'**OCT** (tomografia a coerenza ottica) che permette, attraverso lo studio dello spessore dello strato delle fibre nervose retiniche, di evidenziare precocemente una compressione del chiasma ottico; tali valutazioni vanno sempre effettuate nel pre- e nel postoperatorio negli adenomi che determinano compressione del chiasma ottico. I pattern di deficit campimetrici che possono essere riscontrati dipendono dalla localizzazione della lesione in rapporto alle vie ottiche.

### **Valutazione neuroradiologica**

La risonanza magnetica (RM) rappresenta l'indagine radiologica di prima scelta nei pazienti affetti da adenoma ipofisario ([Fig. 128.5](#)). Le immagini acquisite sui piani coronale e sagittale, prima e dopo perfusione di mezzo di contrasto paramagnetico (gadolinio: Gd-DTPA), permettono di definire le caratteristiche morfovolumetriche della lesione e i suoi rapporti con le strutture circostanti (cisterna soprasellare, nervi ottici, parete mediale del seno cavernoso e carotide interna). L'adenoma ipofisario si presenta ipointenso rispetto alla ghiandola sana nelle immagini in T1 e iperintenso nelle immagini in T2. Generalmente lesioni di grosse dimensioni sono facilmente diagnosticabili, mentre, nel sospetto di un microadenoma, è possibile aumentare la sensibilità dell'esame ricorrendo ad acquisizioni a strato sottile (< 3 mm) con apparecchiature non inferiori a 1,5 T, nonché



con sequenze dinamiche e/o altre ancora particolari, a giudizio del neuroradiologo, con competenza specifica dedicata alla patologia ipofisaria, in particolare nello studio del morbo di Cushing.

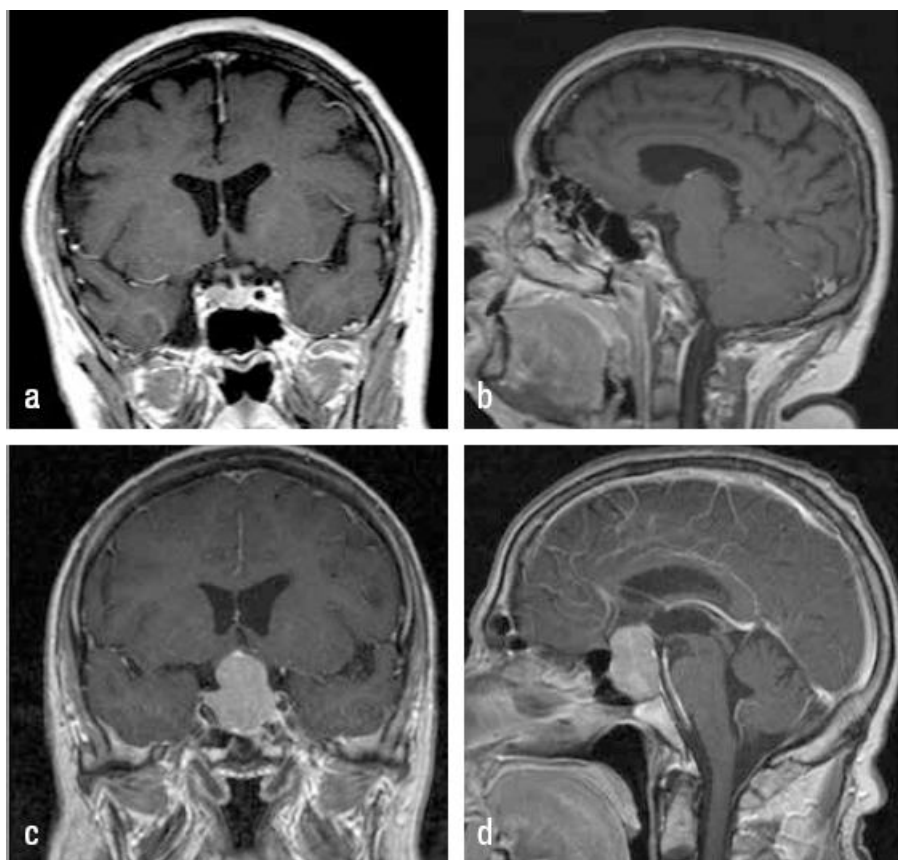


**Fig. 128.5.** Immagini di RM preoperatorie in sezioni coronale e sagittale, dopo somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico. Sezioni (a) coronale e (b) sagittale: microadenoma ipofisario intrasellare destro che appare ipointenso nelle sequenze T1-pesate rispetto alla ghiandola sana. Sezioni (c) coronale e (d) sagittale: macroadenoma ipofisario intra-, sopra- e parasellare destro che comprime il chiasma ottico e il pavimento del III ventricolo e determina *encasement* della carotide omolaterale. Dopo somministrazione di mezzo di contrasto la lesione mostra intenso e omogeneo *enhancement* contrastografico.

La tomografia computerizzata (TC) svolge un ruolo secondario ed è riservata alla valutazione preoperatoria delle cavità nasali e paranasali, con lo scopo di identificare la forma, le dimensioni e le eventuali varianti anatomiche del seno sfenoidale.

Le opzioni terapeutiche disponibili per il trattamento degli adenomi ipofisari sono molteplici e le diverse indicazioni di ciascuna di esse variano in base al tipo e alle dimensioni del tumore, al quadro ormonale, alla compromissione del visus, oltre che a fattori di ordine generale (età, condizioni generali del paziente ecc.). La terapia può, infatti, essere farmacologica, chirurgica o radiante, con l'obiettivo di normalizzare la secrezione ormonale, eliminare l'effetto massa e ripristinare o, almeno, migliorare le funzioni neurologiche compromesse.

### ***Terapia medica***

La terapia farmacologica viene utilizzata, da sola o in associazione alla chirurgia, negli adenomi funzionanti, in particolare nei prolattinomi e nei GH-secernti.

Nei PRL-secernti, i farmaci usati appartengono alla classe degli **agonisti della dopamina** e hanno un effetto di inibizione sulla secrezione ipofisaria, con lo scopo di ripristinare la funzione gonadica e sessuale e, nel caso di lesioni particolarmente voluminose, di controllare e/o ridurre le dimensioni. Tra di essi i più utilizzati sono la bromocriptina e la cabergolina, quest'ultima generalmente preferita perché presenta minori effetti collaterali e risulta più efficace. La terapia medica nei prolattinomi, in particolare se di piccole dimensioni o che non determinino segni neurologici, è spesso in grado di controllare i sintomi e di ridurre le dimensioni della lesione. Può essere considerata, al pari della chirurgia, terapia di prima scelta.

Per gli adenomi GH-secernti sono disponibili farmaci in grado di diminuire la sintesi ormonale a livello ipofisario, ovvero gli **analoghi della somatostatina** e farmaci capaci di ridurre i suoi effetti sistemici, ovvero gli **antagonisti recettoriali del GH**. Nell'acromegalia, lo scopo della terapia farmacologica preoperatoria con analoghi della somatostatina (ocreatide) può non essere solo quello di normalizzare o ridurre i livelli sierici di GH e IGF-1, ma anche quello di ridurre le dimensioni del tumore, diminuire i rischi anestesiologici legati alla procedura chirurgica e di ridurre le complicanze sistemiche peri- e postoperatorie, determinando un aumento della tolleranza al glucosio, il miglioramento della funzione cardiovascolare e la riduzione dell'ispessimento dei tessuti molli, indipendentemente dalla riduzione morfovolumetrica della lesione. Recentemente, gli analoghi della somatostatina, gli agonisti della dopamina e i più recenti antagonisti recettoriali del GH (pegvisomant) si sono dimostrati efficaci nel ridurre e/o controllare i livelli ematici di GH e soprattutto di IGF-1, anche dopo la chirurgia, svolgendo così terapia medica e chirurgica, un ruolo complementare, specie in adenomi con invasione del seno cavernoso o macroadenomi giganti.

Nel morbo di Cushing i farmaci a disposizione sono molteplici, ma la terapia farmacologica va riservata ai casi in cui la terapia chirurgica fallisca. Gli **inibitori della steroidogenesi** (ketoconazolo) sono quelli tradizionalmente utilizzati, perché caratterizzati da un'elevata efficacia, pur essendo gravati da un alto tasso di complicanze, che ne limitano la maneggevolezza. I neuromodulatori ipofisari (cabergolina e pasireotide), nonostante rappresentino la terapia più razionale, sono dotati di una durata d'azione limitata nel tempo e solo di recente vengono maggiormente impiegati.

### ***Terapia chirurgica***

L'intervento chirurgico rappresenta la terapia di scelta nei voluminosi adenomi non funzionanti che esercitano effetto massa sul chiasma ottico e/o sulle strutture viciniori. Per i tumori di riscontro occasionale, con dimensioni inferiori al centimetro, è possibile adottare una strategia conservativa monitorando

l'evoluzione della lesione con RM seriate nel tempo. In caso di apoplessia ipofisaria, può essere richiesto un intervento in urgenza, soprattutto quando il quadro clinico è caratterizzato da cefalea intensa, disturbi visivi, campimetrici o, più raramente, della motilità oculare. Negli adenomi secernenti, la chirurgia invece ha lo scopo di correggere la disfunzione ormonale e riveste un ruolo di prima scelta nei casi in cui vi sia un'intolleranza alla terapia farmacologica o un insuccesso.

La tecnica chirurgica attualmente più diffusa è quella transfenoidale: questo approccio rappresenta la via più diretta e meno traumatica per il paziente.

L'**approccio endoscopico endonasale**, con l'endoscopio come unico strumento di visione del campo chirurgico è, attualmente, la tecnica più moderna, consentendo l'asportazione di neoplasie anche di notevoli dimensioni, con un modesto distress sulle strutture etmoido-sfenoidali; questo, in virtù di una visione del campo chirurgico più ravvicinata e di un ampio angolo di lavoro nelle tre direzioni spaziali, rende possibile l'accesso a strutture nascoste all'approccio transfenoidale microchirurgico.

Recentemente, i progressi nella tecnica endoscopica hanno permesso lo sviluppo di **approcci transfenoidali estesi** anche alle aree intorno alla sella, consentendo così l'aggressione chirurgica di adenomi giganti con estensione verso il planum etmoido-sfenoidale, il seno cavernoso e il clivus.

Infine vi sono gli approcci transcranici tradizionali (per es. pterionale), limitati ai casi di adenomi giganti con notevole estensione intracranica, per lo più asimmetrica e laterale ed *encasement* dei vasi maggiori, oppure quando la componente intracranica è separata dalla porzione sellare da un diaframma sellare molto ristretto (adenomi "a clessidra").

### **Terapia radiante**

Negli adenomi con invasione del seno cavernoso, nelle recidive o in ogni caso in cui non sia garantita la radicalità chirurgica è possibile trattare tali lesioni con la radioterapia, mediante le nuove tecniche di radioterapia stereotassica o radiochirurgia (LINAC, Gamma Knife, Cyber Knife), che completano l'arsenale terapeutico in possesso di un team che sappia offrire un approccio globale al paziente ipofisario.

Ma la considerazione conclusiva su questa patologia ipofisaria multifattoriale e multidisciplinare è che tali lesioni ricevono la terapia adeguata in centri di eccellenza, dove vi siano tutte le competenze specialistiche e tutte le opzioni di trattamento che garantiscano al paziente il migliore risultato.

### **Lettere suggerite**

Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR et al. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3411-8.

Cappabianca P, Alfieri A, de Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sella: towards functional endoscopic pituitary surgery (FEPs). Minim Invasive Neurosurgery 1998;41:66-73.

Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A et al. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. J Neurosurgery 2002;97:293-8.

Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. Neurosurgery 2004;55:933-41.

Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis O et al. Pituitary Surgery, in DeGroot LJ,

- Jameson JL (eds.). *Endocrinology: adult and pediatric*. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010; pp. 358-376.
- Cappabianca P, Cavallo LM, Esposito F et al. Extended endoscopic endonasal approach to the midline skull base: the evolving role of transsphenoidal surgery. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2008;33:151-99.
- Cappabianca P, Cavallo LM, Solari D et al. Size does not matter. The intrigue of giant adenomas: a true surgical challenge. *Acta Neurochir (Wien)* 2014;156:2217-20.
- Cappabianca P, de Divitiis E. Endoscopy and transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 2004;54:1043-50.
- Cappabianca P, Esposito F, Cavallo LM et al. Endocrinologically silent pituitary tumors. In: Quiñones-Hinojosa A (ed.). *Schmidke and Sweet operative neurosurgical techniques indications, methods and results*. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2012; pp. 246-256.
- Carrau RL, Jho HD, Ko Y. Transnasal-transsphenoidal endoscopic surgery of the pituitary gland. *Laryngoscope* 1996;106:914-8.
- Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:265-73.
- Ciric I, Ragin A, Baumgartner C et al. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 1997;40:225-37.
- Colao A, Attanasio R, Pivonello R et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:85-92.
- Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P et al. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003;349:2023-33.
- Colao A, Petersenn S, Newell-Price J et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2012;366:914-924.
- Cushing H. *Intracranial tumors. Note upon a series of two thousands verified cases with surgical-mortality percentages pertaining thereto*. Springfield, MA: Charles C. Thomas; 1932.
- Dandy WE. The brain. In: Lewis D (ed.). *Practice of surgery*. Hagerstown: WF Prior; 1934.
- de Divitiis E, Cappabianca P. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. In: Pickard JD (ed.). *Advances and technical standards in neurosurgery*. Wien-New York: Springer-Verlag; 2002.
- de Divitiis E, Cappabianca P, Cavallo LM. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sellar region. In: de Divitiis E, Cappabianca P (eds.). *Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery*. Wien-New York: Springer; 2003.
- Di Maio S, Cavallo LM, Esposito F et al. Extended endoscopic endonasal approach for selected pituitary adenomas: early experience. *J Neurosurg* 2011;114:345-53.
- Ebersold MJ, Quast LM, Laws ER Jr et al. Long-term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurosurg* 1986;64:713-9.
- Esposito F, Dusick JR, Cohan P et al. Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:7-13.
- Jho HD, Carrau RL, Ko Y. Endoscopic pituitary surgery. In: Wilkins H, Rengachary S (eds.). *Neurosurgical Operative Atlas*. Park Ridge, IL: American Association of Neurological Surgeons; 1996.
- Kassam A, Snyderman CH, Mintz A et al. Expanded endonasal approach: the rostrocaudal axis. Part I. Crista galli to the sella turcica. *Neurosurg Focus*

2005;19:E3.

- Laws ER, Kern EB. Complications of transsphenoidal surgery. In: Laws ER, Randall RV, Kern EB, Abboud CF (eds.). Management of pituitary adenomas and related lesions with emphasis on transsphenoidal microsurgery. New York: Appleton-Century-Crofts; 1982.
- Locatelli D, Canevari FR, Acchiardi I et al. The endoscopic diving technique in pituitary and cranial base surgery: technical note. *Neurosurgery* 2010;66:E400-401.
- McLaughlin N, Laws ER, Oyesiku NM et al. Pituitary centers of excellence. *Neurosurgery* 2012;71:916-24.
- Mingione V, Yen CP, Vance ML et al. Gamma surgery in the treatment of nonsecretory pituitary macroadenoma. *J Neurosurg* 2006;104:876-83.
- Minniti G, Scaringi C, Poggi M et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for large and invasive non-functioning pituitary adenomas: long-term clinical outcomes and volumetric MRI assessment of tumor response. *Eur J Endocrinol* 2015;172(4):433-41.
- Pecori Giralaldi F, Cavallo LM, Tortora F et al. Altogether to Beat Cushing's Syndrome G: The role of inferior petrosal sinus sampling in ACTH-dependent Cushing's syndrome: review and joint opinion statement by members of the Italian Society for Endocrinology, Italian Society for Neurosurgery, and Italian Society for Neuroradiology. *Neurosurg Focus* 2015;38:E5.

# Neuroendoscopia

L. Santi, D. Locatelli

## Neuroendoscopia transcranica

### Cenni storici

Negli ultimi 40 anni, le tecniche endoscopiche si sono via via evolute in differenti settori specialistici come strumentario sia diagnostico sia terapeutico. Basti pensare al grande successo avuto da broncoscopie, artroscopie, colonscopie, colecistectomie per via laparoscopica ecc.

Il punto chiave delle tecniche endoscopiche è che “in ogni cavità corporea contenente aria o fluidi è possibile accedere con l’endoscopio”.

Partendo da questo concetto, è evidente come i ventricoli cerebrali, cavità intracraniche ripiene di liquor, siano ben presto diventati campo d’azione per le tecniche endoscopiche.

Il pioniere della neuroendoscopia fu Lespinasse, urologo di Chicago, che nel 1910 utilizzò un rudimentale cistoscopio per coagulare i plessi corioidei nella cura dell’idrocefalo.

Nel 1918-1922 Dandy coniò il termine di *ventricoloscopia* e differenziò la neuroendoscopia diagnostica da quella terapeutica.

I ventricoloscopisti di inizio secolo ebbero sicuramente il merito di visualizzare e descrivere l’anatomia del sistema ventricolare, oltre a fornire i primi tentativi di cura dell’idrocefalo. Nonostante ciò, l’inefficacia a breve e a lungo termine dei trattamenti applicati e l’elevata mortalità portarono al graduale abbandono di queste tecniche.

Si dovettero attendere gli anni Sessanta-Settanta, quando con Ogata e Fukushima vennero introdotti nuovi endoscopi di dimensioni ridotte e

con una visuale nettamente migliore, che permisero la nascita di una nuova era endoscopica. Da allora a oggi le innovazioni tecnologiche si sono ulteriormente evolute e hanno realmente permesso l'utilizzo della neuroendoscopia in campo sia diagnostico sia terapeutico non solo nel trattamento dell'idrocefalo, ma anche nella cura di varie patologie neoplastiche e malformative.

## Indicazioni

---

Oggi nella pratica clinica la neuroendoscopia ha tre campi d'azione:

- la neuroendoscopia diagnostica o “ventricoloscopia”;
- la neuroendoscopia terapeutica;
- la microchirurgia endoscopio-assistita.

### Neuroendoscopia diagnostica

La tecnica endoscopica è stata inizialmente applicata in ambito neurochirurgico come esame diagnostico utilizzato per trarre informazioni sull'anatomia intraventricolare.

La ventricoloscopia ([Fig. 129.1](#)) ha avuto il grande vantaggio di mostrare al chirurgo strutture poste al di fuori del suo campo visivo diretto, grazie all'utilizzo di ottiche a visione laterale o di endoscopi flessibili monouso.



**Fig. 129.1.** Ventricoloscopia.

Il primo campo d'azione dell'endoscopia diagnostica è pertanto l'ispezione diretta del sistema ventricolare, o **ventricoloscopia**, di grande aiuto nei casi di idrocefalo.

In un secondo tempo questa metodica si è sviluppata anche nella

diagnosi di lesioni espansive intraventricolari e intraparenchimali della regione pineale, talamica e ipotalamica. In tutti questi casi, la ventricoloscopia permette di eseguire **prelievi biotipici** non più alla cieca, come accadeva con la tecnica stereotassica, ma sotto visione diretta dell'area di prelievo. Ciò riduce notevolmente i rischi di mancata diagnosi, oltre a permettere l'immediata coagulazione in caso di sanguinamento nel punto di prelievo.

### Neuroendoscopia terapeutica

La neuroendoscopia terapeutica ha come suo principale campo d'azione nella **terapia dell'idrocefalo** (circa il 75% dei casi).

Attualmente la *terzo-ventricolo-cisternostomia* (Fig. 129.2) è considerata la terapia di scelta degli idrocefali congeniti e ostruttivi. Consiste nell'introdurre un endoscopio rigido o flessibile all'interno di un ventricolo laterale, per poi raggiungere il terzo ventricolo attraverso il forame di Monro e creare un piccolo forellino nel pavimento del terzo ventricolo, per consentire al liquor accumulatosi nei ventricoli laterali e nel terzo ventricolo di raggiungere le aree di assorbimento liquorale.



**Fig. 129.2.** Terzoventriculostomia. (a) Perforazione del pavimento del terzo ventricolo; (b) dilatazione della stomia con un Fogarty; (c) stomia.

La neuroendoscopia si è poi rivelata di grande utilità nel trattamento degli idrocefali complessi pluriconcamerati, per lo più postemorragici o postinfettivi, permettendo di forare eventuali sepimentazioni intraventricolari evidenziate durante l'esecuzione della terzoventricolocisternostomia e a volte non visibili con i comuni accertamenti diagnostici. Tale procedura è detta *fenestrazione* di setti (Fig. 129.3).

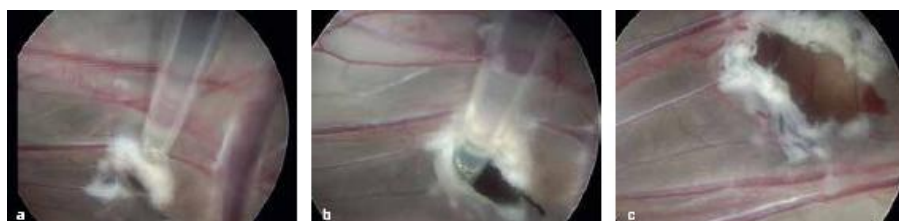




**Fig. 129.3.** Fenestrazione del setto pellucido. (a, b) Utilizzo di laser per perforare il setto pellucido; (c) foro nel setto pellucido.

Sempre in ambito idrocefalico, la neuroendoscopia è stata molto utile per il *recupero di cateteri* ventricolari incarcerati e ostruiti. In passato, l'elevato rischio di sanguinamento intraoperatorio, dovuto a una troppo brutale rimozione di cateteri ventricolari incarcerati, ha portato all'abbandono *in situ* dei cateteri stessi. Solo con la tecnica endoscopica si sono potuti rimuovere cateteri incarcerati da anni, con un buon controllo dei sanguinamenti sotto visione diretta.

Gli ottimi risultati avuti negli anni hanno permesso una grande espansione della tecnica endoscopica nel trattamento dei differenti tipi di idrocefalo: oggi esistono endoscopi di dimensioni minime utilizzati anche per il posizionamento dei cateteri ventricolari.

Gli endoscopi di ultima generazione e gli strumentari a essi associati si sono evoluti a tal punto da consentire, con una visione ottima e diretta, atti di aspirazione, coagulazione e rimozione, grazie all'utilizzo di laser e dissectori ultrasonici endoventricolari. Grazie a questa evoluzione, oggi il secondo campo d'azione della neuroendoscopia terapeutica è rappresentato dalla biopsia e, in casi molto selezionati, dall'**asportazione di tumori intra- e paraventricolari** di piccole dimensioni (Fig. 129.4).



**Fig. 129.4.** Tumore intraventricolare. (a) Visualizzazione di tumore intraventricolare;

(b) biopsia del tumore intraventricolare.

Le lesioni intraventricolari più comunemente asportate per via endoscopica sono le cisti colloidali del terzo ventricolo, seguite dalla biopsia dei tumori della regione pineale. Trovano un loro campo di applicabilità anche i craniofaringiomi cistici del terzo ventricolo e piccole lesioni tumorali endoventricolari.

In passato uno dei maggiori problemi nell'asportazione endoscopica di neoplasie cerebrali era rappresentato dalla concreta difficoltà di effettuare un'adeguata emostasi; oggi, grazie alla tecnologia laser e ai sistemi di irrigazione, questa problematica è stata in parte superata.

Terzo campo d'azione della neuroendoscopia terapeutica è poi la **terapia delle cisti del sistema nervoso centrale** (circa l'8% dei casi). Esse includono: cisti ependimali, cisti poroencefaliche, cisti aracnoidee e cisti o sepiementazioni su base malformativa. Tutti questi casi vengono trattati mediante *fenestrazione* o *marsupializzazione*.

La tecnica chirurgica consiste nell'effettuare un foro nella parete della cisti, previa coagulazione, seguita dall'esplorazione dell'interno della cisti con la possibilità di prelevare parte del contenuto per eseguire esami ematochimici o un'eventuale diagnosi istologica. Al termine dell'esplorazione è necessario eseguire un foro nella parete della cisti in modo da metterla in comunicazione con gli spazi subaracnoidei.

Infine, circa nel 2% di casi, la tecnica neuroendoscopica viene utilizzata anche nello svuotamento di ascessi cerebrali, oltre che nell'evacuazione di ematomi subdurali e, recentemente, anche nell'evacuazione di ematomi intraparenchimali.

### **Microchirurgia endoscopio-assistita**

La microchirurgia endoscopio assistita è un'applicazione di tecniche microchirurgiche che utilizza l'endoscopio al posto del microscopio. La maggiore applicazione di questa metodica è nella microchirurgia della rimozione di lesioni tumorali profonde e adese a strutture vascolari, durante il clippaggio di aneurismi cerebrali e nei conflitti vascolo-nervosi della fossa posteriore.

### **Neuroendoscopia del basicranio**

La neuroendoscopia del basicranio rappresenta una particolare tecnica che sfrutta la visualizzazione endoscopica per accedere alle regioni endonasali, al basicranio e ai distretti endo-orbitari.

Nasce dalle esperienze chirurgiche di Messerklinge e di Stammberger, otorinolaringoiatri austriaci, primi a utilizzare l'endoscopio nel

trattamento della patologia funzionale dei seni nasali. Successivamente è stata utilizzata in ambito neurochirurgico, nel trattamento della patologia ipofisaria.

Queste due fasi hanno determinato una svolta epocale nella chirurgia del basicranio. Unendo le esperienze di neurochirurghi e otorinolaringoiatri, si sono create équipes multidisciplinari in tutta Europa a partire dalle prime e più note équipes italiane (Castelnuovo e Locatelli a Pavia-Varese; Cappabianca, De Divitiis e Cavallo a Napoli; Frank e Pasquini a Bologna), sino alle équipes internazionali, prime fra tutte il gruppo di Pittsburgh (Jho, Kassam, Carrau, Prevedello), poi gruppi da ogni parte del mondo, capaci di sintetizzare e rimodulare i trattamenti endoscopici in un vasto ambito di patologie del naso, del massiccio facciale e del basicranio. La formazione di gruppi internazionali dedicati allo sviluppo di queste tecniche è stata facilitata dall'adozione di tecniche a "quattro mani", richiedenti due chirurghi spesso appartenenti a differenti specialità. L'unione di esperienze chirurgiche differenti ha sempre avuto lo scopo di ridurre i "danni collaterali" degli interventi.

L'uso dell'endoscopio ha permesso di minimizzare i traumatismi a strutture nasali, paranasali e craniche, consentendo una visualizzazione più ampia delle strutture intracraniche e portando l'occhio del chirurgo dove la visualizzazione esterna del microscopio non può arrivare, senza demolire le strutture che ostacolano la visione diretta.

L'endoscopio, portando la luce "dietro gli angoli", permette di operare accedendo dalle fosse nasali, su un ampio profilo anatomico, dalla spina nasale anteriore sino alla seconda vertebra cervicale sul piano sagittale, e sul piano coronale è in grado di agire su un'estensione dalla linea mediana verso le orbite tale da permettere il trattamento di molte patologie a sviluppo dal naso verso l'encefalo oppure originanti dalla base del cranio a estensione intracranica (Fig. 129.5).

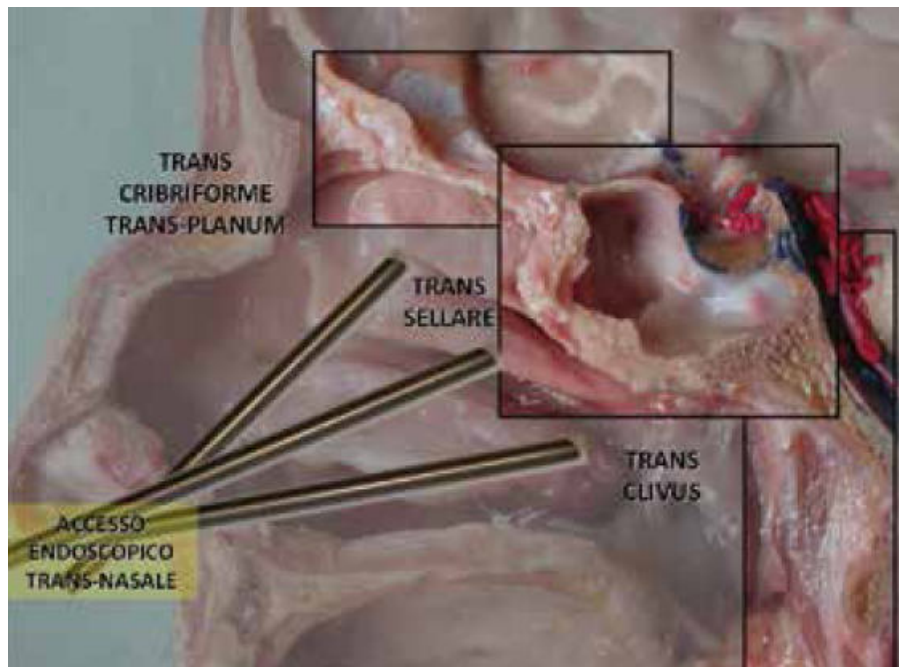


**Fig. 129.5.** Accessi endoscopici al basicranio.

Il trattamento degli adenomi dell'ipofisi è stato solo il primo passo di questa evoluzione che ha consentito di affrontare patologie quali i craniofaringiomi, i cordomi, i meningiomi della linea mediana, i tumori maligni e benigni del massiccio facciale e del naso, le malformazioni della linea mediana quali i meningoceci e le fistole liquorali acquisite e congenite, oltre a compressioni di varia natura a livello del clivus inferiore sino a C2.

Lo sviluppo ulteriore di queste tecniche oggi è verso un'evoluzione multiportale, che associa alla via endonasale quella endo-orbitaria nel medesimo paziente per ottenere, tramite piccole aperture, multipli angoli di esposizione per una più efficace resezione della patologia, anche quando è estesa e complessa. L'approccio multiportale permette un facile accesso alle patologie di tutto il basicranio e della regione facciale, evitando estese e inestetiche incisioni sul volto dei pazienti.

Gli accessi all'orbita possono essere mediali per via endonasale, laterali o inferiori; tutti prevedono l'utilizzo di una via subperiosteale, una cauta dislocazione del globo oculare e l'eventuale fresatura della parete interna dell'orbita per esporre sia il basicranio anteriore e medio, sia l'orbita stessa.

La possibilità di "vedere" dall'interno la patologia, e trattarla con strumenti miniaturizzati, ha portato a un ampio uso delle tecniche di istruzione video, diffondendo le metodiche e rendendole note e fruibili

anche per migliorare gli aspetti divulgativi e l'insegnamento. Ne hanno beneficiato i corsi di dissezione anatomica che si sono moltiplicati e disseminati in tutto il mondo, frequentati oggi da studenti di ogni Nazione, proprio grazie alla diffusione di video più facili da capire, di sistemi ad alta definizione e tridimensionali di visualizzazione, di simulatori computerizzati degli interventi, aprendo la strada a una futura robotizzazione degli interventi stessi.

### **Lettere suggerite**

- Castelnuovo P, Locatelli D, Mauri S, De Bernardi F. Extended endoscopic approaches to the skull base, anterior cranial base CSF leaks. In: de Divitiis E, Cappabianca P (Eds.). Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. Wien: Springer-Verlag; 2003; pp. 137-8.
- Castelnuovo P, Locatelli D, Santi L et al. Sinonasal endoscopic access to the pituitary gland. In: Stammberger H, Wolf G (Eds.). ERS & ISIAN Meeting. Bologna: Monduzzi; 1998; pp. 337-9.
- Castelnuovo P, Pistochini A, Locatelli D. Different surgical approaches to the sellar region: focusing on the "two nostrils four hands technique". Rhinology 2006;44(1):2-7.
- Castelnuovo P, Turri-Zanoni M, Battaglia P et al. Endoscopic endonasal management of orbital pathologies. Neurosurg Clin N Am 2015;26(3):463-72.
- Frank G, Pasquini E, Mazzatenta D. Extended trans-sphenoidal approach. J Neurosurg 2001;95:917-8.
- Frank G, Pasquini E. Endoscopic endonasal approaches the cavernous sinus: surgical approaches. Neurosurgery 2002;50(3):675.
- Jho HD, Carrau RL. Endoscopy assisted transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. Technical note. Acta Neurochir 1996;138:1416-25.
- Kassam A, Snyderman CH, Mintz A et al. Expanded endonasal approach: the rostrocaudal axis. Part II. Posterior clinoids to the foramen magnum. Neurosurg Focus 2005;19(1):E4.
- Kassam AB, Gardner P, Snyderman C et al. Expanded endonasal approach: fully endoscopic, completely transnasal approach to the middle third of the clivus, petrous bone, middle cranial fossa, and infratemporal fossa. Neurosurg Focus 19(1):E6.
- Locatelli D, Canevari FR, Acchiardi I et al. The endoscopic diving technique in pituitary and cranial base surgery: technical note. Neurosurgery 2010;66:E400-1.
- Locatelli D, Castelnuovo P, Santi L et al. Endoscopic approaches to the cranial base: perspectives and realities. Childs Nerv Syst 2000;16:686-91.
- Locatelli D, Levi D, Rampa F et al. Endoscopic approach for treatment of relapses in cystic cranio-pharyngiomas. Childs Nerv Sys 2004;20:863-7.
- Locatelli D, Rampa F, Acchiardi I et al. Endoscopic endonasal approaches to the anterior skull base defects in paediatric patients. Childs Nerv Syst 2006;22:1411-8.
- Locatelli D, Rampa F, Acchiardi I et al. Endoscopic endonasal approaches for repair of CSF leaks: nine-year experience. Neurosurgery 2006;58(4 Suppl 2):ONS246-56.
- Stammberger H, Greistorfer K, Wolf G, Luxenberger W. Surgical occlusion of cerebrospinal fistulas of anterior skull base using intrathecal sodium fluorescein. Laryngorhinootologie 1997;76:595-607.

# Patologia infettiva cerebrale

M.R. Minotti, D. Locatelli

Il sistema nervoso centrale (SNC) è soggetto a numerosi processi infiammatori infettivi derivati da diversi agenti patogeni nonostante possieda un efficace sistema di difesa chiamato barriera ematoencefalica.

Lo svilupparsi di tali infezioni determina, a livello cerebrale, differenti tipi di lesioni; per capire meglio gli effetti dei processi infettivi del SNC è necessario comprenderne l'organizzazione.

### Anatomia del sistema nervoso centrale

Il sistema nervoso centrale è caratterizzato dalla presenza di membrane che lo rivestono proteggendolo dai traumi e dai processi infettivi (Fig. 130.1); tali strutture sono, dall'esterno verso l'interno, la dura madre, l'aracnoide e la pia madre.

## Meningi del SNC

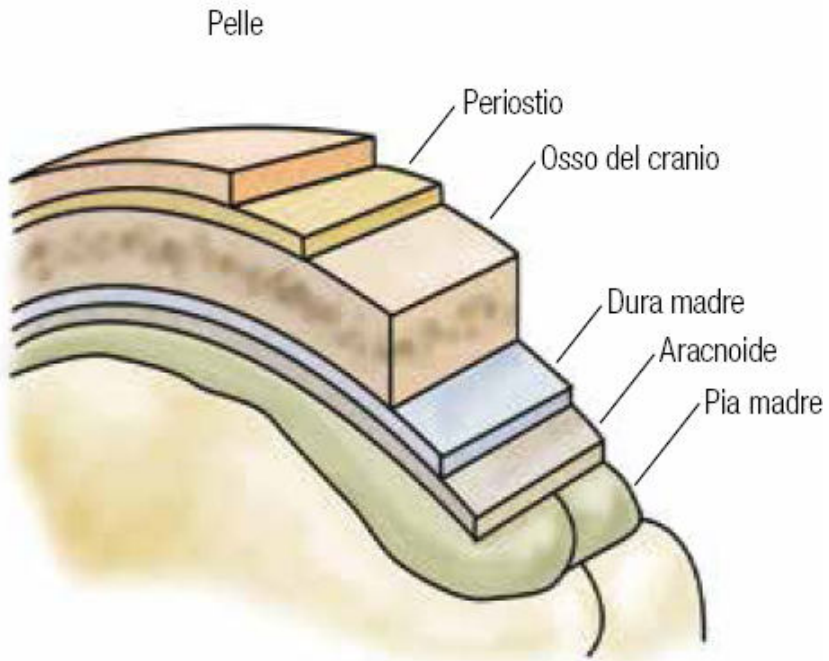


**Fig. 130.1.** Anatomia del sistema nervoso centrale (membrane di protezione).

Lo spazio collocato all'esterno della dura madre viene comunemente indicato con il termine extradurale ([Fig. 130.1](#)).

Lo spazio tra la pia madre e l'aracnoide è lo spazio subaracnoideo, all'interno del quale circola il liquor prodotto dai plessi corioidei e che percorre il SNC portando nutrimento all'intero sistema ([Figg. 130.2, 130.3](#)).



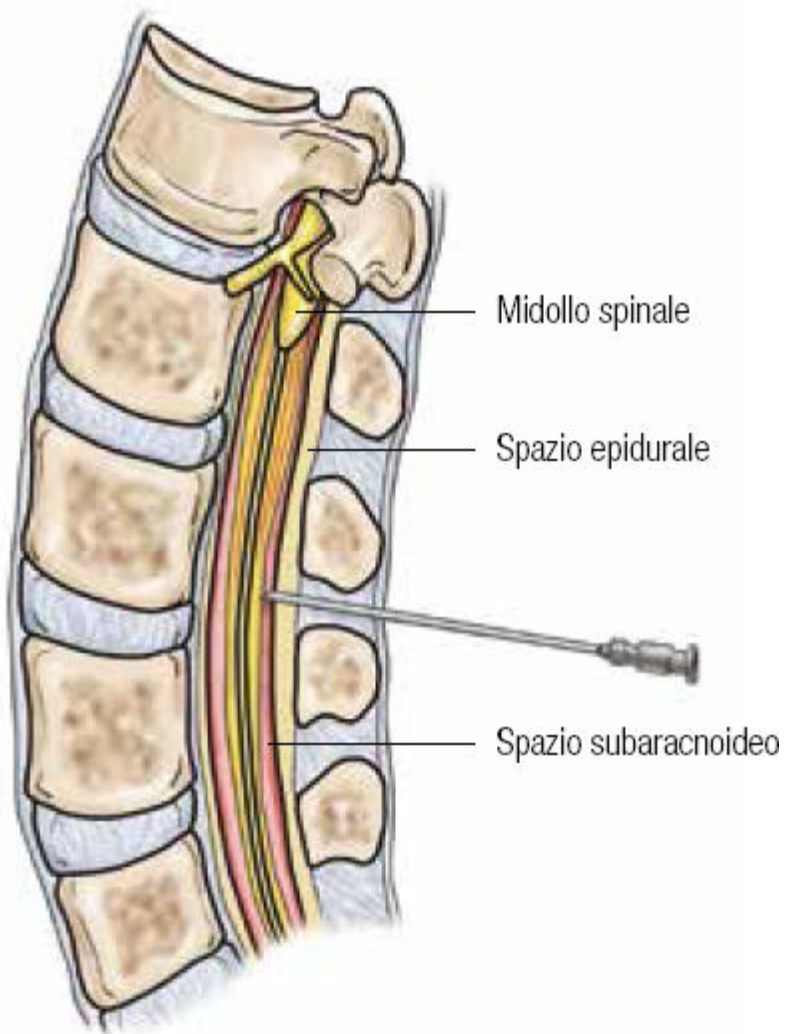


**Fig. 130.2.** Sedi di ingresso dell'ago lombare per esecuzione di rachicentesi.

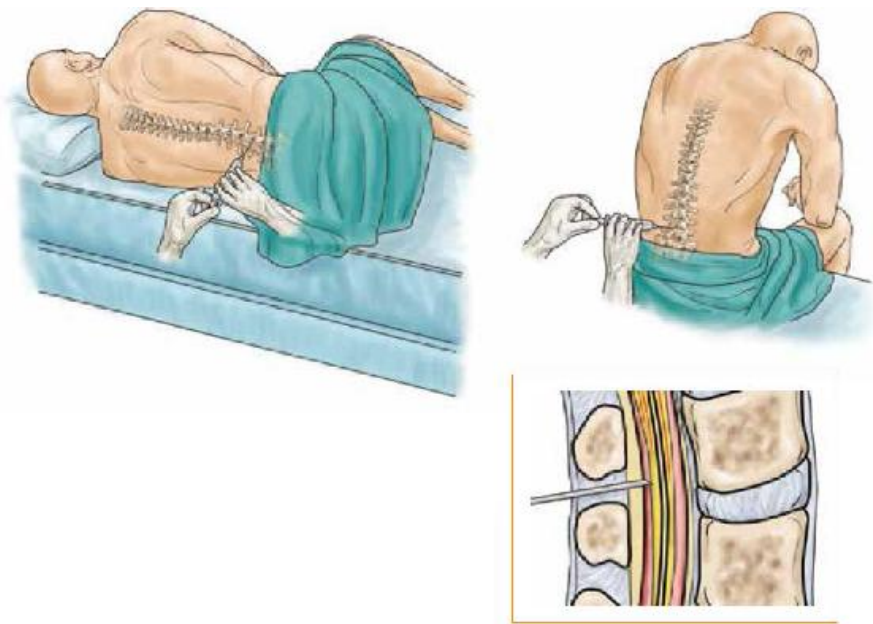


**Fig. 130.3.** Decubito laterale e semiortostatico per esecuzione di rachicentesi.

Lo spazio tra la corteccia cerebrale e la pia madre viene chiamato spazio subpiale.

Un sistema microscopico di difesa contro i processi infettivi e, più in generale, infiammatori è la barriera ematoencefalica, un complesso sistema caratterizzato dalla presenza di numerose *tight junction* che impediscono a sostanze tossiche e non tossiche (per es. farmaci) e ad agenti patogeni di penetrare il SNC.

Se il processo infettivo coinvolge la dura madre si parla di pachimeningite, se coinvolge aracnoide e pia madre si parla di leptomeningite (Fig. 130.4).



**Fig. 130.4.** Meningite batterica (pachi e leptomeningite).

## Eziologia

■ **Classificazione:** per la classificazione delle infezioni del sistema nervoso centrale si rimanda alla [Tabella 130.1](#).

**Tab. 130.1.** Classificazione delle infezioni del SNC.

- Infezioni congenite
- TORCH
  - Citomegalovirus
  - Toxoplasmosi
  - HIV perinatale
  - Encefalite erpetica
  - Altre infezioni congenite
- Infezioni piogeniche acquisite
  - Meningite
  - Ascesso
  - Ventricolite/ependimite
  - Empiema
- Infezioni virali acquisite

- Encefalite da herpes simplex
- Encefalopatia da HHV-6
- Altre encefaliti a esordio acuto
- Encefaliti croniche
- Infezioni da micobatteri
  - Tubercolare
  - Non tubercolare
- Infezioni da funghi
- Infezioni da parassiti
  - Neurocisticercosi
  - Echinococco
  - Amebe
  - Malaria
  - Infezioni da altri parassiti
- Infezioni da HIV

■ **Quadro clinico:** per le manifestazioni dei processi infettivi del sistema nervoso centrale si rimanda alla [Tabella 130.2](#).

**Tab. 130.2.** Manifestazioni dei processi infettivi del SNC.

- Meningiti
- Encefaliti
- Mieliti
- Ascessi cerebrali
- Meningoencefaliti
- Encefalomieliti
- Meningomieliti
- Meningoencefalomieliti

## Patogenesi

I microrganismi devono superare la barriera morfofunzionale (ematoliquorale, ematoencefalica, meningoencefalica) posta a protezione di liquido cefalorachidiano (LCR) e SNC (cfr. [Fig. 130.1](#)).

Le barriere ematoencefalica ed ematoliquorale ostacolano il passaggio di microrganismi e tossine microbiche ma anche di molti farmaci (per es. chemioterapici, antibiotici).

Le principali vie di diffusione del processo infettivo sono:

- via ematogena (batteriemia, viremia), la più frequente;
- per contiguità:
  - da focolai infettivi parameningei (otiti, sinusiti, mastoiditi, ascessi cerebrali) attraverso la lamina cribrosa etmoidea, la guaina olfattoria, i plessi corioidei, i vasi ematici/linfatici;
  - comunicazioni anomale postchirurgiche e traumatiche fra spazi subaracnoidei e siti colonizzati (naso e seni paranasali) secondarie a frattura della base cranica;
  - drenaggio di LCR;

- per contagio diretto: rachicentesi, ferite penetranti, traumi cerebrali aperti, fratture, interventi neurochirurgici;
- per via nervosa (virus rabbia e virus varicella zoster).

Site all'interfaccia tra circolo sistemico e parenchima cerebrale, le leptomeningi e in particolare gli spazi di Virchow-Robin rappresentano il principale sito di ingresso dei microrganismi. Il liquor (cfr. [Fig. 130.2](#)) è veicolo di diffusione dell'infezione che, se non contrastata, si estende al parenchima cerebrale (**meningo-encefaliti**). Le forme *primarie* si sviluppano in assenza di infezioni extracerebrali; nelle forme *secondarie*, l'infezione diffonde per contiguità dai foci infettivi parameningei, o per propagazione da foci situati a distanza (tifo, polmonite, tubercolosi).

## Diagnosi

La diagnosi precoce rappresenta il fattore determinante nell'identificazione dei processi infettivi del SNC e si articola a diversi livelli:

- esame clinico: i segni e i sintomi più frequenti sono febbre, cefalea, rigidità nucale (posizione a cane di fucile, opistotono), fotofobia, alterazione dello stato di coscienza, segni di irritazione meningeale (di Kerning, di Brudzinski, di Lasègue e di Binda), deficit focali e crisi epilettiche;
- prelievi ematici: indici di flogosi (WBC, VES, PCR), formula leucocitaria;
- rachicentesi con raccolta liquorale per esame chimico-fisico (analisi diretta al microscopio per l'identificazione di batteri) e colturale; ricerca indiretta di anticorpi in caso di forme virali e/o ricerca di acidi nucleici virali;
- indagini radiologiche: tomografia computerizzata (TC) di base e con mdc, risonanza magnetica (RM) di base e con mdc, RM con analisi spettroscopica, tomografia a emissione di positroni (PET).

La rachicentesi è una procedura **invasiva** caratterizzata dall'inserimento di ago lombare a livello dello spazio L3-L4, L4-L5 (cfr. [Figg. 130.2](#), [130.3](#)) con paziente in decubito laterale o semiortostatico.

La procedura consiste nella raccolta di pochi cc di liquor (5 mL) per analisi chimico-fisica e colturale (cfr. [Figg. 130.2](#), [130.3](#)). Ove vi sia anche il minimo sospetto clinico di meningite, la rachicentesi è procedura necessaria e indispensabile per giungere a diagnosi precoce e certa.

Prima di procedere a rachicentesi è d'obbligo eseguire TC dell'encefalo per escludere la presenza di processi espansivi e/o idrocefalo

triventricolare, in quanto la presenza di ipertensione endocranica rappresenta una controindicazione all'esecuzione della rachicentesi per l'elevato rischio di impegno cerebrale.

I valori di riferimento fisiologici per l'analisi liquorale sono i seguenti.

- Aspetto: limpido "ad acqua di roccia";
- conta dei leucociti: 0-8/mm<sup>3</sup> (linfociti);
- glucosio: 40-70 mg/dL (circa il 60-70% della glicemia);
- proteine: 20-40 mg/dL;
- pressione: 16-20 mmHg.

Comunemente, proprio l'aspetto del liquor permette di distinguere le meningiti in due grandi gruppi:

- settiche e quindi batteriche, dette anche purulente;
- asettiche, ossia di origine virale, dette anche non purulente.

### **Meningiti batteriche (settiche, purulente)**

Per meningite batterica, come già detto, si intende l'infiammazione delle meningi sostenuta da agenti batterici. Le meningiti batteriche si distinguono in pachimeningite (dura madre) e leptomeningite (pia madre, aracnoide) (cfr. [Fig. 130.4](#)).

Tra le patologie infettive del SNC, la meningite batterica è la più temuta poiché diffusione ed evoluzione possono essere estremamente rapide e portare alla morte del paziente (mortalità media con diagnosi tardiva superiore al 70%).

In funzione della loro evoluzione si distinguono in:

- fulminante: a evoluzione rapida con coma e morte;
- acuta: esordio e sviluppo nel corso di ore o di pochi giorni;
- subacuta: decorso lento (> 2 settimane) e segni meningei sfumati; spesso non diagnosticata (TBC, miceti);
- cronica: decorso > 1 mese (TBC, sifilide, AIDS).

Vengono classificate come meningite a liquor torbido per l'aspetto poco limpido del liquor; l'infezione si contrae generalmente in ambienti comunitari (asili, scuole ecc.), ove il rischio di contagio massivo e di epidemia risulta alto:

- 3-12 casi/100.000 persone/anno (Italia); 100.000 nuovi casi ogni anno a livello mondiale;
- tasso di mortalità elevato se contratta in età neonatale o infantile.

A seconda delle fasce di età si identificano determinati germi:

- età infantile: bacilli Gram- (*Escherichia coli*, sierotipo K1), *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* tipo B;
- età infantile e adolescenziale: *Neisseria meningitidis*, *S. pneumoniae*;

- età senile: *S. pneumoniae*.

La diagnosi viene posta in presenza di cefalea, febbre, meningismo, fotofobia e dermografismo.

I parametri chimico-fisici e colturali sono i seguenti:

- aspetto: liquor torbido;
- conta dei leucociti: molto elevata 1.000-100.000/mm<sup>3</sup> (leucociti polimorfonucleati, PMN);
- glucosio: diminuito rispetto al valore fisiologico (è usato da cellule e batteri per il metabolismo);
- proteine: > 250 mg/dL (aumentate rispetto al valore fisiologico per presenza di enzimi cellulari, anticorpi ecc.);
- pressione: > 180 mmhg.

La terapia è essenzialmente antibiotica, scelta sulla base dell'antibiogramma e sulla capacità di permeabilità della barriera ematoencefalica.

La profilassi è possibile con vaccinazione antimeningococcica (tetravalente/monovalente), antipneumococcica e per *Haemophilus influenzae* di tipo b.

La morte dei pazienti avviene in genere per diffusione dell'infezione, estesa a tutto il parenchima cerebrale e determinante ipertensione endocranica ad esito fatale, oltre che per le patologie multiorgano contemporanee.

## Meningiti virali (asettiche)

Si tratta di processi infettivi che si differenziano dalla meningite batterica, non solo per l'agente patogeno (virus), ma anche per l'andamento meno maligno e con prognosi meno infausta rispetto a quelle batteriche, talvolta a risoluzione spontanea senza l'utilizzo di farmaci (antinfiammatori/antivirali).

L'esordio clinico è caratterizzato da febbre, cefalea e fotofobia; non necessariamente sono presenti i segni di irritazione meningea.

Vengono classificate come meningiti a liquor limpido, con le seguenti caratteristiche:

- liquor di aspetto limpido;
- 1 milione di casi/anno (mondo); 2-30 casi/100.000 persone/anno (Italia);
- fattore di rischio: età, gravidanza, ambienti comunitari, immunocompromissione;
- trasmissione: principalmente interpersonale.

I principali virus responsabili di tali meningiti sono gli enterovirus

(poliovirus) e gli herpes virus (herpes simplex, varicella zoster, Epstein-Barr, citomegalovirus – CMV).

Altri agenti virali causa di meningite sono: adenovirus, virus HIV; i virus accedono al SNC per via ematogena o per via neurale.

I parametri correlabili a diagnosi di meningite virale sono:

- aspetto: liquor limpido;
- conta dei leucociti: di solito poco elevata 50-200/mm<sup>3</sup> (cellule mononucleate: linfociti; monociti);
- glucosio: di solito invariato rispetto al valore fisiologico;
- proteine: variabili, nella norma o talvolta lievemente aumentate rispetto al valore fisiologico; di solito inferiori a 200 mg/dL;
- glucosio nella norma compreso tra 45-85 mg/dL;
- pressione < 12-15 mmHg.

Nel caso di meningite da herpes virus, la terapia consiste nell'utilizzo di farmaci antinfiammatori e di aciclovir; nel caso di CMV e varicella sono indicate terapie antivirali specifiche. Per gli altri virus, per i quali non vi sono vaccini specifici, la terapia è sintomatica, con utilizzo di farmaci antinfiammatori che limitino la diffusione e l'instaurarsi di complicanze.

## Ascessi cerebrali

Gli ascessi cerebrali ([Figg. 130.5-130.7](#)) sono raccolte purulente, settiche o non settiche (ascessi freddi, ovvero divenuti asettici a seguito di terapia antibiotica), che si manifestano con una sintomatologia ingravescente da lesione espansiva a effetto compressivo.



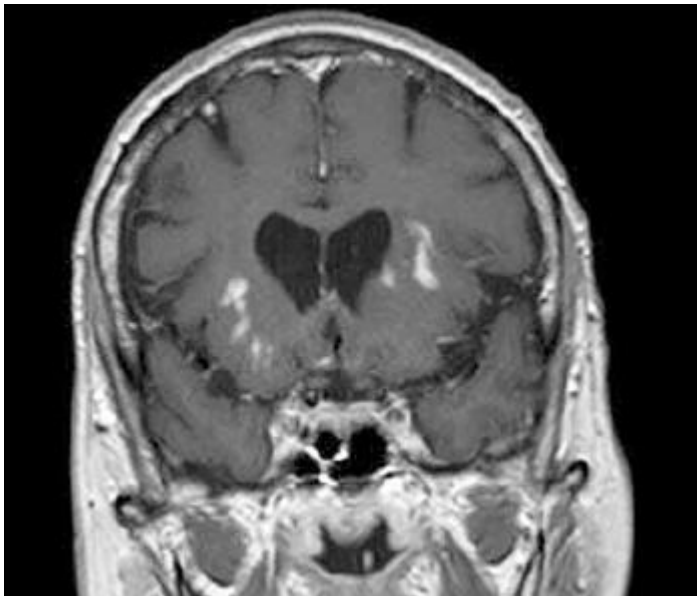


**Fig. 130.5.** Meningoencefalite da infezione da *Escherichia coli*.

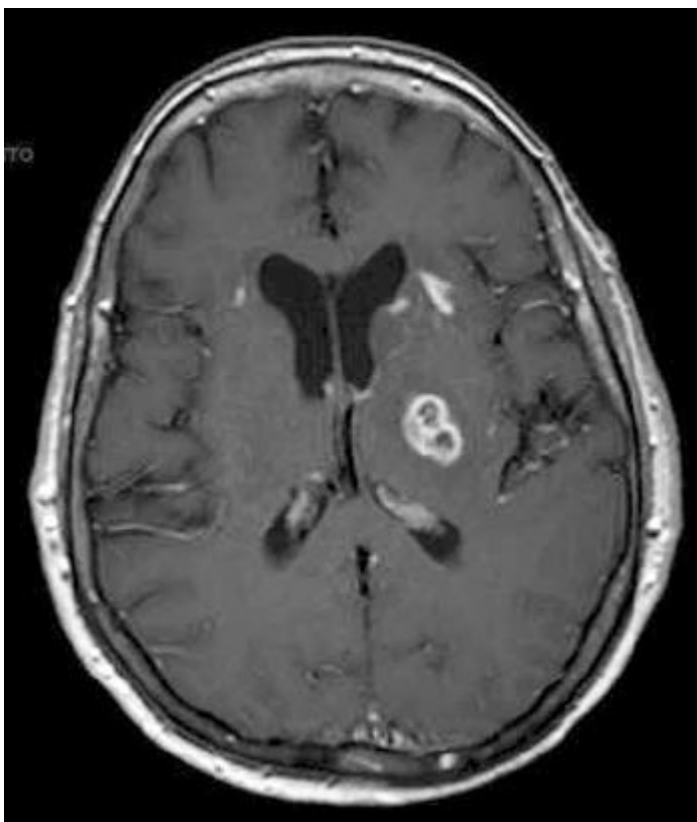


**Fig. 130.6.** Ascesso cerebrale da *Escherichia coli*.



**Fig. 130.7.** Ascesso cerebrale da cisticercosi.

I sintomi sono cefalea, stati confusionali, nausea, vomito a getto, deficit focali e coma; l'andamento è rapido e ingravescente poiché caratterizzato dal rapido instaurarsi di una sindrome da ipertensione endocranica (aumento della pressione cranica con segni di impegno cerebrale).

Le fonti infettive seguono le vie già citate in precedenza:

- per contiguità in caso di traumi cranici aperti, sedi di pregressi interventi neurochirurgici, osteomielite craniofacciale; infezioni dell'orecchio che determinano generalmente localizzazioni ascessuali a livello cerebellare e lobo temporale, infezioni parodontarie;
- per via ematogena.

Le principali cause sono dovute a malattie cardiache congenite (per es. pervietà del forame di Botallo con shunt destro/sinistra, colonizzazione a livello delle valvole cardiache), ascessi polmonari, bronchiectasie e fistole artero-venose.

I principali agenti patogeni sono lo pneumococco, a partenza dai seni nasali e paranasali, e gli enterobatteri con origine dall'orecchio, gli streptococchi anaerobi da infezioni polmonari, lo *Staphylococcus aureus* in pazienti sottoposti a interventi neurochirurgici o traumi cranici aperti.

Nei soggetti immunocompromessi, gli agenti patogeni principali sono miceti e patogeni atipici.

Altri agenti patogeni sono *M. tuberculosis*, *Leptospira*, funghi, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsiae*, spirochete (cfr. Fig. 130.7); negli ultimi anni, a causa del flusso migratorio, sono divenuti assai frequenti gli ascessi tubercolari.

La diagnosi non è solo clinica ma anche strumentale; l'esecuzione di TC con mdc e/o RM con mdc (cfr. Fig. 130.6) documentano lesioni, anche di piccola entità, con imponente edema perilesionale e presa di contrasto circinata che identifica la presenza di capsula, suggestiva di ascessi cerebrali (diagnosi differenziale con metastasi/glioblastomi).

La presenza di lesioni multiple depone, con probabilità del 90%, all'origine ematogena degli ascessi; pertanto si impone l'esecuzione di ecocardiografia per escludere agenti patogeni cardiaci.

La presenza di raccolta ascessuale in sede subdurale viene comunemente indicata con il termine di empiema; la raccolta di materiale purulento può collocarsi anche a livello extradurale.

La presenza della dura madre rappresenta un elemento protettivo relativo, ma non assoluto, riguardo alla possibilità che vi sia un'evoluzione in meningoencefalite.

La terapia è farmacologica e chirurgica; raccolte ascessuali, extra- o subdurali, così come quelle intracerebrali, se facilmente aggredibili e non collocate in sede profonda (tronco cerebrale), devono considerarsi suscettibili di evacuazione chirurgica.

## Encefaliti

Le encefaliti sono processi infettivi infiammatori a carico della sostanza parenchimale cerebrale.

Possono essere classificate in encefaliti a esordio primario o rappresentare l'evoluzione di meningiti in meningoencefaliti.

Le encefaliti a esordio primario sono riferibili alla presenza di agenti patogeni virali, nella maggioranza dei casi, ma anche di altri agenti patogeni quali batteri, miceti e protozoi.

Le encefaliti virali vengono definite primarie quando vi è invasione diretta del SNC da parte del virus, mentre vengono definite secondarie o postinfettive quelle caratterizzate da danno immuno-mediato con infiammazione perivascolare e demielinizzazione (postinfettive da

morbillo e rosolia; postvaccinali da vaiolo e rabbia) (Fig. 130.8).

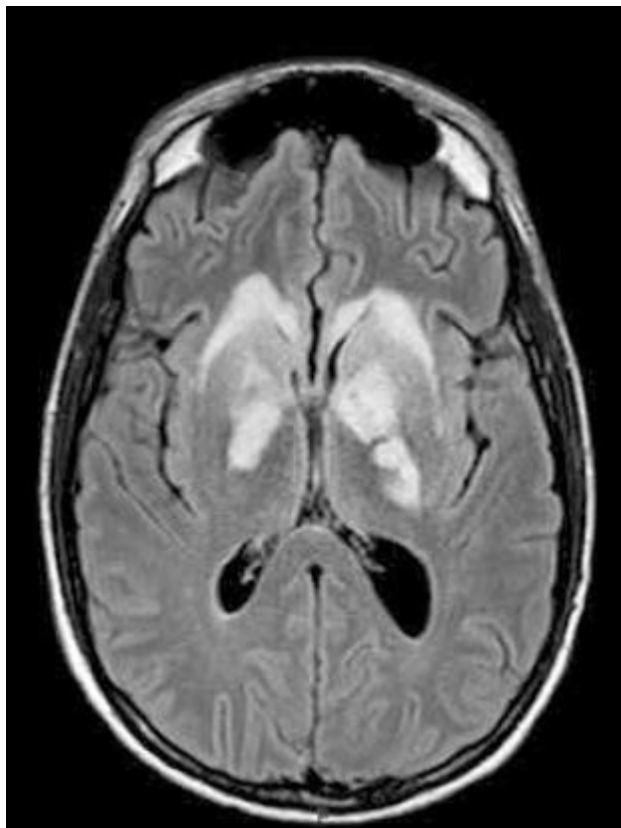


**Fig. 130.8.** Encefalite demielinizzante a interessamento bilaterale.

Le encefaliti di origine batterica sono, come già detto, determinate da agenti patogeni determinanti meningite (*N. meningitidis*) e batteri provenienti da altre sedi per via ematogena (*Legionella*, *Mycoplasma*, *Treponema*, *Borrelia*, *Rickettsia*, *Brucella*, *Leptospira*, *Coxiella*, *Chlamydia*).

L'esordio è generalmente subacuto con cefalea, febbre e alterazione del sensorio. La presenza di crisi epilettiche e/o deficit focali è segno certo del coinvolgimento del parenchima cerebrale.

La via di diffusione prediletta è la via ematogena in corso di viremia.

Un'altra via è l'insediarsi del virus a livello dei gangli delle radici nervose e il diffondersi di esso lungo le fibre nervose rappresentate dai nervi stessi (herpes virus, virus rabbia, poliovirus, varicella zoster).

I virus causa delle encefaliti virali sono principalmente gli enterovirus, herpesvirus, arbovirus; da segnalare altri virus come HIV, rabbia, influenza, parotite e morbillo.

L'encefalite virale non epidemica più frequente è rappresentata

dall'encefalite da herpes virus:

- HSV-1, principale agente eziologico dell'encefalite dell'adulto;
- HSV-2, principale agente eziologico dell'encefalite del neonato/lattante.

Generalmente, le sedi interessate sono la regione frontale e temporale dell'encefalo; ciò è legato al fatto che la diffusione dell'infezione deriverebbe dall'interessamento dei gangli del nervo olfattorio o del nervo trigemino e del suo propagarsi lungo questi nervi.

L'esame liquorale chimico e fisico e colturale non sono sufficienti; nelle forme encefalitiche virali è necessario l'utilizzo della PCR (Polimerase Chain Reaction) che permette di evidenziare gli acidi nucleici virali e la ricerca di anticorpi virali (IgM su siero/liquor).

La RM dell'encefalo, di base e con mezzo di contrasto, permette di evidenziare alterazioni a carico del lobo frontale e temporale mentre l'elettroencefalogramma evidenzierà la presenza di alterazioni elettriche da coinvolgimento della corteccia cerebrale.

La terapia, nelle encefaliti virali da herpes, consiste nell'utilizzo massivo di farmaco antivirale (aciclovir, ganciclovir).

Più del 70% dei pazienti sopravvissuti presenta sequele, mentre in caso di infezione di altro tipo, quale la cerebellite da varicella zoster, la guarigione è completa e senza reliquati.

L'incidenza e la gravità delle sequele sono proporzionali all'età del paziente (quindi meno incisive nei bambini), e al livello di coscienza al momento dell'inizio della terapia; maggiore è la quantità di DNA virale (carica virale) nel liquor (PCR) e peggiore è la prognosi.

### **Lettere suggerite**

Atlas SW (ed.). Magnetic Resonance Imaging of the brain and spine (vol. 2). 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

Calza L. Principi di malattie infettive. Società Editrice Esculapio; 2014.

Duss P. Diagnosi di sede in neurologia. 3rd ed. Casa Editrice Ambrosiana; 1998.

Mamelak AN, Mampalam TJ, Obana WG, Rosenblum ML. Improved management of multiple brain abscesses: a combined surgical and medical approach. Neurosurgery 1995;36:76.

Netter FH. Atlas of human anatomy. 6th ed. Elsevier Saunders; 2014.

Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT (eds.). Brain abscess, infections of the Central Nervous System. 2nd ed. New York: Lippincott-Raven; 1997; pp. 463-494.

Sghirlanzoni A. Terapie delle malattie neurologiche. 2nd ed. Edi.Ermes; 2009.

Spanos A, Harrell FE Jr, Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis. Jama 1989;262:2700.

Whitley RJ. Viral encephalitis. N Engl J Med 1990;323:242.

# Sistema nervoso periferico

E. Saporiti

Questo capitolo sul sistema nervoso periferico (SNP) tratta le lesioni nervose traumatiche legate a eventi acuti (contusioni, compressioni, lesioni da taglio o lacero-contuse, da strappamento e con perdita di sostanza), lesioni non traumatiche (compressioni croniche o da neoformazioni vicine) e tumori del SNP.

### Fisiopatologia

Gli studi del sistema nervoso periferico (SNP) ebbero un notevole impulso con l'avvento del microscopio nel 1800, ma bisogna giungere al 1943 con **Seddon** per la prima classificazione delle lesioni nervose periferiche. La divisione comprende tre stadi: neuroaprassia, axonotmesi e neurotmesi.

■ **Neuroaprassia:** blocco locale della conduzione, nella quale sono preservate la continuità dell'assone e l'eccitabilità delle strutture nervose distalmente alla lesione; corrisponde a un'acuta demielinizzazione.

■ **Axonotmesi:** perdita della continuità dell'assone, sebbene i tubi endoneurali rimangano intatti. Causata da compressione o trazione che determinano una degenerazione walleriana delle parti distali dell'assone. Il recupero della funzione avviene con i tempi dati dalla rigenerazione nervosa all'interno dei tubi endoneurali intatti (velocità di rigenerazione di circa 1 mm/die).

■ **Neurotmesi:** perdita della continuità di alcuni o di tutti gli elementi

del tronco nervoso, inclusi i tubi endoneurali, il perinevrio e l'epinevrio.

**Sunderland** nel 1951 ha introdotto una classificazione ancora più dettagliata dividendo le lesioni in 5 gradi; a tale classificazione sono stati poi aggiunti 2 gradi di “fisiologico blocco di conduzione”.

■ **Fisiologico blocco di conduzione, tipo A:** blocco locale di conduzione, arresto della circolazione intraneurale, blocco metabolico (ionico) con assenza di danno alle fibre, immediatamente reversibile.

■ **Fisiologico blocco di conduzione, tipo B:** blocco locale di conduzione, edema intraneurale, blocco metabolico con assenza o modesto danno alle fibre, aumento della pressione del fluido endoneurale reversibile in giorni o settimane.

■ **Sunderland 1 (neuroaprassia):** blocco locale della conduzione e alterazione della funzione motoria o propriocettiva; possono essere conservate alcune funzioni sensitive o simpatiche; danno locale alla mielina, in primo luogo le fibre mielinizzate più grosse; conservazione della continuità assonale; non c'è degenerazione walleriana, reversibile in settimane o mesi.

■ **Sunderland 2 (axonotmesi):** perdita della conduzione nervosa a livello della lesione e distalmente a essa; perdita della continuità anatomica dell'assone; degenerazione walleriana; conservazione del tubo endoneurale; il recupero necessita della rigenerazione assonale; corretto orientamento della crescita delle fibre poiché i tubi endoneurali sono conservati; raggiungimento dei corretti bersagli da reinnervare.

■ **Sunderland 3 (axonotmesi):** perdita della conduzione nervosa a livello della lesione e distalmente a essa; perdita della continuità assonale e dei tubi endoneurali; perinevrio intatto; distruzione e disorientamento della compagine endoneurale; edema e sanguinamento evolvono verso la cicatrice; la rigenerazione assonale può essere scorretta; prognosi con solo qualche recupero senza intervento chirurgico.

■ **Sunderland 4 (axonotmesi):** perdita della conduzione nervosa a livello della lesione e distalmente a essa, perdita della continuità assonale, dei tubi endoneurali e del perinevrio; epinevrio intatto; rottura e totale disorganizzazione degli elementi guida del tronco nervoso; formazione di cicatrice intraneurale; la rigenerazione assonale può essere scorretta; prognosi con scarsi recuperi senza

intervento chirurgico.

■ **Sunderland 5 (neurotmesi):** perdita della conduzione nervosa a livello della lesione e distalmente a essa; sezione o rottura dell'intero tronco nervoso; nessun recupero senza intervento chirurgico; la prognosi dipende dalla natura della lesione come dalla localizzazione e dai fattori generali dopo intervento chirurgico.

A questi gradi di lesione dobbiamo aggiungere le *avulsioni radicolari dal midollo spinale* (drammaticamente molto frequenti nelle lesioni di plesso brachiale) e le *avulsioni del nervo dal muscolo*.

Dal punto di vista macroscopico, possiamo pertanto trovarci di fronte a lesioni in continuità con presenza di tumefazione prossimale nelle compressioni. Le lesioni da stiramento con assoni interrotti presentano una difficile individuazione in urgenza, mentre secondariamente per reazione connettivale diffusa e formazione di neuromi in continuità si presentano come tumefazioni fusate, dure, fibrose e irregolari. In caso di sezione del nervo, una revisione chirurgica in differita ci consente di evidenziare la formazione di un neuroma di amputazione prossimale (proliferazione fibroblastica + tentativi di rigenerazione degli assoni che si presentano tortuosi) e di un glioma distale (proliferazione delle cellule di Schwann e dei fibroblasti).

Prossimamente alla lesione, già 15-20 giorni dopo il trauma dal polo prossimale dell'assone inizia l'emissione di fibricole molto piccole e con decorso disordinato, ma nel giro di pochi giorni le fibre si riducono a una sola fibra che diventa l'assone e che raggiunge la periferia seguendo le bande di Bùngner. Contemporaneamente alla rigenerazione della fibra, si ha anche la ricostruzione della guaina mielinica per le fibre, che prima del trauma erano mielinizzate.

Alla fine della rigenerazione, la fibra nervosa viene a essere quasi identica (più esile) alla fibra originale, con aumento dei nodi di Ranvier e conseguente diminuzione della velocità di conduzione, inoltre si sarà riformata la placca neuromuscolare o sarà riabilitato l'organo sensitivo.

In caso di lesione assonale, avviene una modificazione anche a livello delle fibre muscolari, infatti nel muscolo normale a ogni fibra muscolare corrisponde una singola fibra nervosa e il loro punto di contatto è la placca neuromuscolare, unica zona del muscolo sensibile all'acetilcolina; in caso di denervazione, tutta la superficie del muscolo diventa sensibile a tale mediatore. Questo fatto favorisce lo sprouting collaterale (sia lungo il decorso della fibra a livello dei nodi di Ranvier, sia alla sua estremità terminale), che è caratterizzato dall'emissione di fibre nervose accessorie verso le fibre muscolari denervate: fenomeno dell'adozione ([Fig. 131.1](#)). In questo modo, a un certo numero di fibre nervose corrisponde un maggior numero di fibre



motorie, che vanno a costituire unità motorie giganti, rilevate anche dall'elettromiografia.

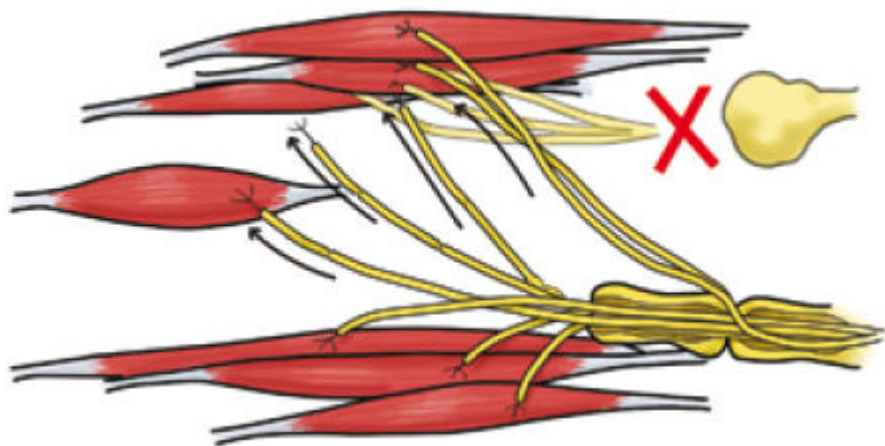


**Fig. 131.1.** Fenomeno dell'adozione.

Le fibre muscolari non raggiunte dalle fibre nervose non verranno reinnervate, pertanto andranno incontro ad atrofia e successiva progressiva fibrotizzazione, costituendo così un ulteriore limite nelle riparazioni nervose tardive.

## Riparazione nervosa

---

Le tecniche riparative di cui ci possiamo avvalere sono: la neurolisi, la sutura diretta termino-terminale, gli innesti nervosi, la neurotizzazione neuronervosa e la neuromuscolare.

La neurolisi comporta in primo luogo l'asportazione delle strutture comprimenti il nervo (cicatrici, calli ossei ecc.); solo quando necessario si esegue l'epinevriolisi con microscopio operatorio e con scrupolosa atraumaticità, mediante epinevriotomia longitudinale. Unica indicazione alla neurolisi interfascicolare sono le lesioni parziali del tronco nervoso con la presenza di un parziale neuroma, che deve essere dissecato dalle fibre rimaste in continuità.

La sutura nervosa deve essere atraumatica, supportata dall'uso del microscopio operatorio e da strumenti idonei (ferri chirurgici, fili di sutura e colla di fibrina).

La sutura nervosa attualmente ritenuta più idonea è l'**epiperineurale**, nella quale si ha l'identificazione dei gruppi fascicolari. Il punto di sutura interessa l'epinevrio e il perinevrio, con ridotta invasività chirurgica perché non viene asportato l'epinevrio, ma si è comunque studiata la topografia endoneurale per effettuare un corretto

affrontamento dei gruppi fascicolari.

L'utilizzazione della colla di fibrina consente nelle suture dirette di posizionare un ridotto numero di punti, riducendo così la traumaticità e nell'utilizzo degli innesti ci consente di meglio assemblarli e di ridurre ulteriormente i punti di sutura.

Importante è stata la dimostrazione effettuata da Millesi (1972) che le suture sotto tensione aumentano la formazione di fibrosi intranervosa, barriera alla rigenerazione. Fondamentale pertanto è stata l'introduzione da parte di Millesi (1972-1976) degli innesti nervosi interfascicolari, per poter eseguire suture in assenza di tensione e consentire riparazioni nervose un tempo ritenute irreparabili.

Il massimo della potenzialità biologica della cellula nervosa è disponibile a 2-3 settimane dopo il trauma e in tale periodo dovrebbe essere eseguita la sutura nervosa.

Il punto nodale delle riparazioni dei tronchi nervosi è il riconoscimento nella sezione dei fascicoli corrispondenti (soprattutto quando la componente motoria e sensitiva si dividono). Per ottenere un corretto affrontamento dei monconi nervosi è necessario conoscere le mappe di Sunderland. Rimane sempre fondamentale l'esperienza del chirurgo per poter correttamente decidere se i monconi nervosi, dopo recentazione, sono idonei per essere suturati, ma utili sono gli esami preoperatori, la valutazione neurofisiologica intraoperatoria oltre ovviamente al microscopio operatorio.

Il tipo di sutura che si attua in urgenza è la sutura epiperineurale con l'utilizzo della colla di fibrina. In tale condizione, un corretto affrontamento dei funicoli è meno problematico, ma può essere eseguita in presenza di sezioni nette, senza perdita di sostanza nervosa e con un'adeguata copertura cutanea; invece è controindicata con monconi estesamente contusi, con perdita di sostanza superiore a 1,5-3 cm e mancanza di un'adeguata copertura cutanea della sede della lesione nervosa.

Le indicazioni a innesti nervosi in urgenza sono i collaterali nervosi e a livello dello sfioccamento del tronco nervoso, come per esempio una lesione del nervo ulnare in corrispondenza dell'eminanza ipotenare, dove il successivo reperimento dei vari rami sarebbe sicuramente indaginoso.

La terapia chirurgica differita cosiddetta secondaria precoce (3-5 settimane) deve sempre essere adottata quando non è presente un'adeguata copertura cutanea o è presente un importante inquinamento della ferita, ma frequentemente richiede poi l'utilizzo degli innesti nervosi. I migliori risultati si ottengono con una lunghezza degli innesti nervosi inferiore ai 10 cm; un valore superiore incide statisticamente in maniera significativa sulla qualità del risultato.

I nervi utilizzati per effettuare innesti sono nervi sensitivi e il più usato è il nervo surale o safeno esterno, ma anche il n. brachiale cutaneo mediale, le branche superficiali del n. radiale, le branche terminali del n. muscolo-cutaneo.

Ultimo tipo di riparazione nervosa è la *neurotizzazione*, che possiamo distinguere in neuronervosa e neuromuscolare. La prima utilizza un nervo per la riparazione di un altro altrimenti non riparabile: un esempio tipico di applicazione sono le lesioni del plesso brachiale, nelle quali una avulsione radicolare può essere riparata con una neurotizzazione intraplessica (per es. C7 > tronco primario inferiore) o extraplessica (per es. n. spinale > n. soprascapolare). La neurotizzazione neuromuscolare (Brunelli, 1975) si esegue quando il tronco nervoso è avulso dal muscolo, in tal caso si immette direttamente il moncone del nervo o di un innesto

nervoso nel muscolo dopo aver diviso in fascicoli la sua estremità distale.

È utile ricordare che ogni tipo di sutura nervosa è seguito da un'immobilizzazione di 3 settimane con apparecchio gessato o fasciatura di adeguato contenimento. Al termine di tale periodo il paziente inizia la fisiochinesiterapia e l'elettroterapia di stimolo esponenziale della muscolatura denervata, che dovrebbe essere sospesa solo con l'inizio di un ripristino di un'attività contrattile del muscolo reinnervato.

## Diagnosi

La diagnosi di una lesione nervosa, aperta o chiusa, si avvale in primo luogo di un attento esame clinico. Il danno nervoso deve essere sempre sospettato in relazione al tipo di trauma e alla regione anatomica interessata; è indispensabile la conoscenza anatomico-funzionale del sistema nervoso periferico e, solo dopo aver fatto una valutazione complessiva, è possibile decidere quale percorso adottare (Fig. 131.2).

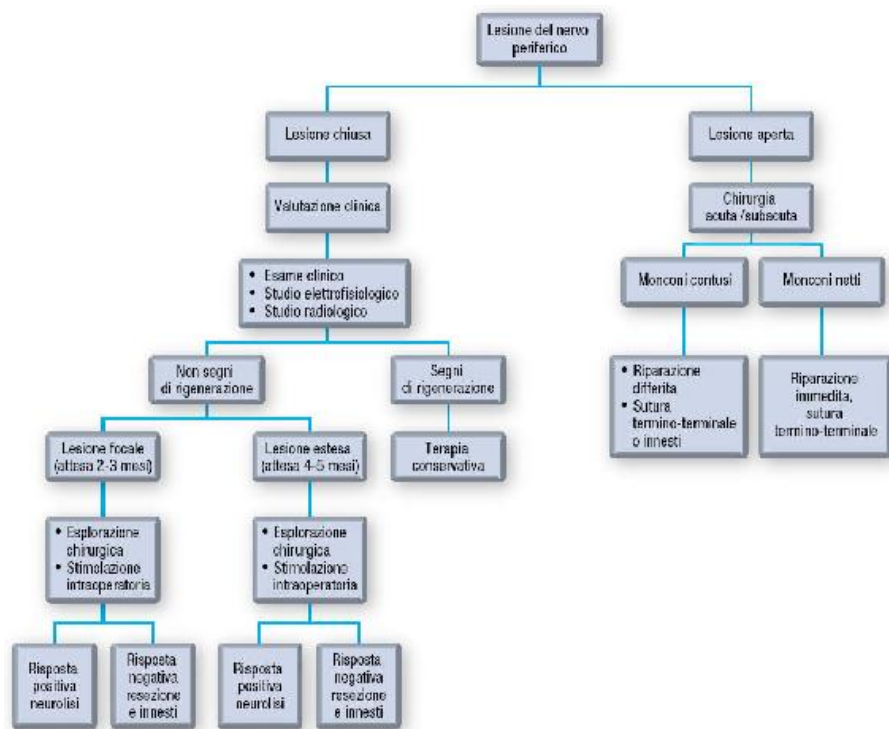


**Fig. 131.2.** Linee guida per la riparazione del danno nervoso.

Utili possono essere gli studi elettrodiagnostici (velocità di conduzione, potenziali evocati somatosensoriali [PESS], elettromiografia [EMG]), come anche un esame radiografico per l'individuazione di eventuali monconi ossei o corpi estranei, lo studio tramite tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM)

(per es. mielo-RM del tratto cervicale per le avulsioni radicolari del plesso brachiale, che consente di evidenziare pseudomeningoceli).

La valutazione preoperatoria del paziente deve avvalersi dello studio del quadro clinico a partire dal rilevare le parestesie, il dolore, le ipoestesi e le paralisi muscolari (classificazione proposta nel 1975 dal Medical Research Council: da M0 a M5 per i muscoli e da S0 a S4 per la sensibilità).

Sia l'entità dell'impotenza funzionale sia la qualità del recupero nervoso si avvalgono della puntuale valutazione della funzione motoria e sensitiva, della presenza della sudorazione e dell'intolleranza al freddo, ma per ogni singolo nervo sono stati studiati specifici test.

## Terapia

Sono destinate a una revisione chirurgica in urgenza tutte le ferite con impotenza funzionale distale (deficit motorio e sensitivo), che non devono mai essere sottovalutate (per es. presenza di anastomosi tipo mediano-ulnare di Martin-Gruber, 15-31% dei pazienti) (Fig. 131.3). La revisione chirurgica in urgenza di ferite penetranti deve avvenire sempre a scopo diagnostico e terapeutico nei pazienti incoscienti e nei bambini, per la mancanza di collaborazione nella valutazione clinica.

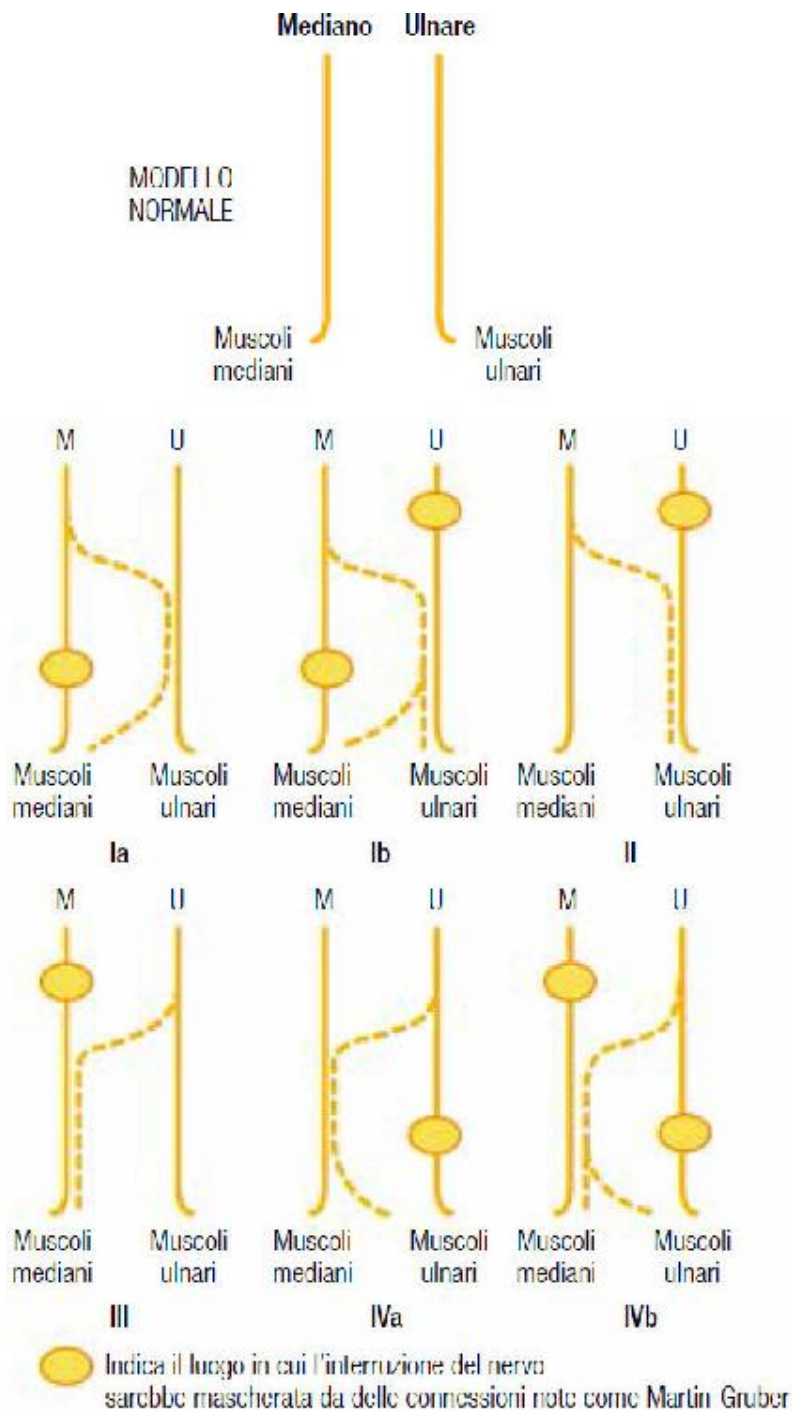


**Fig. 131.3.** Anastomosi di Martin-Gruber.

Più complessa è la decisione di una revisione chirurgica nei traumi chiusi perché

con un quadro clinico paretico, anche l'elettromiografia per 15-20 giorni non fornisce indicazioni sui vari gradi di lesione. Inoltre, un'esplorazione troppo precoce delle lesioni da stiramento può non consentire un'adeguata individuazione dell'estensione del danno nervoso (per es. le paralisi del nervo radiale nelle fratture dell'omero, con possibile recupero spontaneo nel 72% dei casi).

Nei traumi nervosi chiusi si dovrà attendere l'evoluzione clinica e strumentale del quadro, utile la presenza del segno di Tinel (parestesie nel territorio di irradiazione del nervo ottenute percuotendolo), che se in sede di lesione rimane fisso è indice di mancata rigenerazione nervosa, mentre se si distalizza è indicativo di una sua progressione. L'attesa di un miglioramento clinico per decidere l'eventuale intervento non dovrebbe oltrepassare i "canonici" 4-5 mesi. Frequente nelle lesioni nervose è anche la presenza dell'intolleranza al freddo (tipica delle lesioni nervose, ma peggiorata da lesioni vascolari associate). Nelle lesioni nervose, il dolore non è frequente, ma è molto importante e invalidante soprattutto nelle avulsioni radicolari C8-T1 del plesso brachiale.

La terapia microchirurgica delle lesioni dei nervi ha portato a un sostanziale miglioramento dei quadri clinici, ma chi intende trattare le lesioni del sistema nervoso periferico deve conoscere anche la chirurgia dei trapianti palliativi.

### ***Fattori influenzanti i risultati delle lesioni nervose***

L'evoluzione è più favorevole in base a:

- livello della lesione (migliore recupero nelle lesioni distali);
- nervo lesionato (migliore recupero del n. radiale rispetto al n. ulnare);
- meccanismo della lesione (migliore recupero delle lesioni da taglio rispetto alla trazione);
- età (giovani rispetto agli anziani);
- tempo trascorso dal trauma/intervento (terapia in urgenza rispetto alla differita);
- tecnica di riparazione (adeguatezza della terapia microchirurgica);
- lesioni associate (meno lesioni di altre strutture anatomiche);
- riabilitazione (adeguata terapia rieducativa);
- tempo di valutazione dopo l'intervento (la valutazione del risultato deve avvenire considerando il tempo della rigenerazione nervosa).

## **Lesioni nervose dell'arto superiore**

La lesione del plesso brachiale costituisce la più grave lesione del sistema nervoso periferico, è prevalentemente una lesione da stiramento. Questa lesione nervosa si associa a frequenti avulsioni radicolari, soprattutto delle radici inferiori, anatomicamente meno protette. Interessa sia i neonati alla nascita per sproporzione fetopelvica, sia gli adulti per incidenti stradali, ma anche traumi sportivi e iatrogeni; nelle avulsioni radicolari è presente sempre e costantemente una sintomatologia antalgica molto importante. Nell'adulto possono essere associate fratture di vari segmenti scheletrici, ma anche lesioni vascolari, che devono essere sempre valutate e rappresentano un segno prognostico particolarmente sfavorevole.

Si possono distinguere varie entità cliniche:

- paralisi di C5-C6 di Erb-Duchenne (deficit di abduzione ed extrarotazione della spalla, flessione del gomito);
- paralisi di C5-C6-C7 (clinica come C5-C6 associata a paralisi del tricipite);
- paralisi di C7 isolata;
- paralisi di C8-T1 di Dejerine-Klumpke (paralisi del n. ulnare e intrinseco, del n. mediano, deficit dei m. estensori delle dita);
- paralisi di C7-C8-T1 (paralisi della mano);
- paralisi totali di C5-T1 (paralisi di tutta la muscolatura dell'arto superiore con paralisi dei m. romboidi, gran dentato e diaframma nelle avulsioni radicolari e presenza del segno di Bernard-Horner con miosi, ptosi, enoftalmo nelle avulsioni di T1);
- paralisi dei tronchi secondari: tronco secondario posteriore (TSP), tronco secondario antero-esterno (TSAE), tronco secondario antero-interno (TSAI) e dopo questo livello di lesione si rilevano quelle dei tronchi terminali: n. muscolo-cutaneo, n. ascellare, n. mediano, n. radiale, n. ulnare, con i caratteristici deficit funzionali.

## **Lesioni nervose dell'arto inferiore**

La lesione del plesso lombosacrale è estremamente rara, perché si localizza in una sede più protetta rispetto al plesso brachiale, ma può essere coinvolto nei gravissimi traumi del bacino, più frequenti sono le lesioni del n. femorale, del n. sciatico, del n. sciatico popliteo esterno (SPE) e del n. sciatico popliteo interno (SPI).

Il n. sciatico viene lesionato nei traumi aperti come nelle ferite d'arma da fuoco e da taglio, ma più frequentemente nei traumi chiusi per trazione diretta (fratture del bacino 9-18%, acetabolari con lussazione posteriore anca 10-20%, femore) o secondariamente per compressione (ematoma, ossificazioni periarticolari, callo osseo, tessuto cicatriziale, mezzi di sintesi) e anche per causa iatrogena (iniezione, protesi d'anca, osteotomia dell'anca, chirurgia del cotile post-frattura acetabolare, chirurgia per frattura del femore, trattamenti con fissatori esterni).

Il n. sciatico è lesionato dal 6 al 20% nei traumatismi del bacino e anche nelle lesioni intrapelviche si determinano più frequentemente danni a carico della componente destinata allo SPE.

Nell'arto inferiore, lo SPE è il nervo più frequentemente lesionato e con la minore ripresa (sia spontanea sia dopo ricostruzione con innesti) si rileva anche in associazione di lesioni legamentose del ginocchio, lussazioni del ginocchio, frattura di femore e della testa del perone e per cause iatrogene come per procedure artroscopiche del ginocchio.

Le varie sindromi canalicolari o neuropatie da intrappolamento sono le forme più frequenti e indicano lesioni nervose determinate da compressione per restringimenti di sedi anatomiche di passaggio di alcuni nervi. Possono essere associate a patologie sistemiche quali diabete, ipotiroidismo, artrite reumatoide, amiloidosi, gotta. Il quadro clinico inizialmente irritativo con dolore nel territorio del nervo (per es. tipico il dolore notturno nella sindrome del canale carpale che si irradia prossimalmente), se peggiora la compressione, determina un aggravamento del danno nervoso con insorgenza di parestesie, ipoestesie, atrofie muscolari, impotenze funzionali.

- Compressione del plesso brachiale: sindrome dello sbocco toracico (TOS); sindrome compressiva del defilé cervico-brachiale (costa cervicale, mega-apofisi, ipertrofia dei muscoli scaleni, muscolo scaleno accessorio, anomala inserzione dello scaleno medio ecc.).
- Compressione del n. ulnare:
  - gomito (Panas, 1878; Osborne, 1957, 1970);
  - polso (Guyon, 1861; Hunt, 1908).
- Compressione del n. mediano:
  - braccio: legamento di Struthers (1848), perforanti vascolari anomale al terzo distale del braccio, ispessimento dell'aponeurosi bicipitale;
  - gomito e terzo prossimale dell'avambraccio: m. pronatore rotondo, lacerto fibroso, arcata del m. flessore superficiale (sindrome di Kiloh-Nevin);
  - polso: legamento trasverso del carpo (sindrome del canale carpale-Putnan, 1880; Marie e Foix, 1913; Phalen, 1950).
- Compressione del n. radiale:
  - gomito: la sindrome del tunnel radiale avrà, in relazione alla sede in cui si esercita, la compressione a carattere neuritico-doloroso o carattere paretico, in caso di schiacciamento sotto l'arcata di Frohse (sindrome del nervo interosseo posteriore);
  - avambraccio: sindrome da intrappolamento sensitivo (sindrome di Wartenberg, 1932) in corrispondenza del passaggio dal piano sottofasciale al sottocutaneo dei rami sensitivi del n. radiale.
- Compressione del n. sciatico: al bacino sindrome del m. piriforme.
- Compressione del n. sciatico popliteo esterno: al ginocchio in corrispondenza del cercine dei muscoli peronei.
- Compressione del n. sciatico popliteo interno: alla caviglia sindrome del tunnel tarsale.



I tumori dei nervi periferici sono lesioni che possono originare dai rivestimenti del nervo, essere primitivi del nervo ed essere di origine extranervosa ([Tab. 131.1](#)).

**Tab. 131.1.** Tumori del sistema nervoso periferico.

### **Tumori benigni**

#### *Di origine ectodermica*

- Neurinoma (neurilemmoma, schwannoma)
  - Solitario
  - Multiplo
  - Tipo A di Antoni
  - Tipo B di Antoni
- Neurofibroma perinevriale
- Neurofibroma plessiforme (neurofibroma plessiforme)

#### *Di origine mesodermica*

- Neurofibroma interstiziale
- Lipoma non capsulato (infiltrazione grassa) e displasia fibrolipomatosa
- Emangioma

### **Tumori maligni**

- Neurinosarcoma (neurinoma maligno, schwannoma maligno, sarcoma neurogeno)
  - Primitivo
  - Secondario (degenerazioni di lesioni preesistenti; dovuto a malattia di von Recklinghausen)
- Tumori metastatici

### **Lesioni pseudotumorali**

- Degenerazione mucocistica del nervo

## **Neurinoma**

Forma unica, più raramente multipla (malattia di von Recklinghausen), riscontrabile tra la II e la IV decade, interessa i nervi degli arti superiori e inferiori, ma più frequentemente l'VIII nervo cranico e i nervi spinali. Determina tumefazione e dolore, irradiazione algoparestesica alla palpazione nel territorio di distribuzione del nervo interessato. Il neurinoma è sempre capsulato, è possibile riconoscere il fascicolo di origine della lesione.

La terapia si basa sull'asportazione della neoplasia con tecnica microchirurgica ([Figg. 131.4, 131.5](#)).

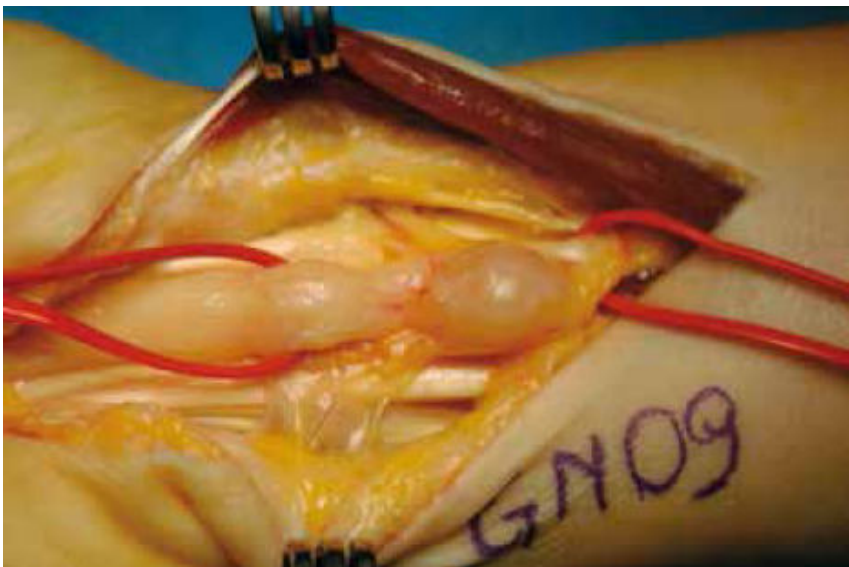


**Fig. 131.4.** Immagine di schwannoma del n. mediano.



**Fig. 131.5.** Immagine intraoperatoria con isolamento del funicolo nervoso che ha dato origine allo schwannoma.

### **Neurinoma plessiforme (neurofibroma plessiforme)**

È presente solo nella malattia di von Recklinghausen (3% dei casi). L'istogenesi si verifica nella cellula di Schwann. Interessa estesamente tutti i fascicoli di tutto il nervo.

È bene optare per l'astensione chirurgica, quando possibile, oppure procedere a una terapia demolitiva (amputazione) del segmento affetto o di parte di esso.

### **Neurofibroma interstiziale e neurofibroma perineurale**

Danno assono-stenotico con assono-cachessia distale del tronco nervoso interessato. Determina sindrome sensitivo-motoria deficitaria a carattere evolutivo, ingravescente, che lentamente conduce all'interruzione funzionale completa del tronco nervoso.

La terapia si basa sull'eventuale asportazione e riparazione con innesti nervosi.

### **Neurinosarcoma (neurinoma maligno, schwannoma maligno, sarcoma neurogeno)**

Spesso associato alla neurofibromatosi di tipo 1 (nel 50% dei casi). Deriva dalle cellule di Schwann, colpisce adulti nella II-III decade di vita. Il grading del tumore dipende dalla cellularità e dal numero di mitosi.

Si distinguono due varietà: epiteloide e pigmentato. Lesione aggressiva che comporta il progressivo deficit neurologico fino alla paralisi completa, metastasi per via ematica ai polmoni, la prognosi dipende dalle dimensioni del tumore, dal grading e dall'età del paziente.

La terapia è chirurgica, con ampia resezione; la terapia radiante postchirurgica sembra associarsi a notevole diminuzione delle recidive locali.

### **Lettere suggerite**

Brunelli GA. Lesioni nervose dell'arto superiore. Pavia: Edizioni Medico Scientifiche; 2004.

Gelberman RH. Operative nerve repair and reconstruction. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1991.

Gilbert A. Brachial plexus injuries. United Kingdom: Martin Dunitz Ltd; 2001.

Landi A, Catalano F, Lucchetti R. Trattato di chirurgia della mano. Roma: Verduci Editore; 2007; pp. 601-688.

Lundborg G. Nerve injury and repair. United Kingdom: Churchill Livingstone; 1988.

Mackinnon SE, Dellon AL. Surgery of the peripheral nerve. New York: Thieme Medical Publishers; 1988.

Sunderland S. Nerve and nerve injuries. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1978.

Sunderland S. Nerve injuries and their repair, a critical appraisal. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1991.

Terzis JK. Microreconstruction of nerve injuries. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1987.

Tubiana R. The hand (vol. 3-4). Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1993.

# Neurochirurgia funzionale e stereotassica

A. Dario, F. Lucchetti, D. Locatelli

## Neurochirurgia funzionale

La neurochirurgia funzionale è diretta a modificare l'attività di circuiti nervosi, alterati da un evento patologico, permettendo la ripresa di funzioni di circuiti alternativi preesistenti. Tale chirurgia non guarisce la malattia in sé, ma migliora o risolve la sua sintomatologia. Le sintomatologie trattate più frequenti sono il dolore cronico, la nevralgia trigeminale, la spasticità, i disturbi del movimento, l'epilessia.

## Dolore cronico

Il dolore cronico è uno stato di sofferenza dovuto a un eccesso di nocicezione o a una lesione del sistema nervoso. Per essere definito cronico deve avere una durata temporale di almeno 3 mesi. La neurochirurgia funzionale di solito si occupa di un dolore neuropatico definito come dolore causato da una lesione (per es. un taglio) o da una patologia (per es. il diabete) del sistema somatosensoriale. La patofisiologia del dolore neuropatico è dovuta a un complesso di attività neuronali complesse e ridondanti con alterazioni neuroanatomiche che esitano in un'attività recettoriale ectopica e/o con scariche spontanee verso l'encefalo autonome o in seguito a stimoli non nocicettivi. Le cause più importanti di dolore neuropatico sono la *Failed Back Surgery Syndrome* (FBSS) e la sindrome dolorosa regionale complessa (Complex Regional Pain Syndrome, CRPS). La prima è dovuta di solito a un esito cicatriziale che irrita le radici

spinali dovuto a un intervento chirurgico sulla colonna (lombare o più raramente cervicale), la seconda a un trauma accidentale o iatrogeno, anche banale, usualmente a un arto. In queste patologie l'intervento di neurochirurgia funzionale andrà eseguito in pazienti che:

- non hanno beneficio dalla terapia medica assunta con dosaggio e timing corretti;
- presentano effetti collaterali non sopportabili dovuti alla farmacoterapia (sonnolenza, astenia);
- non sono candidabili a una chirurgia diretta risolutiva della causa algogena.

Due sono i tipi di intervento che possono essere eseguiti per diminuire il dolore:

- interventi di neuromodulazione (impianti di neurostimolatori del sistema nervoso o di sistemi di infusione farmacologica intratecale), ovvero impianto di apparecchi che ristabiliscono un equilibrio del sistema nervoso alterato senza azione lesiva o irreversibile;
- interventi di neurolesione che interrompono in maniera irreversibile le vie nervose deputate alla trasmissione dell'impulso algogeno.

## **Interventi di neurostimolazione per il dolore cronico**

Questi interventi consistono nell'impianto nel corpo umano di un tipo particolare di pacemaker chiamato neurostimolatore che eroga una corrente elettrica e che è collegato a un elettrocatetere specifico. Esistono elettrocateteri differenti a seconda del tipo di neurostimolazione ([Figg. 132.1, 132.2](#)):

- neurostimolazione midollare (Spinal Cord Stimulation, SCS);
- neurostimolazione del nervo periferico (Peripheral Nerve Stimulation, PNS);
- neurostimolazione della corteccia motoria (Motor Cortex Stimulation, MCS);
- neurostimolazione dei centri cerebrali profondi (Deep Brain Stimulation, DBS).



**Fig. 132.1.** Impianto di neurostimolatore con elettrocatteter tubolare a 8 poli; in basso a destra il generatore di impulsi elettrici; a livello dorsale basso del rachide l'elettrocatteter con gli otto poli.

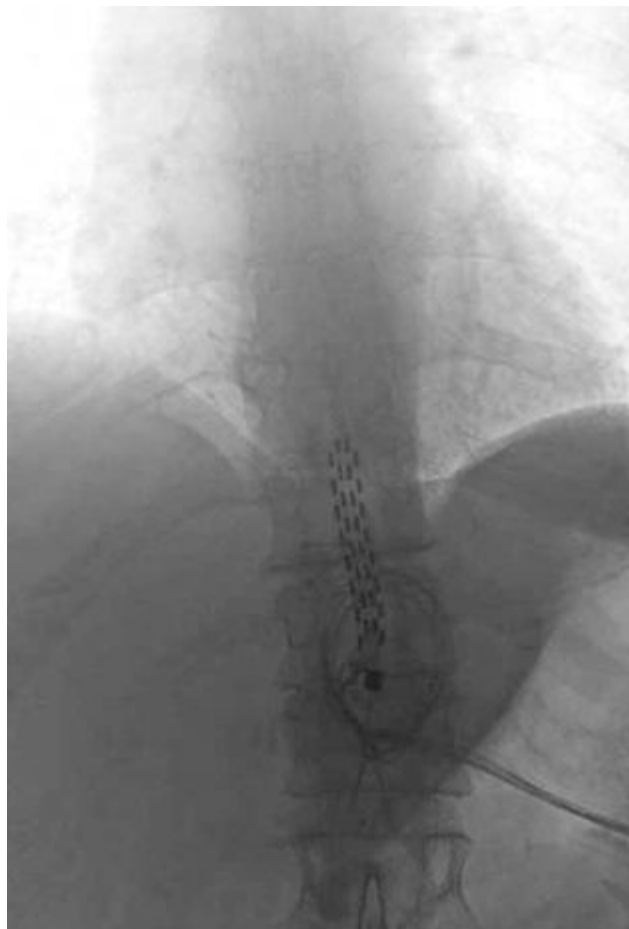


**Fig. 132.2.** Elettrocattetero laminotomico a 32 poli impiantato a livello dorsale basso del rachide in paziente con dolore complesso da FBSS.

Attualmente esistono diversi tipi di neurostimolatore con capacità di stimolare ad alta energia (High Frequency Stimulation, HFS), di stimolare fino a 32 poli, o di avere un sistema che adatta la stimolazione alla posizione del corpo nello spazio allo scopo di avere sempre una stimolazione attiva ma non fastidiosa. Di solito i neurostimolatori ad alta tecnologia come quelli appena indicati sono riservati ai pazienti con dolori più estesi e con caratteristiche algiche complesse o a malati che richiedono un'elevata energia con conseguente esaurimento precoce della batteria. La letteratura ci indica quali sono le patologie nelle quali l'uso della neurostimolazione ha un'evidenza scientifica provata: la FBSS e la CRPS di tipo I. Nelle altre indicazioni senza evidenza clinica provata, la decisione terapeutica è lasciata all'esperienza del medico.

Il meccanismo di funzionamento della *neurostimolazione midollare* non

è del tutto chiarito; esistono delle teorie sui meccanismi antalgici della SCS: essi possono essere raggruppati in ortodromici e antidromici.

I *meccanismi ortodromici* sono dovuti alla propagazione craniale degli impulsi generati dal neurostimolatore fino al tronco encefalico e al cervello: l'attivazione del nucleo pretettale anteriore di cui è nota un'attività inibitoria del dolore su segmenti più caudali; un altro meccanismo è l'attivazione a livello del tronco del funicolo dorso-laterale, nel quale decorrono fibre discendenti inibitorie dirette al corno posteriore del midollo.

I *meccanismi antidromici* sono il risultato della propagazione caudale degli impulsi elettrici. Essi agiscono a livello del corno posteriore del midollo e a livello del sistema nervoso periferico. Nei cordoni posteriori decorrono fibre di grande calibro che rappresentano il prolungamento centripeto dei neuroni a T di grande calibro che hanno il corpo cellulare nei gangli sensitivi. L'attivazione antidromica delle fibre decorrenti nei cordoni posteriori e quella ortodromica dei nervi periferici sono entrambe in grado di attivare gli stessi interneuroni inibitori dei neuroni WDR (Wide Dynamic Range) del corno posteriore del midollo con aumento di GABA e acetilcolina, due mediatori inibitori dell'attività di scarica dei neuroni alterati eccitati. Un'altra teoria è basata sull'attivazione antidromica delle fibre decorrenti nei cordoni posteriori con meccanismo antalgico correlato alla collisione di impulsi lungo le fibre nervose periferiche di grande calibro e quindi annullamento dell'impulso ectopico. Il controllo del dolore si ha nel 50-70% dei malati, che hanno una diminuzione dello stesso di almeno il 50%.

La *neurostimolazione del nervo periferico* è una tecnica di recente utilizzo che prevede l'impianto di un apposito elettrocatetere sul nervo periferico. Viene utilizzata per un dolore neuropatico farmaco-resistente a partenza da un singolo nervo. I risultati sono positivi con un 80% dei malati che ha una diminuzione dello stesso di almeno il 70%. I meccanismi di azione sono sovrapponibili a quelli della SCS.

La *neurostimolazione della corteccia motoria* è indicata per algie farmaco-resistenti dovute a un danno ictale, iatrogeno, traumatico del sistema nervoso centrale (midollo spinale ed encefalo). La tecnica consiste nell'impianto a livello intracranico epidurale sulla corteccia motoria somatotopicamente corrispondente all'area dolorosa controlaterale di un elettrodo a più contatti (Fig. 132.3). L'intervento prevede l'utilizzo della neuronavigazione e le tecniche di neurofisiologia intraoperatoria (inversione dell'onda N20 dei potenziali evocati somatosensoriali) per centrare con precisione l'area encefalica su cui posizionare l'elettrodo. I meccanismi di azione sono dovuti principalmente ad attivazione da stimolazione elettrica della



corteccia con aumento dell'inibizione corticale e quindi del talamo e del tronco, attivazione del grigio periacqueduttale con incremento della secrezione di GABA e attivazione di neuroni inibitori discendenti; esiste una teoria di attivazione di vie melanocortinergiche ad azione inibitoria sui centri spinali. È stato supposto che alla base dell'azione antalgica della MCS ci sia anche un'azione inibitoria sull'infiammazione sostenuta da astrociti e microglia.

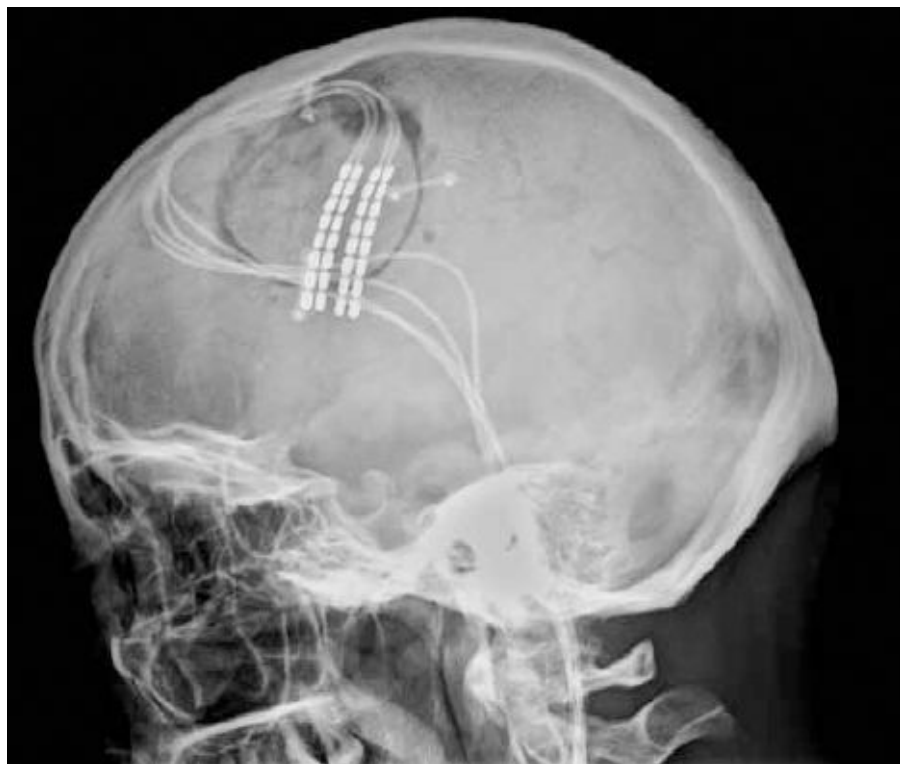


**Fig. 132.3.** Impianto di doppio elettrocatetere posizionato sull'area motoria corticale corrispondente alla faccia.

I dolori più responsivi a questa terapia sono le algie facciali trigeminali insorte dopo procedure lesive per nevralgia trigeminale tipica. L'efficacia antalgica è inferiore a quella della SCS e si attesta sul 40% di riduzione del dolore nel 60% dei pazienti.

La *neurostimolazione dei centri cerebrali profondi* è una tecnica antalgica con indicazioni non ancora ben individuate e visti i rischi chirurgici elevati sarebbe da riservare ai casi resistenti a tutte le altre terapie di neuromodulazione.

L'infusione intratecale di farmaci a livello spinale consiste nell'impianto sottocutaneo di un infusore (pompa) che somministra un farmaco veicolato nello spazio subdurale da un catetere siliconico.

Due sono i farmaci utilizzati per il controllo del dolore: la morfina e lo ziconotide. Il razionale è quello di portare direttamente a livello delle corna posteriori del midollo spinale il farmaco, riducendo così gli effetti collaterali. L'indicazione a tale intervento è il fallimento delle procedure di neurostimolazione o dolori principalmente assiali (lombalgia) sui quali la neurostimolazione non è particolarmente efficace. L'infusione di morfina deve essere praticata con estrema attenzione nelle giovani donne vista l'alterazione dell'equilibrio ormonale gonadico.

## Interventi neurolesivi

Tali interventi trovano indicazione nei casi in cui le altre metodiche non lesive non abbiano avuto successo o nei pazienti con dolore dovuto ad avulsione delle radici nervose sensitive. Nella pratica clinica l'intervento più utilizzato è la *DREZtomia* (Dorsal Root Entry Zone), che consiste nella sezione diretta o con termocoagulazione delle fibre nocicettive laterali e della parte eccitatoria mediale del tratto di Lissauer, risparmiando le fibre lemniscali. Nel 15% dei casi possono comparire danni sensitivi o motori dopo la procedura.

## Nevralgia trigeminale

---

La nevralgia trigeminale essenziale, o *tic douloureux*, è un tipo di dolore particolare: è caratterizzato da dolore monolaterale terebrante o a “scossa elettrica”, nel territorio di uno o due rami trigeminali, della durata di pochi secondi, di solito scatenato da masticazione, igiene orale, fonazione senza deficit neurologici. La causa sembrerebbe essere un *conflitto neurovascolare*, ovvero un contatto tra il nervo trigemino all'uscita dal tronco e una struttura vascolare (usualmente un'arteria) con conseguente scarica di impulsi algogeni. Questa patogenesi distingue la nevralgia primaria da quelle secondarie come avviene in pazienti con sclerosi multipla o neoplasie della regione anatomica.

La terapia chirurgica è da praticarsi nei casi di farmacoresistenza o intolleranza alla terapia medica e consiste nella microdecompressione neurovascolare e in procedure neurolesive percutanee o nella radiocirurgia stereotassica.

La *microdecompressione neurovascolare* consiste in una procedura microchirurgica caratterizzata da una craniotomia retromastoidea, la separazione tra il nervo e il vaso e l'interposizione di un materiale biocompatibile per evitarne il contatto.

Le *procedure neurolesive percutanee* sono la *termolesione*, cioè la

coagulazione selettiva del ganglio trigeminale, la *microcompressione trigeminale* o compressione del ganglio tramite un apposito palloncino e l'*iniezione retrogasseriana di glicerolo* o somministrazione di questo farmaco con azione simile alla termolesione. La *radiochirurgia stereotassica* utilizza la *Gamma Knife* somministrando un fascio collimato di energia radiante sulla radice sensitiva del trigemino all'uscita dal tronco con conseguente sua distruzione. La microdecompressione neurovascolare ha un risultato positivo nel tempo superiore alle altre metodiche percutanee, ma può presentare complicanze operatorie più gravi delle altre tecniche. Usualmente in pazienti in buone condizioni con meno di 70 anni si utilizza la tecnica microchirurgica riservando le altre tecniche agli anziani e ai pazienti con copatologie importanti.

## Spasticità

---

La spasticità è un segno definito come un disturbo del movimento caratterizzato da un incremento velocità-dipendente dei riflessi tonici di estensione, con riflessi tendinei esagerati dovuti a ipereccitabilità del riflesso di estensione.

Due sono le manifestazioni cliniche della spasticità divise in base alla sede della lesione che causa tale sintomatologia:

- *spasticità spinale*
- *spasticità sovraspinale o cerebrale*.

Le principali cause della spasticità spinale e sovraspinale sono la sclerosi multipla, i traumi, l'ictus emorragico o ischemico, le neoplasie del tessuto nervoso, le infezioni.

Gli interventi che possono migliorare la spasticità sono descritti qui di seguito.

- *Interventi di neuromodulazione*: consistono nell'impianto di pompe di infusione di baclofen a livello intratecale spinale ([Fig. 132.4](#)); tale intervento permette di portare a livello delle corna posteriori del midollo spinale il farmaco superando la barriera ematoencefalica e diminuendo gli effetti collaterali.
- *Interventi neurolesivi*: basandosi sull'interruzione delle vie efferenti (motorie) o afferenti (sensitive), interrompono l'arco riflesso patologico.

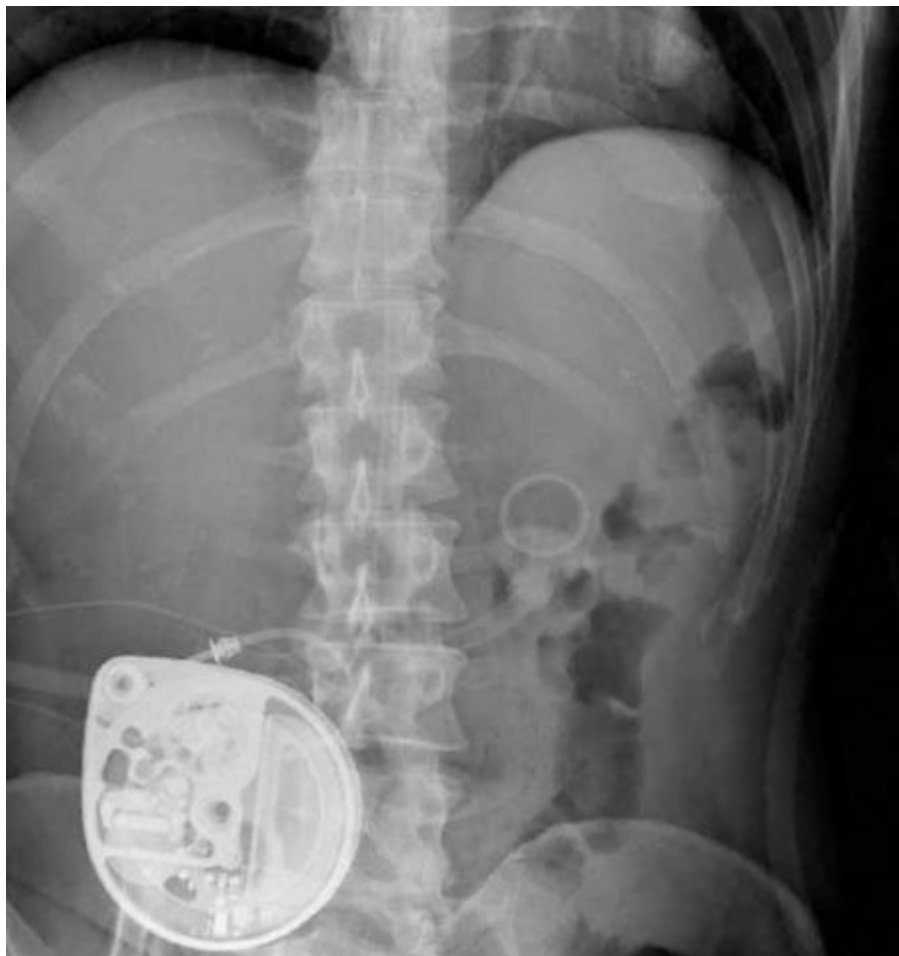


**Fig. 132.4.** Impianto di pompe di infusione a livello addominale con catetere a livello intratecale spinale.

Nella [Tabella 132.1](#) vengono descritte le indicazioni e le tecniche operatorie per il controllo della spasticità. Il miglioramento della sintomatologia con le varie tecniche è del 70-90%.

**Tab. 132.1.** Spasticità: indicazioni e tecniche chirurgiche.

#### **Indicazioni chirurgiche**

##### **Paraplegia**

##### **Non deambulanti**

Condizioni scadenti

Rizestesia gineale in toto possibile

Anestesia generale possibile

Mielografia

Disfunzione vescicale e sessuale

Neurolo

Condizioni buone

~~Trapianto di placca~~ con baclofene

~~Trapianto di placca~~ combinato

DREZtomia

### **Deambulanti con aiuto**

~~Spasticità diffusa~~ con baclofene

~~Spasticità~~ localizzata

### **Autonomi**

~~Spasticità regionale~~ media

~~Spasticità~~ localizzata

### **Emiplegia**

~~Riede spatio~~ del nervo tibiale

~~Riede spatio~~ dei rami nervosi del soleo

~~Riede spatio~~ dei rami del nervo tibiale posteriore

### **Arto superiore**

~~GR57~~ muscolari distali

~~GR57~~ muscolari distali e prossimali

~~GR57~~ muscolari isolati

~~Entapirbia~~ tratecale con baclofene

~~Tetraplegia~~ tratecale con baclofene

Mielotomie

## **Disturbi del movimento**

I principali disturbi del movimento trattati con intervento di neurostimolazione dei centri cerebrali profondi sono la malattia di Parkinson, il tremore essenziale, le distonie primarie. Le indicazioni a tale trattamento sono: età inferiore a 70 anni, assenza di demenza o depressione, risposta positiva al test della L-dopa, tremore, acinesia e distonie levo-indotte non controllabili dalle terapie mediche. L'intervento consiste nell'impiantare con *tecnica stereotassica* nei nuclei basali specifici o target (nucleo subtalamico nel Parkinson, globo pallido interno nella distonia, nucleo ventrale intermedio talamico nel tremore) degli elettrodi, collegati con un neurostimolatore. Il meccanismo di azione è basato sul concetto del *jamming*, ovvero un'interferenza elettrica nel circuito di controllo dei nuclei basali con blocco dei neuroni subtalamici che scaricano a una frequenza troppo elevata.

## **Epilessia**

I pazienti con epilessia sono usualmente trattati con farmaci in mono- o politerapia, tuttavia circa il 30% di essi non risponde a queste terapie e perciò è candidabile al trattamento chirurgico che può essere ablativo o neuromodulatorio.

Gli *interventi ablativi* si dividono in resezione del focolaio epilettogeno identificato con tecniche di neuroimaging o con registrazioni

intracerebrali o in sezione del corpo calloso. I risultati della resezione focale sono buoni con miglioramento nell'80% dei malati e guarigione nel 35%.

Gli *interventi di neuromodulazione* sono riservati ai pazienti non candidati a chirurgia resettiva e si dividono in stimolazione cronica del nervo vago e in DBS. Il meccanismo di funzionamento è un riequilibrio della sincronizzazione dell'attività cerebrale.

## Trattamento del dolore persistente e cronico del distretto vertebrale

### Articolazioni zigoapofisarie

#### Anatomia e sindromi cliniche

Le articolazioni zigoapofisarie sono costituite dal processo articolare superiore di una vertebra e da quello inferiore della soprastante. Esse hanno una membrana sinoviale e una capsula sensibili al dolore. L'innervazione sensitiva di ciascuna articolazione deriva da rami della branca mediale del ramo posteriore sia del nervo spinale corrispondente sia del livello superiore.

La “sindrome delle faccette” lombari è dovuta all'artropatia delle zigoapofisarie causata dall'instabilità segmentale da degenerazione discale (Fig. 132.5).



**Fig. 132.5.** Quadro RM in un caso di dolore lombare da sindrome faccettaria. La

sequenza T2 pesata in sagittale (a sinistra) mostra degenerazioni discali multiple e riduzione della fisiologica lordosi lombare, con conseguente sovraccarico delle articolazioni zigoapofisarie. Una sezione assiale a livello del disco L4-L5 (a destra) mostra versamento intrarticolare bilaterale, visibile come una sottile stria iperintensa a livello della rima articolare, segno di artropatia.

La diagnosi si basa sul rilievo di un dolore che dalla regione paraspinale si irradia a quella inguinale, alle regioni anteriore e laterale della coscia o, meno spesso, alle regioni glutea e posteriore della coscia o alla cresta iliaca. Il dolore è aggravato dall'estensione del tronco, dall'inclinazione laterale e dalla stazione eretta prolungata, mentre si attenua con il riposo e con la flessione del rachide.

La “sindrome delle faccette” cervicali, meno comune, si manifesta come un dolore continuo, uniforme e gravativo, che si può irradiare alla regione occipito-nucale, sovrascapolare o scapolare omolaterale ed è aggravato dall'estensione del collo, dall'inclinazione omolaterale e dalla rotazione controlaterale del capo.

### **Infiltrazione intrarticolare**

L'infiltrazione intrarticolare delle articolazioni zigoapofisarie può avere valenza sia diagnostica sia terapeutica e consiste nell'introdurre dell'anestetico locale all'interno della capsula articolare per mezzo di un ago, in genere sotto guida fluoroscopica o ecografica. Se a questa procedura fa seguito una riduzione del dolore lombare viene confermata la diagnosi di “sindrome faccettaria”. Se l'infiltrazione viene eseguita a scopo terapeutico all'anestetico locale si aggiunge uno steroide a lento rilascio.

### **Termolesione della branca mediale**

Questa procedura consiste nel provocare la denervazione dell'articolazione zigoapofisaria producendo una lesione della branca mediale del ramo primario posteriore, abitualmente utilizzando un ago per radiofrequenza posizionato sotto guida fluoroscopica o ecografica.

Trattandosi di una metodica neurolesiva, prima di eseguire la termolesione viene effettuata una stimolazione sensitiva e motoria per prevenire la lesione accidentale della radice. Data la particolare innervazione delle articolazioni zigoapofisarie, per denervare un'articolazione occorre trattare sia il livello dermatomerico corrispondente sia quello immediatamente superiore.

### **Articolazione sacroiliaca**

---

## **Anatomia e sindromi cliniche**

L'articolazione sacroiliaca è una sinfisi che si stabilisce fra l'osso sacro e l'osso iliaco, dotata di una capsula e di un disco articolare fibrocartilagineo. Pur possedendo una mobilità molto limitata, le articolazioni sacroiliache sopportano il peso dell'intero rachide e sono molto sensibili alle sollecitazioni legate ai cambiamenti posturali. L'innervazione sensitiva è data da una molteplicità di rami sia dorsali sia ventrali che originano dalle radici da L3 a S4.

La "sindrome della sacroiliaca" è caratterizzata da un dolore in sede sacrale laterale e glutea supero-mediale che si può irradiare alla faccia posteriore della coscia fino al poplite. A differenza del dolore faccettario, spesso questo tipo di dolore si aggrava in posizione seduta e sdraiata ed è evocato da alcune manovre semeiologiche che mettono in tensione l'articolazione, come i test di Newton e di Gaenslen.

Le cause più frequenti sono traumatiche, infiammatorie o degenerative. Una menzione particolare merita la sindrome da sovraccarico delle articolazioni sacroiliache dopo interventi di fusione vertebrale lombare.

## **Infiltrazione intrarticolare**

L'infiltrazione intrarticolare della sacroiliaca consiste nell'introdurre steroide e anestetico locale all'interno della capsula articolare per mezzo di un ago, in genere sotto guida fluoroscopica o ecografica.

## **Denervazione percutanea**

In considerazione della complessa innervazione dell'articolazione sacroiliaca, una denervazione completa è pressoché impossibile da ottenere. Le tecniche più usate prevedono la termolesione con radiofrequenza delle branche laterali dei rami posteriori da L5 a S4.

## **Radici spinali**

---

### **Anatomia e sindromi cliniche**

Lo spazio epidurale spinale è delimitato posteriormente dalle lamine e dai legamenti gialli, lateralmente dai peduncoli e dai forami di coniugazione. Caudalmente esso termina con la membrana sacrococcigea a livello dello iato sacrale.

Le sindromi dolorose radicolari in genere sono caratterizzate da un dolore che si irradia nel territorio dermatomerico corrispondente a una o più radici spinali, spesso associato a disturbi sensitivi, o talvolta anche stenici, nello stesso territorio.

### **Infiltrazioni peridurali**



L'infiltrazione peridurale consiste nell'introdurre steroidi e anestetico locale nello spazio epidurale per mezzo di un ago. Le principali vie di accesso allo spazio epidurale sono tre: interlaminare, transforaminale e caudale.

■ **Infiltrazione interlaminare:** lo spazio epidurale viene raggiunto introducendo l'ago nello spazio fra due lamine adiacenti, attraverso il legamento giallo.

Questa tecnica consente di trattare più radici adiacenti con una sola infiltrazione.

■ **Infiltrazione transforaminale:** l'ago viene introdotto all'interno del forame di coniugazione sotto guida radioscopica o ecografica.

Questa tecnica è altamente selettiva, consentendo di trattare una sola radice in maniera mirata, ed è particolarmente utile in caso di compressione radicolare foraminale o extraforaminale o in presenza di esiti cicatriziali da pregressa chirurgia.

■ **Infiltrazione caudale:** l'ago viene introdotto nella porzione più caudale del canale vertebrale attraverso lo iato sacrale. Questa tecnica è scarsamente selettiva, richiede volumi di farmaco maggiori e consente di trattare solo le radici sacrali.

### **Peridurolisi secondo Racz**

È una procedura ideata dal neurochirurgo Gabor Racz per il trattamento delle sindromi dolorose da fibrosi cicatriziale in esiti di interventi spinali, tuttavia ha mostrato risultati positivi anche nel trattamento delle radicolopatie da ernia o protrusione discale, artrosi, stenosi canalare o foraminale, dolore pelvico e perineale.

Consiste nell'introdurre nello spazio epidurale un catetere armato che viene avanzato sotto guida radioscopica fino in corrispondenza delle radici nervose da trattare. Attraverso il catetere è possibile infondere contrasto iodato e realizzare una peridurografia, per individuare la zona dove si trovano le aderenze. Alcuni cateteri multifunzione sono dotati di mandrini a diversa angolazione e rigidità, che consentono la lisi meccanica delle aderenze. Altri consentono di eseguire la stimolazione sensitiva e motoria delle radici nervose, nonché di realizzare il trattamento con radiofrequenza pulsata del ganglio della radice dorsale. Attraverso il catetere, infine, si possono infondere farmaci come ialuronidasi, soluzione fisiologica, steroidi e anestetico locale. Al termine della procedura il catetere viene abitualmente lasciato in sede e l'infusione di farmaci ripetuta nei due giorni successivi (Fig. 132.6).



**Fig. 132.6.** Periduralolisi secondo Racz. Si osservano le radici sacrali di sinistra opacizzate dal mezzo di contrasto. La punta del catetere viene avanzata verso la radice L5, non opacizzata perché imbrigliata da aderenze cicatriziali.

### Lettere suggerite

- Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007;14:952-70.
- Dario A, Tomei G. A benefit-risk assessment of Baclofen in severe spinal spasticity. *Drug Safety* 2004;27:799-818.
- Deer TR, Mekhail N, Provenzano D et al. The appropriate use of neurostimulation of the spinal cord and peripheral nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic diseases: the neuromodulation appropriateness consensus committee. *Neuromodulation* 2014;17:515-50.
- Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP. *Bonica's Management of Pain*. 4th ed. Wolters Kluwer; 2009.
- Garcia-Larrea L, Roland Peyron R. Motor cortex stimulation for neuropathic pain: from phenomenology to mechanisms. *Neuroimage* 2007;37:S71-9.
- Gildenberg PL, Tasker RR. *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*. New York: McGraw-Hill; 1998.
- Greenberg MS. *Handbook of neurosurgery*. New York: Thieme; 2010.
- Gregory K, Bergey GK. Neurostimulation in the treatment of epilepsy. *Experimental Neurology* 2013;244:87-95.
- Manchikanti L, Abdi S, Atluri S et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. *Pain Physician* 2013;16:S49-283.

- Manchikanti L, Falco FJE, Singh V et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part I: introduction and general considerations. *Pain Physician* 2013;16:S1-48.
- Narouze SN. Atlas of ultrasound-guided procedures in interventional pain management. New york: Springer-Verlag; 2011.
- Orlandini G. La chirurgia percutanea del dolore. Roma: Antonio Delfino Editore; 2011.
- Orlandini G. La semeiotica del dolore. I presupposti teorici e la pratica clinica. Roma: Antonio Delfino Editore; 2013.
- Parise M, Acioly MA, Ribeiro CT et al. The role of the cerebellopontine angle cistern area and trigeminal nerve length in the pathogenesis of trigeminal neuralgia: a prospective case-control study. *Acta Neurochir* 2013;155:863-8.
- Tierney TS, Andres M, Lozano AM. Surgical treatment for secondary dystonia. *Movement Disorders* 2012;13:1598-605.
- Trescot AM, Chopra P, Abdi S et al. Systematic review of effectiveness and complications of adhesiolysis in the management of chronic spinal pain: an update. *Pain Phys* 2007;10:129-46.
- Vigneri S1, Sindaco G, Gallo G et al. Effectiveness of pulsed radiofrequency with multifunctional epidural electrode in chronic lumbosacral radicular pain with neuropathic features. *Pain Phys* 2014;17:477-86.
- Waldman S. Atlas of interventional pain management. 4th ed. Elsevier; 2014.
- Whitmer D, deSolages C1, Hill B et al. High frequency deep brain stimulation attenuates subthalamic and cortical rhythms in Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci* 2012;6:2-18.
- Yoshihara H. Sacroiliac joint pain after lumbar/lumbosacral fusion: current knowledge. *Eur Spine J* 2012;21:1788-96.

# Neuroradiologia interventistica

P. Piazza

### Stroke ischemico acuto

Lo stroke ischemico acuto costituisce l'85% di tutti gli stroke, che per il restante 15% dei casi sono di tipo emorragico, e rappresenta una delle principali cause di mortalità e di disabilità permanente a lungo termine.

La terapia dello stroke ischemico acuto per lungo tempo si è concentrata sui vari aspetti della prevenzione, della terapia di supporto e della riabilitazione, tuttavia nel corso degli ultimi anni sono avvenuti notevoli progressi nella terapia dell'occlusione arteriosa in fase acuta, con l'intento di prevenire l'instaurarsi di lesioni ischemiche infartuali.

L'obiettivo principale della terapia endovascolare dello stroke ischemico acuto è quello di ripristinare il flusso ematico cerebrale nel modo più sicuro e più rapido possibile.

Nata negli anni Settanta del secolo scorso come terapia di tipo farmacologico, basata sull'infusione di farmaci trombolitici, soprattutto nel caso di occlusioni dell'arteria basilare, si è recentemente evoluta in forme che vengono definite di tipo meccanico, che in parte ricordano la tecnica di Fogarty, e comprendono tecniche sia di aspirazione sia di estrazione del trombo. La forma di terapia più semplice e più diffusa dello stroke ischemico in fase acuta è la **trombolisi venosa**, praticata dai neurologi delle cosiddette *stroke unit* e consistente nella somministrazione endovenosa di farmaci trombolitici; tuttavia questa terapia, che ha prodotto un netto miglioramento dei pazienti trattati, ha mostrato alcuni limiti:

per essere efficace e sicura deve essere eseguita molto precocemente, non oltre le 3-4 ore dall'insorgenza dei sintomi; inoltre la sua efficacia è sicuramente superiore nelle occlusioni distali, che interessano i piccoli rami corticali delle arterie cerebrali, mentre diminuisce notevolmente nei casi di occlusione prossimale, che coinvolgono l'arteria cerebrale media e l'arteria basilare, e sono generalmente caratterizzati da quadri clinici di maggiore gravità.

Dagli studi eseguiti mediante le principali tecniche neuroradiologiche, quali l'angiografia cerebrale, l'angio-TC e l'angio-RM, siamo in grado di stabilire con precisione la sede dell'occlusione vasale che può coinvolgere vari distretti: nel 40% dei casi interessa l'arteria cerebrale media, solitamente a livello dei segmenti sfenoidale, o M1, e insulare, o M2; nel 15% dei casi interessa l'arteria carotide interna prossimale a livello del bulbo carotideo; nel 10% dei casi interessa l'arteria carotide interna intracranica, nel punto in cui si divide dando origine alle arterie cerebrale media e cerebrale anteriore (la cosiddetta e tanto temuta occlusione a "T"); nel 15% dei casi interessa il circolo posteriore, solitamente a livello dell'arteria basilare; nel 20% dei casi le suddette tecniche neuroradiologiche non sono in grado di evidenziare alcuna occlusione vasale.

La storia naturale delle occlusioni vasali è molto diversa a seconda della sede interessata e questo condiziona il comportamento da tenere; per esempio, l'occlusione dell'arteria carotide interna in sede prossimale, in assenza di fenomeni embolici è spesso misconosciuta, a tal punto che alcuni lavori riferiscono che è asintomatica nel 75% dei casi e quindi non viene trattata; d'altro canto l'occlusione a T dell'arteria carotide interna intracranica si comporta in modo totalmente differente ed è gravata da disabilità e mortalità che complessivamente possono riguardare il 90% dei pazienti.

In presenza di occlusione dell'arteria cerebrale media si ha un 25% di pazienti asintomatici, una mortalità del 25% e un 50% di disabilità più o meno grave; in presenza di un'occlusione che riguarda il circolo basilare si hanno invece un 25% di pazienti asintomatici e un 75% di pazienti con disabilità grave o mortalità.

La possibilità di eseguire una terapia di ricanalizzazione vascolare trova spiegazione in alcune considerazioni di tipo fisiopatologico, basate sulla determinazione quantitativa di alcuni parametri, rappresentati dal flusso ematico cerebrale (Cerebral Blood Flow, CBF), dal volume ematico cerebrale (Cerebral Blood Volume, CBV) e dal tempo medio di circolo cerebrale (Mean Transit Time, MTT); in base alla misurazione di questi parametri, che può essere ottenuta mediante l'esecuzione di una TC perfusoriale o di una RM con tecnica di diffusione e perfusione, è possibile stabilire se nell'ambito di un'area ischemica vi sia la presenza di una zona di ischemia irreversibile, il

cosiddetto *core ischemico*, circondata da un'area generalmente più ampia di ischemia reversibile, qualora sia possibile ripristinare la pervietà del vaso ostruito; tale zona potenzialmente salvabile è la cosiddetta area di penombra ischemica, che sebbene non funzionante in presenza di occlusione dell'afferenza vascolare principale, viene rivascolarizzata da circoli collaterali leptomeningei e quindi viene mantenuta ancora vitale per un periodo di tempo variabile, generalmente tra le 4-8 ore, durante le quali è possibile intervenire.

Quindi quando intervenire? La regola generale dice il prima possibile: *time is brain* affermano con un'espressione molto efficace nei Paesi anglosassoni, tanto che qualcuno pare abbia calcolato che se la terapia viene ritardata si ha una diminuzione dei buoni risultati del 10-20% per ogni mezz'ora di ritardo.

È quindi intuitivo che una buona organizzazione sanitaria in termini di diagnosi precoce dell'ictus e di rapido trasporto del paziente nelle strutture ospedaliere adeguate sia fondamentale per ottenere buoni risultati.

Ma quali pazienti trattare per via endovascolare? La scelta del paziente da trattare tiene conto di considerazioni di carattere clinico e strumentale e coinvolge un team di specialisti, dei quali fanno generalmente parte il neurologo e il neuroradiologo.

Tra le considerazioni di carattere clinico, gli elementi più importanti sono costituiti dalla cosiddetta finestra temporale o tempo di insorgenza dei sintomi neurologici e dalla gravità del quadro clinico che viene valutata mediante un rapido esame neurologico al quale viene attribuito un punteggio, o score, il cosiddetto score della scala NIH (NIHSS).

Dal punto di vista clinico, il paziente "classico" da sottoporre a terapia endovascolare è quello che non può essere sottoposto alla trombolisi venosa perché è stato superato il limite temporale delle 3-4 ore; un'altra indicazione potrebbe essere rappresentata dalla gravità del quadro clinico in quanto si è visto che per punteggi di NIHSS superiori a 10, generalmente associati all'occlusione di un grosso ramo arterioso quale arteria basilare o arteria cerebrale media, l'efficacia della trombolisi venosa è sicuramente inferiore.

Anche la terapia endovascolare presenta però dei limiti di sicurezza e di efficacia e si può ragionevolmente affermare che è meglio soprassedere nel caso in cui un paziente giunga all'osservazione a distanza di 12 o più ore dall'insorgenza di sintomi ormai stabilizzati, o nel caso di pazienti in grave stato comatoso.

Alla valutazione clinica si affianca la valutazione strumentale, essenzialmente di tipo radiologico, la quale prevede l'esecuzione di alcuni esami nel più breve tempo possibile.

L'indagine principale dalla quale non si può prescindere è la TC senza

mezzo di contrasto, la quale ci permette di escludere la presenza di un'emorragia cerebrale, ma anche di aree ipodense di tipo ischemico-edematoso, valutate secondo il punteggio ASPECT (Alberta Stroke Program Early CT scale), riferibili a lesioni ischemiche recenti ma generalmente irreversibili, e di evidenziare la presenza del segno dell'arteria cerebrale media M1 iperdensa o dell'arteria basilare iperdensa, che è solitamente sinonimo di un'occlusione vasale in tali distretti.

Una volta terminata l'acquisizione della TC senza mezzo di contrasto si esegue generalmente in rapida successione un'angio-TC per determinare il punto preciso dell'occlusione vasale e lo stato dei tronchi epiaortici e dell'arco aortico, che potrebbero essere sede di lesioni ateromasiche steno-ostruttive, e una TC perfusionale, che come già detto in precedenza attraverso la misurazione di CBF e CBV consente di evidenziare se attorno all'area di *core* ischemico ormai irreversibile, vi sia una zona di penombra ischemica ancora salvabile.

Una volta terminata la valutazione clinico-strumentale, abbiamo quindi di fronte il paziente – solitamente caratterizzato da una finestra temporale non superiore alle 8-12 ore, con un punteggio NIHSS di 10-15, assenza di emorragia cerebrale e di zone ipodense recenti alla TC senza mezzo di contrasto, presenza di un'occlusione vasale all'angio-TC e di una vasta area di penombra ischemica alla TC perfusionale – il quale viene inviato alla terapia endovascolare.

La terapia endovascolare viene eseguita in sala angiografica, in anestesia generale, e prevede l'esecuzione preliminare di un'angiografia mediante cateterismo femorale, che oltre a confermare la sede di occlusione arteriosa consente di valutare la presenza di circoli collaterali a livello del poligono di Willis e dei circoli collaterali corticali leptomeningei.

La terapia endovascolare eseguita attualmente è preferibilmente di tipo meccanico; solo in rari casi selezionati viene eseguita o associata una terapia di tipo farmacologico, che può contemplare l'infusione intrarteriosa di farmaci trombolitici e/o di antiaggreganti piastrinici, specialmente in casi di occlusioni dell'arteria oftalmica o di rami corticali molto distali, non raggiungibili con gli strumenti a nostra disposizione, i quali consentono di trattare piuttosto agevolmente le occlusioni dell'arteria basilare e dei segmenti P1 e P2 delle arterie cerebrali posteriori, le occlusioni dell'arteria carotide interna intracranica, le occlusioni dei segmenti M1 e M2 dell'arteria cerebrale media e quelle dei segmenti A1 e A2 dell'arteria cerebrale anteriore.

Le tecniche principali di trombolisi meccanica attualmente più utilizzate sono rappresentate dall'aspirazione del trombo mediante un catetere posto a contatto con la sua estremità prossimale (sistema Penumbra) e dall'estrazione del trombo (trombectomia), mediante

l'impiego di uno stent autoespandibile e recuperabile (Solitaire FR e Trevo), che ingloba il trombo nelle sue maglie per tutta la sua lunghezza.

Questi strumenti vengono inseriti nell'arteria cerebrale media (Fig. 133.1) o nell'arteria basilare/cerebrale posteriore (Fig. 133.2) mediante le convenzionali tecniche di microcateterismo arterioso, che contemplano l'utilizzo di sistemi di cateteri coassiali, previo posizionamento preliminare di cateteri guida del calibro di 6-8 F rispettivamente, a livello della porzione cervicale dell'arteria carotide interna e della porzione cervicale dell'arteria vertebrale; in presenza di occlusioni trombotiche di grosse dimensioni, quali quelle che determinano ostruzioni della carotide interna, è altamente consigliabile l'impiego di cateteri guida forniti di pallone da occlusione, in modo da eseguire l'estrazione del materiale trombotico in arresto di flusso, al fine di prevenire migrazioni distali del materiale tromboembolico.



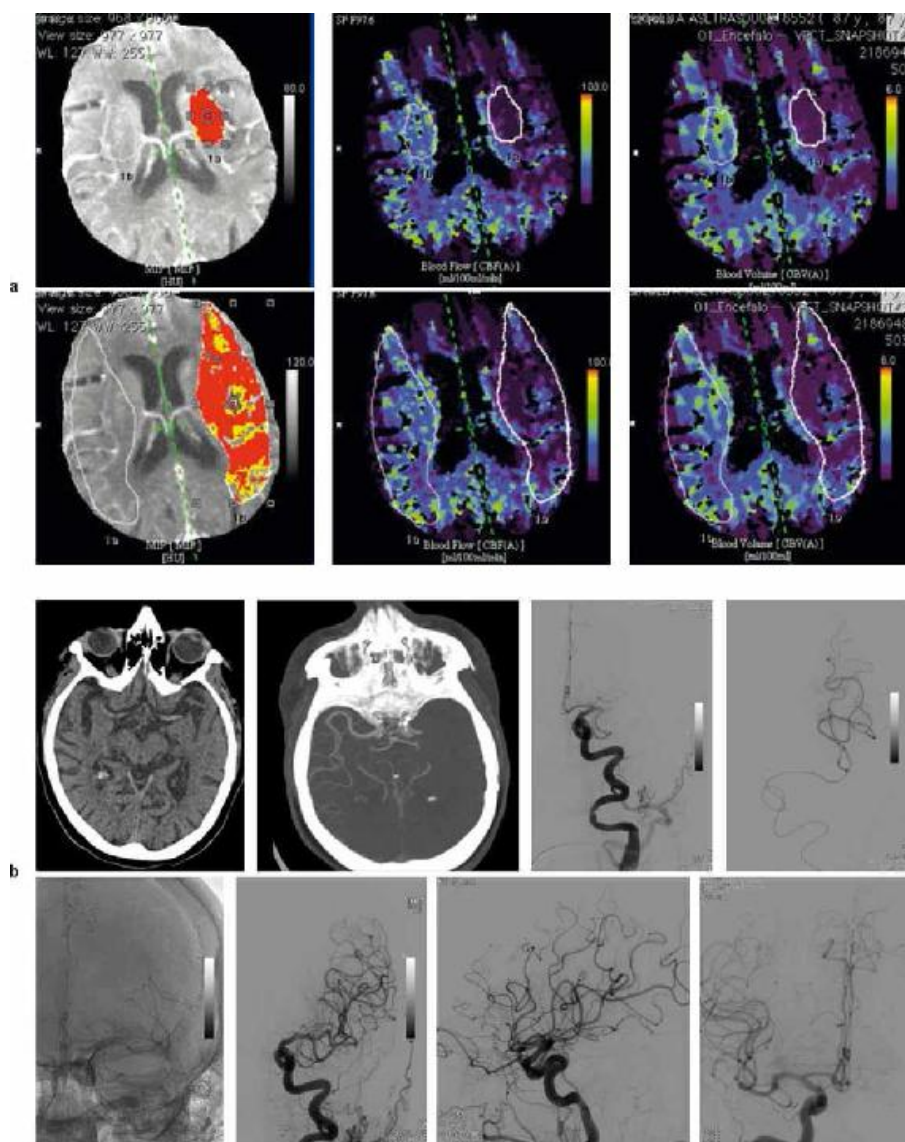


**Fig. 133.1.** (a) TC perfunzionale che evidenzia a livello dei nuclei della base un CBF di 33,63 dal lato destro e di 2,72 dal lato sinistro, con un CBV di 2,27 dal lato destro e di 0,18 dal lato sinistro (core ischemico); a livello della regione corticale frontoparietale si osserva un CBF di 26,49 dal lato destro e di 9,45 dal lato sinistro, con un CBV di 1,61 a destra e di 0,68 a sinistra (penombra ischemica); (b) TC che mostra iperdensità di M1 del lato sinistro; angio-TC, che mostra occlusione del segmento M1 dell'arteria cerebrale media sinistra, confermata da angiografia; il microcateterismo mostra pervietà a valle dell'occlusione; ricanalizzazione con Solitaire.

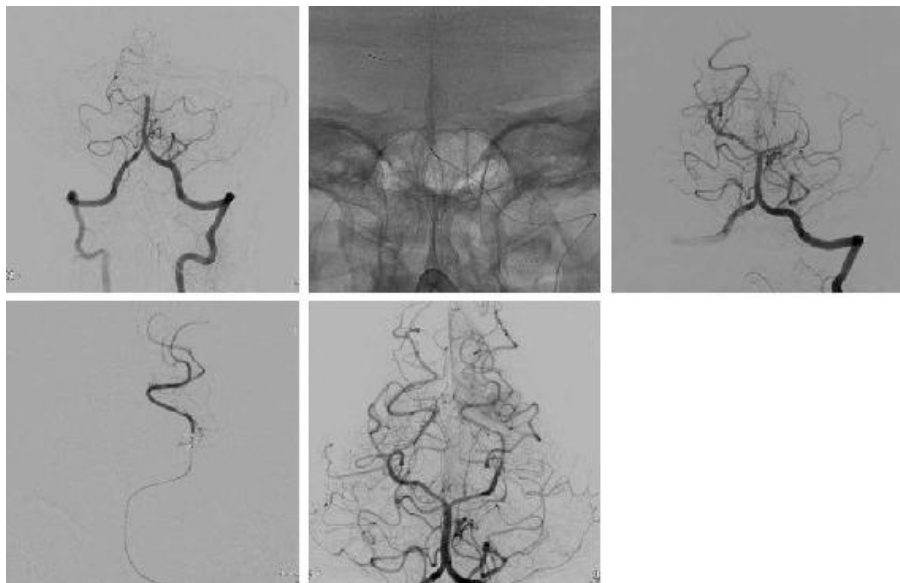


**Fig. 133.2.** Occlusione dell'arteria basilare ricanalizzata con sistema Trevo 4 × 20 mm; occlusione residua dell'arteria cerebrale posteriore sinistra ricanalizzata con sistema Solitaire 3 × 20 mm.

Il principale vantaggio della trombolisi meccanica rispetto a quella farmacologica è la maggiore rapidità della procedura, in media circa mezz'ora contro le due ore della terapia farmacologica intrarteriosa; un altro vantaggio da non sottovalutare è la possibilità di estendere la finestra della terapia tra 6 e 8 ore, senza avere i problemi legati al trattamento farmacologico endovenoso, che non può essere utilizzato in modo sicuro oltre le 3-4 ore, pena un incremento dei casi di emorragia cerebrale.

D'altronde la terapia meccanica endovascolare presenta una maggiore invasività con possibilità di indurre dissecazioni e rotture dei vasi cateterizzati e migrazioni tromboemboliche in altri territori vascolari, per cui va eseguito con cautela o addirittura non utilizzato nei casi con sintomatologia neurologica lieve.

Dalla valutazione dei dati di letteratura e dei trial eseguiti è stato osservato un miglioramento dell'outcome dei pazienti sottoposti a terapia endovascolare, senza che vi sia un incremento degli eventi avversi gravi.

## Angioplastica e stent nella prevenzione dello stroke

### Arteria carotide extracranica

La carotide extracranica è la sede più frequentemente interessata dalla

malattia aterosclerotica; meno frequentemente viene coinvolta la carotide comune in sede ostiale e nei tratti prossimale e intermedio; più frequentemente è coinvolta la regione della biforcazione della carotide comune in carotide esterna e interna; quest'ultima è interessata prevalentemente in corrispondenza del bulbo carotideo e nel tratto cervicale prossimale immediatamente a valle del bulbo.

Mentre le stenosi a livello della carotide comune prossimale a sede intratoracica e del segmento intermedio vengono solitamente trattate per via endovascolare, mediante angioplastica e stent, la lesione della biforcazione carotidea è ancora oggi trattata prevalentemente per via chirurgica.

Da un punto di vista storico, Mathias, Theron e Kachel sono stati i pionieri dell'angioplastica carotidea intorno al 1980; l'avvento della tecnologia dello stent ha fornito significativi miglioramenti nel periodo compreso tra il 1995 e il 2000 e i più recenti miglioramenti tecnologici, sia nel campo degli stent sia in quello dei sistemi di protezione del circolo cerebrale, hanno determinato una crescita esponenziale in tutto il mondo delle applicazioni della procedura endovascolare.

Per quanto riguarda le indicazioni alla terapia endovascolare, esse in gran parte dipendono dalle realtà locali e dalle esperienze dei singoli operatori; vi sono tuttavia alcune norme di carattere generale che vanno rispettate, le stesse che indirizzano il paziente verso la terapia chirurgica piuttosto che verso un trattamento di tipo medico.

Dopo una fase iniziale di applicazione della terapia endovascolare su vasta scala, oggi giorno nella maggior parte dei centri si preferisce trattare per via endovascolare quei pazienti che vengono considerati ad alto rischio chirurgico, sulla base di elementi di carattere clinico e di elementi di carattere anatomico.

Tra gli elementi di carattere clinico che ci consentono di considerare pazienti ad alto rischio per la chirurgia vanno annoverate le gravi insufficienze d'organo, respiratoria, cardiaca ed epatorenale, alle quali è opportuno aggiungere l'angina instabile e la malattia coronarica multipla.

Vi sono poi delle situazioni e delle caratteristiche di tipo anatomico che rendono più difficoltoso un intervento chirurgico rispetto alla terapia endovascolare; tali condizioni sono rappresentate dalla restenosi postchirurgica, dal cosiddetto collo ostile per precedente intervento di svuotamento linfonodale latero-cervicale e/o radioterapia, dalla paralisi della corda vocale controlaterale, da placche estese verso l'alto oltre C2, difficilmente accessibili con la tecnica chirurgica usuale, e infine da una stenosi associata a occlusione della carotide controlaterale (il cosiddetto paziente monocarotide).

È stato infatti dimostrato che nel sottogruppo di pazienti definiti ad alto rischio chirurgico per uno dei suddetti motivi la terapia chirurgica tradizionale è gravata da un'incidenza di complicanze maggiore rispetto alla terapia endovascolare.

Per quanto riguarda le *controindicazioni* alla terapia endovascolare dal punto di vista clinico vanno ricordate le gravi allergie al mezzo di contrasto iodato e l'impossibilità ad assumere farmaci antiaggreganti piastrinici; inoltre, la terapia endovascolare non deve essere utilizzata in presenza di trombo intraluminale, che finirebbe per essere spremuto dallo stent contro le pareti del vaso, con possibilità di embolismo distale nel circolo intracranico.

Vi è poi tutta una serie di condizioni di carattere anatomico che rendono estremamente difficoltoso o impossibile e pericoloso il posizionamento dello stent e l'esecuzione dell'angioplastica; tali condizioni sono rappresentate dalla grave ateromasi dell'arco aortico, possibile fonte di embolia durante le manovre di cateterismo e dall'arco aortico di tipo III e di tipo IV, in cui, a causa dell'allungamento dell'aorta dovuto alla malattia aterosclerotica, gli osti dei tronchi epiaortici sono più difficilmente cateterizzabili, in quanto non sono più situati allo stesso livello dell'ostio dell'arteria succlavia sinistra, ma vengono a trovarsi in posizione più bassa e più prossimale.

Altre condizioni anatomiche sfavorevoli per l'inserimento dello stent sono costituite da *kinking* e tortuosità molto accentuate dell'arteria carotide comune e dalla presenza di *kinking* e *coiling* dell'arteria carotide interna cervicale a valle della stenosi, i quali possono ostacolare il passaggio dello stent e il posizionamento del sistema di protezione del circolo cerebrale.

Anche la presenza di grossolane calcificazioni di aspetto globulare viene considerata una controindicazione relativa all'impiego dello stent, in quanto esse rendono estremamente difficoltosa la dilatazione del vaso da parte dell'angioplastica.

Dal punto di vista tecnico, i principali elementi da sottolineare sono i seguenti: l'intervento viene quasi sempre eseguito per cateterismo femorale e solo raramente sono impiegate la via omerale o quella radiale; inoltre, si cerca di eseguire l'intervento con l'ausilio di un sistema di protezione del circolo cerebrale, costituito più frequentemente da un sistema a filtro che, posizionato nell'arteria carotide interna cervicale distale, consente il passaggio del sangue e impedisce la migrazione distale di eventuali frammenti embolici, i quali tendono a staccarsi soprattutto durante la fase di angioplastica che viene eseguita dopo il posizionamento dello stent; in alternativa al sistema di protezione a filtro possono essere utilizzati dei sistemi di protezione ad arresto di flusso, costituiti da un catetere guida dotato di un pallone da occlusione, che posizionato nell'arteria carotide comune consente di arrestare il flusso durante tutte le fasi della procedura e di aspirare il sangue che ristagna prima di ripristinare il flusso, allo scopo di

asportare frammenti embolici che possono distaccarsi dalla placca.

Facendo riferimento alla procedura con sistema di protezione a filtro, che è quella più utilizzata, in pratica una volta posizionato un catetere guida di calibro adeguato nella porzione distale dell'arteria carotide comune, si attraversa la stenosi con il sistema di protezione, costituito da un filo guida alla cui estremità distale è applicato un piccolo cestello; il sistema appare inguainato prima di attraversare la stenosi e viene aperto mediante retrazione della guaina di rivestimento esterna una volta che è stata raggiunta la posizione prescelta a livello del tratto cervicale distale dell'arteria carotide interna.

In presenza di stenosi molto serrate e/o modicamente calcifiche, è preferibile eseguire un'angioplastica preliminare con palloncini da 2-3 mm, per facilitare il passaggio dello stent autoespandibile che si trova inguainato all'interno di un apposito fodero.

Sono disponibili vari tipi di stent autoespandibili, aventi dimensioni comprese tra 7-9 mm e lunghezza nominale solitamente compresa tra 40-50 mm.

Una volta posizionato a livello della sede prescelta, lo stent viene sguainato; si esegue quindi un'angioplastica finale all'interno dello stent mediante un palloncino da 5-6 × 20 mm, in modo da ridurre il più possibile l'entità della stenosi.

Il sistema di protezione viene quindi recuperato mediante un apposito catetere ed esaminato per la presenza di eventuali frammenti embolici al suo interno; si procede infine al controllo angiografico finale del circolo cervicale e cerebrale (Fig. 133.3).



**Fig. 133.3.** Stent carotideo con filtro di protezione, angioplastica preliminare, carotid wallstent 7 × 50 mm e angioplastica finale 5 × 20 mm.

Tra le possibili complicanze maggiori della terapia endovascolare bisogna ricordare lo stroke tromboembolico, l'emorragia da ri-perfusione e la sindrome da iperperfusione cerebrale.

Gli eventi tromboembolici responsabili di stroke sono compresi tra il 2 e il 7%, a seconda delle varie casistiche.

L'emorragia cerebrale da riperfusione è un evento molto grave, fortunatamente raro, che può verificarsi in presenza di una lesione ischemica cerebrale recente, per cui in tali casi è buona norma prudenziale dilazionare la terapia endovascolare di 30-40 giorni.

L'iperperfusion cerebrale è un evento raro che dipende da un deficit del sistema di autoregolazione cerebrale in un territorio vascolare sottoposto a una condizione di ischemia cronica per una stenosi di grado elevato, una volta eliminata la stenosi il territorio vascolare con sistema di autoregolazione deficitaria viene perfuso acutamente e, specie in concomitanza di ipertensione arteriosa sistemica, si possono verificare fenomeni di edema ed emorragia cerebrale (Fig. 133.4).



**Fig. 133.4.** Caso di iperperfusion cerebrale; stenosi serrata dell'arteria carotide

interna di vecchia data, con marcata riduzione della perfusione cerebrale visibile come marcato ritardo di opacizzazione del circolo carotideo destro nella proiezione antero-posteriore; angiografia della carotide in proiezione laterale, che mostra lo stent con pervietà del lume; tomografia cerebrale a qualche ora dalla procedura che mostra l'insorgenza di una gravissima emorragia cerebrale che causerà il decesso del paziente.

Altri problemi che possono presentarsi dopo l'inserimento di uno stent carotideo sono rappresentati dalla possibile migrazione dello stent (Fig. 133.5) e dalla restenosi intrastent da iperplasia intimale (Fig. 133.6); entrambe le condizioni possono essere risolte per via endovascolare mediante l'applicazione di particolari tecniche interventistiche.

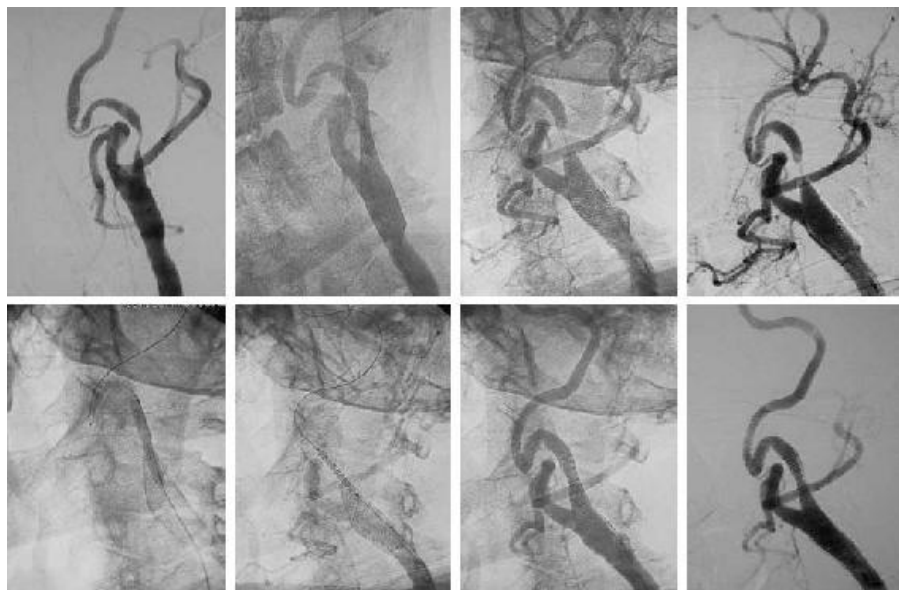


**Fig. 133.5.** Migrazione di carotid wallstent a 1 mese dall'inserimento; terapia con angioplastica e inserimento di stent *herculink* 4 × 15 mm.



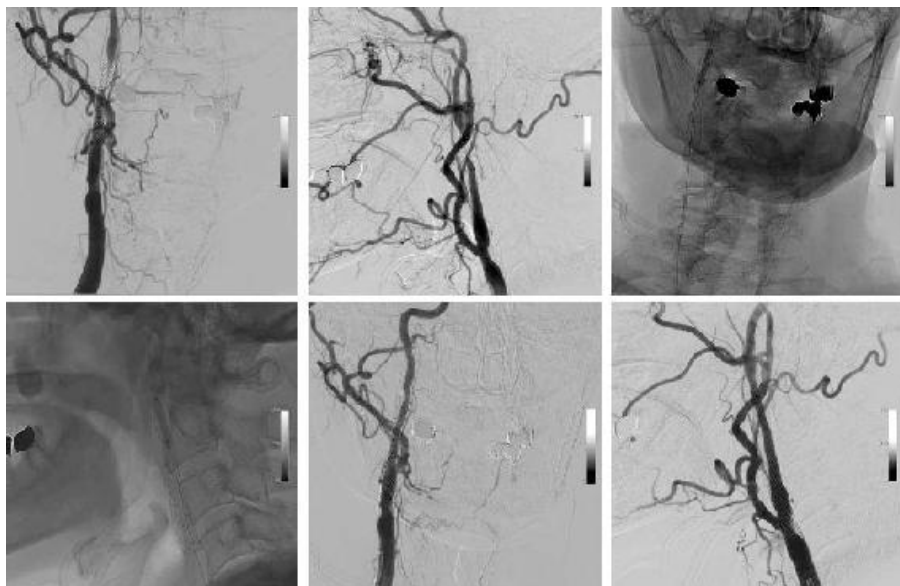


**Fig. 133.6.** Angiografia della carotide in proiezione antero-posteriore e laterale, eseguita a 6 mesi dalla procedura che mostra marcata stenosi intrastent da iperplasia intimale nel settore distale; angioplastica intrastent nel tratto distale sede di iperplasia intimale mediante *cutting balloon* da 5 × 20 mm; studio angiografico nelle due proiezioni che dimostra il notevole miglioramento dopo tre angioplastiche con *cutting balloon*.

I risultati della terapia endovascolare misurati in termini di incidenza di restenosi e di prevenzione a medio termine dello stroke sono pressoché sovrapponibili a quelli della chirurgia; i risultati a lungo termine sono tuttora in fase di elaborazione, ma lasciano ben sperare per una maggiore diffusione della terapia endovascolare; numerosi trial clinici sono in corso per verificare se sia possibile un'applicazione su più larga scala di questa forma di terapia.

### **Arteria carotide intracranica**

L'arteria carotide intracranica viene anatomicamente suddivisa in tre segmenti: petroso, intracavernoso e sovraclinoideo.

La malattia aterosclerotica colpisce più frequentemente la porzione petrosa distale e la porzione intracavernosa.

I dati sulla storia naturale della malattia aterosclerotica dell'arteria carotide interna intracranica sono meno numerosi e più confusi rispetto ai dati disponibili sulla malattia della biforcazione carotidea extracranica.

Studi recenti hanno dimostrato la possibilità di eseguire l'angioplastica e il posizionamento di stent a livello dei segmenti petroso e cavernoso, con percentuali di successo pressoché sovrapponibili a quelle del



distretto carotideo extracranico; appare invece più problematica e gravata da maggiori complicanze la terapia delle lesioni aterosclerotiche a livello dell'arteria carotide interna sovraclinoidea, del segmento M1 dell'arteria cerebrale media, del segmento intramurale V4 dell'arteria vertebrale e dell'arteria basilare.

Per quanto riguarda le indicazioni, generalmente i pazienti asintomatici non vengono trattati per via endovascolare; vanno invece sottoposti ad angioplastica e stent i pazienti sintomatici nei quali la terapia medica farmacologica instaurata non si è dimostrata sufficiente a risolvere la sintomatologia clinica.

Dal punto di vista tecnico, possono essere utilizzati sia stent premontati su palloncino da angioplastica sia stent autoespandibili, i quali vengono inseriti in corrispondenza della placca dopo aver eseguito un'angioplastica preliminare.

Gli stent utilizzati nella carotide petrosa e cavernosa (Fig. 133.7) hanno dimensioni di 4 mm e lunghezza variabile tra 20 e 30 mm; l'angioplastica deve essere eseguita a pressioni inferiori rispetto al distretto extracranico per via della diversa struttura della parete arteriosa dei vasi intracranici, i quali presentano un minore spessore della componente muscolare ed elastica.



**Fig. 133.7.** Stenosi carotide precavernosa sinistra trattata con PTA 3 × 20 mm, che provoca dissezione intimale e stent wingspan da 4 × 20 mm.

### Arteria vertebrale extracranica

L'arteria vertebrale extracranica viene solitamente colpita dalla malattia aterosclerotica in corrispondenza dell'ostio di origine dall'arteria succlavia. Le indicazioni alla terapia della stenosi vertebrale ostiale sono meno definite rispetto alla stenosi della

biforcazione carotidea; inizialmente si pensava che la storia naturale della stenosi dell'arteria vertebrale extracranica in sede ostiale fosse caratterizzata da un andamento relativamente benigno: l'arteria vertebrale presenta varie possibilità di compenso, sia attraverso l'arteria vertebrale controlaterale, sia attraverso numerosi vasi controlaterali (arterie cervicali, porzione faringo-occipitale dell'arteria carotide esterna e arteria carotide interna, mediante l'arteria comunicante posteriore).

Dati acquisiti più recentemente indicano tuttavia che la prognosi dei pazienti con stenosi dell'arteria vertebrale extracranica è peggiore di quanto si pensasse in passato; inoltre è stato osservato che il meccanismo embolico sembrerebbe prevalente rispetto a quello emodinamico.

La terapia medica è stata per lungo tempo la principale forma di terapia, a causa della morbidità elevata connessa alla terapia chirurgica.

I recenti miglioramenti tecnologici nel campo degli stent hanno spinto vari centri a sottoporre a terapia endovascolare pazienti sintomatici, in cui un ciclo di terapia medica non ha sortito gli effetti desiderati; tuttavia in considerazione dei dati attualmente disponibili i pazienti con stenosi ostiale asintomatica non vengono trattati per via endovascolare ma tenuti in stretta osservazione.

Dal punto di vista tecnico, per la stenosi ostiale ([Fig. 133.8](#)) vengono generalmente utilizzati stent premontati su palloncino, aventi dimensioni di 4-5 mm × 12-15 mm di lunghezza; in alternativa anche lo stent autoespandibile carotid wallstent, nella misura 5 × 30 mm può essere impiegato con buoni risultati; qualora la stenosi interessi il segmento V2 (vertebrale intertrasversario) è consigliabile utilizzare il suddetto stent autoespandibile che meglio si adatta ai movimenti della colonna vertebrale cervicale.



**Fig. 133.8.** Iniezione dell'arteria succlavia sinistra, che evidenzia stenosi ostiale

dell'arteria vertebrale sinistra; stent herculink elite 5 × 15 mm premontato su pallone, gonfiato in corrispondenza della stenosi ostiale; iniezione selettiva dell'arteria succlavia sinistra dopo posizionamento dello stent all'ostio dell'arteria vertebrale.

### **Tronchi epiaortici: tronco anonimo, ostio dell'arteria carotide comune sinistra e arteria succlavia**

Le principali indicazioni alla terapia delle stenosi dei tronchi epiaortici sono costituite dall'ischemia sintomatica cronica dell'arto superiore, dalla sindrome cerebrale da furto della succlavia e dalla sindrome cardiaca da furto della succlavia in pazienti sottoposti a bypass coronarico mediante l'arteria mammaria interna.

Nella maggioranza dei casi si tratta quindi di pazienti sintomatici; unica eccezione è quella dei pazienti asintomatici con stenosi dell'arteria succlavia sinistra, che devono essere sottoposti a bypass coronarico mediante l'impiego dell'arteria mammaria interna.

Da un punto di vista tecnico, le lesioni stenosanti dei tronchi epiaortici vengono trattate prevalentemente per via femorale, ma possono essere trattate anche per via omerale; nel caso di un'ostruzione vera e propria, in alcuni casi, può risultare più semplice la terapia per via omerale.

Sono utilizzati stent premontati su palloncini da angioplastica aventi dimensioni di 7-8 mm nel caso di stenosi dell'arteria succlavia (Fig. 133.9) e della stenosi ostiale dell'arteria carotide comune sinistra (Fig. 133.10) e di dimensioni di 9-10 mm, nel caso di stenosi del tronco anonimo (Fig. 133.11); la lunghezza degli stent è compresa tra 20 e 30 mm.

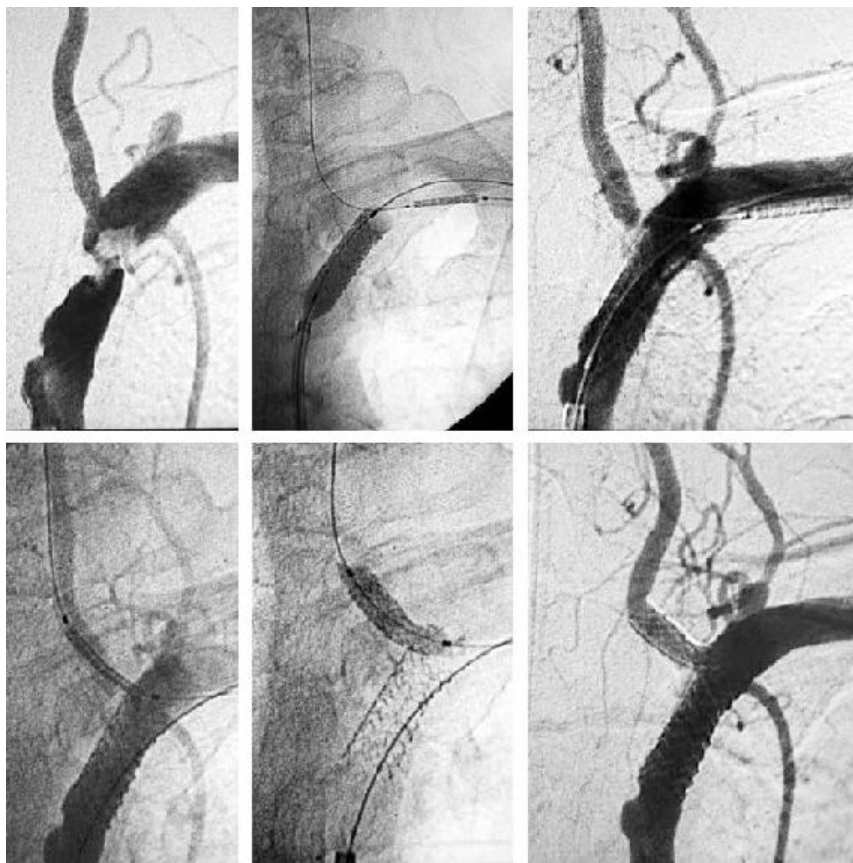


**Fig. 133.9.** Stenosi della succlavia sinistra da placca irregolare; terapia con kissing stent; lo stent omnilink 7 × 25 mm viene dilatato in succlavia sinistra ma provoca stenosi ostiale vertebrale sinistra; viene pertanto posizionato lo stent herculink elite da 5 × 15 mm.

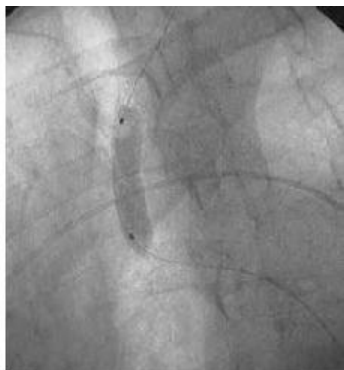


**Fig. 133.10.** Stenosi ostiale della carotide comune sinistra in occlusione della carotide comune destra e della succlavia sinistra; bypassa la carotide/succlavia sinistra e stent omnalink 8 × 25 mm.



**Fig. 133.11.** Stenosi del tronco anonimo trattata con stent omnalink 9 × 25 mm.

L'incidenza di complicanze ischemiche cerebrali è nettamente inferiore rispetto alla terapia chirurgica tradizionale.

I risultati a distanza della terapia endovascolare in termini di pervietà dello stent sono leggermente inferiori rispetto alla chirurgia, che tuttavia per la sua maggiore morbidità viene generalmente utilizzata solo in caso di fallimento della terapia endovascolare.

## Aneurismi cerebrali

La terapia endovascolare degli aneurismi intracranici si è evoluta sostanzialmente nel corso degli ultimi due decenni, passando da iniziale terapia sperimentale a pratica clinica routinaria, fino a divenire la terapia di prima scelta per un gran numero di pazienti e di aneurismi. La terapia endovascolare si è focalizzata per molti anni sul riempimento dell'aneurisma con materiali embolizzanti. Questa tecnica è apparsa efficace per la terapia della maggioranza degli aneurismi a colletto piccolo, che insorgono da un difetto focale nella

parete dell'arteria di origine (coinvolgendo < 25% della circonferenza della parete arteriosa). Tuttavia, l'occlusione endosacculare non è in grado di intervenire sulla restante porzione di circonferenza patologica dell'arteria di origine. Negli aneurismi ad ampio colletto e di maggiori dimensioni (tipo *large* o *giant*), con aspetto più displastico, il punto di demarcazione tra la porzione normale e quella patologica dell'arteria diviene meno visibile. Per tale ragione, la terapia endosacculare è spesso inefficace nel trattamento di tali aneurismi che nascono da un difetto segmentario più ampio e più diffuso del vaso di origine.

Fino a pochi anni fa, questi ampi difetti segmentari venivano trattati con l'occlusione del vaso portante; attualmente, grazie all'introduzione di stent di vario tipo, sono trattati con una strategia endoluminale in grado di ottenere una ricostruzione circonferenziale della parete del vaso, che può quindi essere preservato.

### **Caratteristiche generali**

Gli aneurismi cerebrali possono avere diversa morfologia e diversa istologia parietale a seconda dell'origine e del meccanismo di formazione dell'aneurisma stesso.

■ **Aneurismi sacciformi:** sono i più frequenti e consistono nella estroflessione sacculare di una parete vasale priva di lamina elastica interna e di strati muscolari. La loro origine è in genere multifattoriale per associazione di un difetto congenito della parete vasale e di uno stress emodinamico. Si localizzano soprattutto a livello del poligono di Willis, delle biforcazioni vasali e nei punti di origine dei rami collaterali. Si possono associare a patologie ereditarie o a malattie del connettivo, quali rene policistico, displasia fibromuscolare, sindrome di Ehlers-Danlos. Sono caratterizzati da un colletto, tramite cui il sangue penetra dentro l'aneurisma, da un corpo e da un fondo, i quali generalmente sono allineati con la direzione dominante del flusso ematico nell'arteria di origine. Possono essere formati da uno o più lobuli e, quando si rompono, in genere è riconoscibile una piccola irregolarità in corrispondenza del punto di rottura. Si definiscono “giganti” quando uno dei loro diametri supera i 25 mm e a “colletto largo” quando esso supera i 4 mm. Un incremento di dimensione maggiore di 10-15 mm è spesso associato alla formazione di trombi dentro la sacca, che possono ispessirne la parete; la parete degli aneurismi giganti è in genere spessa e calcifica.

■ **Aneurismi fusiformi:** interessano l'intera circonferenza del vaso; spesso sono secondari a processi aterosclerotici, ma a volte anche a traumi focali della parete, ad anomalie del collagene, ad affezioni o a



processi infiammatori; si ritrovano più frequentemente a livello della porzione extracranica della carotide interna e nel segmento V4 dell'arteria vertebrale. Questi tipi di aneurismi colpiscono più frequentemente gli uomini che le donne e si sviluppano in genere in età media o avanzata; la loro morfologia può variare da un semplice pattern fusiforme a una vera e propria distorsione strutturale dell'arteria da cui originano.

■ **Pseudoaneurismi:** sono dilatazioni arteriose focali non delimitate dalla parete vasale normale in quanto la loro origine è secondaria allo stravasamento di un coagulo ematico dovuto a una lesione vasale, successivamente delimitato da tessuto reattivo. Sono in genere secondari a traumi, infezioni, lesioni iatrogene, dissezioni spontanee o danno neoplastico alla parete vasale. Interessano più frequentemente le arterie di grosso calibro rispetto ai piccoli vasi periferici; nelle fratture del basicranio, i segmenti petroso e cavernoso dell'arteria carotide interna sono spesso coinvolti a causa della loro posizione relativamente fissa. La storia naturale di questo tipo di aneurismi è imprevedibile: possono rompersi, ingrandirsi o andare incontro a trombosi spontanea.

■ **Aneurismi blood blister-like:** sono di piccole dimensioni, a larga base di impianto, con parete costituita da tessuto fibroso, pertanto molto friabile, situati a livello della porzione sovraclinoidea dell'arteria carotide interna, in una zona da cui non originano rami arteriosi, più frequentemente nella parete superiore.

■ **Aneurismi dissecanti:** consistono nella penetrazione del sangue circolante attraverso una soluzione di continuo dell'intima con progressiva formazione di un falso lume; il flusso nel vero lume può progressivamente diminuire, evento che può portare anche a ischemia cerebrale. Possono avere origine spontanea o post-traumatica; i traumi chiusi o penetranti, e in passato la puntura diretta dell'arteria carotide per l'esecuzione dell'angiografia, sono le cause più comuni della formazione di tali tipi di aneurismi; i reperti angiografici sono molto variabili. In genere, il vero lume è stretto e si può assottigliare fino alla completa occlusione, oppure può alternativamente dilatarsi e poi restringersi, con formazione di coaguli al suo interno. A volte l'angiografia sottostima la presenza di questi tipi di aneurismi, pertanto metodiche multiplanari quali la RM risultano più sensibili per la diagnosi.

Gli aneurismi possono essere classificati ulteriormente in due grandi famiglie, sotto il profilo del quadro clinico, della storia naturale e delle indicazioni alla terapia, che può essere, a seconda dei casi, di



tipo conservativo endovascolare o di tipo neurochirurgico:

- aneurismi cerebrali rotti;
- aneurismi cerebrali non rotti.

In base al tipo di aneurisma avremo una presentazione clinica differente. Per gli **aneurismi rotti**, la modalità più comune di presentazione è l'emorragia subaracnoidea conseguente alla rottura dell'aneurisma stesso.

Per gli **aneurismi non rotti**, i sintomi di esordio sono molto vari in quanto dipendono fondamentalmente dallo loro sede e comprendono: dolore, disfunzioni neurologiche causate dalla compressione da parte di un aneurisma di grosse dimensioni, paralisi dei nervi cranici, disturbi visivi, deficit motori, perdita o alterazioni della sensibilità, crisi epilettiche, sintomi di ischemia o infarto cerebrale quali TIA, emiparesi, disfasia ed emianopsia. Da aneurismi di grosse dimensioni possono infine distaccarsi emboli dall'apposizione trombotica parietale, con relative conseguenze cliniche.

Esistono inoltre aneurismi del tutto asintomatici, che vengono diagnosticati incidentalmente in corso di indagini eseguite per altri motivi.

Nei pazienti che si stabilizzano o migliorano dopo l'episodio iniziale di emorragia subaracnoidea si possono verificare problemi neurologici anche gravi in rapporto a tre diverse cause: il risanguinamento, il vasospasmo e l'idrocefalo.

Lo **studio neuroradiologico** degli aneurismi intracranici ha come obiettivi l'identificazione della lesione, la valutazione di sede, dimensioni, diametro del colletto, rapporto colletto/sacca, rapporto con il vaso di origine e con i vasi vicini, eventuali varianti anatomiche, eventuale presenza di vasospasmo e della pervietà del circolo di Willis. Dall'insieme di tali formazioni, in particolare le caratteristiche del colletto e i rapporti con i vasi di origine e con quelli vicini, deriva l'indicazione alla terapia endovascolare o chirurgica. L'angiografia digitale rappresenta la metodica più sensibile e quindi di riferimento per lo studio degli aneurismi intracranici, pur essendo un esame invasivo; l'angio-TC e l'angio-RM rappresentano metodiche alternative, in grado di fornire, grazie alle tecniche di post-processing, informazioni molto simili a quelle dell'angiografia diagnostica, ma con il vantaggio di una minore invasività e dunque gravate da minore rischio di complicanze, ma con minore precisione sul versante morfologico/anatomico, reso ancora più evidente dalle tecniche angiografiche rotazionali con successive ricostruzioni tridimensionali.

La diagnosi definitiva e la descrizione preoperatoria degli aneurismi intracranici è di dominio angiografico. Per tutto ciò è essenziale un'adeguata tecnica angiografica. Questo richiede la visualizzazione

dell'intera circolazione intracranica, incluse le arterie comunicanti posteriori e anteriori e le arterie cerebellari postero-inferiori. Una valutazione angiografica completa consiste in un insieme di proiezioni laterali, antero-posteriori e oblique con studi di sottrazione. Un tipico aneurisma intracranico è visto come un'immagine di plus e si manifesta comunemente a livello di una parete arteriosa o di una biforcazione vasale; il circolo di Willis e la biforcazione dell'arteria cerebrale media sono le localizzazioni più frequenti. Quando un'angiografia dimostra più di un aneurisma, è importante determinare quale lesione è andata incontro a rottura. I soli segni clinici possono indicare una rottura aneurismatica in solo un terzo dei pazienti in cui è presente. L'immagine angiografica ci aiuta in maniera considerevole. Esistono differenti segni diagnostici di rottura:

- segno di certezza: uno stravaso di contrasto è patognomonico ma molto raro; la rapida emorragia all'interno dello spazio intracranico è fatale;
- segni di forte sospetto: un ematoma parenchimale o cisternale che circonda un aneurisma è diagnostico di rottura; un aneurisma di grandi dimensioni è facile che vada incontro a rottura; una lobatura o una forma irregolare del fondo indicano una possibile rottura;
- segni di sospetto: vasospasmi focali e un'emorragia subaracnoidea localizzata che drena velocemente nelle cisterne basali sono segni di sospetto, ma meno affidabili, di rottura aneurismatica.

Approssimativamente nel 15% dei pazienti con un'emorragia subaracnoidea non traumatica non si trova nessun aneurisma, nonostante un'angiografia completa e di alta qualità. Possiamo distinguere tra due classi di pazienti.

Il primo gruppo consiste in pazienti con un'emorragia subaracnoidea perimesencefalica non aneurismatica in cui la perdita di sangue è localizzata immediatamente anteriormente al tronco cerebrale e alle aree adiacenti. In questi pazienti l'angiografia è molto spesso negativa e la loro prognosi è eccellente. In questi casi, l'emorragia subaracnoidea è dovuta a rotture spontanee di piccole vene pontine o perimesencefaliche.

Il secondo gruppo, con una prima angiografia negativa, ha invece una TC positiva per un'emorragia da rottura aneurismatica; il sangue invade la cisterna soprasellare e si dirige dentro le scissure interemisferiche anteriori e laterali. Il rischio di risanguinamento, ischemia cerebrale e deficit neurologici è alto in questo gruppo e la ripetizione dell'angiografia assicura l'identificazione dell'aneurisma occulto. Essa dimostra la presenza della lesione dal 10 al 20% dei casi. Per quanto riguarda le dimensioni dell'aneurisma, è stata adottata la classificazione che suddivide gli aneurismi in tre classi:

- small (aneurismi piccoli): 1-10 mm;
- large (aneurismi grandi): 11-25 mm;
- giant (aneurismi giganti): > 25 mm.

Per quanto riguarda il colletto dell'aneurisma, si è adottata la classificazione che suddivide gli aneurismi in due classi:

- colletto piccolo (< 4 mm);
- colletto ampio (> 4 mm).

Per quanto riguarda le **indicazioni alla terapia** bisogna fare innanzitutto riferimento alla cosiddetta storia naturale degli aneurismi, che è nettamente diversa a seconda che si abbia a che fare con un aneurisma rotto oppure con un aneurisma non rotto; a questo proposito, sono stati pubblicati alcuni studi molto importanti che ci aiutano nel prendere le decisioni più appropriate; tali studi sono rappresentati dall'ISUIA prima e seconda versione, per gli aneurismi non rotti, e dall'ISAT, per gli aneurismi rotti. La storia naturale degli aneurismi rotti è ben conosciuta: il problema principale è rappresentato dalla possibilità del risanguinamento dell'aneurisma che è massima durante le prime 24 ore (5%), raggiunge un 15-20% nelle prime 2 settimane, mentre a 6 mesi è di circa il 50%; la mortalità da risanguinamento è molto elevata, fino all'80%. Mentre non esistono controversie sul fatto che gli aneurismi rotti debbano essere trattati, il problema della terapia degli aneurismi non rotti è molto più dibattuto, come del resto avviene anche per le malformazioni artero-venose cerebrali o la stenosi carotidea asintomatica; le controversie nascono dal fatto che sia la terapia chirurgica sia quella endovascolare sono connotate da una morbidità e mortalità complessive che variano tra il 7 e il 15%.

Dai dati dello studio ISUIA sulla storia naturale degli aneurismi non rotti emergono alcune considerazioni di carattere generale, legate alle dimensioni dell'aneurisma, alla sede dell'aneurisma, alla sintomatologia del paziente e ai dati anamnestici; escludendo gli aneurismi carotidei intracavernosi, che vanno trattati solo se dotati di effetto massa con sintomi (prima fra tutti la nevralgia trigeminale), e facendo riferimento agli aneurismi intradurali, emerge quanto segue: se un aneurisma intradurale non rotto è sintomatico (per es. paralisi di un nervo cranico) va trattato qualunque sia la sede e la dimensione. Nel caso di aneurismi totalmente asintomatici, viene consigliata la terapia per aneurismi di tutte le dimensioni e in tutte le sedi con storia pregressa di emorragia subaracnoidea da rottura di altro aneurisma. In assenza di storia emorragica pregressa sarebbe opportuno intervenire per dimensioni superiori a 7 mm; va inoltre tenuto presente che per dimensioni inferiori a 7 mm le probabilità di sanguinamento sono lievemente superiori per gli aneurismi del circolo vertebrobasilare e

per quelli della carotide/comunicante posteriore, rispetto agli aneurismi del circolo anteriore, comprendenti i restanti aneurismi carotidei, gli aneurismi del complesso comunicante anteriore e quelli dell'arteria cerebrale media.

Le opzioni terapeutiche includono: il clipping chirurgico e la terapia endovascolare. Per operare una scelta tra terapia chirurgica e terapia endovascolare dobbiamo tenere in considerazione alcuni fattori relativi al paziente da trattare, al tipo di aneurisma e all'esperienza degli operatori nei confronti di un certo tipo di terapia. L'esperienza degli operatori è molto variabile da Paese a Paese: vi sono realtà come quella giapponese dove ancora prevalgono nettamente i trattamenti di tipo neurochirurgico; dall'altro lato vi sono realtà come quella francese dove la terapia è quasi completamente endovascolare. In Italia, la situazione è meno uniforme e varia molto da centro a centro: nel centro presso il quale lavora l'Autore del capitolo, da una stima approssimativa, circa il 70% degli aneurismi viene trattato per via endovascolare, mentre il 30% viene trattato per via neurochirurgica. Per quanto riguarda i fattori legati al paziente, bisogna considerare le condizioni cliniche generali, le condizioni neurologiche valutate secondo la scala di Hunt-Hess (HH), l'età fisiologica e anche le condizioni dei vasi epiaortici: in linea di massima, si cerca di evitare la chirurgia in pazienti con gravi comorbidità, HH di grado 3 e 4 e di età superiore a 70 anni, mentre ci si astiene dagli equilibrismi endovascolari nei casi di grave ateroma epiaortico. Per quanto riguarda i fattori relativi all'aneurisma, si devono considerare innanzitutto la sede anatomica e quindi le caratteristiche morfologiche dell'aneurisma, quali le dimensioni della sacca, le dimensioni del colletto, la presenza di vasi che nascono dal colletto stesso e la direzione del fondo, solitamente unidirezionale, talvolta pluridirezionale, la quale condiziona la possibilità o meno di eseguire una proiezione di lavoro adeguata e quindi le difficoltà della terapia. Inoltre dobbiamo sottolineare che le caratteristiche morfologiche dell'aneurisma intervengono più sulla scelta del tipo di terapia endovascolare da mettere in pratica che nella scelta tra terapia endovascolare o chirurgica. L'elemento fondamentale nella scelta tra terapia endovascolare o chirurgica è sicuramente rappresentato dalla sede dell'aneurisma; gli aneurismi del circolo posteriore e quelli della carotide vengono trattati nel nostro centro esclusivamente per via endovascolare con differenti modalità; gli aneurismi del circolo comunicante anteriore sono trattati in modo endovascolare nell'80% dei casi, riservando la chirurgia per quegli aneurismi aventi dimensioni molto piccole ( $< 3$  mm), gli aneurismi a colletto ampio e quelli in cui per la particolare direzione del fondo non sia possibile ottenere una proiezione di lavoro adeguata; all'opposto, gli aneurismi

della biforcazione dell'arteria cerebrale media sono trattati preferenzialmente per via chirurgica, a meno che non vi siano dei fattori sfavorevoli relativi al paziente.

## **Aspetti tecnici della terapia endovascolare**

Durante i primi anni di introduzione delle tecniche endovascolari l'embolizzazione con spirali era riservata ad aneurismi a colletto piccolo ( $< 4$  mm); il principale metodo di terapia degli aneurismi intracranici rotti a colletto largo era quello chirurgico mentre, in casi selezionati di aneurismi non rotti e di residui aneurismatici postchirurgici, veniva utilizzata la tecnica dell'occlusione permanente dell'arteria carotide interna mediante palloncini staccabili. Al fine di estendere le tecniche endovascolari anche ai suddetti casi, allo scopo di ridurre le difficoltà della terapia chirurgica tradizionale e di preservare la pervietà del vaso portante, i bioingegneri e le ditte produttrici hanno compiuto un grande sforzo; sono state messe a punto spirali che presentassero una migliore disposizione all'interno della sacca con l'intento di ottenere una miglior apposizione delle spirali alle pareti dell'aneurisma e sul colletto, ed evitare nel contempo la migrazione di anse delle spirali, attraverso il colletto largo e irregolare, all'interno del vaso portante. Sebbene queste evoluzioni tecnologiche abbiano consentito un ampliamento delle indicazioni, una quota significativa di pazienti non poteva beneficiare di tali miglioramenti; in questo contesto di difficoltà tecnica, sono state messe a punto tecniche di embolizzazione assistita da palloncino o da stent. Inoltre, siccome lo stent può servire anche da impalcatura per il fenomeno della neoendotelizzazione, si è pensato che il loro impiego potesse modificare il flusso all'interno dell'aneurisma, favorire la trombosi intrasacculare e quindi ridurre il rischio di ricanalizzazione. Ben presto però ci si è dovuti confrontare con difficoltà di carattere tecnico, quali le piccole dimensioni, la tortuosità e la fragilità dei vasi intracranici.

Attualmente le strategie terapeutiche endovascolari comprendono:

- terapia endosacculare con spirali a rilascio controllato;
- terapia endosacculare con spirali a rilascio controllato assistita da palloncino;
- terapia endosacculare con spirali a rilascio controllato assistita da stent autoespandibile;
- terapia endoluminale con stent flow diverter;
- occlusione del vaso portante;
- terapia endoluminale con stent ricoperti.

### ***Terapia endosacculare con spirali a rilascio controllato***

Prevede l'impiego di spirali a rilascio controllato al platino ([Figg. 133.12-133.15](#)), utilizzate per la prima volta da Guglielmi nel 1990 (Guglielmi Detachable Coils, GDC).

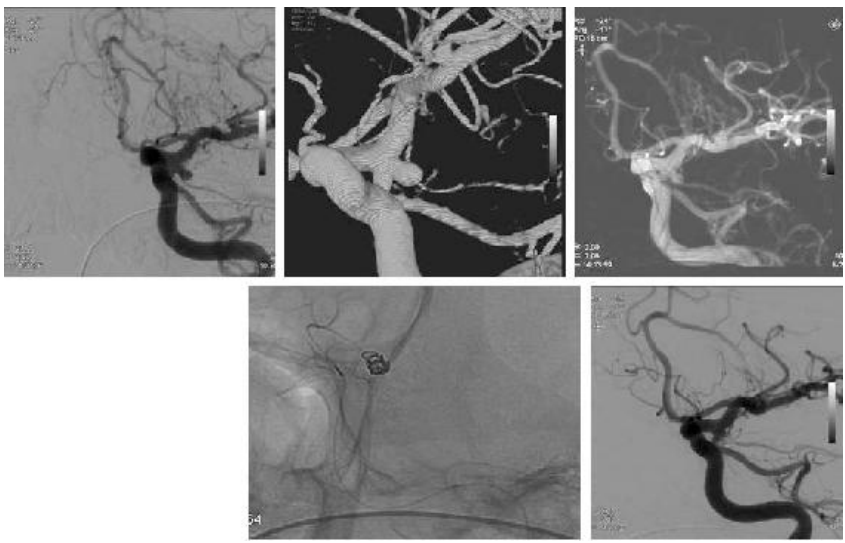


**Fig. 133.12.** Studio angiografico tradizionale e tridimensionale con embolizzazione di aneurisma dell'arteria carotide-comunicante posteriore.

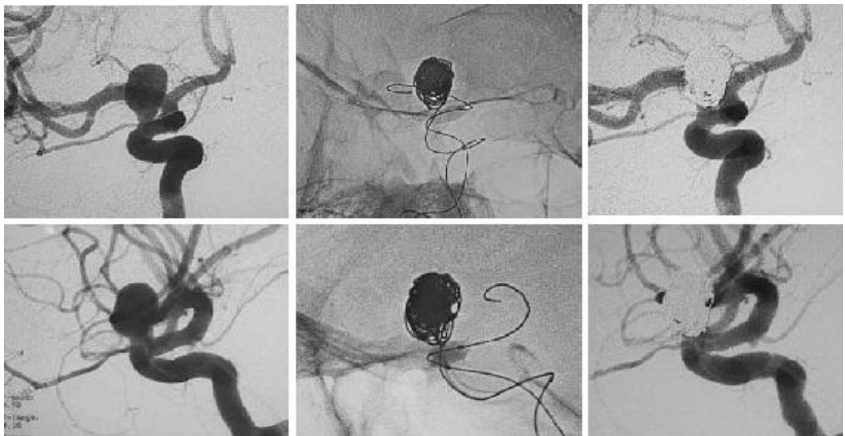


**Fig. 133.13.** Embolizzazione di aneurisma carotido-oftalmico assistita da palloncino (*remodelling technique*).



**Fig. 133.14.** Embolizzazione di aneurisma carotido-oftalmico con tecnica assistita da palloncino e tecnica del finishing-stent, con Neuroform.

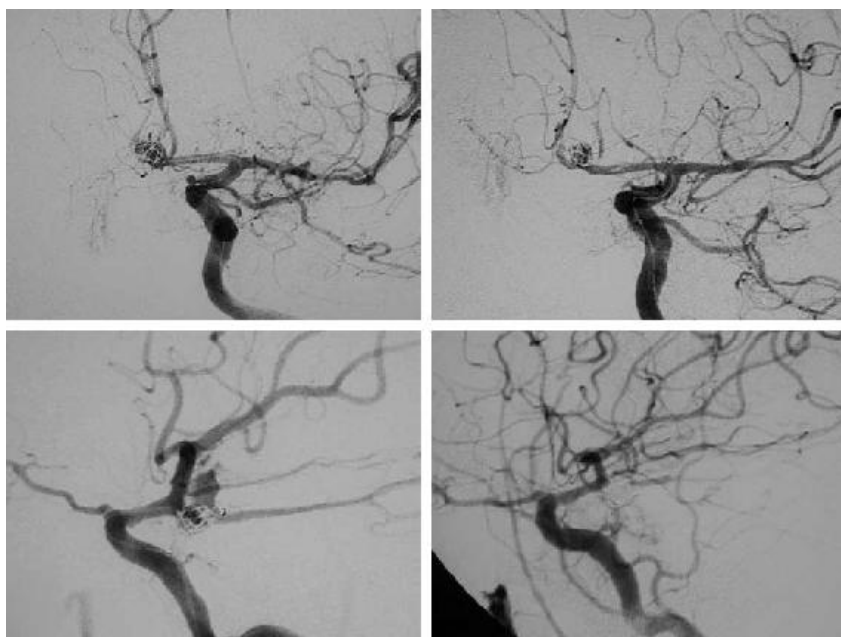


**Fig. 133.15.** Complicanza tromboembolica da coil consistente in chiusura permanente dell'arteria cerebrale anteriore sinistra a livello del segmento A2; complicanza emorragica da rottura del fondo aneurismatico durante embolizzazione di aneurisma dell'arteria carotide-comunicante posteriore, risoltasi continuando il riempimento della sacca aneurismatica.

Le spirali vengono posizionate all'interno dell'aneurisma tramite un microcatetere,

spingendo la guida metallica di acciaio prossimale che è saldata con la spirale. La tecnica di Guglielmi prevede l'uso dell'elettrotrombosi per via endovascolare per occludere l'aneurisma; il passaggio di corrente a basso voltaggio determina per elettrolisi il distacco del punto di giunzione tra la guida di acciaio e la spirale di platino, determinando così il rilascio della spirale all'interno dell'aneurisma. La grande novità della tecnica si basa sulla possibilità di ritirare la spirale dalla sacca aneurismatica e di reintrodurla cercando la migliore posizione possibile o sostituirla con un'altra di differente conformazione o diametro. Inoltre, la spirale di platino è estremamente soffice e si adatta alle fragili pareti dell'aneurisma.

Per quanto riguarda gli aspetti procedurali, la terapia endovascolare inizia con un'angiografia digitale sottrattiva biplanare per visualizzare l'aneurisma e per cercare eventuali altre malformazioni vascolari; quindi si valuta il colletto dell'aneurisma e si studiano i suoi rapporti con l'arteria di origine, infine si scelgono le proiezioni di lavoro migliori, che solitamente sono quella perpendicolare al colletto e quella perpendicolare al fondo, quindi strettamente legate alla direzione dell'aneurisma. Molto utile a tale proposito è l'esecuzione di un'angiografia rotazionale tridimensionale che fornisce una più accurata valutazione delle caratteristiche dell'aneurisma; in particolare permette la completa visualizzazione dell'aneurisma da ogni angolo di vista, migliora la valutazione delle sue dimensioni, forma e superficie, nonché lo studio della forma e delle dimensioni del colletto aneurismatico, del vaso di origine e dei rami arteriosi adiacenti al colletto o nascenti dall'aneurisma stesso. Una volta stabilite le sedi di lavoro più idonee, si procede al microcateterismo dell'aneurisma attraverso un catetere portante che viene posizionato in arteria carotidea interna o in arteria vertebrale; l'aneurisma viene raggiunto sotto guida fluoroscopica mediante tecnica roadmap con microcatetere e microguida.

Complessivamente possiamo riassumere l'operazione di embolizzazione con spirali in tre fasi.

- Fase I, di *framing* o incorniciamento della parete dell'aneurisma: la scelta della spirale per formare il canestro iniziale deve essere effettuata in base al diametro e alla forma dell'aneurisma; in quelli con forma rotondeggiante sarà necessaria una spirale a morfologia sferica o tridimensionale non superiore al diametro massimo dell'aneurisma; in quelli irregolari si potrà scegliere una spirale a geometria irregolare (per es. 360°).
- Fase II, di *filling* o riempimento dell'aneurisma: tale fase prevede l'utilizzo di spirali a diametro decrescente.
- Fase III, di *finishing* o rifinitura: è la fase più delicata e la più importante in quanto condiziona il risultato finale immediato. L'utilizzo di spirali soft permette di riempire i piccoli residui di spazio tra le spirali.

### ***Terapia endosacculare assistita da palloncino***

Chiamata anche *remodelling technique*, prevede l'utilizzo di un palloncino (Fig. 133.16) a elevata compliance che viene temporaneamente gonfiato nell'arteria di origine dell'aneurisma, in corrispondenza del colletto, durante l'inserimento di spirali nella sacca. Il palloncino consente un coiling più denso della sacca, nonché un rimodellamento della disposizione delle spirali a livello del colletto proteggendo il vaso di origine da eventuali protrusioni di anse delle spirali. Questo dovrebbe determinare una maggiore stabilità del coiling nel tempo con un minore tasso di recidive-residui e quindi anche una riduzione del tasso di recidiva emorragica nel medio-lungo termine.



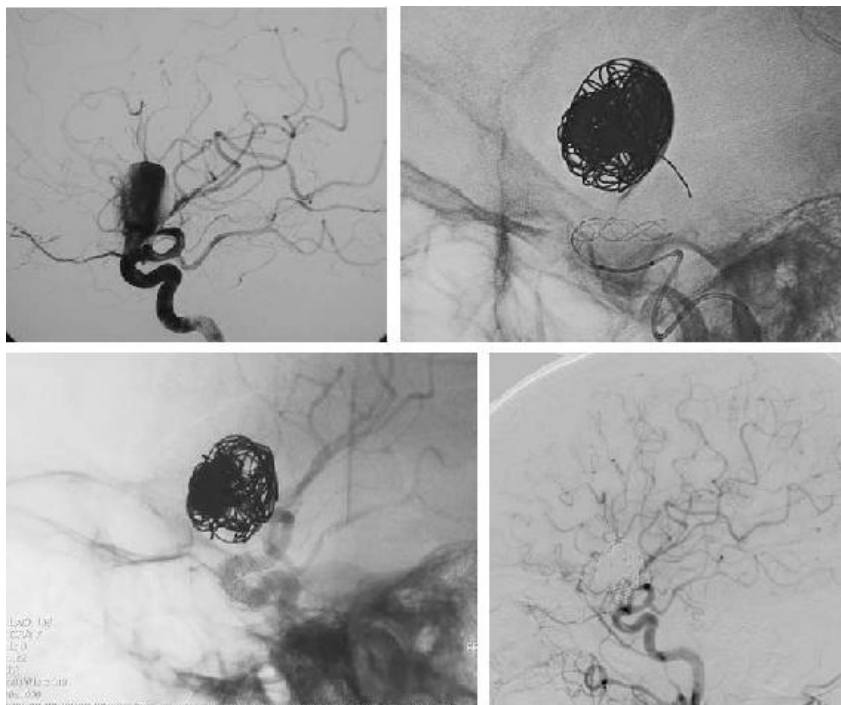


**Fig. 133.16.** Terapia di aneurisma carotido-oftalmico non rotto, di tipo giant a colletto largo con spirali e flow diverter di tipo Silk; vengono mostrati l'angiografia iniziale, una fase intraprocedurale e il controllo finale a 3 mesi con esclusione dell'aneurisma.

Le indicazioni all'uso della tecnica *balloon-assisted coiling* dipendono essenzialmente dalla conformazione morfologica e dimensionale del complesso aneurisma-arteria di origine. A tale riguardo, vanno considerati gli aneurismi a larga base con rapporto sacca/colletto pari o inferiori a 1 (indice di contenimento endosacculare delle spirali sfavorevole).

Altri fattori che fanno propendere per tale terapia sono una complessa morfologia della sacca con lobature bi-basali e le condizioni nelle quali il colletto risulta scarsamente riconoscibile e dissociabile dal profilo dell'arteria di origine per il suo aspetto convoluto e tortuoso. In altri casi, il palloncino viene utilizzato per proteggere l'emergenza di vasi che nascono dal colletto dell'aneurisma o per assicurare la pervietà di arterie in caso di varianti anatomiche (per es. circolo di Willis incompleto).

La necessità di un micropalloncino aggiunge senza dubbio complessità a questa tecnica, rispetto al coiling convenzionale e questo a sua volta può comportare un incremento di complicanze tecniche, quali fenomeni tromboembolici, dissezione, rottura vasale e infarto emodinamico in seguito a prolungato clampaggio da micropalloncino del vaso di origine in un paziente con scarsa riserva collaterale.

### ***Embolizzazione con spirali assistita da stent autoespandibili***

L'introduzione degli stent autoespandibili intracranici ha contribuito significativamente alle opzioni di terapia per l'occlusione con spirali di aneurismi fusiformi e di aneurismi sacciformi a colletto largo, in quanto previene la

protrusione delle spirali nel vano di origine e può aiutare a prevenire la ricanalizzazione dell'aneurisma.

Esistono varie tecniche di utilizzo degli stent combinate alle coil per occludere gli aneurismi.

■ **Jailing technique:** consiste nel posizionamento di un microcatetere all'interno dell'aneurisma per introdurre le coil, e quindi di un secondo microcatetere nell'arteria di origine tramite cui viene posizionato lo stent lungo l'ampio colletto della lesione. Ciò imprigiona il microcatetere nell'aneurisma aiutando a stabilizzare lo stesso durante il rilascio delle spirali; lo svantaggio è il potenziale rischio di danneggiare o muovere lo stent alla rimozione del microcatetere.

■ **Tecnica trans-cell:** prevede l'utilizzo di stent all'inizio della procedura e il microcateterismo dell'aneurisma attraverso le maglie dello stent.

■ **Tecnica del finishing stent:** prevede l'utilizzo di stent al termine di un'embolizzazione di aneurisma, nei casi in cui il colletto aneurismatico non è perfettamente rispettato dalle spirali oppure nei casi in cui si teme la migrazione delle coil nel vaso da cui origina l'aneurisma (Fig. 133.17).



**Fig. 133.17.** Terapia di aneurisma blister a livello della parete superiore dell'arteria carotide interna sinistra con flow diverter FRED; vengono mostrati lo studio angiografico iniziale, le fasi procedurali della pianificazione e dell'inserimento del dispositivo e il controllo a distanza.

■ **Tecnica del rescue stent:** prevede l'utilizzo di stent al termine dell'embolizzazione in presenza di migrazione o erniazione delle spirali verso il vaso da cui origina l'aneurisma.

Quando l'aneurisma a colletto largo è situato a livello di una biforcazione di un vaso, come nel caso degli aneurismi dell'apice dell'arteria basilare, che si biforca nelle due arterie cerebrali posteriori, degli aneurismi della biforcazione dell'arteria cerebrale media, che si divide nei rami superiore e inferiore, e degli aneurismi situati nel punto in cui il segmento A1 dell'arteria cerebrale anteriore si biforca nell'arteria comunicante anteriore e nel segmento A2, gli stent possono essere posizionati in varie configurazioni: tra le più utilizzate ricordiamo l'inserimento di

due stent posizionati a creare una configurazione a Y, la disposizione a T a livello dell'apice della basilare, con stent posizionato attraverso una delle due arterie comunicanti posteriori e, più recentemente, la tecnica *waffle cone*, poi evoluta con la creazione di particolari stent come il P-conus.

Le **complicanze periprocedurali** dell'embolizzazione con spirali, utilizzata sia singolarmente sia in associazione alle tecniche assistite con palloncini e stent, sono fondamentalmente inquadrabili in due grosse categorie: complicanze di tipo ischemico e complicanze di tipo emorragico (Fig. 133.15).

Le complicanze di tipo tromboembolico sono legate alla formazione di piccoli coaguli all'interno dell'aneurisma oppure a livello del vaso stesso in presenza di protrusioni anche lievi delle spirali verso il lume del vaso e hanno una frequenza rilevata dai controlli angiografici intraprocedurali in media del 5%; qualora ci si renda conto dell'evenienza di complicanze tromboemboliche nel corso della procedura possono essere messe in atto manovre di trombolisi farmacologica, somministrazione di antiaggreganti piastrinici e, nei casi di occlusione di rami maggiori, anche manovre di trombolisi meccanica. Le complicanze di tipo emorragico sono percentualmente inferiori, in media intorno al 2%, e possono avere conseguenze molto gravi. Sono distinguibili in perforazioni a livello del fondo dell'aneurisma e perforazioni a livello del colletto; è possibile riparare rapidamente una perforazione a livello del fondo con le spirali continuando nella procedura di embolizzazione; diventa più complicato invece porre rimedio a una perforazione che si verifica in corrispondenza del colletto in quanto generalmente bisogna ricorrere all'occlusione del vaso portante; nella tecnica di embolizzazione assistita con palloncino il gonfiaggio temporaneo dello stesso può essere di aiuto per minimizzare gli effetti dell'emorragia.

### ***Terapia endoluminale con stent flow diverter (stent a diversione di flusso)***

Man mano che la tecnica *stent-assisted coiling* si affermava e si perfezionava, si notò che lo stent non solo evitava la protrusione delle *coil* nel vaso di origine ma fungeva anche da impalcatura meccanica favorendo un packing di spirali più denso e compatto all'interno della sacca. Elaborando questa scoperta, è nato il concetto di *flow diverter*, basato sulla separazione del flusso tra vaso di origine e aneurisma, in modo da ottenere la progressiva trombosi della sacca e quindi una sua involuzione. Sono stati così costruiti degli stent a bassa porosità (grazie a una diminuita densità di pori) e maggiore copertura metallica (30-40%) che riducono significativamente il flusso all'interno dell'aneurisma, ottenendone così una progressiva trombosi. In pratica, il posizionamento di un flow diverter presenta molte analogie concettuali con il clipping chirurgico dell'aneurisma in quanto in entrambe le tecniche l'obiettivo è isolare l'aneurisma dal vaso di origine ripristinando la continuità dell'arteria; al contrario, la tradizionale strategia endovascolare del coiling si focalizza solo sul riempimento della sacca aneurismatica.

La tecnica flow diverter, dunque, agendo a livello del colletto dell'aneurisma, ha lo scopo di diminuire il flusso dentro l'aneurisma posizionando uno stent a elevato contenuto di metallo e a bassa porosità a cavallo del colletto dell'aneurisma, in modo da condurre a un graduale ristagno di flusso dentro alla sacca con conseguente trombosi e atrofia dell'aneurisma stesso. Inoltre, il flow diverter favorisce la formazione di una neointima a livello del vaso di origine, in modo da eliminare la sacca aneurismatica dalla circolazione sanguigna. Dal momento che il meccanismo d'azione di questi stent è indipendente dalle dimensioni dell'aneurisma o del suo colletto, dal rapporto fondo/colletto dell'aneurisma o della densità del packing con spirali, essi sono proposti come valida opzione

terapeutica per aneurismi laterali di grossi dimensioni o giganti (Fig. 133.16), per quelli a colletto largo, i fusiformi o i *blister-like* (Fig. 133.17), nei quali, a oggi sia le tecniche neurochirurgiche sia le altre strategie endovascolari sono gravate da elevata mortalità e morbidità, nonché da un'alta percentuale di ricanalizzazione della sacca (per quanto riguarda il *coiling*). Inoltre i flow diverter sembrano in grado di preservare l'integrità dei rami arteriosi perforanti e dei rami arteriosi collaterali.

Sebbene le prospettive iniziali della terapia mediante flow diverter fossero molto promettenti ci si è dovuti ben presto confrontare con una nuova serie di complicanze mai osservate prima d'ora e che si aggiungono a quelle della terapia con stent tradizionali. Sebbene si tratti di un'eventualità piuttosto rara, tra le complicanze di tipo ischemico proprie dei flow diverter dobbiamo ricordare la possibilità di occlusione di rami arteriosi collaterali della carotide interna, quali l'arteria oftalmica, l'arteria comunicante posteriore e l'arteria corioidea anteriore; questo tipo di complicanza sembra dovuta alla minore porosità del flow diverter stesso rispetto agli stent tradizionali. Sempre asseribile allo stesso meccanismo è la possibilità di occlusione dei rami arteriosi perforanti, che sono di dimensioni inferiori rispetto ai rami collaterali principali, quindi più soggetti a essere ricoperti dal fitto intreccio della struttura del flow diverter.

Ben più temibili sono le complicanze di tipo emorragico che sono suddivisibili in due grosse categorie:

- le complicanze da rottura tardiva dell'aneurisma, probabilmente legata a un ridimensionamento del flusso all'interno della sacca, innestatosi dopo l'applicazione del flow diverter;
- la complicanza da emorragia lobare a comparsa tardiva per la quale è stata pure ipotizzata una ridistribuzione del flusso indotta dal flow diverter, probabilmente aggravata dalla tecnica antiaggregante, con conseguente probabile riperfusione di un territorio cronicamente ischemico per la presenza dell'ematoma, specie se di grosse dimensioni.

L'incidenza di questo tipo di complicanze è tuttavia molto bassa e se l'indicazione all'applicazione del flow diverter è corretta, i benefici apportati dalla terapia con questa tecnica superano di gran lunga i rischi e gli svantaggi di trattamenti alternativi, caratterizzati da una minore efficacia e da una percentuale di rischio assai maggiore.

Un limite della terapia con i flow diverter endoluminali, con alcune eccezioni, è rappresentato dagli aneurismi saccolari di biforcazione ad ampio colletto, per i quali è spesso necessario ricorrere a tecniche assistite con stent disposti in varie configurazioni; per tale motivo è stata messa a punto una tecnica che sta a metà strada tra quella endosacculare propria delle spirali e quella endoluminale propria degli stent in generale e dei flow diverter in particolare; tale tecnica è quella basata sul principio della diversione di flusso ottenuta grazie all'inserimento all'interno della sacca aneurismatica di un dispositivo di forma ovoidale (WEB o LUNA), in grado di realizzare sempre una diversione di flusso a livello del colletto, stando però all'interno della sacca aneurismatica, senza interferire con il vaso portante e i rami collaterali e/o perforanti che da esso originano.

Un'ulteriore evoluzione della terapia con flow diverter sarà rappresentata dall'introduzione nella pratica clinica dei cosiddetti flow modulator, caratterizzati da una tecnologia multistrato tridimensionale, che si contrappone alla tecnologia monostrato bidimensionale del flow diverter ed è dotata di una maggiore percentuale di copertura metallica del colletto e della parete arteriosa, che arriva al 60-70%, e dovrebbe garantire un maggior effetto di riduzione del flusso all'interno dell'aneurisma.

## Occlusione del vaso portante

La chiusura del vaso portante l'aneurisma è una tecnica che può essere applicata in diversi distretti anatomici e in differenti condizioni cliniche.

Attualmente, dopo la netta riduzione delle indicazioni che è stata osservata dopo l'introduzione dei flow diverter, può essere utilizzata nelle seguenti condizioni:

- aneurismi carotidei intracavernosi sintomatici per effetto massa;
- aneurismi dissecanti dell'arteria vertebrale a livello del segmento V4;
- pseudoaneurismi carotidei a livello dei segmenti cervicale, petroso e precavernoso;
- aneurismi di tipo dissecante a livello di porzioni distali delle arterie cerebellari, dell'arteria pericallosa e, soprattutto, dei segmenti P2 e P3 delle arterie cerebrali posteriori.

Per quanto riguarda l'occlusione carotidea ([Fig. 133.18](#)) è necessaria un'attenta valutazione del circolo collaterale attraverso le arterie comunicanti anteriore e posteriore, e dei criteri angiografici di tolleranza all'occlusione permanente, rappresentati dalla simmetria delle fasi venose, come descritto nel [Capitolo 123](#) "Tumori del sistema nervoso centrale".

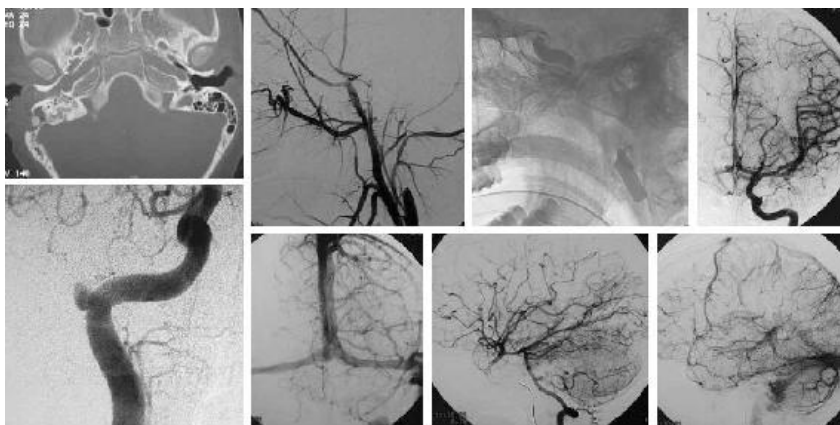


**Fig. 133.18.** Pseudoaneurisma postchirurgico in otomastoidite della carotide petrosa, trattato mediante occlusione permanente con palloncini staccabili; compensi attraverso le arterie comunicanti anteriore e posteriore con simmetria delle fasi venose.

L'occlusione di una delle arterie vertebrali ([Fig. 133.19](#)), in presenza di una vertebrale controlaterale di calibro regolare e di una normale conformazione della giunzione vertebrobasilare, non presenta particolari problemi di tolleranza e può essere eseguita sia a livello del segmento V4, tra l'origine dell'arteria cerebellare postero-inferiore e la giunzione in caso di aneurismi dissecanti, sia a livello del segmento V3, nel caso di aneurismi che coinvolgono l'origine della pica stessa, in modo da realizzare un'inversione di flusso a valle dell'occlusione, che avrà il duplice vantaggio di modificare il flusso all'interno della sacca aneurismatica, favorendone la trombosi, e di mantenere il flusso a livello della pica stessa.

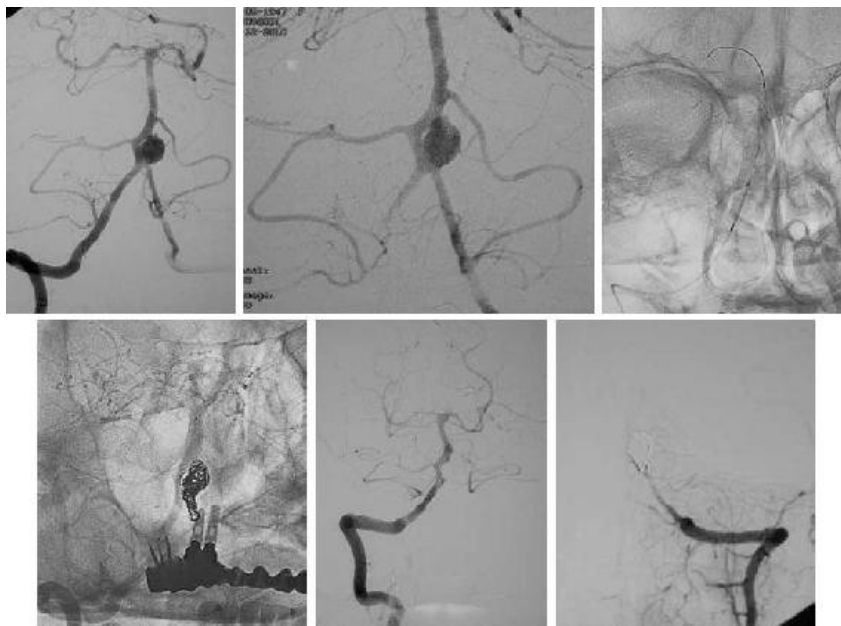


**Fig. 133.19.** Aneurisma rotto della giunzione vertebrobasilare fenestrata, lato sinistro, trattato con inserimento di stent Enterprise per proteggere la pervietà della vertebrale destra e occlusione dell'aneurisma e del segmento V4 dell'arteria vertebrale sinistra.

La chiusura dei vasi piali cerebrali e cerebellari (Fig. 133.20) in presenza di aneurismi di tipo dissecante è almeno teoricamente un po' aleatoria, in quanto sia i test di tolleranza clinica sia quelli basati su monitoraggi elettrofisiologici hanno un valore piuttosto limitato; tuttavia sulla base delle esperienze effettuate è stato osservato che le procedure di occlusione in tali distretti sono generalmente ben tollerate per la presenza di circoli collaterali leptomeningei.

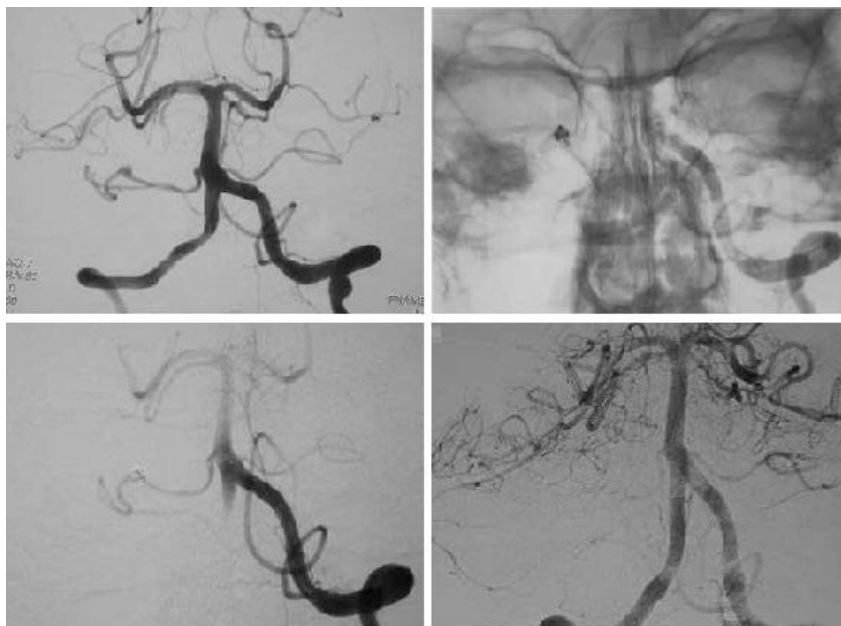


**Fig. 133.20.** Aneurisma di tipo dissecante dell'arteria cerebellare anteroinferiore destra, trattato mediante occlusione del vaso; presenza di circolo collaterale attraverso l'arteria cerebellare superiore omolaterale.

Per quanto riguarda i materiali impiegabili per realizzare un'occlusione vasale carotidea e vertebrale, quelli più utilizzati a livello carotideo sono stati i palloncini staccabili, che hanno il grosso vantaggio di realizzare un'occlusione immediata e reversibile; il test può essere effettuato con lo stesso palloncino che poi sarà utilizzato per l'occlusione permanente; in alternativa ai palloncini possono essere utilizzate le classiche spirali, più usate nel distretto vertebrobasilare. Più recentemente sono stati descritti casi di occlusione con sistemi *plug* di varia misura.

L'occlusione dei rami intracranici viene invece solitamente eseguita con le spirali che si utilizzano per la terapia degli aneurismi, con varie tecniche (a sandwich, *scaffolding*) avendo cura di realizzare un'occlusione che sia di estensione la più limitata possibile, al fine di ridurre al minimo le complicanze di tipo ischemico da chiusura di rami collaterali.

La terapia endoluminale con **stent ricoperti** viene solitamente impiegata in un numero limitato di casi di pseudoaneurismi che coinvolgono la carotide interna nei segmenti cervicale, petroso e in casi selezionati anche cavernoso, in particolare quando il paziente non è in grado di tollerare l'occlusione carotidea ([Fig. 133.21](#)); si tratta di stent ricoperti montati su pallone o autoespandibili, piuttosto rigidi, che scorrono con difficoltà in presenza di vasi tortuosi, e che vanno utilizzati con molta prudenza in quanto fonte di elevata percentuale di complicanze tromboemboliche.





**Fig. 133.21.** Pseudoaneurisma postchirurgico (cordoma del clivus) della porzione petrosa distale della carotide interna sinistra, con intolleranza angiografica all'occlusione permanente (asimmetria venosa), trattato mediante stent ricoperto.

### Considerazioni conclusive

La terapia endovascolare degli aneurismi cerebrali si è evoluta notevolmente nel corso degli ultimi due decenni; inizialmente considerata come terapia sperimentale, è stato poi introdotto nella pratica clinica fino a diventare trattamento di prima scelta in un gran numero di pazienti.

Per anni la terapia endovascolare degli aneurismi è rimasto focalizzato sul riempimento dell'aneurisma mediante materiali embolizzanti (terapia endosacculare) e sulla chiusura del vaso portante con palloncini staccabili e/o spirali in casi selezionati.

La terapia endosacculare, efficace per la maggior parte degli aneurismi sacciformi a colletto piccolo che prendono origine da un difetto focale del vaso ( $< 25\%$  della circonferenza del vaso portante), non è in grado di prendersi cura della restante circonferenza del vaso malato.

In aneurismi di maggiori dimensioni, con aspetto della parete vasale più francamente displastico, la demarcazione tra il settore normale e quello patologico del vaso è meno distinto.

Per tale ragione la terapia endosacculare è spesso inefficace o



addirittura impossibile in aneurismi a colletto largo o in aneurismi fusiformi, che prendono origine da un difetto segmentario più diffuso, e in aneurismi di tipo blister.

Questi difetti segmentari più diffusi possono essere curati solo con una terapia endoluminale, che realizzi una ricostruzione circonferenziale della parete del vaso. Tale risultato può essere in parte ottenuto con gli stent tradizionali; tuttavia essi hanno una superficie metallica molto limitata che ricopre al massimo il 10% della superficie vasale e quindi la capacità di ottenere una ricostruzione della parete vasale minima; inoltre, spesso non sono in grado di ottenere la chiusura dell'aneurisma e devono essere sempre associati a terapia endosacculare.

Gli stent di ultima generazione, detti a diversione di flusso, associano la capacità di escludere l'aneurisma senza l'impiego di spirali alla capacità di ricostruire la parete vasale; la loro superficie metallica è più estesa ed è in grado di ricoprire circa il 40% della superficie vasale.

Sulla base di queste considerazioni è possibile dare alcuni suggerimenti pratici per la terapia degli aneurismi cerebrali.

- Aneurismi sacciformi, rotti e non rotti, a colletto piccolo o con rapporto sacca/colletto sfavorevole, inferiori a 10 mm di diametro: coiling semplice eventualmente associato a remodelling con palloncino.
- Aneurismi sacciformi non rotti a colletto ampio e/o dimensioni large/giant: flow diverter endoluminale a livello carotideo e vertebrale, oppure flow diverter endosacculare o in alternativa coiling assistito da stent, a livello delle biforcazioni (basilare, cerebrale media e cerebrale anteriore).
- Aneurismi sacciformi rotti a colletto ampio e/o dimensioni large/giant: coiling assistito da palloncino con eventuale posizionamento finale di stent.
- Aneurismi fusiformi non rotti: flow diverter.
- Aneurismi fusiformi rotti: chiusura del vaso quando possibile; altrimenti terapia con flow diverter.
- Aneurismi di tipo blister: flow diverter.
- Pseudoaneurismi: chiusura del vaso portante in caso di tolleranza oppure stent ricoperto in caso di mancata tolleranza all'occlusione.
- Recidiva di aneurisma dopo coiling e con difficoltà a realizzare coiling ulteriore: flow diverter oppure coiling assistito da stent.

## **Malformazioni vascolari e fistole artero-venose**

Prenderemo in considerazione le più frequenti patologie artero-venose

di interesse interventistico e in particolare affronteremo le problematiche relative alle malformazioni vascolari artero-venose cerebrali, alle fistole artero-venose durali e agli angiomi superficiali extracranici del volto, del cuoio capelluto e del collo.

## **Angiomi superficiali del volto, del cuoio capelluto e del collo**

---

Gli angiomi superficiali della regione del volto, del cuoio capelluto e del collo sono suddivisi in tre grandi categorie, comprendenti gli angiomi immaturi del neonato, i linfangiomi e gli angiomi maturi.

### ***Angiomi immaturi del neonato***

Gli angiomi immaturi del neonato sono delle vere e proprie neoformazioni endoteliali, che si manifestano tra il primo e il terzo mese di vita, presentano una fase di crescita nel primo anno di vita e generalmente vanno incontro a una regressione spontanea e non necessitano di terapia alcuna; tuttavia nei casi che presentano una crescita notevole, specie se localizzati in sede palpebrale e labiale, al fine di limitarne la crescita che potrebbe interferire sia con la funzionalità visiva, sia con l'alimentazione, viene somministrata una terapia steroidea per via sistemica.

L'embolizzazione viene riservata solamente a quei casi che non rispondono alla terapia steroidea e che comunque presentano un rischio di compromissione di importanti funzioni, come per esempio quella visiva oppure che per fenomeni di insufficienza cardiaca e di sanguinamento mettono a rischio la vita del paziente.

### ***Linfangiomi***

I linfangiomi del distretto cervicocefalico vengono generalmente diagnosticati prima dei due anni di vita; si distinguono in tre categorie: le forme macrocistiche, più frequenti a livello della regione cervicale; le forme microcistiche, che colpiscono generalmente il distretto facciale e la lingua; le forme miste, che non presentano alcuna predilezione per un particolare distretto anatomico.

Lo studio mediante TC e RM consente di documentarne l'estensione e di individuare le componenti macrocistiche.

Le forme microcistiche non vengono trattate in radiologia interventistica; per quanto riguarda le forme macrocistiche, la terapia consiste nell'iniezione percutanea di sostanze sclerosanti; a tale proposito, la più utilizzata è una miscela a base di Ethibloc, alcol assoluto e lipiodol, che viene iniettata mediante punture multiple direttamente nelle macrocisti.

### ***Angiomi maturi***

Gli angiomi maturi comprendono le malformazioni vascolari emodinamicamente inattive di tipo capillare, le malformazioni vascolari emodinamicamente inattive di tipo venoso e le malformazioni vascolari emodinamicamente attive; queste ultime comprendono le malformazioni vascolari artero-venose e le fistole artero-venose.

■ **Malformazioni vascolari emodinamicamente inattive di tipo capillare:** comprendono gli angiomi piani e le teleangectasie; in pratica, non presentano un interesse radiologico interventistico di per sé ma sono rilevanti solo nei casi che rientrano a far parte rispettivamente della sindrome di Sturge-Weber, in cui l'angioma piano si trova associato ad angioma cerebrale occipitale, e della sindrome di Rendu-Osler-Weber, in cui la teleangectasia si trova associata a epistassi, emottisi ed ematemesi.

■ **Malformazioni vascolari emodinamicamente inattive di tipo venoso:** si sviluppano lentamente e progressivamente durante il periodo dell'accrescimento, per poi stabilizzarsi dopo la pubertà.

I distretti anatomici più frequentemente interessati sono la regione temporomasseterina e la regione labiale. Alla TC e alla RM si presentano come sacche di varie dimensioni, generalmente di qualche centimetro, che assumono intensamente il mezzo di contrasto somministrato per via venosa; inoltre, alla RM sono visibili come formazioni iperintense nelle immagini pesate in T2, mentre la TC è in grado di evidenziare la presenza di fleboliti.

La terapia interventistica consiste nell'iniezione percutanea di sostanze sclerosanti, la più utilizzata delle quali è rappresentata dall'alcol assoluto; l'iniezione viene effettuata in sala angiografica, generalmente in anestesia generale, in quanto dolorosa, ed è preceduta da una valutazione flebografica della sacca da trattare, al fine di determinare sia la capacità in mL della sacca stessa, che dovrà essere riempita con un pari quantitativo di agente sclerosante, sia la presenza di eventuali scarichi venosi precoci, che potrebbero inficiare l'efficacia della terapia, in quanto verrebbe a mancare l'elemento della stagnazione del sangue e di conseguenza del mezzo di contrasto e della miscela sclerosante iniettata.

■ **Malformazioni vascolari emodinamicamente attive di tipo artero-venoso:** comprendono sia le fistole sia le malformazioni vascolari propriamente dette; si parla di fistola in presenza di un unico punto di shunt artero-venoso; si fa riferimento invece alle malformazioni quando si è in presenza di shunt artero-venosi multipli riuniti in un nidus, riforniti a uno o più apporti arteriosi e drenanti in una o più vene di scarico.

Gli studi radiologici mediante TC e RM con mezzo di contrasto consentono di precisare la sede, l'estensione e i rapporti della malformazione vascolare con le strutture osteomuscolari adiacenti e con i tessuti molli sottocutanei.

È comunque lo studio angiografico, con particolare attenzione ai vari rami dell'arteria carotide esterna, che consente di fare una diagnosi precisa al fine di pianificare un'embolizzazione con intento curativo o preoperatorio.

Le **fistole artero-venose** congenite dell'arteria carotide esterna sono un'entità patologica rara e di miglior prognosi rispetto alle malformazioni vascolari artero-venose; di riscontro eccezionale nel territorio vascolare facciale, sono più frequenti a livello del cuoio capelluto, dove vengono rifornite generalmente dai rami sottocutanei delle arterie temporale superficiale o occipitale; la tecnica di embolizzazione più frequentemente impiegata consiste nell'iniezione di una miscela di lipiodol e cianacrilato, iniettata per via intrarteriosa o per puntura diretta, avendo cura di esercitare una compressione degli scarichi venosi per impedire la fuga della miscela embolizzante iniettata; a seconda del grado di complessità della fistola e del risultato ottenuto, potrà essere necessario associare o meno un intervento chirurgico.

Le **malformazioni vascolari artero-venose** (MAV) sono delle forme più complesse le quali possono evolvere in due fasi: una fase di quiescenza e una fase evolutiva, caratterizzata dalla comparsa di dolore, fenomeni di necrosi e ulcerazione cutanea e fenomeni emorragici.

Le malformazioni vascolari in fase quiescente non vengono solitamente trattate, mentre quelle in fase evolutiva vengono trattate quando possibile nel contesto di un protocollo di embolizzazione preoperatoria seguita da un intervento chirurgico di asportazione della malformazione, il quale dovrà essere il più radicale possibile; qualora l'intervento chirurgico dovesse risultare troppo demolitivo dovrà essere valutata la possibilità di embolizzazioni palliative, in particolare per limitare i problemi di carattere emorragico.

È stato appurato che alcune localizzazioni sono più pericolose rispetto ad altre.

Le malformazioni vascolari dell'orecchio esterno sono generalmente associate a un'ipertrofia importante del padiglione auricolare con disturbi trofici ed emorragici precoci e il rischio di otite esterna.

Le MAV intraossee mascellari e mandibolari sono particolarmente evolutive e sono sovente caratterizzate da importanti episodi emorragici spontanei o associati a estrazioni dentarie.

Le MAV mucose sono anch'esse pericolose, in particolare quelle localizzata a livello del labbro e del setto nasale, per l'importante

vascolarizzazione a livello di queste strutture, con possibilità di gravi emorragie.

Al contrario le malformazioni artero-venose localizzate a livello del cuoio capelluto e delle guance sono caratterizzate da un'evoluzione più benigna.

Dal punto vista tecnico l'embolizzazione viene solitamente realizzata mediante l'impiego di particelle di PVA, iniettate per via intrarteriosa oppure mediante la classica miscela di cianacrilato e lipiodol, iniettata per via intrarteriosa o per puntura diretta del nidus della malformazione vascolare.

## **Malformazioni vascolari artero-venose cerebrali**

---

Le malformazioni vascolari artero-venose cerebrali sono una patologia caratterizzata da un reticolo di comunicazioni anomale di varia dimensione tra il settore arterioso e il settore venoso del circolo cerebrale, prive di capillari, indicate come shunt artero-venosi; l'insieme di queste comunicazioni anomale prende il nome di nidus, il quale dal punto di vista sia angiografico sia anatomico si presenta come un ammasso di vasi sanguigni.

Sono malattie rare e congenite del sistema nervoso centrale, solitamente sporadiche, ma talvolta presenti in un contesto sindromico, responsabili di morbidità e mortalità a lungo termine significative. L'incidenza è di 1-2 casi per 100.000 persone/anno.

Possono presentarsi a ogni età, con maggiore frequenza nella fascia tra i 20 e i 40 anni e con un'uguale distribuzione tra i due sessi.

### **Aspetto clinico, angioarchitettura e classificazione**

Le modalità di presentazione clinica e la storia naturale sono molto variabili. Il sintomo più comune di presentazione è l'emorragia cerebrale, nel 65% dei casi, che può essere intraparenchimale, subaracnoidea, intraventricolare oppure di tipo misto; il secondo sintomo di esordio più comune è rappresentato dall'epilessia, riscontrabile nel 20% dei casi, mentre nel restante 15% si può presentare con cefalea e, a seconda della sede, con sintomi neurologici deficitari; raramente può costituire un riscontro occasionale in corso di un esame radiologico tomografico.

Il rischio emorragico annuo è stato valutato tra il 2 e il 4%.

Lo studio neuroradiologico preliminare delle malformazioni vascolari cerebrali prevede l'impiego in associazione delle varie tecniche disponibili di TC e RM, eventualmente associate alle rispettive angio-TC e angio-RM; la TC viene utilizzata prevalentemente nelle forme a esordio emorragico per dimostrare la distribuzione dell'emorragia

(intraparenchimale, subaracnoidea, intraventricolare), ai fini di una diagnosi precisa e di una pianificazione adeguata della terapia.

La RM svolge un ruolo importantissimo nello stabilire le dimensioni e l'esatta topografia della malformazione vascolare sia nei confronti dei giri e solchi cerebrali di un determinato lobo cerebrale sia rispetto alle strutture anatomiche adiacenti, con particolare attenzione a quelle dotate di eloquenza funzionale (area sensitivo-motoria, area visiva, aree del linguaggio ecc.).

Nonostante le tecniche di studio dei vasi associate a TC e RM ci consentano di apprezzare meglio che in passato la cosiddetta angioarchitettura di una malformazione vascolare, una pianificazione della terapia non può prescindere da uno studio angiografico cerebrale, condotto mediante cateterismo intrarterioso selettivo e superselettivo dei vasi cerebrali.

Con il termine angioarchitettura si fa riferimento all'insieme di elementi morfologici, dimostrabili con tecniche neuroradiologiche, ma in particolare con l'angiografia, che riguardano gli apporti arteriosi, il nidus della malformazione vascolare e le vene di drenaggio.

In particolare, al di là dello studio puramente morfologico, si è cercato di capire se questi elementi morfologici sono in qualche modo legati a una storia naturale sfavorevole, in particolare per quanto riguarda la comparsa dell'emorragia cerebrale.

Sul versante arterioso si è visto per esempio che la presenza di aneurismi associati alla malformazione vascolare è strettamente correlata all'episodio emorragico; sul versante venoso è stato osservato che la presenza di drenaggio venoso profondo rispetto a quello superficiale, la presenza di un drenaggio venoso singolo, la presenza di stenosi di varia natura (extramurali, intramurali o intraluminali) e varici lungo le vene drenaggio e l'assenza di circoli venosi collaterali in presenza di stenosi sono anch'essi strettamente correlati all'episodio emorragico; sul versante nidale è stato osservato che la presenza di cavità intranidali di tipo aneurismatico o pseudoaneurismatico è maggiormente correlata a episodi di carattere emorragico; infine, oltre ai suddetti elementi di angioarchitettura, anche le dimensioni del nidus hanno un'importanza prognostica, in quanto è stato stabilito che l'episodio emorragico è più frequentemente associato a MAV di piccole dimensioni, con diametro inferiore a 3 cm.

La precisa analisi degli elementi di angioarchitettura, oltre alla suddetta valutazione prognostica, consente anche una più corretta pianificazione della procedura di embolizzazione e una previsione delle possibili complicanze.

L'analisi angioarchiteturale degli apporti arteriosi prevede un'identificazione delle arterie in base a criteri di tipo anatomico, di tipo emodinamico e di tipo geometrico.

L'identificazione dal punto di vista anatomico è strettamente correlata alla sede della MAV e quindi al territorio o ai territori vascolari cerebrali da essa occupati; si farà quindi riferimento inizialmente ai principali rami cerebrali (anteriore, medio, posteriore) e cerebellari (superiore, antero-inferiore, postero-inferiore) e successivamente si preciserà il tipo di contributo di ciascuna arteria, il quale potrà essere, a seconda del caso, di tipo piale, perforante e/o corioideo; inoltre, un inquadramento di tipo anatomico deve prendere in considerazione anche l'eventuale presenza di apporti arteriosi da rami durali della carotide interna, della carotide esterna e dell'arteria vertebrale.

Un inquadramento degli apporti arteriosi dal punto di vista emodinamico deve precisare se si tratta di rami dominanti, che alimentano una vasta area del nidus oppure di apporti supplementari, che riforniscono una piccola porzione del nidus.

Un inquadramento degli apporti arteriosi di tipo geometrico prevede la suddivisione degli stessi in apporti di tipo diretto o terminale, i quali terminano nel nidus senza vascolarizzare parenchima cerebrale a valle del nidus stesso, e in apporti di tipo indiretto (altrimenti definiti apporti transit o *en passage*), i quali non terminano nel nidus, ma contribuiscono anche alla vascolarizzazione del parenchima cerebrale a valle.

Sulla base delle suddette valutazioni in un'embolizzazione preoperatoria si dovrà privilegiare l'embolizzazione di quei rami piali situati in posizione opposta rispetto alla via di approccio chirurgica e ovviamente dei rami perforanti e dei rami corioidei, difficilmente controllabili con l'approccio chirurgico; di scarsa importanza risulterà invece l'embolizzazione degli apporti durali superficiali e piali superficiali non dominanti, facilmente controllabili nella fase preliminare dell'intervento.

Sempre ai fini di una terapia preoperatoria sarà molto più importante, ai fini di una riduzione delle dimensioni del nidus e dell'entità dello shunt artero-venoso, l'embolizzazione di un apporto dominante rispetto all'embolizzazione di un apporto supplementare. In merito all'aspetto geometrico degli apporti arteriosi, risulterà più efficace e più sicura l'embolizzazione attraverso un apporto di tipo diretto rispetto a un apporto di tipo indiretto. Nel caso di un'embolizzazione preradiocirurgica può divenire importante la chiusura di un apporto durale dominante, in quanto scarsamente sensibile alla terapia radiante.

L'analisi angioarchitetturale del nidus, area della malformazione vascolare in cui ha luogo lo shunt artero-venoso, interposta tra gli apporti arteriosi e i drenaggi venosi, richiede la valutazione di elementi di tipo anatomico e di tipo emodinamico.

Dal punto di vista anatomico saranno valutate le dimensioni in

centimetri, la forma (piramidale, caratteristica delle malformazioni vascolari sulcali, sferica, propria delle MAV girali) e l'aspetto angiografico generale, che potrà essere di tipo compatto o di tipo diffuso.

Dal punto di vista emodinamico in base al tipo di shunt artero-venoso si riconoscono un nidus di tipo puramente plessiforme (35% dei casi), costituito da numerosi shunt di piccole dimensioni, un nidus di tipo puramente fistoloso (10% dei casi) con shunt di maggiori dimensioni e un nidus di tipo misto plessiforme/fistoloso (55% dei casi).

Inoltre, sempre dal punto di vista emodinamico un nidus può essere costituito da uno (15% dei casi) o più compartimenti vascolari (85% dei casi), dove per compartimento vascolare si intende ciascuna unità intranidale caratterizzata da uno o più apporti arteriosi e una vena di drenaggio.

Per quanto concerne l'embolizzazione è stato notato che un nidus di tipo fistoloso o misto, monocompartimentale, si presta meglio a un'embolizzazione di tipo terapeutico, rispetto a un nidus di tipo plessiforme e multicompartimentale. D'altro canto, un nidus di tipo fistoloso è meno suscettibile di una terapia radiocirurgica.

L'analisi angioarchitetturale dei drenaggi venosi prevede la valutazione di elementi di carattere anatomico e di carattere emodinamico.

L'identificazione anatomica del drenaggio venoso è strettamente correlata alla sede superficiale o profonda delle malformazioni vascolari; si riconoscono tre territori venosi superficiali e un territorio venoso profondo; i territori venosi superficiali comprendono il territorio superiore, facente capo al seno longitudinale superiore, il territorio medio, facente capo alla vena cerebrale media superficiale e al seno cavernoso, e il territorio inferiore facente capo al seno trasverso-sigmoideo.

Il territorio venoso profondo è quello facente capo da un lato alla vena cerebrale interna e ai suoi affluenti, dall'altro alla vena basale e ai suoi affluenti; entrambe le vene si riuniscono a formare la vena di Galeno e sfociano nel seno retto.

L'analisi emodinamica del drenaggio venoso prevede la suddivisione in drenaggi venosi principali e drenaggi venosi accessori; i drenaggi venosi principali sono quelli caratterizzati da un maggiore calibro e da un flusso più elevato rispetto a quelli accessori.

Per quanto riguarda i problemi di classificazione delle MAV un grande sforzo è stato compiuto dai vari gruppi di studiosi per sviluppare degli schemi classificativi che fossero in grado di fornire delle informazioni prognostiche sull'efficacia e sulle possibili complicanze dei vari tipi di terapia.

La *classificazione del rischio chirurgico* più utilizzata, a cui tutti i lavori



fanno riferimento, è quella elaborata da Spetzler e Martin, che suddivide le malformazioni in cinque classi di rischio, recentemente modificata da Spetzler in tre classi di rischio (classe A, che raggruppa le classi I e II, classe B o classe III, classe C, che raggruppa le classi IV e V).

Questo sistema classificativo prende in considerazione le dimensioni del nidus (piccolo, medio o grande), la sede della malformazione vascolare in rapporto alla cosiddetta eloquenza o meno delle aree cerebrali a essa adiacenti e il tipo anatomico di drenaggio venoso (superficiale, profondo o misto).

Dalla sistematica applicazione di questo sistema classificativo è emerso che la terapia chirurgica di malformazioni di piccole dimensioni, situate in aree non eloquenti e con drenaggio venoso superficiale, inquadrabili nella classe A, è caratterizzato da una maggiore percentuale di successi terapeutici rispetto alle classi B e C, per le quali deve essere applicata necessariamente la terapia multimodale.

Tra le classificazioni aventi lo scopo di individuare un sottogruppo di pazienti che potrebbero beneficiare di una terapia embolizzante di tipo terapeutico, vale la pena approfondire la classificazione basata su criteri topografici messa a punto da Valavanis e Yasargil.

Le MAV vengono inizialmente suddivise in due grosse categorie: superficiali (70%) o corticali e profonde (30%); le malformazioni vascolari corticali vengono a loro volte suddivise in sulcali, girali e sulco-girali; le malformazioni vascolari profonde vengono a loro volta suddivise in subaracnoidee, parenchimali profonde, dei plessi corioidei o intraventricolari e di tipo misto.

Dalla sistematica comparazione di questa classificazione con i risultati dell'embolizzazione è emerso che le malformazioni di tipo sulcale e sulcale-girale hanno una probabilità di guarigione più elevata con la sola terapia embolizzante rispetto alle malformazioni vascolari puramente girali e alle malformazioni vascolari cosiddette profonde.

### ***Ruolo dell'embolizzazione nella terapia multimodale delle malformazioni vascolari cerebrali***

La terapia definitiva di una malformazione artero-venosa cerebrale richiede la sua completa oblitterazione al fine di prevenire la comparsa di un'emorragia cerebrale.

Le opzioni terapeutiche comprendono la terapia medica sintomatica con astensione da qualunque gesto interventistico, la microchirurgia vascolare, la radiochirurgia stereotassica, l'embolizzazione e la combinazione in vario modo delle suddette forme terapeutiche.

La terapia delle malformazioni vascolari rimane tuttora molto controversa, specialmente per quanto riguarda le malformazioni vascolari non rotte (mai andate incontro a episodi emorragici), per le quali è attualmente in atto un trial randomizzato (ARUBA), i cui risultati preliminari sembrano indicare che sia più opportuno optare per una terapia di tipo medicoconservativa.

La terapia delle malformazioni vascolari rotte, manifestatesi con emorragia cerebrale, richiede invece un approccio multidisciplinare al fine di minimizzare le complicanze e aumentare l'efficacia dei singoli tipi di terapia.

La microchirurgia vascolare rappresenta la metodica di riferimento per gli altri tipi di terapia; può essere eseguita in urgenza, qualora sia necessario evacuare un ematoma intracranico dotato di effetto compressivo.

Al di fuori del contesto dell'urgenza viene generalmente impiegata da sola o in associazione con le altre forme terapeutiche dopo un'attenta valutazione del rischio chirurgico eseguito mediante il sistema messo a punto da Spetzler e Martin.

La radiochirurgia stereotassica utilizza l'effetto trombogeno e sclerosante delle radiazioni ionizzanti sui vasi; l'irradiazione viene eseguita in condizioni stereotassiche in modo da concentrare la dose sul volume bersaglio e ridurre al minimo gli effetti dannosi sul parenchima cerebrale circostante; l'efficacia della terapia per malformazioni vascolari di piccole dimensioni, con diametro inferiore o uguale a 2 cm è valutata tra l'80 e il 90%; il risultato non è immediato e per l'obliterazione del nidus è necessario un periodo di tempo che varia da 6 a 24 mesi.

L'embolizzazione, introdotta negli anni Sessanta del secolo scorso, ha presentato nel corso degli anni una notevole evoluzione tecnica con ampliamento delle indicazioni e nell'ottica di una terapia multimodale può essere presa in considerazione in diverse forme: embolizzazione prechirurgica, embolizzazione preradiochirurgica, embolizzazione terapeutica ed embolizzazione palliativa.

### ***Embolizzazione palliativa***

Viene utilizzata in circostanze selezionate (Fig. 133.22): alleviamento dei sintomi causati da furto vascolare e compressione meccanica, obliterazione di aneurismi responsabili di ripetuti sanguinamenti, obliterazione degli apporti meningei in caso di cefalee intrattabili.

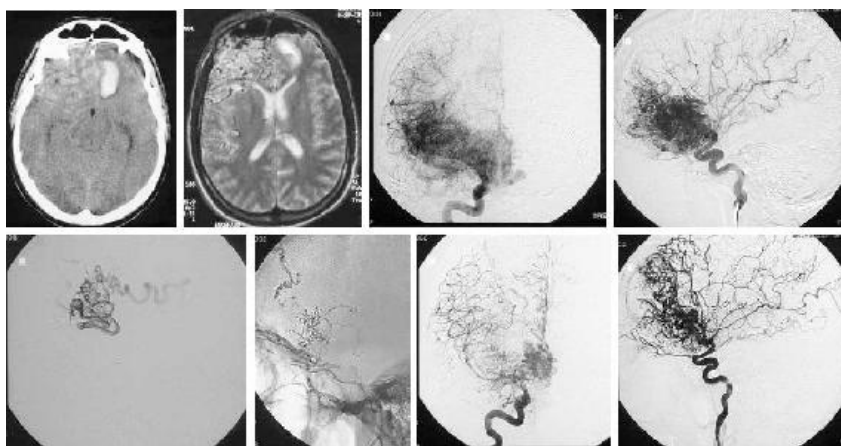


**Fig. 133.22.** Malformazione artero-venosa frontale destra appartenente alla classe IV (Spetzler e Martin), che ha determinato un'emorragia frontobasale sinistra; allo studio angiografico antero-posteriore si apprezza una dilatazione aneurismatica perinidale frontobasale sinistra, la cui rottura è stata ritenuta responsabile dell'emorragia; si esegue una terapia embolizzante palliativa mediante cianacrilato iniettato in un peduncolo dell'arteria cerebrale anteriore e in un peduncolo dell'arteria cerebrale media, allo scopo di bloccare il punto di sanguinamento e di

ridurre l'entità dello shunt.

### ***Embolizzazione preradiochirurgica***

Viene utilizzata per ridurre le dimensioni di una malformazione vascolare in modo da aumentare la probabilità di successo della terapia radiante, per occludere aneurismi che potrebbero essere fonte di sanguinamento nel lungo periodo di tempo necessario per ottenere la chiusura della malformazione vascolare, e per occludere le fistole artero-venose e gli apporti arteriosi durali refrattari alla terapia radiante.

### ***Embolizzazione curativa***

Ha un utilizzo molto limitato e viene prevalentemente impiegata in pochi grandi centri; i risultati sono molto variabili, con percentuali di occlusione del nidus che variano dal 10 al 50% e, in casi estremamente selezionati, con caratteristiche angiografiche favorevoli, può raggiungere il 70%.

### ***Embolizzazione preoperatoria***

Rappresenta l'applicazione più diffusa di questa tecnica, viene eseguita per facilitare la rimozione chirurgica di MAV operabili anche di grosse dimensioni e con angioarchitettura complessa, oppure per trasformare una malformazione vascolare non operabile in una malformazione vascolare operabile.

La procedura va pianificata tenendo conto dell'approccio chirurgico e delle potenziali difficoltà che si prevede di incontrare durante la dissezione e la rimozione chirurgica.

Gli obiettivi specifici dell'embolizzazione preoperatoria (Fig. 133.23) sono rappresentati dalla riduzione delle dimensioni del nidus, dall'occlusione di apporti arteriosi profondi (perforanti e corioidei); dall'obliterazione di aneurismi prossimali, perinidali o intranidali o di cavità vascolari intranidali venose che costituiscono punti di fragilità; dall'occlusione di fistole artero-venose intranidali al fine di diminuire l'entità dello shunt artero-venoso.

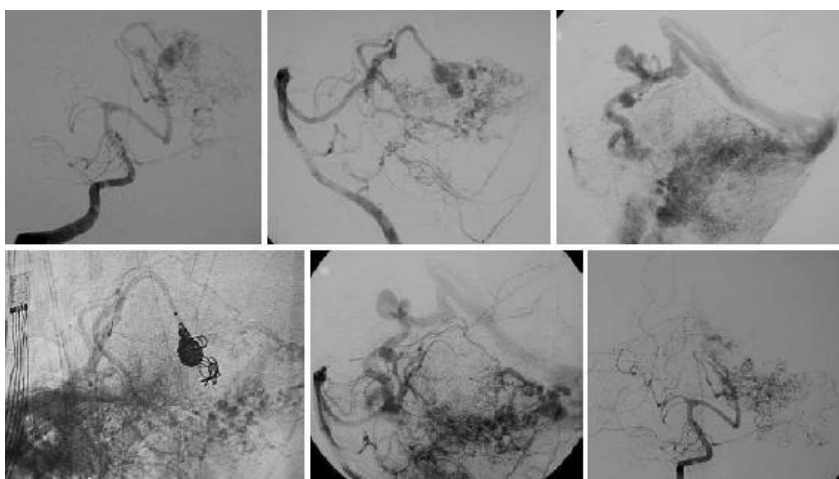


**Fig. 133.23.** MAV della fossa cranica posteriore giunta in fase acuta con quadro di emorragia subaracnoidea, rifornita dall'arteria cerebellare superiore sinistra e drenante nella vena cerebellare precentrale e quindi nell'ampolla di Galeno e nel

seno retto; embolizzazione preoperatoria con spirali allo scopo di occludere la dilatazione aneurismatica perinidale rifornita dalla cerebellare superiore.

Un tempo eseguita con particelle di PVA, oggi viene eseguita sia con cianacrilati sia con onyx; entrambi i materiali non interferiscono più di tanto con le tecniche chirurgiche, i vasi embolizzati sono relativamente soffici, facilmente comprimibili e sezionabili con un sanguinamento di minima entità.

L'obliterazione degli apporti arteriosi in sede prossimale con insufficiente oblitterazione intranidale deve essere evitata, in quanto porta alla formazione di circoli collaterali da parte di rami profondi, difficilmente controllabili chirurgicamente.

Il timing ottimale della chirurgia postembolizzazione è ancora controverso; tuttavia, tenendo conto del fenomeno di progressiva trombosi postembolizzazione, un intervallo di tempo di 1-3 settimane sembrerebbe ragionevole.

In pratica può essere formulato un breve protocollo terapeutico che, partendo dalle dimensioni del nidus e dalla presenza o meno di emorragia cerebrale, può essere così riassunto.

- La malformazione vascolare di piccole dimensioni, < 2 cm, senza emorragia, viene trattata preferibilmente con radiochirurgia; la MAV di piccole dimensioni con esordio emorragico viene trattata inizialmente con chirurgia se situata in sede superficiale o con embolizzazione se in sede profonda; nel caso in cui la terapia non sia risolutiva il malato viene inviato alla radiochirurgia.
- La malformazione vascolare di dimensioni medie, tra 2 e 5 cm, senza emorragia, se asintomatica viene tenuta in osservazione; in presenza di sintomatologia cefalgica ed epilettica viene sottoposta a una terapia farmacologica; solo in presenza di inefficacia della terapia medica e/o in presenza di elementi angioarchitetture significativi per un rischio emorragico può essere giustificato il ricorso a un'embolizzazione che, a seconda dei casi, potrà essere curativa, preradiocirurgica, prechirurgica o solo palliativa.
- La malformazione vascolare di dimensioni medie con esordio emorragico viene sottoposta a embolizzazione che, a seconda dei casi, potrà avere le finalità di cui sopra.
- La malformazione vascolare di grandi dimensioni, con diametro superiore a 5 cm, in assenza di emorragia viene tenuta in osservazione se asintomatica; in presenza di sintomi viene sottoposta a terapia medica e, solo in caso di insuccesso, si può ricorrere a un'embolizzazione palliativa.
- In presenza di un episodio emorragico si ricorre solitamente a un'embolizzazione mirata alla sede del sanguinamento.

## **Aspetti tecnico-procedurali, risultati e complicanze dell'embolizzazione**

Tre sono le categorie di agenti embolizzanti utilizzati per la terapia delle malformazioni vascolari: agenti embolizzanti solidi, agenti embolizzanti particolati e agenti embolizzanti liquidi.

Gli agenti embolizzanti solidi comprendono le spirali, i fili di seta e i palloncini staccabili; gli agenti embolizzanti particolati sono rappresentati dalle particelle di PVA, mentre gli agenti embolizzanti liquidi comprendono l'alcol, i cianacrilati e, più recentemente, l'onyx.

Questi agenti embolizzanti vengono iniettati nel nidus della

malformazione vascolare grazie a due tipi di microcateteri: quelli flusso-dipendenti e quelli che vengono utilizzati in associazione con una microguida da 0,014 pollici.

I microcateteri dipendenti da microguida sono di calibro maggiore (1,9 F) e vengono utilizzati per le embolizzazioni più prossimali di aneurismi e di grossi shunt artero-venosi che richiedono l'impiego di spirali.

I microcateteri flusso-dipendenti sono di calibro minore (1,5 F) e vengono utilizzati per le embolizzazioni più distali in sede peri- o intranidale, e accettano esclusivamente emboli liquidi; recentemente sono state create microguide da 0,08 pollici da utilizzare in associazione con i microcateteri flusso-dipendenti, in modo da favorire la loro progressione intravasale in condizioni di particolare difficoltà.

Tra gli agenti embolizzanti di tipo solido hanno conservato un loro ruolo solo le spirali, che vengono utilizzate per l'occlusione di aneurismi arteriosi e di grossi shunt artero-venosi.

Gli agenti embolizzanti particolati (PVA) sono stati utilizzati per lungo tempo nelle embolizzazioni preoperatorie, in quanto la manipolazione chirurgica della malformazione vascolare embolizzata con particelle era, a detta di alcuni neurochirurghi, più semplice rispetto a quella embolizzata con cianacrilati; attualmente sono stati pressoché totalmente abbandonati sia per la difficoltà di iniezione attraverso microcateteri di piccole dimensioni, sia per il fatto che tendono a realizzare un'occlusione più prossimale rispetto agli emboli liquidi, con conseguente sviluppo di circoli collaterali che invece di favorire rendono più difficoltoso l'intervento chirurgico.

Gli agenti embolizzanti liquidi sono quelli attualmente più utilizzati nella terapia delle malformazioni vascolari; si utilizzano sia i cianacrilati sia l'onyx, talvolta in associazione, mentre l'alcol è stato pressoché completamente abbandonato per la sua elevata tossicità.

Il cianacrilato è un agente embolizzante liquido facilmente iniettabile attraverso i microcateteri di piccole dimensioni posizionati in sede perinidale. Una volta giunto a contatto con il sangue, va incontro a un fenomeno di polimerizzazione, che porta alla formazione di un composto solido e non biodegradabile a livello del nidus.

Il cianacrilato non viene solitamente iniettato allo stato puro in quanto la sua polimerizzazione sarebbe troppo rapida e non si avrebbe una sufficiente penetrazione nel nidus della malformazione vascolare; aggiungendo del lipiodol al cianacrilato, che ha anche il vantaggio di renderlo visibile in fluoroscopia, si possono ottenere delle miscele con diversa velocità di polimerizzazione; nel caso di nidus di tipo fistoloso è necessario iniettare il cianacrilato a concentrazione più elevata, al 50%, nel caso di nidus di tipo plessiforme è invece necessario aumentare la concentrazione di lipiodol, che allunga il tempo di

polimerizzazione e facilita la penetrazione intranidale (33% di cianacrilato e 66% di lipiodol).

Variando opportunamente le concentrazioni di lipiodol e cianacrilato si riesce a ottenere il massimo della penetrazione intranidale, riducendo al minimo sia le chiusure troppo prossimali, che si potrebbero verificare con miscele a elevata concentrazione di cianacrilato, sia le chiusure a livello del versante venoso, che potrebbero verificarsi utilizzando miscele di cianacrilato molto diluito, in presenza di nidus di tipo fistoloso/misto.

A livello del nidus la miscela iniettata genera una risposta infiammatoria che determina necrosi vasale e fibrosi.

Prima di iniettare la miscela costituita da lipiodol e cianacrilato il microcatetere deve essere risciacquato ripetutamente con soluzione glucosata al 5%, al fine di impedire che la polimerizzazione avvenga all'interno del microcatetere.

Esistono due tecniche principali per iniettare la suddetta miscela: quella a flusso bloccato e quella a flusso libero; la tecnica a flusso bloccato viene utilizzata preferibilmente per le iniezioni a minore concentrazione di cianacrilato nei nidus di tipo plessiforme; avviene più lentamente rispetto a quella a flusso libero e ha una durata variabile tra 15 e 30 secondi; la tecnica a flusso libero viene utilizzata preferibilmente per le iniezioni a maggiore concentrazione di cianacrilato in un nidus di tipo fistoloso e ha una durata più breve.

L'onix è un agente embolizzante liquido costituito da un copolimero dell'etilenvinilalcol (EVOH), miscelato con polvere di tantalio e disciolto in dimetilsolfossido (DMSO); quando la soluzione viene a contatto con il sangue, il DMSO diffonde rapidamente e l'EVOH precipita formando un materiale solido e spugnoso, il cui processo di solidificazione non è immediato ma richiede all'incirca 5 minuti.

Il prodotto viene fornito con due diverse concentrazioni di EVOH: l'Onyx 18 contiene il 6% di EVOH e viene utilizzato per il nidus di tipo plessiforme; l'Onyx 34 contiene l'8% di EVOH e viene utilizzato per il nidus di tipo misto plessiforme/fistoloso.

Prima di iniettare l'onix, lo spazio morto del microcatetere deve essere riempito con DMSO per evitare la precipitazione; la prima fase dell'iniezione, caratterizzata dalla fuoriuscita del DMSO va effettuata molto lentamente in quanto il DMSO è angiotossico e un'iniezione troppo rapida potrebbe indurre fenomeni di vasospasmo, trombosi o rottura vasale.

Una volta terminata la fase di iniezione del DMSO, che dura all'incirca 90 secondi, si passa a iniettare l'onix utilizzando la tecnica del *plug and push*; tale tecnica, che presenta molte analogie con la tecnica a flusso bloccato utilizzata per il cianacrilato, ha lo scopo di prevenire il reflusso prossimale e di favorire il flusso in direzione del nidus e

consiste nel creare in fase iniziale un tappo di onyx attorno alla punta del microcatetere (*plug*) cui fa seguito la fase di spinta dell'onyx all'interno del nidus (*push*); a differenza dell'iniezione con cianacrilato, l'iniezione di onyx può durare anche parecchi minuti e, in taluni casi, consente di ottenere un maggior grado di riempimento del nidus.

D'altro canto, l'embolizzazione con onyx sembra secondo alcuni autori caratterizzata da una percentuale lievemente maggiore di ricanalizzazione a distanza di tempo rispetto al cianacrilato. Inoltre l'embolizzazione con onyx è una procedura molto più lunga rispetto a quella con cianacrilati e comporta quindi una maggiore dose di esposizione sia per il paziente sia per l'operatore.

Per quanto riguarda gli aspetti procedurali dell'embolizzazione, una corretta pianificazione deve considerare quale delle arterie cervicali appare più favorevole per raggiungere il nidus; nel caso di malformazioni che coinvolgono il territorio vascolare dell'arteria cerebrale media viene solitamente utilizzata l'arteria carotide interna omolaterale; nel caso di malformazioni che coinvolgono il sistema vertebrobasilare viene generalmente impiegato l'accesso attraverso l'arteria vertebrale dominante; nel caso di malformazioni che coinvolgono il territorio dell'arteria cerebrale anteriore viene inizialmente utilizzato l'approccio attraverso la carotide omolaterale e solo in caso di difficoltà può essere vantaggiosamente impiegato un approccio attraverso la carotide controlaterale e l'arteria comunicante anteriore.

In casi estremamente selezionati, possono essere utilizzati approcci più complessi, attraverso l'arteria comunicante posteriore per passare dal circolo carotideo a quello vertebrobasilare o viceversa, o attraverso la giunzione vertebrobasilare, per passare da una vertebrale all'altra.

Inoltre, dopo un'attenta valutazione dell'angioarchitettura della malformazione vascolare, si deve considerare come approcciare il nidus.

Innanzitutto è bene farsi un'idea approssimativa di quanti peduncoli arteriosi dovranno essere cateterizzati ed embolizzati, in modo da stabilire il numero di sedute alle quali il paziente dovrà essere sottoposto.

Quindi si dovrà prendere in considerazione in quale successione affrontare i singoli peduncoli; la priorità verrà data innanzitutto alla chiusura di eventuali aneurismi a livello del poligono di Willis o delle afferenze arteriose principali; quindi si passerà ad affrontare i peduncoli che afferiscono a compartimenti vascolari caratterizzati dalla presenza di aneurismi intranidali.

In assenza di aneurismi conviene trattare nel corso della prima seduta il peduncolo emodinamicamente dominante, solitamente

rappresentato da quello di maggiori dimensioni, e trattare nelle sedute successive i peduncoli accessori, che nel frattempo avranno avuto la possibilità di ipertrofizzarsi e saranno più facilmente cateterizzabili. L'incidenza di complicanze nell'embolizzazione delle malformazioni vascolari in era preonyx presentava un tasso di morbidità permanente compreso tra il 4 e il 15% e un tasso di mortalità compreso tra l'1 e il 4%.

Nelle serie recenti di embolizzazione mediante onyx il tasso di morbidità permanente è compreso tra il 4 e il 9% e il tasso di mortalità è compreso tra lo 0 e il 4%.

Le principali complicanze sono rappresentate da eventi di tipo emorragico ed eventi di tipo ischemico; la percentuale di complicanze aumenta di frequenza con l'aumentare del numero di peduncoli embolizzati e con il grado della scala di Spetzler e Martin; considerando il grado I, la percentuale di complicanze è 0%, ma diventa del 7% per il grado III e raggiunge il 18% per il grado V.

L'emorragia periprocedurale associata all'embolizzazione può essere causata da fattori tecnici e da fattori fisiologici; i fattori tecnici comprendono perforazioni vasali causate dal sistema microcatetere-filo guida, rottura di aneurismi nel corso della loro embolizzazione, rotture vasali durante il ritiro del microcatetere e l'embolizzazione accidentale del drenaggio venoso ancora prima di avere oblitterato il nidus.

I fattori fisiologici comprendono la trombosi a livello delle vene di drenaggio da marcata riduzione del flusso dopo l'embolizzazione, la rottura di aneurismi a seguito dello stress emodinamico causato dall'embolizzazione stessa e infine i cambiamenti emodinamici indotti dall'embolizzazione in un quadro di reattività cerebrovascolare (autoregolazione) alterata, che caratterizza la cosiddetta *normal perfusion pressure breakthrough*.

Lo stroke ischemico associato all'embolizzazione viene causato solitamente da fattori di carattere tecnico e si può verificare in tutte le fasi della procedura: durante le manovre di approccio al nidus è possibile determinare dissezioni degli apporti arteriosi a opera dei movimenti del sistema di cateterismo coassiale; durante l'iniezione dell'agente embolizzante può verificarsi il reflusso di emboli in rami cerebrali prossimali al nidus oppure la migrazione di emboli nel parenchima cerebrale situato distalmente al nidus, nel corso dell'embolizzazione di rami pseudoterminali o *en passage*, durante la manovra di ritiro del microcatetere, qualora parte del materiale embolizzante rimanga adesa alla punta del microcatetere e si frammenti durante la manovra di recupero.



Comprendono tutte le malformazioni vascolari artero-venose che si sviluppano nel contesto della dura madre intracranica, qualunque sia la sede: convessità, falce cerebrale, tentorio cerebellare, meningi della base cranica.

Queste fistole hanno localizzazioni preferenziali in corrispondenza delle pareti dei seni venosi laterale, cavernoso e longitudinale superiore; inoltre sono più frequenti a livello della dura della fossa cranica anteriore e del margine libero del tentorio cerebellare.

L'apporto arterioso proviene esclusivamente dai rami meningei che a seconda della sede della fistola origineranno dalle arterie carotidi esterne, carotidi interne e vertebrali.

Qualunque sia la sede, le fistole artero-venose meningee possono avere, secondo la classificazione di Cognard-Merland, cinque tipi di drenaggio venoso; esiste una stretta correlazione tra il tipo di drenaggio venoso e il quadro clinico, la storia naturale, l'atteggiamento terapeutico da adottare e le sue eventuali complicanze.

Nel tipo I la fistola drena direttamente in un seno venoso, il quale a sua volta drena in senso fisiologico, senza reflusso venoso collaterale; il seno non presenta alterazioni di pervietà del lume; dal punto di vista clinico ed evolutivo ci troviamo di fronte a una forma assolutamente benigna.

Nel tipo II la fistola drena direttamente in un seno venoso, ma questa volta il drenaggio venoso del seno è alterato e non può avvenire in senso fisiologico perché sono presenti dei fenomeni trombotici all'interno del seno stesso che rendono difficoltoso lo scarico venoso, per cui il drenaggio viene ridiretto in senso retrogrado verso altri seni durali (tipo IIa) oppure anche nelle afferenze venose corticali al seno stesso (tipo IIb); dal punto di vista clinico ed evolutivo si tratta di una condizione più grave, che in conseguenza dell'ipertensione venosa può determinare l'insorgenza di deficit neurologici e talvolta di episodi emorragici cerebrali di vario tipo.

Nel tipo III, la fistola, sebbene sia localizzata sulla parete di un seno venoso oppure situata nelle sue immediate vicinanze, non drena direttamente nel seno ma in una vena corticale locale in cui il sangue circola in senso contrario a quello fisiologico; a seconda dei casi tale vena drena attraverso un circolo collaterale nel seno stesso oppure in un seno venoso a distanza; dal punto di vista clinico ed evolutivo si tratta di una condizione clinica ancora più grave, dove i rischi di deficit neurologico e di emorragia cerebrale sono molto elevati.

Nel tipo IV la fistola presenta caratteristiche di tipo IIb o di tipo III con presenza di varici venose lungo il decorso della vena di drenaggio. Nel tipo V la fistola, situata a livello della fossa cranica posteriore, utilizza per il drenaggio il sistema venoso midollare, con conseguente

sintomatologia, riferibile a interessamento del bulbo e del midollo cervicale.

Un'altra classificazione, anch'essa basata sul tipo del drenaggio venoso ma più semplice, è quella messa a punto da Borden il quale identifica tre tipologie: nel tipo I, la fistola presenta un drenaggio venoso sinusale; nel tipo II, la fistola presenta un drenaggio venoso sinusale con drenaggio venoso corticale retrogrado; nel tipo III, la fistola presenta un drenaggio venoso corticale diretto.

Per quanto riguarda la distribuzione topografica, le sedi più frequentemente coinvolte sono le seguenti:

- seno laterale (trasverso/sigmoideo): 60%;
- seno cavernoso: 10%;
- seno longitudinale superiore: 10%;
- tentorio cerebellare (margine libero): 5%;
- fossa cranica anteriore: 5%;
- altre sedi: 10%.

Nelle fistole artero-venose del **seno trasverso sigmoideo** la comunicazione artero-venosa si stabilisce tra uno o più rami meningei, originanti dall'arteria carotide esterna (arteria meningea media e arteria occipitale) e dall'arteria vertebrale, e il seno stesso; questa comunicazione induce turbolenze del flusso che si ripercuotono sulla vena giugulare interna e sono responsabili della percezione di un soffio intracranico da parte del paziente; i segni clinici e la prognosi sono in funzione del tipo di drenaggio venoso e dell'entità dello shunt; in una fistola di tipo I e II, la modalità di presentazione più frequente è rappresentata dalla cefalea associata alla percezione del soffio; l'esordio emorragico è presente nel tipo III e lo si riscontra nel 20% dei casi.

La terapia viene guidata dal drenaggio venoso: nella fistola di tipo I, in cui il soffio è ben tollerato dal paziente, non viene proposto alcun tipo di terapia endovascolare; in casi selezionati di soffi particolarmente fastidiosi può essere proposta un'embolizzazione per via arteriosa con particelle al fine di ridurre la sintomatologia; nelle fistole di tipo II, la terapia più frequentemente utilizzata consiste nell'occlusione endoluminale del seno (Fig. 133.24), con spirali a distacco controllato eseguita per via venosa femorale/giugulare, del tratto di seno coinvolto dalla fistola, una volta assicuratisi che tale porzione di seno non venga utilizzata per il drenaggio venoso cerebrale; nel drenaggio venoso di tipo III, la procedura attualmente più utilizzata è l'embolizzazione per via arteriosa eseguita mediante onyx dell'apporto meningeo più favorevole, solitamente rappresentato dall'arteria meningea media o dall'arteria occipitale.

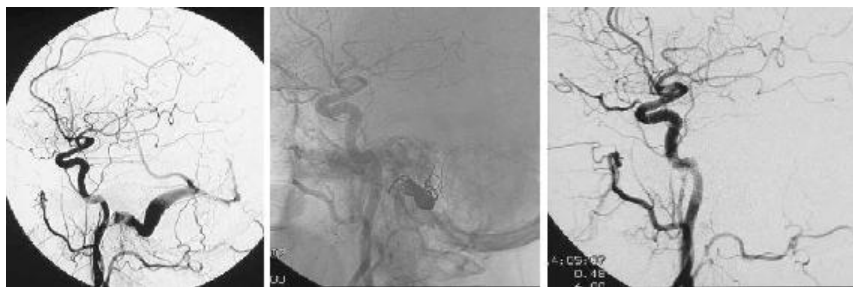


**Fig. 133.24.** Fistola artero-venosa del seno sigmoide di tipo II, con segni di flebotrombosi; terapia di occlusione del seno per via venosa controlaterale con spirali.

Nelle fistole artero-venose del **seno cavernoso** la comunicazione artero-venosa si stabilisce tra i rami meningei delle arterie carotidi interne ed esterne e il seno stesso, più frequentemente in corrispondenza del suo segmento posteriore.

La sintomatologia dipende dal drenaggio venoso e può essere di tipo I (seno petroso inferiore, vena emissaria del *foramen ovale* diretta al plesso pterigoideo e seno petroso superiore diretto al seno sigmoide), o di tipo II con flusso invertito nelle vene oftalmiche superiore e inferiore e talvolta nel seno sfenoparietale e quindi anche nelle vene cerebrali medie superficiali; raramente si può avere un drenaggio di tipo III diretto in una vena corticale e quindi gli episodi emorragici e i disturbi neurologici sono piuttosto rari, mentre predomina la sintomatologia oculare.

Anche in questo caso, la terapia viene guidata dal tipo di drenaggio. Solitamente il tipo I, che si manifesta con acufeni, non viene trattato per via endovascolare; quasi tutte le terapie si riferiscono a fistole con drenaggio venoso di tipo II e consistono nell'occlusione del seno cavernoso con spirali a distacco controllato; il seno cavernoso viene raggiunto solitamente attraverso la vena giugulare interna e il seno petroso inferiore oppure anche attraverso la via della vena facciale/vena angolare del naso (Fig. 133.25), per arrivare alla vena oftalmica superiore. Il posizionamento delle spirali deve essere molto accurato in quanto bisogna fare in modo di occludere le afferenze oftalmiche e l'afferenza del seno sfenoparietale per determinare la guarigione della sintomatologia oculare ed evitare di convertire la fistola in una forma con drenaggio venoso corticale.

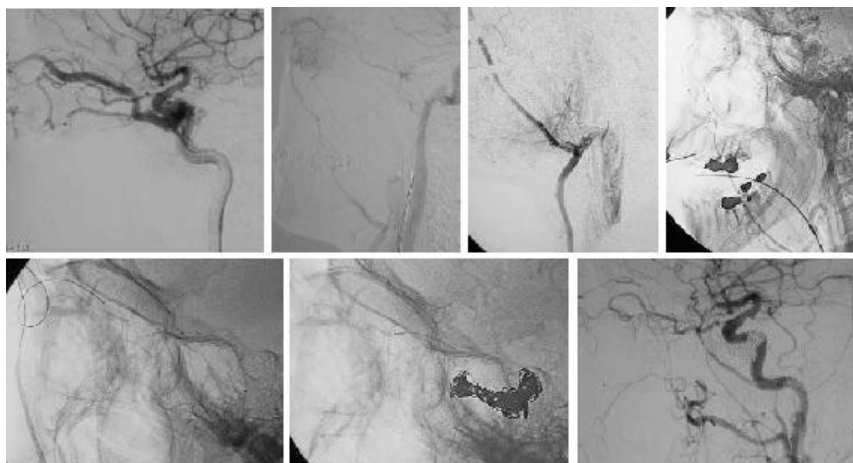


**Fig. 133.25.** Fistola artero-venosa durale del seno cavernoso di tipo II, con unico drenaggio venoso rappresentato dalle vene oftalmiche; occlusione del seno con spirali attraverso la vena facciale e la vena oftalmica superiore.

Nelle fistole artero-venose del **seno longitudinale superiore** la comunicazione artero-venosa si stabilisce tra rami meningei dell'arteria carotide esterna e la parete del seno stesso, con maggior frequenza a livello del terzo intermedio del seno; il drenaggio venoso è raramente di tipo I, talvolta di tipo II, ma più frequentemente di tipo III; il quadro clinico è solitamente caratterizzato da cefalea ed esordio di tipo emorragico.

La terapia endovascolare non viene praticata nel tipo I; nel tipo II è possibile l'occlusione endovascolare con spirali nel terzo anteriore del seno longitudinale superiore, mentre tale procedura non è fattibile nel coinvolgimento del terzo medio e del terzo posteriore; perciò, sia nelle maggioranza delle fistole di tipo II sia in quelle di tipo III la procedura terapeutica più utilizzata è l'embolizzazione per via arteriosa mediante onyx, solitamente eseguita attraverso l'arteria meningea media (Fig. 133.26).

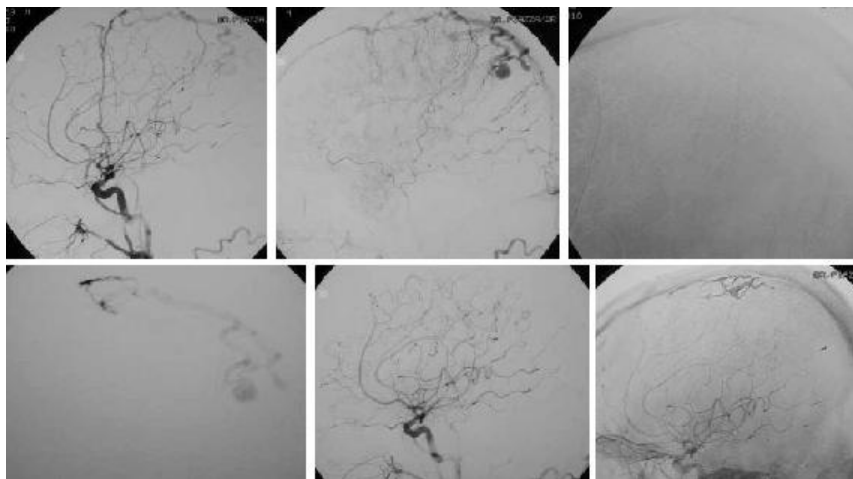


**Fig. 133.26.** Fistola artero-venosa del seno longitudinale superiore di tipo III/IV; embolizzazione per via arteriosa con onyx dell'arteria meningea media.

Nei casi in cui ciò non sia fattibile bisogna fare ricorso all'intervento neurochirurgico.

Nelle fistole artero-venose del **tentorio cerebellare** la comunicazione artero-venosa è solitamente situata a livello del margine libero del tentorio; gli apporti arteriosi provengono generalmente da rami meningei delle arterie carotidi interne ed esterne; il drenaggio venoso è in una vena corticale del sistema profondo e quindi di tipo III o IV, predominano i sintomi legati all'emorragia cerebrale in circa il 60% dei casi; nei restanti casi è presente cefalea.

La terapia deve essere obbligatoriamente eseguita tramite embolizzazione per via arteriosa mediante onyx di un apporto meningeo adeguato, oppure può essere anche utilizzato un approccio per via venosa retrograda (Fig. 133.27) con occlusione del punto di fistola venoso mediante spirali.

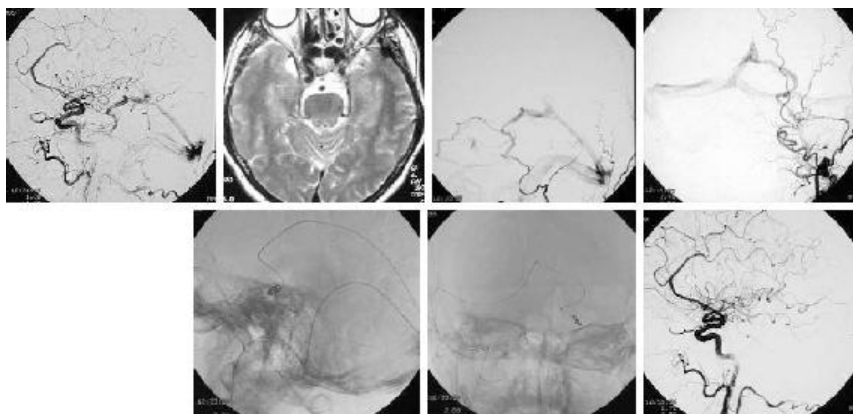


**Fig. 133.27.** Fistola artero-venosa del margine libero del tentorio sinistro, di tipo III attraverso la vena basale; occlusione per via venosa retrograda del punto di fistola con spirali.

Nelle fistole artero-venose della dura della **fossa cranica anteriore** la comunicazione artero-venosa è solitamente situata a livello della lamina cribrosa etmoidale; gli apporti arteriosi provengono da rami delle arterie oftalmiche e delle arterie carotidi esterne e il drenaggio venoso è in una vena corticale frontale e quindi di tipo III o di tipo IV; il quadro clinico è dominato da esordio emorragico o da cefalea; raramente il riscontro è occasionale.

La terapia è più frequentemente di tipo neurochirurgico oppure, in casi selezionati, è stata impiegata una terapia per via venosa retrograda con occlusione del punto di fistola mediante spirali.

## **Fistola carotido-cavernosa diretta**

---

Una forma particolare di fistola del seno cavernoso è rappresentata dalla fistola carotido-cavernosa diretta, tra la porzione intracavernosa dell'arteria carotide interna e il seno cavernoso; le cause che determinano la formazione di questo tipo di fistola sono più frequentemente di tipo traumatico; generalmente queste fistole sono associate a traumi cranici gravi con fratture della base cranica che attraversano lo sfenoide e la rocca petrosa; meno frequentemente la fistola è causata dalla rottura di un aneurisma del tratto intracavernoso dell'arteria carotide interna.

Come per le fistole durali del seno cavernoso è il drenaggio venoso che regola il tipo di sintomatologia.

Dal punto di vista clinico predominano i sintomi oculari; raramente può comparire emorragia cerebrale.

La terapia endovascolare comprende diverse opzioni terapeutiche. La classica terapia è quella eseguita per via arteriosa e prevede la chiusura della fistola attraverso il posizionamento di uno o più palloncini di latex che vengono gonfiati e staccati a livello del seno cavernoso ([Fig. 133.28](#)); tuttavia questa terapia non è fattibile in circa la metà dei casi o perché il punto di fistola è di grosse dimensioni, e allora è necessario sacrificare l'arteria carotide interna mediante il classico *balloon occlusion*, o perché il punto di fistola è troppo piccolo e non consente l'accesso al seno cavernoso per via arteriosa; in quest'ultimo caso si riesce ad accedere al seno per via venosa, più frequentemente attraverso la via della vena giugulare interna e il seno petroso inferiore ([Fig. 133.29](#)); una volta raggiunto, il seno viene stipato con spirali avendo cura di occludere gli sbocchi delle vene oftalmiche e del seno sfenoparietale.

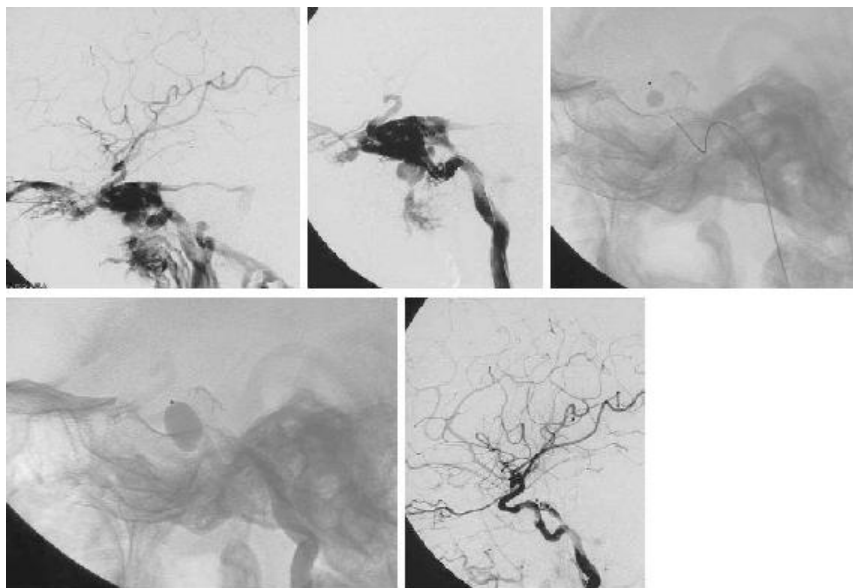


**Fig. 133.28.** Fistola carotido-cavernosa diretta ad alto flusso, post-traumatica; embolizzazione per via arteriosa con palloncino staccabile; al fine di non compromettere il flusso nella carotide, il palloncino è stato gonfiato in modo tale da occludere tutti i drenaggi a eccezione di un minimo scarico attraverso il seno petroso inferiore.

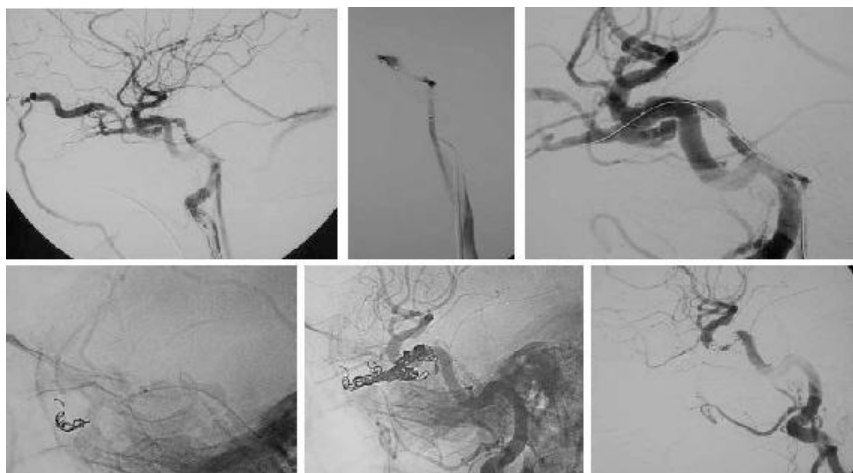


**Fig. 133.29.** Fistola carotido-cavernosa diretta, a basso flusso, post-traumatica; occlusione del seno cavernoso con spirali per via venosa retrograda, attraverso il seno petroso inferiore.

Qualora i suddetti approcci non siano possibili e in caso di intolleranza all'occlusione carotide possono essere fatti dei tentativi con stent ricoperti, generalmente montati su pallone, in modo analogo a quanto descritto per la terapia degli pseudoaneurismi della carotide interna.



### Principi generali di embolizzazione nei tumori

L'embolizzazione dei tumori è una tecnica neuroradiologica endovascolare che consiste nell'obliterazione selettiva dei vasi intratumorali attraverso la microcateterizzazione superselettiva delle arterie che li riforniscono.

L'esplorazione della vascolarizzazione tumorale viene eseguita attraverso l'approccio transfemorale, iniezione di mezzi di contrasto non ionici, angiografia digitale con sottrazione e sistemi coassiali di cateterizzazione selettiva e superselettiva.

L'embolizzazione viene eseguita in anestesia generale poiché l'iniezione superselettiva dei rami dell'arteria carotide esterna è fastidiosa. Inoltre, la procedura prolungata non sarebbe facilmente tollerata dalla maggior parte dei pazienti e ogni piccolo movimento potrebbe compromettere la qualità delle immagini che si desidera ottenere, riducendo così la precisione necessaria per l'embolizzazione di situazioni complesse, come le anastomosi tra i rami dell'arteria carotide esterna da un lato e i rami delle arterie carotide interna e vertebrale dall'altro.

L'embolizzazione viene generalmente eseguita in fase preoperatoria. Raramente, l'obiettivo è rappresentato dalla riduzione palliativa delle dimensioni del tumore. L'obiettivo della riduzione palliativa delle dimensioni della massa tumorale è ridurre l'effetto di massa di grandi tumori nei pazienti che presentano un alto rischio chirurgico o in quei pazienti che rifiutano la rimozione chirurgica del tumore. Lo scopo dell'embolizzazione preoperatoria è migliorare le condizioni chirurgiche durante la rimozione del tumore.

Gli effetti della devascolarizzazione tumorale sono rappresentati dalla riduzione delle dimensioni del tumore, della consistenza del tumore e della perdita di sangue durante la chirurgia. Questi effetti migliorano le condizioni chirurgiche in termini di esposizione del tumore, di manipolazione e di mobilitazione del tumore e l'identificazione e la conservazione di importanti strutture anatomiche come arterie e nervi cranici. Tutto questo può aiutare nella riduzione del tempo chirurgico, aumentando le possibilità di rimozione totale del tumore, riducendo la necessità di trasfusioni ematiche e di complicanze postoperatorie.

I principali strumenti utilizzati nell'embolizzazione sono cateteri guida, fili guida, microcateteri, microguide e agenti embolizzanti.

Un catetere guida del calibro di 5-6 F è posizionato in corrispondenza della porzione prossimale di un'arteria cervicale. Questa può essere l'arteria carotide esterna, l'arteria carotide interna o l'arteria vertebrale. In questi siti, i cateteri guida vengono utilizzati per guidare e sostenere i microcateteri.



I microcateteri hanno un calibro da 2-3 F e sono particolarmente flessibili. Grazie al loro calibro compreso tra 0,010 e 0,014 pollici, i microfil guidati possono essere inseriti all'interno dei vasi sottili che si diramano dalle principali arterie.

Sotto controllo fluoroscopico, gli agenti embolizzanti vengono iniettati attraverso i microcateteri posizionati nel punto desiderato. La sostanza più comunemente utilizzata per embolizzazione nei tumori è l'alcol polivinilico sotto forma di particelle. Piccole particelle di 150-400  $\mu\text{m}$  di questo materiale sono sospese in una soluzione con mezzo di contrasto iodato e iniettate sotto controllo fluoroscopico. In situazioni particolari, diversi agenti possono essere utilizzati per l'embolizzazione tra cui sostanze acriliche liquide e microspiraline.

Sotto il profilo tecnico-anatomico, le embolizzazioni dei tumori della base cranica, della testa e del collo possono essere suddivise nelle seguenti classi:

- embolizzazione dei tumori nel territorio dell'arteria carotide esterna;
- embolizzazione dei tumori nel territorio dell'arteria carotide interna;
- embolizzazione dei tumori nel territorio dell'arteria vertebrale.

L'embolizzazione dei rami dell'arteria carotide esterna è effettuata in condizioni di flusso libero, previa microcateterizzazione delle arterie che forniscono la massa, avendo cura di dosare la pressione di iniezione per evitare il reflusso e di arrestare l'iniezione quando si osserva scomparsa o forte riduzione del circolo del tumore.

L'embolizzazione dei rami dell'arteria carotide interna e delle arterie vertebrali può essere eseguita in due modalità. Il primo sistema è quello di eseguire la microcateterizzazione dei rami richiesti e la loro embolizzazione in condizioni di flusso libero come nel caso della carotide esterna. Tuttavia, nei casi in cui ciò non sia possibile, la tecnica dell'occlusione temporanea con palloncino dell'arteria carotide interna o dell'arteria vertebrale può essere vantaggiosamente utilizzata. In questa metodica, un palloncino non staccabile montato su microcatetere è inserito attraverso un catetere guida 7 F e viene utilizzato per l'occlusione temporanea dell'arteria principale. Un altro microcatetere viene utilizzato per l'iniezione dell'agente embolizzante. Dopo aver gonfiato il palloncino, si esegue un controllo angiografico per confermare l'occlusione dell'arteria principale e la presenza di flusso solo attraverso i piccoli rami diretti al tumore. A questo punto, le particelle embolizzanti sono iniettate sotto controllo fluoroscopico. Queste particelle vengono portate direttamente al tumore attraverso i piccoli rami provenienti dal vaso principale. Una volta che il flusso verso il tumore si riduce, l'embolizzazione viene arrestata, 20-30 cc di

sangue vengono aspirati attraverso il catetere guida e il palloncino viene sgonfiato riaprendo l'arteria principale.

Il risultato finale dell'embolizzazione può essere valutato per mezzo di differenti tecniche neuroradiologiche.

L'esperienza ha dimostrato che la valutazione angiografica immediata del risultato di embolizzazione può dare una falsa impressione di completa devascolarizzazione del tumore. Fattori responsabili di questa falsa impressione possono essere il vasospasmo a livello dell'arteria cateterizzata ed embolizzata o la presenza di circolazione collaterale che non è ancora ben sviluppata al termine dell'embolizzazione, ma che si ipertrofizza nei giorni successivi, soprattutto nei casi di occlusione arteriosa prossimale.

La RM con mezzo di contrasto eseguita 24-48 ore dopo l'embolizzazione può meglio valutare il grado di devascolarizzazione ottenuto. Questa indagine può rilevare il grado di necrosi intratumorale e la riduzione dell'assunzione di gadolinio risultante dall'embolizzazione; le aree devascolarizzate sono rilevate come zone ipointense nelle immagini pesate in T1 eseguite dopo contrasto.

Le scansioni TC con mezzo di contrasto iodato ottenute 24 ore dopo l'embolizzazione possono dare risultati simili.

L'intervallo di tempo più adeguato tra un'embolizzazione e il successivo intervento chirurgico nell'esperienza dell'Autore è nella gamma di 48-72 ore. Altri autori hanno riportato buoni risultati in termini di devascolarizzazione per periodi fino a 7 giorni.

Le potenziali complicanze dell'embolizzazione nei tumori dipendono principalmente dalla zona arteriosa che deve essere embolizzata. Almeno in teoria, l'embolizzazione dei rami delle arterie carotidi interne e delle arterie vertebrali è associata a un maggiore rischio di complicanze rispetto all'embolizzazione dell'arteria carotide esterna.

Le complicanze più gravi sono di tipo ischemico. Queste possono manifestarsi come un'ischemia del sistema nervoso centrale o come paralisi di un nervo cranico. In generale, sono transitorie. L'incidenza di complicanze è nel range di 0-2%, a seconda delle serie pubblicate. Il rischio di complicanze è correlato più alla tecnica angiografica utilizzata e alla presenza di aterosclerosi dei tronchi carotidei che all'embolizzazione stessa.

Nella maggior parte dei casi, le complicanze durante l'embolizzazione derivano dall'utilizzo di tecniche inappropriate o dalla mancanza di conoscenza della presenza di anastomosi tra i rami dell'arteria carotide esterna e la circolazione intracranica, le cosiddette anastomosi pericolose.

I principali circoli anastomotici trovati durante l'embolizzazione sono i seguenti:

- anastomosi tra i rami neuromeningeo e muscolo-spinali dell'arteria

faringea ascendente e l'arteria vertebrale;

- anastomosi tra i rami faringeo e neuromeningeo dell'arteria faringeo ascendente e l'arteria carotide interna;
- anastomosi tra l'arteria mascellare interna e l'arteria carotide interna;
- anastomosi tra l'arteria meningea media e l'arteria oftalmica;
- anastomosi tra l'arteria occipitale e l'arteria vertebrale.

Questi circuiti anastomotici tendono a essere nascosti durante la fase iniziale dell'embolizzazione quando il flusso di sangue al tumore è ancora elevato. Essi tendono a manifestarsi quando l'embolizzazione riduce il flusso al tumore. In alternativa, la vascularizzazione di questi circuiti a volte dipende dalla pressione di iniezione del mezzo di contrasto.

La presenza di questi circuiti collaterali pericolosi non è una controindicazione assoluta per l'embolizzazione, tuttavia la loro presenza richiede particolare attenzione; la loro occlusione allo scopo di evitare la migrazione embolica nel circolo cerebrale può essere effettuata per mezzo di spirali in platino.

Complicanze legate alla perdita delle funzioni dei nervi cranici sono dovute al fatto che i rami che forniscono il tumore sono gli stessi che alimentano i nervi cranici. Il tasso di tali complicanze è nell'intervallo di 1-3% e sembrano interessare più frequentemente il nervo facciale. Per ridurre il rischio di paralisi dei nervi cranici al minimo, si consiglia di utilizzare particelle più grandi di 150  $\mu\text{m}$ .

In letteratura esistono inoltre alcune segnalazioni di ischemia cutanea nel territorio vascolare dell'arteria occipitale che ha determinato in alcuni ritardo nella guarigione della ferita chirurgica e la necessità di un intervento di chirurgia plastica.

Infine, dobbiamo ricordare che sono riportati alcuni casi di emorragia peritumorale o intratumorale insorta dopo embolizzazione di meningiomi; da un'attenta analisi sembrerebbe che la causa di tale emorragia sia costituita dall'iniezione di mezzo di contrasto a pressione relativamente troppo elevata verso le fasi finali della procedura; si tratta tuttavia di casi eccezionali che però possono anche essere responsabili di complicanze neurologiche permanenti.

### ***Embolizzazione di tumori glomici dell'osso temporale***

L'aspetto angiografico di tumori glomici dell'osso temporale è caratterizzato da apporti arteriosi moderatamente dilatati, blush tumorale intenso e omogeneo, presenza di shunt artero-venosi e drenaggio venoso dilatato (Fig. 133.30). L'intensità di afflusso di sangue è direttamente correlata alla dimensione e all'estensione del tumore, quindi può essere inclusa nel sistema di classificazione del

tumore.

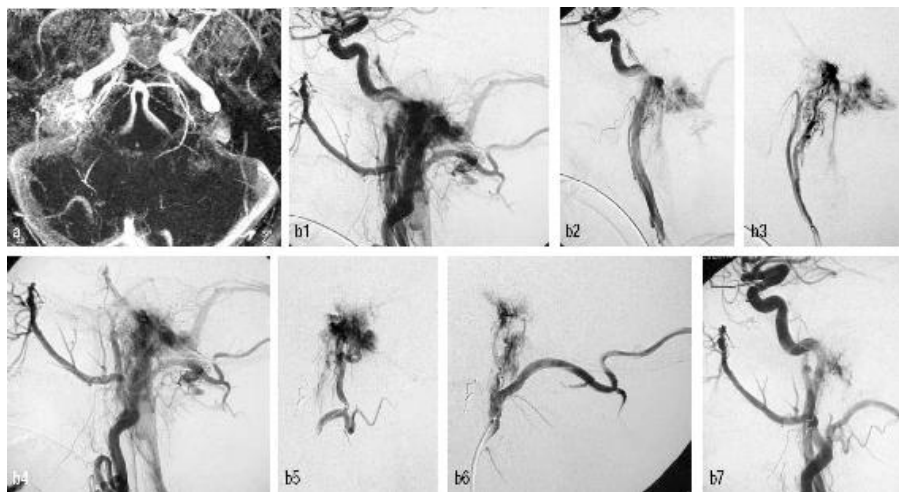


**Fig. 133.30.** Tumore glomico giugulo-timpanico di classe C2; sezione TOF di angio-RM (a) e immagine angio-RM con ricostruzione MIP (b) che mostrano l'intensa vascularizzazione intratumorale; angiografia digitale dell'arteria carotide comune, interna ed esterna, che evidenzia l'intenso circolo patologico tumorale con i relativi shunt artero-venosi nella vena giugulare interna, nel seno petroso inferiore e nel seno sigmoide; microcateterismo ed embolizzazione di faringea ascendente, auricolare posteriore e occipitale; controllo finale in carotide comune, con riduzione del circolo patologico.

In relazione alla classificazione di Fisch, possono essere distinti i seguenti tipi tumorali.

- Tumori di classe A: l'apporto di sangue è principalmente derivato dai rami timpanici, il più importante dei quali è il ramo infero-laterale dell'arteria faringea ascendente.
- Tumori di classe B: oltre all'arteria timpanica infero-laterale, il tumore riceve apporto ematico da rami mastoidei, il più importante dei quali è l'arteria stilomastoidea laterale proveniente o dall'arteria occipitale o dall'arteria auricolare posteriore.
- Tumori di classe C: oltre alle suddette arterie, l'apporto maggiore di sangue è derivato dall'arteria faringea ascendente; a seconda del grado di coinvolgimento del canale carotideo interno, un flusso ematico supplementare dall'arteria carotide interna può anche essere presente.
- Tumori di classe D: le estensioni extradurali intracraniche possono essere rifornite dai rami meningei dell'arteria faringea ascendente, dell'arteria occipitale e dell'arteria meningea media, da rami meningei clivali dell'arteria carotide interna e da rami meningei dell'arteria vertebrale. Estensioni intradurali sono rifornite dalle arterie cerebellari postero- e antero-inferiore.

Da un punto di vista angiografico, è possibile dimostrare la struttura multicompartimentale in tumori delle classi C e D. Questa struttura è stata in primo luogo sottolineata da Moret e confermata successivamente da altri autori.

Ci sono quattro compartimenti: infero-mediale, postero-laterale, anteriore e superiore, come di seguito descritto.

- Il compartimento infero-mediale include l'*hypotympanum*, il forame giugulare con il bulbo giugulare e il seno petroso inferiore. Ci può essere anche un'estensione intracranica extra- o intradurale. Nel caso di tumori appartenenti alla classe C, questo compartimento deriva il suo apporto di sangue dall'arteria faringea ascendente. Nel caso di tumori appartenenti alla classe D, tuttavia, un ulteriore apporto di sangue è fornito dai rami meningei dell'arteria carotide interna e delle arterie vertebrali per le estensioni intradurali e dai rami meningei dell'arteria occipitale per le estensioni extradurali.
- Il compartimento postero-laterale comprende la cavità timpanica posteriore, la mastoide e il seno sigmoide. Ci può anche essere un'estensione extradurale intracranica. Nei tumori appartenenti alla classe C, questo compartimento è fornito dal ramo stilomastoideo dell'arteria occipitale e dall'arteria auricolare posteriore. Le estensioni intracraniche extradurali di questo compartimento sono rifornite dai rami meningei dell'arteria occipitale.
- Il compartimento anteriore comprende la cavità timpanica anteriore, il canale carotideo interno e il seno cavernoso. Nei tumori appartenenti alla classe C, questo compartimento è rifornito dal ramo timpanico anteriore dell'arteria mascellare interna e dal ramo carotico timpanico dell'arteria carotide interna; se il tumore si estende fino al foro lacero e al seno cavernoso, i rami cavernosi dell'arteria faringea ascendente e dell'arteria carotide interna forniscono ulteriori apporti di sangue. Nessun tumore appartenente alla classe D è stato osservato per il compartimento anteriore.
- Il compartimento superiore comprende l'epitimpano e la regione sopralabirintica dell'osso temporale. Nei tumori appartenenti alla classe C, questo compartimento è rifornito dal ramo timpanico superiore dell'arteria meningea media e dall'arteria meningea accessoria. Le estensioni intracraniche extradurali di questo compartimento sono rifornite dall'arteria meningea media e dal ramo infero-laterale dell'arteria carotide interna.

I drenaggi venosi sono molteplici: il bulbo della vena giugulare interna è occupato dal tumore, quindi la vena non può più essere utilizzata per il drenaggio cerebrale, ma è ampiamente utilizzata per il drenaggio tumorale; a seconda dell'entità dello shunt artero-venoso, vi può essere un drenaggio venoso attraverso la vena giugulare interna in

senso anterogrado, oppure in caso di shunt di maggiore entità si potrà osservare anche un drenaggio retrogrado nel seno sigmoide, un drenaggio retrogrado nel seno petroso inferiore verso il seno cavernoso e un drenaggio attraverso le vene emissarie condiloidea, connessa al plesso vertebrale, e mastoidea, connessa al plesso cervicale.

Da un punto di vista pratico, in tumori di piccole e medie dimensioni gli apporti arteriosi provengono principalmente dall'arteria carotide esterna e la loro embolizzazione con particelle di PVA è la procedura di scelta; dall'altro lato, quando si ha a che fare con grandi tumori l'apporto di sangue addizionale proveniente da rami dell'arteria carotide interna e dell'arteria vertebrale è solitamente eliminato nell'esperienza dell'Autore, quando ciò sia strettamente indicato e tecnicamente possibile attraverso l'occlusione endovascolare permanente del vaso principale, in quanto la microcateterizzazione superselettiva con embolizzazione dei suddetti rami è generalmente una procedura rischiosa e tecnicamente possibile solo in una stretta minoranza di casi.

### ***Embolizzazione dei tumori glomici vagali***

I tumori glomici vagali (Fig. 133.31) si trovano nello spazio faringeo superiore, nascono solitamente dal ganglio nodoso del nervo vago e spostano l'arteria carotide interna antero-medialmente e il tronco principale dell'arteria carotide esterna antero-lateralmente.

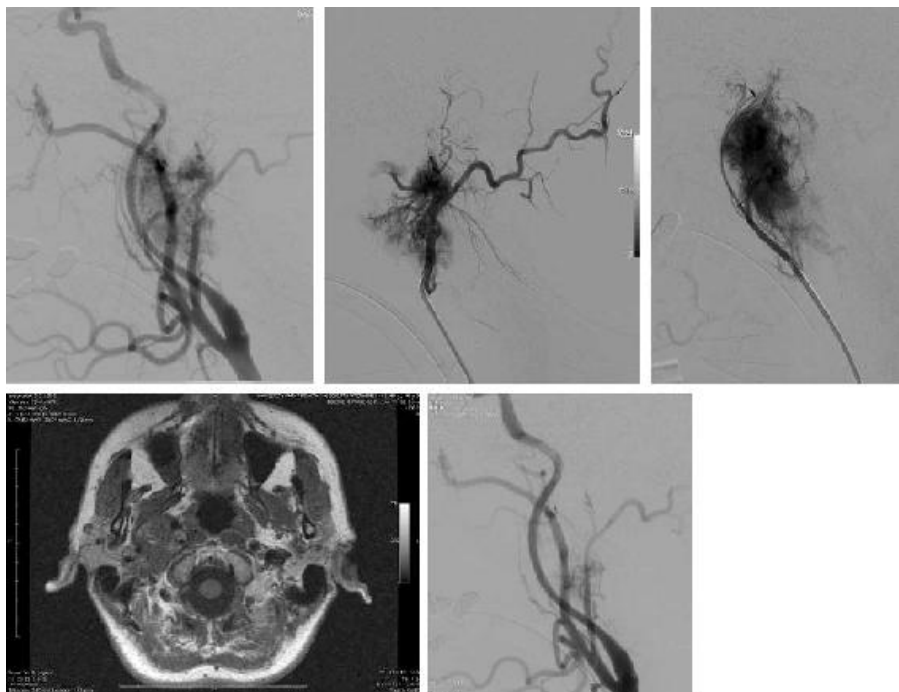


**Fig. 133.31.** Tumore glomico vagale visualizzato con sezione assiale di RM; angiografia dell'arteria carotide comune e angiografia superselettiva dell'arteria occipitale in proiezione laterale; angiografia superselettiva in proiezione laterale dell'arteria faringea ascendente; l'angiografia dell'arteria carotide comune destra, eseguita al termine dell'embolizzazione, mostra riduzione delle dimensioni del circolo patologico.

Un tumore glomico vagale di grandi dimensioni può raggiungere il forame giugulare ed entrare nella fossa cranica posteriore.

In caso di piccoli tumori, l'apporto vascolare principale è derivato dal ramo muscolo-spinale dell'arteria faringea ascendente e da rami muscolari dell'arteria occipitale; tumori più grandi ricevono apporto supplementare dal tronco neuromeningeo dell'arteria faringea ascendente e anche dall'arteria cervicale ascendente e dall'arteria vertebrale.

Il drenaggio venoso si realizza principalmente attraverso la vena giugulare interna e, in caso di estensione superiore verso il forame giugulare, può prendere i percorsi classici osservati in caso di tumori del glomo giugulare.

L'embolizzazione dei principali apporti arteriosi, cioè l'arteria faringea ascendente, l'arteria occipitale e le arterie cervicali, di solito è intrapresa in tumori di dimensioni medio-grandi con particelle di PVA; l'embolizzazione di rami derivanti dall'arteria vertebrale, quando presente, è possibile in una minoranza dei casi, a causa della tortuosità di questi rami, che rende il microcateterismo un compito molto difficile; lo stesso vale per le diramazioni derivanti dall'arteria carotide interna; in caso di tumori molto grandi del glomo vagale, con estensione intracranica attraverso il forame giugulare, l'occlusione permanente dell'arteria carotide interna può diventare una necessità.

### ***Embolizzazione dei tumori glomici del corpo carotideo***

L'aspetto angiografico dei tumori glomici del corpo carotideo ([Fig. 133.32](#)) è simile a quello descritto per i tumori glomici situati nell'osso temporale.

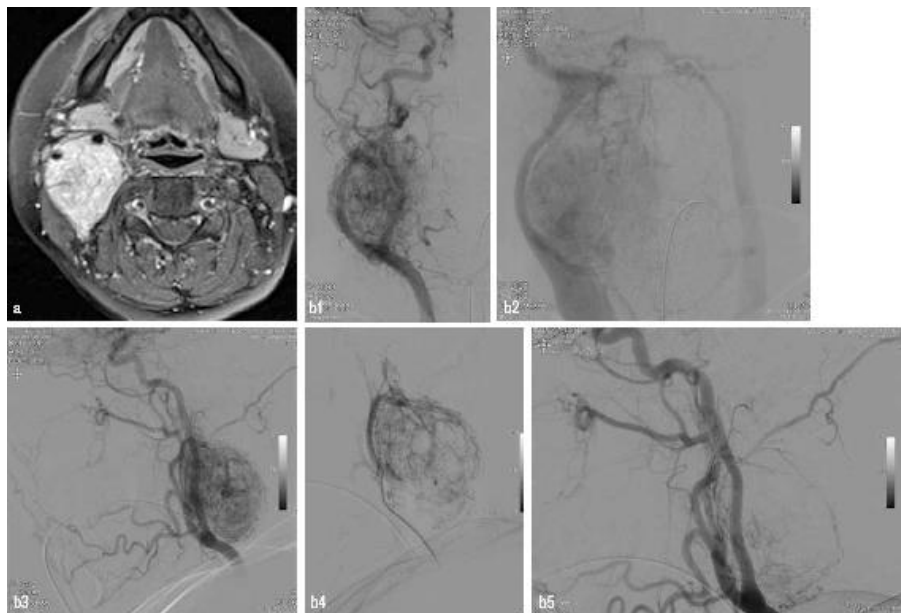


**Fig. 133.32.** Tumore glomico carotideo della classe III di Shamblin; immagine assiale di angio-RM che evidenzia l'avvolgimento completo della carotide interna e della carotide esterna (a); la carotide interna è situata lateralmente e appare stenosata; l'angiografia della carotide comune destra (b) mostra l'intenso circolo patologico; in fase venosa si evidenzia la dislocazione e la compressione della vena giugulare interna destra; studio selettivo dell'arteria faringea ascendente e studio della carotide comune, dopo embolizzazione con particelle di PVA e spirali, che mostra la scomparsa del circolo patologico.

I tumori glomici del corpo carotideo nascono dal glomo carotideo a livello della biforcazione carotidea.

Le arterie carotidi interna ed esterna non vengono spostate in caso di piccole masse, mentre, man mano che le dimensioni della massa tumorale aumentano, l'arteria carotide interna è spostata posterolateralmente e il tronco principale della carotide esterna viene spostato antero-medialmente.

Il principale apporto vascolare è fornito dall'arteria faringea ascendente, attraverso il ramo muscolo-spinale, che è l'alimentatore principale del grande compartimento superiore; il più piccolo compartimento inferiore è rifornito dall'arteria del glomo carotideo, che origina direttamente dalla biforcazione carotidea.

Tumori glomici carotidei di grandi dimensioni sono riforniti anche da rami dell'arteria linguale, dell'arteria tiroidea superiore, arterie cervicali profonda e ascendente, e da rami muscolari dell'arteria occipitale e delle arterie vertebrali.

Il drenaggio venoso si realizza principalmente attraverso la vena giugulare interna.



In tumori di dimensioni medio-grandi, l'embolizzazione delle arterie faringea ascendente e occipitale con particelle in PVA da 300  $\mu\text{m}$  può aiutare la rimozione chirurgica secondo il parere della maggior parte degli autori; in piccoli tumori, di meno di 3 cm di diametro, la chirurgia viene eseguita in modo sicuro senza alcuna procedura interventistica.

In casi selezionati, l'embolizzazione dei rami cervicali può essere eseguita prestando attenzione alla presenza di rami diretti al midollo spinale; l'embolizzazione dei rami muscolari dell'arteria vertebrale, di solito di piccole dimensioni, non è generalmente effettuata.

### ***Ruolo della puntura diretta nell'embolizzazione dei tumori glomici***

Sebbene l'embolizzazione dei tumori glomici sia solitamente eseguita attraverso il microcateterismo dei principali apporti arteriosi, in alcuni casi questa procedura potrebbe non essere fattibile; queste circostanze sono rappresentate principalmente dalla presenza di legatura di rami dell'arteria carotide esterna, a causa di precedenti interventi chirurgici.

In tali casi, l'embolizzazione può essere eseguita tramite puntura diretta della massa tumorale; l'accesso alla lesione può essere raggiunto attraverso varie vie di approccio: se la lesione è sottocutanea, come nei tumori glomici del corpo carotideo, si accede mediante puntura diretta della pelle sovrastante.

Nel caso di tumori del glomo vagale si accede attraverso un approccio latero-cervicale mentre nel caso di tumori glomici temporali il percorso impiegato è quello retropetroso; in quest'ultima situazione l'ago è introdotto tra la punta della mastoide e il ramo mandibolare ed è diretto superiormente, medialmente e posteriormente nel forame giugulare.

Il più delle volte sono utilizzati aghi per puntura lombare con calibro di 18-20 G.

Una volta che l'ago è infisso nel tumore, si osserva reflusso di sangue quando viene ritirato il mandrino; l'iniezione di contrasto intratumorale rivela la parenchimografia del tumore e il suo drenaggio venoso; in alcuni casi si osserva anche l'opacizzazione di peduncoli arteriosi in maniera retrograda.

A questo punto, un tubo di estensione è collegato all'ago e viene risciacquato con soluzione glucosata al 5%.

Una miscela embolizzante di 0,5 mL di histoacryl e 0,5 mL di lipiodol precedentemente preparata viene iniettata lentamente sotto controllo fluoroscopico biplanare; l'iniezione viene interrotta ogni volta che vediamo il contrasto entrare nelle vene di drenaggio nei peduncoli arteriosi in maniera retrograda; il *balloon occlusion* temporaneo della carotide interna o vertebrale potrebbe essere necessario per prevenire l'ingresso retrogrado del materiale embolico nella circolazione intracranica in presenza di apporti arteriosi provenienti da una o

entrambe le arterie.

Possono essere necessarie 4-6 punture per embolizzare completamente la massa; il grado di devascularizzazione del tumore è verificato mediante arteriografia.

Dopo l'embolizzazione viene effettuato un controllo mediante TC per verificare la posizione intratumorale dell'agente embolico.

### ***Embolizzazione dell'angiofibroma giovanile del rinofaringe***

L'angiofibroma del rinofaringe ha un aspetto angiografico caratteristico, caratterizzato da apporti arteriosi di calibro normale o solo lievemente aumentato, un intenso blush tumorale lievemente disomogeneo in fase capillare e assenza di shunt artero-venosi, con comparsa delle vene di drenaggio della massa tumorale nei normali tempi angiografici (Fig. 133.33).

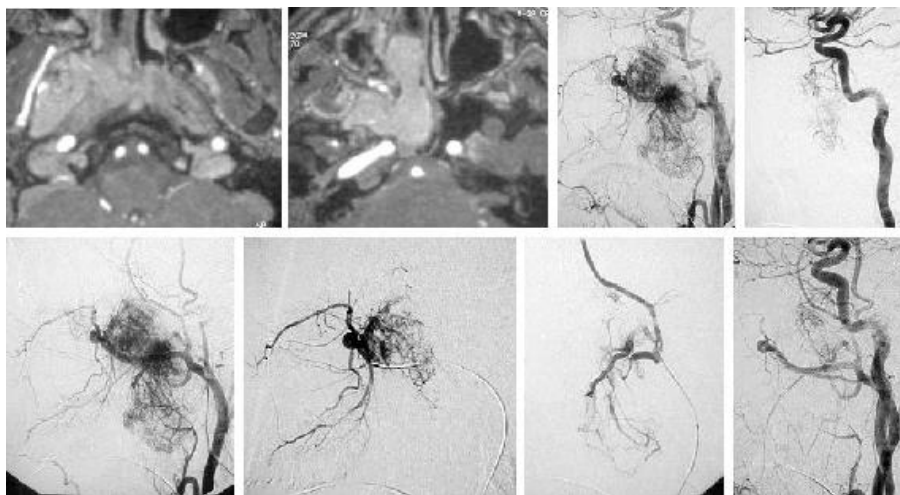


**Fig. 133.33.** Angiofibroma rinofaringeo; sezioni di angio-RM che mostrano i rapporti con l'arteria mascellare interna, spinta lateralmente e con la carotide interna petrosa; angiografia dell'arteria carotide comune, dell'arteria carotide interna e dell'arteria carotide esterna che mostra l'intenso circolo patologico tumorale; microcateterismo dell'arteria mascellare interna distale e dell'arteria meningea accessoria; angiografia dell'arteria carotide comune dopo embolizzazione, che mostra l'eliminazione pressoché completa del circolo patologico.

Gli apporti arteriosi più frequentemente coinvolti e di maggiore importanza sono rappresentati dall'arteria mascellare interna con i suoi rami, primo fra tutti l'arteria sfenopalatina, dall'arteria faringea ascendente e dal ramo palatino ascendente dell'arteria facciale omolaterali. Nel caso in cui il tumore assuma maggiori dimensioni potrà ricevere apporti dall'arteria oftalmica, dal ramo intracavernoso infero-laterale e dal ramo mandibolare.

Quando il tumore nel suo processo di accrescimento oltrepassa la linea

mediana può ricevere apporto dai rami omologhi controlaterali. Fisch e Valavanis hanno classificato questi tumori in base alla loro estensione e in base al tipo di apporto arterioso in quattro classi.

- Classe I: estensione al rinofaringe e alla fossa nasale; apporto dall'arteria mascellare interna attraverso il ramo sfenopalatino diretto alla parte nasale e alla parte della fossa pterigopalatina e dal ramo pterigovaginale, diretto alla parte rinofaringea della massa.
- Classe II: estensione al seno mascellare e sfenoidale e in fossa pterigopalatina; riceve apporto dall'arteria mascellare interna attraverso il ramo extracranico dell'arteria meningea accessoria, mentre un'ulteriore estensione nella cavità rinofaringea è rifornita dal ramo faringeo dell'arteria faringea ascendente e dal ramo palatino dell'arteria facciale.
- Classe III: estensione orbitoetmoidale e in fossa infratemporale; viene rifornita dall'arteria oftalmica, mentre l'ulteriore estensione a livello del seno sfenoidale viene rifornita anche dall'arteria carotide interna mediante il ramo infero-laterale.
- Classe IV: l'estensione intracranica extradurale in sede parasellare e a livello del seno cavernoso è rifornita dal ramo infero-laterale dell'arteria carotide interna, dal ramo cavernoso dell'arteria faringea ascendente e dall'arteria mascellare interna, sia attraverso il ramo intracranico dell'arteria meningea accessoria sia attraverso i cosiddetti rami ricorrenti diretti ai forami sfenoidali.

La rara estensione intracranica intradurale nella fossa cranica media è rifornita da rami temporali dell'arteria cerebrale media.

L'embolizzazione nelle classi I e II è solitamente limitata ai rami dell'arteria carotide esterna omolaterale, mentre nelle classi III e IV la terapia embolizzante può riguardare solitamente anche rami dell'arteria carotide interna; sebbene i sistemi arteriosi dell'arteria mascellare interna e dell'arteria carotide esterna siano in equilibrio emodinamico, uno dei due sistemi può essere dominante e questa situazione anatomica determina la tattica di embolizzazione nei tumori di classe III e IV.

Ovviamente l'embolizzazione è meno rischiosa quando vi è dominanza dell'arteria mascellare interna; in caso di dominanza dell'arteria carotide interna, la tecnica più appropriata è inizialmente il microcateterismo del ramo infero-laterale, ma quando ciò non è possibile può essere utilizzata l'embolizzazione non selettiva del suddetto ramo durante occlusione temporanea dell'arteria carotide interna mediante posizionamento di un palloncino non staccabile immediatamente a valle del ramo stesso; oppure, in caso di equilibrio tra i due sistemi, può essere impiegata la tecnica di embolizzazione attraverso l'arteria mascellare interna e meningea accessoria in corso di occlusione temporanea mediante palloncino staccabile dell'arteria carotide interna.

Infine, in alcuni casi di tumori di classe IV è necessario procedere all'occlusione preoperatoria permanente dell'arteria carotide interna coinvolta dalla neoplasia per consentire un'asportazione in condizioni di maggiore sicurezza.

### ***Embolizzazione dei meningiomi della base cranica***

L'aspetto angiografico dei meningiomi è caratterizzato da una massa con diversi gradi di ipervascularizzazione, che diviene ben delineata nella fase arteriosa tardiva e nella fase capillare e persiste a lungo nella fase venosa; rara è la presenza di shunt artero-venosi.

Gli apporti arteriosi sono inizialmente di tipo durale e nelle fasi più avanzate dell'accrescimento sono coinvolti anche rami piali; lo stesso dicasi per i drenaggi venosi.

L'embolizzazione è ben più efficace in caso di apporto durale esclusivo, in quanto poco o nulla può essere fatto sull'apporto piaie.

Dal punto di vista della neuroradiologia interventistica, le classi di meningiomi del basicranio che più interessano per l'embolizzazione preoperatoria sono quelle della regione sfenoidale con coinvolgimento del seno cavernoso e quelle della fossa cranica posteriore; molto meno utilizzata rispetto a un tempo è invece l'embolizzazione dei meningiomi della convessità cerebrale, in quanto gli apporti arteriosi sono facilmente dominabili nella fase iniziale dell'intervento chirurgico.

La vascularizzazione dei meningiomi della regione sfenoidale (Fig. 133.34) è solitamente complessa, caratterizzata da un equilibrio emodinamico tra tre gruppi di arterie spesso riccamente anastomizzate tra loro: rami basali (cavernoso e petroso) dell'arteria meningea media, rami meningei cavernosi dell'arteria carotide interna (ramo clivale del tronco meningo-ipofisario e ramo tentoriale del tronco infero-laterale) e rami meningei ricorrenti dell'arteria oftalmica.

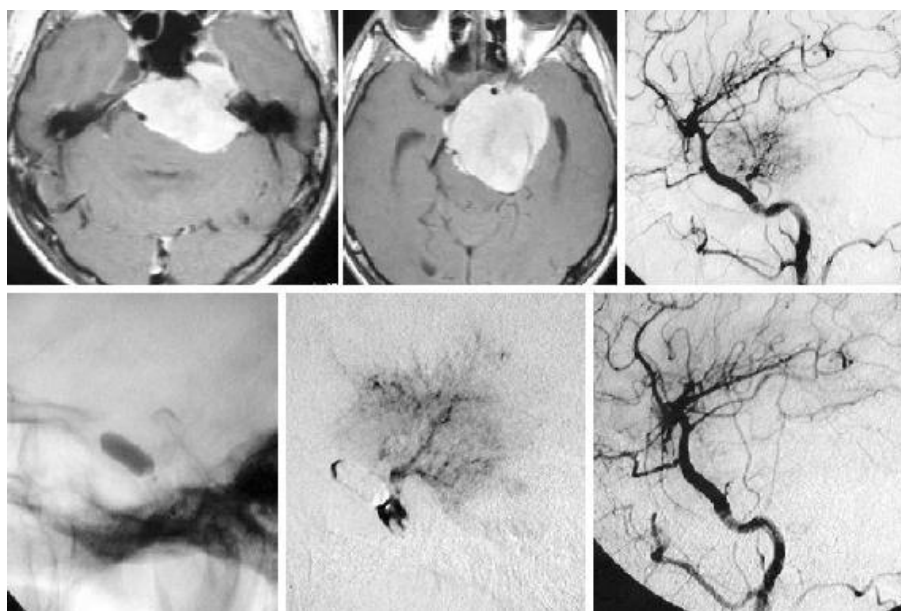


**Fig. 133.34.** Meningioma petroclivale esteso al seno cavernoso, rifornito dalla

carotide interna attraverso il tronco meningo-ipofisario; embolizzazione con particelle di PVA in corso di occlusione carotidea temporanea con palloncino.

La vascolarizzazione dei meningiomi della fossa cranica posteriore è in equilibrio emodinamico tra le arterie carotide esterna, carotide interna, vertebrale e cerebellari.

L'arteria carotide esterna contribuisce con i rami meningei dell'arteria faringea ascendente (ramo ipoglosso e giugulare) e dell'arteria occipitale (ramo mastoideo e ramo della falce cerebellare).

L'arteria carotide interna contribuisce con i rami clivali del tronco meningo-ipofisario, mentre l'arteria vertebrale contribuisce con i rami meningei anteriore e posteriore.

Per quanto riguarda l'embolizzazione dei suddetti rami valgono i principi di carattere generale già enunciati nel paragrafo introduttivo.

### **Gestione neuroradiologica interventistica dell'arteria carotide interna**

Il miglioramento formidabile nella chirurgia della base cranica laterale durante gli ultimi anni ha reso possibile la rimozione di tumori considerati inoperabili fino a pochi anni fa.

La presenza dell'arteria carotide interna (ACI) all'interno del campo operatorio e, molto spesso, l'infiltrazione tumorale del canale carotideo e delle pareti carotidee sono tuttavia anche oggi i principali fattori che influenzano l'operabilità e il tasso di rimozione macroscopica.

Il coinvolgimento limitato dell'arteria carotide interna di solito non richiede alcuna terapia endovascolare preoperatoria della carotide e può essere gestito intraoperatoriamente da mani esperte, senza rischi eccessivi.

In caso di tumori complessi, solitamente caratterizzati da un coinvolgimento carotideo più aggressivo, la manipolazione delle arterie espone il paziente a rischi estremi e l'unica opzione possibile senza terapia preoperatoria adeguata è la rimozione tumorale incompleta; tuttavia alcune di queste lesioni, specialmente in pazienti giovani, mostrano una particolare aggressività e una rimozione parziale può essere controproducente.

Ciò ha portato alla progressiva introduzione di diverse modalità di gestione preoperatoria endovascolare della carotide, allo scopo di aiutare il chirurgo per rimuovere completamente il tumore, pur mantenendo la morbilità e la mortalità associate al livello più basso.

Queste tecniche includono l'occlusione preoperatoria permanente con palloncini della carotide e, più di recente, il rinforzo con stent della parete della carotide.

## **Valutazione preoperatoria neuroradiologica**

Ogni caso deve ricevere una valutazione preoperatoria attenta che prenda in considerazione non solo il grado di coinvolgimento carotideo, ma anche lo sviluppo anatomico del circolo di Willis, precedenti interventi chirurgici o trattamenti radioterapici, così come l'età del paziente e le sue condizioni cliniche generali.

Gli obiettivi di una valutazione neuroradiologica preoperatoria della carotide sono rappresentati dalla determinazione della sede e del grado di coinvolgimento dell'arteria carotide da parte del tumore e dalla valutazione dell'efficacia del circolo collaterale nel mantenere la vascolarizzazione di aree che sarebbero interessate dalla manipolazione e/o dal sacrificio dell'arteria.

Le indagini utilizzate per determinare la sede e il grado di coinvolgimento della carotide interna includono la TC con angio-TC, la RM con angio-RM e l'angiografia digitale intrarteriosa con angiografia rotazionale 3D.

Le immagini TC ad alta risoluzione vengono valutate per le alterazioni ossee, in particolare l'erosione delle pareti dei segmenti verticale e orizzontale del canale carotideo petroso.

Le immagini RM, angio-TC e le sezioni TOF angio-RM vengono esaminate per accertare la presenza di tumore alla biforcazione carotidea e lungo i segmenti cervicale e petroso della carotide interna e per stabilire il grado di inglobamento di ciascun segmento arterioso.

Le immagini angiografiche vengono valutate per la presenza di segni angiografici di infiltrazione della parete arteriosa, come irregolarità e stenosi del lume arterioso, e per la presenza di vascolarizzazione da rami petroclivali e cavernosi della carotide interna.

Per determinare l'efficacia del circolo collaterale nel mantenere la vascolarizzazione delle aree che sarebbero interessate dalla manipolazione o dal sacrificio della carotide interna, si esegue una valutazione preliminare dei compensi attraverso il circolo di Willis, tramite angiografia della carotide controlaterale (test di Matas) e dell'arteria vertebrale dominante (test di Allcock) durante la compressione manuale della carotide comune da testare, a livello del collo.

Il test di Matas viene eseguito iniettando la carotide interna controlaterale durante la compressione manuale della carotide comune da testare; il rapido e completo riempimento delle arterie cerebrali anteriore e media del lato occluso indica pervietà del sistema dell'arteria comunicante anteriore; l'ulteriore riempimento verso il basso della carotide interna del lato occluso, stimolato dall'effetto di furto della carotide esterna, è un altro buon indicatore di circolazione collaterale.

Il test di Allcock viene effettuato iniettando la vertebrale dominante

durante compressione manuale della carotide comune da testare; il rapido e completo riempimento dell'arteria cerebrale media del lato occluso e il riempimento verso il basso dell'ACI indicano la pervietà del sistema dell'arteria comunicante posteriore.

Sebbene la simmetria delle fasi angiografiche arteriosa, capillare e venosa sia meglio valutabile durante il test con palloncino da occlusione, un chiaro ritardo durante il test di Matas e quello di Allcock dovrebbe allertare il medico.

Solo in presenza di un buon riempimento controlaterale attraverso almeno uno dei due sistemi comunicanti, il paziente è sottoposto al test di occlusione con palloncino e valutazione angiografica della simmetria delle varie fasi; nell'esperienza dell'Autore, quando la visualizzazione dell'arteria cerebrale media attraverso entrambi i sistemi comunicanti è scarsa o assente, il paziente non tollera clinicamente l'occlusione temporanea con palloncino anche per periodi di tempo molto brevi.

### **Occlusione permanente dell'arteria carotide interna**

La principale forma di gestione interventistica neuroradiologica della carotide interna nella chirurgia della base cranica è rappresentata dall'occlusione permanente (PBO) della carotide interna, eseguita generalmente con palloncini staccabili ([Fig. 133.35a, b](#)); un sostituto dei palloncini è rappresentato dalle spirali che diventano utili in determinate circostanze, soprattutto quando una stenosi o una tortuosità della carotide interna non consentono la progressione del palloncino.

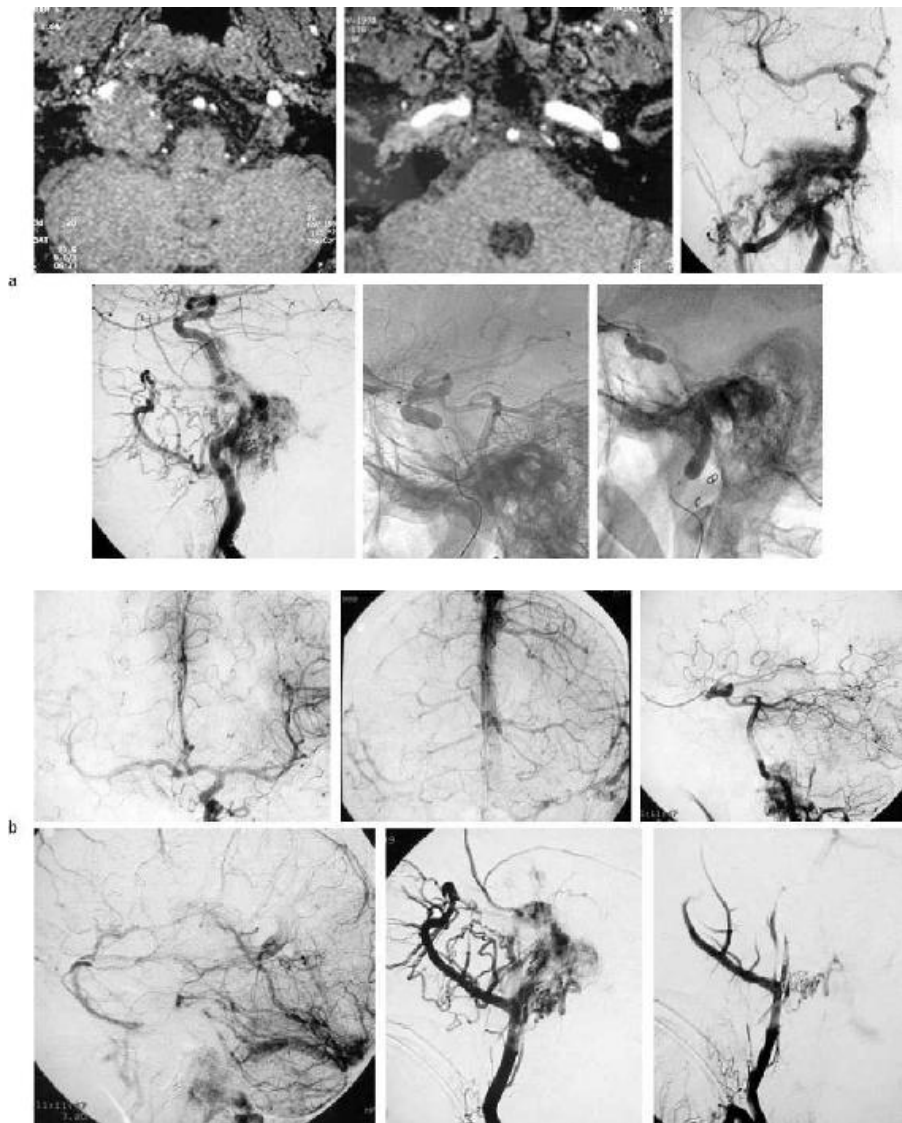


**Fig. 133.35.** (a) Glomo temporale di classe C3; lo studio angio-RM e l'angiografia della carotide comune mostrano l'estensione lungo il canale carotideo petroso fino all'apice della rocca e l'intenso circolo patologico; occlusione permanente dell'arteria carotide interna con posizionamento del primo palloncino nel segmento intracavernoso e del secondo palloncino a livello del segmento petroso/cervicale distale; (b) test di tolleranza angiografica all'occlusione carotidea destra; buon compenso attraverso le arterie comunicanti anteriore e posteriore e simmetria delle fasi venose; angiografia dell'arteria carotide esterna eseguita prima e dopo l'embolizzazione finale con particelle di PVA.

Lo scopo di realizzare un'occlusione permanente dell'arteria carotide interna è quello di facilitare la mobilizzazione chirurgica della carotide e della porzione pericarotidea del tumore, senza il rischio di



incorrere in un'emorragia incontrollabile da lacerazione della parete arteriosa; inoltre l'occlusione, devascolarizzando la porzione pericarotidea del tumore, facilita la rimozione radicale.

Le principali indicazioni all'occlusione permanente dell'arteria carotide interna sono rappresentate: dall'invasione della parete arteriosa, visualizzata all'angiografia come restringimento moderato del lume; dalla presenza di un intenso apporto ematico al tumore da parte di rami della carotide interna; dall'incarceramento circonfenziale  $> 270^\circ$  dell'arteria, valutato in sezione trasversale in corrispondenza dei vari segmenti della carotide.

L'occlusione permanente e la rimozione dell'arteria carotide interna dovrebbero essere tuttavia attentamente valutate per via della potenziale morbidità legata alla procedura: complicanze intra- e periprocedurali, costituite da infarti tromboembolici ed emodinamici, sono state riferite da diversi autori.

Le principali applicazioni cliniche dell'occlusione permanente della carotide interna sono rappresentate dai tumori glomici temporali, dai tumori glomici vagali estesi al forame giugulare, dagli angiofibromi rinofaringei di classe IV e dai tumori maligni di vario tipo, più frequentemente condrosarcomi e carcinomi della rocca petrosa.

L'occlusione acuta dell'arteria carotide interna, che veniva realizzata in passato per la terapia di certi aneurismi, in un'epoca in cui non era possibile eseguire un test di occlusione, era gravata da 25% di stroke e 10% di mortalità.

L'esecuzione di un test di sola tolleranza clinica all'occlusione carotideale eseguito con pallone ha consentito di annullare la mortalità e di ridurre la percentuale di stroke al 5%.

Tuttavia, al fine di ridurre al minimo le complicanze periprocedurali, si è cercato di sviluppare una serie di test strumentali di vario genere che fossero più sensibili del solo dato di tolleranza clinica; tali test sono rappresentati dalla TC di perfusione con xenon, dalla scintigrafia con  $Xe^{133}$ , dalla PET, dal monitoraggio con doppler transcranico, dalla misurazione della cosiddetta *stump pressure*, dal monitoraggio elettroencefalografico e dal test di tolleranza clinica eseguito in ipotensione controllata in sala angiografica.

L'introduzione di questi test ha ulteriormente ridotto la percentuale di stroke; tuttavia, molti di essi si sono dimostrati indaginosi dal punto di vista tecnico.

Per questo recentemente è stato messo a punto un test puramente basato sull'angiografia e indipendente dalla tolleranza clinica in quanto eseguito in anestesia generale; inoltre, la valutazione viene eseguita in una condizione di lieve ipotensione controllata (pressione sistolica tra 90 e 120 mmHg) in quanto durante la narcosi la pressione arteriosa è inferiore a quella osservabile nel paziente sveglio.

Il test di occlusione angiografico prevede l'utilizzo di un approccio femorale bilaterale: da un lato viene inserito il palloncino per realizzare l'occlusione carotidea, mentre l'altro lato viene utilizzato per eseguire i controlli angiografici della carotide controlaterale e della vertebrale dominante, allo scopo di verificare l'efficacia dei compensi attraverso il poligono di Willis.

Il test angiografico consiste nel confrontare la simmetria delle fasi angiografiche arteriosa, capillare e venosa dei due emisferi durante l'iniezione della carotide controlaterale e la simmetria delle fasi angiografiche del distretto sopratentoriale rispetto a quello sottotentoriale, durante l'iniezione della vertebrale dominante.

Il risultato del test viene considerato favorevole in presenza di simmetria; la simmetria viene giudicata tollerabile fino a un massimo di 2 secondi; per valori di asimmetria superiori, con ritardi nella comparsa della fase venosa di 3 o 4 secondi, la procedura di occlusione non viene eseguita.

L'intervento chirurgico di rimozione della neoplasia viene eseguito in genere a distanza di circa 1 mese, per consentire ai circoli collaterali di adattarsi alle varie condizioni ed eventualmente di ipertrofizzarsi.

### **Stenting preoperatorio dell'arteria carotide**

La recente introduzione della tecnica di inserire uno stent autoespandibile nella carotide coinvolta da una lesione neoplastica rappresenta una nuova opportunità per trattare i pazienti che sono a rischio di una rottura carotidea intraoperatoria.

Lo stent, una volta inserito nel lume arterioso, stimola la proliferazione delle cellule della tonaca intima e nel giro di qualche settimana viene completamente ricoperto da uno strato intimale e inglobato nella parete arteriosa rinforzandola; conseguentemente le manovre chirurgiche di scollamento della massa tumorale dalla parete del vaso sono notevolmente facilitate e rese più sicure.

Le principali applicazioni di questo tipo di tecnica riguardano tumori glomici carotidei di classe Shamblin III (Fig. 133.36), tumori glomici vagali inferiori che inglobano la carotide interna cervicale (Fig. 133.37), tumori glomici vagali superiori e temporali di classe Fisch C3 (Fig. 133.38), che però forniscono un apporto vascolare scarso attraverso rami dell'arteria carotide interna, condrosarcomi della rocca petrosa; inoltre, la tecnica può essere applicata in tutti quei casi in cui ci sarebbe un'indicazione all'occlusione carotidea permanente, ma che non è possibile applicare per insufficienza del test angiografico.

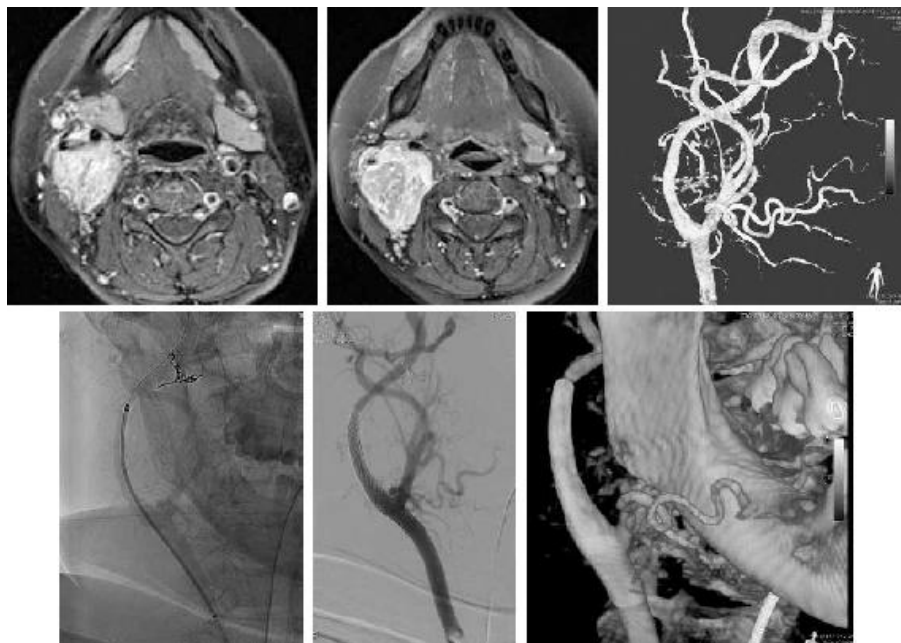


**Fig. 133.36.** Tumore glomico carotideo di classe Shamblin III; studio preliminare con angiografia tridimensionale utilizzata per eseguire la simulazione della procedura, fase di inserimento di carotid wallstent 7 × 50 mm e controllo angiografico finale con angiografia bi- e tridimensionale.

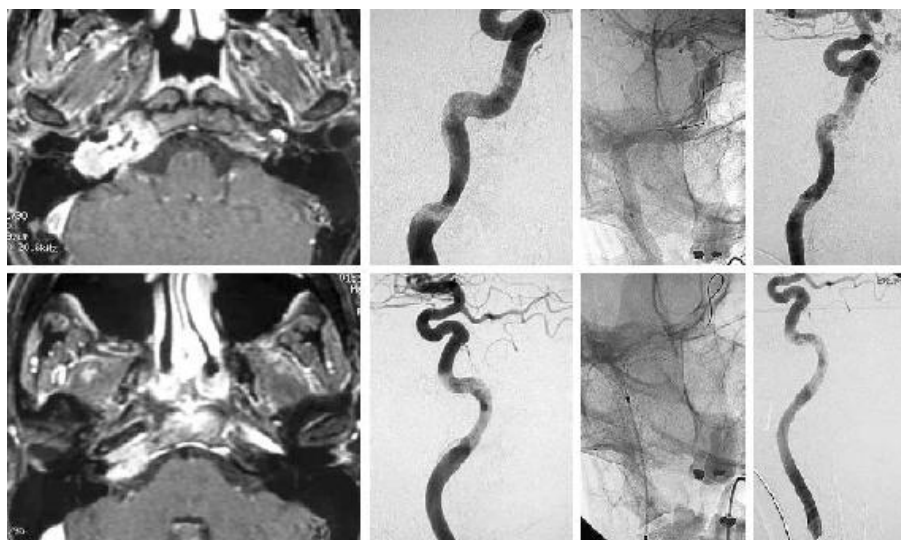


**Fig. 133.37.** Valutazione angiografica prestant che mostra riduzione di calibro della carotide interna cervicale distale da infiltrazione parietale; fasi di posizionamento di due stent autoespandibili tipo Xpert 5 × 30 mm; angiografia finale con scomparsa della stenosi.

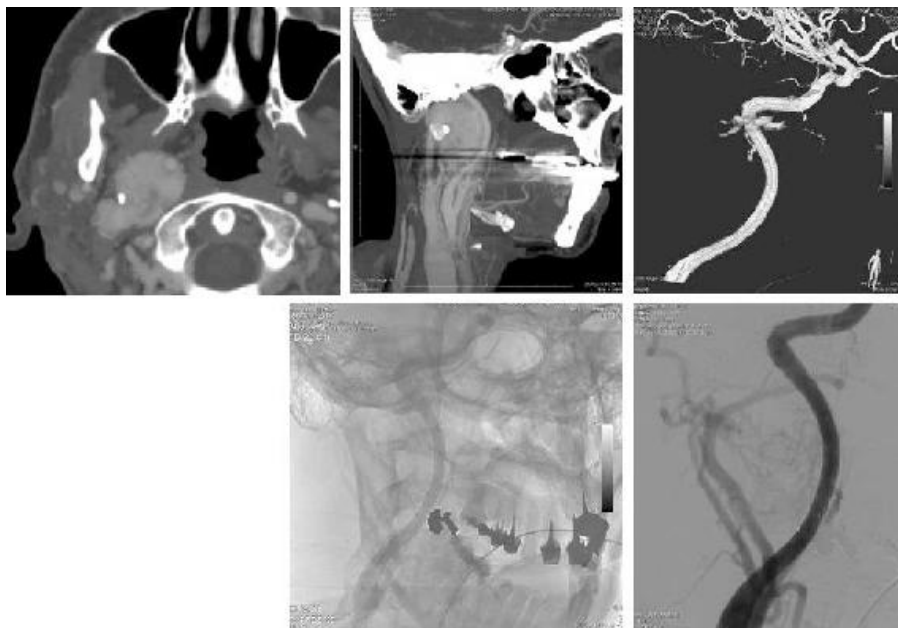


**Fig. 133.38.** Posizionamento di stent in glomo vagale; studio angio-TC che mostra il completo avvolgimento e l'estensione del rapporto con la carotide; angio-3D con simulazione della procedura; posizionamento di tre stent Solitaire.

Le controindicazioni all'utilizzo degli stent sono rappresentate dalla presenza di un intenso apporto vascolare al tumore proveniente da rami della carotide interna stessa e dalla presenza di kinking e tortuosità della carotide interna cervicale, che ostacolano la progressione dello stent; in tali casi è opportuno ricorrere all'occlusione della carotide, qualora sia ben tollerata.

### Lettere suggerite

- AA.VV. Unruptured intracranial aneurysms-risk of rupture and risks of surgical interventions. International study of unruptured intracranial aneurysms investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1725-33.
- Abud DG, Spelle L, Piotin M et al. Venous phase timing during balloon test occlusion as a criterion for permanent internal carotid artery sacrifice. *Am J Neuroradiol* 2005;26:2602-9.
- Bang OY, Saver JL, Kim SJ et al. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2011;42:693-9.
- Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D et al. A randomized trial of intraarterial treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
- Borden JA, Wu JK, Shucart WA. A proposed classification for spinal and cranial dural arteriovenous fistulous malformations and implication for treatment. *J Neurosurg* 1995;82:166-79.
- Brontzos EN, Petersen B, Binkert C et al. Primary stenting of subclavian and innominate artery occlusive disease: a single center's experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004;27:616-23.

- Bush RL et al. Natural history of cerebrovascular occlusive disease. In: Mastery of vascular and endovascular surgery. Zelenock GB, Huber TS, Messina LM et al (Eds). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006; pp. 197-201.
- Cognard C, Gobin YP, Pierot L et al. Cerebral dural arteriovenous fistulas: clinical and angiographic correlation with a revised classification of venous drainage. *Radiology* 1995;194:671-80.
- Dumont AS, Jabbour PM, Tjoumakaris SI et al. Endovascular management of intracranial aneurysms. In: Neurointerventional management: diagnosis and treatment. Hurst RW, Rosenwasser RH (Eds). London: Informa Healthcare; 2012; pp. 327-66.
- Gröschel K, Schnaudigel S, Pilgram SM et al. A systematic review on outcome after stenting for intracranial atherosclerosis. *Stroke* 2009;40:e340-7.
- Guglielmi G. The interventional neuroradiological treatment of intracranial aneurysms. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1998;24:216-60.
- Mohr JP, Moskowitz AJ, Stapf C et al. The ARUBA trial: current status, futur hopes. *Stroke* 2010;41:e537-40.
- Moret J, Delvert JC, Lasjaunias P. Vascular architecture of tympano-jugular glomus tumors. *J Neuroradiol* 1982;9:237-60.
- Mulliken JB, Burrows PE, Fishman SJ (Eds). Mulliken and Young's Vascular Anomalies: Hemangiomas and Malformations. London: Oxford University Press; 2013.
- Nogueira RG, Schawmm LH, Hirsch JA. Endovascular approaches to acute stroke, part 1: drugs, devices and data. *Am J Neuroradiol* 2009;30:649-61.
- Nogueira RG, Yo AJ, Buonanno FS, Hirsch JA. Endovascular approaches to acute stroke, part 2: a comprehensive review to studies and trials. *Am J Neuroradiol* 2009;30:859-75.
- Ouriel K, Hertzner NR, Beven EG et al. Preprocedural risk stratification: identifying an appropriate population for carotid stenting. *J Vasc Surg* 2001;33:728-32.
- Sanna M, Piazza P, De Donato G et al. Combined endovascular-surgical management of the internal carotid artery in complex tympano-jugular paragangliomas. *Skull Base* 2009;19(1):26-42.
- Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986;65:476-83.
- Valavanis A. Embolization of intracranial and skull base tumors. In: Valavanis A (Ed.) *Interventional Neuroradiology*. Heidelberg: Springer; 1993; pp. 63-92.
- Valavanis A. Interventional neuroradiology in the management of central nervous system tumors. In: Yasargil MG (Ed). *Microneurosurgery*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1996; p. 404.
- Valavanis A, Yasargil MG. The endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1998;24:131-214.
- Vora NA, Gupta R, Thomas AJ et al. Factors predicting hemorrhagic complications, after multimodal reperfusion therapy of acute ischemic stroke: *Am J Neuroradiol* 2007;28:1391-94.
- Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3<sup>rd</sup> et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical out come, anf risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003;362:103-10.
- Yadav J. For the Sapphire investigators. Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for carotid endarterectomy: the Sapphire study. *Circulation* 2002;106:2986-9.
- Zavala-Alarcon E, Emmans L, Little R, Bant A. Percutaneous intervention in posterior fossa ischemia. A single center experience and review of the letterature. *Int J Cardiol* 2008;127:70-7.

## SEZIONE XI

# Trapianti d'organo

a cura di Giulio Carcano

Capitolo 134 Storia del trapianto d'organo solido

Capitolo 135 Trapianto di rene

Capitolo 136 Trapianto di cuore

Capitolo 137 Trapianto di fegato

Capitolo 138 Trapianto di pancreas

Capitolo 139 Trapianto di polmone

Capitolo 140 Trapianto clinico di intestino

Capitolo 141 Organi artificiali

# Storia del trapianto d'organo solido

P.A. Grossi

Il trapianto d'organo solido rappresenta uno dei più rilevanti progressi della medicina degli ultimi 60 anni. Questo settore è evoluto dalla fase pionieristica, che si potrebbe definire di “esperimento clinico”, a quella attuale, che lo può a pieno titolo far considerare un'opzione terapeutica routinaria, salvavita, affidabile e costo-efficace quando comparata con terapie alternative di malattie d'organo terminali sia acute sia croniche.

Questa straordinaria evoluzione origina da una serie di convergenze di accettazione culturale e di evoluzione politica e legislativa che hanno consentito e facilitato la donazione di organi, il reperimento e l'allocazione degli organi stessi, congiuntamente ai progressi delle tecniche di preservazione degli organi, della chirurgia, dell'immunologia, dello sviluppo di farmaci immunosoppressori e della gestione delle complicanze infettive.

La storia del trapianto d'organo è stata inoltre costellata da fortunate scoperte, ma anche da tragici incidenti e mancate promesse che hanno generato ostacoli etici e legali. La combinazione di tutte queste caratteristiche rende la medicina dei trapianti una disciplina in continua evoluzione, che gli anglosassoni definiscono *a dynamic work-in-progress*.

Nel presente Capitolo verranno ripercorsi i principali passaggi evolutivi di questa scienza clinica multidisciplinare.

### L'era antica

---

Il genere umano ha sempre mostrato interesse nel prelievo di tessuti da una sede per posizionarli in altra sede, nella stessa persona o in

persone differenti, per finalità sia riparative sia cosmetiche.

Sebbene non connesse all'era moderna dei trapianti, intriganti descrizioni, che datano millenni orsono, sono presenti nella letteratura mitologica, religiosa e storica, compresi reperti archeologici che alludono al concetto di trapianto di tessuti.

I primi trapianti di cui è possibile trovare traccia documentale sono riconducibili al chirurgo indiano Sushruta il quale utilizzò, nel secondo secolo a.C., autotrapianti di cute per la ricostruzione del naso. Secoli più tardi, il chirurgo italiano Gasparo Tagliacozzi effettuò con successo il primo autotrapianto di cute, ma fallì con l'utilizzo di tessuti allogenici, offrendo per la prima volta il suggerimento della reazione di rigetto, secoli prima che i meccanismi sottostanti venissero identificati. Nel suo lavoro del 1596 *De Curtorum Chirurgia per Insitionem* egli attribuì la reazione alla “forza e potere dell'individualità”.

I chirurghi ortopedici fanno risalire le origini della loro disciplina al 1668 quando Job van Meekeren riportò il trapianto di un osso dalla testa di un cane per correggere un difetto nel cranio di un soldato.

Solo nel 1869 il primo allotrapianto di cute umana fu riportato dal chirurgo svizzero Jacques Reverdin. Il primo trapianto di cornea umana fu effettuato nel 1905 dal chirurgo Eduard Zirm alla Olomouc Eye Clinic nella Repubblica Ceca.

## L'era premoderna: 1900-1959

---

All'inizio del XX secolo vengono riportati successi nel trapianti di tessuti quali cute e cornea.

La rapida evoluzione nelle conoscenze chirurgiche, incluse quelle sulle anastomosi vascolari sviluppatasi tra la fine del XIX secolo e l'inizio del XX secolo, hanno posto le basi sulle quali si è sviluppato il trapianto sperimentale di organi, principalmente del rene. Il chirurgo francese Alexis Carrel (cfr. [Cap. 1](#)) perfezionò le tecniche di anastomosi, di ricostruzione vascolare e di preservazione a freddo degli organi le quali consentirono la realizzazione di trapianti di rene tra cani, per il quale venne insignito del premio Nobel per la medicina nel 1912, mentre lavorava al Rockefeller Institute for Medical Research.

Nonostante i successi tecnici di Carrel, risultava sistematico il riscontro di una risposta ostile dell'ospite nei confronti dell'organo estraneo e ciò rappresentava il principale ostacolo al successo del trapianto sperimentale e clinico.

Nel periodo tra il 1939 e il 1944 Peter Medawar, allo scopo di curare i bambini inglesi ustionati durante i bombardamenti, eseguì gli storici



esperimenti sul trapianto di cute nel coniglio che gli valsero il premio Nobel. Coniò il termine “rigetto” ed ebbe intuizioni geniali sulla natura del fenomeno.

Gli sviluppi più importanti di questo periodo includono le scoperte relative alla tempistica, alle manifestazioni cliniche e ai meccanismi immunologici del rigetto d'organo in soggetti che non ricevevano farmaci immunosoppressori.

Successivi esperimenti sui conigli dimostrarono che il rigetto veniva modificato dalla somministrazione di corticosteroidi ottenuti dalle ghiandole surrenali, ponendo le basi teoriche della necessità di modificare il sistema immunitario dei riceventi di un trapianto d'organo.

Numerosi tentativi di trapianto vennero effettuati in Russia, in Francia e negli Stati Uniti, ma, nonostante i successi chirurgici e l'utilizzo del cortisone, tutti culminarono nel rigetto dell'organo e nel decesso del paziente.

Nel 1954 un determinante contributo a opera di Joseph Murray e John Merrill del Peter Bent Brigham Hospital di Boston documentava il successo di un trapianto di rene tra due gemelli identici. Il ricevente visse 8 anni con un rene perfettamente funzionante, senza alcuna evidenza di rigetto prima di morire per una malattia cardiovascolare. Per il primo trapianto di rene effettuato con successo, nel 1990 Murray vinse il premio Nobel per la Medicina (condiviso con E. Donnell Thomas).

La lunga sopravvivenza del trapianto di Murray, nonché di un altro caso analogo, effettuato dalla stessa équipe, dimostrò chiaramente che i precedenti fallimenti erano da ricondursi all'incompatibilità immunologica tra donatore e ricevente. Divenne quindi evidente che solo la tipizzazione tissutale, la valutazione della compatibilità immunologica tra donatore e ricevente e l'ausilio di un'immunosoppressione iatrogena avrebbero consentito il passaggio del trapianto all'era moderna.

## **L'era precoce dell'immunosoppressione: 1960-1979**

---

L'immunosoppressione iatrogena del ricevente ha costituito la pietra miliare per superare la barriera genetica di compatibilità. Nel programma di Boston, alla fine degli anni Cinquanta, il condizionamento del ricevente con un'irradiazione totale a dosi subletali venne impiegato in una serie di 10 trapianti di rene tra soggetti geneticamente diversi. Nove dei 10 pazienti morirono entro un mese; la causa di morte si rivelò non correlata al rigetto dell'organo, ma all'effetto delle radiazioni. Un ricevente di rene da

gemello non identico sopravvisse 20 anni con rene perfettamente funzionante; analoga esperienza venne riprodotta a Parigi lo stesso anno.

Diventava rapidamente evidente che la citoablazione da radiazione costituiva uno strumento immunosoppressivo di eccessiva potenza, ma i risultati negativi di questa tecnica servirono a dimostrare che una terapia immunosoppressiva più modulabile avrebbe probabilmente consentito di aprire la via verso il successo. Fortuitamente, negli stessi anni, si osservava lo sviluppo collaterale di numerosi farmaci antileucemici, inclusi ciclofosfamide, metotrexate 6-mercaptopurina e il suo analogo azatioprina.

Nel 1988 Gertrude B. Elion e George H. Hitchings condivisero il premio Nobel per la Medicina per il loro contributo allo sviluppo dell'azatioprina, risalente al 1962.

Nel 1960 venne effettuato il primo trapianto renale gestito con la sola immunosoppressione farmacologica (ciclofosfamide e metotrexate). Il recupero della funzione midollare del ricevente fu seguito da numerosi episodi di rigetto trattati con cortisone. Nonostante ciò il ricevente morì 143 giorni dopo il trapianto. In una serie di 10 trapianti di rene, effettuati nei primi anni Sessanta, immunosoppressi con 6-mercaptopurina o azatioprina, un solo paziente sopravvisse per 6 mesi dopo il trapianto. Lo scetticismo e il pessimismo circa l'efficacia dell'immunosoppressione farmacologica ebbero vita breve. All'inizio degli anni Sessanta gli studi fondamentali condotti da Thomas E. Starzl durante la sua permanenza all'Università del Colorado dimostrarono che alte dosi di prednisone (200 mg/die) aggiunte all'azatioprina erano in grado di far regredire il rigetto renale e di indurre tolleranza nel ricevente, con la conseguente possibilità di una progressiva riduzione dell'immunosoppressione nel corso del follow-up. Il lavoro di Starzl, che dimostrava l'efficacia della combinazione di farmaci immunosoppressori, produsse una rivoluzione nel trapianto d'organo. Il trapianto di rene passò da procedura sperimentale a pratica clinica, consentendo l'utilizzo di donatori viventi e deceduti con la conseguente proliferazione di centri di eccellenza negli Stati Uniti e in Europa. In virtù della condivisione dei meccanismi del rigetto nei diversi organi, le nuove acquisizioni aprirono inoltre le porte ai trapianti di altri organi quali fegato, pancreas, cuore e polmone.

Lo sviluppo delle tecniche di emodialisi e di accesso vascolare da parte di Belding H. Scribner, negli anni Sessanta, incrementò il pool dei potenziali riceventi, rendendo la dialisi il primo "ponte artificiale" al trapianto e un'alternativa al decesso in caso di fallimento del trapianto.

Invariabilmente numerose problematiche emersero durante questo

periodo. Queste si focalizzarono sulle complicanze dell'immunosoppressione quali infezioni e neoplasie, anche se paradossalmente tali complicanze divennero maggiormente evidenti grazie all'aumentata sopravvivenza dei pazienti. Nel 1967, in un lavoro storico intitolato *Death after transplantation*, Starzl riportò i risultati dei primi 125 trapiantati d'organo all'Università del Colorado, immunosoppressi con un'eterogenea combinazione di irradiazione, splenectomia, timectomia, alte dosi di corticosteroidi e azatioprina. I primi 60 decessi dimostrarono un elevato tasso di infezioni opportunistiche batteriche, micotiche, virali e protozoarie, spesso multiple, non diagnosticate e non trattate in vita. Il patogeno principale risultò essere il citomegalovirus, riscontrato in 30/60 (50%) delle autopsie. Poiché tali complicanze venivano osservate ben prima che si fossero sviluppate le moderne strategie di profilassi o di terapia pre-emptive, in assenza degli strumenti diagnostici impiegati oggi per il monitoraggio delle principali infezioni, questo report descriveva la storia naturale del trattamento immunosoppressivo prolungato in pazienti chirurgici complessi.

Numerose autorità delle correnti più conservative della medicina e della chirurgia sollevarono dubbi circa la fattibilità e l'eticità del trapianti d'organo. Quale diretta conseguenza i trapianti acquisirono un'immagine negativa, con numerose perplessità a estendere tale procedura a organi diversi dal rene.

Allo stesso tempo stavano avvenendo numerosi progressi nella farmacologia degli immunosoppressori. Lo sviluppo, nel 1966, delle globuline antilinfocitarie, purificate da siero di cavalli in cui venivano inoculati leucociti umani, sostituì la pratica di drenaggio del dotto toracico per il raggiungimento della linfodeplezione ed esse furono utilizzate in riceventi di rene e fegato con un regime "triplice" di immunosoppressione in aggiunta a steroidi e azatioprina.

## **L'era degli inibitori delle calcineurine: ciclosporina A e FK-506 (dal 1983 a oggi)**

---

La scoperta, nel 1977, a opera del medico svizzero Jean Borel, delle proprietà immunomodulatorie della ciclosporina, la sua introduzione sperimentale nel 1978 e la sua approvazione nel 1983 da parte della Food and Drug Administration come *Sandimmune* rappresentarono il più importante progresso per il successivo sviluppo dei trapianti d'organo.

Questo composto è un peptide naturale prodotto dai funghi *Cylindrocarpon lucidum* e *Trichoderma polysporum*. I suoi potenti effetti immunologici sono diretti nei confronti sia dell'immunità cellulo-

mediata sia di quella umorale, ma senza gli effetti mielosoppressivi dell'azatioprina o l'estesa azione immunosoppressiva degli steroidi.

L'incremento della sopravvivenza di organo e paziente con l'introduzione della ciclosporina, quale componente di una terapia immunosoppressiva plurifarmacologica, in tutte le attività di trapianto, costituì la premessa per il raggiungimento, negli anni Ottanta, di percentuali di sopravvivenza dell'organo a 1 anno superiori all'89% nel trapianto di rene e al 70% nel trapianto di cuore e fegato.

Significativi effetti collaterali erano molto comuni, particolarmente durante la curva di apprendimento dell'impiego della ciclosporina. Questi includevano neurotossicità, nefrotossicità, infezioni opportunistiche, diabete e linfomi della linea B. Tali complicanze erano solo parzialmente responsive a strategie di riduzione dei dosaggi.

Nei primi anni Novanta, l'FK-506 (tacrolimus) iniziò a essere valutato nella terapia del rigetto refrattario alla ciclosporina nel trapianto di fegato. Circa il 75% di questi fegati furono salvati con la conversione a FK-506.

L'introduzione degli inibitori delle calcineurine condizionò un progressivo incremento della sopravvivenza dell'organo e del paziente sottoposto a trapianto di fegato. Sebbene molti centri rimanessero fedeli alla ciclosporina, la maggiore potenza a parità di *safety* dell'FK-506 in comparazione alla ciclosporina comportò la conversione a protocolli immunosoppressivi basati sull'FK-506 per il trapianto di fegato, rene, pancreas e organi toracici.

Nuovi farmaci immunosoppressori vennero sviluppati tra la fine degli anni Ottanta e l'inizio degli anni Novanta, quali OKT3, globuline antitimocitarie, micofenolato mofetil, antagonisti del recettore solubile dell'interleuchina 2, sirolimus e il suo derivato everolimus, consentendo ai clinici di personalizzare i protocolli di immunosoppressione in funzione dei rischi del ricevente e del grado di tolleranza dell'organo.

## **La tipizzazione tissutale e i metodi immunologici**

---

La scoperta del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) e dell'esistenza degli antigeni umani leucocitari (HLA) avvenne alla fine degli anni Cinquanta. Il medico francese Jean Dausset ricevette il premio Nobel nel 1980 per la descrizione, nel 1958, del primo antigene leucocitario umano, ora noto come HLA-A2. Queste scoperte fondamentali riguardanti la funzione immunitaria e il rigetto d'organo entrarono nella pratica clinica solo negli anni Settanta, quando venne

messo a punto un esame rapido e sensibile, denominato *HLA-crossmatch*, in grado di rilevare la presenza nel ricevente di anticorpi linfocitotossici preformati anti-HLA che risultavano distruttivi nei confronti degli organi trapiantati. I pazienti sensibilizzati potevano essere quindi gestiti con regimi immunosoppressivi più potenti o con la plasmateresi.

## Il donatore deceduto

---

Nel corso della sua storia, il trapianto d'organo è stato intimamente legato alla definizione legale di morte cerebrale. Durante il periodo iniziale dei trapianti la morte veniva definita come la cessazione dell'attività cardiorespiratoria. Gli sforzi medico-legali per standardizzare una definizione alternativa di morte basata sulla cessazione delle funzioni cerebrali iniziarono in coincidenza con la nascita dei programmi di trapianto d'organo, i quali necessitavano chiarezza su quella che veniva definita *dead donor rule* per iniziare il processo di prelievo degli organi.

Il concetto di morte cerebrale fu introdotto nel 1968 da un comitato della Harvard Medical School istituito per esaminare la definizione di morte cerebrale, i cui requisiti includevano la non responsività, l'assenza di movimenti, di respiro spontaneo e di riflessi. Erano inoltre necessari un EEG piatto e l'esclusione di altre cause reversibili di perdita della funzione cerebrale quali l'ipotermia o l'intossicazione farmacologica.

Oggi la maggior parte dei donatori deceduti utilizzati è costituita da soggetti andati incontro a *exitus* per morte cerebrale, anche se, in costante crescita è l'utilizzo come donatori anche di soggetti in cui si è verificato l'arresto cardiaco. L'allocazione degli organi viene effettuata con algoritmi complessi, che assicurano criteri di trasparenza, equità e sicurezza. La legislazione del prelievo degli organi si basava inizialmente sulle leggi di polizia mortuaria: il codice Zanardelli del 1889 e, in misura maggiore, il codice Rocco del 1930 sanzionavano il rispetto e l'inviolabilità del cadavere, comminando pene severe a chi facesse uso illegittimo della salma al di fuori degli scopi scientifici e didattici previsti. Nell'aprile del 1957 venne approvata in Italia la prima legge che determinava la liceità del prelievo di parti di cadavere a scopo terapeutico, ma soltanto nel novembre del 1961 venne contemplata una deroga al periodo di osservazione del cadavere, indicando l'ECG come esame strumentale di conferma dell'avvenuto decesso. L'evoluzione della conoscenza nel campo della "morte cerebrale" condusse alla Legge dell'11 agosto 1969, con la quale si prevedeva l'utilizzo dell'EEG insieme agli altri parametri

clinico-strumentali volti a consentire il prelievo degli organi a cuore battente.

La seconda legge organica che regolamentava in Italia il prelievo di organi da cadavere a scopo di trapianto terapeutico venne emanata il 2 dicembre 1975 e riguardava l'accertamento della morte e il consenso alla donazione. La successiva Legge n. 578 del 29 dicembre 1993, seguita dal D.M. n. 582 del 22 agosto 1994 e dal decreto del Ministero della Salute dell'11 aprile 2008, descrive le modalità clinico-strumentali di accertamento della morte nei soggetti affetti da lesioni encefaliche e riduce il periodo di osservazione, rendendolo più articolato in base all'età del candidato donatore e alle diverse situazioni cliniche.

In confronto alla precedente legge, finalizzata “ai prelievi di parti di cadavere a scopo di trapianto”, la normativa attuale regola i comportamenti relativi all'accertamento dello stato di morte, indipendentemente da un eventuale futuro prelievo di organi per trapianto.

La legge attuale, nell'articolo 1, fa inoltre chiarezza sulla definizione del concetto di morte, che “si identifica con la cessazione irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo”, e riduce il periodo di osservazione alle 6 ore negli adulti e nei bambini di età superiore ai 6 anni. La peculiarità della funzione cerebrale nel bambino prevede il prolungamento del periodo di osservazione a 12 ore nei soggetti di età compresa fra 1 e 5 anni e a 24 ore nei soggetti di età inferiore a 1 anno. È anche prevista, in “situazioni particolari, l'esecuzione di ulteriori indagini complementari atte a evidenziare l'esistenza del flusso ematico cerebrale”, per garantire con il massimo rigore la certificazione della morte cerebrale. In riferimento alla legge attuale, possono essere utilizzati inoltre pazienti deceduti per un danno cerebrale secondario o che presentino residui “riflessi spinali, spontanei o provocati” compatibili con la condizione di cessazione irreversibile di tutte le funzioni encefaliche.

La metodica dell'*accertamento di morte cerebrale* è importante per consentire l'esecuzione del prelievo a cuore battente di organi che metabolicamente non tollerano tempi di ischemia anche brevi.

Nei soggetti affetti da lesioni cerebrali e sottoposti a terapia rianimatoria, la morte si definisce quando venga riscontrata la contemporanea presenza di midriasi fissa, assenza di respirazione spontanea dopo sospensione per 2 minuti di quella artificiale e assenza di attività elettrica cerebrale spontanea o provocata rilevata con tracciato elettroencefalografico dal collegio medico per almeno tre volte, all'inizio, alla fine e a metà del periodo di osservazione, ogni volta per 30 minuti. L'avvenuto decesso viene stabilito da un *collegio di medici (anestesista rianimatore, medico legale, neurologo esperto in*

EEG) estraneo all'équipe che eseguirà il prelievo o il trapianto, che prolunga l'osservazione per 6 ore e al termine consentirà il prelievo con un atto formale.

Nel caso in cui la salma del soggetto deceduto sia sottoposta ad autorità giudiziaria, come per esempio negli incidenti stradali, dovrà essere sempre informato il Procuratore della Repubblica.

*Il problema del consenso al prelievo di organi da cadavere viene solo parzialmente risolto dalla legge approvata dal Senato italiano il 3 marzo 1999 con la soluzione del silenzio-assenso* quale nuova modalità di dichiarazione di volontà per la donazione di organi e tessuti. Il consenso alla donazione da parte della famiglia dovrebbe essere raggiunto con un'educazione progressiva della pubblica opinione, precedente l'evento luttuoso che colpisce il nucleo familiare all'improvviso. Tale educazione alla donazione, che in altri Paesi, come la Spagna, è stata da tempo attuata con ripetute e capillari campagne governative, in Italia viene generalmente promossa da associazioni volontarie, generose nell'impegno, ma povere di mezzi; dove le Regioni partecipano attivamente e continuativamente alla sensibilizzazione dell'opinione pubblica al problema della donazione di organi, si assiste a un notevole e rapido incremento dei prelievi, in alcuni casi paragonabile al modello spagnolo.

## **Prelievo e preservazione degli organi**

---

Il prelievo di un organo dal corpo crea un inevitabile insulto ischemico le cui sequele possono andare da una disfunzione subclinica dell'organo a una ripresa funzionale ritardata o alla mancata ripresa funzionale. Il ruolo della temperatura in relazione all'ischemia degli organi era già emerso dagli esperimenti di trapianto negli animali, che avevano dimostrato la riduzione del danno ischemico con l'uso esterno di soluzione fisiologica gelata o mediante l'instillazione nell'arteria dell'organo di fluidi refrigerati. I metodi ipotermici iniziarono quindi a essere applicati al trapianto umano di rene e fegato. L'ipotermia del donatore vivente di rene durante la nefrectomia fu ottenuta con metodi esterni e interni all'inizio degli anni Sessanta. La refrigerazione degli organi mediante infusione nell'aorta distale di una soluzione refrigerata di cristalloidi, tecnica tuttora utilizzata, venne introdotta alla fine degli anni Sessanta.

Nonostante l'entusiasmo iniziale per la perfusione pulsatile *ex vivo* per un periodo di 24-48 ore, tale tecnica non portò di fatto significativi miglioramenti nella funzione dell'organo, anche se si osserva oggi un rinnovato interesse grazie all'avvento delle nuove macchine impiegate per la conservazione del rene e altri organi prelevati da donatore a

cuore non battente o di organi cosiddetti “marginali”.

A partire dagli anni Ottanta e sino ai giorni nostri, l'immersione dell'organo in una soluzione refrigerata è diventata la tecnica prevalente di conservazione dopo il prelievo. Una varietà di soluzioni è stata formulata, ma tutte avevano l'obiettivo di prevenire l'edema cellulare, garantire un'adequata osmolarità e tamponare gli acidi, inibire l'autodegradazione dei costituenti cellulari e promuovere il recupero metabolico dopo la riperfusione. Il principale progresso nella preservazione degli organi è stato lo sviluppo della soluzione di Collins, Euro-Collins e della soluzione dell'Università del Wisconsin. Quest'ultima, sviluppata da James Southard e dal chirurgo dei trapianti Folkert Belzer dell'Università del Wisconsin-Madison, è considerata la soluzione migliore sino dagli anni Ottanta.

## **Breve storia dei trapianti d'organo**

---

### **Trapianto di fegato**

Il primo trapianto di fegato in un essere umano fu eseguito nel 1963 da Thomas E. Starzl a Denver, nel Colorado (Stati Uniti), in un bambino di 3 anni affetto da atresia delle vie biliari, e si concluse con il decesso intraoperatorio del paziente dovuto a emorragia incontrollabile. Dopo pochi mesi furono ripetuti altri due trapianti su soggetti adulti con una sopravvivenza massima di 22 giorni. Solo nel 1967 venne effettuato il primo trapianto di fegato con una sopravvivenza più a lungo termine. All'epoca, poiché anche nei modelli sperimentali non si erano ottenuti risultati soddisfacenti in termini di sopravvivenza, si decise di non continuare l'applicazione della metodica in ambito clinico. Seguirono tuttavia 3 anni di incessanti studi sperimentali che migliorarono non solo l'efficacia della terapia immunosoppressiva (introduzione della cosiddetta triplice terapia con azatioprina, prednisone e globulina antilinfocitaria), ma anche le tecniche per la conservazione degli organi. Da allora cominciarono i primi trial clinici dai quali emerse che il trapianto di fegato era una terapia possibile, ma tuttavia ancora poco praticabile. Superati i limiti tecnici, poiché il maggior numero di decessi si verificava nei primi mesi dopo il trapianto, soprattutto per intrattabili complicanze infettive, si comprese che si doveva modificare qualcosa nei pesanti regimi immunosoppressivi adottati. Nel 1979, Roy Y. Calne introdusse nella pratica clinica un nuovo farmaco immunosoppressore, la ciclosporina, che rivoluzionò la terapia dei pazienti trapiantati, riuscendo a ottenere percentuali di sopravvivenza intorno al 70%. La svolta degli anni Ottanta, oltre che per l'avvento della ciclosporina, si è avuta anche grazie al



miglioramento della tecnica chirurgica con l'introduzione del bypass veno-venoso, che ha consentito una maggiore stabilità emodinamica intraoperatoria.

## **Trapianto di cuore**

Nel 1905 Alexis Carrel e Charles Claude Guthrie eseguirono il primo trapianto cardiaco della storia, sviluppando un modello eterotopico sul cane. Nel 1908 Carrel proseguì i suoi studi sulle anastomosi vascolari con esperimenti di trapianto di rene. Nel 1933 Mann, Wu e Williamson eseguirono presso la Mayo Clinic ulteriori studi sul trapianto di rene e cuore, iniziando a sviluppare i concetti di incompatibilità biologica tra donatore e ricevente.

Negli anni Sessanta, Richard Lower e Norman Shumway, presso l'Università di Stanford, misero a punto sperimentalmente molte tecniche che costruirono le basi del moderno trapianto cardiaco.

Nel 1964 James Hardy trapiantò un cuore di scimpanzé in un paziente che non poteva essere svezato dalla circolazione extracorporea; questo xenotrapianto funzionò solo poche ore.

Nel 1967 Christian Barnard, preparatosi negli Stati Uniti con Shumway, eseguì in Sud Africa il primo omotrapianto cardiaco clinico. L'operazione ebbe una grande risonanza sui mezzi di informazione. Immediatamente la tecnica fu applicata in tutto il mondo, ma con risultati deludenti: all'inizio degli anni Settanta il trapianto cardiaco si poteva considerare una tecnica abbandonata.

I cardiocirurghi di Stanford continuarono invece con caparbiazza il loro lavoro sperimentale e clinico e, all'inizio degli anni Ottanta, il trapianto cardiaco si diffondeva a livello mondiale, con pieno successo.

Le tappe storiche fondamentali per l'affermazione clinica sono state il prelievo a distanza, la biopsia endomiocardica per la diagnosi di rigetto e l'introduzione della ciclosporina.

## **Trapianto di polmone**

Il percorso storico che ha portato all'affermazione del trapianto polmonare come terapia di elezione per pazienti con insufficienza respiratoria terminale ha seguito, a una certa distanza, lo sviluppo dei trapianti di altri organi solidi. L'attività chirurgica di trapianto trae le proprie basi dall'attività di chirurgia preclinica e sperimentale d'inizio secolo. Alexis Carrel, attraverso i suoi studi sulle anastomosi vascolari, fornì i presupposti per le tecniche di impianto chirurgico di tutti gli organi solidi. Gli studi di Vladimir Demikhov dei primi anni Trenta dimostrarono la fattibilità tecnica della sostituzione dei polmoni, sia pur in fase sperimentale e lontani dalla possibilità di realizzare un trapianto polmonare in ambito clinico.

Nel 1963, negli Stati Uniti, James Hardy realizzò il primo trapianto di polmone singolo sinistro in un paziente affetto da neoplasia polmonare. Il paziente, sopravvissuto per 19 giorni, decedette per sepsi; l'autopsia dimostrò un polmone con funzione sostanzialmente conservata.

Il successo clinico del trapianto di polmone subì allora un brusco arresto (contrariamente a quanto si osservava per il trapianto di altri organi) e, fino agli anni Ottanta, si riportano sporadici tentativi di trapianti polmonari senza successo, per lo più a causa delle complicanze infettive e della sutura della via aerea nell'immediato decorso postoperatorio. La terapia immunosoppressiva a base di alte dosi di corticosteroidi rendeva estremamente elevato il rischio di fistola bronchiale e di sepsi.

Negli anni Ottanta l'attività di trapianto polmonare trovò nuova vitalità grazie al contributo del gruppo di chirurghi toracici dell'Università di Toronto. Per primi, i medici del centro canadese riuscirono a chiarire alcuni importanti aspetti tecnici del trapianto in sede sperimentale e a trasferire la lezione alla clinica. Nel 1983, Joel Cooper del Toronto General Hospital effettuò il primo trapianto di polmone singolo. Il paziente sopravvisse 6 anni prima di morire per insufficienza renale. Cooper estese il proprio successo con l'effettuazione del primo trapianto di polmone doppio, nel 1986. Lentamente la procedura trovò strada e indicazioni sempre più adeguate, con un progressivo miglioramento dei risultati a breve e medio termine. Nel 1991 venne utilizzata e standardizzata la tecnica di trapianto polmonare doppio sequenziale, che permette di evitare l'utilizzo del bypass cardiopolmonare e che è diventata la tecnica standard in uso ai giorni nostri.

Conquista fondamentale, così come per tutta l'attività trapiantologica, anche per il trapianto polmonare è stata la scoperta e l'introduzione nella pratica clinica della ciclosporina, che ha permesso di adottare un'immunosoppressione adeguata senza le gravi complicanze secondarie all'uso dei corticosteroidi e/o dell'irradiazione corporea.

Fino al 1989 il trapianto combinato cuore-polmoni (HLT) fu la forma più comune di trapianto di polmone. Successivamente, il trapianto di polmone singolo (SLT) divenne la procedura maggiormente utilizzata. Attualmente la percentuale di trapianti di polmone bilaterale (BLT) ha ormai superato quella del SLT.

Grazie all'ulteriore progresso tecnico è stato possibile, all'inizio degli anni Novanta, eseguire trapianti di polmone da donatore vivente utilizzando due donatori di lobi polmonari per riceventi di piccola taglia. Il lobo inferiore destro prelevato da un donatore viene trapiantato nell'emitorace destro del ricevente, mentre il lobo inferiore sinistro di un altro donatore viene posto nell'emitorace sinistro dello

stesso ricevente. Questo intervento è limitato ai bambini e agli adulti di bassa statura, e il suo utilizzo è andato calando sensibilmente negli ultimi anni. Negli ultimi 10 anni l'attenzione degli studi clinici e preclinici si è focalizzata sui problemi derivanti dal rigetto cronico, particolarmente frequente e severo dopo trapianto polmonare, e sull'aumento di disponibilità di organi per trapianto, tuttora largamente insufficiente rispetto ai bisogni dei pazienti affetti da insufficienza respiratoria terminale e intrattabile.

## **Trapianto di intestino**

Il primo trapianto di intestino sperimentale è stato eseguito in un cane nel 1958 da Richard C. Lillehei utilizzando un intestino isolato. Nel 1959, Thomas Starzl e Harry A. Kaupp eseguirono, sempre su cani, il primo trapianto multiviscerale, includendo cioè fegato, stomaco, duodeno, pancreas e intestino: i risultati furono catastrofici per l'elevata incidenza di rigetto, dal momento che l'intestino è un organo altamente immunogenico e ricco di tessuto linfatico rispetto ad altri organi solidi come fegato e reni. Dal 1967 al 1987 circa 12 pazienti furono trapiantati in diversi centri, ma con risultati non soddisfacenti. Nel 1987 Starzl portò a termine il primo trapianto multiviscerale con fegato in un bambino di 3 anni, che sopravvisse per 6 mesi dopo il trapianto e morì in seguito allo sviluppo di un linfoma. Nel 1988 altri centri iniziarono trial clinici: il primo trapianto di intestino isolato venne eseguito nel 1989 in una bambina tuttora vivente da Olivier Goulet, in Francia. Il trapianto di intestino si è sviluppato utilizzando tecniche immunosoppressive ancora relativamente primitive, basate sull'utilizzo della ciclosporina, quando ancora la nutrizione parenterale non esisteva: i pazienti con insufficienza intestinale irreversibile venivano trattati in modo palliativo per via chirurgica fino a ottenere una risposta compensatoria di adattamento dell'organismo o alla morte dello stesso. Dopo l'avvento dell'FK-506 (tacrolimus), nel 1989, anche a Pittsburgh, nel 1990, iniziò un programma di trapianto di intestino su cinque riceventi: in quattro casi fu un trapianto combinato fegato-intestino, nel caso restante un intestino isolato. I migliori risultati, però, furono quelli riportati dalla casistica di London-Ontario: un trapianto multiviscerale con fegato e due combinati fegato-intestino, migliorando la sopravvivenza fino a portarla a 5 anni. Negli anni successivi molti centri iniziarono la loro attività di trapianto di intestino. Nel 1994 fu istituito l'Intestinal Transplant Registry (all'interno dell'International Transplant Registry), che raccoglie dati provenienti da tutto il mondo e organizza ogni 2 anni un simposio internazionale riportando i risultati ottenuti.

## **Trapianto di pancreas**

Il primo trapianto di pancreas fu eseguito per la prima volta il 16 dicembre 1966 negli Stati Uniti da Lillehei. Da allora migliaia di pazienti diabetici, in tutto il mondo, hanno usufruito di tale procedura. La maggior parte di tali pazienti ha ricevuto, oltre al pancreas, anche un rene (trapianto combinato rene-pancreas) per la concomitante presenza di insufficienza renale terminale. In tali pazienti, ovviamente, il trapianto combinato di rene-pancreas risolve contemporaneamente il problema metabolico e quello renale. Le tecniche operatorie per il trapianto di pancreas sono andate incontro, negli anni, a un progressivo e rapido miglioramento. Il principale ostacolo chirurgico era rappresentato dal drenaggio della secrezione esogena del pancreas trapiantato. Al momento attuale, la procedura che consente di ottenere i migliori risultati consiste nella preparazione del pancreas totale con un segmento del duodeno. Quest'ultimo viene anastomizzato con l'intestino oppure con la vescica, così da drenare la secrezione esocrina, mentre le anastomosi vascolari vengono eseguite tra i vasi del pancreas e i vasi portali o iliaci del ricevente. Negli ultimi tempi il miglioramento delle tecniche chirurgiche, appena discusso, e della terapia immunosoppressiva (con l'introduzione di farmaci sempre più efficaci e sempre meno gravati di effetti collaterali) ha reso possibile il trapianto del solo pancreas, da effettuarsi in pazienti senza alterazioni marcate della funzione renale.

## Conclusioni

---

La storia e i progressi del trapianto d'organo sino ai giorni nostri sono il risultato di una straordinaria collaborazione di chirurghi, medici, ricercatori, politici e bioetici che si sono succeduti nel corso degli anni, con il supporto e la diligenza delle figure pionieristiche in questo campo.

L'attuale frustrazione creata dal crescente divario tra la disponibilità di organi e il numero di soggetti che ne possono beneficiare è in realtà la testimonianza più tangibile del successo del trapianto d'organo.

Il miglioramento dei risultati del trapianto e l'incremento del numero di soggetti che possa avere accesso al trapianto d'organo costituiscono le più importanti sfide attuali e future. È comunque ragionevole aspettarsi che lo stesso livello di innovazione che ha portato l'attività di trapianto ai risultati attuali consentirà, in futuro, il superamento di molte delle difficoltà che oggi limitano il successo del trapianto.

## Lettere suggerite

Billingham RE, Krohn PL, Medawar PB. Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits. *Br Med J* 1951;4716:1157-63.

Calne RY. Cyclosporine, a milestone in immunosuppression. *Transplant Proc*

- Calne RY. The rejection of renal homografts: inhibition in dogs by 6-mercaptopurine. *Lancet* 1960;1:417-18.
- Carrel A. The operative technique for vascular anastomoses and transplantation of viscera. *Lyon Med* 1902;98:859.
- Carrel A, Guthrie CC. Functions of a transplanted kidney. *Science* 1905;22:473.
- Chick LR. Brief history and biology of skin grafting. *Ann Plast Surg* 1988;21(4):358-65.
- Cooper JD, Patterson GA, Grossman R et al. Double-lung transplant for advanced chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(2):303-7.
- Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA et al. Technique of successful lung transplantation in human. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;93(2):173-81.
- Dreyfuss M, Harri E, Hofmann H et al. Cyclosporin A and C: new metabolites from *Trichoderma polysporum*. *Eur J Appl Microbiol* 1976;3:125-130.
- Elkinton JR. Moral problems in the use of borrowed organs, artificial and transplanted. *Ann Intern Med* 1964;60:309-10.
- Fung JJ, Todo S, Jain A et al. Conversion of liver allograft recipients with cyclosporine related complications from cyclosporine to FK 506. *Transplant Proc* 1990;22(1):6-12.
- Fung JJ, Todo S, Tzakis A et al. Conversion of liver allograft recipients. From cyclosporine to FK506-based immunosuppression: benefits and pitfalls. *Transplant Proc* 1991;23(part 1):14-21.
- Griffith BP, Hardesty RL, Deeb GM et al. Cardiac transplantation with cyclosporine A and prednisone. *Ann Surg* 1982;196(3): 324-9.
- Hamburger J, Vaysse J, Crosnier J et al. Transplantation of a kidney between non-monozygotic twins after irradiation of the receiver: good function at the fourth month. *Presse Med* 1962;67:671-4.
- Kahan B. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989;321(25):725-38.
- Lillehei RC, Idezuki Y, Dietzman RH et al. Transplantation of the stomach, intestine, and pancreas: experimental and clinical observations. *Surgery* 1967;62:721.
- Linden PK. History of solid organ transplantation and organ donation. *Crit Care Clin* 2009;25(1):165-84.
- Meeker W, Condie R, Weiner D et al. Prolongation of skin homograft survival in rabbits by 6-mercaptopurine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1959;192:459.
- Merrill JP, Murray JE, Harrison JH et al. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA* 1956;160:277-82.
- Merrill JP, Murray JE, Harrison JH et al. Successful homotransplantation of the kidney between non-identical twins. *N Engl J Med* 1960;262:1251-6.
- Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982; 306(10):557-64.
- Rosenthal JT, Hakala TR, Iwatsuki S et al. Cadaveric renal transplantation under cyclosporine-steroid therapy. *Surg Gynecol Obstet* 1983;157(4):309B-315B.
- Scribner BH, Buri R, Caner JE et al. The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: a preliminary report. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1960;6:114-22.
- Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW Jr et al. Immunosuppression and other nonsurgical factors in the improved results of liver transplantation. *Semin Liver Dis* 1985;5(4):334-43.
- Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA et al. Liver transplantation with use of cyclosporine A and prednisone. *N Engl J Med* 1981;305(5):266-9.
- Starzl TE, Manchiore TI, Waddell WR. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg Gynecol*

Obstet 1963;117:385-95.

Starzl TE. Death after transplantation (editorial). Am J Med 1967;42(3):327-34.

Starzl TE. History of clinical transplantation. World J Surg 2000;24(7):759-82.

Zirm ME. Eduard Konrad Zirm and the “wondrously beautiful little window”.

Refract Corneal Surg 1989;5(4):256-7.

# Trapianto di rene

G. Carcano, M. Tozzi, G. Ietto, G. Soldini, D. Iovino

Il trapianto renale rappresenta la terapia di scelta dell'insufficienza renale terminale (End Stage Renal Disease, ESRD), poiché consente una migliore qualità di vita ai pazienti in trattamento dialitico. Risulta una procedura medico-chirurgica consolidata e sicura, tuttavia onerosa per il paziente e per il curante al fine di garantire un risultato ottimale in termini sia di sopravvivenza dell'organo, sia di sopravvivenza del paziente trapiantato. A entrambi è richiesto estremo rigore nel prevenire, diagnosticare precocemente e trattare le problematiche immunologiche, infettivologiche e chirurgiche del periodo post-trapianto precoce e in quello tardivo.

Il paziente trapiantato, che nella maggior parte dei casi presenta molteplici comorbidità, deve essere sottoposto a un serrato follow-up nefrologico e chirurgico durante i primi 6 mesi, solo successivamente la frequenza dei controlli potrà essere ridotta.

### Cenni storici

La possibilità di prolungare la vita o di ridare salute o giovinezza attraverso la sostituzione di organi o tessuti malati con organi e tessuti sani, prelevati da soggetti appartenenti alla stessa specie o a specie differenti, ha stimolato la fantasia popolare da sempre. Se ne trova traccia nella mitologia, in numerose leggende e in rappresentazioni artistiche. La nascita dei trapianti viene fissata dalla tradizione nel III secolo d.C., quando i santi Cosma e Damiano compirono il miracolo di sostituire la gamba del loro diacono, andata in cancrena, con quella di un uomo deceduto poco prima.

La storia scientifica dei trapianti d'organo, invece, ha inizio nel 1902, quando il chirurgo Alexis Carrel mise a punto la tecnica per congiungere due vasi sanguigni. Utilizzando questa tecnica furono eseguiti i primi trapianti di cuore e di rene su animali.

Nel 1906 Mathieu Jaboulay, maestro di Carrel, tentò per primo un trapianto di rene nell'uomo. Jaboulay eseguì due trapianti di rene utilizzando il maiale e la capra come donatori, trapiantando l'organo nel braccio o nella coscia dei pazienti. Nel 1946 diversi trapianti di rene da uomo a uomo vengono eseguiti trapiantando il rene nei vasi del braccio in anestesia locale, da parte di Hufnagel, Hume e Landsteiner al Peter Bent Brigham Hospital di Boston, dando vita all'interesse di questo centro per i trapianti.

È nel 1954 che venne eseguito da Joseph Murray il primo trapianto di rene in sede pelvica tra fratelli gemelli, geneticamente identici. Venne così superata la problematica principale che in quegli anni non consentiva un risultato duraturo del trapianto: il rigetto. Durante la seconda guerra mondiale, il dottor Peter Medawar, eseguendo innesti cutanei in pazienti gravemente ustionati nei bombardamenti di Londra, dimostrò che l'incompatibilità era di origine genetica.

Il successo dei primi trapianti renali fu pertanto ostacolato dall'assenza di mezzi efficaci per indurre un'attenuazione dell'attività del sistema immunitario. Fino al 1960 l'unico trattamento possibile fu la panirradiazione del ricevente, che tuttavia risultò difficile e pericolosa in quanto non specifica. Fu pertanto necessario trovare dei farmaci capaci di agire selettivamente sul sistema immunitario. Il farmaco 6-mercaptopurina, utilizzato per la prima volta da Roy Calne nel 1960, si rivelò efficace per ridurre la reazione di rigetto dell'allotraspianto renale nel cane. Poco dopo, Elion sviluppò l'azatioprina, derivato della 6-mercaptopurina che, associata agli steroidi, venne utilizzata per la prima volta nell'uomo nel 1960 da Joseph Murray al Peter Bent Brigham Hospital di Boston, aprendo così l'era del trattamento immunosoppressivo moderno. Woodruff nel 1963 dimostrò l'importanza del siero anti-linfocitario per la sopravvivenza degli allotraspianti di pelle nel ratto. A Parigi, Bernard Halpern preparò il siero anti-linfocitario che servì per il primo trapianto cardiaco riuscito in Europa, effettuato dal gruppo dell'ospedale di Broussais. Recentemente gli anticorpi monoclonali sono giunti a possedere un'azione ancora più specifica, diretta contro il recettore. La svolta si ebbe, però, negli anni Ottanta quando la scoperta della ciclosporina rappresentò un progresso decisivo nei trapianti d'organo. La sua storia iniziò per caso nel 1969 quando alcuni raccoglitori di campioni, che lavoravano per i Laboratori Sandoz alla ricerca di nuovi antibiotici, raccolsero in una palude del sud della Norvegia tutte le varietà di muffe possibili. Ritornati a Basilea, isolarono un fungo, il



*Toxoplasma gondii*, che si rivelò privo di qualsiasi azione antibiotica rilevante. Fortunatamente, si ricercano altre azioni possibili di questo fungo. Nel 1972, Borel scoprì la sua capacità di inibire la reazione immunitaria, senza distruggere le cellule immunocompetenti. La ricerca per purificare e sintetizzare la sostanza purtroppo si fece lunga e costosa. Ma dal 1983 la ciclosporina diventò rapidamente il farmaco principale usato nei trapianti. Diversamente dall'azatioprina, essa non riduce l'attività del midollo osseo ed esercita una minore soppressione sulle difese immunitarie. La ciclosporina è un farmaco che, per la sua azione immunosoppressiva e gli effetti collaterali contenuti, ha dato l'avvio alla nuova era della trapiantologia.

Il miglioramento qualitativo e quantitativo dei risultati dei trapianti, però, non è da attribuirsi solo all'introduzione della ciclosporina A, ma a numerosi altri fattori, come il perfezionamento delle tecniche chirurgiche e di conservazione degli organi, nonché l'evoluzione dei protocolli di terapia immunosoppressiva. Nel corso degli ultimi anni la ricerca sul trapianto d'organo ha fatto molti altri progressi. L'FK506, un farmaco immunosoppressore con meccanismo d'azione analogo alla ciclosporina, e gli anticorpi monoclonali, tra i quali il basiliximab, fanno da tempo ormai parte delle possibilità terapeutiche del nefrologo per prevenire il rigetto. Il futuro lascia intravedere nuove possibilità terapeutiche, tra cui quella di indurre l'accettazione del trapianto in assenza di una terapia immunomodulatrice.

## **Indicazioni al trapianto renale: il ricevente**

Sono candidabili a trapianto renale i pazienti affetti da patologie che abbiano determinato la completa e irreversibile cessazione efficace dell'emuntorio renale, tale da richiedere un trattamento depurativo sostitutivo dialitico.

Le patologie renali o sistemiche con interessamento renale responsabili di ESRD sono molto numerose: sono malattie che possono interessare tutte le fasce di età dalle più giovani fino a quelle più avanzate. Nella maggioranza dei casi si tratta di malattie acquisite e vengono schematicamente classificate a seconda del settore interessato come:

- malattie del glomerulo (generalmente indicate come glomerulonefriti, tra le quali la nefropatia a depositi di IgA, o nefropatia di Berger, è sicuramente la più frequente);
- malattie dei tubuli e dell'interstizio renale (nefropatie tubulo-interstiziali);
- malattie dei vasi renali (nefropatie vascolari o vasculiti renali).

Più raramente si tratta di malattie trasmesse per via ereditaria: la più frequente di queste è la malattia policistica dell'adulto autosomica dominante (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, ADPKD), fra le meno rare vi è la sindrome di Alport, in cui si associano microematuria e progressive insufficienza renale cronica e sordità neurosensoriale per i toni alti. Un danno renale inoltre può essere presente anche in numerose malattie congenite che colpiscono principalmente altri organi, per esempio la sindrome di Lesch-Nyhan o altre malattie che comportano accumulo di sostanze per difetti enzimatici congeniti (tesaurismi).

Tra le cause di insufficienza renale cronica bisogna inoltre considerare l'ostruzione delle vie escrettrici, che può essere causata da alterazioni anatomiche congenite (sindrome del giunto pieloureterale, stenosi o ostruzione dell'uretere da valvole ureterali congenite) o acquisite (calcolotiche, neoplastiche, secondarie a fibrosi retroperitoneale). In questi casi, si ha una compromissione della funzionalità renale solo nel caso di stenosi o ostruzioni bilaterali o solo dopo che sia stata esaurita la capacità di compenso con deterioramento progressivo del rene controlaterale.

Sebbene la grande maggioranza dei casi di malattia renale cronica riconosca una delle cause menzionate, esistono altre cause di danno renale: fra queste alcune infezioni (per es. quella da *Mycobacterium tuberculosis*, nefropatia tubercolare) e ancora il danno tossico da farmaci, in particolare da FANS, citotossici, ma anche litio, antibiotici, ciclosporina ecc.

Negli Stati Uniti gli studi NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) hanno evidenziato, nel periodo compreso fra il 1999 e il 2004, una prevalenza di malattia renale cronica del 13% della popolazione, con un sensibile aumento rispetto al periodo 1988-1994; in Europa la frequenza della malattia sembra essere lievemente più bassa. Alcune malattie come il diabete mellito e l'ipertensione arteriosa predispongono all'insufficienza renale e spesso sono le uniche entità morbose riscontrate nell'anamnesi dei pazienti che arrivano alla dialisi: esse sono responsabili della maggior parte dei casi di ESRD che vengono proposti per il trapianto renale.

La malattia diabetica può provocare un danno renale agendo direttamente e danneggiando i piccoli vasi sanguigni dei reni (nefropatia diabetica), ovvero può costituire un cofattore (insieme a ipertensione e iperlipidemia) nella genesi del danno vascolare arteriosclerotico. Il segno precoce di nefropatia diabetica è la microalbuminuria: la valutazione della microalbuminuria richiede un test specifico da eseguirsi sulle urine fresche (spot) o, in alternativa, sulla raccolta urinaria delle 24 ore. Controllare frequentemente la microalbuminuria nei pazienti diabetici risulta quindi molto

importante perché, in questa fase, una buona correzione dei valori di glicemia può rallentare la progressione del danno renale. È opportuno notare che la microalbuminuria non è conseguente solo al diabete, ma può essere presente anche nei pazienti con danno renale da ipertensione. In una fase successiva può comparire proteinuria evidente anche all'esame delle urine; in alcuni casi, quando la proteinuria è maggiore di 3-3,5 g nelle 24 ore, può insorgere una sindrome nefrosica.

L'ipertensione è una delle più importanti cause di danno vascolare insieme al diabete e alla dislipidemia: quando è interessato il rene si parla di nefro-angio-sclerosi e il danno renale si manifesta con un deterioramento progressivo fino all'insufficienza renale cronica terminale. La sua gravità e velocità di progressione sono direttamente proporzionali ai valori pressori, cioè quanto più è alta la pressione tanto più è grave e rapidamente progressivo il danno vascolare. Per rallentare la progressione della malattia (o insufficienza) renale, i valori pressori devono essere mantenuti al di sotto di 130/85 mmHg nel soggetto non diabetico e di 120/80 mmHg nel soggetto diabetico. Per il raggiungimento di questi valori nel paziente con insufficienza renale sono particolarmente consigliati i farmaci della famiglia degli ACE-inibitori.

Quando un paziente risulta candidabile al trapianto, al fine di inserirlo in lista d'attesa è necessario escludere la presenza di patologie in atto che controindichino il trapianto o per le quali sia necessaria una terapia pretrapianto o concomitante al trapianto. A tal fine i pazienti vengono sottoposti a una serie di esami diagnostici, di laboratorio e di imaging, secondo appositi protocolli elaborati dai centri trapianto e modellati a seconda delle classi di età: in particolar modo si dovrà ricercare la presenza di patologia cardiovascolare, definirne l'estensione e gravità ed escludere patologia infettiva o neoplastica tale da controindicare il trapianto.

Quando il paziente è inserito in lista d'attesa, è comunque fondamentale proseguire un attento monitoraggio clinico e strumentale per individuare tempestivamente il sopraggiungere di patologie tali da riconsiderare l'idoneità.

## **Interventi chirurgici pretrapianto**

La nefrectomia dei reni nativi è solo occasionalmente necessaria prima del trapianto o simultaneamente allo stesso. Si rende necessaria solo in caso di reni policistici di grosse dimensioni, per creare lo spazio per il trapianto, o sintomatici, cioè che si siano resi responsabili di ematuria, infezioni delle vie urinarie a partenza da cisti infette o disturbi del

transito intestinale per dislocazione degli organi addominali (Fig. 135.1).



**Fig. 135.1.** Voluminosi reni policistici con plurime cisti a contenuto emorragico.

Altra indicazione alla nefrectomia pretrapianto sono la calcolosi infetta e il reflusso vescico-ureterale di IV grado con infezioni urinarie ricorrenti e non rispondenti all'antibioticoterapia e che risulterebbero di ancora più difficile gestione nel post-trapianto in virtù dell'immunodepressione. Molto raramente è indicata la nefrectomia per gestire un'ipertensione nefrovascolare poco responsiva alla terapia medica o una proteinuria massiva. Attualmente sempre più discussa è l'utilità della nefrectomia allo scopo di ridurre il pool antigenico nel caso in cui la malattia che ha determinato l'insufficienza renale sia immuno-mediata, come nel caso della maggior parte delle glomerulonefriti.

Le ricostruzioni delle vie urinarie giudicate necessarie sono da eseguire sempre prima del trapianto. Tra esse, rare sono le procedure di ampliamento vescicale per vescica a bassa compliance, derivazioni sovrapubiche o tasche continenti per deficit sfinterico. Molto più frequente è dover procedere a disostruzioni uretrali per ipertrofia prostatica benigna in considerazione dell'aumento dell'età media dei riceventi.

**Allocazione degli organi: compatibilità AB0, cross-match, istocompatibilità**

Ottenuta l'idoneità al trapianto, il percorso del paziente prevede la tipizzazione immunologica al fine di definire la compatibilità istologica nel momento in cui si renda disponibile un rene per il trapianto. L'utilità di selezionare i riceventi sul grado di compatibilità istologica, nel caso del rene prelevato da donatore cadavere, è tuttora oggetto di dibattito scientifico e si prescinde da esso nel caso del trapianto di doppio rene. Nel caso del donatore vivente, consanguineo, la valutazione del grado di compatibilità istologica risulta fondamentale per la decisione in merito all'idoneità al trapianto per ottimizzare la durata del graft.

Requisiti attualmente sempre necessari per l'assegnazione di un rene sono la compatibilità AB0 e la negatività del cross-match.

## **Gruppi sanguigni AB0**

---

Gli antigeni dei gruppi sanguigni rivestono un ruolo nei meccanismi di rigetto paragonabile a quello degli altri antigeni di istocompatibilità, aumentando il rischio di rigetto iperacuto e acuto. Il trapianto AB0 incompatibile risulta comunque possibile e le prime esperienze riguardano organi salvavita, fegato e cuore. Di recente anche per il rene si sta aprendo l'orizzonte del trapianto AB0 incompatibile e i risultati sono molto promettenti. Per quanto riguarda l'incompatibilità di gruppo sanguigno, è stato dimostrato come la rimozione delle isoagglutinine tramite plasmaferesi, eseguita precedentemente al trapianto, possa prevenire il rigetto iperacuto, garantendo risultati a lungo termine sovrapponibili al trapianto tra individui compatibili.

## **Cross-match linfocitotossico**

---

Con il termine cross-match si fa riferimento alla reattività del siero del ricevente quando viene incubato con cellule (linfociti) e quindi antigeni del donatore in presenza del complemento. Tale reattività è da ascrivere alla presenza di anticorpi preformati nel ricevente che possono essere stati indotti, per esempio, da gravidanze o trasfusioni di sangue. Questi anticorpi sono responsabili del rigetto iperacuto: esso è così denominato poiché avviene entro pochi minuti o al massimo qualche ora dal trapianto ed è dovuto essenzialmente a lesioni mediate da immunocomplessi a livello dell'endotelio dei vasi. Il processo è iniziato da anticorpi preesistenti all'esposizione antigenica, di cui fanno parte gli anticorpi contro antigeni del sistema HLA, nel caso dei soggetti sensibilizzati, e gli anticorpi naturali quali quelli del sistema AB0, che si legano all'endotelio dei vasi dell'organo trapiantato e determinano attivazione *in situ* del complemento, con

conseguente danno tissutale.

La valutazione del cross-match linfocitotossico immediatamente pretrapianto ha reso questa forma di rigetto un'evenienza molto rara. Per quanto riguarda i pazienti iperimmunizzati, ovvero che presentino un elevato titolo di anticorpi anti-HLA, la terapia con plasmaferesi unita a infusione di immunoglobuline permette di evitare il rigetto acuto del trapianto garantendo un'aspettativa di sopravvivenza dell'organo in linea con il trapianto eseguito in riceventi non iperimmunizzati. Tale procedura di desensibilizzazione è sicuramente eseguibile nel caso di trapianto da donatore vivente, essendo evidente la programmabilità del trapianto stesso. Tuttavia sono attualmente attivi dei protocolli di desensibilizzazione anche per i pazienti in attesa di un rene da donatore cadavere, al fine di ridurre il loro tempo d'attesa in lista che va sicuramente molto oltre il tempo medio.

## Compatibilità istologica: il sistema HLA

La compatibilità istologica è dipendente dal grado di similarità genetica tra donatore e ricevente. Il sistema HLA rappresenta nell'uomo il complesso maggiore di istocompatibilità, che si esprime sulla superficie cellulare attraverso un gruppo di antigeni codificati dai geni detti del complesso maggiore di istocompatibilità (Major Histocompatibility Complex, MHC) di classe I e II. Il riconoscimento di questo sistema antigenico da parte dell'organismo ricevente rappresenta nel trapianto la maggiore barriera immunologica e attiva la risposta che induce il rigetto.

Gli antigeni costituenti il sistema HLA sono glicoproteine codificate da geni presenti sul braccio corto del cromosoma 6 in sei differenti loci. Sono valutati due differenti gruppi antigeni nel sistema HLA:

- gli antigeni di classe I sono espressi dai loci A, B, C;
- gli antigeni di classe II sono espressi dai loci DP, DQ, DR.

La compatibilità HLA determina una priorità nella selezione di donatore e ricevente: più alto è il numero delle non compatibilità (*mismatched*) più elevata la probabilità di rigetto.

## Tecnica chirurgica

### ***Prelievo multiorgano da donatore a cuore battente***

Il termine prelievo si riferisce alla rimozione degli organi dal donatore, mentre per il termine espanto si intende l'asportazione dal ricevente dell'organo già trapiantato. Il donatore deceduto multiorgano a cuore battente rappresenta l'unica possibilità per ottenere un cuore trapiantabile e, per la maggior parte dei centri trapianto, la

fonte principale di organi, quali reni, polmoni, fegato e pancreas.

Nel donatore deceduto, marginale per età o situazione clinica, si può effettuare il prelievo di fegato e reni o solamente di reni.

Le tecniche di prelievo multiorgano si sono evolute dalla classica e meticolosa dissezione delle strutture anatomiche dei singoli organi *in vivo* alla "procedura flessibile" per l'acquisizione simultanea di più organi, proposta da Starzl nel 1987, dove veniva isolata la porta, clampata l'aorta, perfuso e prelevato il fegato, il pancreas e i reni in blocco con tecnica *no touch*, fino alle moderne tecniche di prelievo rapido degli organi, in precedenza raffreddati con perfusione ipotermica.

I vantaggi del prelievo multiorgano rapido con le tecniche *no touch* possono riassumersi nella migliore conservazione degli organi, nel minore vasospasmo, nella riduzione dei tempi operatori.

Gli svantaggi sono costituiti dalla difficile identificazione dei vasi anomali e in particolare delle arterie renali multiple, che a cuore battente sono pulsanti, mentre a cuore fermo, dopo la perfusione fredda, risultano assai meno visibili.

I diversi tempi dell'intervento di prelievo multiorgano con tecnica rapida *no touch* vengono espletati in genere da diverse équipe chirurgiche, che si alternano al tavolo operatorio, e, per quanto riguarda il rene, si possono riassumere come di seguito elencato.

- Praticata una sternotomia mediana, il cardiocirurgo ispeziona e prepara i grossi vasi del cuore, in vista del prelievo cardiaco.
- Al cardiocirurgo si sostituisce dunque il chirurgo addominale, che attraverso una laparotomia mediana xifo-pubica, eventualmente completata nel soggetto obeso da un'incisione trasversale, prepara la vena cava inferiore subito sotto il diaframma e inizia l'esplorazione della cavità peritoneale per escludere la presenza di processi patologici e per valutare l'idoneità dei parenchimi. Nel donatore con instabilità vascolare, conviene isolare e incannulare subito l'aorta sottorenale (o l'arteria iliaca comune) e la cava inferiore (o la vena iliaca comune), per effettuare una rapida perfusione fredda qualora sia necessaria. La preparazione del fegato per il prelievo prevede l'isolamento del coledoco, dell'arteria epatica, dei vasi gastro-duodenali, dell'arteria gastrica destra e della vena cava sottoepatica.
- Si lega l'arteria mesenterica inferiore e si isola la vena mesenterica inferiore, che viene incannulata per praticare la perfusione portale.
- Si incide con l'elettrobisturi il fondo della colecisti, che viene lavata con soluzione fisiologica per evacuare la bile ed evitare così l'autolisi durante il periodo di perfusione e conservazione ipotermica del fegato.
- A questo punto si infonde al donatore una soluzione di eparina (con 3 mg/kg ev), si posiziona un angiostato sull'aorta sopradiaframmatica e sulla vena cava superiore, si sospende quindi l'infusione dei liquidi per via endovenosa sistemica. Contemporaneamente alla cardioplegia, viene iniziata la perfusione fredda attraverso l'aorta sottodiaframmatica con un'apposita soluzione salina e, se viene perfusa la porta, anche attraverso la vena mesenterica inferiore.
- Una volta prelevati gli organi toracici e completata la perfusione degli organi addominali, il cui raffreddamento può essere accelerato dall'introduzione di ghiaccio sterile nella cavità peritoneale, si rimuovono il fegato e il pancreas dopo averli mobilizzati dal retroperitoneo, successivamente alla legatura dell'arteria gastrica destra e gastro-duodenale e all'isolamento dell'arteria epatica comune fino al tronco celiaco. Il coledoco viene sezionato al bordo superiore del pancreas. L'asse celiaco, in presenza di vascolarizzazione normale, può essere prelevato con il fegato o con il pancreas.
- Si completa la mobilizzazione mediale del colon ascendente e dell'ileo terminale con incisione della doccia parieto-colica destra; si lega distalmente

l'arteria mesenterica superiore. Si completa la mobilitazione del colon discendente e del sigma con l'incisione della doccia parieto-colica sinistra, lungo la linea bianca di Toldt; si legano e si interrompono i vasi mesenterici inferiori.

- Si liberano i reni dal retroperitoneo e dallo psoas, lasciandoli avvolti dalla capsula del Gerota, che verrà rimossa al banco. Gli ureteri vengono sezionati subito al di sopra della cupola vescicale, evitandone l'eccessiva trazione. Il tessuto adiposo periureterale deve essere accuratamente preservato nella zona del *golden triangle*, e cioè dalla porzione distale dell'uretere fino al polo renale inferiore; nel tessuto adiposo periureterale decorre infatti l'arteria ureterica, ovvero l'unica arteria nutritizia dell'uretere rimasta dopo il prelievo, emergente dal bordo inferiore dell'arteria renale, in prossimità dell'ilo. La lesione dell'arteria ureterica deve essere evitata accuratamente poiché determina l'insorgenza di successive complicanze urologiche fino alla necrosi ischemica dell'uretere.

- Se si vuole ottenere un prelievo in blocco si fanno passare il rene e l'uretere sinistro attraverso una breccia praticata nel mesocolon. L'aorta e la cava vengono sezionate distalmente alle cannule di perfusione, dopo aver ricercato la presenza di eventuali arterie polari inferiori, emergenti dall'arteria iliaca comune. I grossi vasi, ancora incannulati, e gli ureteri vengono tratti verso l'alto; si interrompono i vasi lombari posteriori, proseguendo la dissezione in senso craniale per via smussa, in direzione degli ili renali. A questo punto, si sezionano l'aorta e la cava subito sotto il diaframma. Il blocco dei due reni viene prelevato e immerso nella soluzione fredda; si prosegue con l'isolamento al banco degli elementi vascolari: dopo aver capovolto il blocco dei due reni, viene sezionata la vena renale sinistra, che è più lunga, alla sua giunzione cavale, lasciando l'intera vena cava attaccata alla vena renale destra, anatomicamente più breve. Si pratica quindi un'incisione trasversale sulla cava inferiore, al di sopra dello sbocco della vena renale sinistra, che in genere vi confluisce in una sede più craniale, allo scopo di poter successivamente utilizzare la cava stessa per una ricostruzione al banco per allungare la vena renale destra. Una seconda incisione trasversale viene praticata sotto la vena renale destra. Si incide longitudinalmente la faccia posteriore dell'aorta, esattamente in mezzo all'emergenza delle arterie lombari, iniziando dall'aorta prossimale e rispettando l'origine di eventuali arterie renali anomale. Si visualizza così l'ostio delle arterie viscerali dall'interno dell'aorta addominale. Si confeziona un patch aortico comprendente il tronco celiaco e l'arteria mesenterica superiore; si pratica poi un'incisione trasversale fra l'ostio dell'arteria mesenterica superiore e l'ostio delle arterie renali.

- Una seconda incisione trasversale viene praticata sull'aorta a valle delle arterie renali, in modo da preservare attorno a loro un ampio patch; i due reni vengono successivamente separati con un'incisione longitudinale, praticata sulla parete anteriore dell'aorta fra l'ostio dell'arteria renale destra e sinistra, e nuovamente capvolti. Si prelevano in blocco le arterie e le vene iliache, lasciando integre le biforcazioni; è consigliabile prelevare dal donatore anche le due vene grandi safene, sezionandole fino a 2 cm sopra il ginocchio, poiché potrebbero risultare utili per eventuali successive ricostruzioni vascolari al banco nel trapianto dei reni o di altri organi.

Per il chirurgo che trapianterà i reni, i problemi dopo un prelievo multiviscerale possono essere determinati da: un'eccessiva resezione della vena cava sottoepatica a danno della vena renale destra, dalla lesione di eventuali vasi renali multipli emergenti dalle arterie iliache ovvero dalla rimozione troppo generosa del patch aortico da parte del chirurgo che preleva il fegato, a danno dell'arteria renale destra.



Una tecnica ancora più rapida di prelievo multiorgano, per ora non molto diffusa, è costituita dalla totale eviscerazione addominale, proposta da Nakazato, che presenta il vantaggio di poter essere praticata da due soli chirurghi.

Nei *donatori "marginali"* per età o per specifiche patologie d'organo, che non consentono il trapianto di altri organi si può eseguire il prelievo dei soli reni, utilizzando la tecnica classica a cuore battente in normotermia e perfondendoli successivamente, oppure praticare subito la perfusione fredda *in situ* e proseguire poi con l'isolamento degli organi, come precedentemente descritto nel prelievo multiorgano. Quest'ultima metodica di prelievo è obbligatoria nel donatore a cuore fermo (Non Heart Beating Donor, NHBD). Il donatore a cuore fermo conserva alcune funzioni del tronco e non rientra nella categoria del donatore in morte cerebrale. Decretata la morte clinica del donatore cadavere e ottenuto dai parenti il consenso alla donazione, viene, in questo caso, introdotto un catetere nell'arteria femorale, per praticare rapidamente la perfusione fredda, somministrando al contempo eparina per via sistemica. Dopo il clampaggio dell'aorta toracica, i reni vengono rapidamente prelevati in blocco e quindi separati al banco.

### ***Prelievo da donatore vivente***

La selezione del donatore vivente, gli esami ematochimici e gli esami radiologici vengono eseguiti in un periodo precedente al ricovero. All'ammissione in ospedale, il giorno precedente l'intervento, si pratica una valutazione preoperatoria dello stato in atto di salute del donatore.

Il protocollo perioperatorio prevede di iniziare l'idratazione del donatore prima dell'intervento, in modo da assicurare, al momento del prelievo, una diuresi oraria superiore a 80-100 mL/ora. All'ingresso in sala operatoria, viene somministrato per via endovenosa un antibiotico ad ampio spettro e vengono fasciati gli arti inferiori con bende elastiche, allo scopo di prevenire i rischi di embolia polmonare. La procedura chirurgica generalmente preferita dalla maggioranza dei centri per il prelievo da vivente è diventata negli ultimi anni la nefrectomia laparoscopia (Laparoscopic Donor Nephrectomy, LDN).

Questa tecnica richiede una lunga curva di apprendimento. Generalmente viene prelevato il rene sinistro in considerazione della maggiore lunghezza della vena renale.

- La via transperitoneale è la modalità preferita dalla maggioranza dei centri trapianto nel mondo: il malato è in decubito laterale modificato, quattro trocar sono inseriti lungo i margini costali ([Fig. 135.2](#)).
- La milza è reclinata medialmente e la riflessione peritoneale laterale è incisa lungo la linea di Toldt.
- La dissezione è proseguita nel piano situato tra la fascia di Gerota e il mesentere del colon discendente.
- La vena gonadica sinistra è seguita in alto fino alla vena renale, dissecata e controllata. Una mobilitazione ulteriore della vena renale può comprendere il controllo delle vene lombari e surrenali. Le vene possono essere controllate con un bisturi a ultrasuoni se il diametro è inferiore o uguale a 3 mm, o con delle clip.
- L'arteria renale sinistra viene isolata all'origine aortica; la ghiandola surrenale è separata dal polo superiore del rene e conservata; l'uretere, accompagnato dal tessuto adiposo, è dissecato fino ai vasi iliaci. È importante riservare il distacco posteriore e laterale del rene all'ultimo stadio dell'intervento per evitare di nascondere l'ilo renale e di angolare i vasi renali. Un'idratazione endovenosa con mannitolo (12,5 mg per via endovenosa all'inizio della dissezione vascolare), con o senza furosemide, è necessaria per limitare l'effetto dello

pneumoperitoneo sul flusso ematico renale. Per l'estrazione si esegue un'incisione di 6-8 cm di lunghezza: taglio di Pfannenstiel ovvero in regione iliaca.

- L'uretere sinistro è controllato a livello dei vasi iliaci con l'applicazione di una linea di graffe con suturatrice meccanica. Un sacco da recupero viene inserito attraverso l'incisione di Pfannenstiel e in esso viene collocato il rene completamente mobilizzato dai tessuti perirenali.
- Questa procedura determina una trazione adeguata sui vasi dell'ilo, che facilita l'applicazione di clip di clampaggio supplementari.
- L'arteria renale e la vena renale vengono sezionate tramite stapler con carica vascolare. Il rene viene quindi completamente collocato nel sacco ed è estratto immediatamente con un'estensione dell'incisione di recupero su fascia e peritoneo. Viene poi dato al chirurgo trapiantatore e perfuso con una soluzione di conservazione intracellulare. L'incisione di estrazione viene richiusa e viene reindotto lo pneumoperitoneo al fine di verificare l'emostasi e collocare il tubo di drenaggio.



a



b

**Fig. 135.2.** (a) Posizionamento del paziente per nefrectomia sinistra laparoscopica. Posizione laterale con parte operatoria rialzata; apice del tavolo operatorio tra l'ombelico e la pelvi. (b) Posizionamento dei trocar per nefrectomia sinistra. (1) Introduzione infraombelicale di trocar con punta arrotondata 10-12 mm; (2,3) trocar 5-10 mm in regione epigastrica; (4) trocar 5 mm lateralmente sopra la spina iliaca dopo mobilizzazione dell'intestino crasso; in pazienti esili il trocar 3 può essere posizionato lateralmente all'ombelico.

Alcuni centri utilizzano un approccio retroperitoneale per la nefrectomia per donazione di rene da vivente, con risultati paragonabili all'approccio transperitoneale puro.

In particolare, una tecnica di nefrectomia ibrida videoassistita (Hand Assisted Retroperitoneoscopic, HARP) ha preso piede negli ultimi anni (Fig. 135.3).



**Fig. 135.3.** Donazione di rene sinistro con tecnica HARP (Hand Assisted Retro-Peritoneoscopic).

Questa tecnica prevede l'utilizzo combinato della mano dell'operatore con la componente ottica della retroperitoneoscopia e permette di diminuire la curva di apprendimento necessaria per la nefrectomia laparoscopica.

Infine vi sono le tecniche chirurgiche "classiche" che prevedono la nefrectomia lombotomica extraperitoneale e l'accesso mediano transperitoneale xifo-ombelicale.

L'incisione toraco-addominale è stata in pratica abbandonata, perché assai più traumatizzante per il paziente.

### ***Perfusione e conservazione***

Le modalità di perfusione comprendono una *perfusione ipotermica "a caduta"* con liquido fra 0 e +4 °C e una *perfusione con macchina a pressione pulsatile*.

Il periodo di tempo che intercorre fra il clampaggio dei vasi nel donatore e l'inizio della perfusione fredda è detto "ischemia calda": tale periodo dura 1-2 minuti nel prelievo isolato di reni con la tecnica classica a cuore battente in normotermia e successiva perfusione; si azzerà nel prelievo multiorgano, dove la perfusione fredda viene iniziata prima del clampaggio vascolare. Il rene da trapiantare viene perfuso con una soluzione fredda "intracellulare", ricca di potassio, che mantiene sicuramente vitali le cellule renali fino a oltre 35 ore. Durante questo periodo, viene scelto il ricevente, o meglio i due riceventi poiché un donatore cadavere adulto rende disponibili due reni. Gli organi prelevati vengono conservati in un contenitore con ghiaccio fondente, chiusi in tre sacchetti sterili, di cui il primo contiene l'organo avvolto in una compressa, per minimizzare i microtraumi legati al trasporto, e immerso nello stesso liquido di perfusione. Il periodo di tempo che intercorre fra l'inizio della perfusione fredda e l'inizio dell'anastomosi vascolare è chiamato "ischemia fredda", e può raggiungere con sicurezza per il rene le 35-40 ore.

Come "seconda ischemia calda" si intende in pratica il periodo delle anastomosi vascolari, da quando cioè il rene viene estratto dalla soluzione fredda al declampaggio vascolare.

## Il trapianto

La tecnica chirurgica del trapianto renale ha raggiunto un suo standard, dal quale pochi chirurghi si discostano e solo in particolari condizioni. Il rene viene posto in sede eterotopica, in fossa iliaca destra o sinistra, in posizione extraperitoneale (Fig. 135.4).

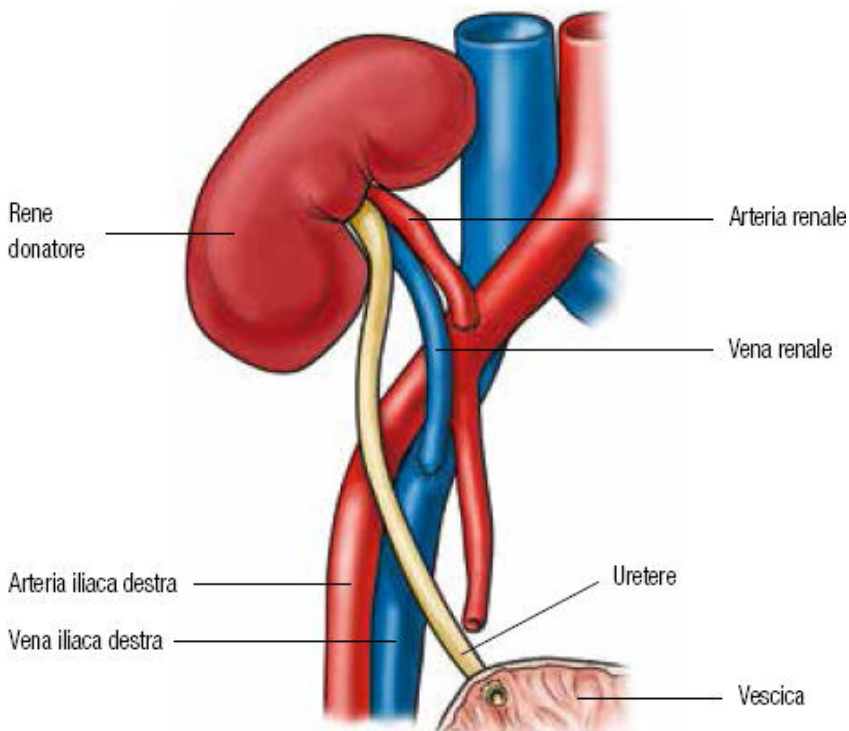


**Fig. 135.4.** Il rene viene collocato in fossa iliaca, in sede extraperitoneale, si tratta quindi di un trapianto eterotopico.

L'incisione cutanea è pararettale, estesa in regione sovrapubica: incisi i piani muscolari a livello pararettale, si scolla il peritoneo parietale, lo si sposta medialmente e si raggiungono i vasi iliaci a livello della loro biforcazione, questi vengono scheletrizzati; si procede inoltre ad accurata legatura dei vasi linfatici (Fig. 135.5).

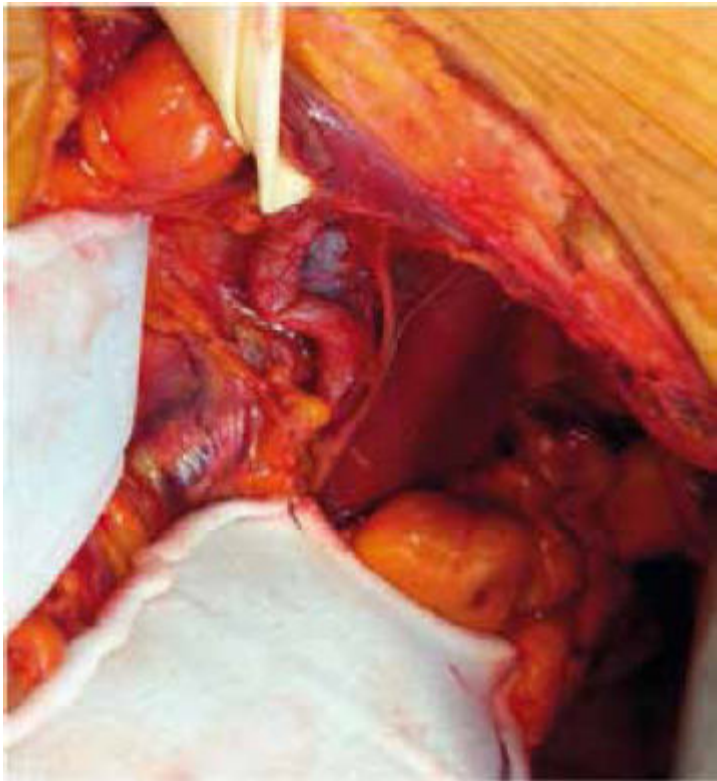


**Fig. 135.5.** Arteria e vena iliaca esterna.

Nei casi in cui fosse indicata la nefrectomia omolaterale al trapianto (per calcolosi ureterale, reflusso vescico-ureterale condizionante infezioni urinarie ricorrenti, ipertensione arteriosa di grado severo) si può procedere a un prolungamento craniale dell'incisione. Caso particolare è la policistosi renale: reni policistici che occupino uno spazio considerevole, ottenendo dimensioni tali per cui raggiungano lo scavo pelvico, è consigliato eseguire la nefrectomia prima del trapianto.

La vena renale viene abitualmente anastomizzata per prima termino-lateralmente alla vena iliaca esterna o, in casi particolari, può essere utilizzata la vena iliaca comune o anche la cava. L'arteria renale viene anastomizzata termino-lateralmente all'arteria iliaca esterna (o all'iliaca comune) del ricevente. In casi selezionati l'arteria renale può essere anastomizzata termino-terminale con l'arteria iliaca interna che viene legata in prossimità della sua prima biforcazione (Fig. 135.6).

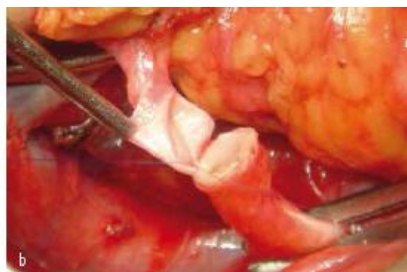


**Fig. 135.6.** (a) Anastomosi termino-laterale tra arterie renali e arteria iliaca esterna; (b) anastomosi termino-terminale tra arteria renale e arteria iliaca interna.

Tutte le suture vascolari devono essere estroflettenti e i vasi non devono subire torsioni o tensioni; sono eseguite in materiale non riassorbibile come polipropilene o politetrafluoroetilene (PTFE).

L'uretere viene anastomizzato alla vescica secondo la tecnica di Lich-Grégoir, che prevede l'incisione extramucosa della vescica, l'anastomosi mucomucosa tra l'uretere e la vescica in monofilamento riassorbibile, il posizionamento dell'uretere lungo l'incisione vescicale e la chiusura degli strati muscolari vescicali sopra l'uretere. Questa ricostruzione posiziona quindi l'uretere in un tunnel costituito dalla mucosa vescicale e dagli strati muscolari, determinando così un meccanismo antireflusso ([Fig. 135.7](#)).

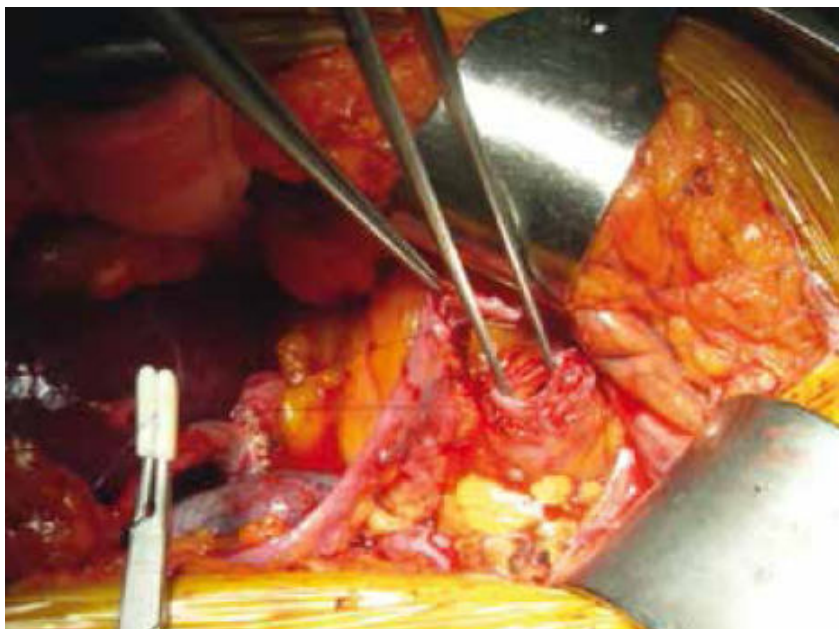


**Fig. 135.7.** Anastomosi uretero-vescicale secondo Lich-Grégoir.

A protezione dell'anastomosi neouretero-vescicale viene inoltre lasciato in sede uno stent ureterale a doppio J che verrà rimosso in seguito.

Prima della sintesi dell'accesso chirurgico vengono posizionati un drenaggio in aspirazione paravesicale e uno a caduta posteriormente alle anastomosi vascolari.

## Complicanze del trapianto di rene

È opportuno che le possibili complicanze conseguenti al trapianto



veengano trattate nel centro dove il trapianto è stato effettuato poiché la loro cura richiede una competenza specifica e una gestione sempre multidisciplinare (chirurgica, nefrologica e infettivologica).

Le indagini non invasive sono il primo passo verso la diagnosi nel paziente trapiantato: l'ecografia, l'esame Doppler sonografico e la RM sono gli esami di prima scelta poiché non sono invasivi, forniscono informazioni da un punto di vista morfologico e in parte anche funzionale e non risultano dannosi per il graft. La TC, da eseguire però senza mezzo di contrasto a causa della sua nefrotossicità, può essere utile per una rapida valutazione morfologica del graft e per escludere eventuali formazioni di raccolte intraddominali. Attualmente è più rara l'indicazione alla scintigrafia seriata con radioisotopi, la quale rimane comunque valida per una valutazione funzionale di base.

La biopsia per aspirazione con ago sottile (Fine-Needle Aspiration Biopsy, FNAB) e la biopsia percutanea sono fondamentali per confermare una diagnosi di rigetto e definirne il tipo e il grado, nonché per accertare ipotesi diagnostiche alternative quali la necrosi tubulare acuta e la recidiva di glomerulonefrite del graft.

L'arteriografia va riservata a casi particolari, quando le tecniche non invasive non si siano rivelate sufficienti per la diagnosi.

## **Complicanze chirurgiche vascolari e urologiche**

---

Fra le complicanze vascolari ricordiamo l'emorragia da deficit di coagulazione o secondaria ad arterite settica, la stenosi dell'anastomosi vascolare, la trombosi arteriosa con conseguente infarto parenchimale del rene trapiantato. L'emorragia può anche essere dovuta alla rottura spontanea del rene, patologia rarissima a carico del rene nativo, ma con un'incidenza dal 3 al 6% nel paziente trapiantato. Il rigetto, la necrosi tubulare, le pregresse biopsie possono essere fattori causali di questa grave complicanza. La rimozione del trapianto (espianto) è indicata solo in presenza di ematuria o di fratture profonde del parenchima. La riparazione chirurgica ha consentito di salvare la funzione di un'elevata percentuale di reni fratturati.

Il linfocele è una raccolta di linfa, dovuta all'interruzione dei vasi linfatici che circondano i vasi iliaci e dei vasi linfatici dell'ilo renale interrotti durante il prelievo e la preparazione al banco. Questo può esercitare compressione del parenchima renale, dell'uretere o della vescica e può rendersi responsabile di insufficienza renale acuta: ciò richiede l'evacuazione della raccolta linfatica. L'evacuazione può essere praticata per via percutanea; la marsupializzazione del linfocele con il peritoneo è necessaria nel caso di recidiva della raccolta

linfatica; tale intervento può essere eseguito anche per via videolaparoscopica.

Le complicanze urologiche sono potenzialmente assai gravi nel paziente trapiantato, perché si accompagnano a sequele infettive locali e generali e a insufficienza renale progressiva. Le stenosi e le fistole ureterali richiedono un pronto reintervento correttivo. Per la diagnosi, l'ecografia e la RM sono spesso sufficienti, più raramente è necessario ricorrere all'uro-TC e alla pielografia ascendente e discendente.

## **Il rigetto**

---

La reazione di rigetto può essere classificata a seconda del momento in cui avviene rispetto al trapianto (iperacuto, acuto e cronico), a seconda del meccanismo immunologico che la sostiene (reazione anticorpo mediata e reazione cellulo-mediata) e, infine, a seconda della prima sede di danno al graft (danno al parenchima renale o danno ai vasi con alterazioni arteritiche e trombotiche).

In base al tempo dal trapianto al quale il rigetto si verifica possiamo distinguere:

- rigetto iperacuto (da qualche minuto a poche ore);
- rigetto acuto (da qualche giorno a poche settimane);
- rigetto cronico (dopo alcuni mesi fino a diversi anni dopo).

### **Rigetto iperacuto**

Il rigetto iperacuto è rapido e risulta dalla presenza di anticorpi circolanti preformati contro gli antigeni dei gruppi sanguigni ABO o antigeni sulle cellule endoteliali.

La reazione antigene-anticorpo determina l'attivazione del complemento con conseguente trombosi vascolare e arterite e successive ischemia parenchimale del graft. Il danno in questo caso risulta irreversibile. Peraltro è una complicanza molto rara se il test di cross-matching è negativo.

### **Rigetto acuto**

Il rigetto acuto rimane tuttora la complicanza più frequente del trapianto renale ed è responsabile della perdita dell'organo nel 30% circa dei casi, nei primi 5 mesi dal trapianto. Si deve porre in diagnosi differenziale con le altre cause di insufficienza renale acuta (IRA) post-trapianto, tra le quali la necrosi tubulare acuta e l'ostruzione urinaria sono le più frequenti. Attualmente, seppur con una clinica fortemente suggestiva e un imaging tale da escludere altre cause di IRA, la diagnosi di rigetto richiede la biopsia renale: solo dopo conferma istologica il clinico è autorizzato a iniziare la terapia



immunosoppressiva specifica.

Il rigetto acuto si verifica da 3 giorni a 6 mesi dopo il trapianto. Esso nella maggior parte dei casi è sostenuto da un meccanismo immunologico di tipo cellulo-mediato con aggressione diretta del parenchima renale da parte dei linfociti CD8+ e dei macrofagi attivati. Questo rende parzialmente più semplice la terapia e con un margine di successo superiore. Solo nel 5-10% dei casi è anticorpo-mediato con danno iniziale di tipo microvascolare simile a quanto descritto per il rigetto iperacuto.

### **Rigetto cronico**

Il rigetto cronico si verifica in un arco temporale molto più lungo, dell'ordine di mesi o anni e si contraddistingue per una fibrosi progressiva con perdita della struttura e della funzione dell'organo trapiantato. L'eziopatogenesi è probabilmente multifattoriale: meccanismi immunologici anticorpo- e cellulo-mediati si embricano con fenomeni patologici non immuni, quali la tossicità da farmaci, l'ischemia cronica e le sequele fibrotiche dei ripetuti attacchi di rigetto acuto.

Istologicamente nel rigetto cronico si riscontra aterosclerosi del trapianto, con danno alle pareti vascolari caratterizzato da proliferazione miointimale. Il meccanismo patogenetico ultimo di queste lesioni è una reazione cronica di tipo IV (reazione anafilattica ritardata) contro alloantigeni delle pareti dei vasi.

### **Infezioni e neoplasie**

---

L'infezione rimane la complicanza più temuta del trapianto e deve essere precocemente riconosciuta e trattata. Ogni agente batterico, virale o fungino può determinare un processo infettivo nel paziente trapiantato con un andamento più subdolo e un'evoluzione spesso molto più grave dell'atteso in conseguenza della terapia immunosoppressiva.

Spesso la febbre manca e anche la conta leucocitaria può non essere significativamente alterata nelle fasi iniziali, peraltro, l'evoluzione verso una sepsi severa e uno shock settico può essere del tutto improvvisa.

Fra le cause più rare ricordiamo le polmoniti da *Pneumocystis carinii* e da *Nocardia*, le meningiti da criptococco e la legionellosi.

La trasmissione dell'infezione può avvenire attraverso il donatore, attraverso le trasfusioni di sangue o più spesso per la persistenza di focolai infettivi già esistenti nel ricevente prima del trapianto o la riattivazione di infezioni latenti da parte di germi opportunisti.

Fra le altre complicità occorre infine segnalare la maggiore incidenza di neoplasie nella popolazione sottoposta a trapianto renale: il rischio neoplastico è 10 volte più elevato rispetto alla popolazione generale.

Non solo la frequenza, ma anche il tipo di neoplasie varia a seconda dei farmaci immunosoppressori e delle loro combinazioni utilizzati, essendo attualmente possibili protocolli terapeutici molto differenti tra loro.

I tumori cutanei, il sarcoma di Kaposi e i linfomi sono sicuramente le forme neoplastiche più frequenti.

## **Risultati e prospettive future: donatore marginale e donatore a cuore fermo**

I trapianti di rene sono a livello mondiale i più numerosi trapianti d'organo solido. Alla fine del 2008 negli Stati Uniti più di 160.000 persone vivevano con un rene trapiantato funzionante. Tuttavia la lista d'attesa per un rene è in costante crescita a fronte di un numero sempre molto limitato di organi disponibili e quindi di trapianti eseguibili. Esiste quindi una grossa quota di pazienti che non potrà beneficiare di quella che rappresenta, come già ricordato, la terapia più efficace dell'insufficienza renale cronica terminale, di significativo impatto sulla qualità di vita dei pazienti, ma soprattutto sulla durata della vita stessa.

Il successo di un trapianto renale viene generalmente quantificato in termini di sopravvivenza del paziente e di sopravvivenza, ovvero efficienza funzionale, dell'organo.

Il tipo di donatore influenza la sopravvivenza del paziente e dell'organo: i risultati migliori si ottengono ovviamente nel paziente che riceve l'organo da gemello identico, con sopravvivenza dell'organo e del paziente intorno al 100%. Il paziente che riceve l'organo da cadavere evidenzia negli anni recenti una mortalità al primo anno del 6%, con sopravvivenza del ricevente a 5 anni dell'81%. Il paziente che riceve il rene da donatore vivente presenta una sopravvivenza del 90% a 5 anni, con emivita di oltre 30 anni. Tale risultato è ulteriormente migliorato dall'esecuzione del trapianto immediatamente prima dell'inizio della dialisi: definito trapianto *pre-emptive*. All'aumentare della durata del periodo dialitico peggiora la prognosi sia per il graft, sia per il paziente.

La cronica carenza di donatori ha stimolato la ricerca verso direzioni diverse e fonti alternative di approvvigionamento. Se, per gli ottimi risultati ottenuti con l'impiego dei nuovi presidi terapeutici, appare difficile rifiutare il trapianto fra donatori viventi solo emotivamente

correlati, bisogna però vigilare per prevenire i rischi potenziali che tale pratica comporta, come il commercio degli organi.

Gli organi provenienti da donatori marginali, come gli anziani o gli infanti, con possibilità di trapiantare il rene singolo se con quota nefronica adeguata o entrambi i reni di un donatore a un singolo ricevente, contribuiscono a sopperire al fabbisogno di reni offrendo una valida opzione terapeutica con risultati ottimali.

Un'altra opportunità è quella di sfruttare gli organi provenienti da donatori per i quali esista un rischio o sia accertata la presenza di un'infezione o di una neoplasia, per le quali la possibilità di trasmissione al ricevente sia estremamente contenuta e che pertanto possano essere proposti come organi a rischio aumentato tuttavia accettabile.

In alcuni Paesi europei, come la Spagna, esiste già un'organizzazione estremamente complessa tale da permettere di reperire organi dai cosiddetti donatori a cuore fermo (NHBD). Si tratta di pazienti per i quali le manovre rianimatorie sono risultate del tutto inefficaci e per i quali la morte encefalica si accompagna alla necessità di sostegno circolatorio per salvaguardare gli organi a fine di prelievo e trapianto. Anche in Italia si sta implementando una rete organizzativa tale da permettere di sfruttare questi donatori. I risultati in termini di funzionalità e durata del graft sono tali da giudicarlo adeguato e paragonabile al rene da donatore a cuore battente.

Per quanto riguarda le prospettive future, una delle possibilità più affascinanti per ovviare alla carenza di donatori, sia per le implicazioni etico-scientifiche, sia per le potenzialità cliniche, è lo xenotrapianto con organi provenienti da animali transgenici, cioè il trapianto nell'uomo di organi o tessuti provenienti da animali di specie diverse, geneticamente modificati, allo scopo di evitare la comparsa del rigetto acuto. Ancora più lontana appare attualmente, almeno per il rene, la realizzazione clinica di un efficace sistema emuntorio bioartificiale totalmente impiantabile, e così pure la possibilità di conservare l'organo in vere e proprie "banche", o di far addirittura "crescere" un rene in laboratorio con processi di organogenesi.

### **Lecture suggerite**

Agroyannis B, Mourikis D, Tzanatos H et al. Transplant renal artery stenosis: hypertension and graft function before and after angioplasty. Human Hypertension 2001;15:741-3.

Baxter GX. Ultrasound of renal transplantation. Clin Radiol 2001;56:802-18.

Berardinelli L, Pozzoli E, Beretta C et al. Long-term outcome of living donors older than 60 years. Transplant Proc 2010;42:1111-3.

Braun W. Transplantation: sirolimus plus calcineurin inhibitors in transplantation. Nat Rev Nephrol 2009;5:252-4.

- Campistol JM, Cockwell P, Diekmann F et al. Practical recommendations for the early use of m-TOR inhibitors (sirolimus) in renal transplantation. *Transpl Int* 2009 Jul;22(7):681-7.
- Cecka IM, Terasaki PI. Clinical transplants. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1998, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007.
- Grossi PA, Righi E, Gasperina DD et al. Report of four simultaneous pancreas-kidney transplants in HIV-positive recipients with favorable outcomes. *Am J Transplant* 2012 Apr;12(4):1039-45.
- Jordan SC. Transplantation: ABO-incompatible renal transplants: time for increased use? *Nat Rev Nephrol* 2009;5:491-2.
- Kasiske BL, Gujjarro C, Massy ZA et al. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Am Soc Nephrol* 1996;7:158.
- Maier U, Madersbacher S, Banyai-Falger S. Late ureteral obstruction after kidney transplantation. *Transplant Int* 1997;2:36.
- Melvin WS, Bumgardner GL, Davies EA et al. The laparoscopic management of post-transplant lymphocele. A critical review. *Surg Endosc* 1997;11:245.
- Morris RT (Ed). *Kidney transplantation: principles and practice*. London: WB Saunders; 2001.
- Pfaff WW, Howard RJ, Patton PR et al. Delayed graft function after renal transplantation. *Transplant* 1998;65(2):219.
- Pierobon ES, Sandrini S, De Fazio N et al. Optimizing utilization of kidneys from deceased donors over 60 years: five-year outcomes after implementation of a combined clinical and histological allocation algorithm. *Transpl Int* 2013 Aug;26(8):833-41.
- Pietrabissa A, Abelli M, Spinillo A et al. Robotic-assisted laparoscopic donor nephrectomy with transvaginal extraction of the kidney. *Am J Transplant* 2010 Dec;10(12):2708-11.
- Piselli P, Serraino D, Segoloni GP et al. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *Eur J Cancer* 2013 Jan;49(2):336-44.
- Stock PG, Barin B, Murphy B et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med* 2010 Nov;363(21): 2004-14.
- Sutherland DER, Gruessner A. Pancreas transplantation in USA as reported to the UNOS and analyzed by the International Transplant Registry. In: Terasaki PI, Cecka JM (Eds). *Clinical transplants 1995*. UCLA Tissue Typing Laboratory, 1996, pp. 49-67.
- Tozzi M, Franchin M, Soldini G et al. Impact of static cold storage VS hypothermic machine preservation on ischemic kidney graft: inflammatory cytokines and adhesion molecules as markers of ischemia/reperfusion tissue damage. Our preliminary results; *Int J Surg* 2013;11 Suppl 1:S110-4.
- Tozzi M, Franchin M, Soldini G et al. Treatment of aortoiliac occlusive or dilatative disease concomitant with kidney transplantation: how and when? *Int J Surg* 2013;11 Suppl 1:S115-9.
- Vitko S, Wlodarczyk Z, Kyllönen L et al. Tacrolimus combined with two different dosages of sirolimus in kidney transplantation: results of a multicenter study. *Am J Transplant* 2006 Mar;6(3):531-8.

# Trapianto di cuore

M. Rinaldi, M. Boffini, D. Ricci

Il trapianto di cuore è la sostituzione di un cuore malato con uno sano, prelevato da un donatore in morte cerebrale; allo stato attuale è l'unica terapia in grado di modificare significativamente la storia naturale dei pazienti affetti da scompenso cardiaco avanzato, determinando un beneficio in termini sia di qualità di vita sia di sopravvivenza. Al giorno d'oggi, il trapianto cardiaco rappresenta una realtà terapeutica consolidata, ma in realtà è il frutto di una lunga fase sperimentale iniziata all'inizio del secolo scorso. I progressi soprattutto nell'ambito delle terapie immunosoppressive, del monitoraggio clinico-strumentale e dei supporti circolatori meccanici hanno determinato un ulteriore significativo miglioramento dei risultati clinici dopo la sua introduzione nella pratica clinica negli anni Sessanta-Settanta.

Esistono due tipi di trapianto cardiaco: quello ortotopico che prevede la rimozione di entrambi i ventricoli del ricevente con il mantenimento delle cuffie atriali e l'impianto dell'organo da trapiantare nella posizione classica e quello eterotopico che prevede il mantenimento *in situ* del cuore nativo del paziente e l'applicazione in posizione diversa (cavità pleurica destra) di un secondo cuore collegato in parallelo alla circolazione sanguigna del ricevente (Fig. 136.1).

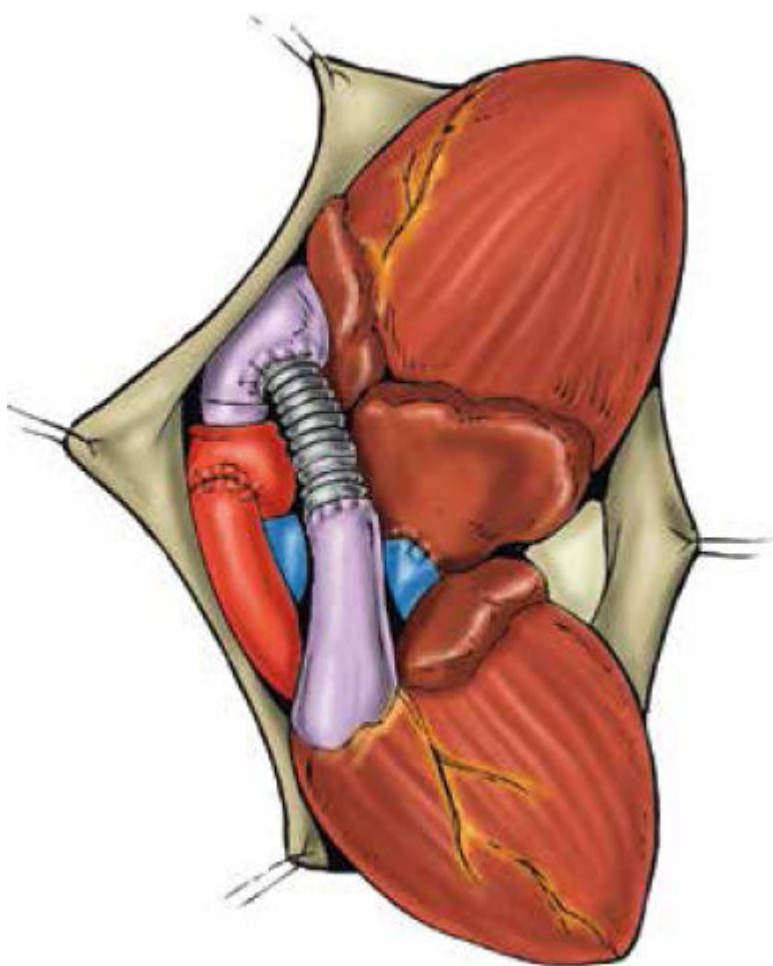


**Fig. 136.1.** Trapianto cardiaco eterotopico.

## Cenni storici

La storia dei trapianti d'organo ebbe inizio nei primi anni del secolo scorso e, dopo una lunga fase sperimentale sull'animale, il trapianto cardiaco venne introdotto nella pratica clinica negli anni Sessanta. La tecnica chirurgica, che peraltro è ancora utilizzata attualmente, fu descritta nel 1960 da Lower e Shumway. Christiaan Barnard eseguì il primo trapianto di cuore nel dicembre del 1967 al Grote Schuur Hospital di Città del Capo in Sudafrica dopo aver imparato la tecnica messa a punto a Stanford proprio da Lower e Shumway. Una tappa fondamentale della storia del trapianto di cuore è rappresentata dall'introduzione nei primi anni Settanta della biopsia endomiocardica per il monitoraggio immunologico, permettendo una diagnosi precoce

del rigetto acuto. La vera svolta clinica del trapianto di cuore e dei trapianti di organo solido in generale si ebbe nel 1980 con l'introduzione della ciclosporina A come potente farmaco immunosoppressore, che aprì definitivamente la strada alla moderna trapiantologia determinando un significativo miglioramento della sopravvivenza post-trapianto.

In Italia, il primo trapianto cardiaco fu eseguito a Padova il 14 novembre 1985 dall'équipe del professor Vincenzo Gallucci; quattro giorni dopo, il 18 novembre, venne eseguito il secondo trapianto italiano dal Professor Mario Viganò al Policlinico San Matteo di Pavia su un giovane uomo che risulta il più lungo trapiantato cardiaco sopravvissuto in Italia. Sempre a Pavia, nel 1987, è stato eseguito il primo trapianto cardiaco eterotopico e il primo impianto di un sistema meccanico di supporto al circolo (left Ventricular Assistance Device, LVAD) come bridge al trapianto.

## **Indicazioni al trapianto**

Il trapianto di cuore è indicato nelle cardiopatie terminali non responsive a terapia medica massimale e non suscettibili di correzione mediante chirurgia conservativa, gravate da un'elevata mortalità a breve termine.

Dal punto di vista eziopatologico, le patologie che conducono alla grave disfunzione miocardica possono essere primitive o secondarie. Le forme primitive sono rappresentate dalle cardiomiopatie dilatativa, restrittiva, ipertrofica, dalla displasia aritmogenica del ventricolo destro e dalle cardiopatie congenite. Tra le forme acquisite sono da ricordare la cardiomiopatia post-ischemica, post-valvolare, post-attinica. Un'ulteriore indicazione è rappresentata dal ritrapianto. Dal punto di vista epidemiologico, la cardiomiopatia dilatativa e quella post-ischemica rappresentano la stragrande maggioranza delle indicazioni a trapianto cardiaco coprendo oltre il 90% delle attuali indicazioni.

Dal punto di vista funzionale il trapianto cardiaco è indicato nei casi di severa disfunzione mono- o biventricolare irreversibile e non trattabili con altri mezzi terapeutici, che condiziona una scadente qualità di vita e una limitata aspettativa di vita ( $< 2$  anni). Una corretta valutazione della severità della disfunzione cardiaca e del suo impatto clinico avviene mediante l'esecuzione di tre esami strumentali fondamentali: l'ecocardiogramma, il cateterismo cardiaco destro e il test cardiopolmonare.

La cardiopatia terminale viene identificata mediante i seguenti parametri clinico-funzionali: classe funzionale NYHA  $> III$ , frazione di





- epatite da virus B o C con HBV-DNA o HCV-RNA polimerasi positiva;
- grave osteoporosi;
- grave broncopneumopatia, specie se caratterizzata da infezioni polmonari recidivanti e/o bronchiectasie;
- embolia polmonare recente ( $< 3$  mesi).

Il matching donatore-ricevente rappresenta una fase cruciale del trapianto per le evidenti implicazioni cliniche di un'erronea assegnazione dell'organo sia in termini di mancato beneficio per il paziente sottoposto a trapianto sia di mancata esecuzione del trapianto su un altro paziente che ne poteva beneficiare. L'assegnazione dell'organo si basa su un criterio di compatibilità ABO, assenza di cross-reattività anticorpale (cross-match negativo), compatibilità dimensionale ed emodinamica (Tab. 136.2). Una volta rispettate tali compatibilità, si procede a trapiantare il paziente più critico e, a parità di criticità, il paziente da più tempo in lista di attesa. Un aspetto fondamentale è lo stato del circolo polmonare del ricevente, in particolare in caso di ipertensione polmonare si preferisce sovradimensionare il donatore, ridurre il tempo di ischemia, rispettare una compatibilità di sesso. Per quanto riguarda l'età, nei limiti del possibile si cerca di rispettare il criterio donatore giovane, ricevente giovane (Tab. 136.3).

**Tab. 136.2.** Matching emodinamico.

#### Strategie di matching

- Accurato sizing dimensionale donatore/ricevente
- Unloading farmacologico pretrapianto
- Sovradimensionamento del donatore ( $> 20\%$ )
- Trapianto assistito da sistema di supporto circolatorio meccanico post-trapianto (EQUIP o VAD)
- Impianto di I-VAD come bridge alla trapiantabilità
- Trapianto combinato cuore-polmoni

**Tab. 136.3.** Criteri per il matching donatore/ricevente.

#### Criteri di matching

- **Compatibilità ABO**: rispettata la compatibilità sanguigna, preferendo l'accoppiamento omogruppo
- **Immunoreattività**: tollerabili reazioni somatiche fino al  $20\%$ , un sottodimensionamento del donatore non viene accettato in caso di ipertensione polmonare
- **Valutazione della compatibilità immunologica**
- **Matching di sesso**: si preferisce evitare l'assegnazione di un cuore da donatore femmina su un ricevente di sesso maschile (soprattutto se iperteso polmonare), il ricevente femmina può ricevere il graft da donatore maschio
- **Stato del circolo polmonare**: l'ipertensione polmonare influenza il matching dimensionale donatore/

ricevente. In generale nel paziente iperteso polmonare si tende a sovradimensionare il donatore

**Grazia clinica** assegnato al paziente più critico valutando la preservazione del rapporto rischio/beneficio

**Tempo di ischemia** di ischemia è di circa 4 ore

**Stato del ricevente** organi da donatore giovane a ricevente giovane

**Solo a distanza** delle condizioni precedenti, l'anzianità di lista influenza

l'assegnazione dell'organo

## Tecnica chirurgica

### *Prelievo dell'organo*

In genere il prelievo dell'organo da trapiantare avviene da un donatore multiorgano non necessariamente ricoverato nello stesso ospedale dove si esegue il trapianto. Pertanto è necessario che un'équipe di chirurghi del centro trapianti si rechi a distanza nell'ospedale del donatore. Dopo l'apertura del torace, avviene l'ispezione cardiaca che conferma o meno l'idoneità dell'organo per il prelievo ai fini del trapianto. Dopo l'avvenuta conferma di idoneità, si può procedere al prelievo vero e proprio, che in genere avviene dopo la valutazione e l'isolamento degli altri organi (polmone, fegato, pancreas e reni) e in perfetta sincronizzazione con le procedure chirurgiche di preparazione sul paziente che verrà trapiantato. Dopo eparinizzazione totale, il prelievo prevede il clampaggio dell'aorta ascendente previa legatura della vena cava superiore e apertura della vena cava inferiore e di una vena polmonare (in genere la superiore destra) o dell'auricola sinistra. Il graft viene protetto mediante l'infusione di soluzione cardioplegica fredda in aorta ascendente e raffreddamento topico con ghiaccio fondente in cavo pericardico. Si procede quindi alla rimozione del cuore sezionando nell'ordine la vena cava inferiore, le vene polmonari, le due arterie polmonari, la vena cava superiore e l'aorta. Asportato il cuore dal torace, il graft viene conservato in sacchetti sterili con soluzione fredda e trasportato in una borsa frigorifero nell'ospedale dove avverrà il trapianto. Il tempo massimo di ischemia tollerabile (dal clampaggio aortico del cuore prelevato al declampaggio dopo il trapiantato sul ricevente) è di circa 4-5 ore.

### *Trapianto*

Dopo l'avvenuta conferma da parte dell'équipe deputata al prelievo dell'idoneità dell'organo, il ricevente viene portato in sala operatoria. Il trapianto avviene in circolazione extracorporea (con cannulazione dell'aorta ascendente e delle due vene cave), successivamente, previo clampaggio aortico ed esclusione cavale, si procede alla cardiectomia (atrio destro, atrio sinistro, sezione dell'arteria polmonare e dell'aorta). In questo modo, rimangono nel torace le due cuffie atriali (per le connessioni venose) e le due arterie (aorta e polmonare, per le connessioni arteriose) (Fig. 136.2a). Arrivato l'organo nella sala operatoria del trapianto, prima di procedere al vero e proprio impianto, si procede alla sua preparazione: lo sbocco delle vene polmonari viene inciso a ottenere una cuffia atriale con la rimozione del tessuto in eccesso, la vena cava superiore viene liberata dal ramo destro dell'arteria polmonare e l'aorta ascendente viene separata dall'arteria polmonare. A questo punto si inizia l'impianto con la sutura della cuffia atriale sinistra del graft a quella del ricevente (Fig. 136.2b), quindi alla sutura dell'atrio di destra (Fig. 136.2c), dell'arteria polmonare e dell'aorta (Fig. 136.2d). Dopo le

manovre di *de-airing* si declampa l'aorta e il graft impiantato, nuovamente riperfuso, progressivamente riprende la sua funzione fino a permettere la sospensione della circolazione extracorporea. Una variante alla tecnica standard sopra riportata (descritta appunto da Lower e Shumway) è rappresentata dalla tecnica bicavale che prevede l'anastomosi separata delle due vene cave e non di un'unica cuffia atriale destra (Fig. 136.3).

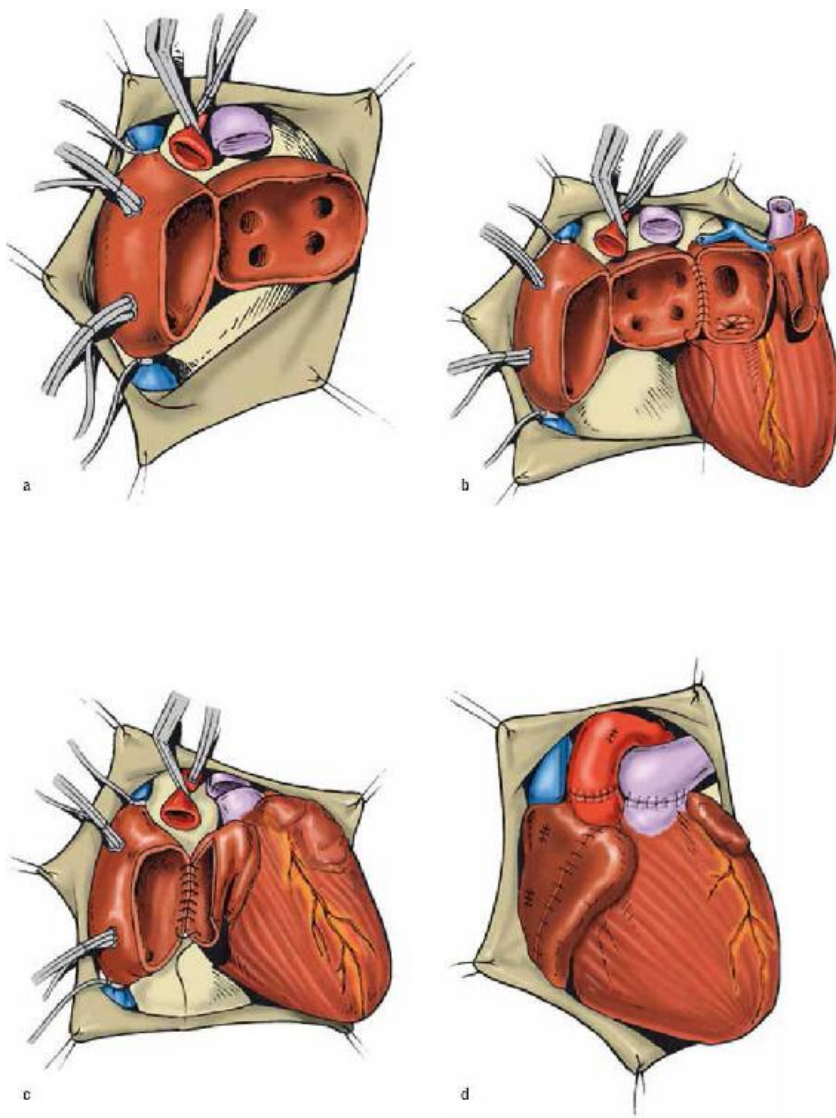


**Fig. 136.2.** (a) Cardiectomia nel ricevente; (b) sutura dell'atrio di sinistra; (c) sutura dell'atrio di destra (tecnica biatriale sec. Lower e Shumway); (d) sutura dell'aorta e dell'arteria polmonare.

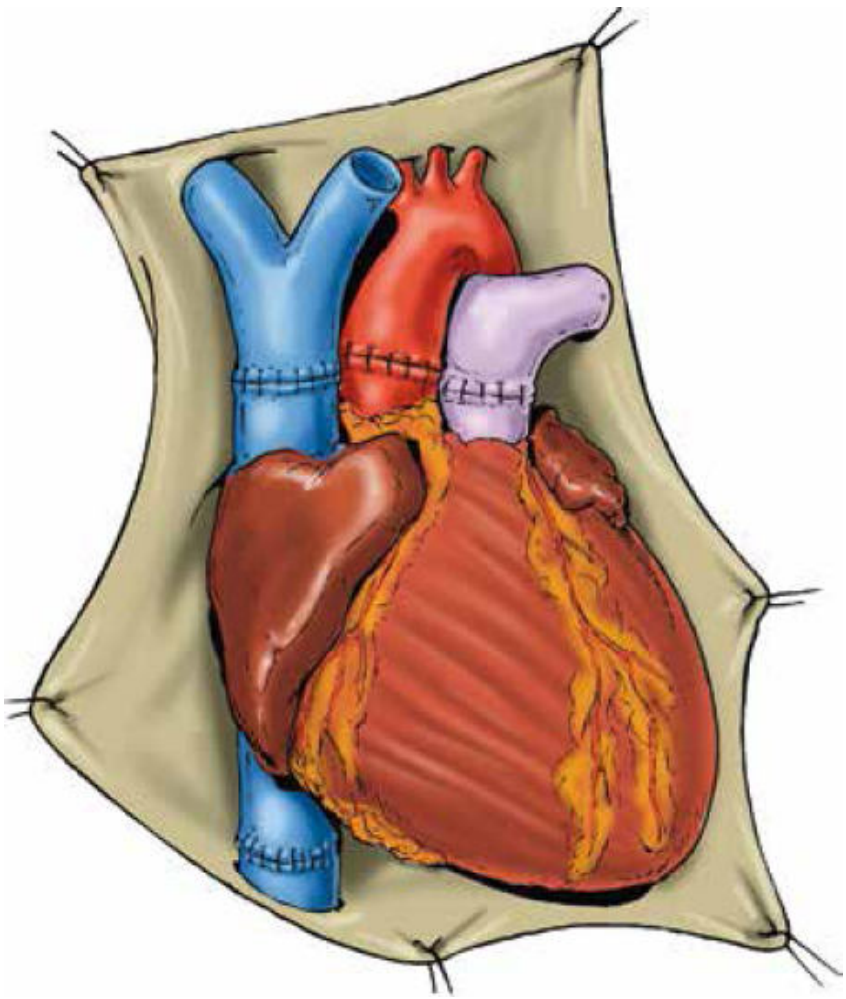


**Fig. 136.3.** Anastomosi separata delle due vene cave (tecnica bicavale).

## Terapia immunosoppressiva

Dopo il trapianto, il paziente necessita di una terapia immunosoppressiva che dovrà essere mantenuta per tutta la vita. L'immunosoppressione si basa su una terapia di induzione ottenuta con anticorpi mono- o policlonali e su una terapia di mantenimento con inibitori delle calcineurine (ciclosporina A, tacrolimus), antiproliferativi (azatioprina, micofenolato mofetile, sirolimus/everolimus) e corticosteroidi.

### *Ciclosporina A*

La ciclosporina A è un inibitore della calcineurina, impedisce la differenziazione dei linfociti T citotossici inibendo la produzione e il rilascio dell'IL-2. La molecola è

fortemente lipofila quindi diffonde passivamente attraverso la membrana cellulare e forma un complesso macromolecolare con la sua proteina di legame, la ciclofillina. Questo legame altera la configurazione della ciclosporina A e dà origine a un complesso attivo che si lega alla calcineurina inibendo la sua attività. Effetti collaterali: nefrotossicità (acuta: reversibile e dose-dipendente; cronica: non reversibile e non dose-dipendente), iperkaliemia, ipertensione, tremore, iperplasia gengivale, parestesia, epatotossicità (reversibile e dose dipendente), stanchezza, convulsioni.

### ***Tacrolimus, FK 506***

Benché non strutturalmente correlato alla ciclosporina, il tacrolimus ha lo stesso meccanismo d'azione inibendo la calcineurina. Appartiene alla categoria degli inibitori del sistema m-TOR. Non va usato insieme alla ciclosporina e può essere meno dannoso della ciclosporina a livello renale ma è tossico per il sistema nervoso e, in alcuni casi, per il sistema vascolare. Effetti collaterali: iperglicemia/diabete, nefrotossicità, neurotossicità, iperkaliemia, epatotossicità.

### ***Azatioprina***

Interferisce con la sintesi di DNA e di RNA e quindi inibisce la differenziazione e la proliferazione dei linfociti T e B.

Effetti collaterali: mielosoppressione, epatotossicità, pancreatite, iperattività gastrointestinale, nausea, vomito, diarrea, alopecia, colestasi da farmaci. Attualmente il suo utilizzo è stato abbandonato in favore di altri farmaci come il micofenolato mofetile e l'everolimus.

### ***Micofenolato mofetile***

Il micofenolato mofetile (MMF) è un farmaco antiproliferativo specifico che sopprime l'attività sia dei linfociti T sia dei linfociti B, inibendo la sintesi delle purine attraverso la via *de novo*. I linfociti dipendono quasi totalmente dalla via *de novo* per la sintesi delle purine, mentre altri tipi di cellule utilizzano entrambe le vie. Poiché MMF agisce solamente sulla via *de novo*, inibisce la proliferazione cellulare in modo più specifico rispetto ad altri antiproliferativi che colpiscono anche la via di recupero.

Le principali reazioni avverse associate alla somministrazione di MMF in combinazione con ciclosporina e corticosteroidi comprendono nausea, diarrea, vomito, dolori addominali e leucopenia.

### ***Sirolimus/everolimus***

Il sirolimus è un macrolide prodotto dallo *Streptomyces hygroscopicus*. Blocca l'attività delle cicline necessarie alla regolazione della divisione cellulare. Da ciò deriva un'inibizione della proliferazione delle cellule T e B. Per quanto riguarda la tossicità, induce piastrinopenia, leucopenia e innalza i livelli sierici dei lipidi, mentre sembra non esercitare un effetto nefrotossico.

L'everolimus è un nuovo macrolide con potentissima azione immunosoppressiva. È un derivato idrossietilico del sirolimus. Il suo meccanismo d'azione è differente da quello della ciclosporina e del tacrolimus essendo non calcineurina-dipendente. Inibisce la proliferazione di cellule ematopoietiche e non, in una fase più tardiva del ciclo cellulare (da G1 a S). Oltre all'azione immunosoppressiva possiede un'attività antiproliferativa, pertanto svolge un ruolo nella prevenzione del rigetto cronico inibendo la proliferazione dipendente da fattori di crescita delle cellule

muscolari lisce vasali. Everolimus e sirolimus appartengono alla categoria degli inibitori m-TOR.

## Corticosteroidi

Il meccanismo d'azione di questi farmaci immunosoppressori è complesso poiché agiscono sulla risposta immunitaria a più livelli. In particolare bloccano indirettamente le interleuchine-1, -2, -6, -15, inibiscono la presentazione degli antigeni della classe II del sistema HLA, inibiscono l'attivazione delle cellule T, inibiscono la migrazione delle cellule immuni sul sito infiammatorio. Vengono utilizzati soprattutto nel primo periodo post-trapianto e nella terapia del rigetto acuto.

Effetti collaterali: compromissione del processo di guarigione delle ferite, iperglicemia, cambiamenti di umore, cute sottile e fragile, debolezza muscolare, ritenzione idrica, aumento di peso, irsutismo, ipertensione, nei bambini ritardo di crescita, glaucoma, cataratta, ulcera peptica, riduzione della densità ossea e necrosi avascolare, soppressione dell'attività delle ghiandole surrenali ridotto assorbimento intestinale e aumentata escrezione renale del calcio, iperlipidemia, accelerazione dell'aterosclerosi.

## Risultati

La mortalità ospedaliera del trapianto si è mantenuta negli anni attorno all'8-10% e dipende fortemente dalle condizioni preoperatorie del ricevente. Secondo le casistiche internazionali, i pazienti a maggior rischio chirurgico sono i pazienti già sottoposti a pregresso intervento, pazienti con ipertensione polmonare severa o disfunzione epatica e/o renale preoperatoria.

La sopravvivenza a un anno si approssima al 90% e dipende dalla presenza/assenza di fattori di rischio riconosciuti nel ricevente e in maniera continua dall'età del donatore, dal tempo di ischemia e dall'esperienza del centro.

La sopravvivenza a 5 e a 10 anni è del 70 e del 50% circa con differenze a seconda della patologia di base che ha portato al trapianto (Fig. 136.4). La vita mediana dopo trapianto è di circa 11 anni. Oltre all'evidente beneficio di sopravvivenza offerto dal trapianto, i dati internazionali mostrano inoltre una buona qualità di vita in oltre l'80% dei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco.

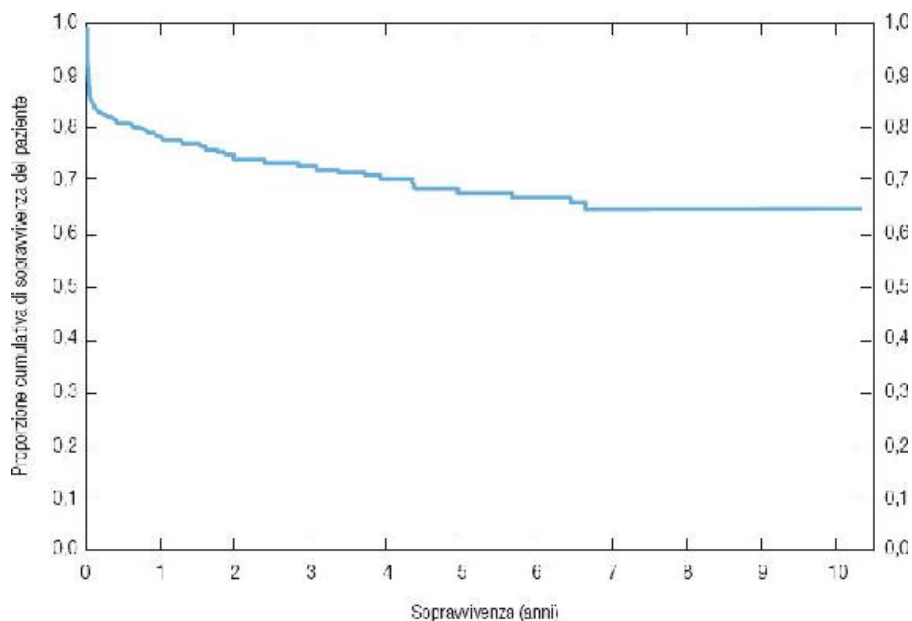


**Fig. 136.4.** Curva di sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco presso il Centro Trapianto Cuore di Torino.

Le complicanze post-trapianto di cuore possono essere classificate in precoci e tardive. Tra le complicanze precoci vi sono il rigetto iperacuto e acuto, le infezioni e la *graft failure* intimamente correlata a fattori del donatore (età del donatore, utilizzo di inotropi, tempo di ischemia) e a fattori del ricevente (ipertensione polmonare). Le complicanze tardive sono rappresentate dal rigetto cronico, dalla malattia neoplastica, dalle infezioni, dall'ipertensione arteriosa, dalla dislipidemia, dal diabete e dall'insufficienza renale. Classicamente le complicanze sono classificate in complicanze legate alla risposta immunitaria (rigetto iperacuto, acuto e cronico) e complicanze correlate alla terapia immunosoppressiva (infezioni, tumori, insufficienza renale, diabete, ipertensione arteriosa e dislipidemia).

## Complicanze legate alla risposta immunitaria

### Rigetto iperacuto

Il rigetto iperacuto è un'evenienza ormai rara per il progressivo miglioramento delle metodiche di valutazione di compatibilità immunologica tra donatore e ricevente. È il risultato di una risposta umorale per la presenza di anticorpi preformati del ricevente diretti contro antigeni del donatore con attivazione del complemento e trombosi vascolare acuta. Il quadro clinico è caratterizzato dalla

comparsa immediatamente dopo il declampaggio di grave instabilità emodinamica. Dal punto di vista istologico le cellule endoteliali appaiono edematose con l'evidenza di aggregati Ig complemento all'immunofluorescenza.

La terapia consiste nella necessità di supporto emodinamico con inotropi e assistenza meccanica biventricolare. Le strategie terapeutiche si basano sul potenziamento della terapia immunosoppressiva con eventuale plasmaferesi.

## **Rigetto acuto**

Il rigetto acuto può essere umorale o cellulare. Il rigetto acuto cellulare (Acute Cellular Rejection, ACR) è il risultato di una reazione immunitaria di tipo cellulare dell'ospite diretta contro le componenti cellulari del graft (cellule endoteliali, miocardiociti). La forma cellulo-mediata è di gran lunga più frequente rispetto alla forma anticorpo-mediata e si caratterizza per la presenza di infiltrazione cellulare perivascolare, interstiziale con o senza edema e/o necrosi. Inizialmente sono coinvolti i linfociti T e successivamente i macrofagi e i polimorfonucleati. Clinicamente può essere asintomatico ma nei casi più gravi può provocare un risentimento emodinamico anche severo. In considerazione dell'estrema variabilità di manifestazione clinica e della sua incidenza soprattutto nel primo anno, il paziente cardiotrapiantato viene sottoposto a un follow-up biotipico preordinato durante il primo anno dal trapianto. La biopsia endomiocardica, che rappresenta l'unico modo per diagnosticare con certezza la presenza di rigetto acuto, viene eseguita per via transvenosa (attraverso la vena giugulare interna, la vena succlavia o la vena femorale) in anestesia locale. Con un biotipo, per via transvenosa si oltrepassa la valvola tricuspidale e si asportano dei frustoli di miocardio dal setto interventricolare (Fig. 136.5). Tali campioni vengono poi analizzati e il grado di rigetto viene classificato secondo una classificazione internazionale a seconda della sua gravità:

- 0R: assenza di rigetto per assenza di infiltrazione linfocitaria;
- 1R: rigetto lieve per la presenza di infiltrazione linfocitaria focale o diffusa senza necrosi;
- 2R: rigetto moderato-grave per la presenza di necrosi miocitaria;
- 3R: rigetto grave con infiltrazione polimorfa aggressiva con necrosi miocitaria associato o meno a edema, emorragia, vasculite) (Tab. 136.4).



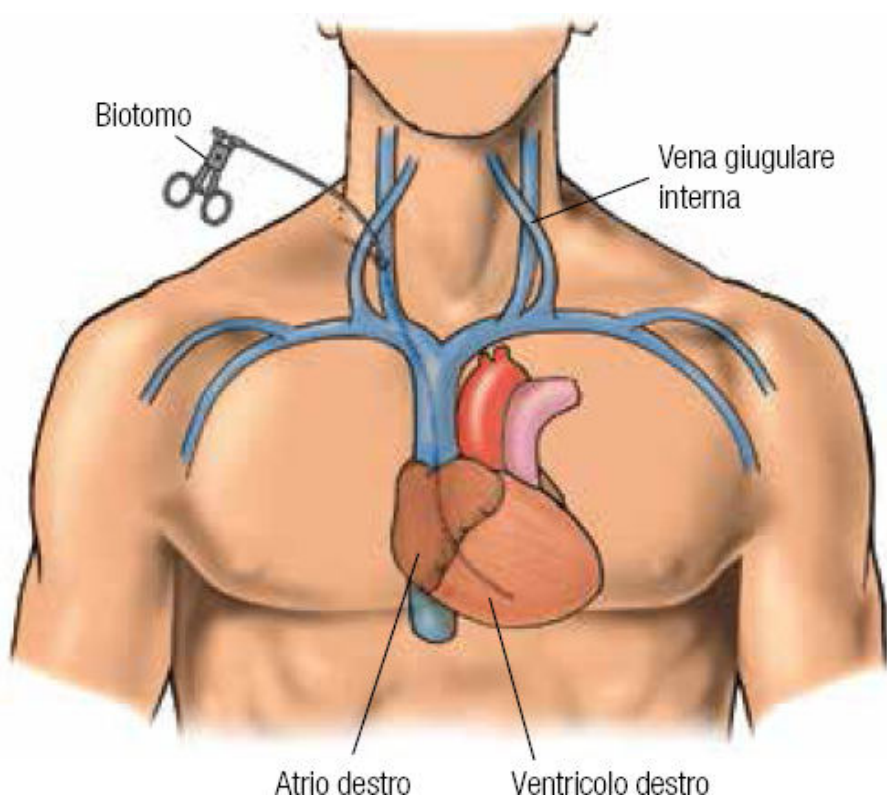


**Fig. 136.5.** Biopsia endomiocardica.

**Tab. 136.4.** Grading del rigetto acuto cellulare secondo l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT).

**Gradi di**

**Rigetto assente**

**1R** Rigetto interstiziale e/o perivascolare con al massimo un focus di danno miocardico

**2R** Due o più foci di infiltrato con danno miocardico

**3R** Diffuso infiltrato con importante danno miocardico

I rigetti di grado almeno 2R necessitano di terapia specifica (in genere corticosteroidi e.v. ad alte dosi), indipendentemente dalle manifestazioni clinico-emodinamiche prodotte.

La forma umorale (Antibody-Mediated Rejection, AMR) avviene per la presenza e/o produzione di anticorpi contro antigeni in genere endoteliali. Si caratterizza per la presenza di danno endoteliale. La sua diagnosi e il suo trattamento sono più complessi rispetto alla forma cellulo-mediata. La diagnosi alla biopsia endomiocardica si basa su alterazioni istologiche e positività immunoistochimica con l'identificazione di fattori del complemento. La diagnosi si basa anche

sulla dimostrazione della presenza di anticorpi circolanti contro il donatore (Donor Specific Antibodies, DSA).

La terapia si basa sull'utilizzo di timoglobuline, plasmaferesi/immunoassorbimento (per la rimozione meccanica degli anticorpi), Ig vena e farmaci che riducano la produzione anticorpale (rituximab/bortezomib).

## **Rigetto cronico**

Una delle principali limitanti della sopravvivenza a lungo termine è rappresentata dal rigetto cronico che si manifesta come malattia coronarica del graft (Chronic Allograft Vasculopathy, CAV). Tale coronaropatia si differenzia dalla meglio nota forma aterosclerotica per la presenza di lesioni di tipo diffuso (coinvolgimento dell'intero albero vascolare dell'allograft). Microscopicamente si caratterizza per proliferazione miofibroblastica subintimale, flogosi con infiltrazione linfocitaria, vasculite ed eventuali apposizioni trombotiche. Numerose sono le teorie eziopatogenetiche per spiegare la sua insorgenza. La maggiore incidenza di episodi di rigetto acuto nei pazienti che poi sviluppano il rigetto cronico fa ipotizzare l'importanza di fattori immunologici. Questo sarebbe inoltre confermato dalla presenza di linfociti T attivati, macrofagi, immunoglobuline e complemento a livello delle lesioni coronariche. Inoltre studi retrospettivi dimostrano che un migliore matching HLA donatore-ricevente riduce la mortalità precoce e tardiva così come l'incidenza di episodi di rigetto acuto e quindi l'insorgenza di coronaropatia. Anche fattori non immunologici sembrerebbero implicati nello sviluppo di rigetto cronico. Tra questi si segnalano: l'infezione da citomegalovirus, la dislipidemia, l'età avanzata del donatore. La diagnosi di CAV si basa sulla coronarografia e sull'ecografia intravascolare (IntraVascular UltraSound, IVUS).

Purtroppo non esiste una vera e propria terapia di questo tipo di coronaropatia e la terapia farmacologica si basa sull'impiego di farmaci immunomodulanti (antiproliferativi, per es. l'everolimus), di farmaci per la profilassi antivirale per l'infezione da CMV, di statine e di calcio-antagonisti. Anche le abituali metodiche di rivascularizzazione miocardica (angioplastica percutanea, bypass aorto-coronarico, laserterapia) non risultano efficaci data la natura delle lesioni (diffuse), quindi l'unico trattamento radicale consiste nel ri-trapianto con le ovvie ripercussioni etiche correlate con l'impiego di una risorsa così preziosa e limitata quale è il cuore donato.

## **Complicanze legate alla terapia immunosoppressiva**

---

### **Infezioni**

Le infezioni rappresentano insieme al rigetto acuto una delle

complicanze più frequenti. Avvengono soprattutto nei primi 6 mesi e gli agenti eziologici sono rappresentati da germi nosocomiali (principalmente stafilococchi). Successivamente prevalgono le infezioni da germi opportunistici. Un'accurata valutazione di ogni episodio febbrile nel paziente trapiantato è mandatoria per una corretta gestione terapeutica.

## **Tumori**

Il rischio di sviluppare una neoplasia *de novo* dopo trapianto può essere 50-100 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. Il miglioramento della sopravvivenza dopo trapianto cardiaco ha provocato un aumento dell'incidenza delle neoplasie a lungo termine anche se le moderne strategie immunosoppressive che prevedono l'impiego di farmaci immunomodulatori (sirolimus/everolimus) sembrerebbero ridurre l'insorgenza di tumori. Secondo i dati del registro dell'ISHLT l'incidenza di neoplasia è del 2,6% a 1 anno, del 14,2% a 5 anni e del 27,7% a 10 anni. I tumori più frequenti sono quelli cutanei.

## **Insufficienza renale**

Gli inibitori delle calcineurine su cui si basa la terapia immunosoppressiva dopo il trapianto hanno importanti effetti nefrotossici. Non è stata dimostrata alcuna differenza significativa tra l'impiego di ciclosporina A e tacrolimus nell'incidenza di insufficienza renale. L'impiego di farmaci antiproliferativi come everolimus permette di ridurre la posologia degli inibitori delle calcineurine, permettendo una riduzione degli effetti nefrotossici. A differenza degli altri trapianti di organo solido (fegato e rene), per il trapianto cardiaco non sono codificati protocolli immunosoppressivi CNI (CalciNeurin Inhibitor) free e solo limitate esperienze con tali protocolli sono al momento riportate in letteratura. L'incidenza globale di insufficienza renale è del 25% a 1 anno, del 51% a 5 anni e del 68% a 10 anni. La necessità di dialisi è dell'1,5% ad 1 anno e del 6% a 10 anni.

## **Lettere suggerite**

Costanzo MR, Dipchand A, Starling R et al; The International Society of Heart and Lung Transplantation. Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2010;29(8):914-56.

Jessup M, Banner N, Brozena S et al. Optimal pharmacologic and non-pharmacologic management of cardiac transplant candidates: approaches to be considered prior to transplant evaluation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates – 2006. J Heart Lung Transplant 2006;25(9):1003-23.

Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International

Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report 2014; focus theme: retransplantation. J Heart Lung Transplant 2014;33(10):996-1008.

Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R et al. Listing Criteria for Heart Transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates – 2006. J Heart Lung Transplant 2006;25(9):1024-42.

Mehra MR, Jessup M, Gronda E, Costanzo MR. Rationale and Process: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates – 2006. J Heart Lung Transplant 2006;25(9):1001-2.

Stewart S, Winters G. L, Fishbein M. C, et al. Revision of the 1990 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Heart Rejection. J Heart Lung Transplant 2005;24(11):1710-20.

[www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry](http://www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry).

# Trapianto di fegato

B. Gridelli, S. Gruttadauria, M. Spada, A. Luca, P.G. Conaldi, D. Pagano, G.B. Vizzini

Il trapianto di fegato rappresenta la terapia di scelta di tutte quelle patologie che esitano in insufficienza epatica terminale acuta o cronica come anche di un numero limitato di tumori del fegato, sia primitivi sia secondari.

L'attuale tecnica chirurgica ha permesso di esprimere dei criteri standard per questa complessa operazione, comunemente abbreviata dagli autori anglosassoni con l'acronimo OLT (Orthotopic Liver Transplantation). Tale procedura richiede elevate doti tecniche associate e supportate da un considerevole sforzo organizzativo in termini di coordinamento multispecialistico e sanitario. Essa prevede l'asportazione di un fegato irreversibilmente ammalato, seguita dalla sostituzione con un altro fegato (intero o parziale) sano.

Se in ambito clinico l'introduzione di agenti immunosoppressori sempre più sicuri ed efficaci ha costituito la svolta nel trapianto di organi solidi, in ambito chirurgico il progresso tecnologico ha consentito lo sviluppo di apparecchiature (in particolare quelle per la transezione parenchimale epatica) che hanno reso possibile l'applicabilità clinica di nuove strategie chirurgiche nel trapianto di fegato.

Il notevole aumento del numero di trapianti che si è verificato nell'ultima decade, anche grazie al proliferare in tutto il mondo di centri trapianti di fegato, ha però raggiunto un *plateau* che riflette un possibile depauperamento della disponibilità di donatori. Tale fenomeno, associato a un sempre maggiore inserimento in lista d'attesa di pazienti affetti da patologie epatiche neoplastiche, infettive e/o cronico-degenerative, ha posto in essere una drammatica sproporzione tra il numero dei pazienti trapiantati e il numero di

quelli che potrebbero beneficiare di tale procedura.

Gli sforzi compiuti in questi ultimi anni, volti a incrementare il numero degli organi disponibili, sono stati diretti al perfezionamento dei criteri di selezione degli organi all'interno del sottogruppo dei cosiddetti "donatori marginali" e sono state sviluppate le tecniche chirurgiche suddette per l'utilizzo del fegato diviso (*split liver*) e il trapianto di fegato da donatore vivente, comunemente abbreviato dagli autori anglosassoni con la sigla LRLT (Living Related Liver Transplant). In entrambi i casi, il dato biologico essenziale è che l'epatocita, dietro stimoli appropriati, è in grado di recuperare la capacità ancestrale di mitosi cellulare e di rigenerare l'intero organo di cui l'organismo necessita per la sopravvivenza.

Il trapianto di fegato è stato fin dall'inizio, e continuerà a essere, uno strumento di scoperta scientifica in più campi, e soprattutto in chirurgia: notevoli sforzi si stanno compiendo sia nella pratica clinica con l'impiego di procedure chirurgiche mininvasive per il prelievo di fegato parziale da donatore vivente e con l'ottimizzazione di tecniche avanzate di conservazione degli organi (per es. *machine perfusion*), sia in ambito sperimentale per rendere un'opzione possibile l'utilizzo di xenotrapianti da donatori transgenici di specie discordante con incompatibilità fisiologica per le proteine non umane prodotte nei fegati animali.

## Indicazioni

Il trapianto di fegato ha i seguenti scopi: (1) miglioramento dell'aspettativa di vita e (2) miglioramento della qualità di vita. Esso costituisce il trattamento standard per l'insufficienza epatica acuta irreversibile e per quella cronica, con una sopravvivenza a 1 anno riportata dalla maggior parte dei centri tra l'85 e il 90%. Lo spettro delle indicazioni, negli ultimi decenni, è stato enormemente ampliato a causa delle sempre più raffinate metodiche diagnostiche prechirurgiche, dell'introduzione di nuovi immunosoppressori, più efficaci e a minore tossicità, e dei costanti miglioramenti nelle tecniche chirurgiche e anestesilogiche, e soprattutto nella valutazione dei fattori e degli indicatori di rischio. Le indicazioni per il trapianto di fegato dipendono dal tipo di malattia epatica (Tab. 137.1) e dal rischio di mortalità e morbidità, a breve e lungo termine, correlato allo stadio di malattia; in tal senso, un ruolo chiave è svolto dal tempo intercorso tra il trapianto di fegato e l'inserimento in lista d'attesa. Per quanto riguarda il primo punto, un aspetto centrale nella valutazione dei candidati è, infatti, la scelta del *timing* e quindi del momento migliore nel decorso della malattia di fegato per l'effettuazione

dell'intervento di trapianto. Deve sempre essere tenuto in considerazione il fatto che, anche nelle migliori condizioni, l'intervento di trapianto di fegato è gravato da una mortalità precoce (entro il primo anno) del 10-15% e tale dato va comparato con la probabilità di morte del paziente trattato con terapie mediche convenzionali. In questo contesto, il paziente viene considerato in una fase precoce per l'intervento quando la probabilità di morte correlata al trapianto eccede la probabilità di morte correlata allo stadio della malattia di fegato.

**Tab. 137.1.** Indicazioni al trapianto di fegato.

### **Cirrosi**

- Alcolica
- Epatite autoimmune
- Cirrosi criptogenica
- Virus dell'epatite B e D
- Virus dell'epatite C

### **Malattia colestatica**

- Sindrome di Alagille
- Atresia dei dotti biliari
- Papillomatosi del dotto biliare
- Cirrosi biliare dopo colangite
- Cirrosi biliare dopo colangite sclerosante
- Primaria
- Cirrosi biliare primitiva
- Malattia di Caroli
- Colangiodisplasia
- Sarcoidosi colestatica
- Graft-versus-host-disease

### **Insufficienza epatica acuta**

- Acuzie di malattia cronica del fegato
- Degenerazione grassa del fegato in gravidanza
- Epatite virale fulminante
- Sindrome HELLP
- Esotossicosi, assunzione di sostanze velenose
- Postoperatoria e post-traumatica

### **Malattie metaboliche**

- Deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina
- Aminoaciduria
- Amiloidosi
- Malattia di Byler
- Malattia di Crigler-Najjar
- Colestasi familiare
- Intolleranza al fruttosio
- Galattosemia
- Malattia di Gaucher
- Glicogenosi I e IV
- Emocromatosi
- Emofilia

- Ipercolesterolemia
- Iperlipoproteinemia II
- Malattia di Niemann-Pick
- Ossalosi
- Porfiria
- Malattia di Reye
- Sindrome di Sanfilippo
- Anemia falciforme
- Talassemia
- Tirosinemia
- Difetti del ciclo dell'urea
- Malattia di Wilson
- Malattia di Wolman

### **Malattie vascolari**

- Sindrome di Budd-Chiari
- Emangiomatosi
- Malattia veno-occlusiva

### **Neoplasie epatiche**

- Tumori benigni
- Cisti del fegato
- Idatidosi
- Iperplasia nodulare epatica
- Sarcoidosi
- Tumori maligni
- Epatocarcinomi
- Metastasi da tumore neuroendocrino
- Tumori delle vie biliari

### **Complicanze della cirrosi**

- Ascite non responsiva alla terapia
- Sindrome epato-polmonare
- Sindrome epato-renale
- Sanguinamento ricorrente da varici
- Malnutrizione severa
- Peritonite batterica spontanea

### **Ritrapianto**

- Rigetto acuto
- Trombosi arteriosa
- Rigetto cronico
- Disfunzione iniziale del fegato trapiantato
- Trombosi venosa portale
- Recidiva di malattia iniziale

### **Micosi**

- Candidiasi
- Coccidioomicosi

In caso di patologie croniche e condizioni irreversibili, come la cirrosi, si pone la questione di quando è il momento migliore per il trapianto di fegato. In questa situazione, le indicazioni di massima per il trapianto di fegato sono le seguenti:

- encefalopatia epatica;
- iperbilirubinemia con prurito intrattabile;



- ipertensione portale (varici, sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore, ascite, ipersplenismo);
- disfunzione sintetica epatica (coagulopatia, ipoalbuminemia);
- scarsa qualità della vita (grave affaticamento, letargia).

Se due di queste cinque caratteristiche cliniche sono presenti, il paziente deve essere indicato per la valutazione al trapianto di fegato. Un'altra indicazione definitiva per il trapianto di fegato è rappresentata dalla patologia neoplastica. Il carcinoma epatocellulare (HepatoCellular Carcinoma, HCC), il colangiocarcinoma e i tumori neuroendocrini metastatici sono indicazioni consolidate al trapianto. Pazienti cirrotici con piccolo HCC nei criteri di Milano (singola lesione < 5 cm o fino a tre lesioni del diametro massimo di 3 cm) e senza il coinvolgimento tumorale extraepatico sono candidati idonei per il trapianto di fegato. Molti centri, però, considerano candidabili pazienti che eccedono i criteri di Milano. Una probabilità accettabile di sopravvivenza post-trapianto è stata documentata infatti in pazienti che rientrano nei criteri della University of California, San Francisco (singola lesione < 6,5 cm o tre lesioni di diametro totale < 8 cm).

## **Timing per l'inserimento in lista d'attesa**

---

La scelta del momento migliore per inserire un paziente in lista d'attesa per il trapianto è un problema di difficile soluzione. Il Clinical Practice Committee of the American Society of Transplantation, nelle sue linee guida ufficiali, suggerisce di riferire precocemente il paziente a un centro trapianti, per consentire al paziente stesso e alla famiglia di affrontare il problema con maggiore tranquillità e al centro trapianti di identificare (e possibilmente risolvere) potenziali problemi prima dell'intervento. Bisogna, infatti, sempre considerare che una segnalazione troppo precoce può causare un dispendio di tempo e di risorse (test da ripetere ecc.); d'altro canto, la possibilità, da parte del team trapiantologico, di valutare un paziente in fase precoce consente di avere un tempo adeguato per fornire al paziente tutte le informazioni necessarie, portare a termine una valutazione psicosociale completa ecc. Questo iter procedurale diviene standard in occasione di patologie cronico-degenerative e neoplastiche come la cirrosi epatica e l'epatocarcinoma, mentre non è contemplato in caso di acuzie che assurgono a dignità clinica di emergenza come l'insufficienza epatica acuta. Considerato il diverso approccio medico-chirurgico a tali entità anatomico-cliniche, verranno descritte separatamente per poterne cogliere i punti salienti.

## **Insufficienza epatica acuta**

Questa condizione clinica severa viene definita come insorgenza acuta di insufficienza epatica in presenza di encefalopatia e può essere causata da malattie virali, sostanze tossiche (soprattutto farmaci) e malattie metaboliche. In assenza di trapianto, i pazienti con insufficienza epatica acuta hanno un elevato rischio di morte nell'arco di alcuni giorni. Dato che non esistono criteri accurati per la predizione della morbidità e mortalità del paziente, il pronto invio presso un centro trapianti è cruciale per offrirgli la massima probabilità di sopravvivenza. I pazienti con insufficienza epatica acuta, quando ritenuti candidabili al trapianto in urgenza, vengono posti in lista con la massima priorità. Alcuni parametri importanti che devono essere valutati in caso di insufficienza epatica acuta sono rappresentati da:

- encefalopatia in avanzamento;
- sviluppo di ascite;
- notevole deterioramento della crasi ematica e in particolare del profilo emocoagulativo;
- insufficienza epatica progressiva.

Nell'ultimo decennio la ricerca biomedica ha messo a punto sistemi in grado di ottemperare parzialmente all'attività metabolica epatica, così da rappresentare una sorta di ponte sino all'arrivo di un organo disponibile da trapiantare.

## **Cirrosi epatica**

La cirrosi del fegato è una malattia diffusa in tutto il mondo, coinvolgendo tutte le razze, i gruppi di età ed entrambi i sessi. Esistono delle differenze associate alla distribuzione geografica in relazione ai più importanti fattori eziologici: (1) tasso di assunzione alcolica e (2) frequenza di epatite virale. Esami autoptici suggeriscono una prevalenza del 4-10%. L'incidenza si aggira intorno a 240 per milione di abitanti per anno. La presenza di cirrosi non costituisce, da sola, un'indicazione al trapianto, che deve essere invece preso in considerazione quando compaiono complicanze di ipertensione portale (ascite, emorragia digestiva, encefalopatia) o manifestazioni di compromissione della funzione sintetica del fegato, tutte condizioni correlate a una ridotta probabilità di sopravvivenza. Tali indicazioni sono definite non specifiche e prescindono dall'eziologia della malattia di fegato. Esistono peraltro condizioni che costituiscono una specifica indicazione al trapianto, come per esempio la comparsa di colangiti ricorrenti in pazienti con colangite sclerosante primitiva o la presenza di prurito intrattabile in pazienti con cirrosi biliare primitiva. Con l'introduzione del sistema di allocazione degli organi basato sulla

gravità della malattia e sullo score di MELD (Model for End-stage Liver Disease) è adesso disponibile un metodo in grado di quantificare il rischio e il potenziale beneficio del paziente in base allo stadio della sua malattia. Il modello prognostico MELD è stato validato in una serie di studi prospettici ed è attualmente utilizzato negli Stati Uniti dall'UNOS (United Network for Organ Sharing) come metodo centralizzato di allocazione degli organi. Il MELD è stato inoltre adottato in molti centri trapianti in diversi Paesi, poiché stima la probabilità di sopravvivenza del paziente a 3 mesi e si basa su tre semplici valori di laboratorio (bilirubina, creatinina, rapporto internazionale normalizzato per il tempo di protrombina – INR) integrati in una formula logaritmica. Maggiore è il punteggio, minore è la probabilità di sopravvivenza del paziente a 3 mesi (per es. con un punteggio MELD di 40 la probabilità di sopravvivenza a 3 mesi è inferiore al 20%).

Per il calcolo del punteggio MELD si può accedere a diversi siti web: [www.unos.org/resources/MeldPeldCalculator.asp](http://www.unos.org/resources/MeldPeldCalculator.asp).

La maggior parte dei centri considera attualmente un criterio minimo per l'inserimento in lista d'attesa la presenza di un Child-Pugh di almeno B-7 (che corrisponde a una probabilità di sopravvivenza a 1 anno, senza il trapianto, di circa il 90%) o uno score di MELD di almeno 14. Recentemente è stato introdotto nell'algoritmo per il calcolo del MELD anche il livello di natriemia nella valutazione prognostica del cirrotico avanzato (MELD-Na). Questo sembra rappresentare un passo in avanti rispetto al solo MELD o al Child-Pugh sul piano della predizione di sopravvivenza a breve termine a 3 mesi nei pazienti affetti da epatopatia avanzata (punteggio 21-30). Il MELD-Na viene calcolato con la seguente formula:

$$\text{MELD-Na} = \text{MELD-Na} - [0,025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na})] + 140$$

Alcuni autori hanno introdotto in tal senso la definizione di trapianto futile in presenza di una sopravvivenza post-trapianto inferiore al 50% a 5 anni. Una combinazione donatore/ricevente a rischio troppo alto di perdita dell'organo donato (sopravvivenza inferiore al 50% nel primo anno) configura una condizione in cui è implicito che quel particolare organo avrebbe potuto essere utilizzato per un maggiore beneficio in altri candidati. In Italia, a conclusione dei lavori della Commissione sul trapianto di fegato dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), il sistema MELD è stato indicato come il criterio da utilizzare per la gestione delle liste d'attesa (*Trapianto di fegato non urgente dell'adulto*, AISF 2004). La patologia cirrotica su base virale riconosce tra le cause di maggiore impatto il virus dell'epatite B (HBV) e quello dell'epatite C (HCV): entro un periodo di circa 5-6 anni da un'infezione di origine virale, la degenerazione

cirrotica può essere procurata nel 15-35% dei casi dall'infezione cronica da HBV, nel 20-50% dei casi dall'infezione cronica da HCV, nel 60-65% dei casi dall'infezione cronica combinata da HBV e virus dell'epatite D (HDV).

■ **Virus dell'epatite B:** l'infezione da HBV è endemica e rappresenta su scala mondiale la causa più frequente di malattia epatica avanzata e di carcinoma epatocellulare. Esso appartiene alle *Hepadnaviridae* e l'infezione è caratterizzata sierologicamente dalla persistenza dell'antigene di superficie (HBsAg); in presenza o meno di HBV-DNA circolante, il rischio di sviluppare cirrosi è di 4,2 volte superiore in pazienti portatori di HBsAg. L'integrazione del DNA virale e la relativa fase replicativa anche in forma episomale appare il principale induttore carcinogenetico di questo agente eziologico. L'introduzione delle differenti strategie di immunoprofilassi e della terapia antivirale nelle cirrosi HBV-correlate ha sensibilmente modificato in positivo il trend dei risultati in questa categoria di pazienti, con sopravvivenze comparabili a quelle dei pazienti trapiantati per patologie non virali.

■ **Virus dell'epatite C:** l'indicazione più frequente al trapianto di fegato nell'adulto è attualmente rappresentata dalla cirrosi correlata all'infezione da HCV.

Il rischio di sviluppare cirrosi è stato stimato essere di 2,3 volte superiore in pazienti portatori di anticorpi anti-HCV rispetto alle persone in cui questo marcatore sierologico è assente.

Nonostante la reinfezione dopo trapianto sia praticamente universale, la sopravvivenza almeno a breve e medio termine è sovrapponibile a quella del trapianto effettuato per altre indicazioni (60% a 7 anni). Sono tuttavia necessari studi con follow-up più lunghi (10-15 anni) per poter dimostrare in maniera più completa la storia naturale della reinfezione nel paziente trapiantato e come le terapie antivirali possono modificarla.

La recente introduzione di un nuovo inibitore nucleotidico della polimerasi con attività pan-genotipica (sofosbuvir) ha permesso di agire direttamente contro il virus inibendo l'enzima RNA polimerasi RNA-dipendente (NS5B), e dunque bloccando il processo di replicazione del virus dell'epatite C. Rispetto alle terapie precedenti il sofosbuvir si è distinto per essere un farmaco sicuro, ben tollerato, con un ottimo profilo farmacologico, dotato di un'elevata barriera contro le resistenze legate a mutazioni genetiche del virus, di una maggiore efficacia e utilizzabile a favore di categorie di pazienti per le quali in precedenza non esistevano possibilità terapeutiche. Questi nuovi trattamenti farmacologici possono comunque essere utilizzati in associazione con altri farmaci usati in passato per eliminare il virus dell'epatite C (come peg-IFN e ribavirina). In particolare, l'interferone

stimola la risposta del sistema immunitario contro il virus e la ribavirina interferisce indirettamente sulla replicazione virale. L'assunzione combinata di questi farmaci incrementa la possibilità di eradicazione definitiva del virus, consentendo di curare la maggioranza dei pazienti con epatite cronica C, eliminando il virus anche nelle forme avanzate che portano al trapianto, evitando la temuta reinfezione del trapianto epatico che vanifica troppo spesso il successo del trapianto stesso.

## **Epatocarcinoma**

Tra i tumori maligni del fegato, l'epatocarcinoma rappresenta la patologia di gran lunga più frequente, con oltre 350.000 nuovi casi per anno nel mondo. Più del 70% di questi si verifica nei Paesi in via di sviluppo del Sud-est asiatico, del Pacifico occidentale, dell'Africa meridionale e Nord-occidentale, con proporzioni, basate su dati autoptici, che arrivano fino al 30% della globalità dei tumori nelle aree a più alta incidenza. La scelta del trattamento appropriato per i singoli pazienti dipende dal loro stato di salute, dalla dimensione e dalla posizione della/e lesione/i, dalla funzionalità epatica, dal volume del fegato residuo e dalla disponibilità di competenze locali. In considerazione del quadro anatomico-clinico, il tumore può essere sottoposto a sottostadiazione (*downstage*) attraverso chemioterapia locale, termoablazione oppure procedendo con resezione epatica a intento radicale.

I candidati ideali per la resezione epatica sono pazienti con funzione epatica conservata (Child-Pugh classe A) e con assenza di ipertensione portale significativa. L'embolizzazione della vena porta (PVE) e l'uso sequenziale di chemioembolizzazione transarteriosa (TACE) seguito da PVE sono modalità aggiuntive alla resezione chirurgica; esse possono essere utilizzate per la selezione dei pazienti, rendendo più sicura la resezione in pazienti cirrotici. Anche se la resezione epatica per HCC raggiunge un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 30-50%, la recidiva avviene nel 70-80% dei pazienti. Il trapianto di fegato si è dimostrato un'efficace terapia dell'epatocarcinoma, i cui buoni risultati dipendono, in gran parte, da un'adeguata selezione dei pazienti. Dal 1998, per la selezione dei pazienti con epatocarcinoma al trapianto di fegato, vengono largamente utilizzati, a livello internazionale, i criteri di Milano. Tali criteri indicano che dovrebbero essere accettati come candidati per trapianto di fegato solo pazienti con epatocarcinoma che, allo studio per immagini, risultino avere:

- nodulo singolo  $\leq 5$  cm;
- non più di 3 noduli di dimensioni ciascuno  $\leq 3$  cm.

In accordo ai suddetti criteri, le indicazioni al trapianto di fegato sono:

- epatocarcinoma non resecabile in paziente con cirrosi epatica di qualunque eziologia (per es. nodulo la cui resezione sacrificherebbe il lobo destro, esponendo il paziente ad alto rischio di insufficienza epatica postreseztiva);
- epatocarcinoma non resecabile in assenza di malattia di fegato;
- epatocarcinoma in paziente con cirrosi epatica e ridotta funzione parenchimale;
- epatocarcinoma multifocale (Fig. 137.1).

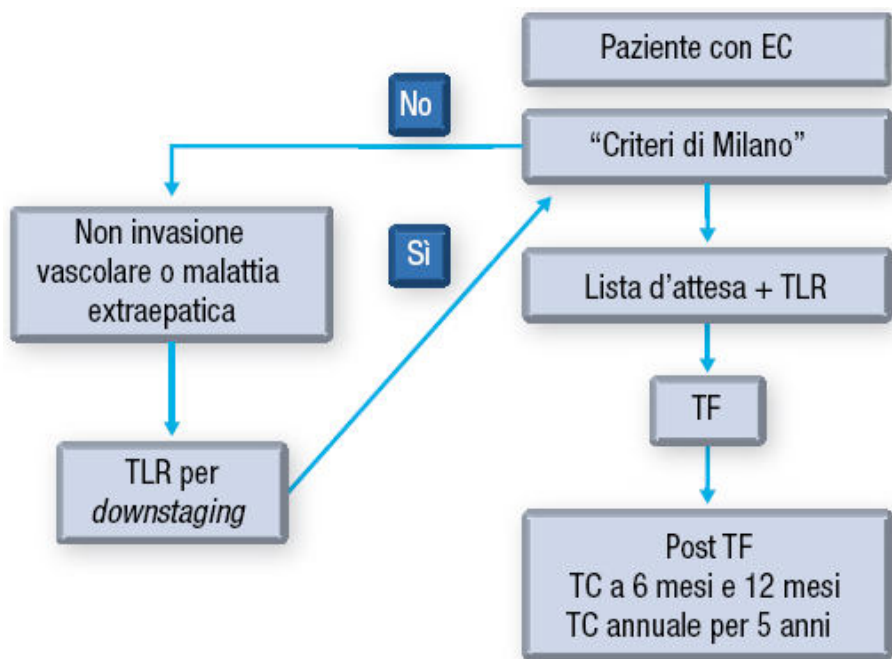


**Fig. 137.1.** Algoritmo della terapia dei pazienti con epatocarcinoma in lista d'attesa in uso presso il centro Is.Me.T.T. di Palermo. EC: epatocarcinoma. TC: tomografia computerizzata; TF: trapianto di fegato; TLR: terapia locoregionale.

Mentre il trapianto di fegato come terapia primaria per piccoli HCC rappresenta il trattamento favorito negli Stati Uniti, sempre più centri europei e asiatici utilizzano la resezione epatica primaria con il “trapianto di salvataggio” per le forme neoplastiche recidive come approccio privilegiato al trattamento nei pazienti con Child-Pugh classe A e con assenza di ipertensione portale significativa. I pazienti cirrotici portatori di HCC che hanno una funzione epatica compromessa (Child-Pugh classe B e C) e severa ipertensione portale devono essere considerati in primo luogo per trapianto di fegato.

Le controindicazioni assolute al trapianto di fegato per epatocarcinoma, oltre a quelle valide per le altre indicazioni (cfr. paragrafo “[Controindicazioni](#)”), sono costituite dalla presenza di:

- invasione macroscopica della vena porta e delle sovraepatiche;
- malattia extraepatica.

I buoni risultati ottenuti con il trapianto, rispettando i criteri di Milano, hanno spinto alcuni centri a valutare la possibilità di trapiantare pazienti con tumore a stadi più avanzati. Il gruppo dell'Università di San Francisco (UCSF) ha recentemente riportato che, in una coorte di 70 pazienti, la sopravvivenza a 5 anni dopo trapianto di fegato per epatocarcinoma singolo  $\leq 6,5$  cm o per  $\leq 3$  noduli con la lesione più grande  $\leq 4,5$  cm e diametro totale  $\leq 8$  cm (criteri UCSF) era del 74%, mentre si riduceva al 50% nei pazienti trapiantati con epatocarcinoma oltre tali limiti.

È stato anche calcolato che l'espansione dei criteri di Milano ai criteri UCSF includerebbe il 23% dei pazienti altrimenti esclusi dal trapianto. Questi e altri dati disponibili in letteratura indicano l'opportunità di rivedere i criteri di trapiantabilità per epatocarcinoma, anche tenendo conto delle nuove e più accurate tecniche di diagnostica per immagini. L'espansione oltre i criteri di Milano nella pratica clinica dovrebbe comunque avvenire nel contesto di studi controllati ed eventuali nuovi criteri per una migliore selezione dei pazienti con epatocarcinoma da sottoporre al trapianto potrebbero derivare dalla valutazione di nuovi marcatori molecolari.

## Controindicazioni

---

L'effettiva candidabilità del singolo paziente al trapianto è sempre definita su base individuale (cfr. paragrafo "[Timing per l'inserimento in lista d'attesa](#)"). Alcune condizioni vengono però universalmente considerate come controindicazioni assolute:

- *malattie cardiopolmonari* che non possono essere corrette prima del trapianto e che comportano un rischio operatorio talmente elevato da ritenersi inaccettabile;
- *presenza di neoplasie extraepatiche attive*. Nei pazienti con storia di pregressa neoplasia è indispensabile effettuare una valutazione individuale per la stima del rischio di ricorrenza di malattia, che varia in base al tempo trascorso, al tipo e allo stadio della neoplasia stessa. Nella maggior parte dei centri trapianti è comunque richiesto un tempo minimo di follow-up "libero da malattia" di almeno 5 anni. Alcuni gruppi hanno sostenuto un ruolo per il trapianto di fegato nella terapia del cancro metastatico inoperabile del fegato, soprattutto per i tumori neuroendocrini metastatici con un grado di differenziazione meno aggressivo. Un numero limitato di pazienti è stato sottoposto a trapianto di fegato per metastasi epatiche da neoplasie del colon e i risultati sono stati generalmente deludenti

(pochi pazienti sono sopravvissuti oltre i 3 anni). Attualmente, la maggior parte degli autori concorda che, dato il limitato numero di pazienti che può essere trattato e l'elevato rischio di recidiva a causa della terapia immunosoppressiva necessaria dopo trapianto di fegato, quest'ultimo ha un ruolo molto limitato nella terapia del cancro metastatico del fegato;

- *consumo attivo di alcol o di sostanze stupefacenti.* La maggior parte dei programmi di trapianto richiede un periodo minimo di astinenza di 6 mesi con la partecipazione a programmi strutturati di recupero e una valutazione psicosociale che confermi la presenza di una forte motivazione personale e un adeguato supporto familiare e sociale per il mantenimento post-trapianto dell'astensione dall'alcol o dalle droghe.

## **Valutazione del paziente candidato al trapianto di fegato**

---

L'obiettivo della valutazione pre-trapianto è quello di ottenere tutte le informazioni necessarie per poter definire e quantificare, nel modo più accurato possibile, il rischio chirurgico, il rischio legato all'immunosoppressione, il rischio di complicanze post-trapianto e il rischio complessivo di mortalità post-trapianto correlato a tutti questi fattori. Compito della valutazione è inoltre quello di verificare che esistano tutte le condizioni che consentano l'effettiva possibilità di mantenere un'adeguata assistenza nel post-trapianto e, quando possibile, rimuovere quelle condizioni che possono avere un impatto negativo sulla prognosi. Con l'adozione del modello MELD per la valutazione del rischio di morte per i pazienti in lista d'attesa affetti da cirrosi epatica è stato possibile definire un punteggio soglia, considerato tra 14 e 15, sotto il quale la procedura di trapianto risulterebbe effettivamente svantaggiosa per il paziente, esponendolo a un rischio maggiore rispetto a quello correlato alla storia naturale della sua malattia. Il processo di valutazione pre-trapianto coinvolge un team multidisciplinare costituito da specialisti con competenza specifica nei trapianti (chirurgo, epatologo, anestesista-rianimatore, cardiologo, infettivologo, psicologo, assistente sociale, nutrizionista, fisioterapista, coordinatore trapianti ecc.). L'approccio iniziale prevede una sessione dedicata alla discussione dei rischi e dei benefici del trapianto, compresa la possibilità del fallimento della procedura (e della morte del paziente), e l'avviamento, se necessario, di un programma di supporto psicologico e sociale.

La capacità di aderire alle misure terapeutiche necessarie e di seguire il programma di sorveglianza post-trapianto è, infatti, cruciale per il successo della procedura. Il paziente deve essere in grado di accettare



consapevolmente di convivere con la necessità di una terapia farmacologica e di periodici controlli clinici. Nei paragrafi seguenti verranno esaminati i fattori principali per una corretta valutazione dei fattori di rischio di mortalità a breve termine dopo trapianto di fegato.

### **Comorbidità cardiovascolare**

La presenza di gravi cardiopatie può comportare un rischio operatorio talmente elevato da costituire una controindicazione assoluta al trapianto. La valutazione pre-trapianto comprende quindi in genere una valutazione cardiologica di base con l'effettuazione di un elettrocardiogramma e un'ecocardiografia. La maggior parte dei centri trapianti prevede in tutti i pazienti (o in alcuni sottogruppi a rischio aumentato, quali diabetici, fumatori ecc.) l'esecuzione di un test da sforzo (l'ecocardiografia con stress farmacologico con dobutamina è quello più utilizzato) per l'identificazione dei pazienti con malattia coronarica silente. L'esame coronarografico, per eventuale correzione della stenosi coronarica, viene eseguito nei pazienti con test da sforzo positivo. Tale approccio, però, non è supportato da chiare evidenze di efficacia e alcune esperienze hanno messo in dubbio l'effettiva utilità di un programma così estensivo e aggressivo. Attenzione particolare va rivolta ai pazienti affetti da cirrosi secondaria a emocromatosi, per la possibile presenza di danno miocardico associato ad accumulo di ferro, con insufficienza cardiaca clinicamente significativa.

### **Sindrome epato-polmonare e ipertensione porto-polmonare**

Nel contesto del trapianto di fegato queste due condizioni associate alla cirrosi, seppur non frequenti, rivestono particolare importanza per il rischio di morbidità e mortalità post-trapianto.

La sindrome epato-polmonare è caratterizzata da ipossiemia ( $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ ) e da dilatazione del letto capillare polmonare, e può essere diagnosticata con ecocardiografia con contrasto e con scintigrafia polmonare con albumina marcata con tecnezio. Tale condizione è potenzialmente reversibile con il trapianto di fegato, anche se la sua presenza costituisce un significativo rischio di mortalità perioperatoria (circa 30% se  $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ ).

L'ipertensione porto-polmonare viene diagnosticata in presenza di una pressione polmonare arteriosa media di 25 mmHg o superiore, con pressione capillare polmonare a catetere bloccato nella norma. Il test di screening utilizzato nella valutazione per il trapianto di fegato è l'ecocardiografia (misurazione indiretta), che è un test molto sensibile ma poco specifico, esponendo al rischio di molti risultati falsi positivi. Il gold standard per la diagnosi è il cateterismo cardiaco destro. L'ipertensione porto-polmonare moderata (pressione polmonare media tra 35 e 50 mmHg) e quella severa (pressione polmonare media  $> 50$

mmHg) sono associate a una mortalità perioperatoria che può raggiungere il 50%. I trattamenti farmacologici disponibili possono essere utilizzati nella fase pre-trapianto con l'obiettivo di ridurre l'ipertensione polmonare e contemporaneamente ridurre il rischio di mortalità perioperatoria.

### **Fattori “tecnici” (chirurgici)**

Il rischio chirurgico è significativamente aumentato in presenza di trombosi estesa dell'asse porto-spleno-mesenterico. Pregressi interventi chirurgici (soprattutto se hanno coinvolto le strutture dell'ilo epatico) possono rendere la procedura chirurgica significativamente più lunga e rischiosa, così come la severa obesità.

### **Malattia “avanzata”**

La presenza di condizioni cliniche estremamente critiche (insufficienza multiorgano, punteggio MELD > 30) comporta un rischio di mortalità operatoria e perioperatoria molto elevato. Considerazioni legate all'utilizzo ottimale degli organi disponibili possono indurre il centro trapianti a ritenere tali pazienti non candidabili al trapianto.

### **Malnutrizione**

La marcata malnutrizione, riscontrabile frequentemente nei pazienti con lunga storia di insufficienza epatica, costituisce un fattore di rischio di mortalità perioperatoria. Nei pazienti in lista d'attesa per il trapianto è indispensabile effettuare periodiche valutazioni dello stato nutrizionale per intervenire con misure terapeutiche (supporto nutrizionale per via orale o nutrizione per via enterale nei casi più avanzati), quando necessario. Nel pianificare il supporto nutrizionale (orale o enterale) deve essere tenuta in debita considerazione la necessità di un apporto proteico adeguato, non inferiore a 1,0-1,5 g/kg/die.

### **Età avanzata**

L'età avanzata non è da considerare una controindicazione assoluta per il trapianto di fegato. I risultati di alcune serie di pazienti trapiantati oltre 60 o 65 anni di età, pubblicati recentemente, mostrano sopravvivenze post-trapianto a breve e medio termine pressoché sovrapponibili a quelle delle serie comprendenti pazienti in età più giovane. Ciò è probabilmente conseguenza della migliore e più attenta selezione dei candidati in età avanzata, che ha portato a escludere dal trapianto pazienti con comorbidità (soprattutto di tipo cardio- e cerebrovascolare) e/o segni clinici di compromissione generale (malnutrizione, encefalopatia).

## **Fattori di rischio di mortalità a medio-lungo termine: ricorrenza della malattia di base**

Nel follow-up post-trapianto di fegato (oltre il primo anno), la causa più frequente di perdita del fegato trapiantato (graft) e di mortalità del paziente è correlata alla recidiva della malattia originaria sull'organo trapiantato.

### **Recidiva di infezione da HBV**

La presenza di infezione da HBV nel paziente sottoposto a trapianto di fegato (paziente HBsAg positivo), in assenza di misure di prevenzione, è correlata a elevato rischio di reinfezione del graft. Tale rischio è estremamente elevato in presenza di segni di replicazione attiva del virus (HBV-DNA positivo). Il trattamento con immunoglobuline specifiche anti-S, mantenute nel follow-up post-trapianto a titolo protettivo nei confronti della nuova infezione del graft, è divenuto lo standard di terapia in questi pazienti già alla fine degli anni Novanta e ha consentito di ridurre drasticamente il rischio di reinfezione da HBV, ottenendo risultati comparabili (se non superiori) a quelli dei pazienti con diversa eziologia in termini di sopravvivenza di graft e paziente. L'introduzione negli ultimi anni, nella pratica clinica, di antivirali attivi nell'infezione da HBV (lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina, tenofovir) ha consentito di applicare nuovi schemi terapeutici in grado di arrestare la replicazione virale (negativizzazione dell'HBV-DNA) nella fase pre-trapianto, riducendo quindi il rischio di reinfezione del graft. La negativizzazione dell'HBV-DNA nei pazienti cirrotici in lista d'attesa si correla con un miglioramento delle condizioni cliniche (riduzione degli score di Child-Pugh e MELD). In alcuni casi il miglioramento può essere così rilevante da rendere il trapianto di fegato non più necessario.

### **Recidiva di infezione da HCV (rischio di ricorrenza della cirrosi)**

La reinfezione del graft è un evento costante in tutti i pazienti che vengono sottoposti a trapianto di fegato in presenza di viremia da HCV. L'infezione del graft decorre nella maggior parte dei pazienti in modo relativamente poco aggressivo, comportando però, nell'arco di alcuni anni, l'instaurarsi di un'epatite cronica con vari stadi di fibrosi. Circa il 30% dei pazienti trapiantati con infezione da HCV sviluppa entro 5 anni dal trapianto una cirrosi all'esame istologico del graft. Se confrontata con la storia naturale dell'infezione da HCV su fegato nativo, il decorso della ricorrenza post-trapianto è più rapido, con un'incidenza di cirrosi e di scompenso più elevata. Il 5-7% delle reinfezioni da HCV presenta una forma di ricorrenza che rapidamente conduce a insufficienza epatica e, per le caratteristiche anatomopatologiche, prende il nome di epatite colestatica fibrosante

(FCH). Questa forma rara è in genere correlata a elevata viremia ed è caratterizzata dall'insorgenza di danno precoce, in genere entro i primi mesi dal trapianto, con manifestazioni cliniche di tipo colestatico e rapido instaurarsi di marcata fibrosi.

Finora sono stati tentati diversi approcci terapeutici: duplice terapia con interferone peghilato e ribavirina, o triplice terapia con l'aggiunta di inibitori della proteasi di prima generazione come boceprevir o telaprevir. L'efficacia terapeutica è leggermente migliorata, ma spesso con aggiuntivi e gravi eventi avversi. Il decorso dell'infezione da HCV nel post-trapianto è stato rivoluzionato da quando si usano nuovi protocolli terapeutici antivirali comprendenti l'associazione di sofosbuvir e ribavirina prima del trapianto di fegato, che ha dimostrato di prevenire efficacemente la recidiva di HCV nel post-trapianto senza alcuna interazione farmacologica con gli inibitori della calcineurina utilizzati per il regime immunosoppressivo. La combinazione di sofosbuvir con un altro nuovo farmaco antivirale, il daclatasvir (un inibitore della proteina non strutturale 5A [NS5A], una proteina multifunzionale componente essenziale del complesso di replicazione di HCV), ha permesso di ottenere risultati significativi anche in quei pazienti trapiantati di fegato con grave quadro epatico correlato alla ricorrenza di HCV, attraverso l'inibizione sia della replicazione dell'RNA virale sia dell'assemblaggio dei virioni.

È stato comunque segnalato che nonostante questi innovativi approcci farmacologici favorevoli in questa popolazione di pazienti, si verificano comunque gravi complicanze e decessi legati alla malattia epatica sottostante. Tale evidenza suggerisce fortemente che questa combinazione antivirale debba essere iniziata prima dell'inizio della colestasi o dello scompenso epatico. Inoltre, la ricorrenza di cirrosi nel graft è stata correlata al genotipo HCV (1b il meno favorevole), all'età del donatore, all'età del ricevente, allo score di MELD del ricevente e al tempo di ischemia. Tali dati hanno giustificato, in alcuni centri trapianto, l'applicazione di schemi di immunosoppressione specifici per pazienti HCV-positivi e l'adozione di sistemi di allocazione degli organi disponibili che consentano di individualizzare il più possibile il matching donatore-ricevente.

## **Ricorrenza di epatocarcinoma**

L'epatocarcinoma costituisce la complicanza più frequente della cirrosi, con oltre il 40% dei pazienti che entro 10 anni dalla diagnosi sviluppano un epatocarcinoma. Questi casi costituiscono una quota rilevante dei pazienti inseriti in lista d'attesa nei centri trapianti e l'epatocarcinoma è, dopo la cirrosi, il problema clinico più frequente che porta al trapianto di fegato. Il rischio di ricorrenza dell'epatocarcinoma post-trapianto è correlato allo stadio del tumore

al momento dell'intervento e alla presenza di invasione vascolare/microvascolare, ma una rigida selezione dei pazienti ha consentito di ottenere, in questo contesto, risultati del tutto sovrapponibili, in termini di sopravvivenza post-trapianto, a quelli dei pazienti trapiantati per malattie non neoplastiche. Il criterio di selezione attualmente più diffuso si basa su numero e dimensioni delle lesioni tumorali rilevabili a un test di imaging (TC o RM), essendo stato ampiamente dimostrato che, quando il trapianto viene effettuato in pazienti con patologia neoplastica entro i criteri di Milano, la sopravvivenza a breve e lungo termine è del tutto sovrapponibile a quella dei pazienti trapiantati per altre cause. Ogni tentativo di allargare i criteri di selezione, basandosi su numero e dimensione delle lesioni, si associa a un aumentato rischio di ricorrenza dell'epatocarcinoma ed è responsabilità dei singoli centri trapianti valutare l'opportunità di espandere tali criteri, tenendo in considerazione il numero di donatori disponibili e la probabilità di esclusione dalla lista per aggravamento delle condizioni cliniche (*drop-out*). Nuove prospettive per la migliore selezione dei pazienti con epatocarcinoma candidabili al trapianto potrebbero provenire dagli studi sulle caratteristiche genetiche e molecolari della neoplasia, considerato che a oggi il gesto chirurgico resettivo è gravato da un più alto tasso di recidive a breve-medio termine.

### **Malattie autoimmuni**

L'epatite autoimmune, la cirrosi biliare primitiva e la colangite sclerosante primitiva sono le patologie cronic-degenerative più frequenti tra quelle che rientrano in tale insieme: la ricorrenza della malattia originaria si osserva nel 10-20% dei pazienti, nonostante un'immunosoppressione adeguata.

### **Alcol**

Nelle serie storiche pubblicate nella letteratura specializzata, fino al 20% dei pazienti con storia di eccesso di alcol pre-trapianto torna a bere alcolici nel post-trapianto. In questo gruppo di pazienti è indispensabile il supporto psicologico (pre- e post-trapianto).

### **Altri fattori di rischio**

In corso di terapia immunosoppressiva un certo numero di condizioni patologiche può modificare la propria storia naturale e rappresentare un significativo rischio per il paziente. Nella nostra area geografica, l'infezione tubercolare cronica può decorrere senza alcuna manifestazione clinica, ma il rischio di riattivazione diviene molto elevato e il decorso clinico molto aggressivo in corso di terapia

immunosoppressiva. Per tale motivo tutti i centri trapianti effettuano uno screening dei potenziali riceventi con l'esecuzione dei test intradermici e, più recentemente, con l'esecuzione di test di valutazione della risposta cellulo-mediata ad antigeni micobatterici su linfociti del sangue periferico. Il paziente con evidenza di infezione tubercolare dovrebbe essere sottoposto a una terapia specifica di durata adeguata prima dell'inizio della terapia immunosoppressiva.

## **Valutazione microbiologica del donatore e del candidato a trapianto epatico**

---

La valutazione microbiologica pre-trapianto dei potenziali donatori e riceventi di organo ha la finalità di identificare eventuali criteri di esclusione del donatore o del ricevente, diagnosticare e trattare prima del trapianto infezioni in fase attiva, definire il rischio di infezione e stabilire strategie di prevenzione e controllo di potenziali infezioni post-trapianto, mettere a punto misure di profilassi. Sebbene i criteri di screening siano condivisi sul piano generale, differenze esistono a seconda del tipo di organo trapiantato e anche del centro trapianti interessato, per quanto riguarda la tipologia dei test effettuati e le attività conseguenti previste. È da rilevare che, a causa del numero limitato di donazioni di organi rispetto al numero elevato dei pazienti in lista d'attesa, vengono attualmente presi in considerazione come donatori anche candidati marginali, inclusi soggetti con infezioni attive o con un profilo sierologico ad alto rischio, lasciando dipendere l'accettabilità del donatore infetto o potenzialmente infetto dalla valutazione della natura dell'infezione del donatore, dalla severità delle condizioni del ricevente e dalla probabilità del reperimento di un altro organo.

### **Controllo del donatore**

In caso di donatore cadavere, i test di laboratorio che devono essere sempre effettuati riguardano la valutazione dello stato di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV, Human Immunodeficiency Virus), HCV, HBV e *Treponema pallidum*. Analisi ulteriori che vengono effettuate sul donatore sono rappresentate da test sierologici per la rilevazione di anticorpi specifici per *Toxoplasma gondii* e per i virus erpetici (citomegalovirus, virus di Epstein-Barr, virus herpes simplex tipo 1 e 2, virus della varicella-zoster). In questo caso i risultati non condizionano la donazione, ma permettono di confrontare lo stato sierologico del donatore con quello del ricevente, elemento importante di predizione dello sviluppo di infezioni post-trapianto. Infatti, il riscontro di IgG specifiche per *T. gondii* o per un dato herpesvirus nel

donatore (D +) indica che il paziente ha avuto nel passato un'infezione da quell'agente infettivo. Poiché un'infezione da *T. gondii* e da herpesvirus esita sempre in uno stato di latenza permanente nell'ospite, lo stato D+ indica la possibilità che il trapianto dell'organo determini la trasmissione al ricevente dell'agente infettivo. Altri test da effettuare sul donatore possono essere aggiunti in base a dati epidemiologici di sieroprevalenza o al verificarsi di *outbreak* epidemici di agenti infettivi a possibile trasmissione tramite trapianto. Data la diffusione elevata dell'infezione da HHV-8 (o Kaposi Sarcoma Herpes Virus) in Sicilia e in altre aree dell'Italia meridionale, in centri trapianti siti nel bacino del Mediterraneo viene valutato lo stato di infezione del donatore mediante test sierologici diretti alla ricerca di anticorpi specifici per gli antigeni litici e per l'antigene latente di HHV-8. Dal momento che sono stati riscontrati casi di infezione primaria da HHV-8 a esito letale in riceventi di fegato, il rilevamento di uno stato D+ /R- richiede un attento monitoraggio post-trapianto al fine di diagnosticare precocemente l'eventuale sviluppo dell'infezione mediante l'evidenziazione di una fase viremica con test molecolari per HHV-8 DNA.

Test ulteriori (sierologici e molecolari) possono essere richiesti in concomitanza di casi di infezioni emergenti, quali quelle da virus West Nile e virus Chikungunya, o in occasione di forme epidemiche gravi come nel caso delle pandemie causate dal virus della SARS o il virus influenzale A/H1N1.

Il donatore deve essere sempre monitorato al fine di rilevare eventuali infezioni batteriche o fungine in atto e per tale motivo devono essere effettuate emocolture e urinocolture, nonché colture di secrezioni respiratorie o da altri siti potenzialmente infetti. Ogni infezione microbica attiva dovrebbe essere trattata e auspicabilmente risolta prima del trapianto. Nei casi più complessi sul piano dell'inquadramento infettivologico l'organo può essere utilizzato solo in base alla valutazione del rischio di infezione per riceventi specifici previo consenso informato.

## **Controllo del donatore vivente**

Nel caso di trapianto di fegato da donatore vivente, lo screening infettivologico richiesto è sostanzialmente identico a quello svolto sul donatore cadavere, così come identici sono i criteri di classificazione del rischio. Il maggior tempo a disposizione per le indagini di laboratorio permette, tuttavia, di poter svolgere analisi più approfondite per diagnosticare infezioni in atto ed eventualmente trattarle prima del trapianto. A tale riguardo, per monitorare l'eventuale stato di infezione da *Mycobacterium tuberculosis* si deve saggiare la risposta cellulo-mediata del donatore nei confronti del

microrganismo con test quali la intradermoreazione alla tubercolina (PPD) o che rilevano la produzione di interferone- $\gamma$  da parte dei linfociti attivati con antigeni specifici di *M. tuberculosis*. In caso di positività, al fine di escludere un'infezione attiva il paziente deve essere sottoposto a tre esami culturali effettuati in giorni successivi per la ricerca di micobatteri su campioni di espettorato, urina e sangue. Deve essere anche fatto un esame parassitologico sulle feci e devono essere effettuati test di screening per la ricerca di batteri multiresistenti. In particolare, su tampone nasale si ricerca lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), mentre su tampone rettale enterococchi vancomicina-resistenti (VRE) ed enterobatteri produttori di  $\beta$ -lattamasi a spettro esteso (ESBL) al fine di effettuare un ciclo di terapia idoneo prima del trapianto. I controlli batteriologici devono essere eventualmente ripetuti a distanza di 3 mesi.

### **Controllo del ricevente pre-trapianto**

Il ricevente deve essere sottoposto a controllo microbiologico al fine di rilevare e monitorare un'eventuale infezione in atto (i candidati al trapianto di fegato sono pazienti a rischio di polmonite *ab ingestis*, peritonite batterica, infezioni urinarie e da catetere venoso centrale) e di stabilire il rischio infettivo post-trapianto in base al *matching* sierologico Donatore/Ricevente. Per quanto concerne i test sierologici per i virus epatitici, in caso di positività per anticorpi anti-HCV deve essere ricercato HCV-RNA su campioni di plasma con tecnica standardizzata di real-time PCR al fine di stabilire il *viral load* del paziente. I test attuali permettono di ottenere valutazioni di tipo quantitativo con livelli di sensibilità sovrapponibili a quelli dei test qualitativi. Allo stesso modo, in caso di positività per i marker di HBV, deve essere ricercato HBV-DNA mediante real-time PCR. Qualora i marker sierologici siano negativi, il ricevente deve essere sottoposto a vaccinazione per HBV e il titolo degli anticorpi anti-HBs deve essere determinato al fine di attestare l'efficacia della vaccinazione (valori di HBsAb  $\geq 10$  UI/mL). Se il ricevente è già vaccinato per HBV, il titolo di HBsAb deve essere monitorato ogni 3 mesi in modo da valutare la necessità di un *booster* vaccinale nel caso in cui i livelli risultassero inferiori a quelli considerati protettivi. Per quanto riguarda l'epatite A, in caso di assenza di IgG specifiche può essere valutata l'opportunità della vaccinazione del ricevente. La conoscenza del *matching* sierologico D/R è particolarmente importante per i virus erpetici, poiché lo stato di latenza nell'ospite che caratterizza il ciclo biologico di questi agenti virali fa sì che a seguito del trapianto possano conseguire infezioni primarie, reinfezioni e riattivazioni della replicazione virale. Il ricevente deve essere



sottoposto a test sierologici per CMV (IgG), EBV (IgG anti-VCA; IgG anti-EBNA), HSV-1/2 (IgG), VZV (IgG). In caso di negatività (ovvero di assenza di infezione in atto o pregressa), i controlli devono essere ripetuti ogni 6 mesi. In aree a elevata prevalenza è opportuno effettuare anche i test sierologici per HHV-8 (IgG anti-Ag litici e Ag latenti virali). Devono essere ricercate anche IgM e IgG anti-*Toxoplasma gondii*: il test deve essere ripetuto ogni 6 mesi in caso di negatività. Per quanto concerne la valutazione dell'infezione da *Treponema pallidum*, devono essere effettuati gli stessi test indicati per il donatore. Per quanto riguarda le infezioni batteriche di particolare rilievo (*Mycobacterium tuberculosis*, MRSA, VRE, batteri ESBL-produttori), devono essere effettuate le stesse procedure di diagnostica microbiologica indicate per il donatore vivente.

## Tecnica chirurgica

### ***Prelievo di fegato da donatore cadavere***

Il gesto chirurgico che sottende al prelievo di fegato intero o parziale usualmente è inserito in ambito multidisciplinare in grado di ottimizzare il numero e la qualità degli organi prelevati da un singolo donatore. Un'incisione mediana condotta dal giugulo alla sinfisi pubica garantisce l'accesso agli organi toraco-addominali. La sezione dei mezzi di fissità epatica viene condotta dapprima con la sezione tra legature del legamento rotondo, in seguito del legamento falciforme e del segmento laterale sinistro disgiunto dalla cupola frenica. Un'attenta valutazione della *pars flaccida* del piccolo omento può evidenziare un'arteria epatica anomala sinistra originante dall'arteria gastrica omolaterale. La mobilitazione del colon ascendente e dell'ileo permette di rilevare la vena cava inferiore e le vene renali, e di repertare l'aorta addominale in prossimità della biforcazione iliaca. La scheletrizzazione della *pars tensa* del legamento epato-duodenale viene condotta per identificare l'arteria epatica comune, il dotto epatico comune e la vena porta, preservando arterie anomale o accessorie afferenti al fegato. La sezione del coledoco e l'irrigazione delle vie biliari può essere eseguita in tale momento e comunque ulteriori procedure dissettive possono essere condotte dopo, nella cosiddetta "fase fredda". Questa avviene dopo opportuna eparinizzazione del donatore mediante infusione ev di 300 U/kg di eparina in bolo, e in seguito con la manovra denominata *cross clamp*, che prevede il clampaggio dell'aorta sovraceliaca, simultaneamente si somministra soluzione di conservazione fredda (soluzione Celsior) mediante una cannula inserita nell'aorta distale ed eventualmente in un ramo della vena porta. Contestualmente la vena cava viene svuotata e si procede a raffreddamento della cavità addominale cospargendola di ghiaccio. Il fegato viene escisso con l'intero tronco celiaco o qualsiasi altra arteria accessoria, un tratto molto lungo della vena porta, il dotto epatico comune e la vena retroepatica, con cauta preservazione dello scarico venoso sovraepatico. In ultimo, la preparazione del graft si esegue su banco (*back-table*) mentre il fegato è tenuto immerso nel ghiaccio e soluzione di preservazione, dopo ulteriore perfusione portale (circa 1 L di UW a 4 °C di temperatura). Usualmente si preferisce minimizzare la lunghezza dell'ischemia fredda facendola risultare inferiore a 10 ore. La suddetta tecnica è suscettibile di alcune modifiche qualora

fosse previsto il contestuale prelievo di pancreas intero e/o intestino (prelievo cosiddetto *en bloc* di fegato-pancreas-intestino con successiva separazione al banco degli organi).

In particolare, la soluzione Celsior riduce il danno da ischemia e riperfusione prevenendo il danno ossidativo causato dai radicali liberi (grazie principalmente all'uso di glutatione ridotto come antiossidante), il rigonfiamento e l'edema cellulare indotti da ipotermia (riducendo il flusso intracellulare di calcio, consentendo la produzione di energia in anaerobiosi e impedendo l'acidosi dei tessuti causata dall'accumulo di acido).

Qualora il donatore cadavere fosse idoneo, sarebbe possibile assegnare il lobo epatico sinistro (II-III segmento) a un ricevente pediatrico e il lobo epatico destro a un ricevente adulto, oppure per due riceventi adulti, mediante la divisione del graft con la tecnica resettiva denominata *split liver*, che viene distinta ulteriormente in *ex situ* se la divisione viene eseguita su banco dopo che il fegato è stato prelevato da cadavere e *in situ* se eseguita durante il prelievo da cadavere a cuore battente.

### ***Trapianto del ricevente di fegato intero***

Il trapianto ortotopico di fegato comprende diversi tempi specifici, associati a differenti rischi sia chirurgici sia anestesiológicos. La correzione delle perdite ematiche e della crasi ematica necessita di una pronta attuazione di terapie medico-chirurgiche avanzate prima che possa incorrere un sanguinamento massivo o una severa instabilità emodinamica. L'incisione chirurgica è condotta per via sottocostale destra e xifo-ombelicale, con l'ottenimento di una tecnica definita a "lembo renale" destro; eventualmente, in pazienti selezionati, si procede a una maggiore esposizione mediante una prosecuzione dell'incisione attraverso un accesso sottocostale sinistro con l'espletamento di una cosiddetta incisione tipo Mercedes.

Nel caso di un graft epatico intero, le due principali tecniche sono quella cosiddetta standard, ovvero il trapianto del graft senza preservazione della vena cava del donatore con la realizzazione di due suture termino-terminali tra la vena cava sovra- e sottoepatica, e la variante detta *piggy-back*, che prevede la conservazione della vena cava retroepatica del ricevente e l'anastomosi sovraepatico-cavale sulla cuffia riunita di due o tre sovraepatiche, o latero-laterale. Si descriverà di seguito la metodica di scelta per il centro in cui operano gli autori, rappresentata dalla tecnica standard: separati dal diaframma i mezzi di fissità legamentosa epatica, si seziona la *pars flaccida* del legamento epato-gastrico e si espleta la dissezione del legamento epato-duodenale: vengono sezionati tra legature i rami destro e sinistro dell'arteria epatica all'ilo, il dotto epatico comune e il cistico. Si scheletrizza la vena porta e la vena cava sotto- e sovraepatica e successivamente si valuta l'applicabilità dei clampaggi vascolari su queste ultime strutture venose.

A questo punto è possibile concludere il tempo chirurgico dell'epatectomia soltanto dopo avere assicurato una corretta apposizione dei clamp vascolari rispettivamente sulla vena porta sezionata alla sua biforcazione in ramo epatico destro e sinistro, sulla vena cava inferiore juxtarenale sezionata in corrispondenza dell'inosclo della vena surrenalica destra (precedentemente repertata ed eventualmente sacrificata per garantire un più agevole dominio vascolare epatico) e in ultimo sulla vena cava inferiore peritriale in prossimità dello sbocco delle tre vene sovraepatiche.

In questa occasione si può ricorrere all'utilizzo del bypass venovenoso, che viene programmato nei casi in cui la riduzione del ritorno venoso dal sistema portale e cavale sottoepatico può condurre a instabilità emodinamica e a una congestione

del circolo splancnico. Questo accorgimento procedurale si espleta mediante una cannula introdotta nella vena porta e una nella vena femorale-iliaca, e lo scarico attraverso una cannula posizionata nella vena giugulare che permette un ritorno superiore a 2,5 L/min.

La cuffia cavale sovraepatica si prepara aprendo gli orifizi delle sovraepatiche destra media e sinistra, e suturando i rami frenici. Durante questa fase, definita anepatica, il trapianto consta di una successione di anastomosi vascolari termino-terminali tra donatore e ricevente della vena cava sovraepatica, seguita da quella sottoepatica. In seguito nel fegato viene ulteriormente infusa una soluzione di Ringer lattato attraverso la vena porta, si rimuove la cannula portale e si esegue l'anastomosi portale usando una sutura continua e applicando un cosiddetto *growth factor* per prevenire la stenosi di questa anastomosi. Quest'ultima procedura non è sempre eseguita e viene effettuata mantenendo il nodo di chiusura della sutura continua "in aria", garantendo una moderata espansione del lume portale in occasione della riperfusione.

La fase della riperfusione si compie rimuovendo i clamp e permettendo al sangue venoso portale di perfondere il fegato. Questo tempo del trapianto è estremamente critico e richiede la massima sinergia tra l'équipe chirurgica e quella anestesilogica, poiché possono verificarsi vari gradi di "sindrome da riperfusione", che si manifesta con ipotensione, bradicardia, aritmie e raramente arresto cardiaco per l'improvviso influsso del freddo, dell'iperkaliemia e del sopraggiunto stato acidotico.

In tale occasione termina la suddetta fase di ischemia fredda (CIT, Cold Ischemia Time) e inizia la fase di ischemia calda (WIT, Warm Ischemia Time), che terminerà con il confezionamento dell'anastomosi vascolare arteriosa termino-terminali generalmente tra le arterie epatiche proprie (tra quella nativa e quella del *graft* epatico). Diverse sono le ricostruzioni vascolari che possono permettere al chirurgo di fare fronte alle eventuali anomalie vascolari che potrebbero rivelarsi nel corso del prelievo e successivamente della chirurgia su banco, ma le eventuali plurime anastomosi sottendono a un principio basilare, cioè garantire il massimo apporto di flusso arterioso vascolare al fegato senza dovere incorrere in probabilità aumentate di trombosi vascolari o stenosi anastomotiche, estremamente insidiose per la morbidità e la mortalità del graft e del paziente. A tale scopo è di uso comune sezionare tra legature, oppure più semplicemente apporre una legatura, sull'arteria gastroduodenale, evitando un iniquo furto di flusso e soprattutto incentivando la bontà dello stesso flusso arterioso epatico. Le varianti tecniche del trapianto di fegato che più comunemente si mettono in atto riguardano l'impiego di graft vascolari iliaci arteriosi e venosi nel caso in cui si debba ricorrere rispettivamente a un'anastomosi vascolare arteriosa direttamente sull'aorta (*aortic jumping graft*) e venosa sulla vena mesenterica superiore (*mesenteric vein jumping graft*).

Al termine della fase di riperfusione e di ricostruzione arteriosa, si procede all'esecuzione di una biopsia epatica e di un eco-color-Doppler per valutare eventuali disordini flussimetrici intra- ed extraepatici.

Il ripristino della continuità biliodigestiva avviene tramite la realizzazione di un'anastomosi epato-coledocica (con o senza tubo a T di Kehr e dopo colecistectomia del graft) o di un'epatico-digiunostomia. Si useranno accorgimenti tecnici diversi a seconda delle caratteristiche del graft.

### ***Prelievo di fegato da donatore vivente***

Sulla scorta delle informazioni ottenute dall'utilizzo di fegati parziali prelevati da donatori cadaveri, la comunità trapiantologica si è mossa verso l'esplorazione

della fattibilità del trapianto di fegato parziale da donatore vivente. Il trapianto da donatore vivente presenta alcuni vantaggi: prevede l'utilizzo a scopo di trapianto di un organo sicuramente sano, per il quale non è stato necessario bilanciare artificialmente in terapia intensiva l'instabilità emodinamica tipica di un donatore in morte cerebrale. Inoltre, la porzione di fegato prelevata è conservata (ischemia fredda) solo per pochi minuti prima del trapianto, rispetto alle diverse ore necessarie nel caso di prelievo da donatore cadavere. Infatti, l'intervento è eseguito simultaneamente in due sale operatorie attigue e, quindi, i fattori legati al tempo di trasporto e conservazione dell'organo non incidono. Di conseguenza, un organo prelevato da donatore vivente può garantire una ripresa funzionale post-trapianto più veloce. Il trapianto da vivente consente anche di eseguire l'intervento in elezione, cioè quando donatore e ricevente sono nelle migliori condizioni cliniche possibili.

Bisogna però sottolineare che esistono alcuni rischi. Nel caso di trapianto di fegato da donatore vivente, infatti, un individuo assolutamente sano viene sottoposto a un intervento di chirurgia maggiore. Si tratta, quindi, di un intervento estremo, che sottopone il donatore a tutti i rischi operatori legati all'esecuzione di una resezione epatica maggiore e all'anestesia generale.

Dal punto di vista chirurgico, il trapianto di fegato da donatore vivente tra individui adulti consiste nel prelevare la parte destra del fegato del donatore e trapiantarla nel ricevente, dopo aver asportato l'organo malato. È possibile dividere il fegato in due parti, perché ciascuno dei due lobi ha una propria vascolarizzazione arteriosa e venosa e drena la bile attraverso due dotti principali, destro e sinistro, che si uniscono solo nel loro ultimo tratto al di fuori del fegato.

Inoltre, il fegato ha la capacità di rigenerarsi e, già dopo 3-4 settimane dall'intervento chirurgico, ritorna alle dimensioni originarie pre-trapianto sia nel donatore sia nel ricevente. Due équipe eseguono contemporaneamente gli interventi, la cui durata è di circa 8 ore per il donatore e di 10 ore per il ricevente. Il tempo di ospedalizzazione del donatore dopo l'intervento in genere è di 5-7 giorni, salvo complicanze che possono insorgere in circa il 30% dei casi.

Come nel caso della tecnica *split*, il prelievo di fegato da donatore vivente non è altro che un'epatectomia (destra o sinistra). Comunemente si privilegia la realizzazione di un'epatectomia destra, che, sebbene comporti nella maggior parte dei casi l'asportazione di una quota di parenchima in più, risulta tecnicamente più agevole anche nella successiva fase di trapianto.

Le fasi del prelievo sono piuttosto complesse: la prima fase prevede lo studio intraoperatorio dell'anatomia dell'albero biliare tramite una colangiografia (dopo colecistectomia) e dell'anatomia vascolare in rapporto al potenziale piano di transezione parenchimale mediante un'ecotomografia. In tal senso la valutazione dei donatori continua sino al momento della resezione: sebbene all'esplorazione chirurgica sia inusuale la scoperta di evidenti stati patologici, nulla può essere considerato definitivo. I risultati preoperatori degli esami e delle immagini radiologiche eseguite dovrebbero essere verificati dall'ispezione. L'ecografia e la colangiografia intraoperatorie sono di grande importanza per la strategia chirurgica.

■ **Ecografia intraoperatoria:** è uno strumento supplementare alle indagini preoperatorie e può semplificare la resezione epatica. La transezione parenchimale è l'atto chirurgico potenzialmente responsabile della maggior parte dei sanguinamenti nel donatore, ma il volume perso può essere ridotto al minimo scegliendo attentamente il piano di resezione. L'ecografia intraoperatoria è utile per identificare i rapporti del piano di transezione ipotizzato con le strutture vascolari, in particolare la vena sovraepatica media e i rami portalì per il IV

segmento. Il piano della transezione può essere modificato per evitare di ledere questi vasi. Chiaramente anche i rapporti anatomici delle vene sovraepatiche accessorie possono essere determinati, grazie all'ecografia intraoperatoria, prima della dissezione.

■ **Colangiografia intraoperatoria:** le varianti anatomiche delle vie biliari sono abbastanza frequenti e sono considerate di rilevante importanza nel trapianto da donatore vivente. Solo il 60% dei donatori ha un'anatomia biliare normale per il tratto destro e sinistro. Le anomalie anatomiche non sono considerate abitualmente una controindicazione alla donazione di fegato. La colangiografia intraoperatoria è ancora la migliore indagine per valutare l'albero biliare del donatore. Gli esami non invasivi (RM o TC) non forniscono immagini attendibili per i dotti più piccoli e la morbidità della colangiopancreatografia retrograda endoscopica è inoltre alta per giustificarne un utilizzo routinario.

■ **Fase della resezione parenchimale:** il tipo di resezione è dettato dalla massa corporea del donatore e del ricevente e, allo stesso tempo, dall'anatomia del donatore e dalla gravità dell'epatopatia di base del ricevente.

La segmentectomia laterale sinistra (segmenti II e III di Couinaud o lobectomia sinistra secondo la nomenclatura francese) produce nella maggior parte dei casi un graft del peso variabile tra 200 e 300 g. Graft di queste dimensioni sono ideali per i bambini che pesano meno di 30 kg, ma sono generalmente inadeguati per i bambini più grandi e per gli adulti. La lobectomia sinistra comprende la resezione dei segmenti di Couinaud II, III e IV (epatectomia sinistra secondo la nomenclatura francese), con o senza il I segmento, e i graft pesano generalmente da 300 a 500 g. I bambini più grandi e gli adulti piccoli possono essere sicuramente sottoposti al trapianto con emifegati sinistri, ma i riceventi che pesano più di 60 kg sono generalmente esclusi. Da una semplice osservazione si evince che l'adulto medio pesa significativamente più di 60 kg. Gli emifegati sinistri dei donatori viventi non rappresentano chiaramente una soluzione alla carenza di organi, nell'emisfero occidentale.

L'emifegato destro (segmenti di Couinaud V, VI, VII e VIII o epatectomia destra secondo la nomenclatura francese) rappresenta approssimativamente il 60% della massa del fegato. Nelle più grandi casistiche pubblicate da centri dell'emisfero occidentale, i lobi destri trapiantati pesavano in media 875 g. Anche la lobectomia destra allargata (segmenti di Couinaud IV, V, VI, VII e VIII) è stata eseguita per la donazione da vivente.

L'inclusione del segmento IV aumenta la complessità della procedura sia per il donatore sia per il ricevente e sembra essere associata a un'incidenza più alta di complicanze a carico del donatore.

Dal punto di vista procedurale, l'epatectomia destra prevede che il lobo destro venga completamente mobilizzato, mentre ciò non viene fatto per il rimanente lobo sinistro. Le maggiori strutture vascolari (l'arteria epatica, la vena porta, la vena sovraepatica) vengono isolate, così come i vasi accessori di calibro > 5 mm.

I dotti biliari vengono visualizzati e il parenchima viene alla fine sezionato con l'utilizzo combinato di un dissettore a ultrasuoni o *Cavitron Ultrasonic* (Fig. 137.2) o a pressione d'acqua (*idrojet dissector*) per frammentare il parenchima e di un dissettore a radiofrequenza per la precoagulazione dei vasi intraepatici < 5 mm. Inoltre si utilizza un recuperatore di sangue intraoperatorio (*cell-saver*), che permetterà di reinfondere il sangue perso; i donatori solo raramente richiedono trasfusioni di sangue eterologo. Dopo la transezione, i vasi vengono clampati e divisi e viene rimosso il lobo destro, che verrà quindi lavato con la soluzione Celsior e preparato per il ricevente.

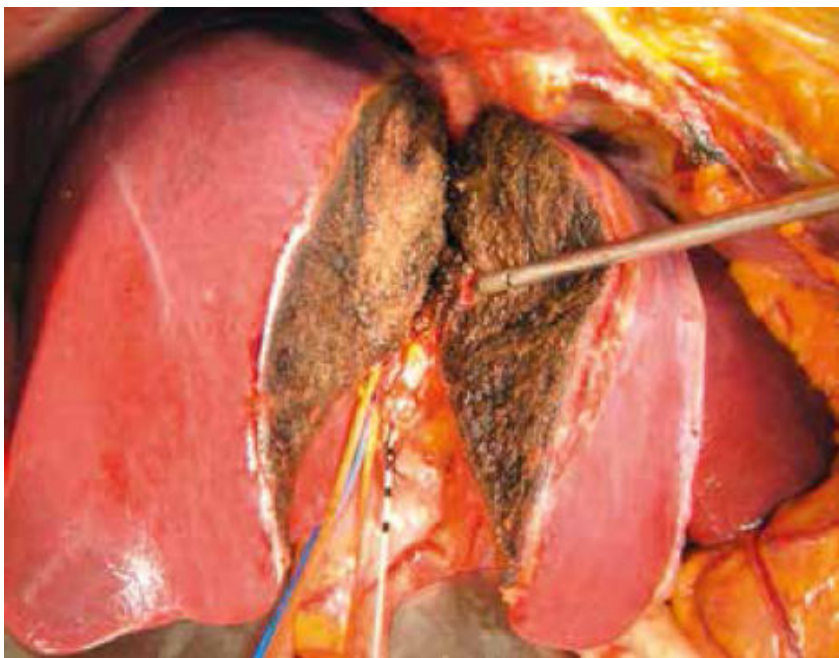


**Fig. 137.2.** Transezione parenchimale nel donatore vivente di emifegato destro.

L'epatectomia destra ha numerosi vantaggi tecnici importanti rispetto all'epatectomia sinistra che possono influenzare il risultato sia per il donatore sia per il ricevente. Il calibro dei vasi è più grande e non sono richieste anastomosi microscopiche (Fig. 137.2). Il lobo destro si localizza nella sua posizione naturale nel quadrante superiore destro e le complicanze che derivano dalla malposizione del graft (ripiegamenti o torsioni dei vasi) sono rare. La posizione del graft localizza i vasi del donatore in prossimità dei vasi del ricevente e l'uso di graft vascolari non è solitamente richiesto. Le variazioni anatomiche del lobo destro solitamente sono gestite senza ricostruzioni complicate o senza mettere in pericolo il lobo residuo. Quando si esegue l'epatectomia destra, la divisione dell'arteria epatica destra e/o della vena porta destra distalmente ai rami per il IV segmento preserva il loro afflusso, assicura che il fegato residuo sia ben vascolarizzato e non compromette la vascolarizzazione del graft.

I punti di sezione dell'arteria epatica destra o della vena porta sono scelti in modo da rispettare l'anatomia vascolare del IV segmento. Inoltre, quando a essere resecato è il lobo sinistro, i rami vascolari per il IV segmento – provenienti da destra – non possono essere facilmente conservati e ricostruiti, anche con l'aiuto di un microscopio. L'atrofia e la necrosi del IV segmento con o senza la formazione di un ascesso sono state segnalate nei pazienti trapiantati con graft di lobi sinistri. La preservazione attenta della vascolarizzazione per questo segmento è essenziale. Usualmente, il donatore trascorre la prima notte dopo l'intervento in terapia intensiva e, quindi, in seconda giornata postoperatoria viene trasferito nel normale reparto di degenza, dove inizia subito a seguire la terapia riabilitativa. Il donatore potrà tornare a condurre una vita normale dopo 4-6 settimane. Per salvaguardare l'integrità della salute di chi dona una piccola porzione di fegato sono stati sviluppati rigidi criteri di selezione del donatore e in tale ambito, anche in considerazione dello sviluppo di notevoli capacità tecniche, si è ottenuto un

rischio di mortalità per il donatore stimato fra lo 0,5 e l'1% secondo recenti statistiche mondiali.

### ***Prelievo di fegato da donatore a cuore non battente***

L'allargamento dei criteri di reclutamento dei donatori, assieme alla crescente accettazione di organi con anomalie anatomiche, ha indotto alla rivalutazione dei donatori definiti a cuore non battente (Donor after Cardiac Death, DCD): sulla base dei risultati ottenuti in nazioni che già eseguono questo tipo di trapianti, si pensa che in questo modo il numero di donatori di organo possa essere incrementato significativamente, aumentando la possibilità dei pazienti in lista di attesa di essere trapiantati.

La donazione d'organo a cuore non battente è comunque correlata a un rischio più elevato di disfunzione precoce del fegato trapiantato, di complicazioni vascolari e biliari, più alti tassi di *re-listing* e di ritrapianto, e a sopravvivenze inferiori sia dell'organo trapiantato sia del paziente. Tutto ciò è correlato all'inevitabile incremento dei tempi di ischemia calda che si verifica durante la dichiarazione di morte e il processo di prelievo degli organi.

Nonostante i progressi delle tecniche chirurgiche e della conservazione degli organi, sono ancora molti gli sforzi da fare per ridurre al minimo il tempo di ischemia calda e di riperfusioni nella popolazione DCD.

### ***Trapianto del ricevente adulto da donatore vivente***

Le procedure che rientrano in tale contesto sono quelle messe in atto sui riceventi di un emifegato derivato da un donatore vivente.

■ **Anastomosi venosa cavale termino-terminale:** in base alle diverse opzioni che riguardano le anastomosi cavali per l'emifegato destro (segmenti V, VI, VII, VIII) si esegue un'anastomosi termino-terminale tra la vena sovraepatica destra del graft e l'ostio della vena sovraepatica destra del ricevente previa sutura degli osti cavali delle vene sovraepatiche media e sinistra del ricevente; viceversa, per quanto riguarda l'emifegato sinistro (segmenti I, II, III, IV), si confeziona un'anastomosi termino-terminale tra la vena sovraepatica media e sinistra del graft e l'ostio della vena sovraepatica media e sinistra del ricevente, previa sutura dell'ostio cavale della vena sovraepatica destra.

I graft dei lobi destri si collocano nella loro posizione anatomica fisiologica e una ostruzione del deflusso causato dal malposizionamento solitamente non si verifica. L'incidenza di un'ostruzione clinicamente significativa è approssimativamente del 5% per i graft da emifegato sinistro. Il lobo destro è drenato principalmente dalla vena sovraepatica destra. Esistono però frequentemente vene accessorie che dal lobo destro drenano direttamente nella vena cava, aumentando il deflusso. La vena sovraepatica media è condivisa dalla porzione mediale del lobo destro e dal IV segmento epatico. La porzione extraepatica della vena epatica destra è anatomicamente separata ed è rapidamente isolata dalle altre vene. La vena sovraepatica media e la vena sovraepatica sinistra hanno una relazione anatomica stretta e spesso formano un tronco comune prima di confluire nella vena cava inferiore. L'epatectomia destra nel donatore vivente può essere eseguita in uno dei seguenti due modi: nel primo caso il lobo è resecato unitamente alla vena sovraepatica destra e alla vena sovraepatica media oppure solamente con la vena sovraepatica destra. È fuor di dubbio che la resezione della vena sovraepatica media è di grande beneficio per il graft, e che probabilmente il lobo sinistro residuo non risentirebbe della sua assenza, ma il suo rapporto intimo con la vena sovraepatica sinistra può rivelarsi

pericoloso. Difatti la vena sovraepatica sinistra potrebbe venire danneggiata durante la dissezione o essere ridotta di calibro dalla sutura della vena sovraepatica media, lasciando il lobo sinistro con un deflusso venoso compromesso. La preservazione delle vene sovraepatiche accessorie di diametro > 5 mm e la loro anastomosi con la vena cava inferiore è uno dei mezzi alternativi per aumentare il deflusso venoso del lobo destro. La vena sovraepatica destra può essere isolata con una lunghezza sufficiente affinché possa essere eseguita un'anastomosi termino-terminale con la vena sovraepatica destra del ricevente. Segue di regola, per tutti i tipi di graft, il confezionamento rispettivamente di anastomosi portale termino-terminale e anastomosi arteriosa termino-terminale.

■ **Anastomosi portale termino-terminale:** garantisce la riperfusione dell'organo e l'ultimazione della fase anepatica nonché dell'ischemia fredda.

■ **Anastomosi arteriosa termino-terminale:** riguardo alla perizia tecnica che necessita tale tempo chirurgico, una questione cardinale è espressa dall'insorgenza di trombosi dell'arteria soprattutto per la popolazione pediatrica sottoposta a trapianto epatico parziale sia da donatore cadavere sia da vivente. L'utilizzo di anastomosi microvascolari ne ha significativamente ridotto l'incidenza, tuttavia eseguire un'anastomosi microvascolare non è abitualmente necessario nei riceventi adulti, in particolar modo con un graft proveniente dal lobo destro, per il largo calibro dell'arteria. Inoltre, il tempo di ischemia fredda è minimo nel trapianto da donatore vivente e ciò dovrebbe ridurre il rischio di complicanze trombotiche.

■ **Ricostruzione biliare:** avviene tramite la realizzazione di un'anastomosi epato-coledocica (con tubo a T di Kehr) o di una dotto-digiunostomia.

L'incidenza delle complicanze biliari varia dal 10 al 30% nel trapianto di fegato intero da donatore cadavere ed è > 35% nel trapianto di fegato parziale da donatore vivente. Un'incidenza più alta di complicanze biliari è stata segnalata in molte casistiche sul trapianto di fegato da donatore vivente (LDLT, Living Donor Liver Transplantation), arrivando fino al 40,6%.

La differenza è spiegabile non solo da una minore esperienza chirurgica con il trapianto da vivente, ma anche dalle variazioni anatomiche dei dotti biliari, dalla presenza di più dotti da anastomizzare e dal calibro ridotto dei dotti settoriali. Alcuni dotti piccoli transresecati durante la transezione parenchimale, nonostante una tecnica chirurgica meticolosa, possono sfuggire causando una fistola biliare dalla superficie di sezione. Un leggero edema di un'anastomosi bilio-digestiva può contribuire alla stasi biliare e la pressione a monte può favorire lo stravasamento biliare dalla superficie di sezione di un dotto o dalla stessa anastomosi. Il diametro piccolo rende l'anastomosi più difficoltosa, cosicché la stenosi e le fistole biliari sono più frequenti. È comune la presenza di dotti multipli, il che rappresenta una sfida tecnica. Quando sono confezionate anastomosi termino-terminali, una disparità significativa del diametro potrebbe inoltre giocare un ruolo significativo. Una dissezione aggressiva in prossimità dei dotti può causare un danno diretto o compromettere l'afflusso sanguigno. Nei trapianti di fegato parziale, quali il trapianto di fegato ridotto, lo *split* e il LDLT, la modalità di ricostruzione biliare dipende dall'anatomia dei dotti biliari e dalle singole preferenze degli operatori.

I chirurghi che privilegiano l'utilizzo dell'anastomosi con ansa defunzionizzata a Y di Roux ritengono che questa fornisca l'afflusso extrarterioso di sangue al dotto biliare dai capillari intestinali. Per contro, la ricostruzione biliare dotto-coledocica (*duct to duct*) è un metodo fisiologico e più rapido che conserva la fisiologica continuità bilio-enterica e intestinale. Inoltre, permette l'accesso facilitato e offre la possibilità di ottenere le immagini attraverso la colangiografia endoscopica



retrograda, semplificando la gestione delle complicanze postoperatorie. Secondo gli studi anatomici, l'afflusso arterioso al dotto deriva principalmente in maniera assiale dal plesso arterioso periduttale, che fornisce sangue da entrambe le estremità ed evita la devascularizzazione. I drenaggi transanastomotici esterni sono stati usati nelle ricostruzioni *duct to duct*, mentre gli stent interni sono stati preferiti nelle ricostruzioni con ansa a Y di Roux.

## Gestione postoperatoria e immunosoppressione

Il paziente trapiantato di fegato è un paziente con necessità postoperatoria di un'unità di Terapia Intensiva e rianimazione in cui vengano monitorati continuamente i parametri vitali e gli indici di funzionalità d'organo, senza escludere un controllo quotidiano eco-Doppler delle anastomosi vascolari, almeno per la prima settimana di degenza postoperatoria. Gli attuali protocolli di immunosoppressione nel trapianto di fegato si basano su farmaci inibitori delle calcineurine (tacrolimus e, meno frequentemente, ciclosporina), spesso associati ad altri farmaci (micofenolato e/o steroide) allo scopo di mantenere livelli ematici più bassi e quindi minore tossicità. Lo steroide viene tradizionalmente utilizzato per l'induzione (bolo intraoperatorio nella fase anepatica) e poi mantenuto per periodi variabili. Negli ultimi anni si va affermando la tendenza alla sospensione precoce dello steroide, per ridurre gli effetti collaterali a lungo termine (diabete, osteoporosi ecc.).

L'aspetto più importante, qualora il paziente abbia un decorso postoperatorio assolutamente normale, riguarda la gestione del regime immunosoppressivo, iniziato peraltro in sala operatoria. Attualmente, quello che molti centri sembrano privilegiare è così impostato:

- agente depletivo linfocitario (basiliximab 20 mg ev in bolo) intraoperatoriamente, prima della riperfusione, e in quarta giornata postoperatoria;
- inibitore della proliferazione e dell'attivazione delle cellule linfocitarie T (tacrolimus – FK-506): dose iniziale di 1 mg per os due volte al giorno dalla prima giornata postoperatoria a incrementare per mantenere un livello sierico terapeutico medio di 15 ng/mL nelle prime due settimane, 10 ng/mL nella terza e quarta settimana, tra 5 e 10 ng/dL nel primo anno e tra 3 e 7 ng/dL dopo il primo anno.

Recentemente, sempre più centri hanno introdotto nella pratica clinica l'utilizzo della composizione modificata del farmaco per fare sì che la capsula rilasci più lentamente il principio attivo. Con questa formula a rilascio ritardato, il tacrolimus viene assunto una sola volta al giorno permettendo ai pazienti una maggiore facilità ad attenersi al regime

## Complicanze post-trapianto

---

Le complicanze post-trapianto possono essere distinte in tre grandi insiemi:

- il primo gruppo è rappresentato dalle possibili complicanze precoci (entro i primi 2-3 mesi post-trapianto);
- il secondo gruppo è costituito da problemi legati all'immunosoppressione, che dipendono dal grado e dal peso dell'immunosoppressione “per sé” (rischio aumentato di infezioni e di neoplasie) e dalla tossicità specifica del o dei farmaci utilizzati (danno cardiovascolare e renale da inibitori delle calcineurine – ciclosporina e tacrolimus –, diabete e osteoporosi da steroidi ecc.). Questo tipo di problemi tende a verificarsi in una fase di follow-up più tardiva (mesi/anni);
- il terzo gruppo di problemi è legato alla ricorrenza nell'organo trapiantato della malattia epatica originaria (tipico esempio è la ricorrenza dell'infezione da HCV nel graft, con il rischio correlato di ricorrenza della cirrosi nel post-trapianto). Anche questo tipo di complicanze tende in genere a presentarsi tardivamente nel follow-up post-trapianto (anni).

### Complicanze precoci

Questi sono problemi generalmente correlati all'intervento chirurgico, alle condizioni cliniche del paziente pre-trapianto e alle caratteristiche dell'organo trapiantato.

■ **“Primary nonfunction” (PNF):** l'immediato non funzionamento del graft (totale mancanza di ripresa funzionale dopo l'intervento) comporta l'insorgenza di insufficienza epatica acuta risolvibile esclusivamente con il ritrapianto in urgenza. La sua incidenza varia tra il 2 e il 4%. Fattori di rischio riconosciuti sono la durata del periodo di ischemia cui è esposto l'organo durante la procedura di prelievo e trapianto, e la presenza di steatosi macrovescicolare nel fegato trapiantato.

■ **Delayed Graft Function (DGF):** la ritardata ripresa funzionale del graft è caratterizzata da incremento dei valori di bilirubina, deficit dei fattori di coagulazione e presenza di ascite. Tale quadro clinico insorge molto precocemente (primi giorni post-trapianto) e può persistere per alcune settimane. In tutto questo periodo la condizione di insufficienza funzionale di fegato espone il paziente a rischio elevato di complicanze (specialmente di tipo infettivo). Nei casi in cui

la ripresa funzionale persista o il grado di insufficienza epatica tenda a peggiorare rapidamente, deve essere presa in considerazione l'opzione del trapianto. Fattori di rischio per la comparsa di DGF sono la presenza di marcata steatosi del graft, l'età del donatore, il tempo di ischemia.

■ **Rigetto acuto:** gli attuali schemi di terapia immunosoppressiva hanno permesso di ottenere un'incidenza < 10% dei pazienti, generalmente nei primi 3-6 mesi post-trapianto. Il primo segno è rappresentato da alterazione isolata degli indici di funzione epatica (transaminasi, fosfatasi alcalina,  $\gamma$ -GT), ma se non trattato può comportare la comparsa di ittero, febbre e ascite. La diagnosi si basa sull'esame istologico.

■ **Infezioni:** nell'immediato postoperatorio le infezioni sono generalmente causate da germi "comuni" (non opportunisti), nella maggior parte dei casi in sedi correlate all'invasività dell'intervento chirurgico e delle procedure associate (infezione della ferita chirurgica, infezione di eventuali raccolte addominali, polmonite associata a ventilazione meccanica, infezione di cateteri venosi centrali ecc.). Per il contesto in cui insorgono (pazienti affetti da malattie croniche con lunghe e ripetute ospedalizzazioni pre-trapianto, degenze in terapia intensiva post-trapianto) sono spesso causate da microrganismi multiresistenti (MRSA, VRE, batteri ESBL+). I pazienti con insufficienza renale in dialisi e quelli che vengono sottoposti a un trapianto presentano un rischio incrementato per le infezioni fungine e virali.

Nel corso dei primi 2-3 mesi post-trapianto i pazienti sono particolarmente esposti al rischio di contrarre l'infezione da CMV, in forma di infezione primaria o di riattivazione. Il gruppo a più elevato rischio è costituito dai pazienti sieronegativi (privi cioè di anticorpi IgG anti-CMV) ricevanti un organo da donatore sieropositivo (CMV-IgG positivi), che sviluppano un'infezione primaria in circa il 30% dei casi. L'infezione da CMV può essere efficacemente prevenuta con l'uso profilattico o *pre-emptive* di antivirali. L'approccio più diffuso è attualmente quello che prevede una sorveglianza con l'utilizzo di test volti all'identificazione precoce della replicazione virale e al trattamento di quei pazienti in cui vengono rilevati livelli soglia, predittivi di sviluppo di malattia. L'impiego di queste misure di prevenzione, unito al minore carico di immunosoppressione previsto con i nuovi schemi di terapia farmacologica, è stato in grado di ridurre significativamente l'incidenza nel post-trapianto di fegato di malattia da CMV (sindrome generalizzata con febbre e pancitopenia o malattia d'organo con interessamento polmonare, gastrointestinale o epatico). Nella nostra area geografica sta assumendo una particolare

rilevanza l'infezione da HHV-8 (virus erpetico associato a malattia di Kaposi), per l'elevata prevalenza di portatori nella popolazione generale (5-8%) e l'alto rischio di trasmissione con l'organo trapiantato e con le emotrasfusioni. Nel paziente immunodepresso tale infezione può essere causa dell'insorgenza di sarcoma di Kaposi e di quadri di infezione generalizzata a elevato rischio di mortalità.

■ **Complicanze tecnico-chirurgiche:** il miglioramento delle tecniche chirurgiche ha consentito di ridurre notevolmente le complicanze postoperatorie di tipo tecnico. Un problema che riveste ancora un peso significativo (incidenza tra il 15 e il 25% dei trapianti) è quello rappresentato dalle stenosi biliari. La sede è in genere quella dell'anastomosi chirurgica (*duct-to-duct* o più raramente bilio-digestiva) e il fattore responsabile è la condizione di ischemia delle vie biliari extraepatiche dell'organo nella fase di prelievo e di trapianto. Anche se un'insufficiente vascolarizzazione da parte dell'arteria epatica può causare stenosi delle vie biliari, la gran parte di queste si presentano in pazienti con arteria epatica perfettamente funzionante. Il periodo di massima incidenza è tra il secondo e il sesto mese post-trapianto, anche se più raramente si osservano stenosi biliari anastomotiche tardive (anni dal trapianto). In assenza di altre complicanze (fegato ben funzionante, non rigetto, non recidiva HCV) sono in genere risolvibili attraverso procedure di endoscopia e/o radiologia interventistica (dilatazione pneumatica, posizionamento di stent plastici o metallici). Più complessa la gestione in caso di disfunzione multifattoriale del graft. La presentazione clinica è caratterizzata da incremento dei test di funzione epatica, poi ittero di tipo meccanico e possibili complicanze (colangiti, ascessi).

La più temibile delle complicanze di tipo tecnico è la trombosi dell'arteria epatica. L'insorgenza immediata è di solito causa di danno irreversibile di tipo ischemico dell'organo (ed è per questo una delle indicazioni al trapianto in urgenza quando si verifica entro le prime 2 settimane dal trapianto). La sua incidenza varia tra il 2 e il 5% dei trapianti. Si associano e causano problemi alle vie biliari per insufficiente apporto arterioso: stenosi singole/multiple, ascessi, bilomi, danno colestatico cronico con perdita del graft.

La forma tardiva (oltre il sesto mese) si presenta in genere con infezioni delle vie biliari (colangiti e/o ascessi epatici) causate da stenosi multiple ischemiche delle vie biliari, intra- ed extraepatiche. In questo caso il funzionamento del graft può rimanere di grado accettabile anche per lungo tempo (anni) e la strategia terapeutica consiste nella risoluzione, in genere attraverso il posizionamento di stent, delle stenosi biliari. I segni iniziali possono essere solo un modesto incremento dei test di funzione epatica, mentre in fase più

avanzata la presentazione è in genere caratterizzata dai segni di sepsi biliare. L'eco-Doppler è un test molto sensibile per porre il sospetto di trombosi dell'arteria epatica, ma per la definizione diagnostica è necessaria la conferma con TC con contrasto o arteriografia.

## **Complicanze correlate all'uso di farmaci per l'immunosoppressione**

Il fattore di rischio principale nel paziente sottoposto a trapianto di fegato è rappresentato dall'immunosoppressione. I farmaci immunosoppressori, che sono in grado di ridurre il rischio di rigetto (acuto e cronico) attraverso la soppressione di alcune funzioni del sistema immunitario del paziente, espongono a un rischio aumentato di contrarre infezioni (batteriche, virali, fungine) e di sviluppare neoplasie (linfomi, neoplasie solide).

■ **Tossicità dei farmaci immunosoppressori a carico del sistema cardiovascolare:** nonostante i progressi della terapia immunosoppressiva e i buoni risultati (in termini di sopravvivenza a lungo termine) dei trapianti d'organo, i pazienti sottoposti a trapianto di fegato hanno una speranza di vita ridotta. Questo effetto è dovuto in gran parte al rischio di recidiva della malattia di base e al rischio di complicanze cardiovascolari. Molti pazienti hanno infatti fattori di rischio cardiovascolari al momento del trapianto e la terapia immunosoppressiva può aggravare i fattori di rischio esistenti o promuoverne lo sviluppo di nuovi, in particolare iperlipidemia, diabete e ipertensione (cfr. paragrafo [“Follow-up post-trapianto di fegato”](#)).

■ **Tossicità dei farmaci immunosoppressori a carico dell'apparato uropoietico:** costituisce l'effetto secondario più frequente e a più rapida insorgenza del trattamento immunosoppressivo con tacrolimus o ciclosporina. In presenza di indizi di comparsa/progressione di danno renale è necessario valutare la possibilità di ridurre la dose dei farmaci inibitori delle calcineurine e di ottimizzare la terapia di diabete e ipertensione (se presenti). In considerazione del ristretto range terapeutico di questi farmaci, è importante evitare di associare farmaci che possano influenzare il loro metabolismo o contribuire alla loro tossicità, come i FANS e ogni farmaco metabolizzato dalle stesse vie cataboliche (citocromo P450 3A4 o P-glicoproteina).

## **Infezioni**

---

Nel follow-up a lungo termine (dopo i primi 6 mesi post-trapianto) frequenza e localizzazione delle infezioni sono in genere

sovrapponibili a quelle della popolazione generale (vie respiratorie e vie urinarie le più comuni). Le colangiti sono una frequente causa di febbre, soprattutto nei pazienti con stenosi o problemi alle vie biliari. La possibilità di infezioni opportunistiche (soprattutto fungine) deve essere sempre considerata, in particolare nei pazienti con ridotta funzione del graft o con altri fattori di rischio (degenza in terapia intensiva, insufficienza renale ecc.). Il trattamento antibiotico empirico, da istituire prontamente in attesa del risultato delle colture, è raccomandato nei pazienti con segni clinici, anche iniziali, di infezione. Particolare attenzione va posta alle possibili interazioni degli antibiotici con i farmaci immunosoppressori. Per quanto riguarda l'aspetto della prevenzione, è sempre raccomandato l'uso di vaccini inattivati (influenza e pneumococco). L'uso di vaccini vivi è invece controindicato.

### **Ruolo del controllo microbiologico nella gestione del trapianto di fegato**

Uno dei maggiori avanzamenti conseguiti in campo trapiantologico è rappresentato dallo sviluppo di basi razionali per la prevenzione, la diagnosi e la gestione delle infezioni, complicanze del trapianto divenute progressivamente più importanti. L'uso di immunosoppressori più potenti ha, infatti, ridotto fortemente l'incidenza del rigetto, ma ha aumentato la suscettibilità dei pazienti a processi infettivi. Le strategie di controllo microbiologico sono il risultato sia della disponibilità di nuovi farmaci antimicrobici efficaci, sia, e soprattutto, dello sviluppo di nuove metodiche diagnostiche basate sull'uso di tecniche molecolari e immunologiche quantitative. Poiché le infezioni del paziente trapiantato possono essere distinte, in base all'esposizione, in infezioni derivate dal donatore o dal ricevente, di origine nosocomiale e da comunità, le strategie di controllo microbiologico devono essere applicate sia prima sia dopo il trapianto. Lo stato di immunocompromissione non solo rende il paziente trapiantato particolarmente suscettibile ai processi infettivi, ma ne modifica anche le manifestazioni patologiche, rendendone più difficile la diagnosi. Solo un attento monitoraggio microbiologico garantisce la possibilità di fare diagnosi eziologica precoce e di effettuare una terapia efficace. Un approccio terapeutico che ha dato ottimi risultati clinici è quello definito *pre-emptive*, o presintomatico, che prevede di trattare il paziente solo quando il livello di replicazione e disseminazione del microrganismo abbia raggiunto valori stabiliti come altamente predittivi dello sviluppo effettivo di manifestazioni patologiche. In questo modo si riduce la possibile esposizione del paziente agli effetti tossici di trattamenti farmacologici non necessari e si permette al sistema immunitario dell'ospite di venire attivato e di

rispondere al processo infettivo, migliorando l'effetto di clearance del microrganismo e riducendo in questo modo i possibili casi di riattivazione tardiva dell'infezione. A fronte di questi vantaggi per il paziente, questa strategia richiede però l'uso programmato di tecniche diagnostiche capaci di valutare in modo quantitativo la presenza del microrganismo nei vari distretti corporei, nonché di test di recente introduzione nella diagnostica microbiologica atti a misurare la risposta cellulo-mediata specifica del paziente.

■ **Infezioni da CMV:** rappresenta la maggiore causa di morbidità per i trapiantati di organo solido. Il protocollo di follow-up seguito presso i centri trapianti accreditati prevede un monitoraggio a cadenza settimanale per i primi 3 mesi post-trapianto (periodo di massima incidenza dell'infezione) e poi mensile, e in ogni caso di sospetto clinico, mediante rilevazione e misurazione della viremia da CMV. Il test viene effettuato su DNA estratto da campioni di sangue intero e amplificato mediante real-time PCR. Il valore utilizzato come cut-off per iniziare la terapia antivirale è di 100.000 copie di CMV-DNA/mL: infatti, in presenza di manifestazioni patologiche CMV-correlate, il *viral load* risulta sempre  $> 300.000$  copie/mL. Il trattamento antivirale viene protratto fino al riscontro di un valore negativo del test molecolare su due campioni ematici consecutivi. Nel valutare i risultati è da considerare la difficoltà di standardizzazione di queste metodiche e la loro variabilità tecnica intrinseca, pari a  $0,5 \log_{10}$ . Ciò significa che, per valutare una cinetica di replicazione virale, dovrebbero essere considerati, preferenzialmente, risultati ottenuti con la stessa metodica e che una differenza del titolo virale (copie di genoma/mL) riscontrato su un campione può essere considerata significativa solo se pari ad almeno 3 volte (in più o in meno) rispetto al valore precedente. Ciononostante, la quantificazione di CMV-DNA con real-time PCR costituisce attualmente la tecnica diagnostica di riferimento e ha reso non più necessario il test per la determinazione dell'antigenemia CMV (ricerca dell'Ag pp65 virale nei leucociti del sangue periferico), a lungo usato per diagnosticare uno stato viremico, ma di più complessa esecuzione. Studi recenti hanno dimostrato l'importanza di monitorare nei pazienti con infezione CMV attiva lo sviluppo della risposta cellulo-mediata specifica. La tecnica più utilizzata a tale riguardo è quella dell'Elispot (altre sono quelle citofluorimetriche con tetrameri e rilevazione di IFN- $\gamma$  intracellulare) e si basa sul dosaggio dei linfociti T produttori IFN- $\gamma$  evidenziati dopo incubazione delle cellule mononucleate (linfociti, monociti) del sangue periferico (PBMC) del paziente con una miscela di peptidi CMV immunogenici (Ag pp65 e Ag IE) in pozzetti rivestiti di anticorpi anti-IFN- $\gamma$ . La citochina rilasciata rimane adesa in prossimità di ciascuna

cellula produttrice e viene evidenziata mediante reazione immunoenzimatica in forma di spot, il cui numero corrisponde quindi al numero di linfociti CD4 (T helper) e/o CD8 (T citotossici) anti-CMV presenti in un determinato numero di PBMC. Malgrado la mancanza di valori di riferimento certi, si considera indicativa di una risposta cellulo-mediata attiva nei confronti del virus la rilevazione di almeno 0,5-1 cellula T CMV-specifica per 100.000 leucociti.

■ **Infezioni da EBV:** un altro processo infettivo che deve essere sottoposto ad attento monitoraggio è rappresentato dall'infezione da EBV, causa principale di forme linfoproliferative post-trapianto (PTLD, Post-Transplantation Lymphoproliferative Diseases) a possibile esito letale. In caso di trapianto di fegato il rischio di PTLD è del 3-12%, con particolare rilievo per pazienti che vanno incontro a infezione primaria da EBV trasmessa dal donatore (D+/R-). Data l'elevata sieroprevalenza dell'infezione da EBV nell'adulto, la condizione di maggiore rischio si ha nei pazienti in età pediatrica. La PTLD deriva, infatti, prevalentemente da un evento di immortalizzazione e quindi di espansione di linfociti B contenenti il genoma virale in forma episomiale in assenza di un'adequata risposta dei linfociti T citotossici dell'ospite a causa dello stato di immunosoppressione indotta. Data la scarsa responsività del EBV ai trattamenti antivirali e, soprattutto, la natura tumorale del processo patologico, la terapia prevede una riduzione dell'immunosoppressione. In questo modo si permette al paziente di sviluppare una risposta citotossica efficace, ma lo si espone nel contempo al pericolo di fenomeni di rigetto acuto o cronico.

Pur mancando un consenso generalizzato sulle procedure profilattiche e diagnostiche ottimali, il monitoraggio del *viral load* di EBV-DNA nel sangue periferico sembra costituire il migliore approccio di controllo *pre-emptive*. Il protocollo adottato presso i centri trapianti accreditati in ambito internazionale prevede test a cadenza prima mensile, per i primi 3 mesi, e poi trimestrale (la massima incidenza di PTLD si ha entro il primo anno dal trapianto). La determinazione viene effettuata con real-time PCR su campioni di sangue intero, come screening preliminare, e su PBMC nei casi positivi. Livelli di EBV-DNA indicativi della necessità di procedere a trattamento sono considerati quelli > 10.000 copie/100.000 PBMC rilevati su due campioni consecutivi o un singolo valore > 100.000 copie/100.000 PBMC. I riscontri clinici ottenuti dimostrano l'importanza di associare alla misurazione del *viral load* il monitoraggio della risposta cellulo-mediata specifica, in modo da rimandare l'inizio del trattamento, ovvero la riduzione dell'immunosoppressione, alla dimostrazione di un deficit effettivo di risposta del paziente. Anche nel caso di EBV la tecnica più utilizzata al riguardo è quella dell'Elispot, previa stimolazione dei PBMC del



paziente con una doppia miscela di peptidi di proteine del ciclo litico e del ciclo latente del virus. Anche in questo caso, con le tecniche attuali, si considera indicativa di una risposta cellulo-mediata attiva nei confronti del virus la rilevazione di almeno 0,5-1 linfocita T EBV-specifico per 100.000 leucociti.

Un effettivo sistema di monitoraggio microbiologico del paziente trapiantato deve prevedere la possibilità di ricercare, con tecniche molecolari quantitative, molti altri agenti patogeni quali, in particolare, i restanti membri della famiglia *Herpesviridae* (HHV-6, HHV-7, HHV-8, virus della varicella-zoster, herpes simplex tipo 1 e 2), ma anche adenovirus, parvovirus B19, virus respiratori, enterovirus. In questo caso l'appropriatezza del campione patologico esaminato (sangue intero, plasma, liquor, tamponi, tessuti) e la modalità di estrazione degli acidi nucleici dai campioni appaiono elementi decisivi, assieme alle caratteristiche delle tecniche molecolari utilizzate, per la predittività clinica dei risultati di laboratorio.

## Neoplasie

---

L'immunosoppressione protratta nel tempo espone a un rischio aumentato di sviluppo di neoplasie. La PTLD e il sarcoma di Kaposi sono correlati a infezioni virali (rispettivamente EBV e HHV-8) e il loro stretto rapporto con l'immunosoppressione è testimoniato dalle frequenti risposte favorevoli alla sola ricostituzione della risposta immune del paziente ottenuta con la semplice riduzione del dosaggio/sospensione degli immunosoppressori.

Le neoplasie *de novo* (non ricorrenza di neoplasie presenti nel pretrapianto) hanno un'incidenza variabile tra il 5 e il 10%. Il tumore della pelle è la neoplasia più frequente nel post-trapianto ed è correlato all'esposizione solare, al consumo di tabacco e all'immunosoppressione. Altre neoplasie frequenti sono quelle di origine gastrointestinale e quelle dell'orofaringe.

In considerazione del rischio aumentato, è indispensabile effettuare lo screening per le neoplasie di mammella, prostata e colon secondo le linee guida valide per la popolazione generale. In considerazione del rischio aumentato di insorgenza di neoplasie cutanee in questa popolazione, molti centri trapianti raccomandano una sorveglianza specifica, con effettuazione periodica (annuale) di visite dermatologiche di controllo.

## Rigetto cronico

---

Il rigetto cronico del graft (in passato definito anche come *vanishing*

*bile duct syndrome*) si presenta dopo mesi o anni dal trapianto e si manifesta inizialmente con alterazioni delle transaminasi, della fosfatasi alcalina e della bilirubina. Nelle fasi più avanzate può causare un chiaro quadro di colestasi con prurito e ittero. La diagnosi si basa sul riscontro, all'esame istologico del fegato, di atrofia/scomparsa dei dotti biliari, di arteriopatia obliterativa e/o venopatia a carico dei rami dell'arteria epatica o della vena porta. Non esiste un trattamento di provata efficacia per questa condizione e la modifica della terapia immunosoppressiva raramente è in grado di arrestare il progressivo danno epatico, che abitualmente porta all'insorgenza di insufficienza epatica e alla necessità del ritrapianto.

## **Ricorrenza della malattia originaria**

---

Uno dei principali problemi della maggior parte dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato è rappresentato dalla ricorrenza della malattia primaria che ha sotteso all'insulto epatico. Le malattie che non recidivano includono le anomalie anatomiche congenite (atresia biliare, malattia policistica del fegato, malattia di Caroli, sindrome di Alagille, fibrosi epatica congenita), le patologie metaboliche (malattia di Wilson, deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina). Comunque, tutte le altre eziologie di malattia epatica, incluse la cirrosi biliare primitiva, la colangite sclerosante primaria, l'epatite autoimmune, la steatoepatite non alcolica, l'emocromatosi e le patologie alcol-associate, hanno prodotto anche ricorrenza di malattia dopo trapianto di fegato e possono essere correlate a insulti cronico-degenerativi del graft o addirittura all'inserimento in lista d'attesa per ritrapianto. I disordini che più comunemente sono associati a recidiva includono l'infezione da HBV e da HCV. Fortunatamente, la ricorrenza di HBV dopo trapianto epatico può essere prevenuta attraverso la somministrazione di immunoglobuline specifiche in occasione della procedura chirurgica e successivamente a intervalli regolari, in combinazione con opportuni antivirali come lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina, tenofovir, emtricitabina con opportune strategie farmacologiche antivirali per minimizzare o eliminare l'utilizzo di trattamento anticorpale (cfr. paragrafo "[Recidiva di infezione da HBV](#)").

D'altro canto, la recidiva di HCV successiva a trapianto di fegato rappresenta una significativa sorgente di morbidità e mortalità. La viremia HCV e il relativo insulto istopatologico dopo il trapianto sono essenzialmente universali. Sebbene il danno parenchimale nel graft sia dovuto alla comune replicazione virionica, la progressione di malattia dopo lo sviluppo di epatite è variabile, con degli insiemi di pazienti che sviluppano forme paucisintomatiche e altri che

sviluppano forme rapidamente progressive in evoluzione cirrotica e insufficienza d'organo. Il trattamento farmacologico della ricorrenza di HCV dopo il trapianto è limitato dall'estrema tossicità, sebbene in alcuni casi sia stato condotto con ottime risposte. Costituisce complessivamente la causa principale di perdita del graft e di morte nel post-trapianto di fegato (cfr. paragrafo "[Recidiva di infezione da HCV](#) (rischio di ricorrenza della cirrosi)").

## Follow-up post-trapianto di fegato

La maggior parte dei pazienti portatori di trapianto di fegato ritorna dopo l'intervento a una vita normale. L'indicazione a proseguire una stretta sorveglianza clinica dipende però dalla necessità di sorvegliare la funzione del graft, con l'obiettivo di identificare prontamente (e quando possibile trattare) eventuali problemi correlati allo stato dell'organo trapiantato e di gestire nel modo più razionale la terapia immunosoppressiva ricercando il migliore equilibrio tra l'esigenza di proteggere il graft dal rischio di rigetto e quella di minimizzare i rischi correlati alla depressione immunitaria (infezioni e neoplasie). L'uso di specifici farmaci immunosoppressori, a prescindere dal loro effetto sul sistema immunitario, comporta inoltre rischi di tossicità (insorgenza di diabete e ipertensione arteriosa, danno renale, aumentato rischio di morbidità cardiovascolare) e richiede per questo motivo una sorveglianza mirata. Il trattamento immunosoppressivo, correlato al rischio di infezioni e neoplasie *de novo* (immunosoppressione "per sé"), al rischio di malattia cardiovascolare (tossicità dei farmaci immunosoppressori) e al rigetto cronico (terapia inefficace), è direttamente o indirettamente responsabile di una significativa quota di mortalità post-trapianto. L'ottimizzazione della terapia immunosoppressiva, riducendo l'incidenza di queste complicanze, può quindi influenzare la mortalità post-trapianto nel follow-up *long-term*. Il follow-up post-trapianto (primo anno postintervento) consiste quindi nella sorveglianza (prevenzione/diagnosi precoce) e nella terapia delle eventuali complicanze. Obiettivi della sorveglianza sono il controllo periodico della funzione del graft e la riduzione dei rischi correlati all'immunosoppressione e alla tossicità dei farmaci immunosoppressori, attraverso il mantenimento del livello minimo di immunosoppressione che consenta di prevenire il rigetto acuto e cronico, riducendo il rischio di complicanze correlate. La prevenzione delle complicanze si basa sulla verifica della compliance (assunzione corretta dei farmaci) e dello stile di vita (alcol, obesità, fumo) sul controllo di eventuali fattori di rischio di morbidità cardiovascolare, sulla sorveglianza per il rischio neoplastico e sulle misure di

prevenzione e terapia dell'osteoporosi.

Nel periodo di follow-up successivo (dopo il primo anno), oltre alla prosecuzione delle misure di sorveglianza avviate nell'immediato post-trapianto, l'attenzione principale viene posta alle misure di sorveglianza e prevenzione del rischio cardiovascolare e alla sorveglianza per il rischio neoplastico.

## **Iperensione arteriosa**

---

Tale affezione si rileva di frequente dopo il trapianto di fegato (incidenza riportata fino al 15% dei pazienti), nella maggior parte dei casi a genesi multifattoriale (farmaci inibitori delle calcineurine, steroidi, obesità, insufficienza renale). I farmaci di prima scelta sono quelli appartenenti alla classe dei calcioantagonisti (nifedipina, amlodipina) per la loro lunga durata di azione e per la non interferenza con gli inibitori delle calcineurine. Quando necessario, può essere aggiunto un farmaco  $\beta$ -bloccante (metoprololo, atenololo).

## **Iperlipidemia**

---

Un aumento di colesterolo e trigliceridi è frequentemente osservato dopo il trapianto di fegato come conseguenza dell'uso di farmaci immunosoppressori (inibitori delle calcineurine, corticosteroidi, rapamicina). La presenza (o la comparsa dopo il trapianto) di obesità è inoltre correlata all'iperlipidemia. Un programma alimentare che consenta una perdita di peso, la modifica delle abitudini alimentari con l'adozione di una dieta a basso contenuto di grassi e uno stile di vita che preveda il costante esercizio fisico sono in genere misure adeguate per il controllo dei valori di colesterolo e trigliceridi. L'adozione di protocolli di immunosoppressione senza steroide (o con rapida diminuzione e interruzione) è correlata a un migliore controllo dell'iperlipidemia. L'uso di tacrolimus è associato a una minore incidenza di ipercolesterolemia, quando confrontato con la ciclosporina. L'uso di statine, quando indicato, è efficace nel controllo dell'ipercolesterolemia e non comporta sostanziali modificazioni dei livelli ematici degli inibitori delle calcineurine.

## **Diabete**

---

L'incidenza riportata di diabete post-trapianto varia tra il 15 e il 25%. Tale condizione si associa a un aumento del rischio di complicanze (infettive, cardiache, neurologiche) e comporta una riduzione della

sopravvivenza post-trapianto a 1 e 5 anni. Fattori di rischio per la comparsa di diabete post-trapianto sono l'uso di immunosoppressori (steroidi e inibitori di calcineurine), l'obesità, la dieta ipercalorica.

I pazienti affetti da infezione da HCV sembrano essere esposti a un rischio più elevato di comparsa di diabete post-trapianto. Le misure terapeutiche, farmacologiche e nutrizionali sono identiche a quelle utilizzate nei pazienti non trapiantati. Particolare attenzione va tuttavia rivolta alla minimizzazione della dose dei farmaci immunosoppressori, con riduzione (o sospensione) degli steroidi e alla riduzione del dosaggio degli inibitori delle calcineurine.

## **Obesità**

---

L'incidenza di obesità BMI > 30 nel post-trapianto può raggiungere il 30% ed è correlata a fattori predisponenti quali l'uso di steroidi, l'obesità pre-trapianto e la non aderenza alle indicazioni sullo stile di vita (dieta, esercizio fisico). La presenza di obesità patologica (BMI > 35) è correlata a una minore sopravvivenza post-trapianto, a 1 e 5 anni, soprattutto per l'elevata incidenza di eventi cardiovascolari.

## **Cardiopatía ischemica**

---

L'elevata incidenza di diabete, ipertensione, obesità e ipercolesterolemia espone i pazienti trapiantati di fegato a un rischio aumentato di cardiopatía ischemica, che rappresenta, dopo la ricorrenza nel graft di malattia originaria, la principale causa di morte nel follow-up post-trapianto. In questo contesto è di particolare importanza la rimozione o il controllo dei fattori di rischio (obesità, iperlipidemia, ipertensione, diabete). In considerazione dell'elevato rischio di eventi coronarici, alcuni centri trapianti eseguono periodicamente (ogni 2 o 3 anni), nel follow-up post-trapianto, un test da sforzo per lo screening della cardiopatía ischemica silente.

## **Insufficienza renale**

---

Il danno renale è frequente dopo il trapianto di fegato, con un'incidenza del 15% a 3 anni e del 25% a 10 anni. Fattori di rischio per l'insorgenza di insufficienza renale post-trapianto sono la presenza di elevati valori di creatininemia pre-trapianto, la necessità di dialisi nell'immediato post-trapianto e l'infezione HCV.

## Osteoporosi

L'osteoporosi è una condizione molto frequente nei pazienti trapiantati di fegato, soprattutto se la malattia originaria è di tipo colestatico (cirrosi biliare primitiva, colangite sclerosante primitiva). La terapia immunosoppressiva induce inoltre una rapida perdita ossea, e ciò rende questo gruppo di pazienti a elevato rischio di fratture ossee (circa 15% a 2 anni dal trapianto). Una valutazione della densità ossea (e l'inizio della terapia, quando indicato) viene generalmente effettuata pre-trapianto e ripetuta annualmente nel post-trapianto. In questa fase del follow-up (follow-up *long-term*) va sempre valutata, in collaborazione con il centro trapianti, l'opportunità di ridurre il dosaggio o di sospendere ogni farmaco che possa causare o aggravare disturbi di tipo metabolico. Responsabilità del team medico del centro trapianti è quella di garantire, in collaborazione con i medici di medicina generale e con le strutture sanitarie territoriali, un programma efficace di prevenzione e cura che tenga conto di alcuni principi generali: la terapia di diabete, ipertensione e ipercolesterolemia deve basarsi sulle terapie standard applicate alla popolazione di pazienti non trapiantati, con la semplice precauzione di valutare la possibile interazione fra gli eventuali nuovi farmaci da usare e la terapia immunosoppressiva in corso. L'osteoporosi è un problema maggiore in questo gruppo di pazienti, ma anche in questo caso l'approccio non è differente da quello utilizzato nei pazienti non trapiantati.

## Ruolo della radiologia nel trapianto di fegato

### Valutazione del ricevente

L'obiettivo della valutazione radiologica pre-trapianto include la definizione delle condizioni patologiche specifiche del fegato, l'identificazione di qualsiasi controindicazione al trapianto e la presenza di varianti anatomiche che potrebbero richiedere una modifica della tecnica chirurgica. La valutazione radiologica, da alcuni anni, è eseguita in maniera non invasiva, con ecografia, TC multidetettore e/o RM.

### Valutazione del parenchima epatico

■ **Epatocarcinoma:** i pazienti cirrotici in lista d'attesa per un trapianto di fegato hanno un elevato rischio di sviluppare un

epatocarcinoma e pertanto è opportuno che siano sottoposti a un programma di sorveglianza con ecografia, a intervalli di 6 mesi. Lo screening dell'epatocarcinoma in questi pazienti è cruciale, poiché lo sviluppo della neoplasia, negli Stati Uniti e in alcuni centri europei, comporta una priorità nella lista per il trapianto; la mancata diagnosi di epatocarcinoma, inoltre, si associa al rischio di progressione del tumore oltre i criteri di Milano e quindi all'esclusione del paziente dalla lista d'attesa. Nei pazienti con cirrosi epatica una lesione del fegato diagnosticata incidentalmente con l'ecografia di screening ha un'elevata probabilità di essere un epatocarcinoma e pertanto merita un approfondimento diagnostico con una tecnica di immagine dinamica.

Le indagini radiologiche dinamiche utilizzate per la diagnosi di epatocarcinoma includono ecografia, TC e RM con somministrazione di mezzo di contrasto e acquisizioni multifasiche. I criteri diagnostici utilizzati per la diagnosi di epatocarcinoma sono quelli definiti dalla American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Lesioni di diametro  $> 2$  cm che presentano un pattern vascolare tipico con una delle tecniche di cui sopra (lesione ipervascolare nell'acquisizione in fase arteriosa e presenza di *washout* nella fase portale e/o tardiva) possono essere diagnosticate radiologicamente come epatocarcinoma senza la necessità di ricorrere alla biopsia epatica (Fig. 137.3). Se il pattern vascolare non è caratteristico o il nodulo è diagnosticato in un fegato non cirrotico dovrebbe essere eseguita la biopsia. Noduli tra 1 e 2 cm di diametro, diagnosticati con l'ecografia di screening in un fegato cirrotico, dovrebbero essere valutati con almeno due studi dinamici. Se l'aspetto è tipico per epatocarcinoma con due tecniche diagnostiche, la lesione può essere considerata un epatocarcinoma. Se il pattern vascolare non è caratteristico o le due tecniche non sono coincidenti, dovrebbe essere eseguita la biopsia. In alcuni casi, la biopsia non può essere eseguita per la posizione della lesione, la presenza di ascite o severi difetti della coagulazione e pertanto deve essere raccomandato il follow-up radiologico. Noduli di diametro  $< 1$  cm dovrebbero essere monitorati con l'ecografia a intervalli di tempo variabili da 3 a 6 mesi.

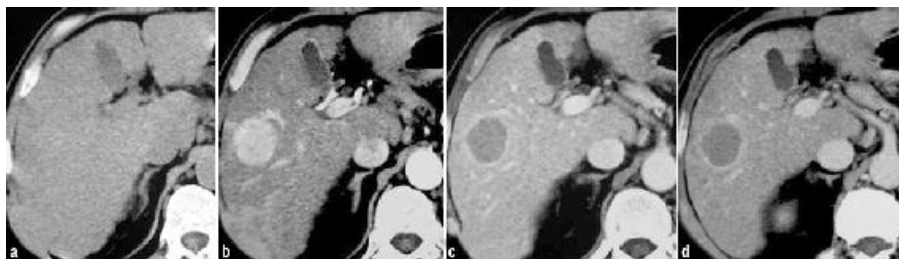


**Fig. 137.3.** La TC mostra una lesione del lobo epatico destro in fegato cirrotico, del diametro di 3 cm, isodensa in condizioni di base (a), ipervascolare nella fase arteriosa (b), con *washout* nella fase portale (c) e tardiva (d). Il comportamento contrastografico e le dimensioni ( $> 2$  cm) della lesione consentono la diagnosi radiologica di epatocarcinoma senza la necessità della biopsia.

TC e RM sono sempre richieste per la stadiazione. Vi sono alcune evidenze in letteratura che la RM è superiore alla TC per la diagnosi di epatocarcinoma, in particolare per la diagnosi dei noduli satelliti. La presenza di invasione vascolare o metastasi extraepatiche comporta l'esclusione del paziente dalla lista d'attesa. Segni radiologici di invasione vascolare dell'epatocarcinoma sono i difetti di riempimento del sistema portale e delle vene epatiche, la vascolarizzazione del trombo nelle acquisizioni in fase arteriosa e l'espansione del lume della vena. Le metastasi extraepatiche dell'epatocarcinoma si manifestano più comunemente nel polmone, nei segmenti scheletrici e nei linfonodi dell'ilo epatico. L'ingrandimento dei linfonodi è tuttavia comune nei pazienti con epatopatia cronica e usualmente è dovuto a un'iperplasia benigna. Le dimensioni dei linfonodi, pertanto, non sono un criterio affidabile per la diagnosi di neoplasia.

Se la lista d'attesa per il trapianto di fegato è superiore a 6 mesi, è fortemente raccomandato il trattamento dell'epatocarcinoma. La radiofrequenza è indicata per lesioni di diametro  $< 3$  cm che non sono in prossimità di organi che possono essere danneggiati dall'ipertermia (vasi principali, colecisti, intestino ecc.). L'alcolizzazione è riservata ai pazienti con lesioni  $< 2$  cm, non accessibili con l'ago per la radiofrequenza. La chemioembolizzazione, tuttavia, è il trattamento più diffuso ed è stata utilizzata anche per eseguire il *downstaging* del tumore nei pazienti oltre i criteri di Milano.

■ **Colangiocarcinoma:** il colangiocarcinoma, specialmente se in sede ilare, è considerato una controindicazione assoluta al trapianto di fegato a causa dell'elevata incidenza di recidiva dopo l'intervento. I pazienti con cirrosi epatica e soprattutto quelli con colangite sclerosante hanno un aumentato rischio di sviluppare un colangiocarcinoma. Il quadro radiologico del colangiocarcinoma dipende dalla morfologia della lesione, che può assumere un aspetto di tipo massa neoformata intraepatica, periduttale infiltrante o intraduttale.

Nei pazienti con cirrosi epatica, la diagnosi differenziale tra colangiocarcinoma intraepatico ed epatocarcinoma, con le tecniche di immagine, non è sempre possibile. Il colangiocarcinoma mostra un *uptake* del mezzo di contrasto periferico, con *enhancement* progressivo e centripeto, e al contrario di molti epatocarcinomi non presenta *washout* nella fase tardiva acquisita con la RM. Alcuni aspetti



radiologici che possono orientare per la diagnosi di colangiocarcinoma sono:

- la dilatazione focale dei dotti biliari intraepatici, periferici alla massa, che è presente nella metà dei casi;
- la retrazione della capsula epatica;
- l'*encasement* vascolare in assenza di evidente tumore intravascolare.

Sebbene il quadro radiologico consenta di avanzare il sospetto di colangiocarcinoma, l'assenza di *washout* può essere presente anche in piccoli noduli di epatocarcinoma e, pertanto, la diagnosi deve essere confermata con la biopsia del nodulo.

Nei pazienti con colangite sclerosante spesso è necessario escludere la presenza di un colangiocarcinoma intraduttale o periduttale infiltrante. Il tipo intraduttale radiologicamente può presentare aspetti diversi:

- dilatazione dei dotti biliari, diffusa e marcata, con una massa papillare grossolanamente visibile;
- dilatazione dei dotti senza massa visibile;
- massa polipoide intraduttale in un dotto focalmente dilatato;
- lesione similstenotica focale con modesta dilatazione prossimale.

Il colangiocarcinoma di tipo periduttale infiltrante si caratterizza per la crescita lungo un dotto biliare e si evidenzia radiologicamente con un'irregolarità del dotto interessato, che può presentare un *enhancement* dopo somministrazione di mezzo di contrasto. In questi casi la colangio-RM consente un'accurata valutazione delle vie biliari. La colangiografia diretta, per via endoscopica o percutanea, è utile nei casi in cui la colangio-RM non è diagnostica oppure se occorre eseguire il *brushing* per l'esame citologico di una lesione sospetta.

## Valutazione vascolare

■ **Stenosi dell'arteria celiaca:** può essere dovuta a una malattia aterosclerotica o alla compressione del legamento arcuato mediano del diaframma. L'aterosclerosi tende a interessare la parte più prossimale dell'arteria. I riceventi con stenosi severa dell'arteria celiaca sono a rischio di sviluppare un'ipoperfusione dell'organo trapiantato, soprattutto se nel corso dell'intervento chirurgico viene legata l'arteria gastroduodenale che spesso rivascolarizza l'arteria epatica dalla mesenterica superiore. Le stenosi severe devono essere corrette al momento dell'intervento con la dissezione del legamento o l'interposizione di un graft con l'aorta. La TC multidetettore e la RM, con le ricostruzioni angiografiche 2D e 3D, consentono di visualizzare l'origine dell'arteria celiaca e definire la severità della stenosi.

■ **Aneurisma dell'arteria splenica:** i pazienti con cirrosi epatica e ipertensione portale hanno un aumentato rischio di sviluppare aneurismi dell'arteria splenica, con un'incidenza riportata in letteratura dal 7 al 10%. Il fattore patogenetico determinante sembra essere un'elevata velocità del flusso nell'arteria splenica, che causa dilatazione, allungamento e tortuosità del vaso. Nel periodo post-trapianto, a causa della riduzione della pressione portale e dell'aumento del flusso nell'arteria splenica, l'aneurisma ha un elevato rischio di rottura. La diagnosi preoperatoria è cruciale, poiché quest'area, nel corso dell'intervento chirurgico, non è usualmente esplorata. La diagnosi è eseguita con la TC multidetettore o con la RM. Gli aneurismi dell'arteria splenica dovrebbero essere trattati prima del trapianto con l'embolizzazione percutanea o la legatura chirurgica dell'arteria splenica.

■ **Patologia dell'arteria epatica:** occasionalmente, l'esame con TC multidetettore o RM evidenzia alterazioni dell'arteria epatica (ipoplasia, dissezione, trombosi) che, in pazienti con epatocarcinoma, possono essere la conseguenza di trattamenti intrarteriosi ripetuti. In questi casi può essere necessaria l'interposizione di un graft arterioso tra aorta addominale e arteria epatica.

■ **Trombosi del sistema venoso portale:** è riportata fino al 15% dei pazienti con cirrosi epatica e ipertensione portale. Nei pazienti con cirrosi, la trombosi portale è dovuta a un aumento delle resistenze intraepatiche che determina una riduzione della velocità del flusso portale e alla concomitante presenza di un eccesso di fattori procoagulanti. La trombosi portale, nei casi meno severi, può richiedere una semplice trombectomia nel corso dell'intervento chirurgico, ma nei casi più severi può essere necessario modificare la tecnica chirurgica o perfino escludere il paziente dalla lista d'attesa. La diagnosi di trombosi della vena porta principale è fatta inizialmente con l'eco-color-Doppler, ma solo la TC o la RM consente di esplorare accuratamente tutto il sistema venoso portale.

La trombosi acuta/subacuta, nell'immagine radiologica, si evidenzia come la presenza di materiale che occupa, in maniera parziale o completa, il lume del vaso. Nei pazienti con epatocarcinoma e trombosi della vena porta, l'ecografia con mezzo di contrasto, la TC e la RM possono essere utili per differenziare un trombo blando da uno di natura neoplastica, essendo quest'ultimo caratterizzato da *enhancement* nelle acquisizioni in fase arteriosa. Nelle trombosi croniche la vena trombizzata si retrae e si sviluppano circoli collaterali che producono quella che è definita come trasformazione cavernomatosa. Le trombosi segmentarie o lobari della vena porta possono causare alterazioni di perfusione del parenchima epatico alla

TC e/o RM che talvolta possono essere confuse con lesioni epatiche (pseudolesioni).

■ **Identificazione di grossi vasi venosi collaterali:** varici periepatiche e pericavali si possono sviluppare a causa dell'ipertensione portale e, se non legate nel corso dell'intervento chirurgico, possono essere responsabili di sanguinamento durante l'epatectomia del fegato nativo. Alla TC e alla RM questi vasi appaiono come strutture serpiginose, meglio visualizzate durante l'acquisizione in fase venosa portale.

### Valutazione di altri organi addominali

Neoplasie extraepatiche, aneurismi dell'aorta addominale e anomalie vascolari, come per esempio l'assenza congenita del segmento intraepatico della vena cava inferiore con la continuazione azygos, possono essere reperti occasionali (Fig. 137.4).

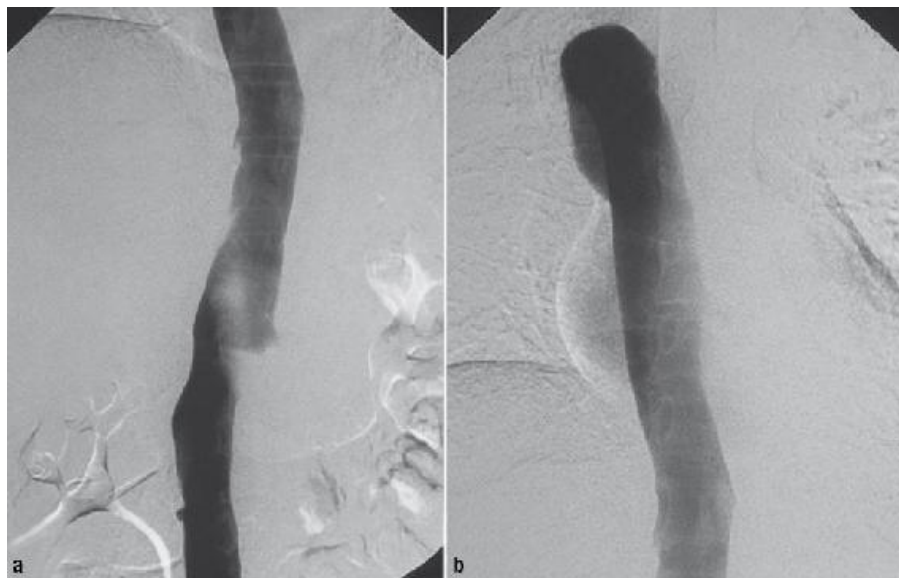


**Fig. 137.4.** Il cavogramma mostra l'interruzione della vena cava inferiore (a), per assenza congenita del segmento retroepatico, con la continuazione nella vena azygos (b).

### Valutazione del ricevente pediatrico

La valutazione del ricevente pediatrico presenta alcune peculiarità. Anatomie vascolari complesse sono frequenti e a causa delle piccole dimensioni dei vasi possono influenzare, ancora più che nell'adulto, il piano chirurgico. La valutazione radiologica del paziente pediatrico è

eseguita con ecografia, RM e/o TC multidetettore. Anomalie della vena porta (trombosi, ipoplasia, agenesia congenita) sono state riportate in oltre il 40% dei pazienti con atresia delle vie biliari candidati al trapianto di fegato.

La valutazione delle condizioni extraepatiche che potrebbero influenzare la terapia chirurgica o postchirurgica è una parte importante della valutazione del ricevente pediatrico e dipende dalla malattia epatica sottostante. L'atresia delle vie biliari, per esempio, non infrequentemente è associata a *situs inversus*, polisplenia, assenza congenita del segmento intraepatico della vena cava inferiore con la continuazione azygos. I ragazzi con sindrome di Alagille richiedono un'accurata valutazione cardiaca e renale a causa del frequente coinvolgimento di questi organi.

## **Valutazione del potenziale donatore di fegato da vivente**

---

La radiologia riveste un ruolo fondamentale nella valutazione dei potenziali donatori di fegato da vivente. La radiologia fornisce, in maniera non invasiva, informazioni anatomiche utili per la scelta del donatore più adeguato e identifica eventuali varianti anatomiche che possono indurre a modificare la tecnica chirurgica o, al fine di salvaguardare la sicurezza del donatore, escludere eventuali candidati.

### **Valutazione morfologica**

L'ecografia, come test iniziale, e la TC multidetettore e/o la RM come test di secondo livello permettono di identificare lesioni focali epatiche (emangiomi, iperplasia nodulare focale, adenomi, cisti ecc.), malattie delle vie biliari (calcolosi della colecisti, adenomiomatosi ecc.) ed eventuali patologie addominali extraepatiche non note. Recenti studi hanno dimostrato che la RM è un test molto sensibile e accurato per la diagnosi e la quantificazione non invasiva della steatosi epatica.

### **Valutazione vascolare**

La TC multidetettore e la RM, con le ricostruzioni vascolari 2D e 3D, consentono di identificare varianti congenite, arteriose e venose. Le varianti congenite dell'arteria epatica sono presenti nel 40% circa dei donatori, quelle del sistema venoso portale nel 10-20%. L'identificazione del ramo arterioso dominante per il IV segmento è molto importante, poiché questa arteria, che di solito origina dal ramo sinistro dell'arteria epatica, nel 25% dei casi origina dall'arteria epatica destra o da entrambe le arterie epatiche ([Fig. 137.5](#)). Tra le varianti anatomiche della vena porta, la variante Z è una di quelle che

può richiedere una modifica della tecnica chirurgica (Fig. 137.6).

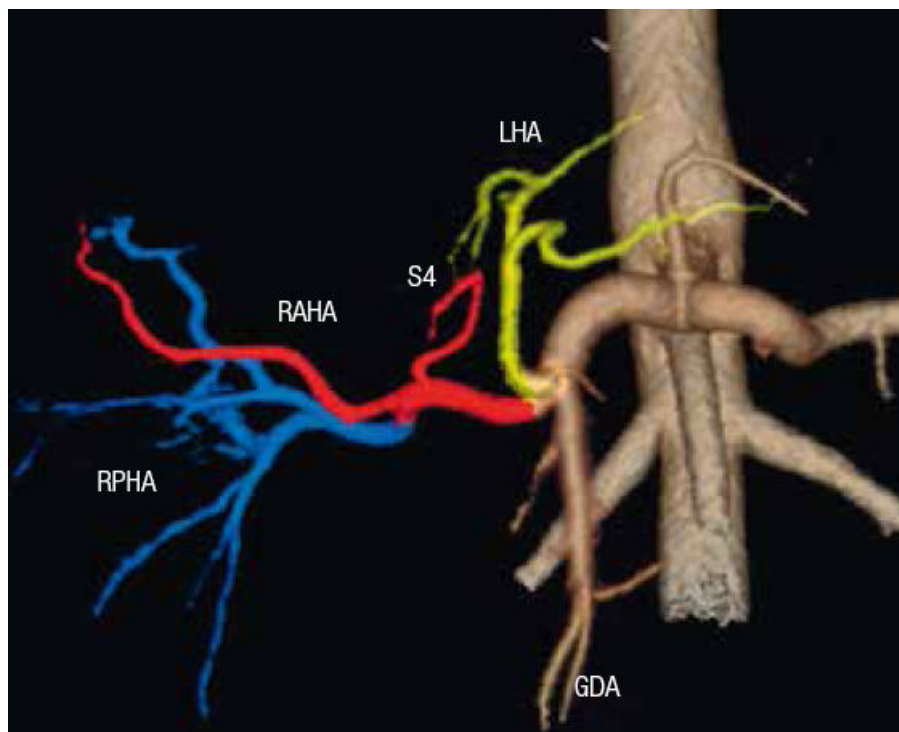


**Fig. 137.5.** La ricostruzione con tecnica *volume rendering* dell'esame TC di un potenziale donatore evidenzia due rami dell'arteria per S4, uno a origine dall'arteria epatica destra (RAHA), l'altro a origine dall'arteria epatica sinistra (LHA). GDA: Arteria Gastro-Duodenale; LHA: arteria epatica sinistra; RAHA: ramo anteriore dell'arteria epatica destra; RPHA: ramo posteriore dell'arteria epatica destra.

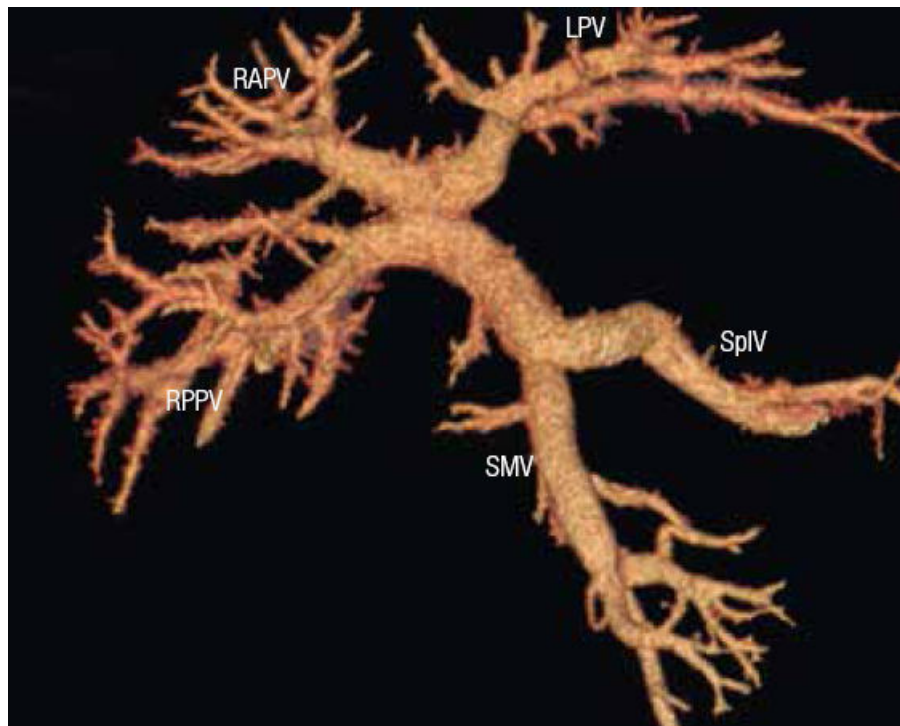
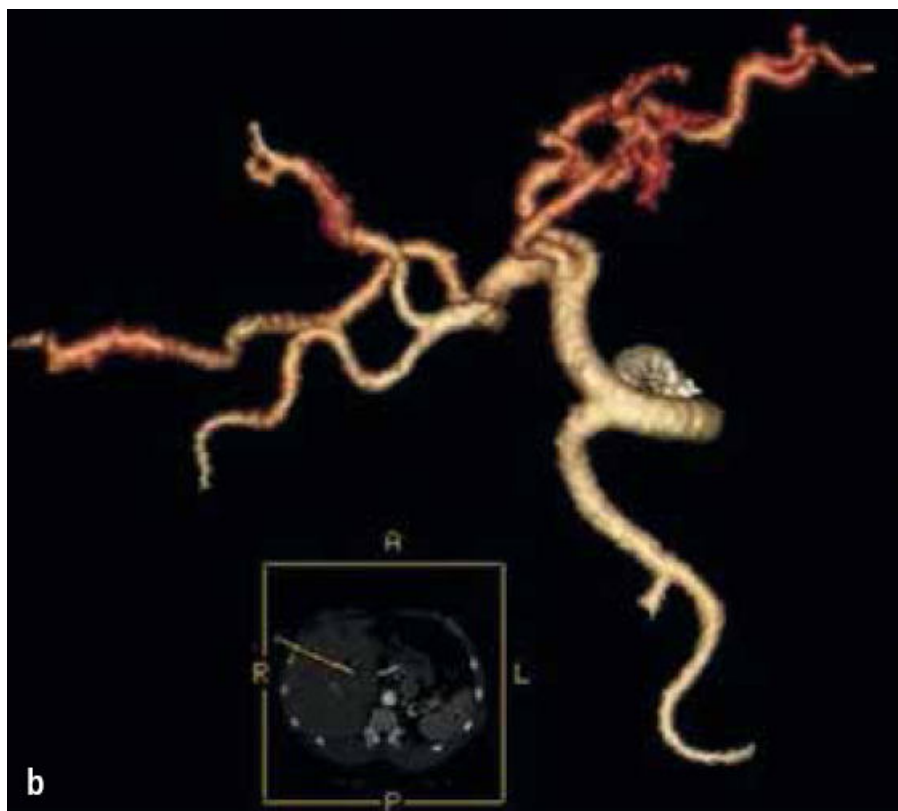
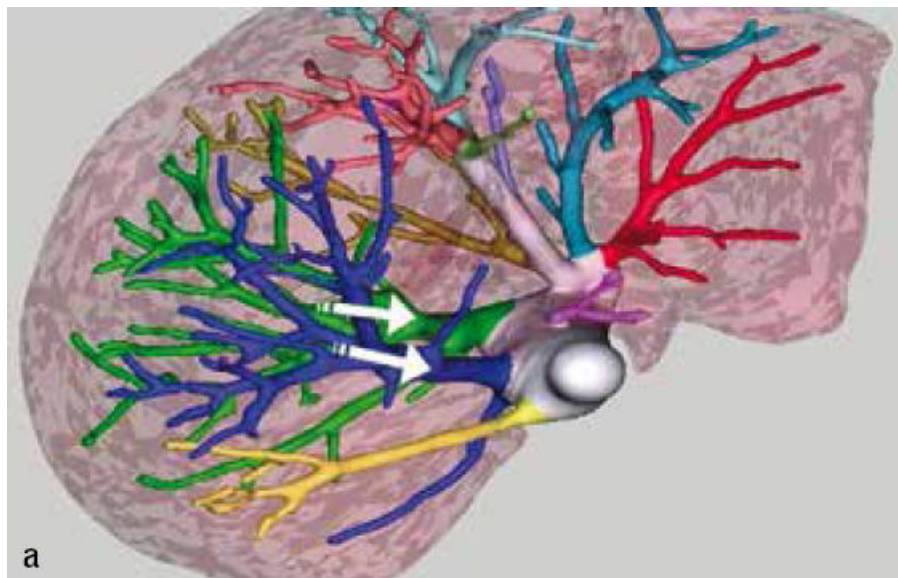


**Fig. 137.6.** La ricostruzione con tecnica *volume rendering* dell'esame TC di un potenziale donatore evidenzia l'origine del ramo anteriore della vena porta di destra (RAPV) dalla vena porta di sinistra (LPV) (variante Z). SMV: vena mesenterica superiore; SplV: vena splenica, LPV: ramo sinistro della vena porta; RAPV: ramo anteriore destro della vena porta; RPPV: ramo posteriore destro della vena porta.

Un altro aspetto critico della valutazione del donatore è lo studio delle vene epatiche. Nella donazione del lobo epatico destro, il piano di sezione decorre 1 cm a destra della vena epatica media e pertanto è importante identificare la presenza di grossi affluenti venosi lungo il piano di taglio e varianti dello sbocco delle vene epatiche. Le vene epatiche accessorie del lobo epatico destro con un diametro  $> 5$  mm devono essere anastomizzate per evitare, dopo l'intervento, la congestione di ampie aree di parenchima (Fig. 137.7).





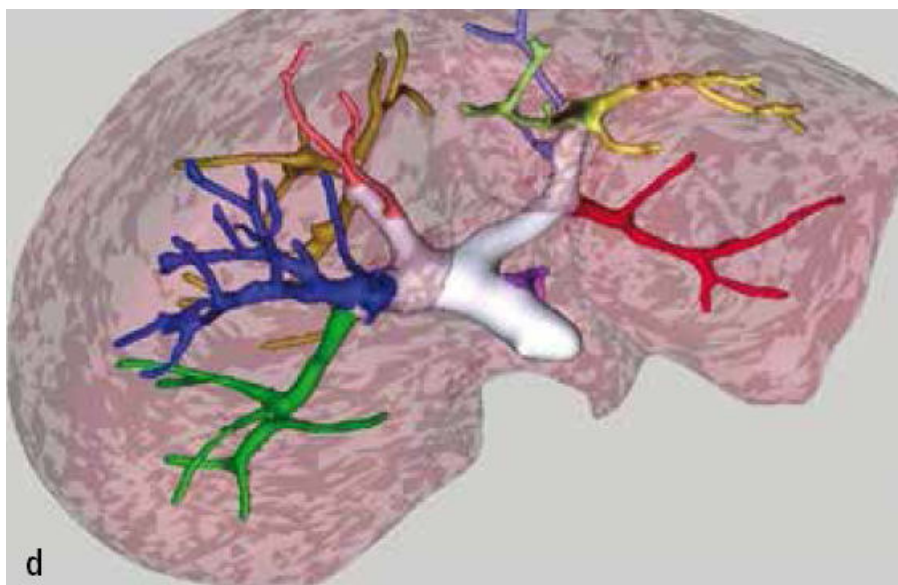
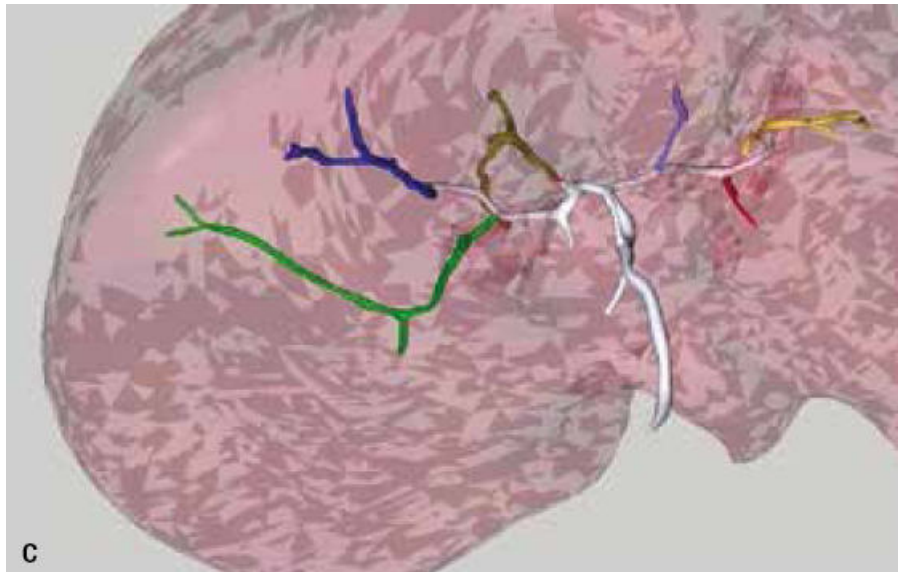


**Fig. 137.7.** Studio di imaging preoperatorio del donatore (sistema MEVIS Hepavision<sup>®</sup>). (a) Due grandi vene epatiche accessorie (frecche bianche) che drenano il lobo destro con la vena epatica destra; (b) anatomia convenzionale dell'arteria epatica; (c) normale anatomia dell'albero biliare; (d) presenza di una breve vena porta destra.

### Valutazione delle vie biliari

Le varianti anatomiche delle vie biliari non rappresentano una controindicazione assoluta alla donazione di fegato da vivente,



tuttavia devono essere identificate prima dell'intervento chirurgico per pianificare il numero di anastomosi biliari da eseguire. Le vie biliari possono essere visualizzate molto bene con la TC multidetettore dopo infusione di mezzo di contrasto iodato a escrezione biliare. Tuttavia, questo mezzo di contrasto ha un'elevata incidenza di reazioni allergiche severe e non è attualmente disponibile in Italia. La colangio-RM, con o senza infusione di mezzo di contrasto epato-specifico a escrezione biliare, consente di visualizzare in maniera non invasiva e con una certa accuratezza diagnostica le vie biliari. La colangiografia intraoperatoria rimane comunque il test di riferimento per la valutazione dell'albero biliare del donatore.

### **Valutazioni volumetriche**

Nel trapianto di fegato da vivente è indispensabile che il volume di fegato residuo nel donatore e il volume del graft nel ricevente siano adeguati. La TC multidetettore e la RM permettono di calcolare il volume totale del fegato e, considerando il piano virtuale di epatectomia, il volume del graft da impiantare nel ricevente e quello residuo del donatore. Questa pratica è stata recentemente implementata attraverso l'uso preoperatorio di nuovi sistemi che permettono l'acquisizione di metodiche quali TC e RM *all-in-one* per la ricostruzione tridimensionale del sistema vasculo-biliare (Fig. 137.7).

### **Biopsia epatica**

In molti centri la valutazione del donatore include la biopsia epatica percutanea eco-guidata. La valutazione istologica permette infatti un'accurata quantificazione della steatosi e la diagnosi di steatoepatite. Fino al 12% dei potenziali donatori è escluso sulla base del risultato della biopsia, generalmente per steatosi di grado severo o NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) di grado lieve/moderato.

## **Diagnosi e terapia delle complicanze post-trapianto**

---

Le indagini radiologiche svolgono un ruolo fondamentale nel periodo post-trapianto, sia perché le complicanze hanno in genere una presentazione clinica aspecifica, sia perché il riconoscimento precoce permette di iniziare il trattamento, ridurre la morbilità e aumentare la sopravvivenza del graft e del ricevente. Talvolta, il riscontro delle complicanze è occasionale e avviene nel corso di un'indagine radiologica di routine o eseguita per altri motivi.

### **Complicanze vascolari**

L'ecografia è un test molto accurato per lo screening delle

complicanze vascolari. Tuttavia, alcune condizioni quali meteorismo, obesità e ascite possono limitare il valore diagnostico dell'indagine e rendere necessaria la valutazione con TC multidetettore, RM, angiografia o flebografia.

■ **Trombosi dell'arteria epatica:** i fattori di rischio per la trombosi dell'arteria epatica sono la riduzione del flusso arterioso conseguente a una stenosi post-chirurgica, *kinking* o *twisting* per eccessiva lunghezza del vaso, stenosi dell'asse celiaco, furto di sangue dell'arteria splenica (*steal syndrome*); dubbio, invece, è il ruolo dell'aumento delle resistenze intraepatiche da edema, rigetto, danno epatico ischemico o da riperfusione. L'assenza di flusso all'eco-color-Doppler consente la diagnosi. Risultati falsi negativi, tuttavia, si possono avere nei soggetti più giovani, nei quali, in presenza di occlusione dell'arteria epatica principale, il flusso intraepatico può essere sostenuto da piccoli vasi neoformati; in questi casi, però, il segnale arterioso all'esame Doppler ha una forma d'onda di tipo *tardus parvus*. Risultati falsi positivi all'ecografia si possono avere in presenza di arteria epatica piccola, flusso lento, ipotensione sistemica. In questi casi la somministrazione di mezzo di contrasto ecografico (microbolle) può migliorare la visualizzazione del flusso arterioso. La diagnosi ecografica di trombosi dell'arteria epatica deve essere confermata con TC multidetettore o RM o angiografia. La TC è più sensibile dell'ecografia per mostrare il danno ischemico conseguente all'occlusione, e cioè infarti epatici, dilatazione delle vie biliari, bilomi e ascessi.

La prognosi dei pazienti con trombosi dell'arteria epatica è severa e nella maggior parte dei casi è necessario il trapianto. Tuttavia, se la diagnosi è tempestiva (entro 6-12 ore), è possibile tentare la rivascolarizzazione percutanea con la somministrazione intrarteriosa di agenti trombolitici (Fig. 137.8).

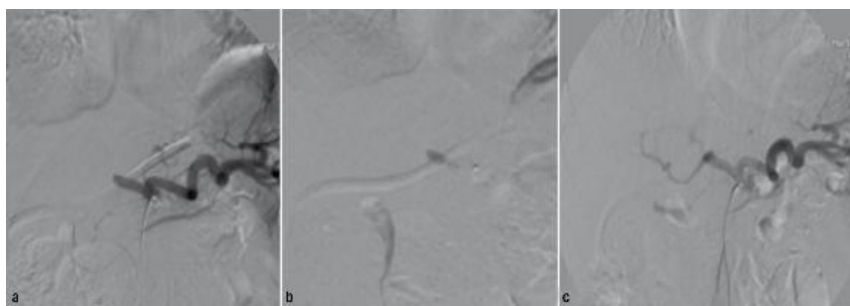


**Fig. 137.8.** Paziente sottoposto a trapianto di fegato. L'arteriogramma del tronco celiaco, eseguito nell'immediato postoperatorio: (a) mostra una trombosi dell'arteria epatica; (b) cateterismo selettivo dell'arteria epatica e successiva trombolisi farmacologica; (c) l'arteriogramma finale mostra ripermeabilizzazione dell'arteria epatica.

■ **Stenosi dell'arteria epatica:** può essere anastomotica, perianastomotica o intraepatica. È causata da un errore della tecnica chirurgica o da un danno durante il prelievo. L'eco-Doppler, subito a valle della stenosi, mostra un flusso turbolento con velocità superiore a 2 m/s; più distalmente il flusso ha una forma d'onda di tipo *tardus parvus*, l'indice di resistenza è inferiore a 0,5. La diagnosi è confermata angiograficamente e, nei casi dubbi, per valutare se la stenosi è emodinamicamente significativa, si misura il gradiente pressorio transstenotico.

La stenosi può essere trattata con l'angioplastica percutanea e/o il posizionamento di stent, e solo se necessario con la revisione chirurgica (Fig. 137.9).

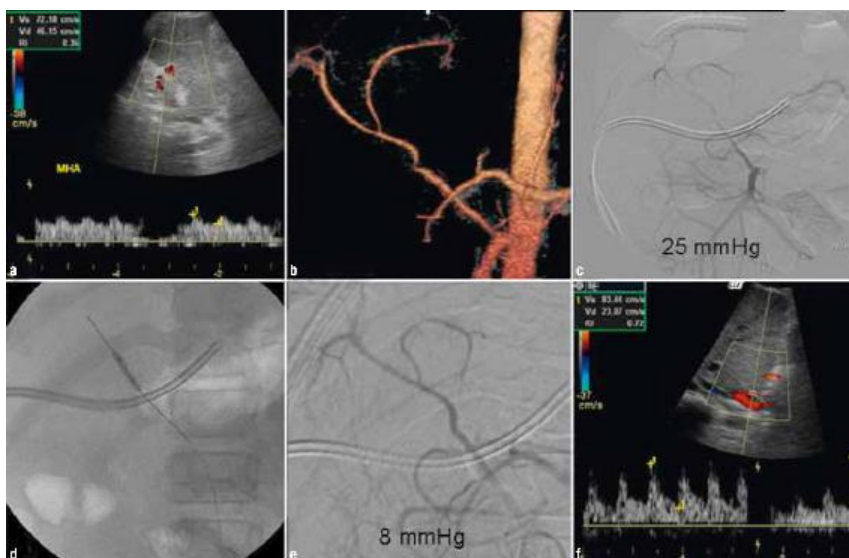


**Fig. 137.9.** Paziente di 13 anni sottoposta a trapianto di fegato parziale. (a) L'esame Doppler mostra bassi indici di resistenza nella arteria epatica; (b) la TC conferma una stenosi anastomotica dell'arteria epatica che origina dall'arteria mesenterica superiore; (c) la stenosi è emodinamicamente significativa poiché il gradiente pressorio transanastomotico è 25 mmHg; (d) l'angioplastica è eseguita con catetere a palloncino da 4 mm di diametro; (e) l'arteriogramma finale mostra risoluzione della stenosi; (f) l'esame Doppler postintervento mostra normalizzazione degli indici di resistenza.

■ **Pseudoaneurisma dell'arteria epatica:** è una complicanza rara, potenzialmente fatale in quanto la rottura può causare un sanguinamento massivo, intraperitoneale o biliare. Lo pseudoaneurisma si forma nella sede dell'anastomosi per infezioni locali o deficit della tecnica chirurgica, più raramente in sede intraepatica, dopo biopsia o posizionamento di un catetere percutaneo. Lo pseudoaneurisma è asintomatico e diagnosticato

incidentalmente. L'eco-color-Doppler mostra una struttura cistica con un flusso disorganizzato, bidirezionale in prossimità del colletto; la TC multidetettore e la RM confermano la diagnosi.

L'embolizzazione intrarteriosa è la terapia di scelta.

■ **Sindrome da furto arterioso:** dopo il trapianto di fegato si può verificare una deviazione preferenziale del flusso arterioso dell'arteria celiaca nell'arteria splenica (*steal syndrome*) o più raramente nella arteria gastroduodenale (sindrome da furto gastroduodenale). La presentazione clinica è simile a quella della trombosi dell'arteria epatica. I meccanismi della *steal syndrome* non sono chiari, sebbene l'aumento del flusso sanguigno portale e la conseguente riduzione del flusso nell'arteria epatica (effetto *buffering*) dopo il trapianto possano avere un ruolo.

Le terapie proposte includono la legatura chirurgica o l'embolizzazione percutanea dell'arteria splenica.

■ **Trombosi della vena porta:** è eccezionale negli adulti; nei bambini è più frequente, probabilmente per l'ipoplasia della vena porta principale prima del trapianto. L'eco-color-Doppler mostra l'assenza di flusso nella vena porta; il lume del vaso può essere occupato da materiale anecogeno (trombosi recente) o iperecogeno (trombosi non recente).

Se la trombosi è di recente insorgenza, può essere trattata con trombolisi locale e/ o trombectomia meccanica, chirurgica o percutanea.

■ **Stenosi della vena porta:** è più frequente nel trapianto di fegato parziale rispetto al trapianto di fegato intero. La stenosi è sospettata all'eco-color-Doppler per la presenza di un flusso turbolento con *aliasing* focale nel tratto stenotico e un gradiente di velocità  $> 4$  volte tra il tratto prestenotico e quello post-stenotico. La TC multidetettore e la RM confermano la diagnosi. La misura diretta del gradiente transstenotico è indispensabile per determinare se la stenosi è emodinamicamente significativa.

La stenosi della vena porta può essere trattata radiologicamente con la venoplastica o il posizionamento di uno stent, più raramente è necessario il riconfezionamento chirurgico dell'anastomosi (Fig. 137.10).

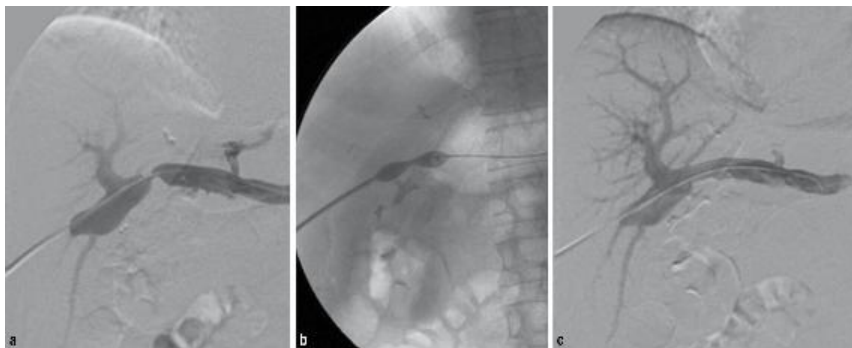


**Fig. 137.10.** Paziente sottoposto a trapianto di fegato parziale. Sospetto all'eco-color-Doppler di stenosi dell'anastomosi portale confermato alla TC (non mostrate). (a) La portografia transepatica conferma la stenosi anastomotica ed evidenzia, quale segno di ipertensione portale, l'opacizzazione della vena coronaro-stomacica; (b) posizionamento di stent metallico transanastomotico; (c) il portogramma finale mostra regolare aspetto della regione anastomotica, non più opacizzata la vena coronaro-stomacica.

■ **Stenosi della vena cava inferiore o delle vene epatiche:** la stenosi della vena cava inferiore dopo il trapianto di fegato è rara, usualmente secondaria a problemi tecnici. Clinicamente si presenta con epatomegalia, ascite, edemi declivi, alterazione dei test di funzione epatica. L'ecografia mostra un gradiente di velocità transanastomotica  $> 4$  volte e la perdita della normale fascietà del tracciato Doppler. Nel trapianto di fegato parziale la stenosi della vena sovraepatica è una complicanza non infrequente. L'eco-color-Doppler rivela un flusso molto lento e monofasico a valle della stenosi e un'elevata velocità in corrispondenza della stenosi. La TC multidetettore e la RM supportano la diagnosi di stenosi della vena cava o della vena sovraepatica, ma solo la misura del gradiente transstenotico consente di definire se la stenosi è emodinamicamente significativa.

La terapia include l'angioplastica percutanea e/o il posizionamento di uno stent metallico, riservando la revisione chirurgica ai casi che non rispondono (Fig. 137.11).

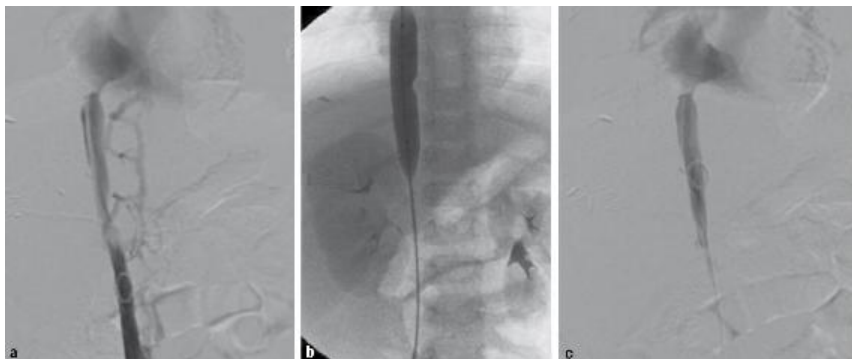


**Fig. 137.11.** Paziente di 18 mesi con trapianto di fegato parziale e ascite refrattaria. (a) La cavografia inferiore mostra una stenosi anastomotica con riempimento di vasi collaterali; gradiente pressorio transanastomotico 11 mmHg; (b) angioplastica eseguita con cateteri a palloncino da 10 mm a 14 mm di diametro; (c) la cavografia finale mostra un buon flusso, assenza di vasi collaterali e gradiente pressorio transanastomotico di 5 mmHg.

## Complicanze biliari

Le complicanze delle vie biliari sono più frequenti nel trapianto di fegato parziale poiché i dotti biliari sono più piccoli e spesso sono necessarie multiple anastomosi biliari. Le complicanze biliari sono una delle principali cause di morbidità e mortalità. La maggior parte di queste complicanze avviene entro i primi 3 mesi, anche se le stenosi e i calcoli possono formarsi mesi o anni dopo il trapianto.

L'ecografia è il test di screening più semplice e meno costoso, ma è poco sensibile. La colangio-RM, eventualmente associata all'uso dei nuovi mezzi di contrasto a escrezione biliare, è la tecnica non invasiva di scelta per lo studio delle vie biliari. La colangiografia attraverso il tubo di Kehr, la colangiografia endoscopica (in pazienti con anastomosi coledoco-coledocica) o percutanea transepatica (in pazienti con anastomosi epatico-digiunale) rimangono tuttavia i test diagnostici più accurati.

■ **Stravasamento di bile:** si può verificare nel sito di inserimento del tubo di Kehr, a livello dell'anastomosi, lungo il margine di resezione, in caso di trapianto di fegato parziale, oppure in sede intraepatica. La perdita di bile dal tubo a T spesso è un reperto occasionale alla colangiografia trans-Kehr di controllo e si presenta come una piccola raccolta lineare che si risolve spontaneamente. Le perdite di bile dall'anastomosi sono meno comuni, associate a maggiori morbidità e mortalità. Radiologicamente variano da piccole raccolte perianastomotiche a larghi accumuli di bile che occupano lo spazio subepatico. Talvolta possono essere trattate con il posizionamento di un catetere di drenaggio biliare. La perdita di bile intraepatica (biloma) deve far

sospettare la necrosi dei dotti biliari secondaria a trombosi dell'arteria epatica. Il drenaggio percutaneo di un biloma può prevenire le sepsi e aumentare la probabilità di sopravvivenza del graft. Nel trapianto di fegato parziale, la perdita di bile può avvenire da un dotto biliare maggiore danneggiato nel corso dello *split* o dalla superficie del margine di resezione che espone numerosi piccoli dotti biliari (Fig. 137.12).

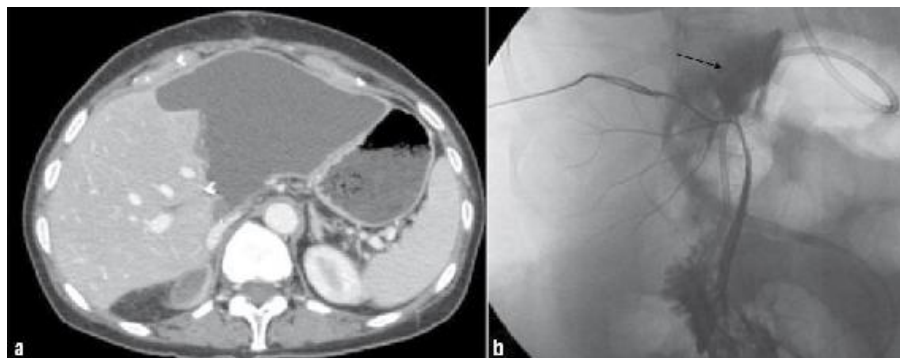


**Fig. 137.12.** Paziente sottoposto a trapianto di fegato parziale da donatore vivente. (a) La TC mostra un'ampia raccolta fluida lungo il margine di resezione; (b) la colangiografia epatica percutanea evidenzia uno stravasamento di mezzo di contrasto dalla regione anastomotica successivamente risolto dopo il posizionamento di un catetere biliare percutaneo esterno-interno.

Questi stravasamenti di bile possono essere trattati conservativamente con drenaggi percutanei addominali e drenaggi biliari interni/esterni e solo se necessario con la revisione chirurgica.

Le raccolte di bile sono evidenziate con ecografia, TC o RM, ma non sono distinguibili da altre raccolte fluide (ematomi, sieromi, ascite, ascessi). La RM con l'utilizzo di mezzi di contrasto epato-specifici permette la caratterizzazione degli stravasamenti di bile, dimostrando la presenza di contrasto nella raccolta.

■ **Stenosi delle vie biliari:** i pazienti con stenosi delle vie biliari possono presentare ricorrenti episodi di colangite acuta o febbre associata a un graduale deterioramento dei test di funzione epatica. Spesso ecografia e colangio-RM mostrano dilatazione dell'albero biliare; rispetto all'ecografia la colangio-RM consente di localizzare la sede della stenosi. Se il sospetto clinico è elevato, anche se l'albero biliare non è dilatato, è opportuno proseguire l'iter diagnostico con una colangiografia diretta, percutanea o endoscopica.

Le stenosi biliari possono essere distinte in anastomotiche e non anastomotiche. Le stenosi anastomotiche sono il risultato di fibrosi



postoperatoria o errori della tecnica chirurgica. Le stenosi non anastomotiche possono essere intraepatiche o extraepatiche, singole o multiple. Le stenosi non anastomotiche sono spesso dovute a un danno ischemico e pertanto in questi casi è opportuno valutare la pervietà dell'arteria epatica.

Le stenosi anastomotiche possono essere trattate con la bilioplastica, percutanea o endoscopica, o il posizionamento di cateteri o stent metallici biliari (Fig. 137.13). Le stenosi non anastomotiche multiple quasi sempre rendono necessario il trapianto, che comunque può essere ritardato con il trattamento percutaneo (Fig. 137.14).



**Fig. 137.13.** Paziente sottoposto a trapianto di fegato con epatico-digiunostomia. (a) La colangiografia epatica percutanea mostra una dilatazione delle vie biliari intraepatiche secondaria a severa stenosi anastomotica; (b) il colangiogramma, eseguito dopo multiple sessioni di bilioplastica percutanea, mostra regolare calibro della regione anastomotica.

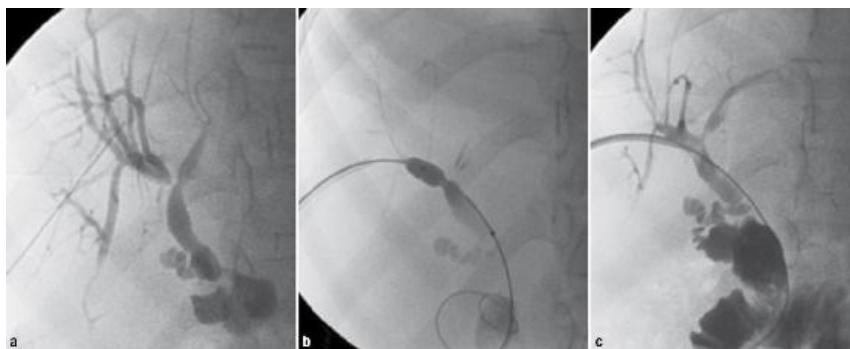


**Fig. 137.14.** Paziente di 10 anni sottoposto a trapianto di fegato con epatico-digiunostomia. (a) Il colangiogramma percutaneo dimostra una severa stenosi alla confluenza delle vie biliari; (b) bilioplastica percutanea eseguita con catetere a palloncino; (c) il colangiogramma finale, eseguito dopo multiple sessioni di bilioplastica percutanea, mostra risoluzione della stenosi intraepatica con regolare aspetto dell'albero biliare.



Nei trapiantati per colangite sclerosante, le stenosi intraepatiche possono essere il segno di una recidiva della malattia.

Cause rare di ostruzione delle vie biliari sono il dislocamento o l'ostruzione del tubo a T, il fango biliare, i calcoli o l'eccessiva lunghezza del coledoco dopo coledoco-coledocostomia. Il mucocele del dotto cistico residuo può causare stenosi della via biliare per compressione estrinseca; l'ecografia mostra una raccolta fluida in prossimità del dotto epatico comune, rotondeggiante, ben definita, senza segnale color-Doppler. La colangio-RM conferma la diagnosi.

## **Neoplasie**

Nel post-trapianto vi è un aumentato rischio di sviluppare neoplasie, in parte a causa della terapia immunosoppressiva antirigetto. I pazienti trapiantati per HCC hanno un rischio di recidiva. Le malattie linfoproliferative possono comparire da 4 a 6 mesi dopo il trapianto. Le caratteristiche radiologiche sono quelle dei linfomi non-Hodgkin. La stadiazione dei linfomi è eseguita con ecografia, TC, RM, radiografie del torace e studi con bario. Reperti comuni sono linfadenomegalie e masse toraco-addominali, lesioni focali di organi solidi, ispessimenti o perforazioni del tratto gastrointestinale. Le lesioni epatiche sono ipoecogene all'ecografia e ipodense alla TC. Le localizzazioni cerebrali diagnosticate con TC o RM sono principalmente nella sostanza bianca periventricolare, singole o multifocali.

La tomografia computerizzata multidetettore (TCMD) con tecnologia a doppia fonte di energia sembra essere molto promettente per la diagnosi precoce di recidiva di HCC, oltre che per gli studi di perfusione del fegato. Usualmente, la perfusione della lesione epatica è correlata al grado di gravità della malattia neoplastica e può essere utilizzata per valutare la vitalità del tumore dopo eventuale terapia ablativa. Sono inoltre in fase di sviluppo nuove tecniche di RM. Una di queste utilizza i principi di elastografia, al fine di aiutare nella stadiazione della cirrosi e nella quantificazione della fibrosi, riducendo il numero di biopsie epatiche eventualmente necessarie per la tipizzazione istologica. Inoltre, l'uso di sequenze di diffusione e di mezzi di contrasto specifici epatici ha dimostrato risultati migliori per identificare HCC rispetto alle tecniche convenzionali.

## **Ascessi**

Il 10% dei pazienti trapiantati sviluppa polmoniti o ascessi toraco-addominali. L'elevata mortalità suggerisce che in questi pazienti qualsiasi episodio febbrile deve essere investigato aggressivamente. La differenziazione degli ascessi da altre raccolte fluide (bilomi, ematomi, sieromi, ascite o linfoceli) non è sempre possibile radiologicamente; la

puntura ecoguidata della raccolta può essere necessaria. Occasionalmente un'ansa alla Roux, distesa, con fluido e gas, può simulare un ascesso. Anche la presenza di materiale emostatico utilizzato nel corso dell'intervento può simulare radiologicamente un ascesso.

Gli ascessi addominali sono drenati con il posizionamento percutaneo di un catetere. Poiché lo pseudoaneurisma può simulare una raccolta fluida, è opportuno eseguire preliminarmente un esame eco-color-Doppler.

## **Sanguinamenti**

I sanguinamenti gastrointestinali sono dovuti a deiscenze delle anastomosi vascolari, pseudoaneurismi dell'arteria epatica, ulcerazioni arteriose secondarie a infezioni, varici. La TC multidetettore con acquisizione in fase arteriosa può consentire di definire la sede dell'emorragia, ma spesso è necessaria l'angiografia.

I sanguinamenti dalle anastomosi vascolari sono trattati chirurgicamente, quelli da pseudoaneurismi dell'arteria epatica o di piccoli vasi arteriosi con l'embolizzazione percutanea.

## **Perforazione od ostruzione intestinale**

La perforazione o l'ostruzione intestinale nel post-trapianto è molto rara. Le perforazioni precoci sono dovute a danni iatrogeni della parete intestinale durante il trapianto, quelle tardive di solito a malattie linfoproliferative o terapie con corticosteroidi. Le cause più frequenti delle ostruzioni sono le briglie aderenziali e, nei pazienti con coledoco-digiunostomia con ansa alla Roux, l'erniazione attraverso la breccia mesenterica creata per la digiunostomia. L'esame con *Gastrografin* e la TC mostrano la dilatazione delle anse intestinali e la sede di ostruzione.

## **Gas nella vena porta**

Nelle prime 2 settimane dopo il trapianto, la presenza di gas nella vena porta è un evento comune, conseguente a una forma di pneumatosi intestinale benigna e transitoria. Tuttavia, se il paziente è sintomatico e i dati di laboratorio sono anormali, devono essere esclusi la necrosi intestinale o epatica e gli ascessi. L'ecografia mostra *spot* iperecogeni nel sistema venoso portale e nel parenchima epatico, prevalenti nelle porzioni non declivi del fegato.

## **Infarto surrenalico**

Durante il trapianto, per mobilizzare la vena cava infraepatica, si lega la vena surrenalica destra. La legatura usualmente non danneggia il

surrene, che ha un drenaggio venoso alternativo, ma nel 2-10% dei casi si verifica l'emorragia o l'infarto venoso della ghiandola. L'aspetto dell'emorragia surrenalica all'imaging dipende dall'età dell'emorragia.

## Complicanze neurologiche

Le complicanze neurologiche sono riportate nel 19% dei trapiantati e quasi sempre si verificano nel periodo postoperatorio precoce. Clinicamente si presentano con alterazioni dello stato di coscienza fino al coma, vertigini, tremori, psicosi e polineuropatia. TC e RM sono utilizzate per la diagnosi. Spesso avvengono emorragie subaracnoidee, subdurali o intraparenchimali. Molti pazienti hanno solchi e ventricoli prominenti come segno della preesistente encefalopatia portosistemica cronica.

## Ascite refrattaria

Dopo il trapianto di fegato la pressione portale si normalizza. Tuttavia, in una piccola percentuale di pazienti l'ascite persiste anche per mesi dopo il trapianto. Fattori predisponenti alla persistenza di ascite sono la pregressa presenza di ascite refrattaria, la sindrome *small-for-size graft*, un prolungato tempo di ischemia fredda, fattori meccanici (stenosi delle vene epatiche, stenosi della vena cava) e, nel lungo termine, la ricorrenza della malattia di fegato. La misurazione della pressione portale per via transvenosa è indispensabile per confermare la diagnosi di ipertensione portale. La biopsia transgiugulare può confermare la ricorrenza dell'epatopatia cronica o la diagnosi di sindrome *small-for-size graft*.

Nei casi di ricorrenza di epatopatia che non rispondono ai diuretici, lo shunt portosistemico intraepatico transgiugulare (o TIPS) rappresenta una valida opzione terapeutica.

## Trapianto di fegato in età pediatrica

La cura dei bambini affetti da malattie epatiche terminali è certamente un'area nella quale il trapianto di fegato ha dimostrato appieno la sua efficacia in termini di possibilità di trapiantare tutti i pazienti che ne hanno esigenza, di percentuali di successo e di opportunità di lunga sopravvivenza.

L'introduzione di tecniche chirurgiche innovative (la donazione da vivente e il trapianto *split liver*) ha consentito di ovviare alla carenza di organi, maggiore limite al pieno utilizzo del trapianto di fegato pediatrico, così che tutti i bambini, anche i più piccoli, hanno oggi la possibilità di essere trapiantati, eliminando quasi completamente la

mortalità in lista d'attesa, che, tra gli anni Ottanta e Novanta, era più alta rispetto ai pazienti adulti.

## Indicazioni al trapianto di fegato

### Malattie colestatiche

I bambini che necessitano del trapianto di fegato hanno generalmente pochi mesi o pochi anni di età e sono affetti da malattie colestatiche (Tab. 137.2). La maggior parte di questi sono stati sottoposti a un intervento di portoenterostomia che è risultato inefficace nel ristabilire l'effettivo flusso biliare, provocando il progressivo sviluppo di una cirrosi biliare secondaria e delle sue manifestazioni cliniche. Per le malattie colestatiche intraepatiche, che più raramente determinano un'insufficienza epatica, il trapianto di fegato è spesso indicato per eliminare sintomi gravemente debilitanti, quali il prurito. Tutti i bambini affetti da tali malattie, infine, sono ad alto rischio di insorgenza di tumori maligni al fegato.

**Tab. 137.2.** Indicazioni al trapianto di fegato pediatrico.

#### **Colestasi extraepatica**

- Atresia biliare

#### **Colestasi intraepatica**

- Colangite sclerosante
- Sindrome di Alagille
- Paucità non sindromica dei dotti biliari intraepatici
- Colestasi intraepatica familiare progressiva

#### **Malattie metaboliche**

- Malattia di Wilson
- Deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina
- Sindrome di Crigler-Najjar
- Disordini del metabolismo degli acidi biliari
- Tirosinemia
- Disordini del ciclo dell'urea
- Acidemie organiche
- Malattie liposomiali
- Iperossaluria di tipo I
- Disordini del metabolismo dei carboidrati

#### **Insufficienza epatica acuta**

#### **Altre**

- Tumori epatici primitivi
- Fibrosi cistica

### Malattie metaboliche

Le malattie metaboliche costituiscono la seconda più comune indicazione al trapianto di fegato pediatrico, il cui ruolo nella terapia

di queste patologie è complesso e richiede una vasta conoscenza della loro storia naturale, delle possibili opzioni di cura e dei risultati. Le malattie metaboliche trattabili con il trapianto si differenziano in due gruppi in base alla presenza o assenza di un danno strutturale epatico. Nel primo gruppo si trovano malattie quali il deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina, la tirosinemia e la malattia di Wilson; sono patologie che possono progredire verso l'insufficienza epatica terminale, il tumore epatico o causare un'insufficienza epatica acuta.

Nei casi di difetto metabolico in cui la funzione e la struttura del fegato sono conservati, il deficit enzimatico può danneggiare altri organi, come nella sindrome di Crigler-Najjar di tipo I e del deficit di ornitina transcarbamilasi, in cui rispettivamente livelli tossici di bilirubina indiretta e ammonio possono causare danni irreversibili a carico del sistema nervoso centrale.

### **Insufficienza epatica acuta**

È un evento raro in età pediatrica, in cui tuttavia le possibilità di guarigione senza trapianto sono inferiori al 15-20% dei casi esorditi con encefalopatia grave. Uno studio condotto dal Pediatric Acute Liver Failure Study Group su 348 bambini ha indicato che nel 49% dei pazienti e nel 54% di quelli al di sotto di 1 anno di età, l'eziologia dell'insufficienza epatica acuta non è stata chiarita e che valori di bilirubina totale  $> 5$  mg/dL, INR  $> 2,55$  e l'encefalopatia epatica sono fattori di rischio predittivi di morte o di necessità di trapianto di fegato.

### **Neoplasie epatiche**

L'epatoblastoma è il tumore epatico più frequente in età pediatrica; quando non resecabile, deve essere trattato con l'epatectomia totale e il trapianto. La chemioterapia neoadiuvante è il trattamento di prima scelta di questa patologia, che può risultare efficace nel ridurre le dimensioni della malattia e favorirne quindi la terapia chirurgica. Meno chiaro è il ruolo del trattamento adiuvante. Il carcinoma epatocellulare nei bambini è più raro e spesso secondario a una malattia epatica cronica. Lo sviluppo di un carcinoma epatocellulare è stato descritto nell'atresia biliare, nella sindrome di Alagille e nella malattia di Byler (recentemente è stato descritto anche l'epatoblastoma in un bambino con tale patologia). In generale, in tutti i bambini con malattia epatica cronica, la possibilità di degenerazione maligna dovrebbe sempre essere tenuta in considerazione e, se presente, indicare il trapianto di fegato.

### **Controindicazioni al trapianto di fegato**

---

Poche sono le controindicazioni al trapianto di fegato nei bambini:

- tumore maligno extraepatico non resecabile;
- concomitante insufficienza terminale d'organo non curabile con un trapianto combinato;
- sepsi incontrollata;
- danno neurologico irreversibile.

Mentre per gli adulti vengono adottati criteri più restrittivi, basati sulle dimensioni, sul numero dei noduli o sul tipo istologico, per l'inserimento in lista d'attesa per trapianto in caso di tumori primitivi epatici, l'approccio nel caso dei pazienti pediatrici è molto meno restrittivo e l'indicazione va discussa caso per caso con gli oncologi pediatri.

## **Valutazione del candidato al trapianto**

---

L'obiettivo principale del processo di valutazione è identificare i candidati idonei al trapianto di fegato e definire un programma di cura pre-trapianto.

### **Epatopatie croniche**

La cura dei pazienti pediatrici con malattia epatica cronica ha i seguenti obiettivi:

- rallentare la progressione dell'insufficienza epatica;
- garantire un adeguato sviluppo e una crescita armonica;
- prevenire e trattare le complicanze della cirrosi.

Una particolare attenzione allo stato nutrizionale riduce l'incidenza di complicanze postoperatorie. Una dieta idonea nelle malattie metaboliche, come fruttosemia o galattosemia, la terapia immunosoppressiva nelle epatiti autoimmuni, la terapia chelante nella malattia di Wilson possono generalmente rallentare e a volte evitare l'evoluzione della cirrosi.

L'attenta applicazione al più ampio numero di patogeni possibile dei protocolli di immunizzazione migliora i risultati del trapianto in relazione ai più elevati rischi di infezione a cui la terapia immunosoppressiva espone i bambini trapiantati. In essi, la valutazione della precedente esposizione virale e una meticolosa attenzione nella somministrazione di una buona immunizzazione, in particolare per i vaccini vivi, è imperativa prima del trapianto di fegato, se i tempi lo consentono.

Le complicanze più frequenti nel periodo pre-trapianto sono l'ascite, secondaria all'ipertensione portale, la ridotta sintesi proteica epatica, le emorragie dovute a rottura delle varici esofagee o alla gastropatia

congestizia, il prurito debilitante e l'osteodistrofia.

### **Insufficienza epatica acuta**

I pazienti con insufficienza epatica acuta insorta in condizioni di benessere presentano difficoltà diagnostiche e prognostiche: a causa del rapido deterioramento clinico è spesso impossibile giungere a una diagnosi prima che si renda necessario il trapianto di fegato e, conseguentemente, la prognosi è di difficile definizione. Le difficoltà nel mantenimento di un corretto bilancio tra la pressione di perfusione cerebrale e la pressione intracranica si associano a uno scarso recupero neurologico. La gravità dell'encefalopatia non è predittiva della necessità di trapianto, tuttavia l'encefalopatia ingravescente si associa a una prognosi peggiore in assenza di trapianto (mortalità del 44% per gradi I e II, 78% per i gradi III e IV).

### **Priorità**

All'inizio degli anni Ottanta, i principali criteri utilizzati per la stratificazione dei pazienti in attesa di trapianto di fegato erano il tempo trascorso nella lista d'attesa e la gravità della malattia, grossolanamente valutata in base all'ubicazione dei pazienti: casa, ospedale, terapia intensiva. A eccezione dei casi di insufficienza epatica acuta, tuttavia, il tempo di attesa non ha una diretta correlazione con il rischio di morte in lista d'attesa e quindi è emersa l'esigenza di protocolli di allocazione degli organi basati su criteri clinici obiettivi che consentissero di utilizzare gli organi donati nei bambini che ne avessero maggiore necessità. È stato quindi sviluppato, in base a una serie di studi condotti negli Stati Uniti dallo Studies of Pediatric Liver Transplantation Group, uno specifico punteggio pediatrico, denominato PELD, acronimo di Pediatric End-Stage Liver Disease, che utilizza i valori di bilirubina, INR, albumina sierica, l'età (superiore o inferiore a un anno) e il deficit di crescita per predire il rischio di morte in lista d'attesa a 3 mesi. Questo punteggio, recentemente adottato anche in Italia, viene utilizzato per i bambini di età < 12 anni, mentre per i più grandi viene utilizzato un analogo punteggio, applicato nella popolazione adulta, denominato MELD (Model for End Stage Liver Disease).

### **Tecnica chirurgica**

---

Il primo trapianto di fegato fu eseguito da Thomas Starzl nel 1963 su un bambino di 2 anni affetto da atresia biliare. Il paziente decedette in sala operatoria a causa di un'emorragia incontrollata. Dopo questo primo caso e fino ai primi anni Ottanta, l'unica opzione tecnica per il trapianto pediatrico consisteva nell'uso di fegati interi,

prelevati da donatori cadavere dal peso il più vicino possibile a quello del ricevente. Visto l'esiguo numero di donatori pediatrici, fino al 50% dei bambini in lista d'attesa moriva prima di poter essere sottoposto al trapianto. Lo sviluppo di tecniche che consentono di utilizzare una parte del fegato prelevato da un donatore adulto ha completamente rivoluzionato la storia del trapianto di fegato in età pediatrica.

## ***Trapianto di fegato intero***

■ **Intervento sul donatore:** la procedura di prelievo del fegato intero da un donatore pediatrico si effettua essenzialmente come negli adulti, applicando una tecnica che è la combinazione della tecnica descritta inizialmente da Starzl e la tecnica di prelievo rapido introdotta in seguito.

■ **Intervento sul ricevente:** il trapianto pediatrico di fegato intero può essere eseguito con due differenti tecniche: la tecnica classica, che prevede la sostituzione della vena cava inferiore retroepatica, e la tecnica *piggy-back*, nella quale la vena cava inferiore nativa viene preservata. Nel trapianto di fegato pediatrico, indipendentemente dalla tecnica chirurgica utilizzata, il bypass venovenoso non è generalmente necessario. L'accesso alla cavità addominale avviene attraverso un'incisione sottocostale bilaterale con estensione lungo la linea mediana, o un'incisione mediana xifo-sovraombelicale estesa in senso trasversale destro. Particolare attenzione va prestata dopo l'apertura della cavità addominale, specialmente nei bambini affetti da atresia delle vie biliari e precedentemente sottoposti a porto-enterostomia, per la presenza di tenaci aderenze e frequenti anomalie anatomiche. Una volta completata la mobilizzazione del fegato si procede al clampaggio della vena cava inferiore infra- e sovraepatica e della vena porta, e all'epatectomia.

L'impianto dell'organo avviene con due o tre anastomosi tra i capi vascolari dell'organo da trapiantare e quelli del ricevente. Nel caso il trapianto venga effettuato secondo la tecnica classica, queste sono l'anastomosi della vena cava sovraepatica, della vena cava sottoepatica e della vena porta. Quando il trapianto viene realizzato secondo la tecnica *piggy-back*, essendo stata preservata la vena cava del ricevente, le prime due anastomosi vengono sostituite da un'unica sutura tra la vena sovraepatica dell'organo e la vena cava del ricevente. Durante la fase finale di riconnessione vascolare, il fegato viene generalmente perfuso mediante una cannula inserita nella vena porta con Ringer lattato a 4 °C, allo scopo di rimuovere l'aria dal letto vascolare intraepatico e di eliminare il potassio che viene rilasciato dalle cellule epatiche durante l'ischemia, che è contenuto in elevata concentrazione nella soluzione di conservazione nella quale il fegato è stato mantenuto in attesa del trapianto. Spesso, nei riceventi pediatrici, la vena porta si presenta sclerotica od occlusa da fenomeni trombotici. In questi casi la vena porta del trapiantando fegato può essere anastomizzata, direttamente o mediante l'interposizione di un condotto venoso prelevato dallo stesso donatore, in corrispondenza della confluenza tra la vena splenica e la vena mesenterica superiore, dove il calibro dei vasi è maggiore e dove generalmente non sono presenti fatti trombotici. Completata l'anastomosi portale, l'organo può essere riperfuso dal circolo splanchnico e sistemico. La buona riuscita della successiva anastomosi dell'arteria epatica è di massima importanza per la ripresa funzionale dell'organo. Sono stati proposti diversi metodi di ricostruzione. La tecnica degli autori prevede la realizzazione, ove possibile, di un'anastomosi termino-terminale diretta con sutura continua o punti staccati.

Il metodo più comune di ricostruzione biliare adottato nei pazienti pediatrici è



l'epatico-digiunostomia su ansa digiunale defunzionizzata secondo Roux. Nei bambini con atresia biliare, la ricostruzione biliodigestiva avviene utilizzando l'ansa digiunale della precedente porto-enterostomia epatica. Gli autori preferiscono non utilizzare stent o drenaggi biliari per la realizzazione di questa anastomosi.

## Trapianto *split liver* su riceventi pediatrici

■ **Intervento sul donatore:** il trapianto *split liver*, come descritto originariamente da Pichlmayr, implica il prelievo di un fegato intero da un donatore cadavere adulto e la sua divisione su banco in due parti lungo i legamenti rotondo e falciforme, lasciando intatte le strutture vascolari e biliari delle due porzioni di fegato. In questo modo si ottengono due organi da un singolo fegato: uno costituito dai segmenti II e III (segmenti laterali sinistri), dalla vena epatica sinistra, dal ramo sinistro della vena porta e dal ramo sinistro dell'arteria epatica, che può essere lasciato in continuità con l'arteria epatica e il tripode celiaco, tecnica utilizzata nell'esperienza italiana, o sezionata all'origine, che può essere trapiantato in un bambino; l'altro costituito dai restanti segmenti (lobo destro allargato), contenenti la vena cava, il ramo destro dell'arteria epatica o l'intero asse arterioso epatico e la vena porta, che può essere trapiantato in un adulto. La tecnica *split liver in situ*, che consiste nell'analoga divisione del fegato nel donatore a cuore battente, ha fornito risultati allineati a quelli del trapianto effettuato con tecniche convenzionali, favorendo quindi la diffusione di questa metodica (Tab. 137.3).

**Tab. 137.3.** Casistiche di trapianti di fegato con tecnica *split liver in situ*.

| Serie   | Anno | ADU (n) | PED (n) | Urgenti (%) | Sopravvivenza dei pazienti (%) |     | Sopravvivenza dell'organo (%) |      | Complicanze |     |      |     |
|---------|------|---------|---------|-------------|--------------------------------|-----|-------------------------------|------|-------------|-----|------|-----|
|         |      |         |         |             | ADU                            | PED | ADU                           | PED  | TAE         | TVP | CB   | PNF |
| Rogiers | 1996 | 7       | 7       | 56          | 100                            | 86  | 85                            | 71   | 0           | 0   | 0    | 0   |
| Ches    | 1997 | 14      | 12      | 58          | 85                             | 100 | 78                            | 91   | 0           | 0   | 14   | 11  |
| BuSuti  | 1999 | n.d.    | n.d.    | 66          | 85                             | 96  | 86                            | 79   | 3           | 1   | 3    | 8   |
| Rhodes  | 2000 | 51      | 51      | 49          | 83                             | 76  | n.d.                          | n.d. | 2           | 2   | n.d. | 6   |
| Reyes   | 2000 | n.d.    | n.d.    | n.d.        | 93                             | 100 | 79                            | 83   | 3           | 0   | 3    | 7   |
| Spada   | 2000 | 36      | 36      | 25          | 84                             | 85  | 79                            | 76   | 5           | 10  | 28   | 2   |
| Cicelli | 2002 | 0       | 30      | 28          | —                              | 90  | —                             | 80   | 7           | 6   | 33   | 1   |
| Yersiz  | 2003 | 57      | 104     | —           | 78                             | 75  | 60                            | 64   | 13          | 11  | 19   | 25  |

ADU: adulti; CB: complicanze biliari; n.d.: non disponibile; PED: bambini; PNF: "primary nonfunction"; TAE: trombosi dell'arteria epatica; TVP: trombosi della vena porta.

■ **Intervento sul ricevente:** nel ricevente l'epatectomia viene effettuata, così come precedentemente descritto per il trapianto di fegato intero, con la tecnica *piggy-back*. Al momento dell'impianto il fegato parziale, costituito dai segmenti laterali sinistri, viene posizionato rispetto alla sua posizione ortotopica, ruotato in senso orario, a 45° sul piano trasversale e leggermente sul piano frontale. La posizione finale della superficie di taglio del parenchima, compreso il nuovo ilo, è alta e posteriore, in modo che la vena porta e l'arteria epatica abbiano un decorso curvilineo e più lungo del solito. Per questa ragione questi due vasi, contrariamente a ciò che avviene nel trapianto di fegato intero, devono essere mantenuti piuttosto lunghi. L'anastomosi tra la vena epatica sinistra dell'organo e la vena cava inferiore del ricevente è termino-laterale e viene effettuata secondo la tecnica della triangolazione descritta da Emond: il ponte di tessuto tra l'origine della vena sovraepatica destra e media viene tagliato per ottenere un singolo

ostio, l'origine della vena epatica sinistra può essere trattata allo stesso modo, per ottenere l'ulteriore ampliamento dell'orifizio, o suturato. L'apertura così ottenuta viene ulteriormente ampliata sezionando la parete anteriore della vena cava in senso cranio-caudale, lungo l'asse longitudinale, così da ottenere un ampio orifizio triangolare al quale verrà anastomizzata la vena sovraepatica sinistra dell'organo da impiantare. Prima di completare l'anastomosi, l'organo viene perfuso con soluzione fredda come già descritto.

La seconda e ultima anastomosi prima della riperfusione è quella portale. Segue l'anastomosi arteriosa confezionata seguendo i criteri già citati. La ricostruzione biliare è necessariamente un'epatico-digiunostomia tra l'ansa digiunale e il dotto biliare che drena i segmenti epatici trapiantati. A volte la sezione del parenchima epatico cade dove i dotti biliari del II e III segmento sono ancora separati; in questo caso si procederà al confezionamento di due epatico-digiunostomie.

## Trapianto da donatore vivente in riceventi pediatrici

La prima descrizione della procedura in cui i segmenti epatici II e III sono stati prelevati da un donatore vivente (la madre) e trapiantati in un bambino affetto da atresia biliare risale al 1988. Successivamente, il trapianto di fegato da vivente è stato utilizzato in tutto il mondo in un considerevole numero di pazienti pediatrici. Il prelievo d'organo nel donatore vivente consiste in una lobectomia sinistra nel corso della quale i segmenti II e III vengono separati dal restante fegato, disseccando il parenchima lungo un piano di sezione analogo a quello seguito nella tecnica *split liver*. La procedura viene generalmente effettuata senza clampaggio vascolare. Dopo la dissezione del parenchima, i segmenti laterali sinistri rimangono connessi mediante il ramo sinistro della vena porta, l'arteria epatica sinistra e la vena sovraepatica sinistra. Questi vasi vengono poi clampati e sezionati e la porzione di fegato prelevato viene perfusa su banco con la soluzione di conservazione e preparato per il trapianto. L'intervento sul ricevente è simile a quello descritto per il trapianto *split liver*, tranne per il fatto che l'anastomosi arteriosa può essere effettuata solo sul ramo sinistro dell'arteria epatica. Il trapianto di fegato da vivente è stato a lungo oggetto di dibattito per questioni etiche relative alla realizzazione di un importante intervento chirurgico su soggetti sani. La validità di questa procedura è ampiamente riconosciuta e a oggi sono stati effettuati più di 1.200 interventi in tutto il mondo, con mortalità e morbidità del donatore di circa 0,2 e 10%, rispettivamente (Tab. 137.4).

**Tab. 137.4.** Casistiche di trapianto di fegato pediatrico da donatore vivente.

| Serie    | Periodo   | N.  | Sopravvivenza (%) |              |          | Complicanze (%) |     |      |     |
|----------|-----------|-----|-------------------|--------------|----------|-----------------|-----|------|-----|
|          |           |     | Pazienti          | Organo       | ReTX (%) | TAE             | TVP | CB   | PNF |
| Tenaka   | 1990-1992 | 37  | E 90<br>U 67      | E 90<br>U 67 | 0        | U 14            | E 3 | E 10 | 0   |
| Harrod   | 1991-1992 | 18  | 94                | 94           | 16       | 11              | 6   | 16   | 0   |
| Breesech | 1991      | 20  | 86                | 75           | 20       | 25              | 20  | 35   | 0   |
| Melagb   | 1991-1994 | 36  | 72                | 72           | 8        | 2,8             | 3   | 2,5  | —   |
| Oliva    | 1993-1995 | 30  | 97                | 99           | —        | —               | —   | 20   | —   |
| Fotbeial | 1990-1997 | 19  | 88                | 58           | 0        | 5               | 0   | 0    | 0   |
| Dandishi | 1993-2002 | 100 | 94                | 92           | 3        | 1               | 14  | 27   | 0   |

CB: complicanze biliari; E: casi in elezione; PNF: *primary nonfunction*; ReTX: ritrapianto; TAE: trombosi dell'arteria epatica; TVP: trombosi della vena porta; U: casi urgenti.

## Selezione del donatore

Il trapianto di un fegato o di una porzione di esso con una massa parenchimale adeguata è fondamentale. In generale, la quantità di parenchima epatico trapiantato dovrebbe essere pari al 2% della massa corporea del ricevente, mentre un rapporto  $< 0,7$  è associato a un significativo aumento del rischio di mortalità e morbidità post-trapianto. Considerando che il danno che il fegato subisce durante la fase di ischemia e di riperfusione è maggiore per gli organi provenienti da donatori cadavere, in questi casi la massa epatica dovrebbe essere maggiore di quella ritenuta necessaria utilizzando una porzione di fegato prelevata da un donatore vivente. Nell'esperienza degli autori, un donatore con peso del 20-30% superiore o inferiore a quello del ricevente è ideale per il prelievo e il trapianto del fegato intero o del lobo destro allargato. Nel caso del trapianto dei segmenti laterali sinistri è possibile ottenere una quota sufficiente di parenchima epatico, quando il rapporto in peso corporeo tra donatore e ricevente è compreso tra 2 e 12. Al di là delle caratteristiche dimensionali, l'idoneità del donatore d'organo viene valutata tramite informazioni cliniche ed esami biochimici. Possono essere adottati criteri abbastanza estesi in termini di età, degenza in terapia intensiva, esami ematochimici e stabilità emodinamica per i donatori di fegato intero, soprattutto quando il tempo di ischemia è limitato. Al contrario, vengono utilizzati criteri di selezione più ristretti quando si prende in considerazione il trapianto *split liver*.

In questo caso, i criteri di selezione più comunemente accettati sono:

- età tra i 15 e i 50 anni;
- peso superiore a 40 kg;
- assenza di disfunzioni e/o danni epatici;
- esami di funzionalità epatica entro 2-5 volte i valori normali;
- assenza di steatosi;
- stabilità emodinamica.

Nell'esperienza degli autori questi criteri possono essere significativamente ampliati senza che ciò comprometta i risultati a medio e lungo termine del trapianto.

## **Principali complicanze del periodo postoperatorio precoce**

---

### **“Primary nonfunction”**

Il mancato recupero funzionale dell'organo trapiantato può già essere evidente nelle prime ore che seguono il trapianto quando si osservano alti livelli di lattato, coagulopatia grave e mancato risveglio del paziente nonostante la sospensione della sedazione. Se i segni di mancato recupero persistono e/o sono ingravescenti, il paziente necessita di un nuovo trapianto nel più breve tempo possibile. Gradi minori di disfunzione dell'organo si osservano più di frequente nel caso di trapianto di fegato parziale, ma sono di solito reversibili.

### **Complicanze vascolari**

La radiologia diagnostica e quella interventistica hanno un ruolo sempre più preponderante nella diagnosi precoce e nel trattamento delle complicanze vascolari, rendendo sempre meno necessario il

ricorso all'esplorazione e alla terapia chirurgica. La complicanza vascolare più temibile è la trombosi dell'arteria epatica, che ha un'incidenza del 5-18% nei casi pediatrici e può condurre alla necrosi acuta dell'organo in caso di insorgenza precoce. Avviene da 3 a 4 volte più frequentemente rispetto al trapianto di fegato nell'adulto, più spesso entro i primi 30 giorni dopo il trapianto, e in bambini piccoli trapiantati con fegato intero. Quando la trombosi dell'arteria epatica viene individuata precocemente si può tentare una disostruzione con eventuale riconfezionamento dell'anastomosi per evitare la necrosi dell'organo. Quando questa insorge determinando insufficienza d'organo, l'unica possibilità è un nuovo trapianto in regime d'urgenza. Il monitoraggio Doppler-ecografico quotidiano nella prima settimana post-trapianto, con rilievo dei flussi vascolari, delle velocità e degli indici di resistenza, è lo standard per la diagnosi precoce di questa complicanza, così come delle altre possibili complicanze vascolari. La diagnosi di certezza può essere ottenuta con l'angio-TC e/o con l'angiografia selettiva; quest'ultima offre la possibilità di effettuare un trattamento fibrinolitico che, in alternativa all'esplorazione chirurgica, può consentire di rivascolarizzare l'organo trapiantato. Le trombosi tardive, che avvengono da settimane a mesi dopo il trapianto, possono manifestarsi con complicanze biliari (stenosi o deiscenza dell'anastomosi biliare, bilomi intraepatici), con sepsi o senza sintomi specifici. In questi casi l'evoluzione è più lenta, tuttavia la gestione della complicanza può richiedere in ultima istanza un nuovo trapianto. Una complicanza tipica del trapianto *split liver* pediatrico è la stenosi a livello dell'anastomosi sovraepatico-cavale, che nella forma più grave può causare una sindrome di Budd-Chiari acuta. Con l'introduzione della tecnica della triangolazione questa complicanza è comunque divenuta piuttosto rara. Se sospettata, l'ostruzione al deflusso venoso può essere confermata e trattata con cavografia e angioplastica, con o senza posizionamento di stent vascolare. Infine, la trombosi della vena porta avviene nel 5-10% dei riceventi. La trombosi acuta precoce può compromettere la ripresa funzionale dell'organo trapiantato e generalmente richiede una revisione chirurgica dell'anastomosi; le trombosi tardive associate a degenerazione cavernomatosa raramente alterano la funzione epatica e si manifestano con i segni e i sintomi dell'ipotensione portale e/o con colestasi secondaria a compressione estrinseca del cavernoma sulla via biliare. È più comune in pazienti trapiantati per atresia biliare, a causa della frequente preesistente ipoplasia della vena porta. Le stenosi vascolari, che si manifestano con quadri clinico-laboratoristici più sfumati, generalmente possono essere trattate con la radiologia interventistica, mediante angioplastica e/o posizionamento di protesi endovascolari.

## **Complicanze biliari**

Le complicanze biliari avvengono in circa il 10-30% di bambini sottoposti a trapianto di fegato, in relazione al tipo di organo utilizzato. Queste sono le stenosi dell'anastomosi biliare e la perdita di bile dell'anastomosi o dalla trancia di sezione del fegato in caso di trapianto di fegato parziale. Le complicanze di un'anastomosi epato-coledocica, non frequente come si è visto nella popolazione pediatrica, possono essere trattate tramite dilatazione e/o posizionamento di uno stent interno per via endoscopica. In caso di stenosi recidiva o persistenza di fistole biliari, il trattamento di scelta è l'epatico-digiunostomia. Nei casi di epatico-digiunostomia la dilatazione e lo stenting vengono effettuati tramite colangiografia percutanea transepatica. La presenza di anastomosi biliari, multiple sembra comportare un aumentato rischio di sviluppo di complicanze biliari.

## **Ritrapianto**

L'incidenza complessiva va dall'8 al 29% dei casi. L'incidenza è simile sia per il trapianto dell'organo intero sia per quello parziale. La maggior parte dei ritrapianti è secondaria a un danno acuto all'organo causato da trombosi dell'arteria epatica o da *primary nonfunction*. Il rigetto cronico e le complicanze biliari sono cause più rare di ritrapianto.

## **Rigetto acuto**

Nelle casistiche storiche circa il 20-50% dei pazienti sviluppava almeno un episodio di rigetto acuto entro le prime 6 settimane successive al trapianto. Più recentemente, grazie a nuovi protocolli immunosoppressivi basati sull'utilizzo di tacrolimus e anticorpi monoclonali per il recettore dell'interleuchina 2, l'incidenza del rigetto acuto si è significativamente ridotta. Il quadro clinico del rigetto è generalmente aspecifico e comprende febbre, irritabilità e senso generale di malessere. Il quadro ematologico e biochimico è caratterizzato da leucocitosi, spesso associata a eosinofilia, aumento di GGT, bilirubina e transaminasi. In relazione all'aspecificità di questi segni, la diagnosi di rigetto acuto deve essere confermata con la biopsia epatica, percutanea o transgiugulare, raramente chirurgica. Istologicamente il rigetto acuto è caratterizzato da endotelite, infiltrazione linfocitaria della triade portale con lesione del dotto biliare e danno alle cellule parenchimali epatiche. La gravità del rigetto acuto viene valutata secondo lo schema Banff, dal nome della città canadese dove questo schema è stato definito, che include i gradi descrittivi indeterminato, leggero, moderato e grave, e un indice semiquantitativo di attività di rigetto (RAI, Rejection Activity Index) che valuta, su una scala da 0 a 3, prevalenza e gravità di ciascuna

delle tre principali alterazioni istologiche caratteristiche del rigetto acuto: infiammazione portale, danno al dotto biliare e infiammazione subendoteliale. Il trattamento di prima scelta del rigetto acuto è la somministrazione endovenosa di steroidi ad alto dosaggio, mentre sempre più raramente è necessario ricorrere alla somministrazione di anticorpi monoclonali o di siero antilinfocitario.

## **Infezioni**

La terapia immunosoppressiva inibisce l'attivazione dei linfociti T, la proliferazione delle cellule midollari e la funzione macrofagica, creando una condizione ottimale per lo sviluppo di infezioni. Le complicanze infettive rappresentano oggi, direttamente o indirettamente, la causa più frequente di morbidità e mortalità post-trapianto.

Le infezioni batteriche si sviluppano nell'immediato periodo postoperatorio e sono più comunemente causate da microrganismi enterici Gram -, anche se non infrequenti sono le infezioni da Gram + quali enterococchi o stafilococchi. Anche le infezioni micotiche sono un potenziale pericolo nell'immediato periodo postoperatorio. Esse avvengono più comunemente in bambini ad alto rischio, sottoposti a procedure invasive, ritrapianto, emodialisi o emofiltrazione continua, chemioterapia pre-trapianto e antibioticotераpia prolungata. Infezioni virali precoci e gravi sono causate dai virus della famiglia delle *Herpesviridae* che comprendono il EBV, il CMV e l'herpes simplex.

Oggi la disponibilità di specifici farmaci antivirali, quali ganciclovir, foscarnet e il più recente valganciclovir, ha significativamente migliorato la prognosi dell'infezione da CMV. L'infezione da virus herpes simplex, simile a quella dei soggetti non trapiantati, richiede trattamento con aciclovir.

L'infezione da EBV rappresenta un potenziale rischio per i bambini trapiantati. Essa si manifesta con un quadro clinico variabile che può comprendere la sindrome mononucleosica, l'epatite acuta, la linfoproliferazione extralinfonodale intestinale, l'iperplasia tonsillare e/o linfonodale, l'encefalopatia. Il monitoraggio della carica virale ematica del EBV costituisce il migliore indicatore oggi disponibile di rischio. Se vi è evidenza di infezione attiva anche asintomatica, è indicata una riduzione dell'immunosoppressione.

## **Patologie linfoproliferative post-trapianto**

Le PTLD costituiscono un gruppo di malattie che va dall'iperplasia linfatica benigna ai linfomi. Le PTLD sono la patologia neoplastica più frequente nei bambini trapiantati e, nella maggior parte dei casi, insorgono entro i primi 2 anni dal trapianto; le forme tardive hanno

generalmente un decorso clinico più aggressivo e prognosi più severa. Lo sviluppo di PTLT nei bambini trapiantati è favorito dall'intensità dell'immunosoppressione, dalla sua durata a vita e dall'assenza di una precedente esposizione al EBV nel 60-80% dei pazienti pediatrici. Non vi è un singolo agente immunosoppressivo direttamente correlato al rischio di PTLT.

La diagnosi di una PTLT richiede l'immediata riduzione o sospensione dell'immunosoppressione, con conseguente aumento del rischio di rigetto dell'organo. Se il tumore esprime il marcatore CD20, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 rituximab può essere utilizzato con successo. In alcuni casi, la combinazione di ciclofosfamide, prednisone e rituximab ha permesso di ottenere percentuali di risposta del 100%, con tossicità minima. I pazienti con tumori maligni monoclonali aggressivi hanno la prognosi più infausta anche dopo sospensione dell'immunosoppressione, terapia antivirale, chirurgia e chemioterapia convenzionale o radioterapia. Di recente, nei pazienti trapiantati che hanno sviluppato una PTLT EBV-correlata, l'infusione di linfociti T citotossici EBV-specifici autologhi si è rivelata efficace nel potenziare la risposta immunitaria EBV-specifica e nel ridurre la carica virale circolante.

## **Risultati post-trapianto**

---

I risultati del trapianto di fegato pediatrico sono gratificanti. L'European Liver Transplantation Registry (ELTR) riporta l'attività di trapianto di fegato in Europa che consiste in 6955 pazienti pediatrici sottoposti a trapianto tra il 1988 e il giugno 2009. In totale, la sopravvivenza a 1 anno dell'organo trapiantato è stata rispettivamente del 74 e del 72% nei pazienti di età > 2 anni e in quelli sotto i 2 anni, rispettivamente. La sopravvivenza a 10 anni per gli stessi gruppi di pazienti è stata del 61 e 63%, rispettivamente. Le sopravvivenze a 1 e 10 anni dal trapianto in bambini di età  $\geq$  2 anni, riportate dal registro europeo, variano, a seconda dell'indicazione al trapianto, dal 74 all'89% e dal 66 all'80%, rispettivamente. I bambini trapiantati per malattie colestatiche e metaboliche sono quelli che registrano i migliori risultati di sopravvivenza. I dati pubblicati dal registro Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT), che ha analizzato 1.611 pazienti, riportano sopravvivenze di paziente e organo trapiantato a 1 anno che hanno raggiunto l'88 e l'82%, rispettivamente, e l'83 e il 74% a 4 anni. Fattori specifici che influenzano la sopravvivenza a breve termine comprendono l'età, la patologia di base e la sua gravità e il tipo di organo trapiantato. In casistiche più recenti e omogenee, la sopravvivenza a breve termine

raggiunge il 100%. I risultati a lungo termine sono prevalentemente influenzati dalle complicanze dell'immunosoppressione prolungata quali le infezioni, le malattie linfoproliferative, l'insufficienza renale, l'ipertensione, il diabete mellito e le malattie arterio-coronariche. Considerando gli attuali risultati a breve-medio termine e il costante miglioramento registrato con l'accumularsi dell'esperienza medico-chirurgica, si può stimare che la sopravvivenza a 10 anni dei bambini trapiantati in questi anni supererà il 90%.

## **Nuove tecnologie per il trapianto di fegato da donatore vivente**

La chirurgia laparoscopica resettiva del fegato è di uso sempre più comune nel trattamento chirurgico di patologie epatiche sia benigne sia maligne: l'approccio mininvasivo attualmente permette di garantire un gesto chirurgico sicuro ed efficace anche nei segmenti epatici più profondi e posteriori, nonostante sia ancora appannaggio dei centri ad alta specializzazione che hanno riportato risultati comparabili a quelli resi noti su serie storiche in chirurgia laparotomica.

Negli ultimi decenni, i progressi raggiunti nella chirurgia mininvasiva e lo sviluppo di strumenti chirurgici innovativi sono stati adeguati all'evoluzione tecnica maggiormente rilevante in ambito trapiantologico: l'epatectomia per LDLT. Questa complessa procedura chirurgica ha permesso di abbattere notevolmente la mortalità in lista d'attesa per trapianto di fegato pediatrico e di ridurre il divario tra la necessità e la disponibilità di un organo per pazienti adulti.

La disponibilità di nuove tecnologie si è concretizzata con gli strumenti laparoscopici per suture vascolari (suturatrici meccaniche endoscopiche) e per transezione parenchimale del fegato (dissettore a ultrasuoni, aspiratore a ultrasuoni *Cavitron*, coagulatore ad argon plasma e coagulatori monopolari di ultima generazione che combinano l'energia prodotta come radiofrequenza da un generatore elettrochirurgico con la conduttività della soluzione fisiologica), che permettono di ottenere una trancia epatica affidabile in termini di perdite ematiche e/o biliari. Non meno importante è il miglioramento della strumentazione che permette la visione durante l'intervento chirurgico (ottiche angolate e con estremità distale mobile a 360°, passaggio da visione analogica a digitale, monitor ad alta definizione e a visione magnificata, ecografia intraoperatoria) e della diagnostica preoperatoria (colangio-RM, TC a rilevatori multipli di linea con ricostruzioni vascolari tridimensionali).

La prima resezione epatica laparoscopica è stata riportata da Gagner nel 1992, mentre nel 1996 Azagra ha per primo descritto una



lobectomia sinistra laparoscopica. Nell'ambito del LDLT la laparoscopia è stata utilizzata per la lobectomia sinistra laparoscopica per il trapianto di fegato pediatrico e per l'epatectomia destra o destra allargata per i pazienti adulti.

## **Lobectomia sinistra laparoscopica da donatore vivente (ricevente pediatrico)**

---

Complessivamente sono state sino a ora descritte 18 procedure di lobectomia sinistra laparoscopica per donazione da vivente. È stata inizialmente riportata nell'esperienza di Cherqui nel 2002 (2 casi) e nel 2006 (14 casi), e successivamente è stata eseguita nel 2009 da Troisi in Belgio (1 caso) e da Coelho in Brasile (1 caso).

La donazione eseguita con tecnica laparoscopica presenta, rispetto alla chirurgia aperta tradizionale, i seguenti vantaggi:

- minore perdita ematica intraoperatoria (da cui riduzione del numero di trasfusioni);
- degenza postoperatoria più breve;
- minore dolore e ridotta assunzione di analgesici nel postoperatorio;
- recupero postoperatorio più rapido;
- ridotta formazione di aderenze;
- migliore risultato estetico.

Le complicanze riportate, che presentano un'incidenza sovrapponibile alla tecnica convenzionale, sono rappresentate principalmente dalle fistole biliari, che si sono verificate nel 2-3% dei casi. Alcuni autori hanno indagato la possibile incidenza dell'embolismo gassoso da CO<sub>2</sub> su modelli sperimentali, sebbene a oggi non ne siano stati riportati casi clinicamente significativi nelle casistiche presenti in letteratura. I tassi complessivi di morbidità oscillano tra il 10-20% e non sono riportati in letteratura decessi tra i donatori viventi. Sebbene l'intervento chirurgico miniminvasivo duri quanto o leggermente di più rispetto alla chirurgia tradizionale, la degenza ospedaliera è più breve, con un ritorno più rapido alle attività quotidiane e lavorative, comportando costi complessivi pari o inferiori alle metodiche convenzionali. Infine, in termini di sopravvivenza del paziente e dell'organo trapiantato, la tecnica laparoscopica presenta ottimi risultati a breve e lungo termine.

## **Epatectomia sinistra laparoscopica assistita da donatore vivente (ricevente adulto)**

---

Il trapianto di fegato da donatore vivente per ricevente (A2ALDLT),

come scritto in precedenza, è una modalità accettata e consolidata di trattamento per la malattia epatica allo stadio terminale. Il lobo destro è generalmente preferito in considerazione del volume superiore del parenchima epatico necessario per il trapianto, che riduce il rischio di una sindrome *small-for-size*. Tuttavia, l'intervento di epatectomia sinistra è associato a minore morbidità se confrontato a quello di epatectomia destra; inoltre, in passato, l'epatectomia laparoscopica per donazione da vivente (Laparoscopic donor hepatectomy, LDH) è stata considerata quasi esclusivamente nel trapianto pediatrico. Nel corso degli ultimi anni, sono stati effettuati i primi trapianti A2ALDLT utilizzando fegati parziali prelevati con epatectomia sinistra laparoscopica in cui il rapporto tra il peso dell'emifegato trapiantato e il peso corporeo del ricevente era  $< 0,8$  in tutti i pazienti (condizione correlata a un rischio aumentato di sindrome *small-for-size*). In questi primi casi riportati in letteratura, non sono state registrate complicanze postoperatorie precoci nei donatori, mentre le complicazioni biliari e vascolari hanno complicato il decorso dei riceventi.

### **Epatectomia destra laparoscopica assistita da donatore vivente (ricevente adulto)**

Complessivamente sono state sino a ora descritte numerose procedure di epatectomia destra laparoscopica assistita, anche definita con il termine di tecnica ibrida: 1 caso per la prima volta nel 2006 da Koffron e successivamente dallo stesso Autore altri 3 casi. Successivamente sono state riportate casistiche più ampie, come quella di Kurosaki (13 donazioni), di Baker (33 donazioni) e di Suh (9 donazioni).

A oggi tale gesto chirurgico rappresenta una tecnica di scelta presso alcuni centri trapianti di alto rilievo internazionale (Tab. 137.5). Essa combina i vantaggi della laparoscopia, nella fase di mobilizzazione epatica, a quelli della chirurgia convenzionale: miglior controllo durante il tempo ilare e la transezione parenchimale. Questa peculiarità ne fa una risorsa anche per i chirurghi che hanno minore dimestichezza con le tecniche mininvasive, favorendone la diffusione. L'incidenza di complicanze è sovrapponibile alla chirurgia aperta e il tasso di conversione riportato è del 7,4%, con una morbidità del 5-20%. Non sono stati riportati decessi di donatori viventi, sebbene la mortalità prevista sia  $< 0,4\%$ .

**Tab. 137.5.** Casistiche di lobectomia epatica laparoscopica da donatore vivente (ricevente pediatrico e adulto).

**Lobectomia sinistra laparoscopica da donatore vivente (ricevente pediatrico)**

| Autore   | N. casi | Anno | Tempo operatorio (min) | Perdite ematiche (cc) |
|----------|---------|------|------------------------|-----------------------|
| Chequai  | 2       | 2002 | 330 ± 30               | 300 ± 150             |
| Soutrane | 14      | 2006 | 320 ± 67               | 18,7 ± 44,2           |
| Trosi    | 1       | 2009 | n.d.                   | n.d.                  |
| Casella  | 1       | 2009 | n.d.                   | n.d.                  |

**Epatectomia destra laparoscopica assistita da donatore vivente (ricevente adulto)**

| Autore   | N. casi | Anno | Tempo operatorio (min) | Perdite ematiche (cc) |
|----------|---------|------|------------------------|-----------------------|
| Kallman  | 1       | 2006 | 235                    | 150                   |
| Kallman  | 3       | 2006 | n.d.                   | n.d.                  |
| Kurasaki | 13      | 2006 | 353 ± 33               | 502 ± 191             |
| Baker    | 32      | 2009 | 263 ± 48               | 417 ± 17              |
| Salt     | 9       | 2009 | 505 ± 172              | n.d.                  |

n.d.: non disponibile.

Recentemente, è stata presentato un caso di epatectomia destra totalmente laparoscopica senza il prelievo della vena sovraepatica mediana. La procedura chirurgica è stata arricchita da importanti aspetti tecnici per migliorare la sicurezza del donatore, in particolare la manovra di divisione del dotto biliare di destra sotto guida fluoroscopica dinamica.

## Prospettive future

La chirurgia mininvasiva nel trapianto da donatore vivente promette di avere lo stesso impatto della chirurgia laparotomica in termini di morbilità e mortalità, quando espletata in centri specializzati e dotati di elevata perizia tecnica e disponibilità tecnologica.

Nell'ambito della chirurgia epatica e più in generale in quello della chirurgia addominale, tra le metodiche mininvasive si stanno sempre più diffondendo la Single Access Laparoscopy (SAL) e la chirurgia robotica, una delle forme più sofisticate di chirurgia mininvasiva. Quest'ultima, in particolare, è in grado di combinare i vantaggi propri della tecnica mininvasiva a quelli della robotica: visione binoculare con percezione della profondità del campo, movimento preciso che annulla eventuali tremori delle mani, 7 gradi di libertà di movimento anziché i 4 della laparoscopia, visione magnificata. Recentemente, in letteratura, sono stati riportati casi di donazione da vivente per trapianto di rene, pancreas e combinato di rene e pancreas e casi di chirurgia resettiva epatica eseguiti con l'ausilio di questi nuovi strumenti chirurgici, e i risultati iniziali appaiono simili a quelli della chirurgia laparoscopica. A oggi, però, non sono riportati casi di donazione di fegato da vivente eseguiti con tecnica robotizzata né con SAL. Possibilmente, in futuro i vantaggi di tali tecniche potranno essere estesi alla donazione di fegato da vivente per trapianto.

## Lettere suggerite

AA.VV. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus

- document. *Hepatology* 1997;25:658-66.
- Algahim MF, Love RB. Donation after circulatory death: the current state and technical approaches to organ procurement. *Curr Opin Organ Transplant* 2015;20(2):127-32.
- Avery RK. Prophylactic strategies before solid-organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:353-6.
- Ayoub WS, Esquivel CO, Martin P. Biliary complications following liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2010;6:1540-6.
- Baldanti F, Grossi P, Furione M et al. High levels of Epstein-Barr virus DNA in blood of solid-organ transplant recipients and their value in predicting posttransplant lymphoproliferative disorders. *J Clin Microbiol* 2000;38:613-9.
- Barlett A, Rela M. Progress in surgical techniques in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplantation* 2010;14:33-40.
- Bekker J, Ploem S, de Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant* 2009;4:746-57.
- Berenguer M. Natural history of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8:S14-S18.
- Berenguer M, Prieto M, San Juan et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002;36:202-10.
- Bhoori S, Mazzaferro V. Current challenges in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28(6):1115-6.
- Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC et al. Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results. *Ann Surg* 1991;214:428-37.
- Buell JF, Cherqui D, Geller DA et al. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement. 2008. *Ann Surg* 2009;250:825-30.
- Cardillo M, De Fazio N, Pedotti P et al. Split and whole liver transplantation outcomes: a comparative cohort study. *Liver Transpl* 2006;12:402-10.
- Cescon M, Spada M, Colledan M et al. Feasibility and limits of split liver transplantation from pediatric donors: An Italian multicenter experience. *Ann Surg* 2006;244:805-14.
- Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007;356(15):1545-59.
- Colledan M, Andorno E, Valente U et al. A new splitting technique for liver grafts. *Lancet* 1763;353(9166).
- Cross TJ, Antoniadis CG, Muiesan P et al. Liver transplantation in patients over 60 and 65 years: An evaluation of long-term outcomes and survival. *Liver Transpl* 2007;13:1382.
- Curry MP, Forns X, Chung RT et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015;148(1):100-107.e1.
- Demetris AJ, Adeyi O, Bellamy CO et al. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. *Hepatology* 2006;44:4.
- Egawa H, Inomata Y, Uemoto S et al. Hepatic vein reconstruction in 152 living related donor liver transplantation patients. *Surgery* 1997;121:250-7.
- Ekser B, Gridelli B, Tector AJ, Cooper DKC. Pig liver xenotransplantation as a bridge to allotransplantation: which patients might benefit? *Transpl* 2009;9(88):1041-9.
- Englesbe MJ, Schaubel DE, Cai S et al. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. *Liver Transpl* 2010;8: 999-1005.
- Freeman RB Jr, Wiesner RH, Roberts JP et al. Improving liver allocation: MELD and PELD. *Am J Transplant* 2004;4(Suppl 9): S114-S131.
- Gane EJ et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996;334:815-20.

- Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2006;12:1813-24.
- Ghobrial RM, Steadman R, Gornbein J et al. A 10-year experience of liver transplantation for hepatitis C: analysis of factor determining outcome in over 500 patients. *Ann Surg* 2001;234:384-93.
- Gridelli B, Remuzzi G. Strategies for making more organs available for transplantation. *N Engl J Med* 2000;343(6):404-10.
- Gridelli B, Spada M, Petz W et al. Split liver transplantation eliminates the need for living donor liver transplantation in children with end stage cholestatic liver disease. *Transplantation* 2003;75: 1197-203.
- Grossi P, Fishman JA. AST Infectious Disease Community of practice: screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2009;9(4):S19-S26.
- Gruttadauria S, di Francesco F, Vizzini GB et al. Early graft dysfunction following adult-to-adult living-related liver transplantation: predictive factors and outcomes. *World J Gastroenterol* 2009;15:4556-60.
- Gruttadauria S, Marsh JW, Cintonino D et al. Adult to adult living-related liver transplantation: Report on an initial experience in Italy. *Digest Liver Dis* 2007;39(4):342-50.
- Gruttadauria S, Marsh JW, Vizzini GB et al. Analysis of surgical and perioperative complications in seventy-five right hepatectomies for living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2008;14(20):3159-64.
- Gruttadauria S, Vizzini G, Biondo D et al. Critical use of extended criteria donor in adult-to-adult whole liver transplantation: a single-center experience. *Liver Transpl* 2008;14:220-7.
- Gurusamy KS, Tsochatzis E, Xirouchakis E et al. Antiviral therapy for recurrent liver graft infection with hepatitis C virus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1):CD006803.
- Horgan S, Vanuno D, Sileri P et al. Robotic-assisted laparoscopic donor nephrectomy for kidney transplantation. *Transplantation* 2002;73:1474-9.
- Idrees K, Barlett DL. Robotic liver surgery. *Surg Clin N Am* 2010;90:761-74.
- Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl* 2004;10:174.
- Lautenschlager I. CMV infection, diagnosis and antiviral strategies after liver transplantation. *Transpl Int* 2009;11:1031-40.
- Lim JK, Keeffe EB. Liver transplantation for alcoholic liver disease: current concepts and length of sobriety. *Liver Transpl* 2004;10:S31-S38.
- Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48(Suppl. 1):S20-S37.
- Luca A, Caruso S, Milazzo M et al. Multidetector-row computed tomography (MDCT) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic candidates for liver transplantation: prevalence of radiological vascular patterns and histological correlation with liver explants. *Eur Radiol* 2010;20(4):898-907.
- Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R et al. Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10(1):35-43.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:639-93.
- McGuire BM, Rosenthal P, Brown CC et al. Long-term management of the liver transplant patient: recommendations for the primary care doctor. *Am J Transplant*

- Minervini MI, Ruppert K, Fontes P et al. Liver biopsy findings from healthy potential living liver donors: reasons for disqualification, silent diseases and correlation with liver injury tests. *J Hepatol* 2009;50:501-10.
- Ng VL, Balistreri WF. Treatment options for chronic cholestasis in infancy and childhood. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005;8:419-430.
- Northover J, Terblanche J. Bile duct blood supply: its importance in human liver transplantation. *Transplantation* 1978;26:67-79.
- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947.
- Otte JB, de Ville de Goyet J, Reding R. Liver transplantation for hepatoblastoma: indications and contraindications in the modern era. *Pediatr Transplant* 2005;9:557-65.
- Pearlman BL, Ehleben C, Perrys M. The combination of simeprevir and sofosbuvir is more effective than that of peginterferon, ribavirin, and sofosbuvir for patients with hepatitis c-related Child's Class A Cirrhosis. *Gastroenterology* 2015;148(4):762-770.e2.
- Reyes J, Gerber D, Mazariegos GV et al. Split liver transplantation: a comparison of ex vivo and in situ techniques. *J Pediatr Surg* 2000;35:283-89.
- Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP et al. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J Transplant* 2008;2:419-25.
- Schroeder T, Malagó M, Debatin JF et al. "All-in-one" imaging protocols for the evaluation of potential living liver donors: comparison of magnetic resonance imaging and multidetector computed tomography. *Liver Transpl* 2005;11(7):776-87.
- Singh N, Carrigan DR, Gayowski T et al. Human herpesvirus-6 infection in liver transplant recipients: documentation of pathogenicity. *Transplantation* 1997;64:674-8.
- Smets F, Sokal EM. Lymphoproliferation in children after liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:499-505.
- Soubrane O, Cherqui D, Scatton O et al. Laparoscopic left lateral sectionectomy in living donors: safety and reproducibility of the technique in a single center. *Surgery* 2009;146:817-23.
- Steinman TI, Becker BN, Frost AE et al. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation* 2001;71:1189.
- Strong RW, Lynch SV, Ong TN et al. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med* 1990;322:1505-7.
- Terrault N et al.: Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective. *Liver Transpl* 2005;11:716-32.
- Varchetta S, Oliviero B, Donato FM et al. Prospective study of natural killer cell phenotype in recurrent hepatitis C virus infection following liver transplantation. *J Hepatol* 2009;50(2):314-22.
- Viganò J, Gruttadauria S, Mandalà L et al. The role of basiliximab induction therapy in adult-to-adult living-related transplantaton and deceased donor liver transplantation: a comparative retrospective analysis of a single-center series. *Transplant Proc* 2008;40(6):1953-5.
- Viganò L, Tayar C, Laurent A, Cherqui D. Laparoscopic liver resection: a systematic review. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009;16:410-21.
- Wachs M, Bak T, Karrer F et al. Adult living donor liver transplantation using a right hepatic lobe. *Transplantation* 1998;66:1313-6.
- Watanabe FD, Rosenthal P. Portal hypertension in children. *Curr Opin Pediatr*

1995;7:533-8.

- Wszolek ZK, Fulgham JR. Neurological complications of liver transplantation. In: Maddrey WC, Schiff ER, Sorrel MF (eds.). Transplantation of the liver. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001; 297-317.
- Xie SB, Zhu JY, Ying Z et al. Prevention and risk factors of the HBV recurrence after orthotopic liver transplantation: 160 cases follow-up study. Transplantation 2010;15;90(7):786-90.
- Zajko AB, Zemel G, Skolnick ML et al. Percutaneous transhepatic cholangiography rather than ultrasound as a screening test for postoperative biliary complications in liver transplant patients. Transplantation Proc 1988;20:S678-S681.
- Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. J Hepatol 2009;51:682-9.

# Trapianto di pancreas

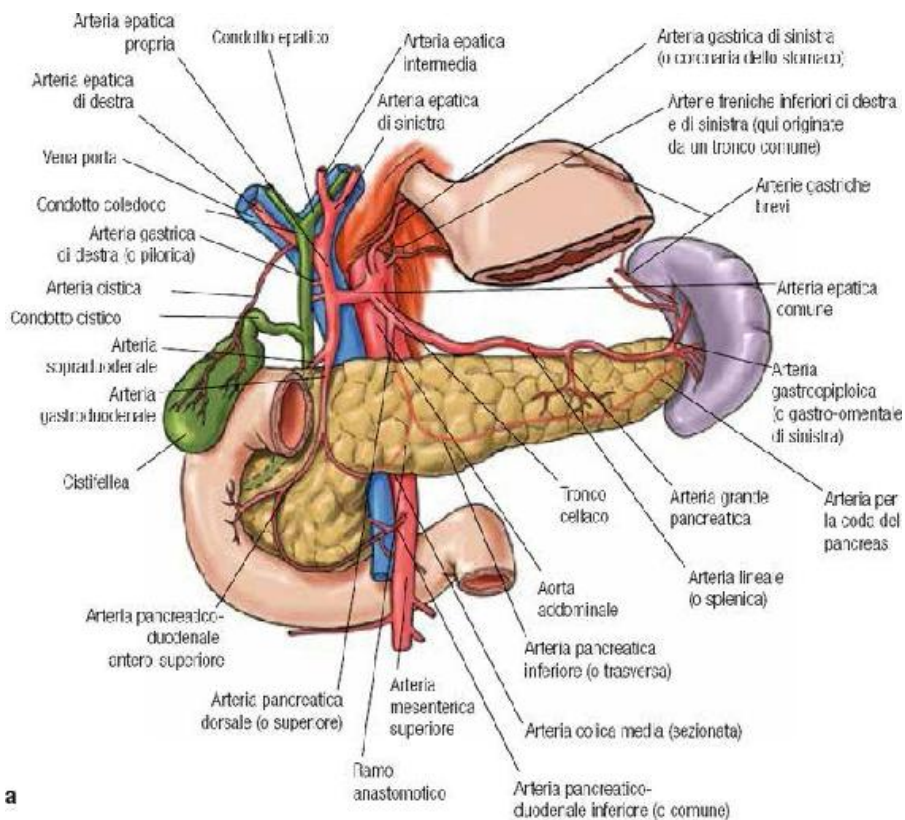
R. Dionigi, G. Carcano, M. Tozzi, F. Villa, G. Ietto

Il trapianto di pancreas è oggi la procedura più efficace per la terapia dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo I, tipico dell'età giovanile, allo scopo di ottenere una riduzione della mortalità e della morbosità per patologia vascolare.

### Anatomia

Il pancreas è una voluminosa ghiandola a secrezione sia esocrina sia endocrina, funzionalmente annessa all'apparato digerente. Il suo peso è di circa 80 g, la lunghezza tra 15 e 23 cm, l'altezza media di 4-5 cm e lo spessore di 2-3 cm. Il colorito è grigio-giallastro e la consistenza morbida, friabile. Situato posteriormente allo stomaco, il pancreas sporge dalla parete posteriore della retrocavità degli epiploon e si estende trasversalmente tra il duodeno, che ne abbraccia la testa, e la milza, adagiato sui grossi vasi addominali e sulla colonna vertebrale, proiettandosi tra la XII vertebra toracica e la II lombare, rivestito dal peritoneo parietale, eccetto che per la coda che si immerge nel connettivo retroperitoneale, raggiungendo l'ilo splenico. Convenzionalmente è suddiviso in quattro porzioni: testa, istmo, corpo e coda. L'estremità infero-mediale della testa si prolunga posteriormente avvolgendo la vena e, talvolta, l'arteria mesenterica superiore, costituendo il processo uncinato ([Fig. 138.1](#)).





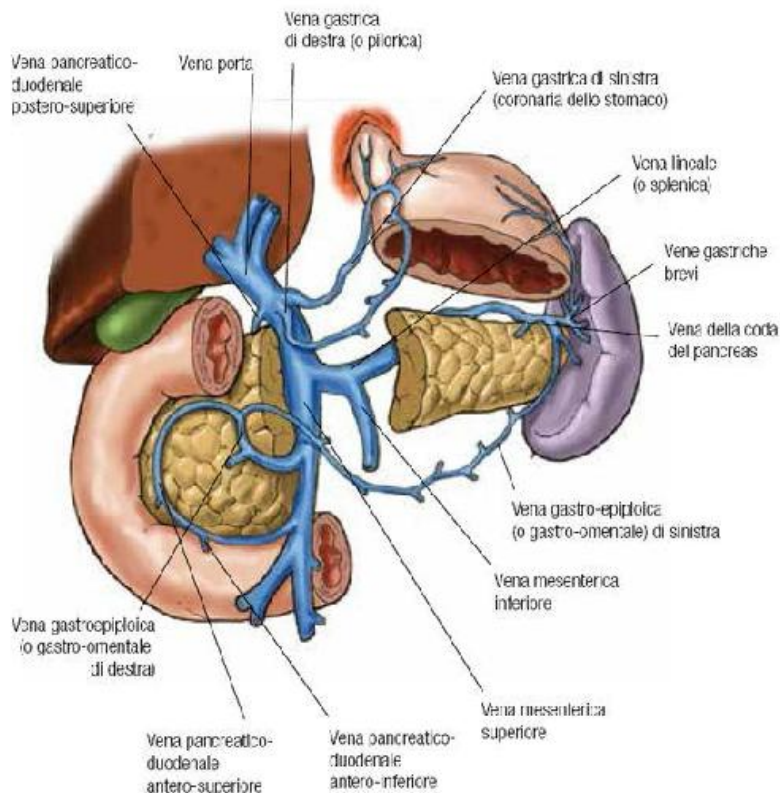


**Fig. 138.1.** Pancreas *in situ* e sua vascolarizzazione: (a) arterie; (b) vene.

In virtù del suo duplice ruolo funzionale, il pancreas è riccamente vascolarizzato: l'apporto arterioso è garantito dal tripode celiaco e dall'arteria mesenterica superiore, per le quali il pancreas rappresenta un'importante sede anastomotica. Alla testa provvedono sia le arterie pancreatico-duodenali superiore e inferiore (che rispettivamente fanno capo al tripode celiaco e all'arteria mesenterica superiore), che si suddividono in un ramo anteriore e uno posteriore e, anastomizzandosi a pieno canale, formano due arcate e inoltre il ramo destro dell'arteria pancreatica dorsale o pancreatica propria, che origina dalla splenica. Al corpo e alla coda provvedono l'arteria pancreatica trasversa, ossia il ramo sinistro della pancreatica dorsale, e piccoli rami intraparenchimali che originano dall'arteria splenica, che decorre adagiata sul margine superiore del corpo e della coda pancreatica.

Ai fini dell'attività di prelievo d'organi risulta importante la varietà di possibili anomalie anatomiche delle arterie epatica, gastroduodenale e coliche, che in virtù degli stretti rapporti con il parenchima possono essere considerate come appartenenti al *carrefour* pancreatico e

condizionare la strategia operatoria.

Le varianti anatomiche dell'arteria epatica sono comprensibili alla luce dell'origine embriologica della stessa. Il fegato primitivo è, infatti, irrorato da tre arterie: l'arteria epatica destra, che origina dall'arteria mesenterica superiore, e l'arteria epatica sinistra, che origina dall'arteria gastrica sinistra, di solito si atrofizzano e al fegato adulto provvede unicamente l'arteria epatica media che, originata dal tronco celiaco o direttamente dall'aorta, è denominata epatica comune. Non solo la mancata atrofia delle precedenti, ma anche anomalie di ramificazione o di decorso dell'epatica comune non sono infrequenti (Fig. 138.2).

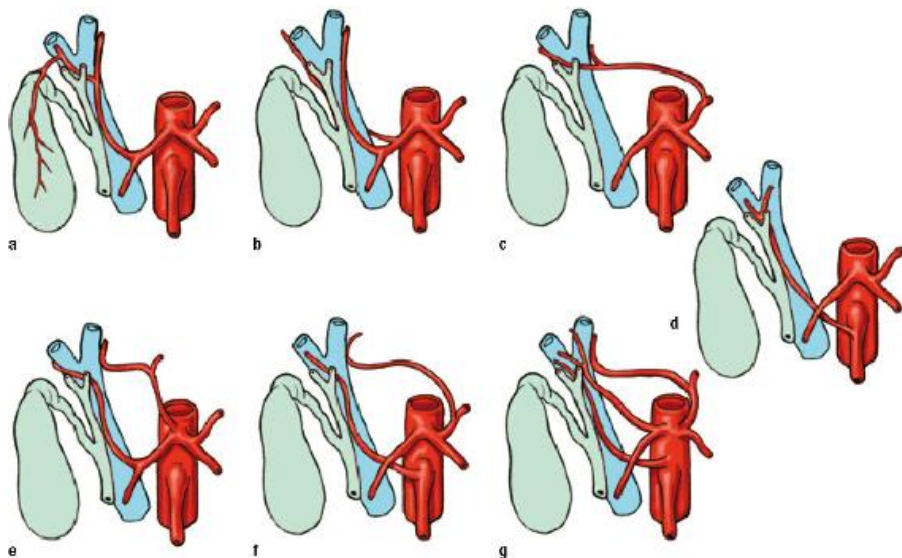


**Fig. 138.2.** Anomalie di ramificazione o di decorso dell'arteria epatica comune.

L'origine dell'arteria gastroduodenale, che nel 75% dei casi è situata a livello del punto medio dell'arteria epatica comune, è soggetta a numerose variazioni. Importante da un punto di vista chirurgico è l'origine da un'arteria epatica destra, a partenza dalla mesenterica superiore; più rara è l'origine dalla mesenterica superiore direttamente, da un'arteria colica, dalla pancreatico-duodenale inferiore o dall'arteria cistica (Fig. 138.3).

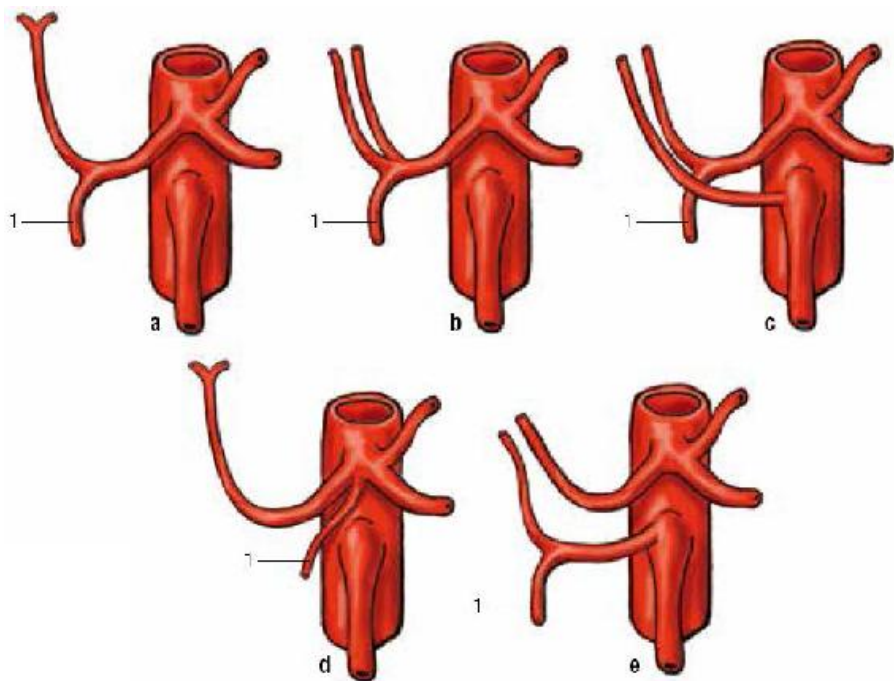


**Fig. 138.3.** Anatomia e variazioni dell'arteria gastroduodenale (1).

L'arteria pancreatica dorsale, che normalmente origina dalla prima porzione dell'arteria splenica, può prendere origine anche dall'epatica, dal tripode celiaco, dalla gastroduodenale, dalla pancreaticoduodenale superiore, direttamente dalla mesenterica superiore o da un'epatica destra originata da quest'ultima. Va inoltre ricordato che l'arteria pancreatica dorsale può continuare verso il basso come arteria colica media o come arteria colica media accessoria (Fig. 138.4).

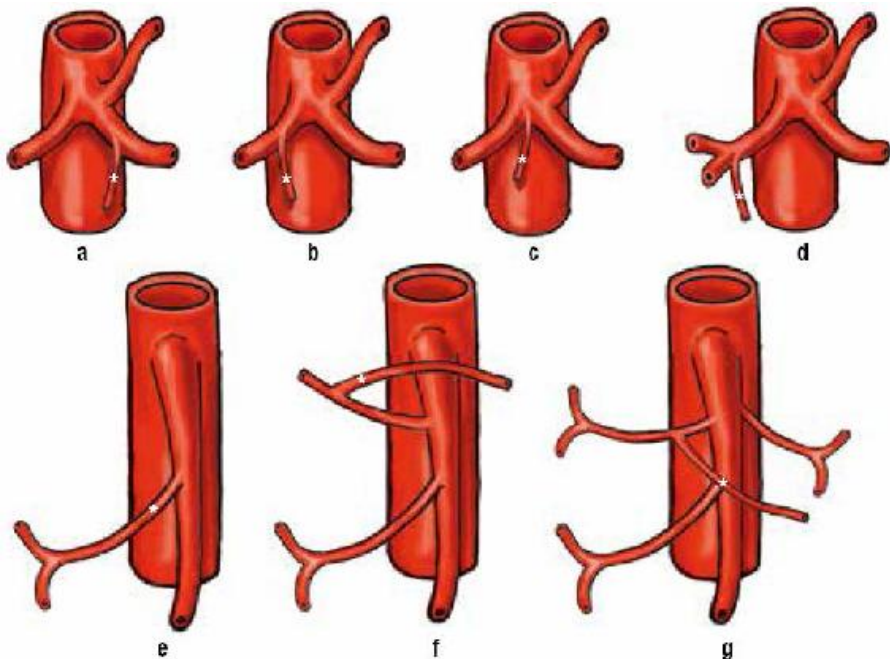


**Fig. 138.4.** Variazioni dell'origine dell'arteria pancreatico-dorsale (asterisco).

Il sangue refluo è raccolto da un sistema venoso che è satellite di quello arterioso e per la testa fa capo direttamente alla vena mesenterica superiore, mentre per corpo e coda alla vena splenica, che confluisce nella mesenterica superiore proprio dietro l'istmo pancreatico.

Le variazioni anatomiche del sistema venoso portale sono meno frequenti rispetto a quelle del sistema arterioso epatico. Solo nel 50% dei casi si riscontra, però, un'anatomia del sistema spleno-mesenterico-portale "normale"; nei rimanenti casi la vena mesenterica inferiore confluisce nella mesenterica superiore o alla giunzione tra quest'ultima e la vena lienale. Delle rare anomalie congenite della vena porta, la più significativa dal punto di vista chirurgico è una sua posizione anomala anteriore alla testa del pancreas e al duodeno (Fig. 138.5).

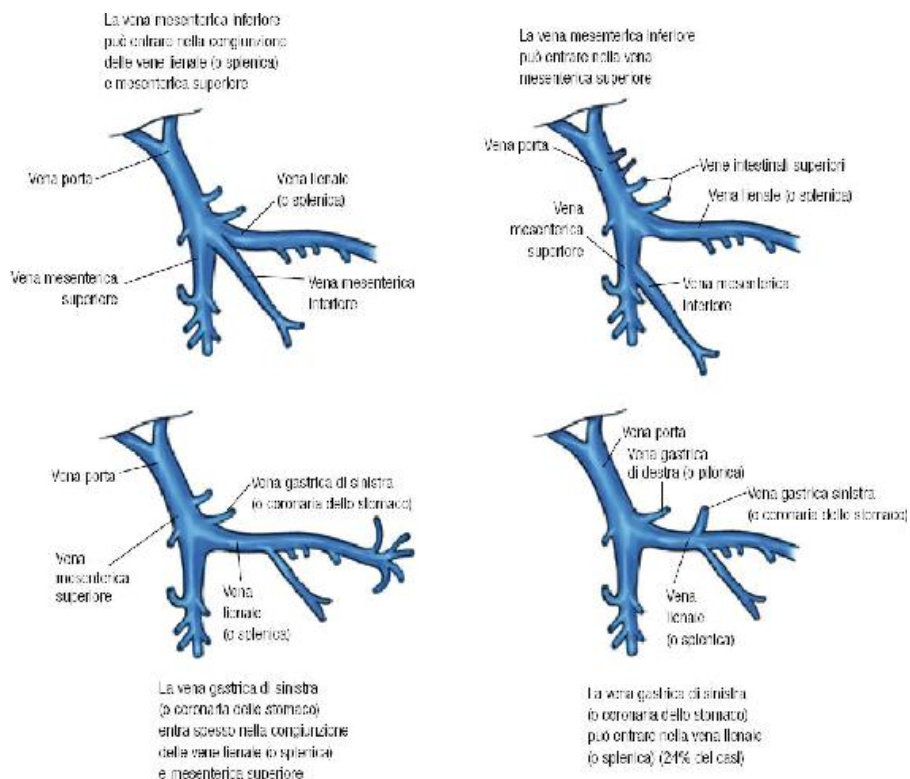


**Fig. 138.5.** Varianti anatomiche della vena porta.

I capillari linfatici, localizzati superficialmente al parenchima pancreatico, si riuniscono in tronchi che convergono verso plurimi gruppi linfonodali: i subpilorici, i portali, i mesenterici, i mesocolici e gli aorto-cavali per la testa; i celiaci, i mesenterici, i mesocolici e il gruppo ilare splenico per il corpo e la coda.

Il pancreas è innervato dal sistema nervoso autonomo e riceve fibre ortosimpatiche dai nervi splancnici e fibre parasimpatiche dai nervi vaghi. Le fibre di entrambi i sistemi seguono il decorso delle arterie e contengono sia fibre efferenti destinate alle pareti dei vasi, agli acini e ai dotti pancreatici, sia vie afferenti dolorifiche.

Istologicamente il pancreas è una ghiandola tubulo-acinosa composta, suddivisa parzialmente in lobuli da sepimenti connettivali lassi che si dipartono dalla sua capsula e in cui decorrono i vasi sanguigni, i vasi linfatici e i nervi. L'unità fondamentale secernente per la componente esocrina è rappresentata dall'acino, dal quale parte un dotto preterminale che confluisce in un dotto intralobulare. L'insieme dei dotti di un lobulo confluisce a formare un dotto intercalare che a sua volta si getta in dotti di calibro sempre maggiore sino a sboccare nel condotto pancreatico principale o in quello accessorio. Questi ultimi



sboccano nel canale alimentare a livello della seconda porzione duodenale, rispettivamente attraverso le papille major e minor.

Il pancreas endocrino è costituito da circa 1 milione di isole di Langerhans, ammassi cellulari tondeggianti distribuiti in particolare nella coda e nel corpo della ghiandola. Tali aggregati cellulari sono percorsi da un fitto plesso di capillari fenestrati in cui riversano i loro ormoni e possiedono una ricca innervazione, al punto che quasi tutte le cellule sono a contatto con un capillare e molte con terminazioni nervose. Sono stati identificati 5 tipi cellulari all'interno di ciascuna isola di Langerhans: le cellule  $\alpha$ , disposte alla periferia dell'isola, sono piuttosto numerose (15-20% del totale) e secernono glucagone; le cellule  $\beta$  sono le più numerose (65-80%), sono localizzate soprattutto centralmente nelle isole e secernono insulina; le cellule  $\gamma$ ,  $\delta$  e  $\epsilon$  sono rare e secernono rispettivamente somatostatina, polipeptide pancreatico (PP) e grelina.

## Diabete mellito

Il diabete mellito può essere definito come un disordine metabolico caratterizzato da elevati livelli glicemici ascrivibili a un deficit assoluto o relativo di insulina, a sua volta attribuibile a una secrezione inadeguata della stessa, a una resistenza dei tessuti periferici alla sua azione o a entrambe. Le dimensioni del problema diabete nel mondo sono drammatiche: nel 2000 la prevalenza era dello 0,9% tra la popolazione di età inferiore ai 20 anni, dell'8,6% per quella al di sopra. Oltre i 65 anni di età la prevalenza supera il 20% ed è previsto un ulteriore incremento di tali percentuali nel prossimo futuro.

Nonostante l'iperglicemia sia la caratteristica più evidente, l'alterazione endocrina si ripercuote sull'intero metabolismo glucidico, lipidico e proteico e il danno che, a lungo andare, ne consegue interessa vari organi: occhi, reni, nervi e, prima di tutto, cuore e vasi sanguigni.

I criteri diagnostici sono riportati nella [Tabella 138.1](#).

**Tab. 138.1.** Diabete mellito: criteri diagnostici.

- Sintomi di diabete e riscontro casuale di un valore di glicemia  $\geq 200$  mg/dL
- FPG  $\geq 126$  mg/dL
- Glicemia a 2 ore dal carico orale di glucosio  $\geq 200$  mg/dL

FPG (Fasting Plasma Glucose): glicemia plasmatica a digiuno.

L'eziopatogenesi del diabete mellito è molto varia, ma la grande maggioranza dei casi può essere ricondotta alle seguenti due forme:

- tipo I (5-10%): conseguenza di una distruzione immunomediata

delle cellule  $\beta$  delle isole pancreatiche e del conseguente deficit insulinico;

- tipo II (90-95%): il più frequente, dovuto a una resistenza periferica all'insulina, associata a inadeguata risposta secretoria di compenso.

È possibile un'ulteriore sottoclassificazione del tipo I:

- tipo IA, più frequente tra i caucasici, definito immunomediato, rappresenta la conseguenza di una distruzione delle cellule  $\beta$  del pancreas a opera del sistema immunitario;
- tipo IB, più frequente tra i bianchi non caucasici, definito idiopatico, per il quale non vi è evidenza di una reazione autoimmune.

Oltre al diabete mellito gestazionale (3-5% dei casi) altre forme specifiche, che complessivamente non rappresentano più dell'1-2% dei casi, sono riportate nella [Tabella 138.2](#).

**Tab. 138.2.** Diabete mellito: classificazione.

- Tipo I
- Tipo II
- Diabete mellito gestazionale
- Altri tipi specifici
  - Difetti genetici delle cellule  $\beta$ : HNF-1 $\alpha$ , HNF-4 $\alpha$ , glucochinasi
  - Difetti genetici nell'azione insulinica: resistenza insulinica di tipo A, diabete lipotrofico
  - Patologie del pancreas esocrino: pancreatiti, trauma, pancreatectomia, neoplasie, fibrosi cistica, emocromatosi
  - Endocrinopatie: acromegalia, sindrome di Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, ipertiroidismo, somatostatina, aldosteronoma
  - Indotto da farmaci o sostanze chimiche: pentamidina, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, diazossido, agonisti  $\beta$ -adrenergici, tiazidi, interferone  $\alpha$
  - Infezioni: rosolia congenita, citomegalovirus
  - Forme non comuni di diabete mellito immunomediato: sindrome dell'uomo rigido e anticorpi anti-insulina
  - Altre sindromi genetiche talvolta associate al diabete: sindromi di Down, di Klinefelter, di Turner, atassia di Friedreich, corea di Huntington, distrofia miotonica

Il diabete di tipo I, detto anche *giovanile* per la sua insorgenza entro la seconda decade di vita e *insulino-dipendente* per la dipendenza sin dall'esordio dall'insulina, rappresenta la più corretta indicazione a una terapia di rimpiazzo delle cellule  $\beta$  del pancreas. Questa procedura persegue l'obiettivo di ottenere un controllo glicemico che consenta di evitare sia le principali complicanze acute del diabete, sia soprattutto quelle croniche. Tra le prime vanno ricordate la chetoacidosi, più



frequente per il tipo I e conseguenza di un grave deficit di insulina e dell'eccesso di glucagone, potenzialmente mortale, la sindrome iperosmolare iperglicemica non chetotica, più caratteristica del tipo II e dei soggetti anziani, e l'ipoglicemia, conseguenza di una non corretta supplementazione insulinica o della terapia con farmaci che ne inducono il rilascio.

È tuttavia ascrivibile alle complicanze croniche (Tab. 138.3) la maggior quota di morbosità e mortalità propria del diabete mellito: esse possono essere suddivise in vascolari e non vascolari e la loro frequenza è correlata alla durata dell'iperglicemia.

**Tab. 138.3.** Diabete mellito: complicanze croniche.

- Retinopatia diabetica
  - Prima causa di cecità di nuova insorgenza nell'adulto
  - 24.000 nuovi ciechi all'anno: più di 65 ogni giorno
  - Il 90% delle perdite del visus può essere prevenuto (*National Eye Institute*)
- Nefropatia diabetica
  - Prima causa di ESRD: 43% dei nuovi casi
  - Più di 100 nuovi casi di nefropatia diabetica ogni giorno
  - La maggior parte dei futuri casi di ESRD può essere prevenuto (*National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases*)
- Neuropatia diabetica:
  - Il 60-70% dei pazienti diabetici manifesta una neuropatia moderata-severa
  - È una delle principali indicazioni all'amputazione degli arti inferiori
- Amputazioni per diabete
  - Prima causa non traumatica di amputazione delle estremità inferiori: il diabete è responsabile del 60% di tutte le amputazioni
  - Il rischio è da 15 a 40 volte superiore rispetto alla popolazione non diabetica
  - 82.000 arti amputati all'anno, 225 al giorno
  - Più dell'85% degli arti amputati può essere salvato (*Centres for Disease Control and Prevention*)
- Vasculopatia diabetica
  - I diabetici sono esposti ad un rischio da 2 a 6 volte maggiore di malattia cardiaca
  - Il 73% degli adulti diabetici ha una pressione arteriosa superiore a 130/80 mmHg o è in terapia anti-ipertensiva
  - Il 75% di tutte le morti legate a patologia diabetica è associato a patologia cardiovascolare

ESRD (End Stage Renal Disease): nefropatia terminale.

## Indicazioni al trapianto di pancreas

È del 1966 il primo tentativo di curare il diabete trapiantando il

pancreas, ma fino a metà degli anni Settanta rimase una procedura chirurgica di raro utilizzo a causa dei risultati poco soddisfacenti.

Attualmente, il trapianto di pancreas rappresenta la migliore alternativa terapeutica alla somministrazione cronica di insulina in pazienti con diabete mellito di tipo I; il trapianto combinato rene-pancreas viene considerato la migliore opzione terapeutica in pazienti con diabete mellito di tipo I e insufficienza renale cronica. Tuttavia, a causa dei rischi perioperatori e della necessità di immunosoppressione cronica, il trapianto di pancreas non è indicato per tutti i pazienti diabetici, ma piuttosto per coloro in cui la prognosi *quoad valetudinem* o *quoad vitam* sia compromessa dalla malattia diabetica.

Dal punto di vista chirurgico è possibile distinguere il trapianto di pancreas in:

- trapianto isolato di pancreas (Pancreas Transplant Alone, PTA), quando viene trapiantato solo il pancreas;
- trapianto di pancreas dopo rene (Pancreas After Kidney, PAK), quando il trapianto di pancreas è successivo a un pregresso trapianto di rene;
- trapianto simultaneo di pancreas e rene (Simultaneous Pancreas-Kidney, SPK), quando pancreas e rene, prelevati dallo stesso donatore, vengono trapiantati simultaneamente nello stesso ricevente;
- trapianto di pancreas da cadavere e di rene da vivente (Simultaneous cadaver Pancreas-Live donor Kidney, SPLK), quando nel trapianto simultaneo vengono utilizzati organi da donatori differenti, cadavere per il pancreas e vivente per il rene.

I trapianti PTA, PAK, SPLK sono classificati come “trapianti solitari” per distinguerli dal “trapianto combinato” SPK, in cui il pancreas e il rene trapiantati sono geneticamente identici. L’indicazione al trapianto di pancreas e di rene-pancreas segue specifiche linee guida che definiscono i criteri di inclusione ed esclusione al trapianto.

#### **Criteri generali di inclusione**

- Presenza di diabete mellito di tipo I (documentata da test metabolici).
- Capacità di superare l’intervento chirurgico e tollerare l’immunosoppressione.
- Adeguata risposta emozionale e psicosociale.
- Età  $\leq 60$  anni.
- Presenza di complicanze secondarie al diabete.

#### **Criteri generali di esclusione**

- Riserva cardiovascolare insufficiente.
- Abuso attivo di sostanze stupefacenti (droghe o alcol).

- Patologia psichiatrica maggiore attiva.
- Storia significativa di mancata *compliance*, infezioni attive o neoplasie.
- Assenza di complicanze diabetiche ben definite.
- Obesità grave.
- Incapacità a comprendere la natura terapeutica del trapianto di pancreas.

#### ***Criteri specifici di inclusione per trapianto di rene-pancreas***

- Malattia diabetica: clearance della creatinina  $< 30$  mL/min (creatininemia  $\geq 3$  mg/dL).
- Proteinuria severa o sindrome nefrosica.

#### ***Criteri specifici di inclusione per trapianto di pancreas isolato***

- Presenza di due o più complicanze diabetiche, rapidamente evolutive, definite come: retinopatia proliferante, nefropatia iniziale (clearance della creatinina  $> 70$  mL/min e proteinuria  $> 150$  mg/die, ma  $< 3$  g/die), presenza di evidente neuropatia periferica, presenza di vasculopatia con arteriosclerosi accelerata.
- Presenza di diabete instabile dimostrato da episodi ricorrenti di chetoacidosi, ipoglicemia, infezioni tali da porre in pericolo la vita del paziente.
- Clearance della creatinina  $> 55$  mL/min e creatininemia  $< 2$  mg/dL dopo test con ciclosporina.

#### ***Criteri specifici di inclusione per trapianto di pancreas dopo rene***

- Funzione del rene trapiantato stabile in presenza di immunosoppressione di mantenimento con creatininemia  $< 2$  mg/dL o clearance della creatinina  $> 70$  mL/min.
- Complicanze diabetiche progressive o diabete instabile che determini un significativo peggioramento della qualità di vita.

## **Trapianto di pancreas isolato**

---

Idealmente il trapianto di pancreas isolato o PTA deve essere eseguito prima che le complicanze del diabete si manifestino, in particolare prima che sia necessario il trapianto di rene per la nefropatia. Inoltre, è indicato nei pazienti con diabete mellito che non riescono a tollerare la terapia con insulina esogena o che presentano crisi ipoglicemiche improvvise ricorrenti senza aura, quindi imprevedibili, e tali da non consentire le normali attività della vita di relazione.

In realtà non esistono al momento marker che consentano di individuare quali pazienti svilupperanno complicanze prima che siano comparse le lesioni precoci. Per questo motivo il trapianto di pancreas

isolato è riservato ai pazienti che hanno già dimostrato una tendenza a sviluppare complicanze evolutive del diabete (per es. rapida perdita del visus). Per questi pazienti le complicanze croniche del diabete hanno sicuramente conseguenze più gravi rispetto ai possibili effetti collaterali dell'immunosoppressione cronica.

## Trapianto di pancreas dopo rene

---

I pazienti diabetici sottoposti a pregresso trapianto di rene ben funzionante, possono essere considerati idonei a un trapianto di pancreas (il PAK rappresenta, negli Stati Uniti, il 13% di tutti i trapianti di pancreas). L'immunosoppressione necessaria per il trapianto di pancreas non incrementa gli effetti collaterali a breve e lungo termine in considerazione del fatto che questi pazienti sono già immunosoppressi in seguito al trapianto di rene. I principali elementi da considerare per la selezione dei riceventi sono la presenza e il grado di complicanze del diabete e il rischio cardiovascolare in presenza di un trapianto di rene funzionante.

## Trapianto simultaneo di rene-pancreas

---

Nei pazienti uremici con diabete di tipo I il trapianto simultaneo di rene-pancreas o SPK è l'opzione chirurgica più ampiamente utilizzata (99% di tutti i trapianti di pancreas in pazienti uremici), poiché il trapianto combinato richiede un singolo intervento e offre un vantaggio immunologico al ricevente. Il trapianto sequenziale è preferibile qualora esista la possibilità di utilizzare un rene da donatore vivente con un buon *match* immunologico che prolunga la sopravvivenza del rene trapiantato e riduce il tempo di attesa per il trapianto e, verosimilmente, gli effetti dannosi dell'uremia.

## Trapianto di insule pancreatiche

---

Il trapianto di insule pancreatiche, isolate dalla componente esocrina del pancreas, rappresenta oggi uno dei possibili trattamenti per la cura del diabete mellito di tipo I, in grado di ripristinare per un certo periodo di tempo la fisiologica funzione endocrina pancreatica, normalizzando l'omeostasi glucidica. I vantaggi del trapianto di insule rispetto a quello del pancreas *in toto* sono rappresentati dalla maggiore semplicità dell'intervento, dalle minori complicanze, dalla ripetibilità nello stesso paziente e dalla possibile immunomodulazione del preparato. Il trapianto di pancreas *in toto* permette, di contro, un

migliore compenso glicemico ed è da preferirsi nei pazienti con elevato fabbisogno insulinico o che abbiano sviluppato insulino-resistenza, nei quali sarebbe richiesta una massa  $\beta$ -cellulare troppo elevata. Viceversa, il trapianto di insule pancreatiche rappresenta il *gold standard* per i pazienti con complicanze cardiovascolari o sistemiche tali da controindicare interventi chirurgici maggiori o per quelli sottoposti a pregresso trapianto di pancreas con successiva perdita della funzione dell'organo.

## Trapianto di pancreas/rene-pancreas in paziente HIV-positivo

L'introduzione della terapia antiretrovirale altamente attiva (Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART) ha migliorato in modo significativo la sopravvivenza dei soggetti con infezione da HIV *AIDS-free* e ha consentito il manifestarsi di comorbidità scatenanti o favorenti l'insorgenza di nefropatie. In particolare, il diabete di tipo I associato a nefropatia cronica (clearance della creatinina  $< 30$  mL/min) o imminente (proteinuria  $> 3$  g/dL) rappresenta la principale indicazione al trapianto combinato di rene e pancreas (SKP) anche nei pazienti HIV-positivi.

Il protocollo nazionale (attivo dall'ottobre 2009, al termine della fase sperimentale iniziata nel 2006) definisce come criteri di inclusione dei pazienti HIV-positivi nella lista d'attesa per il trapianto:

- età compresa tra 18 e 45 anni;
- numero di linfociti CD4+  $> 200/\mu\text{L}$ ;
- HIV-RNA *undetectable* in caso di assunzione di terapia antiretrovirale al momento del trapianto.

I criteri di esclusione sono i seguenti:

- presenza di patologie opportunistiche definenti l'AIDS;
- positività di HHV-8-DNA nel sangue periferico;
- anamnesi positiva per neoplasia da meno di 5 anni (fatta eccezione per l'adenocarcinoma squamoso dell'ano e della cervice);
- comorbidità controindicanti una procedura chirurgica maggiore.

## Tecniche chirurgiche

### **Prelievo del blocco duodeno-pancreatico-splenico**

La tecnica convenzionalmente utilizzata per il prelievo multiorgano con pancreas prevede un tempo normotermico durante il quale si procede all'individuazione dei vasi arteriosi (tripode celiaco e arteria mesenterica superiore) con valutazione di eventuali anomalie vascolari che possono rendere il prelievo di pancreas e fegato più difficoltoso (come nel caso dell'arteria epatica destra che origina dall'arteria

mesenterica superiore), dei vasi venosi (vena porta) e all'individuazione della via biliare. Il secondo tempo ipotermico dopo la perfusione multiviscerale, comunemente eseguita incannulando l'aorta addominale sottorenale per la perfusione addominale, prevede la sezione della via biliare dopo abbondante lavaggio freddo dal fondo della colecisti, la mobilitazione dell'organo e il prelievo per via anteriore del blocco duodeno-pancreatico-splenico.

Altra tecnica utilizzata per il prelievo pancreatico è la tecnica "Pisa", che differisce dalla precedente in quanto la durata della dissezione normotermica è ridotta al minimo mentre quella ipotermica viene eseguita al banco dopo avere prelevato in un unico blocco gli organi addominali (fegato, pancreas e reni) lungo il piano prevertebrale. Durante il tempo del banco gli organi vengono isolati mediante un approccio posteriore.

### ***Preparazione al banco***

La preparazione al banco del blocco duodeno-pancreatico-splenico precedentemente prelevato riveste un ruolo fondamentale nel trapianto di pancreas. Durante questa fase viene eseguita la splenectomia, la legatura selettiva dei peduncoli vascolari secondari e la preparazione di un *graft* arterioso a "Y" (utilizzando la biforcazione iliaca del donatore), anastomizzando l'arteria mesenterica superiore alla branca iliaca esterna e l'arteria splenica alla branca ipogastrica del *graft*. La medesima procedura non risulta necessaria per l'asse venoso in considerazione del fatto che il pancreas viene prelevato con la vena porta (confluenza dell'asse spleno-mesenterico). A preparazione completata, viene eseguita la decompressione duodenale tramite un catetere di Foley inserito nella seconda porzione duodenale, che verrà utilizzato al momento del trapianto per aspirare la secrezione esocrina e impedire la sovradistensione duodenale prima del confezionamento dell'anastomosi duodeno-enterica (Figg. 138.6-138.9).

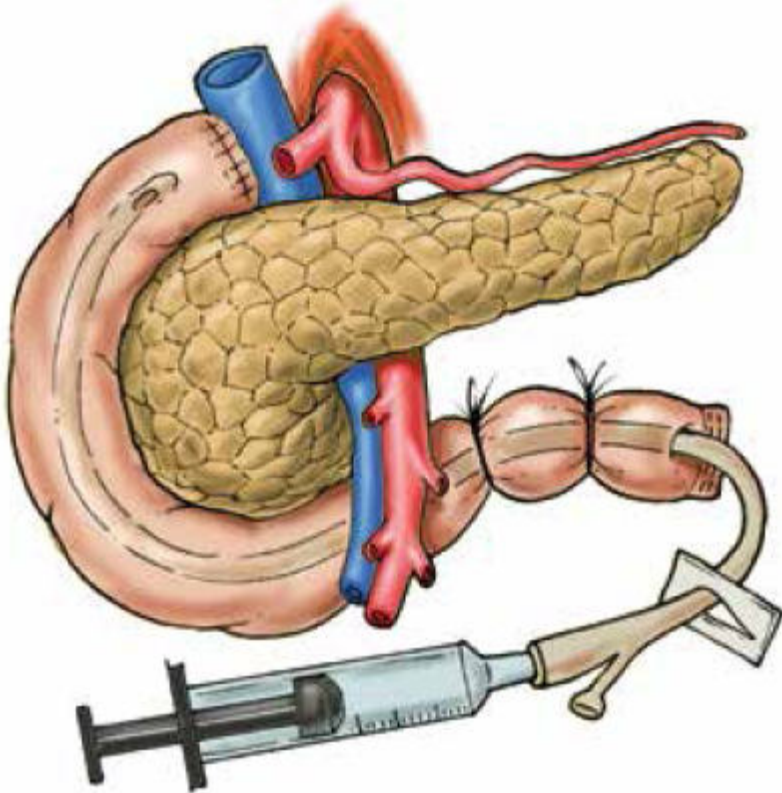


**Fig. 138.6.** Graft duodeno-pancreatico con catetere di Foley per la decompressione duodenale.

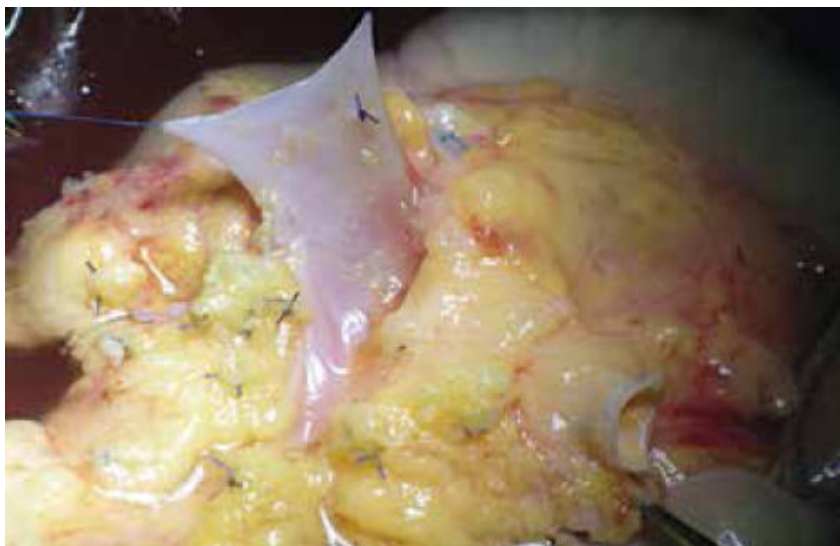


**Fig. 138.7.** Particolare della vascolarizzazione del graft pancreatico: vena porta e arteria mesenterica superiore.



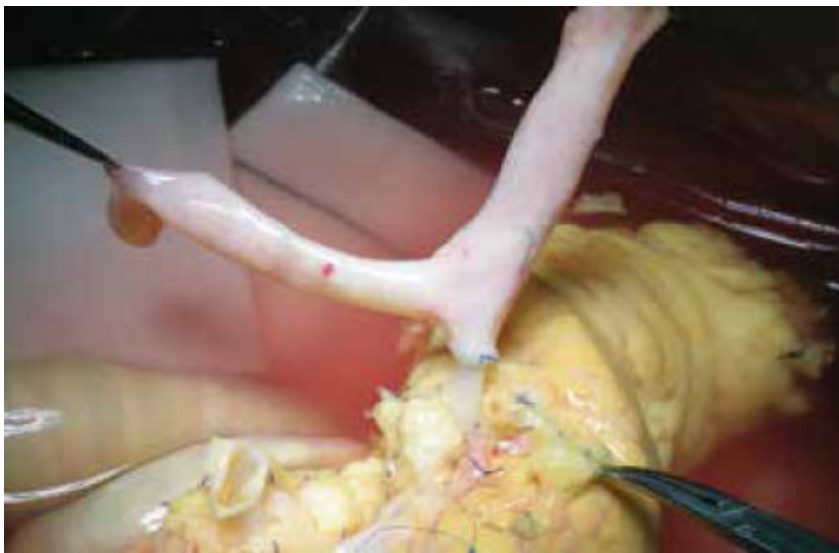


**Fig. 138.8.** Confezionamento di graft a “Y” tra arteria mesenterica superiore e arteria splenica.

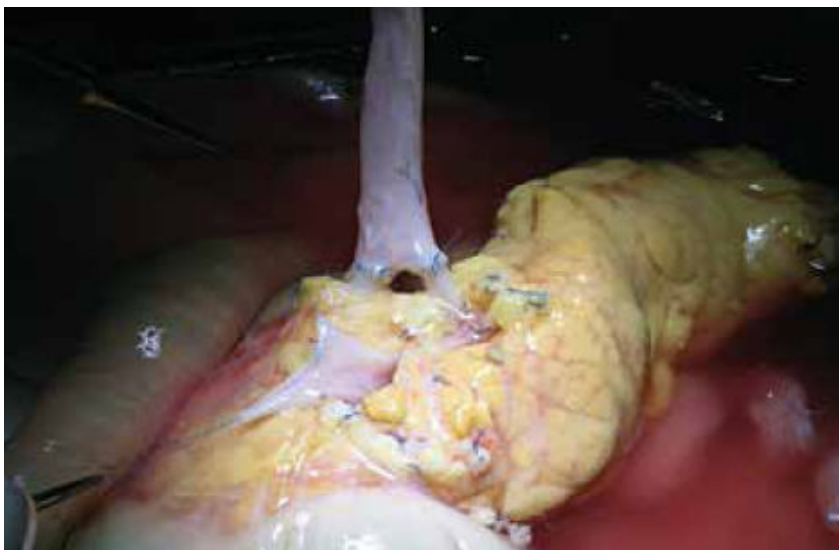


**Fig. 138.9.** Graft pancreatico-duodenale al termine della preparazione al banco.

### ***Trapianto di pancreas***

Il trapianto di pancreas ([Figg. 138.10-138.15](#)) consiste nell'impianto nel ricevente dell'intera ghiandola con un segmento di duodeno. L'incisione chirurgica addominale può essere iliaca a “J”, addominale trasversa o mediana. Il pancreas può essere posizionato in sede extra- o intraperitoneale. Attualmente l'accesso mediano è il più utilizzato (per la minore incidenza di infezioni della ferita) e il posizionamento più frequente dell'organo è in sede intraperitoneale. Il posizionamento extraperitoneale, principalmente attraverso incisioni iliache a “J” o



trasverse, oltre che da una maggiore incidenza di infezioni della ferita e dello spazio circostante, è gravato anche da una maggiore incidenza di fistole o raccolte peripancreatiche legate alla fenestrazione peritoneale.

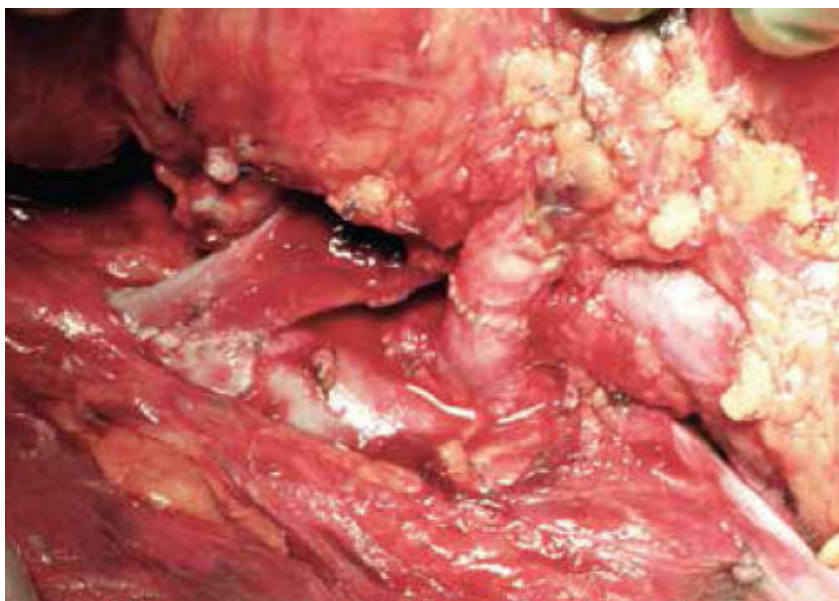


**Fig. 138.10.** Anastomosi vascolari a livello della vena cava inferiore e dell'arteria iliaca comune.



**Fig. 138.11.** Anastomosi latero-laterale duodeno-digiunale in trapianto di pancreas con drenaggio esocrino enterico.

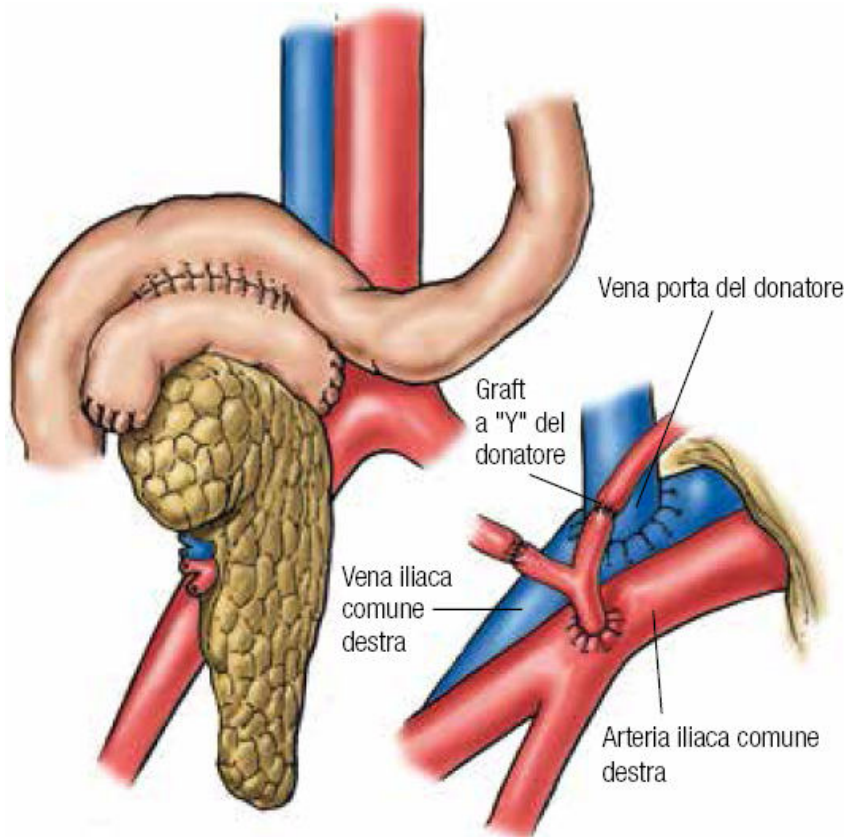


**Fig. 138.12.** Trapianto di pancreas isolato con drenaggio esocrino enterico ed endocrino sistemico.



**Fig. 138.13.** Angio-TC tridimensionale di trapianto combinato rene-pancreas.



**Fig. 138.14.** Particolare della vascolarizzazione arteriosa di trapianto combinato rene pancreas.



**Fig. 138.15.** Visualizzazione del graft duodeno-pancreatico all'angio-TC.

La tecnica chirurgica prevede:

- *anastomosi venosa* per il drenaggio della secrezione endocrina pancreatica. Il drenaggio venoso viene definito sistemico quando si impiega l'asse iliaco/cavale, o portale quando si esegue l'anastomosi venosa con la vena mesenterica. Quest'ultimo riproduce la fisiologica secrezione ormonale nell'asse portale, che è correlata a una migliore omeostasi glicemica riducendo i picchi insulinici;
- *anastomosi arteriosa* per la rivascularizzazione dell'organo trapiantato, tra l'arteria iliaca (comune o esterna) del ricevente e il graft arterioso a "Y" del donatore;
- *anastomosi duodeno-intestinale*, attualmente la più utilizzata rispetto alla duodeno-vescicale, per il drenaggio della secrezione esocrina pancreatica.

Nelle prime esperienze di trapianto pancreatico la secrezione esocrina defluiva attraverso l'anastomosi tra il duodeno trapiantato e l'intestino del ricevente: l'elevata incidenza di infezioni legate a una limitata possibilità di profilassi antibiotica e antifungina e alla bassa specificità della terapia immunosoppressiva hanno portato, nel 1987, alla descrizione della tecnica del drenaggio vescicale della secrezione esocrina pancreatica.



Oggi l'anastomosi duodeno-enterica (con impiego di un'ansa dell'intestino tenue regolarmente transitata da materiale enterico o defunzionalizzata a "Y" secondo Roux) non differisce sostanzialmente per difficoltà tecnica e incidenza di complicanze, da quella duodeno-vescicale, ma evita le infezioni delle vie urinarie frequenti nel drenaggio vescicale. Il tipo di derivazione pancreatica viene scelto in base all'esperienza del centro in cui il trapianto viene eseguito.

### **Trapianto di insule pancreatiche**

Il trapianto di insule rappresenta l'ultima fase di una procedura che ha inizio con l'isolamento e la purificazione delle insule pancreatiche dalla componente esocrina (tessuto acinare e duttale). Il trapianto viene eseguito una volta accertate la vitalità, la sterilità e la purezza del preparato. I risultati sono più soddisfacenti se il pool di insule, seppur numericamente più contenuto, è da singolo donatore.

La scelta del ricevente è basata sulla compatibilità AB0 (indipendentemente dal fattore Rh) e sulla negatività del *cross-match* donatore-ricevente.

Il ricevente viene sottoposto, in sedazione, al posizionamento percutaneo transepatico di un catetere nell'albero portale. Dopo misurazione della pressione portale, viene iniettato il preparato di insule in soluzione eparinata e quindi rimisurato il valore della pressione portale. Di solito sono infuse 500.000 o più insule isolate. Il catetere viene rimosso provvedendo a ostruire il tramite con spugna di fibrina. Il paziente viene monitorato a 24 ore con un controllo Doppler dell'albero portale e con il dosaggio delle transaminasi. Questa procedura è meno invasiva e con un tasso di complicanze nettamente inferiore rispetto all'intervento chirurgico. Il trapianto di insule, quindi, è attualmente indicato nei pazienti in cui un intervento di chirurgia maggiore sia a elevato rischio, ma rispetto al trapianto di pancreas chirurgico garantisce un minore controllo glicemico, soprattutto nei soggetti con elevato fabbisogno insulinico e con insulino-resistenza.

Siti alternativi per l'impianto delle insule pancreatiche sono l'omento, il peritoneo e il midollo osseo. Il vantaggio di non impiantare le insule nel fegato è quello di prevenire le severe ipoglicemie secondarie alla mancata risposta del glucagone tipica dell'impianto epatico delle insule.

Le prospettive future riguardano l'impiego di nuovi farmaci volti a migliorare l'attecchimento delle cellule pancreatiche e il prolungamento della funzionalità, e quindi dell'insulino-indipendenza, dei riceventi.

## **Complicanze del trapianto di pancreas**

Il trapianto di pancreas, rispetto a quello di altri organi addominali, è gravato da un maggior tasso di complicanze chirurgiche. Il rischio di re-laparotomia entro 3 mesi dal trapianto, varia dal 13 al 42%; la trombosi del *graft*, il sanguinamento (peritoneale, enterico o urinario), gli ascessi addominali, le fistole anastomotiche o duodenali sono le condizioni che più frequentemente richiedono un reintervento chirurgico. Tra le complicanze mediche più frequenti vi sono la pancreatite acuta e il rigetto acuto.

La sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto di pancreas è significativamente migliorata negli ultimi anni grazie ai progressi nell'ambito delle tecniche chirurgiche, della conservazione dell'organo

e della gestione della terapia immunosoppressiva (che ha comportato una drastica riduzione del tasso di rigetto del *graft*). I dati registrati negli ultimi anni dall'International Pancreas Transplant Registry (IPTR) evidenziano una sopravvivenza del *graft* a un anno dell'80-85%, simile sia per il trapianto simultaneo di rene-pancreas sia per il trapianto isolato di pancreas e per quello di pancreas dopo rene. Si constata una prognosi lievemente migliore per il pancreas trapiantato insieme al rene rispetto al pancreas isolato. Le ragioni di tale differenza possono essere ricercate in una più pronta diagnosi di rigetto in virtù dell'esistenza di un marker sensibile quale la creatinina. A questo consegue una più immediata risposta terapeutica. Diagnosticare il rigetto in caso di trapianto di pancreas isolato implica l'individuazione di un rialzo delle amilasi sieriche e della glicemia. In passato, il più ampio ricorso all'anastomosi duodeno-vescicale aggiungeva la possibilità di registrare un decremento delle amilasi urinarie. La sopravvivenza del paziente a un anno risulta del 95% in caso di trapianto di pancreas dopo rene e simultaneo rene-pancreas, mentre è pari al 98% in caso di trapianto isolato di pancreas. La patologia cardiovascolare è la responsabile del maggior numero di decessi e gli stessi più frequentemente avvengono dopo i primi 3 mesi dal trapianto.

La prognosi del trapianto di insule è consistentemente migliorata, con percentuali di successo, in termini di insulino-indipendenza, prossime al 90%. Analogamente a quanto osservato per il trapianto di pancreas, il trapianto di insule è in grado di esercitare una prevenzione delle complicanze croniche del diabete anche nei casi di funzione parziale, cioè in quei riceventi che hanno solo ridotto il loro fabbisogno di insulina dopo il trapianto.

A oltre 40 anni dal primo trapianto di pancreas, la tecnica "ideale" di trapianto non è stata ancora definita: ogni tecnica presenta vantaggi e svantaggi a breve o a lungo termine. Teoricamente la tecnica migliore dovrebbe essere quella che riproduce fedelmente la situazione fisiologica, e quindi la tecnica di drenaggio portale-enterico.

Gli effetti del trapianto di pancreas e della ristabilita omeostasi glicemica permettono di arrestare la progressione delle principali complicanze degenerative del diabete: retinopatia, nefropatia, neuropatia, micro- e macroangiopatia e cardiopatia.

Nei pazienti affetti da nefropatia con insufficienza renale cronica il trapianto di pancreas isolato permette di ottenere, a 5 anni, una riduzione del danno glomerulare e della proteinuria. Modificazioni ultrastrutturali glomerulari sono state evidenziate da numerosi studi: nei pazienti sottoposti a trapianto di pancreas si assiste a una progressiva riduzione dello spessore della membrana basale a 5 e a 10 anni dal trapianto.

Per quanto riguarda la patologia cardiovascolare, è provato che nei pazienti sottoposti a trapianto di pancreas, come pure di rene o combinati, la patologia aterosclerotica non si arresta. Tuttavia, nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo I con insufficienza renale cronica il trapianto combinato di rene e pancreas si associa a un miglioramento della funzione ventricolare e a riduzione dell'ipertensione, con conseguente diminuzione dell'incidenza delle complicanze cardiovascolari e della morte per questa patologia. A 10 anni la sopravvivenza di un soggetto affetto da diabete mellito di tipo I e insufficienza renale terminale è inferiore al 20%, rispetto a una sopravvivenza superiore al 70% dei pazienti sottoposti a trapianto di rene-pancreas.

I pazienti sottoposti a trapianto renale con un danno retinico avanzato non traggono benefici rilevanti dal recupero del controllo glicemico, mentre un beneficio maggiore si osserva nei pazienti trapiantati nelle fasi iniziali; con rallentamento delle lesioni dopo 3 anni dall'intervento.

L'evoluzione delle tecniche chirurgiche, compresi i metodi di prelievo e di conservazione dell'organo e l'affinamento delle terapie mediche, offrono incoraggianti prospettive per ulteriori miglioramenti.

### **Lettere suggerite**

Bretzel RG, Hering BJ, Brandhorst D et al. Islet transplantation in three different categories of type I diabetic patients: the Giessen experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104:A16.

Fiochetto P, Steffes MW, Sutherland DE et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998;339:69-75.

Genzini T, Noujaim HM, Mota LT et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in a human immunodeficiency virus-positive recipient: a case report. *Transplant Proc* 2002;42:491-593.

Grossi PA, Righi E, Gasperina DD et al. Report of four simultaneous pancreas-kidney transplants in HIV-positive recipients with favorable outcomes. *Am J Transplant* 2012 Apr;12(4):1039-45.

Gruessner RW, Sutherland DE. Living donor pancreas transplantation. *Transplant Rev* 2002;16:108-19.

Hathaway D, Abell T, Cardoso S et al. Improvement in autonomic function following pancreas-kidney versus kidney-alone transplantation. *Transplant Proc* 1993;25:1306-8.

Hering BJ, Ricordi C. Graft islet transplantation for patients with type I diabetes. *Graft* 1999;2:12-27.

Miro JM, Ricart MJ, Trullas JC et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in HIV-infected patients: a case report and literature review. *Transplant Proc* 2010;42:3887-91.

Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 2001;71:82-90.

Paletto AE. *Nuovo trattato di tecnica chirurgica*. Torino: UTET; 2006.

Qiu J, Terasaki PI, Waki K et al. HIV-positive renal recipients can achieve survival



- rates similar to those of HIV-negative patients. Transplantation 2006;81:1658.
- Rilo HL, Carroll PB, Tzakis A et al. Insulin independence for 58 months following pancreatic islet cell transplantation in a patient undergoing upper abdominal exenteration. Transplant Proc 1995;27:3164-5.
- Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. N Engl J Med 2000;343:230-8.
- Smets YF, Westendorp RG, van der Pijl JW et al. Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. Lancet 1999;353:1915-9.
- Stegall MD, Lafferty KJ, Kam I et al. Evidence of recurrent autoimmunity in human allogeneic islet transplantation. Transplantation 1996;61:1272-4.
- Sutherland DER. Transplantation of the pancreas. New York: Springer; 2003.
- Tyden G, Bolinder J, Solders G et al. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. Transplantation 1999;67:645-8.
- Warnock GI, Tsapogas P, Ryan EA et al. Natural history of insulin independence after transplantation of multidonor cryopreserved pancreatic islets in type 1 diabetic humans. Transplant Proc 1995;27:3159-60.
- [www.iptr.umn.edu/home.html](http://www.iptr.umn.edu/home.html).

# Trapianto di polmone

A. Bertani, L. De Monte, P. Vitulo

### Indicazioni e patologia polmonare

Le indicazioni più comuni per il trapianto di polmone sono la fibrosi polmonare idiopatica (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF), la fibrosi cistica (FC), l'enfisema secondario a difetto di  $\alpha_1$ -antitripsina, l'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica (Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension, IPAH) e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Queste indicazioni rappresentano circa l'85% di tutte le procedure di trapianto polmonare. Il restante 15% è costituito da una serie di patologie più rare come la sarcoidosi, la linfangioleiomiomatosi (LAM), l'istiocitosi a cellule di Langerhans polmonare (Orens et al., 2003).

Il trapianto polmonare dovrebbe essere considerato nei pazienti con malattia polmonare avanzata (a eccezione delle neoplasie) il cui andamento clinico è in progressivo peggioramento nonostante la terapia medica o chirurgica massimale. I candidati sono sintomatici per dispnea durante le attività della vita quotidiana e hanno una previsione di sopravvivenza  $\leq 2$  anni. Il candidato ideale deve essere libero da significativa disfunzione d'organo e da altre manifestazioni extrapolmonari di una malattia sistemica. Le linee guida della International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) richiedono: una malattia clinicamente e fisiologicamente grave, una terapia medica inefficace o non disponibile, un accettabile stato nutrizionale (80-120% del peso corporeo ideale o un indice di massa corporea, BMI,  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ), un soddisfacente profilo psicosociale e un'età adeguata (orientativamente  $< 60$  anni per il trapianto polmonare bilaterale e  $< 65$  per il trapianto polmonare singolo). Le sopravvivenze mediane dopo il trapianto per età  $> 60$  e per età  $< 50$

anni sono circa 3,5 e 5 anni, rispettivamente.

Le controindicazioni al trapianto sono numerose: un processo infettivo polmonare o extrapolmonare non controllabile con terapia antibiotica mirata massimale, un'anamnesi positiva per neoplasia maligna negli ultimi 2 anni, disfunzioni significative di altri organi vitali (rene, fegato), significativa malattia coronarica o insufficienza cardiaca, deformità toracica o della colonna vertebrale, consumo attivo di tabacco, dipendenza da alcol o farmaci, problemi psicosociali irrisolti, non aderenza alla terapia consigliata, assenza di affidabile supporto sociale, malnutrizione cronica.

Altri fattori devono essere presi in considerazione su base individuale: una precedente chirurgia cardiotoracica, il diabete mellito e l'osteoporosi, la dipendenza dalla ventilazione meccanica. La ventilazione non invasiva a pressione positiva è preferita alla ventilazione invasiva perché elimina la necessità di sedazione e il paziente può essere trattato ambulatorialmente e partecipare alla riabilitazione respiratoria e motoria. Diversi studi hanno confermato i risultati soddisfacenti dopo l'uso della ventilazione non invasiva come ponte al trapianto.

L'uso di glucocorticoidi prima del trapianto non è più considerato una controindicazione assoluta, poiché diversi studi hanno evidenziato che dosi equivalenti a 0,2-0,3 mg/kg/die di prednisone non determinano ritardo di guarigione delle anastomosi bronchiali.

L'infezione cronica polmonare e la colonizzazione batterica o fungina delle vie aeree sono frequenti nei pazienti con fibrosi cistica. Si tratta comunemente di *Aspergillus*, di micobatteri atipici e batteri multiresistenti. La colonizzazione da *Aspergillus* prima del trapianto comporta un rischio aumentato di infezione e di deiscenza dell'anastomosi dopo il trapianto, pertanto i pazienti colonizzati da tale patogeno vanno valutati con estrema attenzione prima dell'immissione in lista per trapianto. È prassi diffusa, in casi selezionati, instaurare una terapia antifungina prima e dopo il trapianto.

I micobatteri atipici sono presenti in meno del 10% dei pazienti con fibrosi cistica in attesa di trapianto. Alcuni ceppi si sono rivelati particolarmente temibili dopo il trapianto: è il caso del *Mycobacterium abscessus*, la cui eradicazione è problematica a causa della scarsa sensibilità agli antibatterici e che incide negativamente sulla sopravvivenza post-trapianto. Per tale motivo, la sua presenza costituisce una controindicazione relativa al trapianto.

La colonizzazione delle vie aeree da parte di ceppi di *Pseudomonas aeruginosa* multi- o panresistenti può essere responsabile di infezioni letali nel postoperatorio. La presenza di *Burkholderia cepacia* (soprattutto il ceppo *cenocepacia*), dotata di particolare virulenza ed

elevata resistenza agli antibiotici, viene considerata una controindicazione assoluta in molti centri.

Le considerazioni specifiche per tipo di patologia in riferimento alla selezione dei pazienti da candidare a trapianto di polmone sono riassunte nella [Tabella 139.1](#).

**Tab. 139.1.** Selezione dei candidati a trapianto di polmone: linee guida specifiche per patologia.

### **Enfisema polmonare/Broncopneumopatia cronica ostruttiva**

Indice di BODE 7-10 o almeno una delle seguenti condizioni:

- Storia di ospedalizzazione per esacerbazione con ipercapnia acuta ( $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ )
- Ipertensione polmonare o cuore polmonare in presenza di ossigenoterapia
- $\text{FEV}_1 < 20\%$  del teorico e  $\text{DLCO} < 20\%$  o distribuzione omogenea dell'enfisema

### **Fibrosi polmonare idiopatica**

Evidenza radiologica o istologica di UIP e una delle seguenti condizioni:

- $\text{DLCO} < 39\%$  del teorico
- Decremento del FVC di almeno 10% in 6 mesi
- Riduzione dell'ossimetria  $< 88\%$  durante il test del cammino dei 6 minuti
- Pattern "a nido d'api" (*honeycombing*) nella TC ad alta risoluzione

### **Fibrosi cistica**

$\text{FEV}_1 < 30\%$  del teorico o funzione respiratoria in rapido declino con  $\text{FEV}_1 > 30\%$  (sesso femminile ed età  $< 18$  anni hanno prognosi peggiore) e una delle seguenti condizioni:

- Aumentato fabbisogno di  $\text{O}_2$
- Ipercapnia
- Ipertensione polmonare

### **Ipertensione polmonare idiopatica**

- Persistenza in classe NYHA III o IV durante terapia medica massimale
- Bassa distanza ( $< 350 \text{ m}$ ) percorsa durante test del cammino dei 6 minuti
- Insuccesso della terapia con epoprostenolo ev o equivalente
- Indice cardiaco  $< 2 \text{ L/m}^2$
- Pressione atriale destra  $> 15 \text{ mmHg}$

### **Sarcoidosi**

Classe funzionale NYHA III o IV e una delle seguenti condizioni:

- Ipossiemia a riposo
- Ipertensione polmonare
- Pressione atriale destra  $> 15 \text{ mmHg}$

BODE: Body max index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity; NYHA: New York Heart Association; UIP: Usual Interstitial Pneumonia.

Da: Orens J.B., Estenne M., Arcasoy S. et al.: International Guidelines for the Selection of Lung transplant Recipients: 2006 update-a consensus report from the pulmonary council of the international society of heart and lung transplantation. Journal of heart and lung transpl. 25(7), 745, 2006; modificata.

Vi sono crescenti dati a favore dell'associazione fra trapianto polmonare bilaterale (Bilateral Lung Transplantation, BLT) e migliore

sopravvivenza a lungo termine rispetto al trapianto di polmone singolo (Single Lung Transplantation, SLT). Questa tecnica è obbligatoria in caso di pneumopatie settiche (fibrosi cistica, bronchiectasie) o di severa ipertensione polmonare. Rispetto al BLT, il SLT consente di estendere la disponibilità di organi a più pazienti. Comporta una ridotta riserva funzionale in caso di rigetto cronico, ma può essere preferibile in soggetti meno giovani, in quanto l'intervento è più veloce e meno traumatizzante.

Il trapianto di cuore-polmoni è riservato ai pazienti con malattie cardiache irreversibili associate a malattie polmonari in fase terminale. Tuttavia, la capacità di prevedere se la funzione cardiaca sarà in grado di recuperare dopo il trapianto polmonare isolato può essere difficile. Una grave disfunzione ventricolare destra, per esempio, spesso si risolve dopo trapianto di polmone isolato. Pertanto, il trapianto di polmone isolato può essere eseguito anche in presenza di severa disfunzione cardiaca destra, se la performance del ventricolo sinistro è conservata.

### **Insufficienza respiratoria terminale e supporto extracorporeo**

La disponibilità di un polmone artificiale in grado di sopperire alla funzione respiratoria per un periodo più o meno prolungato di tempo è un'altra importante linea di ricerca che tocca molto da vicino il tema del trapianto polmonare. Numerosi gruppi di studio, fra cui anche il gruppo italiano di Gattinoni (Bartlett e Gattinoni, 2010), sono riusciti a realizzare dispositivi per il supporto extracorporeo respiratorio a breve termine. Al giorno d'oggi, l'esperienza della terapia con ECMO (Extra-Corporeal Membrane Oxygenator) ha portato all'utilizzo clinico con buon successo di supporti per la respirazione a invasività limitata. Questi dispositivi, in grado di supportare parzialmente (mediante rimozione della CO<sub>2</sub> dal sangue) o completamente (ECMO venovenoso o veno-arterioso) la funzione respiratoria, vengono utilizzati in diverse situazioni, dall'ARDS all'insufficienza respiratoria post-trapianto da PGD. In molti casi, l'utilizzo di un supporto respiratorio artificiale è l'unica alternativa nei pazienti con insufficienza respiratoria terminale, ma esso va attentamente ponderato in base alla situazione clinica e alla possibilità di finalizzare una reale alternativa di cura. Questi supporti possono essere utilizzati solo in ambiente ospedaliero e, al momento attuale, ancora per un periodo di tempo relativamente limitato. Inoltre, grazie al miglioramento della tecnologia, è possibile supportare il paziente con un *device* ECMO a basso profilo di invasività e a paziente sveglio (*awake* o *ambulatory* ECMO). I risultati dei trapianti polmonari in pazienti supportati con

dispositivo artificiale non si discostano al momento attuale dai risultati del trapianto in pazienti in condizioni standard, pur richiedendo una gestione e un percorso clinico terapeutico più complesso e impegnativo (Lang et al., 2014).

## Tecniche di trapianto

Il primo momento critico dell'intervento di trapianto polmonare è la segnalazione di un organo potenzialmente idoneo. La valutazione del donatore di polmone è un processo estremamente delicato, che inizia analizzando i dati clinici, di laboratorio e radiologici ricevuti dal centro di coordinamento trapianti. Tutti i dati disponibili vanno interpretati in base ai potenziali effetti sull'apparato respiratorio: per esempio, la causa di morte permette di sospettare traumi del torace, inalazione di contenuto alimentare, arresto cardiaco ecc. L'anamnesi deve escludere patologie respiratorie croniche e deve essere attentamente valutata la storia di tabagismo o altri abusi di sostanze tossiche. La lungodegenza in terapia intensiva (superiore a 7 giorni) si correla a un aumentato rischio di colonizzazione delle vie aeree da germi multi- o panresistenti. La radiografia del torace, l'emogasanalisi arteriosa e la valutazione endoscopica forniscono informazioni rilevanti sulla funzione respiratoria e sulla presenza di addensamenti polmonari, versamenti e secrezioni patologiche. Il donatore di polmone ideale ha una radiografia del torace normale, un'emogasanalisi con un rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ , e una broncoscopia priva di segni di infezione, aspirazione o anomalie anatomiche (Orens et al., 2003). L'elenco dei parametri ideali, marginali o negativi è riportato nella [Tabella 139.2](#). In questa fase il chirurgo sceglie se valutare gli organi inviando un'équipe in sede di prelievo e se è disponibile un candidato al trapianto compatibile. Il candidato più adatto deve essere attentamente selezionato dalla lista d'attesa. I criteri di compatibilità sono definiti in primo luogo dal gruppo sanguigno (identico o compatibile) e dalle dimensioni antropometriche. A parità di queste condizioni, viene individuato il ricevente più bisognoso del trapianto per la gravità delle condizioni cliniche. Il sistema di allocazione italiano per i trapianti polmonari dà facoltà ai singoli centri di scegliere il candidato migliore in conformità al criterio clinico. Una corretta valutazione clinica dovrebbe bilanciare da un lato la gravità dell'insufficienza respiratoria e, dall'altro, anche il rischio operatorio e le probabilità di buon esito del trapianto. Alcuni pazienti, infatti, sebbene affetti da insufficienza respiratoria terminale, si trovano in condizioni cliniche così gravi da rendere il rischio operatorio troppo elevato rispetto al beneficio clinico. Nonostante la

definizione di questo “punto di non ritorno” sia complessa e articolata, la sepsi, l'insufficienza cardiaca e il danno d'organo extrapolmonare non reversibile costituiscono una generale controindicazione a effettuare il trapianto polmonare.

**Tab. 139.2.** Parametri di valutazione per potenziali donatori di polmone.

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>Malattie</b>                        |
| ETS                                    |
| Altre infezioni sistemiche             |
| Malattie sierologiche                  |
| Malattie croniche respiratorie         |
| Malattie di interventi al tr           |
| ES di 10.000/mm <sup>3</sup> leucociti |
| Ente radiografico                      |
| ES di degenza in Terap                 |
| Aspetto di polmoni toraci              |
| Respirato                              |
| Radiografia                            |
| ES di $P_{aO_2} < 399$                 |
| Altre descrittivi                      |
| ES di sensibilità favorevole           |
| Aspetto di trapianto e di breve durata |

Per facilitare l'assegnazione dei polmoni ai riceventi che versano in condizioni critiche, ma con un rischio ancora sostenibile, è stato avviato in Italia dal 2010 un “Protocollo nazionale per le emergenze di polmone”. Possono accedere a tale protocollo i pazienti di età non superiore a 50 anni, in assistenza respiratoria invasiva e/o con device extracorporeo vascolare, già inseriti in lista d'attesa per trapianto polmonare e ricoverati presso la terapia intensiva di un centro trapianti di polmone. Controindicazioni all'arruolamento sono: BMI > 30 e < 18, sepsi grave, insufficienza multiorgano, shock emorragico, danno neurologico evidente e una durata del supporto superiore a 14 giorni. Per i pazienti che afferiscono a questo protocollo vengono offerti prioritariamente tutti gli organi potenzialmente compatibili su scala nazionale.

L'équipe di prelievo ha il compito di completare la valutazione dei polmoni procedendo alle seguenti azioni:

- revisione della storia e della cartella clinica;
- revisione delle immagini radiologiche (Rx torace, TC);
- broncoscopia;
- ispezione della cavità toracica e dei polmoni;
- manovre di reclutamento ventilatorio;
- rivalutazione degli scambi gassosi (emogasanalisi).

I parametri di valutazione del donatore, riportati nella [Tabella 139.2](#), forniscono al chirurgo prelevatore elementi di estrema importanza per scegliere se accettare o rifiutare gli organi. Tuttavia, la decisione finale è frutto di una valutazione complessiva e dell'esperienza del chirurgo che "tocca" con mano i polmoni e raccoglie un'impressione finale. La valutazione e il prelievo di polmoni a scopo di trapianto sono un intervento estremamente delicato e da assegnare a mani esperte: la decisione e la buona condotta dell'intervento influenzano non solo il risultato sul ricevente di polmone, ma anche la buona riuscita del prelievo degli altri organi (cuore, fegato, pancreas, intestino, reni).

## Gestione del donatore

È stato evidenziato che la gestione anestesiológica e intensivística del donatore è il modo migliore per ottimizzare l'utilizzo degli organi. La buona gestione del donatore può, in condizioni ideali, garantire il prelievo e l'utilizzo di più di 10 organi e dare speranza ad altrettanti pazienti gravemente ammalati (cuore, due polmoni, fegato diviso in due emifegati, due reni, pancreas, intestino, due cornee). Le strategie di ottimizzazione di cura del donatore hanno permesso di aumentare significativamente il numero degli organi utilizzati (Angel et al., 2006). Il polmone è molto sensibile alla condizione di morte cerebrale tipica del donatore. Il rilascio di citochine secondario alla perdita di controllo centrale, così come le massicce infusioni di liquidi utilizzate per contrastare il diabete insipido neurogeno, facilitano l'insorgenza di edema polmonare. L'inalazione di sangue o altro materiale contaminato nelle vie aeree, secondaria a trauma cranico, può causare una tracheobronchite o una polmonite *ab ingestis*. L'insufficienza corticosurrenalica, secondaria alle alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisario, contribuisce all'insorgenza di danno polmonare acuto.

La corretta gestione clinica del donatore, con particolare attenzione all'aspetto respiratorio, oltre a garantire una buona preservazione dei polmoni, migliora la preservazione di tutti gli altri organi. Nella [Tabella 139.3](#) è descritto il gold standard dell'assistenza clinica intensivística ai donatori di organo.

**Tab. 139.3.** Gestione del donatore di organi cardiotoracico (flow chart UNOS).

### 1. Eseguire un ECG per tutti i donatori

- Utilizzo del catetere di Swan-Ganz (specialmente in pazienti con FE < 45%)
- Trattamento emodinamico intensivo come descritto in seguito

### 2. Mantenere un corretto bilancio elettrolitico

- Mantenere il sodio < 150 mEq/dL
- Mantenere il potassio > 4,0 mEq/dL



- Correggere l'acidosi con bicarbonato e iperventilazione moderata

### 3. Mantenere la ventilazione

- Mantenere un volume corrente fra 7 e 10 mL/kg
- Mantenere le pressioni di picco < 30 mmHg
- Mantenere una modesta alcalosi respiratoria (pCO<sub>2</sub> 30-35 mmHg)

### 4. Gestire il rimpiazzo ormonale

- Triiodotironina (T<sub>3</sub>): bolo 4 µg; infusione continua di 3 µg/ora
- Arginina-vasopressina: bolo di 1 UI, infusione continua (0,5-4 UI/ora) per mantenere SVR fra 800 e 1200;
- Metilprednisolone: bolo 15 mg/kg (ripetibile ogni 24 ore)
- Insulina: infusione continua (minimo 1 UI/ora) per mantenere la glicemia fra 120 e 180
- Rimpiazzo volemico:
  - Evitare l'anemizzazione, utilizzare colloidi
  - Utilizzare albumina se PT e PTT sono normali
  - Utilizzare FFP se i valori di coagulazione sono anormali
  - Utilizzare GRC per mantenere un valore di Hb >10 g/dL e PCWP di 8-12

### 5. Ripetere a distanza l'ECG, a paziente stabilizzato. Ripetere la terapia se due o più dei seguenti parametri non sono adeguati

- MAP > 60
- PVC < 12 mmHg
- PCWP < 12 mmHg
- SVR 800-1200 dyne/s/cm
- Indice cardiaco > 2,5 L/min/m<sup>2</sup>
- Dosaggio di dopamina < 10 µg/kg/min
- Stroke Work Index ventricolare sinistro > 15

## Tecnica chirurgica di prelievo

Appena giunto il donatore in sala operatoria, il chirurgo deputato alla valutazione e al prelievo dei polmoni verifica il corretto posizionamento del tubo endotracheale, delle linee venose centrali e della linea arteriosa per il monitoraggio invasivo della pressione. Si esegue una broncoscopia flessibile attraverso il tubo endotracheale, valutando l'anatomia delle vie aeree, la qualità della mucosa, la presenza di eventuali secrezioni e le loro caratteristiche.

Si esegue una toilette completa e l'eventuale raccolta di campioni per le indagini microbiologiche. Dopo la preparazione del campo sterile si procede a sternotomia mediana mentre l'équipe di prelievo addominale si occupa della laparotomia e della valutazione degli organi addominali. Il pericardio viene aperto e sospeso su punti di trazione e si posiziona un retrattore autostatico. Dopo la valutazione del cuore (effettuata dal cardiocirurgo), il chirurgo toracico apre le cavità pleuriche bilateralmente e ispeziona i polmoni escludendo la presenza di noduli, lesioni bollose ecc. I polmoni vengono reclutati mediante ripetute manovre di Valsalva per valutarne la corretta espansione e compliance. Si valutano attentamente anche eventuali aree traumatiche o di consolidamento parenchimale che, se di dimensioni superiori al 20-30% di un lobo polmonare, costituiscono generalmente una controindicazione al prelievo. Si ripete infine un'emogasanalisi arteriosa per valutare il rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Il prelievo per emogasanalisi, in caso di dubbio, può essere ripetuto selettivamente dalle vene polmonari per valutare il contributo di ciascun polmone agli scambi respiratori. A questo punto, la decisione finale di accettazione o rifiuto degli organi viene comunicata al centro trapianti.

La vena cava superiore e inferiore, l'aorta ascendente e l'arteria polmonare

vengono preparate e caricate su fettuccia. Al momento concordato per il *cross-clamp* aortico, hanno inizio le operazioni finali di prelievo. Dopo eparinizzazione sistemica (300 UI/kg) si confeziona una borsa di tabacco in filo di Prolene 4-0 sull'arteria polmonare, prossimalmente alla biforcazione, posizionandovi una cannula di perfusione di grosso calibro e si inietta una dose di prostaglandine al fine di stimolare la vasodilatazione del circolo polmonare. La vena cava superiore viene legata, mentre la vena cava inferiore viene abbondantemente incisa per permettere lo svuotamento del cuore. L'aorta viene cross-clampata. Le sezioni sinistre del cuore vengono sezionate mediante incisione dell'auricola sinistra. A questo punto si inizia la perfusione polmonare a bassa pressione (30 cmH<sub>2</sub>O), riducendo la ventilazione a 4-5 piccoli atti (100-150 mL TV) al minuto e la cavità toracica viene riempita e coperta di ghiaccio. La perfusione dura per circa 15 minuti. Le soluzioni impiegate per la perfusione sono di vario tipo e hanno provata efficacia per la conservazione dell'organo. Presso il centro in cui operano gli Autori si utilizza una soluzione LPD (Low Potassium Dextrose) attivata con prostaglandine e nitroglicerina, al fine di ottimizzare la vasodilatazione polmonare, alla dose di circa 70 mL/kg.

Al termine della perfusione, i polmoni vengono prelevati in stretta collaborazione con l'équipe cardiaca. Nell'ordine si procede alla cardiectomia, rispettando una sufficiente lunghezza di cuff atriale sinistra e di arteria polmonare per permettere le anastomosi e l'impianto del polmone nel ricevente. Quindi, rimosso il cuore, i polmoni vengono separati dal margine superiore dell'esofago in senso caudo-craniale, dal legamento polmonare fino alla trachea cervicale. La trachea viene quindi isolata al di sopra del tronco arterioso innominato e interrotta utilizzando una suturatrice meccanica. I polmoni vengono prelevati in stato di semi-insufflazione con miscela gassosa a bassa FiO<sub>2</sub> e impacchettati nella soluzione di preservazione a 4 °C per il trasporto. La perfetta tempistica fra le équipe di prelievo e di trapianto è cruciale: il graft polmonare ha infatti una scarsa resistenza alla preservazione a freddo, inferiore alle 6-8 ore.

## **EVLP (Ex-Vivo Lung Perfusion)**

Nel 2007, il gruppo dell'Università svedese di Lund (Steen et al., 2007) riportava il primo caso di trapianto polmonare utilizzando un organo che, inizialmente rifiutato da tutti i centri, era stato prelevato, valutato e trattato con un sistema di ricondizionamento su banco. L'organo, dopo essere stato giudicato idoneo, era stato trapiantato con successo in un paziente affetto da insufficienza respiratoria secondaria a enfisema polmonare. Questo processo, denominato ricondizionamento *ex vivo* dei polmoni, è stato messo a punto nella seconda metà del decennio ed è al momento in fase di attuazione clinica. I polmoni del donatore, anche se non rispondenti ai consueti parametri di utilizzabilità, vengono prelevati e trasportati al centro trapianti. Qui vengono posizionati in un apposito contenitore sterile e collegati a un sistema di riperfusione controllato attraverso l'arteria polmonare e l'atrio sinistro, e a un ventilatore attraverso la trachea (Fig. 139.1). I polmoni vengono così progressivamente riscaldati e ventilati, e messi in condizione di ottemperare agli scambi gassosi. In queste condizioni è possibile valutarne la funzione e trattarli

utilizzando soluzioni di perfusione iperosmolari.

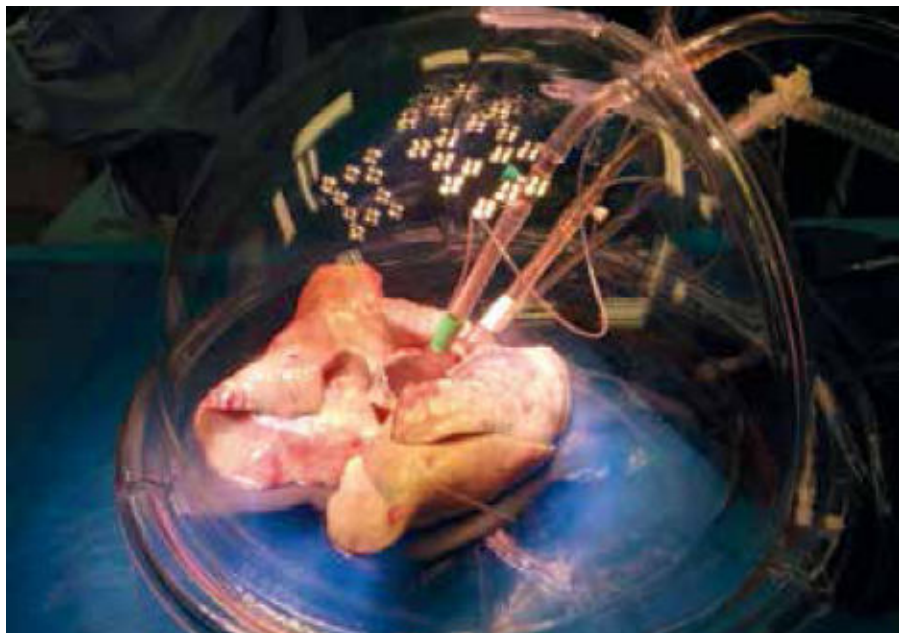


**Fig. 139.1.** Graft polmonare bilaterale in corso di EVLP.

Negli ultimi anni la maggior parte di centri trapianto è stata in grado di avviare un programma di ricondizionamento dei polmoni. In questi centri, è stato possibile incrementare fino al 20% il numero di donatori utilizzati, senza alcun effetto negativo sui risultati a breve e a lungo termine (Cypel et al., 2011).

## **Tecnica chirurgica di trapianto**

L'intervento di trapianto richiede una complessa organizzazione logistica e i dettagli sono cruciali per la buona riuscita dell'intervento. Il paziente, appena giunto in ospedale, deve essere immediatamente preparato per la sala operatoria. Appena ricevuto l'assenso dall'équipe di prelievo, il ricevente viene portato in sala operatoria e si iniziano le fasi di induzione dell'anestesia. La posizione del paziente varia con il tipo di trapianto (singolo o doppio), così come l'incisione. Solitamente, per il SLT si effettua una toracotomia antero-laterale, mentre per il BLT una doppia toracotomia anteriore o una sterno-toracotomia trasversa (*clamshell incision*) (Fig. 139.2). L'incisione avviene nel momento in cui le operazioni di prelievo sono terminate: il tempo impiegato per il viaggio e il ritorno in ospedale dell'équipe di prelievo viene utilizzato per l'apertura del torace e l'isolamento delle strutture dell'ilo polmonare (arteria polmonare e vene polmonari) per la pneumonectomia. I vasi vengono isolati e sezionati mediante suturatrice meccanica vascolare; il bronco viene direttamente sezionato senza isolamento del tessuto peribronchiale, per preservare la corretta vascolarizzazione.

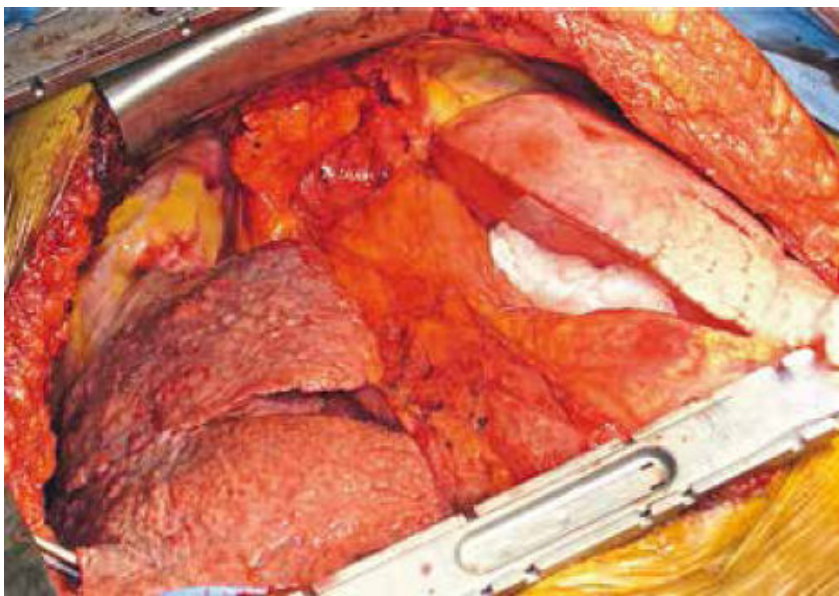


**Fig. 139.2.** Intervento di trapianto polmonare doppio: il polmone sinistro è appena stato trapiantato, il polmone destro nativo ha aspetto scuro e fibrotico.

Spesso le aderenze scleroinfiammatorie (specialmente se il paziente è affetto da una patologia bronchiectasica o se ha già subito interventi chirurgici in precedenza) possono rendere il tempo di dissezione particolarmente lungo e il sanguinamento profuso. Particolare attenzione va posta alla preservazione del nervo frenico, che può essere coinvolto dalle aderenze pleuroparenchimali.

Prima di procedere alla pneumonectomia è necessario valutare la tolleranza del paziente all'esclusione funzionale del polmone. Il clampaggio dell'arteria polmonare e la ventilazione polmonare selettiva permettono di eseguire un "test di clampaggio": per pochi minuti si valuta la stabilità del paziente monitorando la pressione arteriosa, polmonare, la saturazione ossiemoglobinica, l'ecocardiografia e l'emogasanalisi. Se le condizioni lo permettono, si procede alla pneumonectomia. In caso di instabilità del paziente, è necessaria la circolazione extracorporea. Negli ultimi anni, in sostituzione del bypass cardiopolmonare totale (senza arresto di circolo, normotermico, attraverso incannulazione centrale dell'aorta ascendente e dell'atrio destro), viene sempre più spesso utilizzata un'assistenza ECMO veno-arteriosa, con un circuito semplificato e un accesso femoro-femorale. Al termine della pneumonectomia le strutture ilari vengono preparate per l'impianto del graft. Il bronco principale viene accorciato fino a due anelli dalla carena secondaria, avendo cura di effettuare un'attenta emostasi dei vasi bronchiali. L'atrio sinistro viene isolato per via intrapericardica. L'arteria polmonare viene preparata per un tratto sufficiente all'anastomosi, con particolare attenzione a non ledere il nervo ricorrente di sinistra. I polmoni, appena giunti in ospedale, vengono esaminati su *backtable*. Dopo avere verificato l'assenza di lesioni macroscopiche, le strutture vascolari (atrio e arteria) e il bronco vengono preparati per l'impianto. In particolare il bronco viene sezionato fino a 1-2 anelli dalla carena bronchiale secondaria, per minimizzare il danno ischemico a carico dell'anastomosi bronchiale.

Il graft viene quindi posizionato in torace e viene confezionata l'anastomosi

bronchiale, con una sutura continua, monofilamento, di materiale a lento riassorbimento. Ulteriori punti vengono apposti a rinforzare la sutura della *pars cartilaginea* dell'anastomosi, apponendo una copertura di tessuto pericardico a protezione. L'anastomosi viene controllata con il broncoscopio, verificandone dimensioni, pervietà e simmetria. Si procede quindi a clampaggio tangenziale dell'atrio sinistro e ad anastomosi dello stesso con la *cuff* atriale del donatore. Infine, l'arteria polmonare viene clampata e si esegue un'anastomosi con l'arteria polmonare del donatore.

Particolare attenzione viene posta all'allineamento delle suture per evitare torsioni e flessioni dei vasi, che possono essere fonti di complicanze vascolari significative (Fig. 139.3). La riperfusione del graft si effettua lentamente, per via retrograda e anterograda, lentamente (circa 5 minuti), in modo da eliminare completamente l'aria che si è accumulata nel circolo polmonare (*de-airing*). Verificate l'aerostasi e l'emostasi, il polmone viene ventilato a bassi volumi correnti (circa 7 mL/kg) con supporto PEEP (8-10) e si rivolge l'attenzione al polmone controlaterale. In caso di immediata buona funzione respiratoria, la seconda parte dell'intervento può essere portata a termine con il solo supporto del polmone appena trapiantato. In caso di trapianto singolo, l'intervento viene completato dal drenaggio accurato della cavità e dalla sintesi per strati della toracotomia.

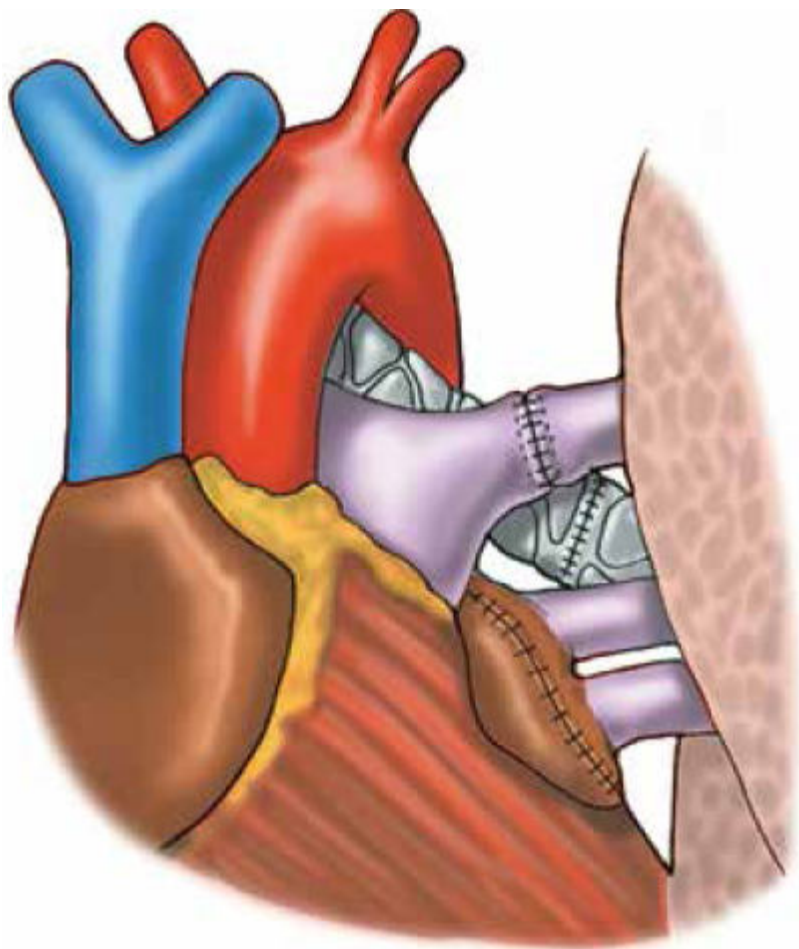


**Fig. 139.3.** Rappresentazione schematica del campo operatorio dopo trapianto polmonare: anastomosi atriale, arteriosa e bronchiale.

Se l'intervento era stato effettuato in bypass cardiopolmonare, l'ultima fase prevede lo svezzamento dal supporto extracorporeo e la rimozione delle cannule del bypass. In questi casi l'eparinizzazione sistemica, necessaria per il corretto funzionamento della macchina cuore-polmone, richiede un attento e spesso difficile controllo dell'emostasi. Al termine dell'intervento il tubo endotracheale a doppio lume viene sostituito con un tubo a singolo lume e viene effettuata una broncoscopia di toilette e di controllo. Il paziente viene quindi trasferito in Terapia Intensiva per essere stabilizzato dal punto di vista metabolico e progressivamente avviato allo svezzamento dal ventilatore.

Le problematiche tecniche durante un trapianto di polmone sono innumerevoli, prima fra tutte la scelta dell'accesso. Sebbene si preferiscano incisioni e toracotomie di sempre minori dimensioni, spesso la presenza di un'anatomia toracica particolarmente difficile (per aderenze, asimmetria del mediastino, retrazione fibrotica ecc.) obbliga a preferire un accesso toracotomico classico oppure sterno-toracotomico bilaterale con divisione dello sterno. In generale, i pazienti affetti da patologie fibrotiche e restrittive hanno un torace più piccolo e di difficile accesso. Invece, nei pazienti con patologie bronchiectasiche, spesso le aderenze fra il parenchima polmonare e la parete toracica sono particolarmente tenaci: il sanguinamento può essere copioso e necessitare di trasfusione di abbondanti quantità di prodotti ematici.

Il confezionamento delle anastomosi vascolari e bronchiale fra il graft e il ricevente può necessitare di accorgimenti tecnici specifici. Per esempio, il bronco del donatore e quello del ricevente possono essere di dimensioni notevolmente diverse e richiedere una sutura parzialmente o completamente telescopica: è essenziale la preservazione di un'adeguata vascolarizzazione peribronchiale. La tecnica con sutura continua permette, nella maggior parte dei casi, di approssimare anche grandi differenze di calibro evitando asimmetrie e angolazioni nella geometria dell'anastomosi. Le anastomosi vascolari devono essere realizzate cercando di prevenire stenosi e angolazioni dei vasi sanguigni. A questo scopo i monconi vascolari nel donatore e nel ricevente, a livello sia atriale sia arterioso, vengono mantenuti molto corti, di lunghezza appena sufficiente all'esecuzione della sutura, effettuata con fili di materiale non riassorbibile di calibro adeguato. In casi particolari, grossolani difetti strutturali dei vasi possono essere riparati con l'interposizione di tessuto autologo (pericardio oppure vene prelevate dal donatore) e relativa ricostruzione. Le anastomosi vascolari, in caso di discrepanza dimensionale notevole fra i vasi del donatore e quelli del ricevente, possono essere eseguite utilizzando vasi lobari (evitando il tronco principale): il caso più frequente è quello di un'anastomosi arteriosa fra tronco principale del graft e tronco discendente del ricevente, legando e sezionando il primo tronco arterioso mediastinico che viene escluso dall'anastomosi.

Nonostante la scrupolosa attenzione a un corretto *match* dimensionale fra donatore e ricevente, spesso i polmoni del donatore risultano di dimensioni eccessive rispetto alla cavità toracica del ricevente. Questo è particolarmente vero per i pazienti affetti da patologia fibrotica, in cui il carattere restrittivo della malattia riduce sensibilmente lo spazio disponibile per l'impianto del nuovo polmone. È possibile procedere a una riduzione di volume dell'organo, prima o dopo l'impianto nel ricevente. Generalmente, in caso di discrepanze dimensionali minori, è possibile effettuare resezioni non anatomiche o segmentarie dopo la riperfusione del graft. Invece, in caso di differenze maggiori, individuate già prima dell'impianto



del nuovo polmone, possono essere effettuate resezioni anatomiche o si può procedere all'impianto di un solo lobo polmonare. Questa tecnica di trapianto lobare richiede l'esecuzione di una lobectomia su backtable con il rispetto delle strutture lobari che devono essere anastomizzate. Il trapianto lobare è preferibile rispetto a una riduzione di volume lobare dopo la riperfusione, in quanto permette di evitare suture bronchiali potenzialmente a rischio di deiscenza.

La lobectomia del lobo medio è invece una procedura più semplice e di minore impatto che può essere effettuata con un rischio minimo anche dopo la riperfusione. In casi selezionati, laddove si è a conoscenza di una grossa discrepanza di calibro fra donatore e ricevente prima del trapianto (per es. in caso di donatore adulto per ricevente pediatrico) (Couetil et al., 1997), è possibile utilizzare un solo polmone del donatore per effettuare un doppio trapianto lobare utilizzando la tecnica di split del polmone sinistro. Questa tecnica permette di utilizzare il polmone controlaterale del donatore per un secondo ricevente.

## Dettagli di anestesia

---

La gestione anestesiológica del trapianto di polmone è, come la tecnica chirurgica, particolarmente complessa e delicata. Il ricevente del trapianto è spesso in condizioni generali critiche a causa di una malattia cronica e debilitante. Solitamente, la preparazione anestesiológica inizia con il posizionamento di un catetere per anestesia epidurale. L'induzione deve essere estremamente attenta, specialmente nei pazienti con grave compromissione emodinamica come quelli affetti da ipertensione polmonare. Nei casi più critici è possibile, prima dell'induzione, posizionare un'assistenza extracorporea per via percutanea e in anestesia locale per prevenire complicanze al momento dell'induzione. L'intubazione avviene sempre con tubo a doppio lume sinistro, che permette di ventilare ed escludere singolarmente i due polmoni. Si posizionano di routine due accessi arteriosi, un accesso venoso centrale e il catetere di Swan-Ganz. Viene inoltre posizionata una sonda per ecocardiografia transesofagea, al fine di monitorare costantemente la funzione cardiaca. Il mantenimento dell'anestesia avviene mediante TIVA (Total Intra-Venous Anesthesia) e di solito si evita l'utilizzo di gas anestetici. Durante l'intervento le condizioni emodinamiche e respiratorie possono variare improvvisamente e spesso è possibile mantenere un'adeguata stabilità solo grazie all'infusione di amine vasoattive e inotropi. In caso di intervento effettuato in circolazione extracorporea, la gestione dell'intervento ha altre ulteriori peculiarità che includono il mantenimento di un'adeguata anticoagulazione, di una sufficiente perfusione cerebrale e di un metabolismo stabile. Le fasi di riperfusione dei polmoni espongono il paziente a un importante stress emodinamico e metabolico, e in questa fase si assiste spesso a ipotensioni acute e scarsa capacità di scambio respiratorio. Una

corretta gestione di queste fasi acute influenza la ripresa funzionale del graft, evitando l'insorgenza del cosiddetto "edema da riperfusione" o PGD (Primary Graft Dysfunction), responsabile di una morbidità superiore al 20-30%. Al termine del trapianto, lo svezzamento del paziente dai supporti farmacologici, emodinamici e respiratori avviene in modo progressivo. Tipicamente, dopo il termine della procedura, il paziente trapiantato soffre di una relativa lattico-acidosi e necessita di sostegno emodinamico con farmaci vasoattivi e di un supporto respiratorio completo. Una volta raggiunta la stabilità emodinamica e metabolica, il paziente può iniziare lo svezzamento dal ventilatore, avendo cura che lo status neurologico sia ottimale e che il bilancio idrico venga mantenuto il più negativo possibile per minimizzare il rischio di edema polmonare. Dopo l'estubazione, il paziente viene avviato precocemente agli esercizi di fisioterapia respiratoria e motoria. Il dolore viene attentamente controllato per favorire la ripresa delle normali attività di vita quotidiane. I tubi di drenaggio vengono rimossi appena le perdite di siero e di aria si arrestano e il paziente viene, in assenza di complicanze, dimesso dalla Terapia Intensiva in pochi giorni.

## Risultati

Il registro della Società Internazionale per il Trapianto di Cuore e di Polmone (International Society for Heart and Lung Transplantation ISHLT) raccoglie i dati dei centri di trapianti cardiotoracici da tutto il mondo e offre con buona approssimazione una panoramica dei risultati dell'attività di trapianto polmonare a livello mondiale. Il numero di trapianti polmonari a partire dagli anni Novanta è in costante incremento, fino agli attuali circa 2500 casi all'anno. La maggior parte dei centri ha un volume di casi relativamente basso, inferiore a 30 trapianti l'anno; pochi centri nel mondo sono in grado di effettuare un numero maggiore di casi, toccando punte di più di 100 trapianti all'anno. Le curve di sopravvivenza dei pazienti trapiantati di polmone danno ragione dei risultati a breve, medio e lungo termine (Fig. 139.4). Senza distinguere fra il tipo di trapianto, l'indicazione e il momento storico, la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto polmonare è di circa 80% a 1 anno e circa 55% a 5 anni. Stratificando i risultati per era del trapianto, è visibile un miglioramento della curva di sopravvivenza, che si attesta a circa 85% a 1 anno e 60% a 5 anni per i trapianti eseguiti dopo l'anno Duemila. Un ulteriore miglioramento può essere evidenziato stratificando i risultati in base alle indicazioni al trapianto. I pazienti sottoposti a trapianto per fibrosi cistica, per esempio, hanno risultati francamente



superiori ai pazienti trapiantati per fibrosi polmonare o per ipertensione polmonare idiopatica. Questo dato sottolinea l'importanza di una corretta selezione dei pazienti ed evidenzia una corrispondenza fra risultati del trapianto e condizioni cliniche del malato. La corretta selezione del paziente è un tema di grande attualità in un contesto di scarsità di organi, cronicamente insufficienti rispetto al numero dei pazienti in lista d'attesa. Dai dati del registro internazionale si evidenzia che le condizioni critiche del paziente al momento del trapianto sono un fattore di rischio statisticamente significativo per la mortalità a 1 anno (nel dettaglio: la dipendenza da farmaci inotropi, dal ventilatore meccanico e lo stato di degente in ospedale). Per ovviare a questa problematica, l'allocazione degli organi è stata recentemente ridiscussa negli Stati Uniti, dove fino all'anno 2003 era in vigore un criterio di allocazione dei polmoni basato sul tempo di attesa in lista. Il Lung Allocation Score (LAS) ha tentato di stratificare i pazienti in base al rischio di morte in lista e alla probabilità di sopravvivenza a 1 anno dopo il trapianto. Questo sistema ha radicalmente modificato la tipologia dei trapianti, favorendo i gruppi di malati con patologie più aggressive e a più rapida evoluzione. I risultati di questo sistema di allocazione sono tuttora al vaglio, in particolare per valutare l'impatto sui risultati degli interventi di trapianto effettuati in pazienti clinicamente più compromessi.

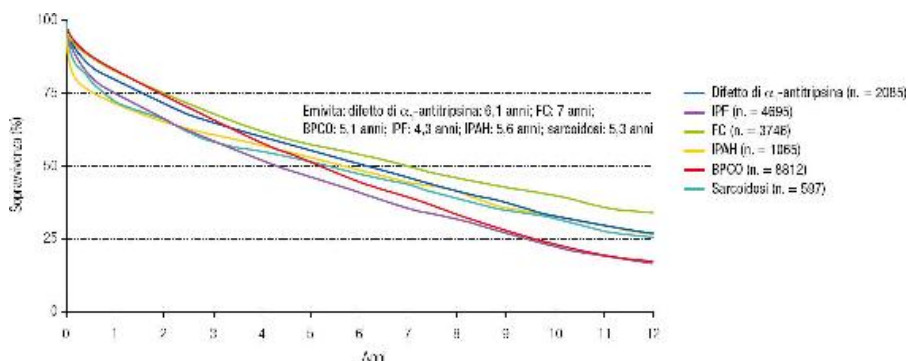


**Fig. 139.4.** Curva di sopravvivenza Kaplan-Meier dei pazienti sottoposti a trapianto polmonare, stratificata per patologia (sopravvivenza per diagnosi, gennaio 1990-giugno 2007). (Da Registro della Società Internazionale per il Trapianto di Cuore e Polmone; modificata.)

È importante sottolineare i risultati dei trapianti di polmone anche in termini funzionali. Il recupero funzionale dei pazienti che sopravvivono dopo il trapianto è ottimo e più dell'80% di questi non ha alcuna limitazione nelle attività quotidiane e nel ritornare alla propria occupazione; meno del 15% richiede qualche genere di

assistenza, mentre meno del 2% necessita di totale assistenza. In generale è possibile affermare che i risultati del trapianto polmonare, sebbene relativamente inferiori ai risultati dei trapianti di altri organi solidi (cuore, fegato, reni), sono estremamente soddisfacenti se confrontati con la qualità e le aspettative di vita dei pazienti affetti da insufficienza respiratoria terminale, spesso inferiore al 20-30% a 2 anni. L'abbattimento del profilo di sopravvivenza a medio e lungo termine è secondario prevalentemente all'insorgenza precoce di rigetto cronico. Questo fenomeno, descritto dalla sindrome da bronchiolite obliterante (Bronchiolitis Obliterans Syndrome, BOS), è caratterizzato da un progressivo scadimento dei parametri funzionali respiratori in senso ostruttivo e da un corrispettivo patologico contrassegnato dalla fibrosi delle piccole vie respiratorie. La curva di libertà da BOS rispecchia fedelmente quella più generale di sopravvivenza dei trapiantati; nonostante le numerose strategie per trattare l'insorgenza del rigetto cronico dopo trapianto polmonare, a tutt'oggi il fenomeno è sempre difficilmente contrastabile e ha come unica alternativa in casi selezionati il ritrapianto dei polmoni.

## **Complicanze**

Nell'immediato decorso postoperatorio, la complicanza più temuta è la mancata ripresa funzionale del graft o PGD. La terapia è conservativa e consiste nel supporto medico e nella ventilazione protettiva. Nei casi più severi, è indicato il supporto ECMO per evitare una pressione ventilatoria eccessiva e permettere ai polmoni di recuperare una funzione accettabile. Le complicanze a carico delle anastomosi vascolari sono piuttosto rare e sono la stenosi, la trombosi e le emorragie. La terapia di queste rare evenienze di solito è chirurgica. Le ferite toraciche e sternali sono a rischio di deiscenza come conseguenza della terapia farmacologica (steroidi in particolare) e delle spesso scarse condizioni nutrizionali dei pazienti trapiantati. Le complicanze dello spazio pleurico (pneumotorace, raccolte, empiemi) possono insorgere in particolar modo nei pazienti a rischio infettivo elevato. Generalmente, dopo il primo mese dal trapianto, questo tipo di problemi diventa estremamente infrequente. Le complicanze più frequenti sono invece a carico delle vie aeree. Durante il trapianto polmonare, l'anastomosi delle vie aeree viene eseguita tra il bronco del polmone del donatore e quello del ricevente. Le complicanze delle vie aeree dopo trapianto comprendono l'infezione dell'anastomosi, la necrosi, la deiscenza (generalmente entro il primo mese dal trapianto) e la formazione di tessuto di granulazione, la broncomalacia, la stenosi bronchiale (più tardive) (Santacruz et al., 2009). La prevalenza di complicanze bronchiali varia dal 5 al 30% e mediamente si aggira sul 20% delle anastomosi a rischio. La patogenesi delle complicanze

sul sito anastomotico è dovuta alla perdita della perfusione arteriosa bronchiale e capillare sottomucosa, interrotta dalla sezione del bronco principale durante il trapianto. La ricostituzione di un circolo collaterale neoformato dopo il trapianto richiede alcune settimane, esponendo l'asse bronchiale del polmone trapiantato a un insulto ischemico protratto. Quest'ultimo, associato al danno da ischemia-riperfusion acuto del trapianto, può facilmente comportare le complicanze descritte. Non sono state dimostrate differenze significative di incidenza di complicanze bronchiali associate a diverse tecniche chirurgiche o di preservazione dell'organo. Alcune condizioni, tuttavia, sembrano predisporre alle complicanze bronchiali: un importante edema da riperfusion (PGD), il rigetto acuto precoce, una ventilazione meccanica prolungata post-trapianto, la colonizzazione batterica e fungina delle vie aeree.

Le complicanze più serie richiedono interventi di broncologia interventistica (broncoscopio rigido, laser, crioterapia) che consentono di eseguire le procedure di dilatazione e asportazione di granulomi, e il posizionamento di protesi endobronchiali. Raramente è necessario ricorrere alla chirurgia (*sleeve resection* o lobectomia), che in questi casi è gravata da elevata mortalità.

L'immunosoppressione dopo trapianto di polmone si avvale dei medesimi farmaci utilizzati per tutti i trapianti d'organo (inibitori delle calcineurine, anticorpi monoclonali, corticosteroidi, antimetaboliti, rapamicine). Il livello di immunosoppressione viene mantenuto di solito piuttosto elevato, in quanto il polmone è un organo tendenzialmente incline alle complicanze immunologiche. Tipicamente viene utilizzata un'associazione di tre farmaci con o senza induzione al momento del trapianto. L'equilibrio fra un'eccessiva o insufficiente immunosoppressione è molto difficile da raggiungere e mantenere, e richiede pertanto una personalizzazione. A tutt'oggi non esiste un valido metodo di monitoraggio dello stato di immunosoppressione. La strategia più frequente è un follow-up costante con biopsie transbronchiali e raccolta di campioni per microbiologia. Il rigetto acuto si verifica in circa il 30% dei pazienti ed è, nella maggior parte dei casi, sensibile a una terapia di attacco con farmaci corticosteroidi. Purtroppo la recidiva frequente di episodi di rigetto acuto è un fattore di rischio per lo sviluppo di rigetto cronico.

Vanno citate anche le complicanze infettive di tipo virologico (citomegalovirus e virus di Epstein-Barr in modo particolare), che pure richiedono un'attenta strategia di monitoraggio e prevenzione dopo il trapianto polmonare. Anche questo genere di infezioni può predisporre il paziente allo sviluppo di rigetto cronico precoce. Gli agenti farmacologici antivirali sono efficaci tranne che in una

percentuale molto limitata di casi, nei quali è necessario ridurre il quantitativo di immunosoppressione.

## Innovazioni e futuro

La limitazione principale al successo e all'utilizzo del trapianto polmonare per la cura dei pazienti con insufficienza respiratoria terminale è costituita dalla scarsa disponibilità di donatori. Al momento attuale, meno del 20% di tutti i donatori (Alvarez et al., 2010) è utilizzabile per il prelievo dei polmoni. Il donatore ideale di polmone è giovane, degente in Terapia Intensiva da pochi giorni, senza infezioni attive, senza traumi, gestito in modo ottimale e mirato per la preservazione della funzione polmonare. La percentuale di questo tipo di donatori è molto bassa sia in Italia sia nel resto del mondo. Inoltre, la sensibilità dei polmoni alla morte cerebrale è maggiore rispetto agli altri organi solidi e, spesso, anche in presenza di dati e parametri clinici ottimali, durante le operazioni di prelievo i polmoni si rivelano inadatti al trapianto. La corretta gestione del donatore è sicuramente la prima strategia per incrementare il numero dei prelievi e dei trapianti. In uno studio del centro statunitense di San Antonio (Angel et al., 2006) si dimostra che un programma di terapia del donatore intensivo e all'avanguardia è in grado di aumentare significativamente il numero di polmoni prelevabili a scopo di trapianto. In questo studio, i donatori venivano trattati con un attento monitoraggio emodinamico, metabolico (rimpiazzo degli ormoni tiroidei, mineral- e cortico-steroidi) e idroelettrolitico, e sottoposti a terapie di riabilitazione fisica passiva (pronosupinazioni, jacket per terapia percussiva).

L'utilizzo di "donatori marginali" (con uno o più parametri di valutazione non ottimali) è stato indagato sulla scorta dei buoni risultati ottenuti con gli organi addominali. I risultati iniziali, molto promettenti, sembrerebbero indicare che molti dei parametri di valutazione del donatore possano essere estesi senza modificare i risultati del trapianto (Aigner et al., 2005).

I trapianti da donatori a cuore non battente (Donation after Cardiocirculatory Death, DCD) sono una realtà clinica in molti paesi dove garantiscono un incremento dell'utilizzo di donatori fino al 10-15%. Il trapianto dei polmoni in queste condizioni si è dimostrato fattibile (van Raemdonck et al., 2004) e foriero di risultati accettabili; anche in Italia è stato proposto l'utilizzo di polmoni da DCD, seppure al momento si tratta di una procedura eseguita solo in pochi centri e ancora in fase iniziale di valutazione. Questa tecnica prevede l'attesa dell'arresto cardiaco del donatore e, entro pochi minuti, l'inizio delle

operazioni di prelievo. I polmoni tollerano l'ischemia calda (periodo di tempo fra l'arresto cardiaco e la somministrazione delle soluzioni di perfusione) meglio di altri organi in quanto le cellule del parenchima ricevono una sufficiente ossigenazione dall'interfaccia alveolare.

Idealmente, la cura precoce delle patologie che portano a insufficienza respiratoria rappresenta il modo ideale di ottimizzare il trapianto e riservarlo solo ai casi per cui non è possibile una cura. La medicina rigenerativa è in prima linea anche per ovviare a questa problematica. L'utilizzo di cellule staminali e mesenchimali per guarire le patologie fibrotiche ed enfisematose del polmone è al centro dell'attività di numerosi laboratori in tutto il mondo. In particolare, le cellule mesenchimali adulte dimostrano un effetto immunomodulatorio e antinfiammatorio particolarmente spiccato. Hanno la capacità unica di rispondere agli stimoli ambientali a cui sono esposte e manifestano le proprie capacità antinfiammatorie in modo più fisiologico rispetto alla classica terapia farmacologica (Bonfield et al., 2010). Recentemente, anche le cellule amniotiche sono state studiate per trattare le patologie fibrotiche del polmone (Moodley et al., 2010). Nel modello murino, l'iniezione di queste cellule dopo induzione di fibrosi polmonare da bleomicina ha portato a una significativa risoluzione del danno parenchimale, illustrando la possibilità di revertire la fibrosi del polmone. Sebbene l'applicazione clinica di queste tecniche sia ancora soltanto teorica, è chiaro che la possibilità di guarire attraverso la terapia cellulare da malattie che al momento sono considerate incurabili è di enorme interesse e coinvolge in prima persona la comunità trapiantologica.

La costruzione di un dispositivo di supporto respiratorio extracorporeo a bassa invasività, utilizzabile anche all'esterno dell'ambiente ospedaliero e a lungo termine, è al centro di una grande porzione di ricerca preclinica e potrebbe, così come per i dispositivi VAD (Ventricular Assist Device) per il trapianto cardiaco, cambiare lo scenario dell'attività trapiantologica di polmone.

### **Lettere suggerite**

Aigner C, Winkler G, Jaksch P et al. Extended donor criteria for lung transplantation – A clinical reality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(5):757.

Alvarez A, Moreno P, Espinosa D et al. Assessment of lungs for transplantation: a stepwise analysis of 476 donors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:432.

Angel LF, Levine DJ, Restrepo MI et al. Impact of a lung transplantation donor management protocol on lung donation and recipient outcomes. *Am J Resp Crit Care Med* 2006;174:710.

Bartlett R, Gattinoni L. Current status of extracorporeal life support (ECMO) for cardiopulmonary failure. *Minerva Anestesiol* 2010;76(7):534.

Bonfield TL, Caplan A et al. Adult mesenchymal stem cells: an innovative therapeutic for lung diseases. *Discov Med* 2010;9(47):337-45.

Couetil JP, Tolan MJ, Loulmet DF et al. Pulmonary bipartitioning and lobar

- transplantation: a new approach to donor organ shortage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:529.
- Cypel M, Yeung JC, Liu M et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *NEJM* 2011;364:1431-40.
- Lang G, Taghavi S, Aigner C et al. Primary lung transplantation after bridge with extracorporeal membrane oxygenation: a plea for a shift in our paradigms for indications. *Transplantation* 2012;15;93(7):729-36.
- Mason DP, Thuita L, Nowicki ER et al. Should lung transplantation be performed for patients on mechanical respiratory support? The US experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:765.
- Moodley Y, Ilancheran S, Samuel C et al. Human amnion epithelial cell transplantation abrogates lung fibrosis and augments repair. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5):643.
- Orens JB, Boehler A, De Perrot M et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transpl* 2003;22(11):1183.
- Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:79.
- Steen S, Ingemansson R, Eriksson L et al. First human transplantation of a nonacceptable donor lung after reconditioning ex vivo. *Ann Thorac Surg* 2007;83:2191.
- Van Raemdonck D, Rega FR, Neyrinck AP et al. Non-heart-beating donors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004;16:309.

# Trapianto clinico di intestino

A.D. Pinna, A. Lauro, C. Zanfi

Il trapianto clinico di intestino è ormai diventato un'importante opzione terapeutica nell'insufficienza intestinale cronica benigna irreversibile associata alle complicanze della nutrizione parenterale totale (NPT) prolungata. È una procedura relativamente nuova, eseguita in tutto il mondo in poco più di 1000 pazienti dal momento della sua istituzione fino a oggi.

L'insufficienza intestinale può essere definita come l'incapacità dell'intestino di mantenere un adeguato equilibrio idrico, elettrolitico e nutrizionale: in questi termini può essere considerata una condizione clinica irreversibile, comunemente trattata con la somministrazione di NPT. In alternativa, quando non si sia ancora instaurata tale condizione di irreversibilità, in particolar modo nel paziente pediatrico, possono essere messe in atto terapie mediche o chirurgiche nel tentativo di una riabilitazione intestinale senza la necessità del trapianto, come le tecniche di allungamento intestinale. Il trapianto di intestino, però, si rende necessario in presenza di un'insufficienza intestinale cronica irreversibile associata alle complicanze della NPT, come la traslocazione batterica, la disfunzione epatica, la perdita di accessi venosi, lo squilibrio idroelettrolitico, la sepsi da cateteri venosi centrali (CVC).

In realtà il problema è ancora largamente dibattuto ed esistono solo delle linee guida di base su quali siano le migliori terapie e forme di supporto per l'insufficienza intestinale.

Nel 1994 è stato istituito l'Intestinal Transplant Registry (all'interno dell'International Transplant Registry), che raccoglie dati provenienti da tutto il mondo e organizza ogni 2 anni un simposio internazionale riportando i risultati ottenuti.

La principale indicazione al trapianto di intestino è rappresentata dall'insufficienza intestinale irreversibile, cioè senza la possibilità di recupero della funzionalità intestinale, associata a una o più complicanze della NPT, quali:

- progressiva o manifesta insufficienza epatica (definita dall'aumento dei livelli serici di bilirubina e transaminasi, splenomegalia, trombocitopenia, varici gastroesofagee, coagulopatia, progressiva fibrosi o cirrosi epatica);
- trombosi e quindi perdita di una o più vie venose centrali principali (vena succlavia, giugulare o femorale);
- sepsi ricorrenti: due o più episodi all'anno legati a infezioni sistemiche, un episodio legato a infezione fungina, shock settico o sindrome da distress respiratorio acuto;
- alterazione dell'equilibrio idroelettrolitico con frequenti e gravi disidratazioni.

Tra le varie indicazioni al trapianto di intestino, merita di essere approfondita, per il suo meccanismo eziopatogenetico, la *disfunzione epatica progressiva*.

La terapia di prima scelta del paziente con insufficienza intestinale irreversibile, candidato o meno al trapianto, è rappresentata dalla NPT. Soprattutto coloro che sono affetti da una sindrome da intestino corto (Short Bowel Syndrome, SBS), come diretta conseguenza della mancanza del circolo entero-epatico sviluppano una serie di complicanze legate alla condizione di insufficienza intestinale. Indipendentemente dalla durata nel tempo della NPT vanno quindi incontro a squilibri idroelettrolitici, perdita degli accessi venosi, sepsi ricorrenti e disfunzione epatica, che può addirittura esitare in una vera e propria insufficienza epatica terminale (End Stage Liver Disease, ESLD).

L'ESLD può svilupparsi in circa il 50% dei pazienti con insufficienza intestinale irreversibile e questi pazienti presentano una mortalità del 100% a 5 anni. In quest'ottica il trapianto combinato fegato-intestino diventa l'unica opzione possibile, con una sopravvivenza del 60% a 1 anno. Se tuttavia l'ESLD non si è ancora sviluppata, l'intestino può essere trapiantato isolatamente con una sopravvivenza riportata in letteratura di quasi l'80%: questa discrepanza in termini di sopravvivenza è parzialmente legata al fatto che nel caso del trapianto di intestino isolato le eventuali complicanze potenzialmente letali possono essere "bypassate" attraverso la rimozione del *graft*, mentre nel caso del trapianto combinato fegato-intestino ciò non è possibile. Questo è uno dei motivi per cui è preferibile eseguire il trapianto di intestino isolato precocemente, prima che si sviluppi l'ESLD, essendo questa complicanza una delle principali cause di morte dei pazienti in



lista d'attesa per trapianto di intestino.

Sembra che l'ESLD si sviluppi più frequentemente nei pazienti incapaci di tollerare qualsiasi tipo di alimentazione per os, anche se studi recenti sembrano aver dimostrato che un ruolo importante è svolto anche dalle sepsi ricorrenti. Studi sperimentali hanno evidenziato come effettivamente la nutrizione per os abbia importanti conseguenze, dal punto di vista endocrino e metabolico, sia a livello intestinale sia a livello epatico: i livelli degli ormoni gastrointestinali (gastrina, motilina, secretina, glucagone, peptide intestinale vasoattivo) sono notevolmente ridotti nei pazienti in NPT, in assenza totale di nutrizione per os. Questo può portare a una riduzione della contrattilità della colecisti e allo sviluppo di sepsi intestinali: la stasi intestinale, infatti, conduce inevitabilmente alla proliferazione batterica, alla traslocazione e quindi alla sepsi, e alla produzione di acido litocolico che in studi sperimentali si è dimostrato epatotossico. La riduzione del rilascio di colecistochinina influenza chiaramente le dimensioni e la contrattilità della colecisti e contribuisce inoltre alla formazione del fango biliare, che a sua volta contribuisce alla formazione di calcoli all'interno della colecisti: l'incidenza di fango biliare aumenta progressivamente con la durata della NPT, così come aumenta allo stesso modo l'incidenza di calcoli. La stasi biliare all'interno della colecisti può essere prevenuta con la somministrazione di colecistochinina o con la stimolazione del rilascio della stessa attraverso l'infusione pulsatile di aminoacidi o di nutrizione enterale (5-10 mL/ora). La somministrazione terapeutica di colecistochinina deve essere invece valutata attentamente in considerazione dei suoi effetti collaterali, che comprendono leucopenia, cefalea transitoria, dolore addominale e nausea.

Clinicamente, l'iniziale disfunzione epatica è asintomatica, soprattutto nell'adulto; la presenza di ittero, invece, è un segno prognostico negativo, associato di solito a epatomegalia e ad altri segni clinici di disfunzione epatica. In accordo con la Medicare policy, la progressiva ESLD è definita da una serie di criteri che comprendono:

- aumento dei livelli di bilirubina e/o di transaminasi nel sangue;
- coagulopatia;
- trombocitopenia;
- splenomegalia;
- sviluppo di varici gastro-esofagee;
- sanguinamento dalla stomia;
- fibrosi o cirrosi provata alla biopsia epatica.

In generale possiamo affermare che la colestasi e la progressiva ESLD si sviluppano più comunemente nel paziente pediatrico che nell'adulto; la motivazione non è ancora completamente chiara, ma

probabilmente è legata all'imaturità del fegato del bambino o a eventuali fattori congeniti che portano inevitabilmente, a seconda dei casi, alla necessità di un trapianto combinato fegato-intestino o multiviscerale con fegato.

Le alterazioni istopatologiche della disfunzione epatica associata all'insufficienza intestinale variano notevolmente: dalla steatosi alla cirrosi biliare. La prima è più comune nell'adulto e può svilupparsi anche in assenza di infiammazione, colestasi o necrosi epatocitaria. Si tratta però di un'evenienza meno comune nel paziente pediatrico, che più frequentemente sviluppa colestasi centrolobulare, infiammazione portale e necrosi, con o senza infiltrazione grassa.

Una volta che si sia instaurato questo processo di progressiva disfunzione epatica, la reversibilità è possibile, chiaramente prima che si sviluppi fibrosi severa o cirrosi, con la sospensione della nutrizione parenterale e la progressiva ripresa dell'alimentazione per os. Questo ripristina anche la normale dinamica biliare, riduce le dimensioni della colecisti e favorisce il deflusso della bile. Altre strategie prevedono la prevenzione della proliferazione batterica attraverso l'aggiunta di fibre nella dieta, che sembrano ridurre il fenomeno della traslocazione batterica e, quindi, della sepsi.

Anche l'aggiunta di glutamina sembra avere un ruolo protettivo, migliorando la funzione immunitaria dell'intestino: nello specifico, la glutamina sembra attenuare l'ipoplasia intestinale e prevenire la deplezione di immunoglobuline A, causata dalla NPT. Nel topo, inoltre, la glutamina impedisce la traslocazione batterica.

Se l'alimentazione per os non è possibile, può essere utile ridurre i tempi della NPT, oppure procedere con cicli di infusione.

Per migliorare il flusso biliare e ridurre la formazione del fango biliare, può essere utile somministrare acido ursodesossicolico, benché manchino prove di efficacia clinica.

Per quanto riguarda la terapia chirurgica di questa condizione, chiaramente il trapianto è l'opzione più indicata. Non sono tuttavia ancora state stabilite linee guida precise su quale tipo di trapianto possa far regredire la disfunzione epatica. Sono state proposte varie opzioni:

- trapianto multiviscerale con fegato o trapianto combinato fegato-intestino;
- trapianto del solo fegato con recupero della funzionalità intestinale;
- riabilitazione della funzionalità intestinale, senza il trapianto;
- trapianto di intestino isolato.

Diamanti et al., dell'ospedale Bambin Gesù di Roma, evidenziano quelle che sono le caratteristiche fondamentali della progressiva disfunzione epatica associata alla condizione di insufficienza intestinale (precoce sviluppo, lenta evoluzione, aggravamento delle condizioni di base con lo sviluppo di sepsi e prognosi infausta) e sottolineano un aspetto importante del meccanismo patogenetico, correlandolo alla carenza o mancanza del circolo enteroepatico, oltre che ai già ricordati fenomeni di proliferazione e traslocazione batterica e alle conseguenze tossiche dirette della NPT. È infatti da sottolineare che soprattutto i casi precoci di sviluppo della disfunzione

epatica sono correlabili a insufficienze intestinali conseguenti a SBS, mentre quelli secondari ad altre cause, come i disturbi della motilità, si sviluppano molto più tardivamente, probabilmente in relazione ad altri meccanismi patogenetici di tossicità della NPT.

È chiaro che qualora la disfunzione epatica sia diventata insufficienza epatica, con fibrosi irreversibile o cirrosi, l'unica possibilità di regressione è il trapianto combinato di fegato e intestino. Soprattutto nel paziente pediatrico, tuttavia, sono state riportate altre opzioni in grado di evitare il doppio trapianto o addirittura il trapianto stesso. La scelta terapeutica, infatti, può essere dettata dall'età del paziente, considerando appunto che il bambino è decisamente più propenso al recupero della funzionalità intestinale anche senza la necessità di trapianto, attraverso terapie sia mediche (che portano a fenomeni di adattamento intestinale) sia chirurgiche (tecnica Bianchi o STEP [Serial Transverse EnteroPlasty]): l'Università del Nebraska riporta una preliminare esperienza in una piccola coorte di bambini con insufficienza intestinale trattati conservativamente attraverso la sospensione precoce della NPT che, quando accompagnata da tentativi di riduzione dei fattori di rischio per lo sviluppo dell'epatopatia, può contribuire alla regressione dell'insufficienza intestinale così come di quella epatica. Tuttavia, i pazienti con ultra-SBS che hanno già sviluppato le complicanze della NPT non possono beneficiare delle procedure conservative e sono necessariamente candidati al trapianto, che può essere un trapianto combinato fegato-intestino, il quale offre sicuramente la migliore soluzione anatomica; studi riportati ancora una volta dall'Università del Nebraska hanno mostrato come anche il trapianto del solo fegato, in selezionati casi pediatrici, può portare alla regressione sia della disfunzione epatica sia di quella intestinale. In realtà i dati riportati in letteratura a supporto di questa teoria sono scarsi: i vantaggi sembrano essere legati sicuramente a una maggiore disponibilità di organi (rispetto al *graft* intestinale o a quello combinato), a una maggiore esperienza trapiantologica in ambito epatico rispetto a quello intestinale e alla necessità di immunosoppressione sicuramente minore.

L'adulto, invece, è decisamente meno propenso al recupero della funzionalità intestinale senza il trapianto e, in particolare, il trapianto di intestino isolato può rappresentare la terapia di salvezza del paziente con disfunzione epatica progressiva associata a insufficienza intestinale irreversibile, a patto che venga precocemente inviato a un centro di insufficienza intestinale competente per l'inserimento in lista d'attesa.

L'esperienza del trapianto di intestino, passata e attuale, può essere sintetizzata in quattro tipi di trapianto, con un elemento in comune che è il trapianto di digiuno e ileo:

- trapianto di intestino isolato, comprendente digiuno e ileo (Fig. 140.1);
- trapianto multiviscerale, comprensivo di stomaco, duodeno, digiuno, ileo, colon, pancreas e spesso milza (Fig. 140.2);
- trapianto multiviscerale con fegato, comprendente il *graft* multiviscerale e il fegato (Fig. 140.3);
- trapianto combinato fegato-intestino, comprensivo di fegato, digiuno e ileo (Fig. 140.4).

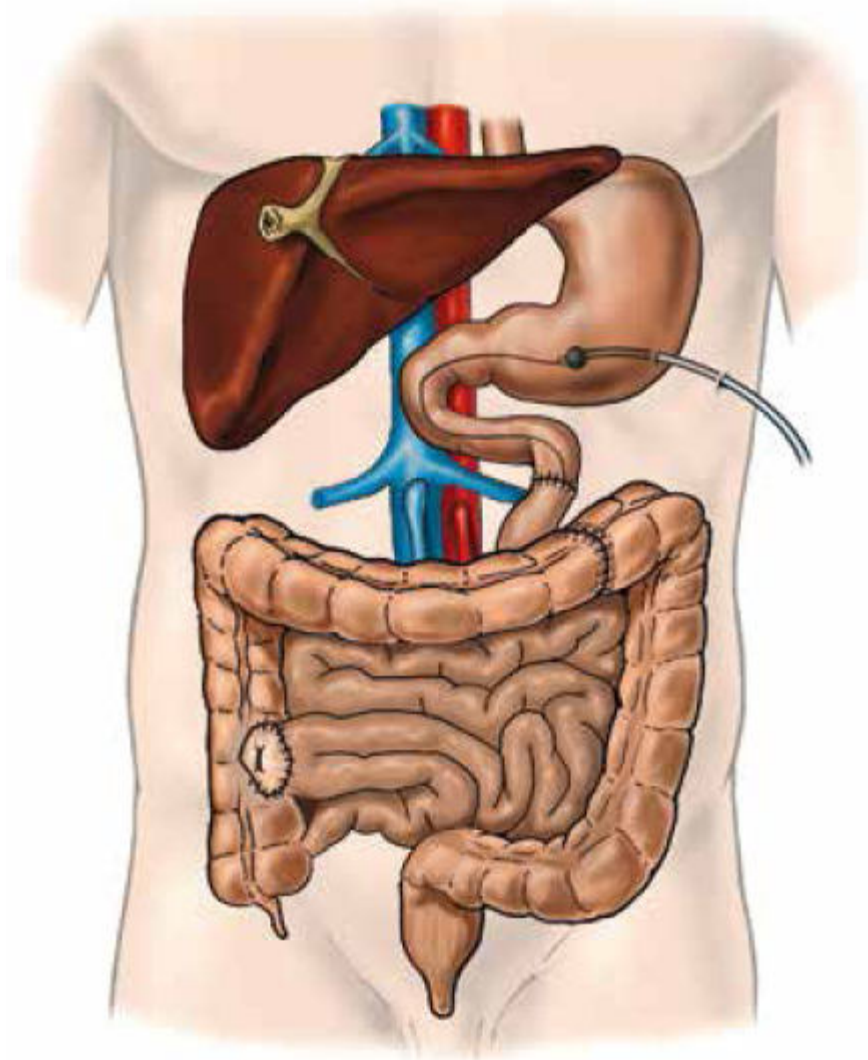


**Fig. 140.1.** Trapianto di intestino isolato.

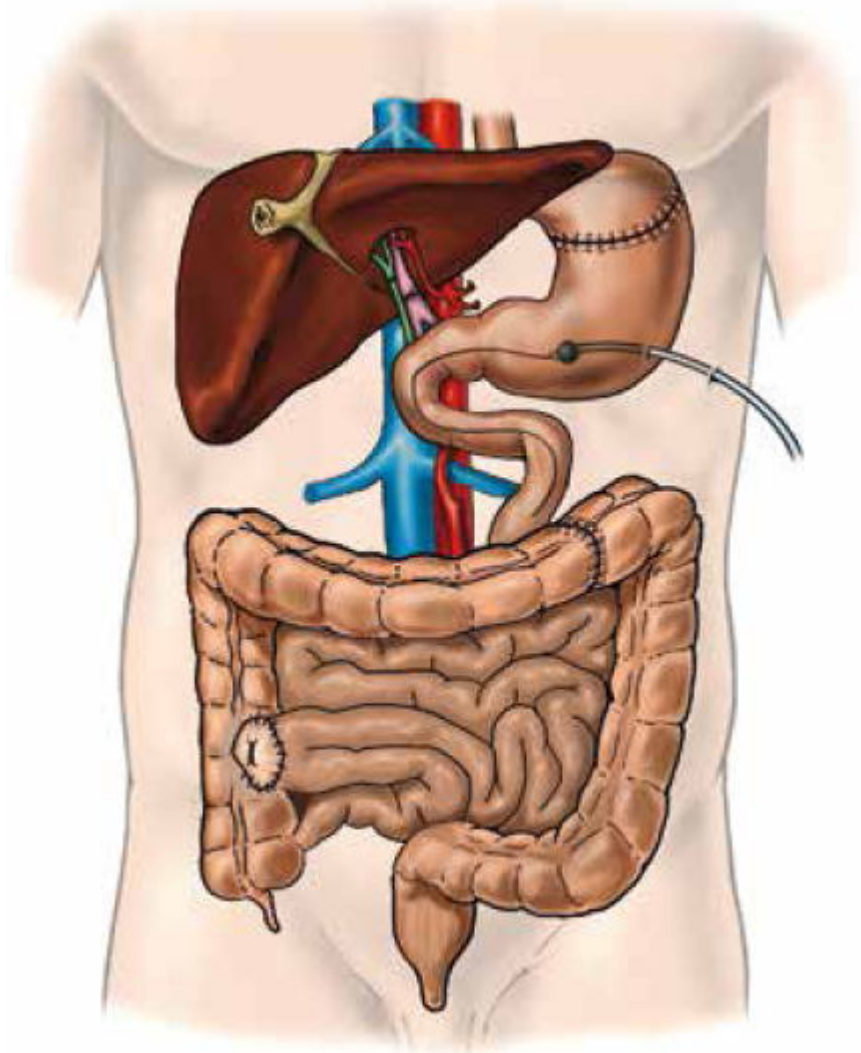


**Fig. 140.2.** Trapianto multiviscerale senza fegato.

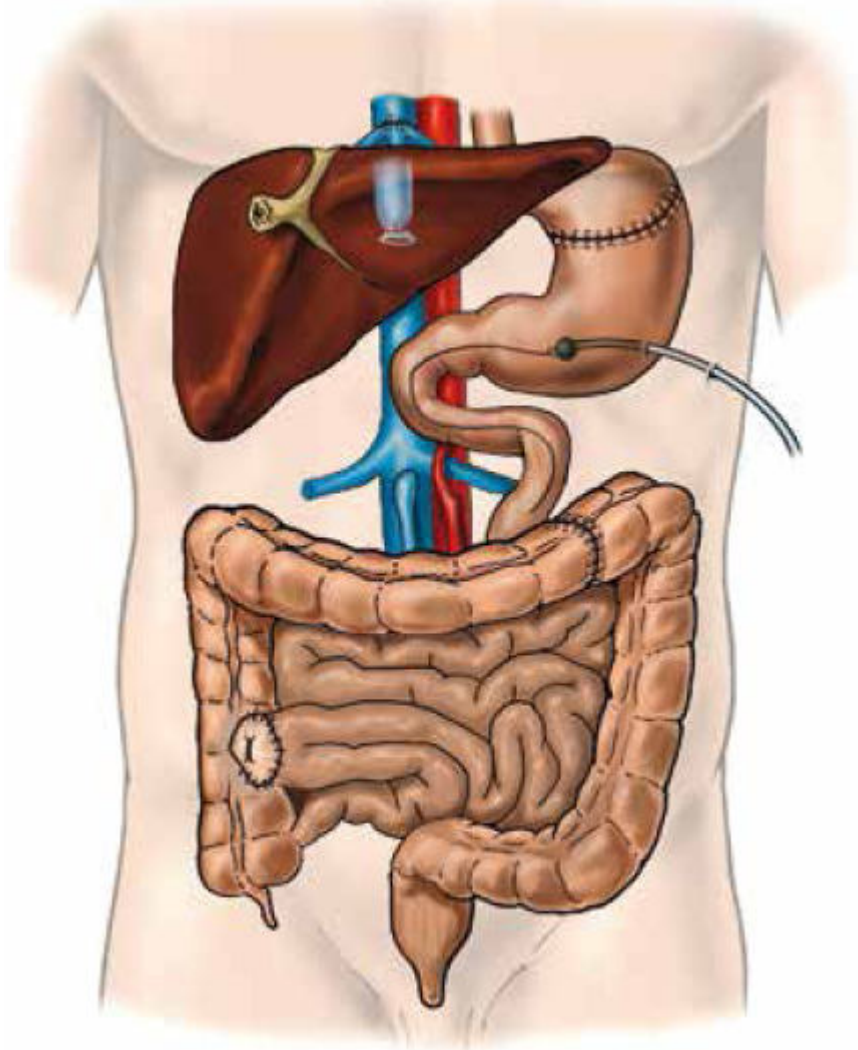


**Fig. 140.3.** Trapianto multiviscerale con fegato.



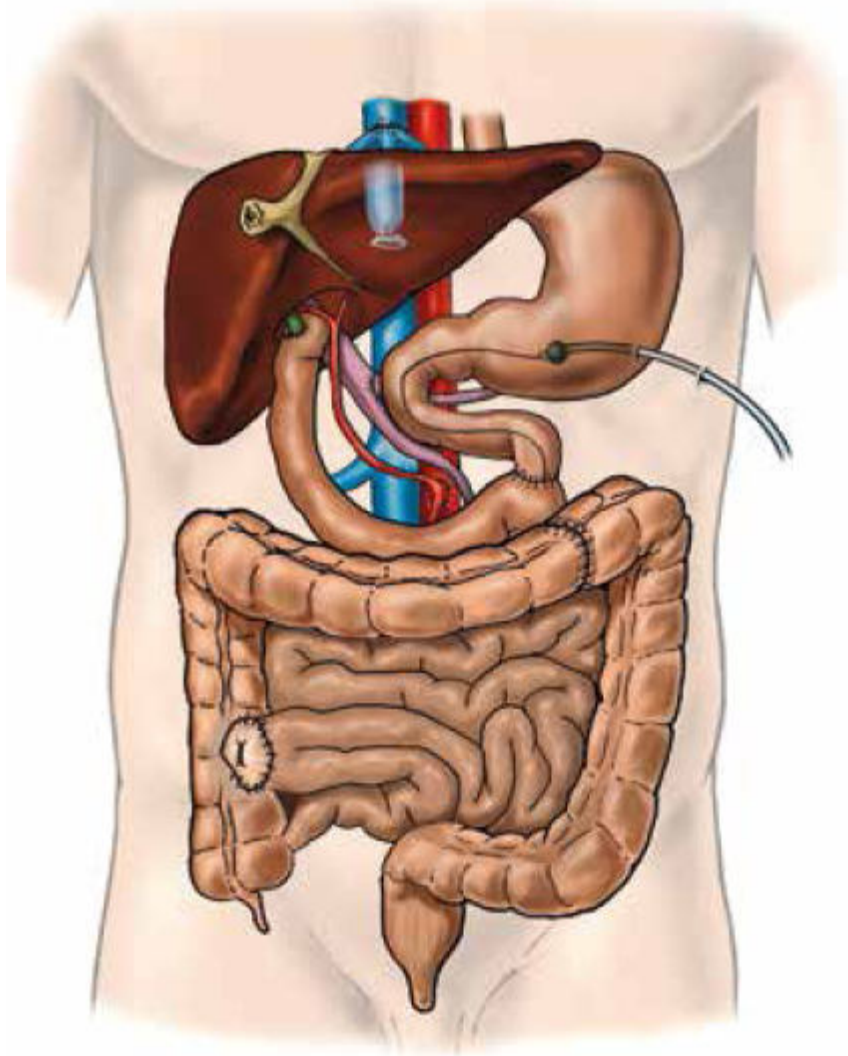


**Fig. 140.4.** Trapianto combinato fegato-intestino.

Nello specifico, il *trapianto multiviscerale con o senza fegato* è indicato nel caso di insufficienza intestinale associata a disordini del tratto gastrointestinale superiore o in caso di trombosi splancnica in presenza (o assenza) di insufficienza epatica irreversibile NPT-correlata.

L'indicazione al *trapianto di intestino isolato* è la presenza di un'insufficienza intestinale irreversibile associata alle complicanze della NPT, senza alcuna possibilità di recupero della funzionalità intestinale.

L'indicazione al *trapianto combinato fegato-intestino* è rappresentata dall'insufficienza intestinale irreversibile associata a insufficienza

epatica irreversibile o dalla sola insufficienza intestinale irreversibile associata a trombosi della vena mesenterica superiore.

## Immunosoppressione

I dati del registro americano dello United Network for Organ Sharing (UNOS) mostrano come in più del 50% dei pazienti la terapia immunosoppressiva prevede il ricorso alla cosiddetta terapia di indizione con l'impegno di anticorpi monoclonali, come daclizumab e basiliximab o thymoglobulin. Negli ultimi anni, un nuovo agente inducente, l'alemtuzumab, è stato utilizzato con successo. La terapia di mantenimento si basa sull'utilizzo di FK-506 (tacrolimus) ad alte dosi, endovena o attraverso il Mic Tube (tubo gastroduodenale), quando disponibile, nell'immediato postoperatorio; nei giorni successivi viene instaurata la terapia per via orale, la quale rimane l'unica via di somministrazione della terapia immunosoppressiva, basata appunto sull'FK-506 associato a steroidi in alcuni protocolli. Le concentrazioni ematiche di FK-506 devono essere quotidianamente monitorate a causa del rapido e progressivo miglioramento della capacità di assorbimento intestinale del farmaco e delle frequenti variazioni di funzionalità renale e dell'equilibrio idroelettrolitico che possono modificare la farmacocinetica dell'FK-506. I dati del registro UNOS mostrano anche come frequentemente vengano somministrati sirolimus e micofenolato mofetil (19,2% e 11,4% dei riceventi, rispettivamente). In caso di rigetti resistenti alla terapia immunosoppressiva o di progressiva nefrotossicità il sirolimus, associato al tacrolimus o utilizzato in sostituzione di questo farmaco, si è dimostrato molto efficace.

## Rigetto

Nella prima era del trapianto di intestino, il rigetto si presentava come un'evenienza molto grave, essendo una frequente causa di perdita del *graft* e del paziente stesso. L'avvento di nuove terapie immunosoppressive e soprattutto di protocolli di induzione ha significativamente contribuito alla diminuzione dell'incidenza di rigetto, migliorando la sopravvivenza del *graft*, e quindi del paziente.

La terapia del rigetto si basa su criteri istologici (quindi sul grado del rigetto) e sulle caratteristiche cliniche; i farmaci di prima scelta sono gli steroidi in bolo seguiti dal *decalage*, associati all'aumento del dosaggio della terapia di mantenimento. In caso di resistenza agli steroidi o di rigetto severo si somministrano anticorpi monoclonali o si associano inibitori del *mammalian target of rapamycin* (mTOR).

Nel valutare una biopsia intestinale dal punto di vista istopatologico, si deve porre particolare attenzione alle seguenti tre componenti:

- villo intestinale;
- cripte;
- componente cellulare extracriptica.



La presenza di alterazioni a carico di tutte e tre le componenti è patognomica di rigetto.

## Rigetto cellulare acuto

---

La risposta immunitaria evocata dal *graft* intestinale è di più difficile controllo rispetto agli altri organi solidi, probabilmente perché l'intestino tenue contiene un'abbondante quantità di tessuto linfatico che costituisce la maggior parte del sistema immunitario dell'organismo. Come per altri organi solidi, anche nel *graft* intestinale le alterazioni che si verificano nel rigetto cellulare acuto (Acute Cellular Rejection, ACR) coinvolgono prima di tutto l'interstizio cellulare, con infiltrazione infiammatoria ed effetti citopatici anche a carico delle cellule epiteliali circostanti, comprese cripte intestinali e villi. I linfociti T sono la popolazione cellulare primariamente coinvolta.

La reazione di rigetto ha inizio con il riconoscimento di allo-antigeni da parte delle cellule T del ricevente e dalla conseguente attivazione delle sottopopolazioni T (CD4+ e CD8+). I CD4+ funzionano per lo più come T helper, mentre i CD8+ come agenti citotossici: il loro contributo nell'ambito della reazione di rigetto riguarda il rilascio di citochine e il reclutamento di un'ampia gamma di altre cellule effettrici (CD4+), nonché la lisi delle specifiche cellule bersaglio (CD8+).

La terapia immunosoppressiva con FK-506 sembra controllare gli episodi di rigetto precoce (cioè che si verificano entro i primi 3 mesi dal trapianto) mantenendo i CD4+ e i CD8+ a livelli sufficientemente bassi, suggerendo quindi l'ipotesi che il rigetto cellulare acuto precoce sia determinato proprio da un'ondata di CD4+ e CD8+ attivati; per contro, però, questi stessi bassi livelli di linfociti T indotti dall'FK-506 sembrano essere responsabili, in ultima analisi, dell'ACR tardivo (quello che si verifica dopo i primi 3 mesi dal trapianto) e, di conseguenza, del rigetto cronico.

L'evenienza dell'ACR costituisce ancora la principale causa di perdita del *graft* dopo trapianto di intestino: se non viene trattato precocemente, l'ACR può rapidamente peggiorare e causare insufficienza funzionale del *graft* e, di conseguenza, la morte del paziente. Per questo motivo uno dei più importanti obiettivi della gestione del paziente sottoposto a trapianto di intestino è la diagnosi precoce e la conseguente terapia tempestiva del rigetto. Questo non significa, però, solo diagnosi istologica, che sarebbe di difficile interpretazione se non correlata alla clinica.

Nello specifico, i *sintomi* caratteristici dell'ACR sono:

- febbre;

- nausea;
- vomito;
- diarrea;
- aumento dell'output stomale (o della frequenza defecatoria);
- dolore e distensione addominale.

In rari casi, poi, il rigetto severo può manifestarsi con shock settico, acidosi metabolica, ipotensione e sindrome da distress respiratorio dell'adulto, probabilmente conseguente alla perdita dell'integrità della mucosa intestinale e alla traslocazione batterica attraverso la parete intestinale.

Si tratta chiaramente di sintomi aspecifici che variano di intensità e specificità a seconda del grado del rigetto e della presenza di altre condizioni patologiche, come l'enterite acuta, l'infezione da citomegalovirus (CMV), l'ostruzione intestinale, infezioni sistemiche o il disordine linfoproliferativo post-trapianto (Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder, PTLN).

L'*aspetto endoscopico* dell'ACR intestinale comprende vari quadri:

- edema, iperemia (nei casi di ACR lieve);
- perdita del *pattern* vascolare a livello mucoso;
- diminuzione della peristalsi;
- ulcerazioni mucose (nei casi di ACR severo).

La diagnosi finale, poi, spetta all'anatomo-patologo sulla base dell'aspetto istologico delle biopsie intestinali prelevate durante l'endoscopia. I principali aspetti dell'ACR comprendono:

- diversi gradi di infiltrazione flogistica;
- danno a livello delle cripte intestinali (caratterizzato da aumento dei basofili a livello citoplasmatico, ingrandimento e ipercromasia nucleare, deplezione mucinica, perdita delle cellule del Paneth);
- aumento dei corpi apoptotici a livello delle cripte;
- alterazione strutturale dei villi (edema, emorragie) e delle cripte intestinali.

La terapia dell'ACR chiaramente dipende dalla gravità dello stesso, valutata in base alle caratteristiche istologiche correlate all'aspetto endoscopico e ai rilievi clinici. Così, per esempio, mentre un ACR lieve risponde di solito all'aumento del trattamento immunosoppressivo di base e all'aggiunta degli steroidi, le forme moderate o gravi richiedono trattamenti immunosoppressivi più aggressivi. È chiaro, quindi, quanto sia importante avere a disposizione un *grading* accurato e affidabile per una diagnosi di rigetto quanto più precocemente possibile e per iniziare un'adeguata terapia quanto più tempestivamente possibile, pena la perdita del *graft* e spesso anche del paziente come conseguenza dello stato settico che si instaura.

Tong et al. hanno proposto una classificazione accurata e affidabile

per la valutazione istologica del rigetto intestinale.

■ **Indeterminato per rigetto** (IR; Fig. 140.5): si definisce per la presenza di almeno una delle tre caratteristiche principali del rigetto (infiltrazione flogistica, danno delle cripte, aumento dei corpi apoptotici a livello delle cripte). Si tratta però di aspetti focali che ancora non soddisfano i criteri per la diagnosi di rigetto lieve. L'*infiltrazione flogistica* è di solito minima e localizzata e la mucosa intestinale è di solito integra, ma un certo grado di *danno a livello delle cripte* è spesso presente. L'apoptosi è di solito aumentata, ma con un numero di *corpi apoptotici non superiore a 6 per 10 cripte* (poiché un certo numero di corpi apoptotici può essere presente anche nella mucosa normale, è stato convenzionalmente scelto come criterio quantitativo il numero dei corpi apoptotici per 10 cripte consecutive). La diagnosi di indeterminato per rigetto dovrebbe essere utilizzata per quei casi di rigetto (quindi con infiammazione, danno epiteliale e apoptosi) che tuttavia ancora non rispondono ai criteri del rigetto lieve; non deve quindi essere applicata ai quadri sospetti per rigetto o in cui la diagnosi sia poco chiara.

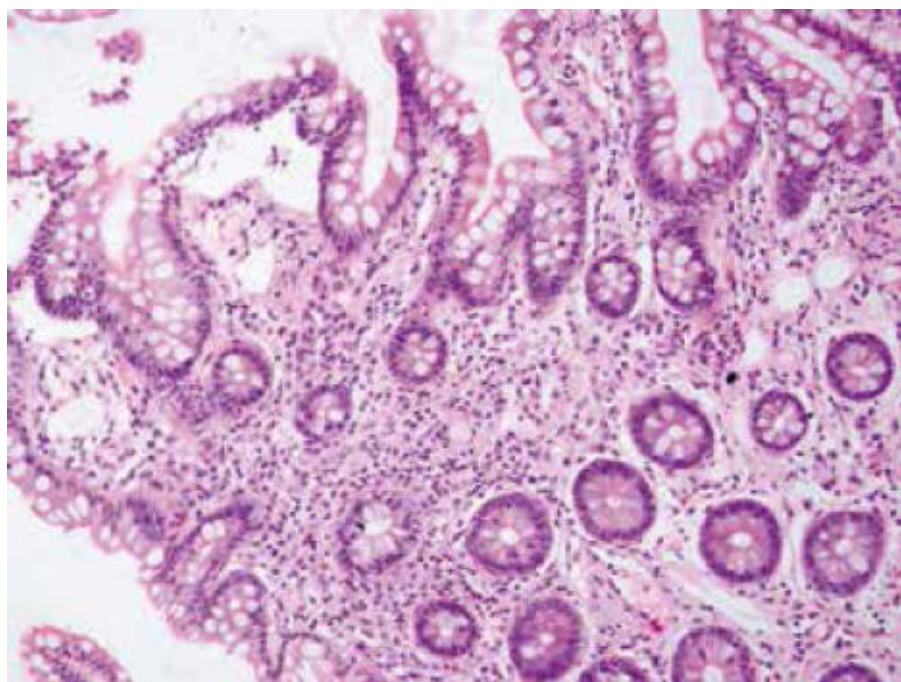
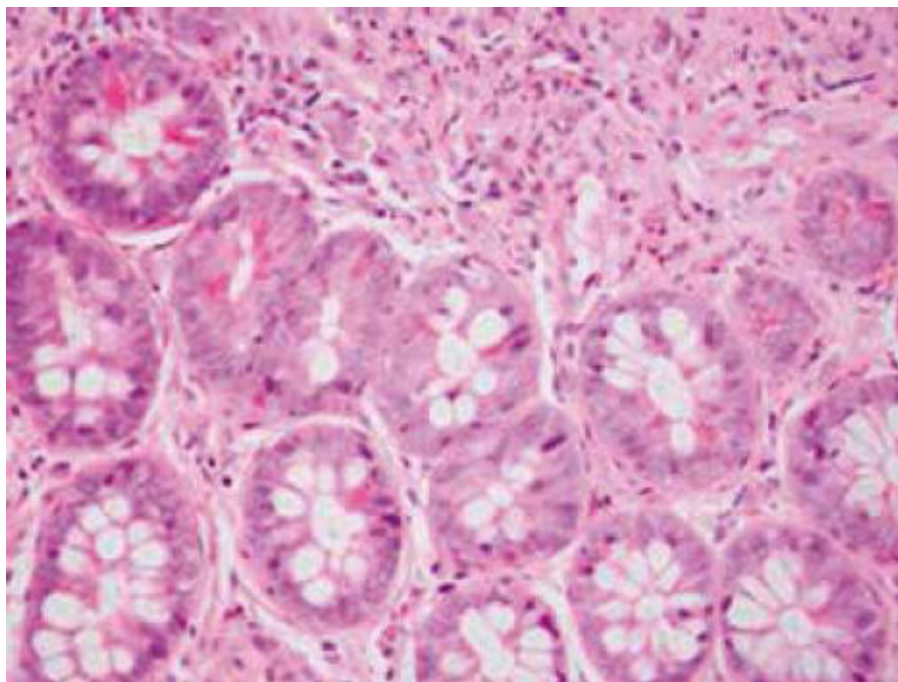


**Fig. 140.5.** Valutazione istologica del rigetto intestinale: indeterminato per rigetto.

■ **Rigetto acuto lieve** (Mild Acute Rejection, MiAR; Fig. 140.6): si caratterizza per la presenza di infiltrati infiammatori minimi e

localizzati, che tendono a concentrarsi a livello delle venule nella lamina propria. La mucosa è intatta, anche se l'epitelio delle cripte mostra segni di danno, tra cui deplezione mucinica, basofilia citoplasmatica, diminuzione delle cellule in altezza, slargamento del nucleo e ipercromasia. Il numero dei corpi apoptotici a livello delle cripte è aumentato a più di 6 per 10 cripte. I villi sono variamente accorciati e le loro caratteristiche strutturali possono essere distorte a causa dell'espansione della lamina propria da parte degli infiltrati infiammatori.



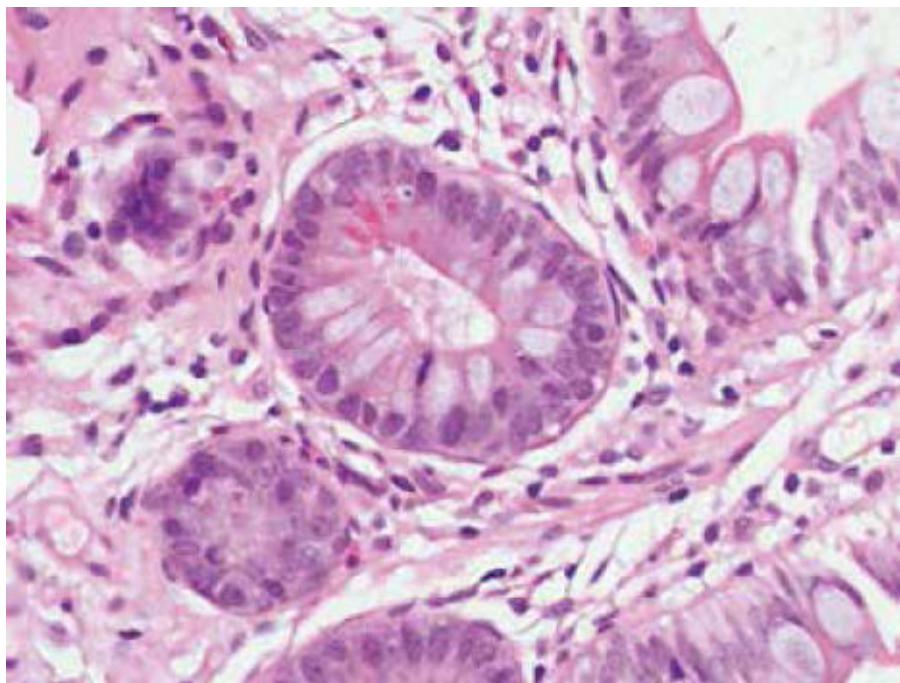


**Fig. 140.6.** Valutazione istologica del rigetto intestinale: rigetto acuto lieve.

■ **Rigetto acuto moderato** (Moderate Acute Rejection, MoAR; [Fig. 140.7](#)): gli infiltrati infiammatori in questo caso sono ampiamente dispersi all'interno della lamina propria. Il danno a livello delle cripte è maggiormente distribuito rispetto al rigetto lieve, di solito con aree confluenti di apoptosi. Può essere inoltre presente un certo grado di arterite, da lieve a moderata; la mucosa rimane integra, senza ulcerazioni, nonostante possano essere presenti erosioni superficiali focali.



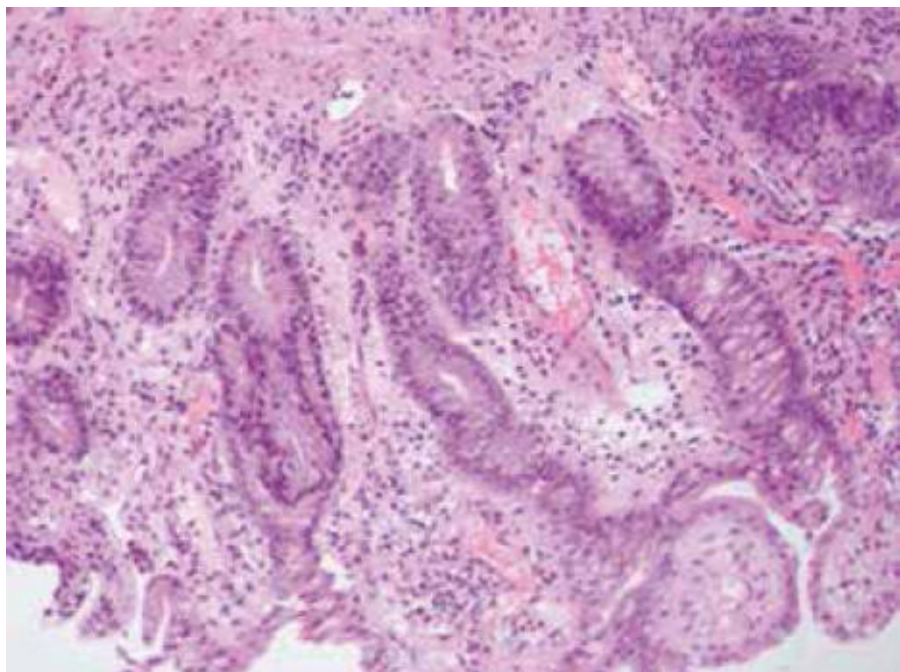


**Fig. 140.7.** Valutazione istologica del rigetto intestinale: rigetto acuto moderato.

■ **Rigetto acuto severo** (Severe Acute Rejection, SAR; Fig. 140.8): si distingue per la presenza di importanti danni a livello delle cripte, con vere e proprie ulcerazioni della mucosa. Come conseguenza della distruzione della barriera mucosa, il contenuto luminale dell'intestino prende contatto con la sottomucosa, dove si accumula un infiltrato ricco di neutrofili e un essudato fibropurulento (pseudomembranoso) sovrastante. L'epitelio circostante di solito mostra anch'esso alterazioni connesse con il fenomeno del rigetto, come il danno a carico dell'epitelio delle cripte e l'apoptosi abbondante. È presente di solito anche un certo grado di arterite intimale o transmurale.

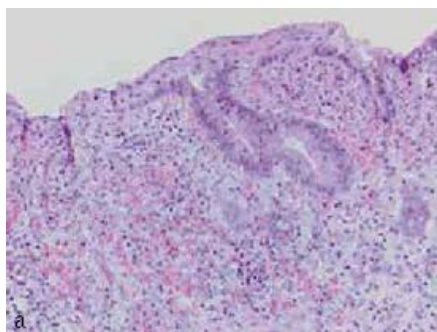


**Fig. 140.8.** (a) Valutazione istologica del rigetto intestinale: rigetto acuto di grado severo; (b) stesso paziente, successivamente sottoposto a rimozione del *graft*.

In generale si può affermare che sono quattro gli aspetti fondamentali che caratterizzano il rigetto:

- distorsioni dell'architettura dei villi;
- apoptosi a livello delle cripte;
- danno dell'epitelio delle cripte;
- infiltrazione da parte di linfociti attivati a livello della lamina propria.

Si tratta quindi di caratteristiche relativamente facili da identificare, quantitativamente o semiquantitativamente, e con alto grado di riproducibilità tra i vari patologi. Anche l'entità dell'*arterite* sarebbe un parametro importante, ma soprattutto molto indicativo di rigetto acuto in atto (moderato o severo): purtroppo, però, la sua campionatura è estremamente difficile da ritrovare nelle biopsie intestinali, per cui il valore diagnostico diventa limitato.

La *qualità dell'infiltrato infiammatorio* è un altro parametro fondamentale per differenziare il rigetto acuto da altre condizioni patologiche (per esempio, linfociti attivati frammisti a eosinofili e neutrofili nell'ACR contro linfociti non attivati nelle enteriti aspecifiche). L'intensità dell'infiltrato è inoltre correlata alla gravità del rigetto: media infiltrazione nel rigetto lieve, abbondante in quello severo. Per quanto riguarda gli *eosinofili*, benché la loro presenza sia una regola a livello della mucosa intestinale, un loro aumento associato alla presenza di linfociti attivati e di apoptosi in corrispondenza delle cripte è fortemente indicativo di ACR. Anche le *placche di Peyer*, associate ad attivazione linfocitaria (cellule linfoidi ipercromatiche, diffusa infiltrazione della mucosa circostante, frammista a eosinofili e neutrofili), sono spesso indicative di ACR.

Poiché il fenomeno del rigetto può verificarsi a qualsiasi livello del *graft*, sono di solito necessarie multiple biopsie *random* (3 o 4) che devono essere fissate in formalina (al 10%) per almeno 1 ora prima di essere processate; successivamente devono essere allestite più sezioni (di solito 10-15) per ogni biopsia.

È poi molto importante discriminare tra le condizioni di "indeterminato per rigetto" e "rigetto lieve" per programmare la terapia adeguata: utili a questo proposito sono il *numero dei corpi apoptotici* (< 6 nell'indeterminato per rigetto, > 6 nel rigetto lieve e l'*infiltrazione perivenulare* (più comune nel rigetto lieve, meno nell'indeterminato per rigetto).

L'ACR entra in diagnosi differenziale con una serie di condizioni patologiche:

- enterite aspecifica: è di solito attribuita a infezioni virali o batteriche e si caratterizza per il ricco infiltrato neutrofilo a livello della lamina propria, senza una significativa attivazione linfocitaria o un aumento dell'apoptosi;
- infezione da CMV: può associarsi, a volte, a un aumento

dell'infiltrato infiammatorio e dell'indice apoptotico; la diagnosi si pone attraverso l'identificazione delle caratteristiche inclusioni citoplasmatiche e nucleari e la specifica colorazione immunoistochimica di conferma;

- infezione da virus di Epstein-Barr (EBV), malattia linfoproliferativa post- trapianto (Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder, PTLN): si associano spesso a un significativo infiltrato mononucleare; la diagnosi si pone attraverso l'identificazione delle caratteristiche cellule linfoidi atipiche su campioni colorati con ematossilina-esosina e attraverso l'ibridizzazione *in situ* dell'RNA dell'EBV.

## Monitoraggio diagnostico del graft

---

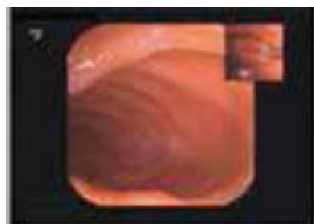
Il monitoraggio della mucosa intestinale svolge quindi un ruolo chiave nella diagnosi precoce di rigetto e nella sua terapia. L'ileostomia temporanea nel corso del primo anno dopo il trapianto permette frequenti *ileoscopie associate a biopsie del graft*, consentendo una diagnosi precoce di rigetto o di altre patologie, specie se in associazione con la *sintomatologia clinica*.

## Tecniche di imaging

### *Zoom video-endoscopia*

La zoom video-endoscopia (endoscopia con magnificazione delle immagini convenzionali endoscopiche; [Figg. 140.9, 140.10](#)) viene condotta attraverso la stomia di servizio già durante la prima settimana dopo il trapianto, effettuando ogni volta tre biopsie ileali a 10, 15 e 20 cm dall'anastomosi: gli aspetti macroscopici endoscopici, già a basso ingrandimento, sono spesso indicativi della patologia sottostante (rigetto, enterite), ma la conferma definitiva viene solo con la biopsia. La magnificazione permette la visione diretta dei villi, perfezionando le possibilità di diagnostica endoscopica.





Disegno della mucosa

Edema

Eritema

Granularità



Friabilità della mucosa

Perdita della peristalsi

Erosioni/Ulcere

Mucosa atrofica

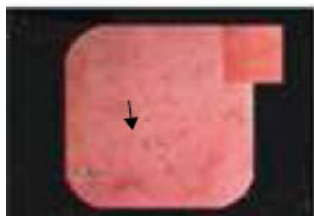
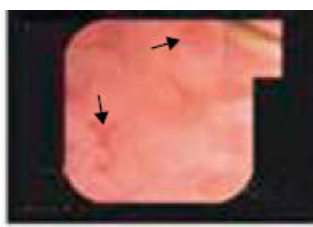


**Fig. 140.9.** Visione endoscopica tradizionale, con gli aspetti caratteristici di un rigetto.



Aspetto dei villi

Allargamento  
delle cripte



Eritema

Red spots



**Fig. 140.10.** Zoom video-endoscopia, con le caratteristiche alterazioni a carico dei villi e delle cripte, accompagnate da vari gradi di eritema e di *red spots*.

È comunque importante ribadire che le endoscopie non sono solo protocollari, ma vengono anche effettuate su base clinica: la zoom video-endoscopia, associata alla biopsia, rappresenta il *gold standard* della diagnostica associata al trapianto di intestino. In modo particolare, gli aspetti a cui l'endoscopista deve prestare la massima attenzione sono:

- aspetto dei villi;
- allargamento delle cripte;
- eritema;
- red spots.

In funzione di questi quattro diversi aspetti, è stata proposta una

classificazione per definire le alterazioni morfologiche al massimo ingrandimento (Tab. 140.1).

**Tab. 140.1.** Zoom video-endoscopia: classificazione delle alterazioni morfologiche.

|   | Aspetto dei villi | Allargamento delle cripte | Eritema            | Red spots  |
|---|-------------------|---------------------------|--------------------|------------|
| 0 | Stringlike        | Narrow                    | Assenza di rossore | Assenti    |
| 1 | Tonguelike        | Slightly widened          | Sporadico          | Sporadiche |
| 2 | Domelike          | Markedly widened          | Diffuso            | Diffuse    |

A un aspetto “domelike” dei villi corrisponde un grado di rigetto più severo (Fig. 140.11) e in caso di “widening” delle cripte il rigetto è di grado maggiore (Fig. 140.12).

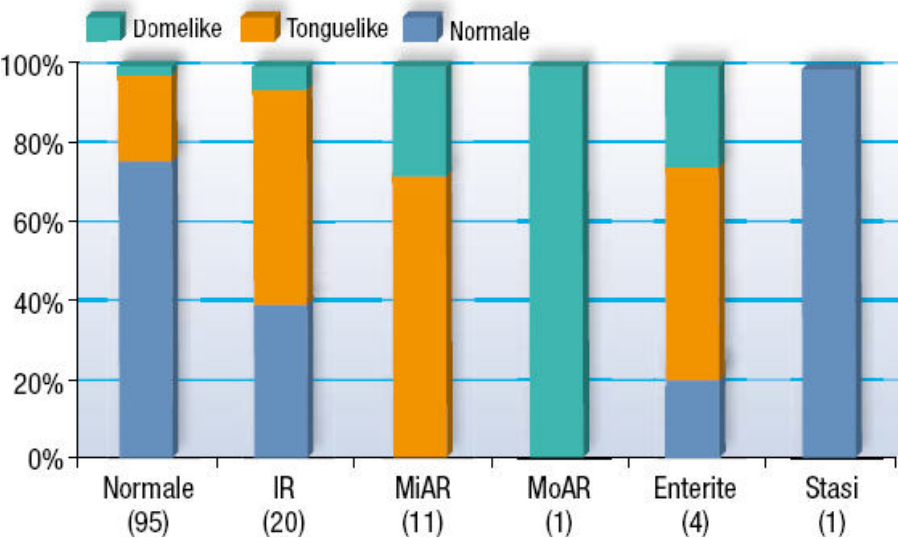


**Fig. 140.11.** Aspetto dei villi in 132 ileostomie o colostomie.

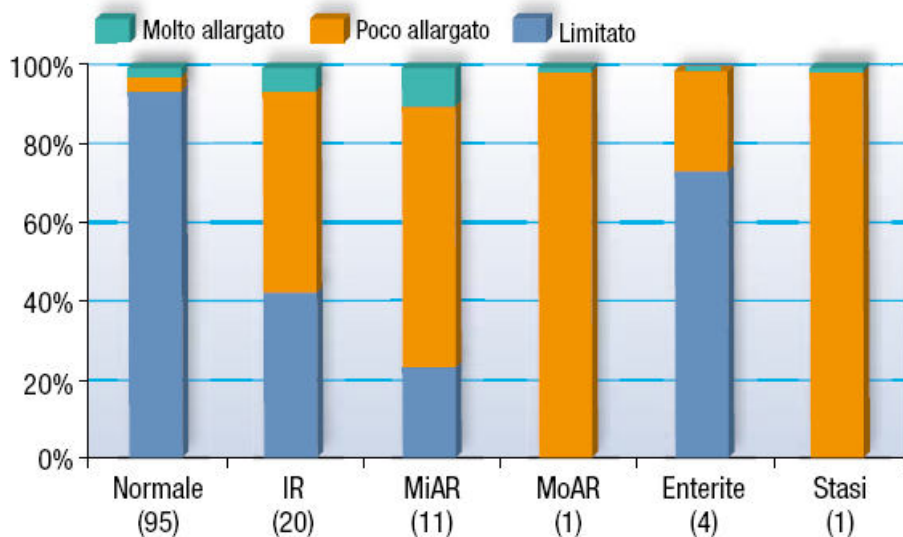


**Fig. 140.12.** Allargamento delle cripte in 132 ileostomie o colostomie.

La *biopsia ileale* è di solito migliore rispetto a quella digiunale nella diagnosi di rigetto acuto (Fig. 140.13).

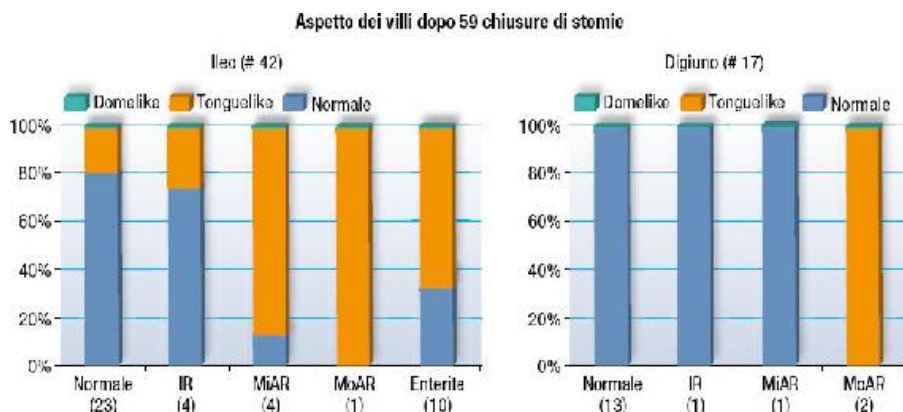


**Fig. 140.13.** Confronto tra risultati endoscopici e istologia: aspetto dei villi. (Da: Di Simone, 2005, modificata.)

La presenza di eritema diffuso si associa a gradi peggiori di rigetto (Fig. 140.14), e anche la presenza di *red spots* diffuse è di solito associata al rigetto acuto (Fig. 140.15).

# 192 ileostomie o colostomie

## Eritema

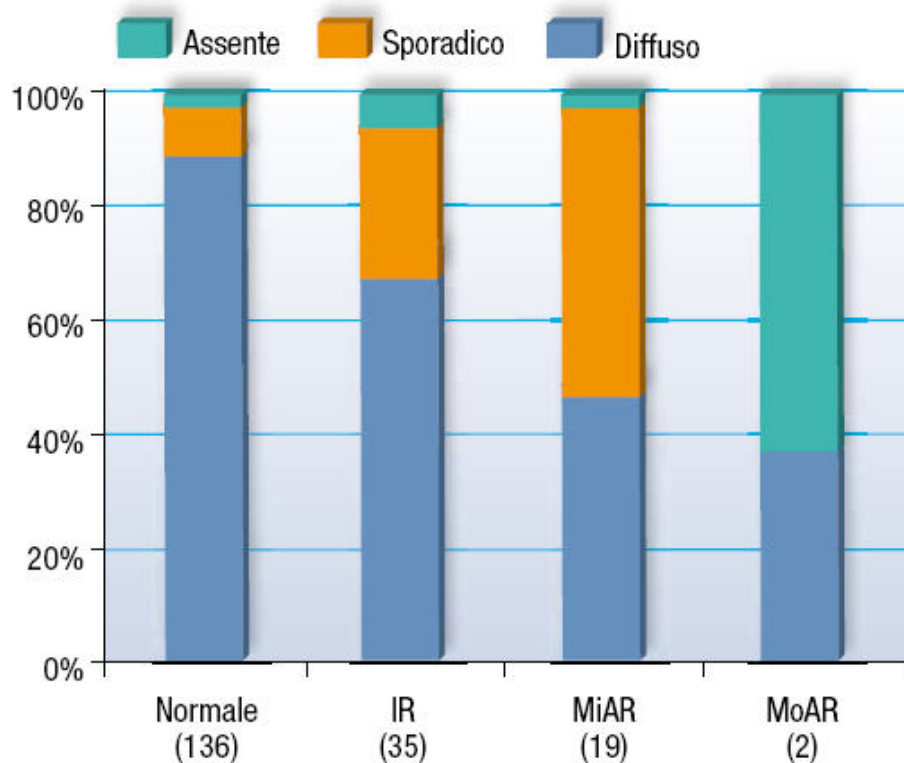


**Fig. 140.14.** Confronto tra risultati endoscopici e istologia: eritema.

# 192 ileostomie o colostomie Red spots

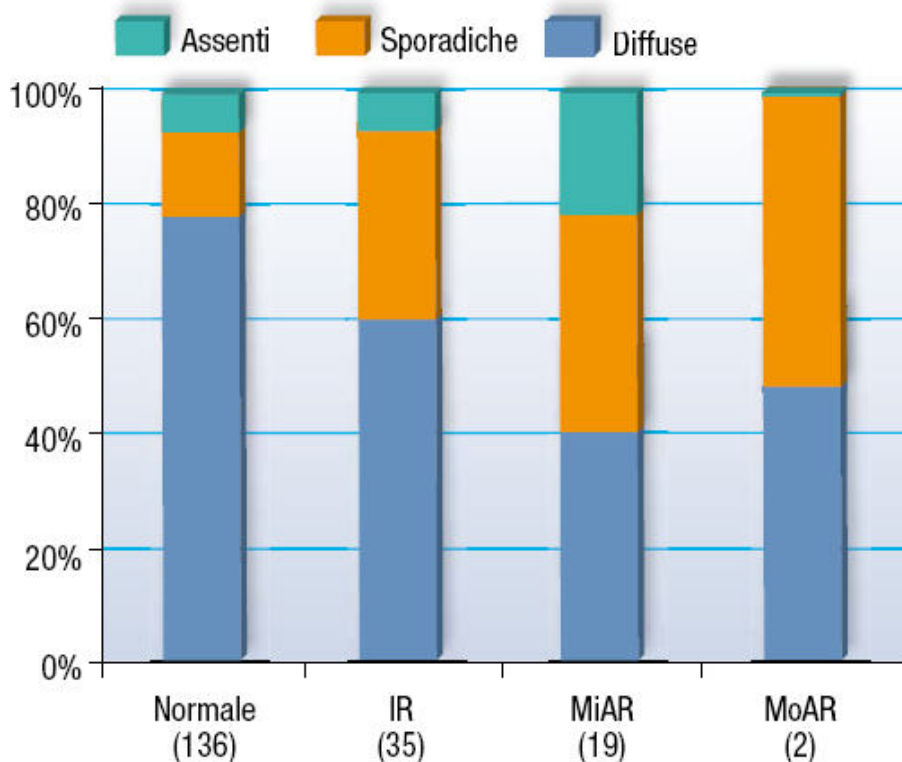


**Fig. 140.15.** Confronto tra risultati endoscopici e istologia: *red spots*.

Nella nostra casistica, la zoom video-endoscopia è stata utilizzata 270 volte in un gruppo rappresentato da 29 riceventi: i risultati istopatologici hanno concordato con i rilievi macroscopici della zoom video-endoscopia nell'84% dei casi, con una specificità del 95%. Infatti, i villi presentavano alterazioni macroscopiche nell'80% degli episodi di rigetto accertati istopatologicamente.

La [Figura 140.16](#) offre un chiaro esempio dell'utilità della zoom video-endoscopia nel ricevente di trapianto di intestino: viene posta diagnosi di rigetto acuto ed enterite nello stesso paziente durante l'esecuzione di una zoom video-endoscopia completa del tratto digestivo superiore e inferiore.

Ileo

Digiuno



Rigetto acuto  
moderato

Enterite  
da CMV

**Fig. 140.16.** Zoom video-endoscopia: diagnosi di rigetto acuto ed enterite dopo trapianto di intestino nello stesso paziente e nello stesso giorno.

### ***Cytoscan***

Attualmente non esistono alternative validate internazionalmente all'endoscopia: alcuni centri (Modena e altri) hanno riportato un trial con il Cytoscan (Orthogonal Polarization Spectral imaging, OPS), un endoscopio dotato di microscopio a luce polarizzata che mette in risalto la vascolarizzazione dei villi: l'aumento di capillarità villare si può associare a processi acuti a carico della mucosa intestinale (rigetti, enteriti), ma è estremamente aspecifico (Figg. 140.17, 140.18 e 140.19).



**Fig. 140.17.** *Orthogonal Polarization Spectral imaging* : nella norma.



**Fig. 140.18.** *Orthogonal Polarization Spectral imaging* : rigetto lieve.



**Fig. 140.19.** *Orthogonal Polarization Spectral imaging* : rigetto severo.

### ***Capsula video-endoscopica***

Altra possibilità per il monitoraggio della mucosa intestinale è la capsula video-endoscopica ([Fig. 140.20](#)), la quale ha una serie di vantaggi: è sicuramente meglio tollerata e meno invasiva dell'ileoscopia e permette un'esplorazione completa del tratto intestinale, potendo quindi evidenziare alterazioni mucose in tratti non raggiungibili dall'endoscopio; lo svantaggio maggiore, tuttavia, è che non consente l'esecuzione della biopsia.



**Fig. 140.20.** Capsula video-endoscopica.



## Marker umorali

Sono stati suggeriti alcuni marker umorali che possono aumentare o diminuire nel sangue del ricevente di trapianto di intestino in corso di rigetto.

### **Granzyme B e perforine**

Granzyme B (GrB) e perforine sono tra i principali mediatori molecolari dell'apoptosi (dovuta ai linfociti T citotossici e alle cellule natural killer o NK). Il GrB è un gruppo di proteasi sieriche contenute all'interno di granuli citoplasmatici; questi enzimi, quando rilasciati dai linfociti T citotossici e dalle cellule NK attraverso granuli di esocitosi, raggiungono le cellule bersaglio e, in presenza delle perforine, inducono una proteolisi mediata dalle caspasi con conseguente apoptosi.

Questa apoptosi indotta dai granuli citotossici è stata associata al fenomeno dell'ACR del *graft*, sia nell'uomo sia nell'animale. La perforina è una glicoproteina in grado di indurre la lisi delle membrane cellulari; la sua conformazione a poro permette infatti l'ingresso del GrB all'interno delle cellule *target*. Nei modelli sperimentali allestiti nell'ambito del trapianto di intestino e di fegato, l'espressione del GrB e della perforina risultava necessaria affinché si potesse parlare di danno tissutale associato al rigetto acuto del *graft*. Già nel trapianto di cuore nell'uomo, l'espressione di GrB e perforina è un *marker* predittivo di rigetto: oggi il loro ritrovamento nei linfociti ottenuti da biopsie cardiache è utilizzato per il monitoraggio di routine del paziente e del *graft* e per le decisioni terapeutiche. Nel trapianto di rene, l'espressione di GrB e perforina nelle cellule mononucleari del sangue periferico o nelle urine è utile per la diagnosi di rigetto renale acuto. Lo stesso tipo di analisi è stato condotto nell'ambito dell'intestino trapiantato per verificare la valenza di tali enzimi come possibili fattori predittivi precoci di ACR. È stato osservato che episodi di rigetto moderato o severo si associano sempre all'espressione di elevati livelli di GrB e perforine, mentre il rigetto lieve si accompagna all'espressione di entrambi i marcatori a livelli minori. Al contrario, in assenza di diagnosi di rigetto o durante la fase di stabilizzazione del *graft* (per es. come nella fase di "indeterminato per rigetto") non si ha espressione né di GrB né di perforine. Sembra quindi possibile stabilire una certa correlazione tra la severità del rigetto e l'*up-regulation* di GrB e perforine; non sono invece state individuate correlazioni tra la stessa *up-regulation* e quadri aspecifici di enterite, così come di infezioni da CMV ed EBV. La specificità di questo tipo di test sembra essere relativamente elevata (84%), ma la sensibilità è soltanto del 49%.

Nella casistica degli Autori sono stati raccolti 782 prelievi di sangue al

momento della biopsia intestinale da 34 riceventi, al fine di verificare la presenza di GrB e PrF in caso di rigetto: il 64,9% di questi soggetti era positivo per una *up-regulation* dei suddetti *marker* durante gli episodi di rigetto intestinale, con un follow-up di 3 anni.

Considerando solo i risultati inerenti il primo anno post-trapianto, la percentuale saliva a 73,1%.

Le [Figure 140.21](#) e [140.22](#) illustrano appunto, rispettivamente, il quadro di *up-regulation* di GrB e perforine in pazienti con ACR lieve e il quadro “normale”.

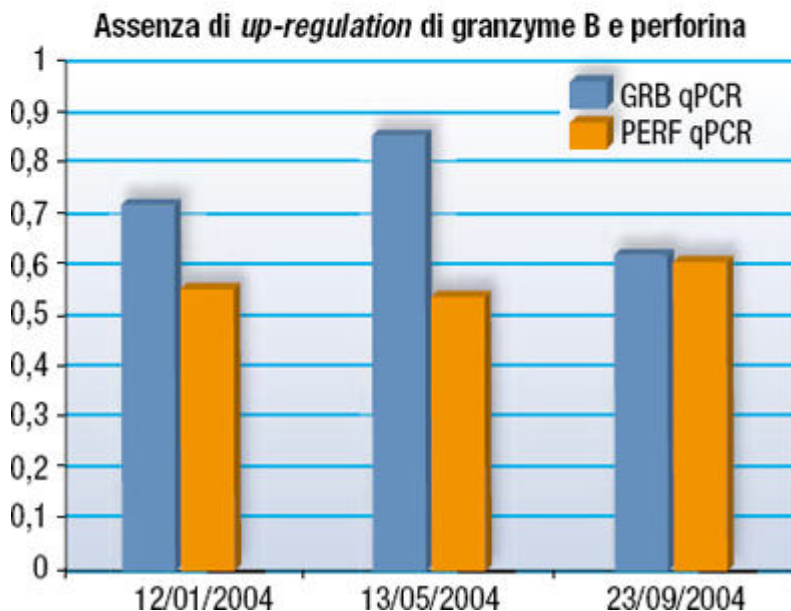
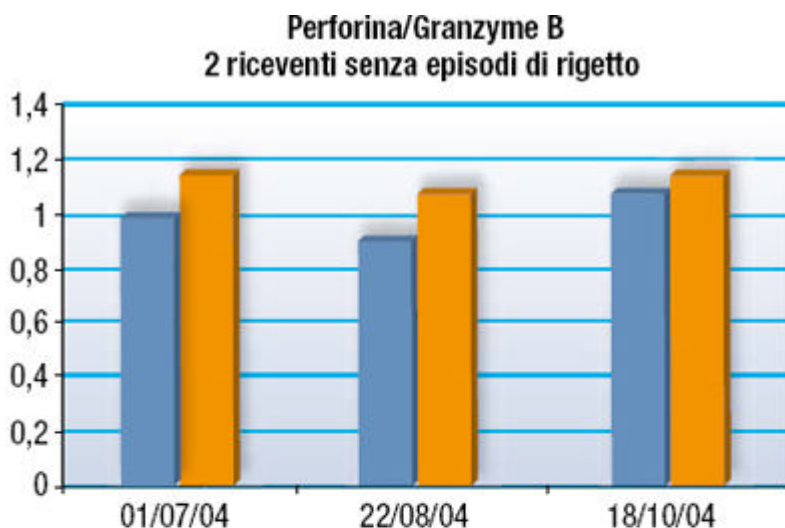
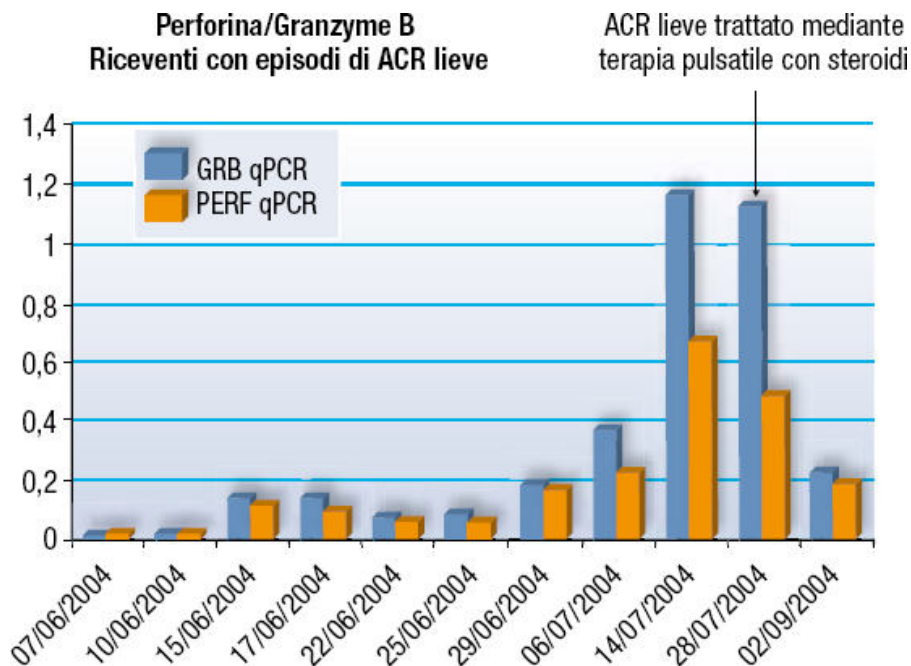


**Fig. 140.21.** Perforina e granzyme B: rigetto cellulare acuto lieve.



### *Up-regulation di granzyme B e perforina*

**Fig. 140.22.** Perforina e granzyme B: assenza di rigetto.

### **Citrullina**

Il gruppo di Miami ha individuato nella citrullina ematica un marker predittivo di rigetto in atto: un abbassamento del suo livello ematico sembra associarsi a fenomeni di rigetto acuto. La citrullina è un aminoacido non proteico prodotto sia dagli epatociti sia dagli enterociti a partire dal glutammato, che viene trasformato in ornitina; questa, a sua volta, attraverso l'ornitina transcarbossilasi è trasformata in citrullina. Benché venga prodotta sia dagli enterociti sia dagli eritrociti, soltanto l'intestino contribuisce alla regolazione della citrullina nel sangue, ragion per cui essa rappresenta un potenziale marker di funzionalità intestinale. I pazienti con SBS hanno livelli ridotti di citrullina, in proporzione alla lunghezza di intestino residua. I normali valori di citrullina variano in funzione dell'età, con un range tra i 3 e i 55 nmol/mL (a partire dal primo mese dopo la nascita all'età adulta). È comprensibile come lo stress del trapianto di intestino possa contribuire alla riduzione della produzione di citrullina; è quindi necessario stabilire quali sono i suoi valori normali dopo il trapianto: uno studio condotto dal gruppo di New York ha

evidenziato come i valori più bassi di citrullina siano osservabili a 1 settimana dal trapianto, probabilmente in relazione al danno da ischemia-riperfusion da cui il *graft* progressivamente si riprende; successivamente i livelli di citrullina tornano ad aumentare già a partire dalla seconda settimana post-trapianto. Bassi livelli di citrullina sono stati osservati anche in relazione a episodi di rigetto moderato o severo, così come a episodi di enteriti virali. Si tratta comunque di un marker aspecifico.

## **Marker fecali**

Un cenno meritano anche i marker fecali, per i promettenti risultati nel campo della diagnostica del rigetto.

### ***Calprotectina e proteine fecali***

Recentemente, il gruppo di Omaha (68 pazienti) e quello di Miami (29 riceventi) hanno mostrato il potenziale vantaggio di monitorare livelli elevati di calprotectina nelle feci ai fini della diagnosi di rigetto nel trapianto di intestino.

In generale, l'aumento della perdita proteica attraverso le feci rappresenta un buon indice di rigetto, come dimostrato dal gruppo di Parigi in 12 pazienti sottoposti a trapianto di intestino.

## **L'esperienza Modena-Bologna 2000-2009**

Tra il dicembre 2000 e il dicembre 2009, unendo la casistica iniziata al Policlinico di Modena e Reggio Emilia e quella del Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna sono stati eseguiti 43 trapianti di intestino in 42 pazienti adulti:

- 32 *graft* isolati;
- 11 *graft* multiviscerali, di cui 5 con il fegato.

Il *graft* multiviscerale, quindi, rende conto del 25% dei trapianti eseguiti dagli Autori, quello isolato del restante 75%.

In tre pazienti, a causa dell'impossibilità della chiusura diretta dell'addome, è stato necessario eseguire anche il trapianto di parete addominale, oltre a quello di intestino.

Tra questi riceventi, due sono stati ritrapiantati. Nel primo caso si trattava di una paziente trapiantata in altro centro (a Miami nel 1999), che ha successivamente sviluppato un rigetto cronico: è stata quindi espiantata e inserita nella nostra lista d'attesa per essere ritrapiantata nel 2004. Un altro paziente è stato invece trapiantato nel 2002; poco dopo ha sviluppato un rigetto iperacuto che ha richiesto l'asportazione del *graft* e il reinserimento in lista d'attesa per il

ritrapianto, eseguito a marzo del 2006.

Tutti i pazienti erano adulti al momento del trapianto, con un'età media di 35 anni. Il rapporto maschi:femmine è stato di 22:20. Il peso medio al momento del trapianto era di 59,3 kg, con un periodo di nutrizione parenterale totale (NPT) di 37 mesi. Quasi tutti i pazienti erano stati sottoposti a precedenti laparotomie, in relazione alla loro patologia di base: questo ha chiaramente determinato una progressiva riduzione della cavità addominale, soprattutto per quei pazienti sottoposti a più di due laparotomie, comportando la necessità del trapianto di parete addominale in tre casi. Altri pazienti in lista d'attesa, per questo stesso motivo necessitano di trapianto combinato intestino (MV o *graft* isolato) + parete addominale. Il tipo di trapianto a cui questi pazienti sono stati sottoposti è stato dettato dal tipo di patologia di base e dall'entità della stessa. Particolare attenzione è stata posta alla valutazione della funzionalità epatica: i pazienti con una iniziale disfunzione epatica sono stati precocemente candidati al trapianto di intestino isolato, compatibilmente con la loro condizione di base, allo scopo di recuperare la funzionalità epatica.

La patologie di base sono riportate nella [Figura 140.23](#) e le indicazioni al trapianto, considerando che ogni paziente può avere più di un'indicazione, nella [Figura 140.24](#).

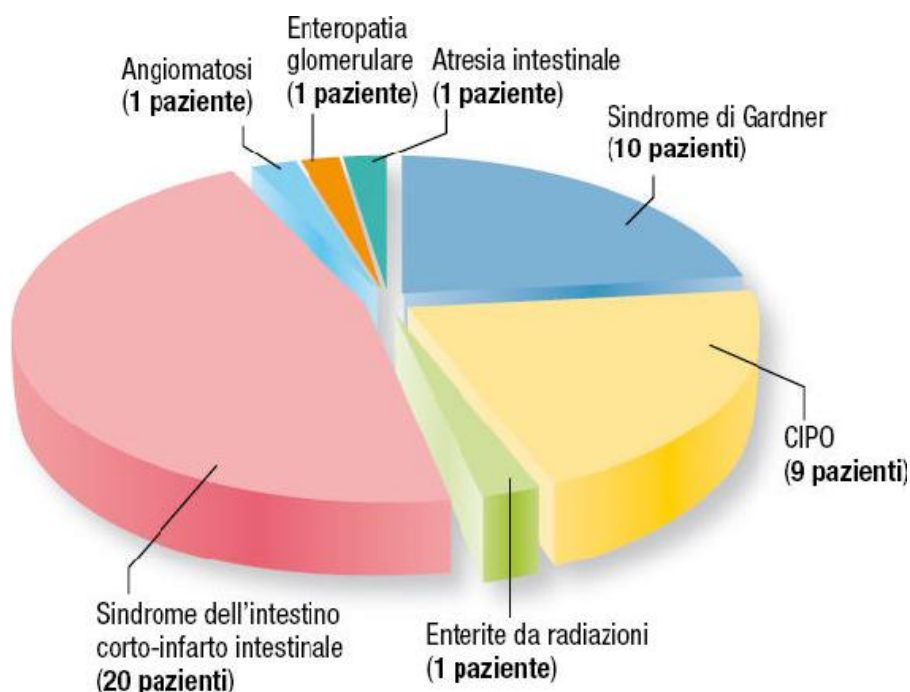


**Fig. 140.23.** Patologie di base. CIPO (Chronic Intestinal PseudoObstruction): pseudo-ostruzione intestinale cronica.

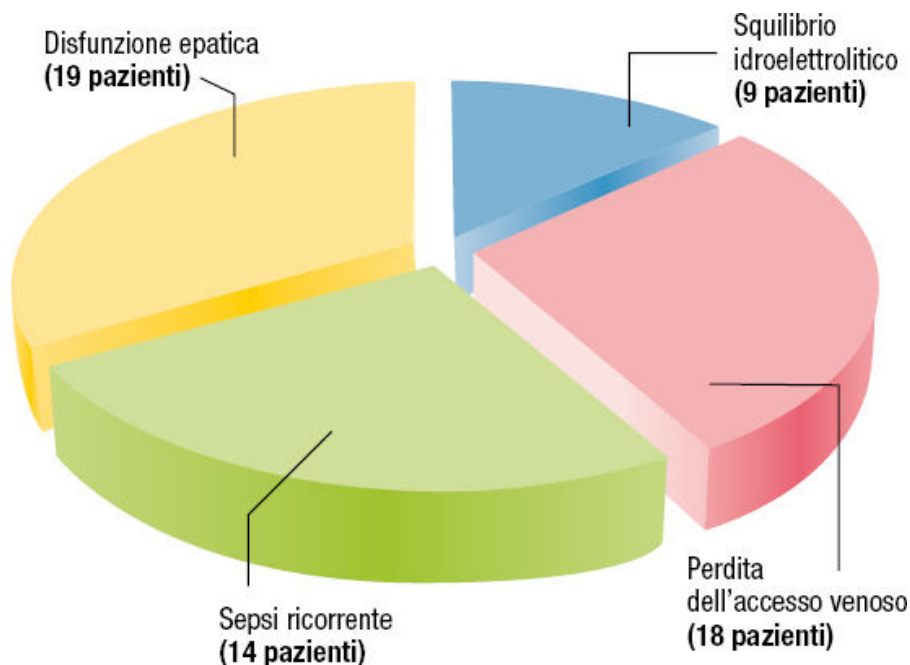


**Fig. 140.24.** Indicazioni al trapianto.

I protocolli immunosoppressivi utilizzati sono stati tre:

- alemtuzumab in 29 pazienti:
  - tacrolimus 0,075 mg/kg 2 volte al giorno, prima ev e poi per os, con livelli *target* compresi tra 8 e 12 ng/mL;
  - alemtuzumab 0,3 mg/kg prima del trapianto, alla riperfusione, al terzo e al settimo giorno post-trapianto. Negli ultimi trapianti in realtà il protocollo è stato modificato, somministrando soltanto 2 dosi di alemtuzumab (alla riperfusione e al terzo giorno post-trapianto) in quanto si è osservato che la deplezione linfocitaria risultava eccessiva;
- daclizumab in 12 pazienti:
  - tacrolimus 0,075 mg/kg 2 volte al giorno + 0,03 mg/kg/die ev fino a livelli *target* tra 15 e 20 ng/mL;
  - daclizumab 2 mg/kg ogni settimana per i primi 3 mesi, poi 1 mg/kg ogni 2 settimane fino al sesto mese post-trapianto;
  - metilprednisolone 1 mg alla riperfusione con successivo *decalage*;
- timoglobuline in 2 pazienti:
  - tacrolimus: 0,075 mg/kg 2 volte al giorno, prima ev e poi per os, con livelli *target* compresi tra 8 e 12 ng/mL;
  - timoglobuline: 10 mg/kg all'induzione, prima del trapianto.

In tutti i casi di tossicità al tacrolimus o di ACR resistente agli steroidi,

in tutti i protocolli, è stata aggiunta la rapamicina, a una dose di carico di 5 mg/m<sup>2</sup>; la dose di mantenimento è stata di 1 mg/m<sup>2</sup>, con livelli *target* di 3-10 ng/mL.

## Rigetto

La [Figura 140.25](#) riporta il numero di rigetti nei pazienti operati dagli Autori: si può osservare come non vi siano differenze statisticamente significative tra intestino isolato e multiviscerale.

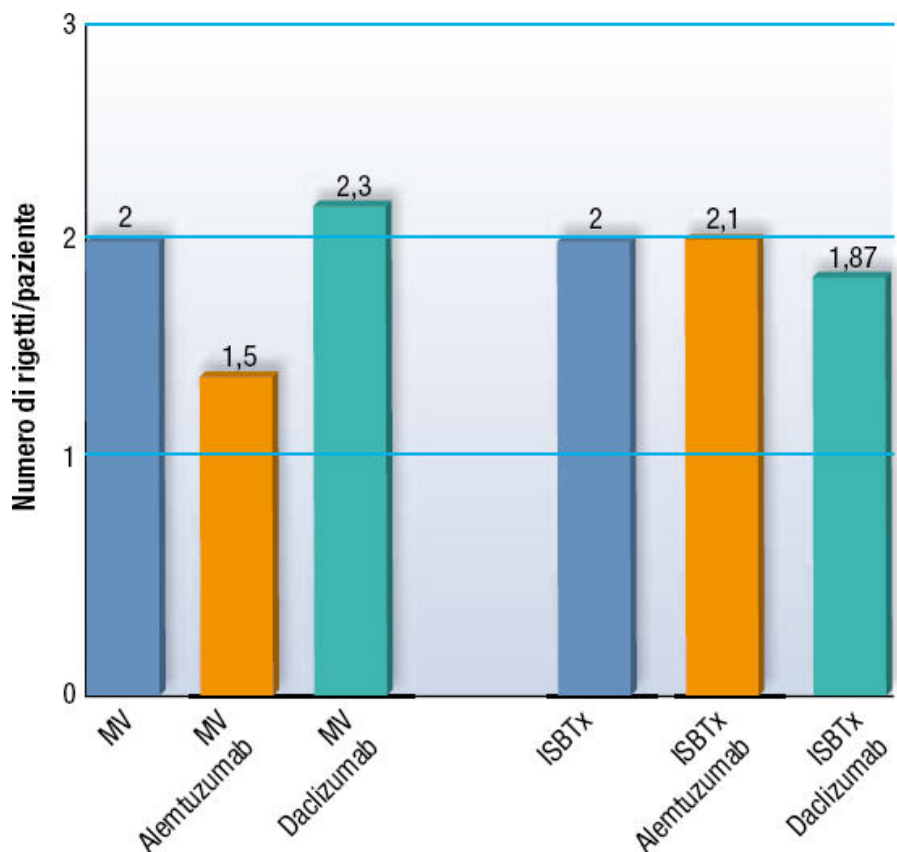


**Fig. 140.25.** Numero di rigetti. Non vi sono differenze significative tra trapianto di intestino isolato (ISBTx) e multiviscerale (MV).

Nell'esperienza degli Autori i rigetti sono sempre stati trattati con un incremento della terapia immunosoppressiva, iniziando dai farmaci in uso per passare poi ad altre strategie terapeutiche.

La successiva figura mostra, inoltre, come i rigetti rappresentino una delle principali complicanze della casistica degli Autori ([Fig. 140.26](#)).

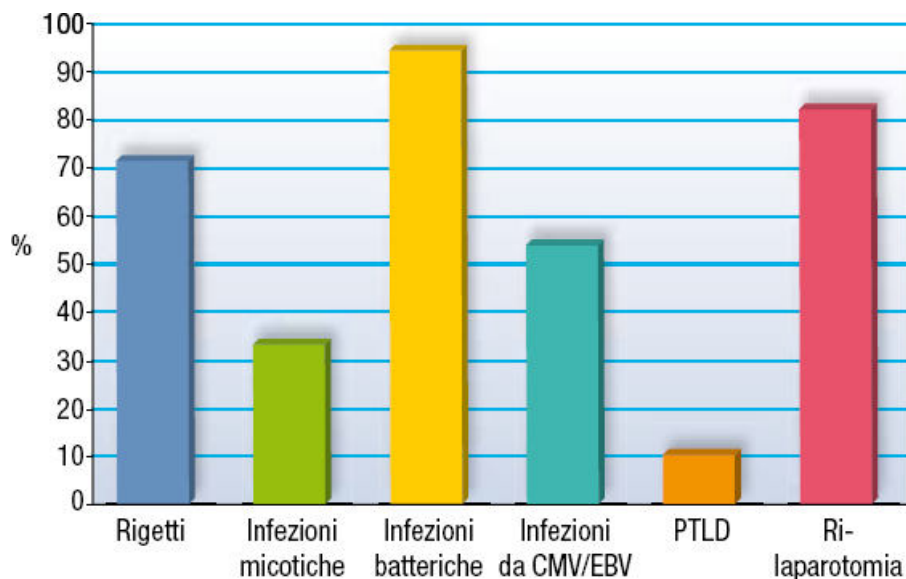


**Fig. 140.26.** Complicanze del trapianto di intestino nella casistica degli Autori.

In questa casistica le sopravvivenze del paziente e del *graft* sono risultate rispettivamente del 51 e del 46% a 5 anni, come illustrato nelle [Figure 140.27 e 140.28](#).

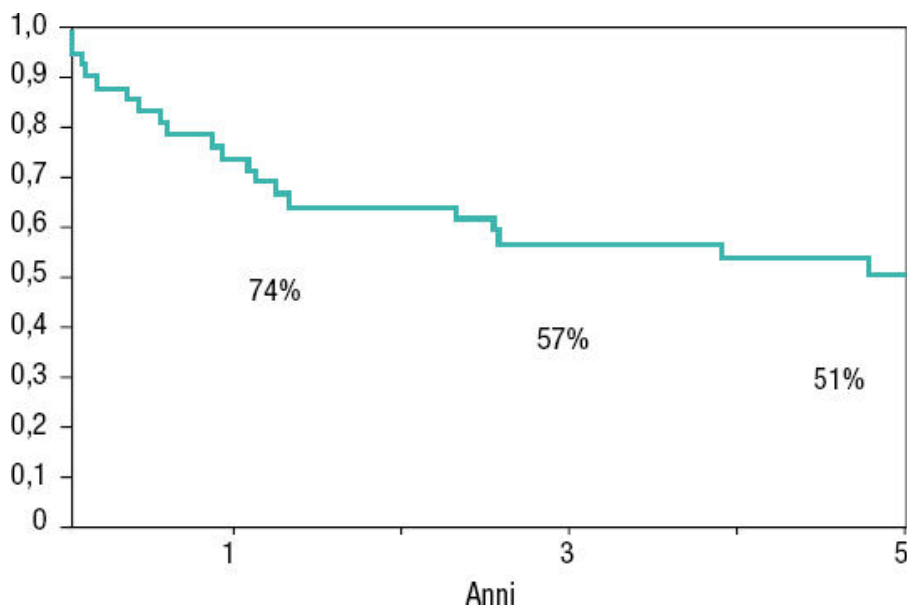


**Fig. 140.27.** Trapianto di intestino isolato e multiviscerale: sopravvivenza del paziente.



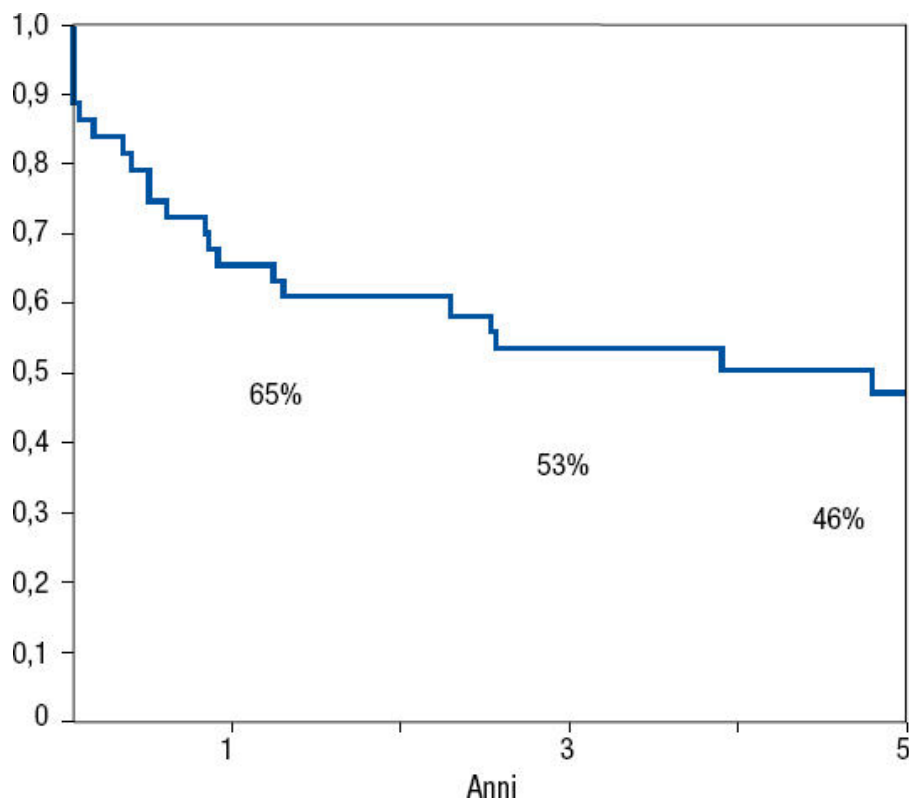


**Fig. 140.28.** Trapianto di intestino isolato e multiviscerale: sopravvivenza del *graft*.

Volendo suddividere le casistiche a seconda del tipo di *graft*, la sopravvivenza del paziente sottoposto a trapianto multiviscerale è del 27% a 5 anni, mentre nel caso del *graft* isolato la sopravvivenza del paziente sale al 58 %, sempre a 5 anni (Figg. 140.29, 140.30).

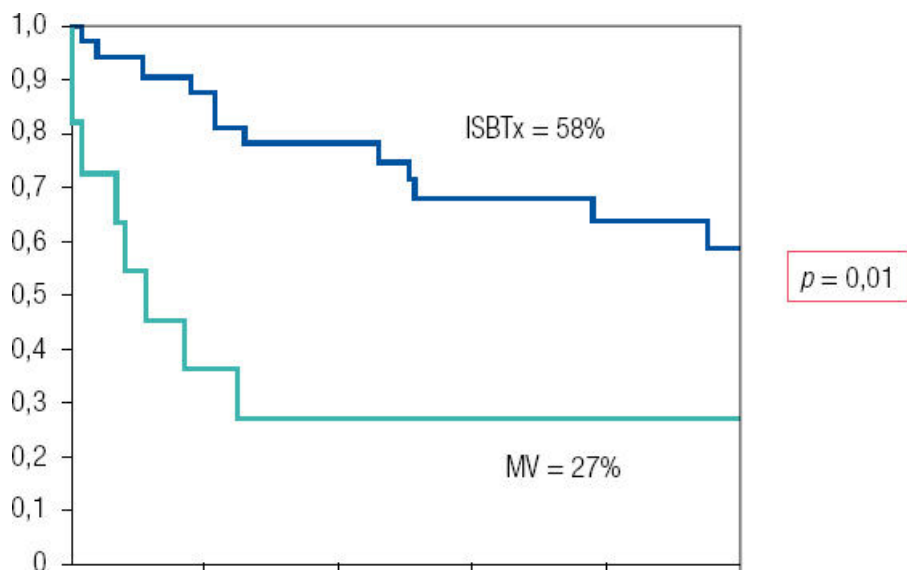


**Fig. 140.29.** Trapianto di intestino isolato (ISBTx) *versus* trapianto multiviscerale (MV): tasso cumulativo di sopravvivenza del paziente.

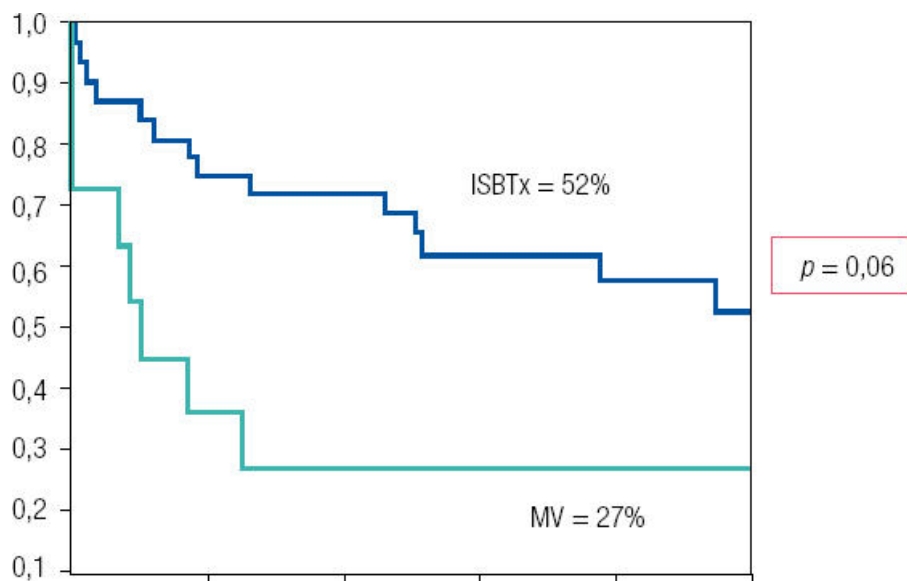


**Fig. 140.30.** Trapianto di intestino isolato (ISBTx) *versus* trapianto multiviscerale (MV): tasso cumulativo di sopravvivenza del *graft*.

Anche la sopravvivenza del *graft* è influenzata dal tipo di trapianto: la sopravvivenza del *graft* a 5 anni è del 52% nel trapianto di intestino isolato, mentre si riduce al 27% in caso di trapianto multiviscerale.

Il trapianto di intestino è ormai diventato un'importante opzione terapeutica per i pazienti con insufficienza intestinale cronica benigna associata alle complicanze della nutrizione parenterale totale. Sono possibili quattro tipologie di trapianto: trapianto di intestino isolato, trapianto multiviscerale con fegato, trapianto multiviscerale senza fegato, trapianto combinato fegato-intestino. La principale indicazione nell'adulto rimane la SBS. Le principali complicanze sono legate all'evenienza del rigetto e, conseguentemente, di infezioni da *over-immunosuppression*, che possono rappresentare condizioni veramente gravi nell'immediato periodo postoperatorio, ma possono sopraggiungere anche tardivamente.

L'*outcome* del trapianto di intestino è ancora fortemente limitato da protocolli immunosoppressivi gravati da episodi di rigetto e infettivi. Nonostante ciò, la recente introduzione dei protocolli induttivi basati sugli anticorpi monoclonali ha portato a una riduzione delle complicanze e a un aumento significativo della sopravvivenza del *graft* e del paziente: le casistiche dei migliori centri trapianti riportano infatti sopravvivenze a 5 anni che potenzialmente si avvicinano ai risultati ottenuti con la NPT, ma ancora distano dalle tecniche di recupero intestinale chirurgico come l'allungamento. È evidente che solo con il miglioramento degli attuali protocolli immunosoppressivi il trapianto clinico di intestino assurgerà a terapia d'elezione dell'insufficienza intestinale cronica benigna: da qui l'importanza fondamentale che assumono tutte le tecniche di monitoraggio diagnostico del *graft*, al fine di prevenire il rigetto o di trattarlo nelle sue fasi più iniziali.

La biopsia intestinale (in associazione con i sintomi clinici) rimane il *gold standard* della diagnostica, ma le nuove tecniche di imaging (come la zoom video-endoscopia) o i *marker* sierologico-fecali (come granzyme B e le perforine) assurgono in maniera sempre più preponderante a supporto diagnostico delle metodiche tradizionali, ricavandosi un potenziale futuro spazio autonomo nella diagnostica del rigetto d'organo.

### Lettere suggerite

Alexandrides IJ, Liu P, Marshall DM et al. Abdominal wall closure after intestinal transplantation. *Plast Reconstr Surg* 2000;106:805-12.

Berney T, Kato T, Nishida S et al. Portale versus systemic drainage of small bowel allograft: comparative assesment of survival, function, rejection and bacterial translocation. *J Am Coll Surg* 2002;195:804-13.

Bianchi A. Intestinal loop lengthening: a technique for increasing small intestinal length. *J Pediatr Surg* 1980;15:145-51.

Boeckman CR, Traylor R. Bowel lengthening for short gut syndrome. *J Pediatr Surg*

- 1981;16:996-7.
- Boluda E. Pediatric small bowel transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2015;20(5):550-6.
- Cattell R, Broelsch J. A technique for the exposure of the third and fourth portions of the duodenum. *Surg Gynecol Obstet* 1960;111:379.
- Chatzipetrou MA, Tzakis AG, Pinna AD et al. Intestinal transplantation for the treatment of desmoid tumors associated with familial adenomatous polyposis. *Surgery* 2001;129(3):277-81.
- Codeluppi M, Cocchi S, Guaraldi G et al. Rituximab as treatment of posttransplant lymphoproliferative disorder in patients who underwent small bowel/multivisceral transplantation: report of three cases. *Transplant Proc* 2005;37:2634-5.
- D'Errico A, Corti B, Pinna AD et al. Granzyme B and perforin as predictive markers for acute rejection in human intestinal transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:3061-5.
- De Giorgio R, Barbara G, Stanghellini V et al. Clinical and morphofunctional features of idiopathic myenteric ganglionitis underlying severe intestinal motor dysfunction: a study of three cases. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2454-9.
- DeLegge M, Alsolaiman M, Barbour E et al. Moore short bowel syndrome: parenteral nutrition versus intestinal transplantation. Where are we today? *Dig Dis Sci* 2007;52:876-92.
- de Ville de Goyet J, Mitchell A, Mayer AD et al. En block reduced liver and small bowel transplant: from large donor to small children. *Transplantation* 2000;69(4):555-9.
- Diamanti A, Gambarara M, Knafelz D et al. Prevalence of liver complications in pediatric patients on home parenteral nutrition: indications for intestinal or combined liver-intestinal transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:3047-9.
- Di Benedetto F, Quintini C, Lauro A et al. Outcome of isolated small bowel and pancreas transplants retrieved from multiorgan donor: the in vivo technique. *Transplant Proc* 2004;36:437-8.
- Ferner D, McDiarmid S, Yersiz H et al. Outcomes of intestinal transplantation: a single center experience over a decade. *Transplant Proc* 2001;34:896-7.
- Fishbein T, Schiano T, Le Leiko N et al. An Integrated approach to intestinal failure: results of a new program with total parenteral nutrition, bowel rehabilitation and transplantation. *J Gastroint Surg* 2002;6(4):554-62.
- Fujimoto Y, Uemoto S, Inomata Y et al. Small bowel transplantation using grafts from living related donors. Two case report. *Transpl Int* 2000;13(Suppl 1):S179-84.
- Glick PL, de Lorimier AA, Adzick NS et al. Colon interposition: an adjuvant operation for short gut syndrome. *J Pediatr Surg* 1984;19:719-25.
- Gondolesi G, Keufman SS, Sansaricq C et al. Defining normal plasma citrulline in intestinal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4:414-18.
- Grant D. Intestinal transplantation: 1997 report of the international registry. *Transplantation* 1999;67:1061-4.
- Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J et al. 2003 report on the intestine transplant registry. A new era has dawned. *Ann Surg* 2005;241(4):607-13.
- Guo WH, Tian L, Chan KL et al. Role of CD4+ and CD8+ T cells in early and late acute rejection of small bowel allograft. *J Pediatr Surg* 2001;36(2):352-6.
- Horslen SP, Sudan DL, Iyer KR et al. Isolated liver transplantation in infants with end-stage liver disease associated with short bowel syndrome. *Ann Surg* 2002;235:435-9.
- Hunt RH, Tougas G. Evolving concepts in functional gastrointestinal disorders: promising directions for novel pharmaceutical treatments. *Best Pract Res Clin*

- Gastroenterol 2002;16:869-83.
- Hutcher NE, Mendez-Picon G, Salzberg AM. Prejejunal transposition of colon to prevent the development of short bowel syndrome in puppies with 90% small intestine resection. *J Pediatr Surg* 1978;12:51-106.
- Isozaki K, Hirota S, Taniguchi M et al. Deficiency of c-kit+ cells in patients with a myopathic form of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. *Am J Gastroenterol* 1997;92:332-4.
- Iyer KR, Horslen S, Torres C et al. Functional liver recovery parallels autologous gut salvage in short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 2004;3:340-4.
- Jain D, Moussa K, Tandon M et al. Role of interstitial cells of Cajal in motility disorders of the bowel. *Am J Gastroenterol* 2003;98:618-24.
- Kapturczak MH, Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Pharmacology of calcineurin antagonists. *Transplant Proc* 2004;36(Suppl 2S):25S-32S.
- Kelly D. Intestinal failure associated liver disease: what we do know today? *Gastroenterol* 2006;130:S70-7.
- Kenny SE, Vanderwinden JM, Rintala RJ et al. Delayed maturation of the interstitial cells of Cajal: a new diagnosis for transient neonatal pseudo-obstruction. Report of two cases. *J Pediatr Surg* 1998;33:94-8.
- Kim HB, Fauza D, Garza J et al. Serial Transverse Enteroplasty (STEP): a novel bowel lengthening procedure. *J Pediatr Surg* 2003;38:425-9.
- Kim HB, Lee PW, Garza J et al. Serial transverse enteroplasty for short bowel syndrome: a case report. *J Pediatr Surg* 2003;38:881-5.
- Knowles CH, Silk DBA, Darzi A et al. Deranged smooth muscle alpha-actin: a biomarker of intestinal pseudo-obstruction: a controlled multinational case series. *Gut* 2004;53:1583-9.
- Levi D, Tzakis AG, Kato T et al. Transplantation of the abdominal wall. *Lancet* 2003;361:2173-6.
- Lewis JJ, Boland PJ, Leung DHY et al. The enigma of desmoid tumors. *Ann Surg* 1999;229(6):866-73.
- Lim CL, Walzer MJ, Mehta RR et al. Estrogen and antiestrogen binding site in desmoid tumors. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:583-7.
- Lin Z, Chen JD. Advances in gastrointestinal electrical stimulation. *Crit Rev Biomed Eng* 2002;30:419-57.
- Mazariegos GV, Abu-Elmagd K, Jaffe R et al. Graft versus host disease in intestinal transplantation. *Am J Transplant* 2004;4(9):1459-65.
- Mital D, Podlasek W, Jensik SC. Sirolimus-based steroid-free maintenance immunosuppression. *Transplant Proc* 2002;34(5):1709-10.
- Moon JI, Selvaggi G, Nishida S et al. Intestinal transplantation for the treatment of neoplastic disease. *J Surg Oncol* 2005;92:284-91.
- Nieuwenhuijs VB, Verheem A, van Duijvenbode-Beumer H et al. The role of interdigestive small bowel motility in the regulation of gut microflora, bacterial overgrowth, and bacterial translocation in rats. *Ann Surg* 1998;228:188-93.
- Panis Y, Messing B, Rivet P et al. Segmental reversal of the small bowel as an alternative to intestinal transplantation in patients with short bowel syndrome. *Ann Surg* 1997;225:401-7.
- Parizhskaya M, Ridondo C, Demetris A et al. Chronic rejection of small bowel grafts: pediatric and adult study of risk factors and morphologic progression. *Pediatr Dev Pathol* 2003;6:240-50.
- Pascher A, Klupp J, Dignass A et al. CMV, EBV, HHV6 and HHV7 infections after intestinal transplantation without specific antiviral prophylaxis. *Transplant Proc* 2004;36:381-2.
- Pigot F, Messing B, Chaussade S et al. Severe short bowel syndrome with a surgical reversed small bowel segment. *Dig Dis Sci* 1990;35:137-44.

- Pinna AD, Khan F, Ruitz P et al. Induction therapy for clinical intestinal transplantation: comparison of four different regimens. *Transplant Proc* 2000;32:1193-4.
- Pirenne J, Aerts R, Koshiba T et al. Steroid-free immunosuppression during and after liver transplantation: a 3-yr follow-up report. *Clin Transplant* 17(3):177-82.
- Plevak DJ, DiCecco SR, Weisner RH et al. Nutritional support for liver transplantation: identifying caloric and protein requirements. *Mayo Clin Proc* 1994;69:225-30.
- Preiksaitis JK. New developments in the diagnosis and management of Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in solid organ transplant recipients. *Clin Inf Dis* 2004;39:1016-23.
- Reyes J, Mazariegos G, Bond G et al. Pediatric intestinal transplantation: historical notes, principles and controversies. *Pediatr Transplant* 2002;6:193-207.
- Ruemmele FM, Sauvat F, Colomb V et al. Seventeen years after successful small bowel transplantation: long term graft acceptance without immune tolerance. *Gut* 2006;55(6):903-4.
- Ruiz P, Garcia M, Pappas P et al. Mucosal vascular alteration in isolated small-bowel allograft: relationship to humoral sensitization. *Am J Transplant* 2003;3:43-9.
- Scappi MG, Smith VV, Milla PJ et al. Eosinophilic myoenteric ganglionitis is associated with functional intestinal obstruction. *Gut* 2003;52:752-5.
- Smith VV, Gregson N, Foggensteiner L et al. Acquired intestinal aganglionosis and circulating autoantibodies without neoplasia or other neural involvement. *Gastroenterology* 1997;112:1366-71.
- Stanghellini V, Cogliandro RF, De Giorgio R et al. Natural history of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults: a single center study. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2005;3:449-58.
- Starzl E, Murase N, Abu-Elmagd K et al. Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation. *Lancet* 2003;361:1502-10.
- Stotzer PO, Bjornsson ES, Abrahamsson H. Interdigestive and postprandial motility in small-intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:875-80.
- Streutker CJ, Huizinga JD, Campbell F et al. Loss of CD117 (c-kit) and CD134-positive ICC and associated CD134-positive fibroblasts defines a subpopulation of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Am J Surg Pathol* 2003;27:228-35.
- Sudan DL, Chinnakotla S, Horslen S et al. Basiliximab decreases the incidence of acute rejection after intestinal transplantation. *Transplant Proc* 2002;34(3):940-1.
- Sudan DL, Kaufmann SS, Shaw BW Jr et al. Isolated intestinal transplantation for intestinal failure. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1506.
- Testa G, Panaro F, Schena S et al. Living related small bowel transplantation donor surgical technique. *Ann Surg* 2004;240(5):779-84.
- Thompson JS, Rikkens LF. Surgical alternatives for the short bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1987;82:97-106.
- Tong W, Abu-Elmagd K, Bond G et al. A schema for histologic grading of small intestine allograft acute rejection. *Transplantation* 2003;75(8):1241-8.
- Viney JL, Mowat AM. The anatomical basis of intestinal immunity. *Immunol Rev* 1997;156:145-66.
- Waddel WR, Kirsch WM. Testolactone, sulindac, warfarin and vitamin K for unresectable desmoid tumors. *Am J Surg* 1991;161:416-21.
- Wilcken N, Tattersall MH. Endocrine therapy for desmoid tumors. *Cancer* 1991;68:1384-8.

# Organi artificiali

G. Carcano, M. Tozzi, F. Rossi, M. Franchin, F. Villa, A. Romanzi

Il principale limite all'impiego del trapianto di organi solidi per la terapia dell'insufficienza renale, epatica, cardiaca e polmonare in stadio terminale rimane lo scarso numero di donatori e l'imprevedibilità con cui gli organi si rendono disponibili. Negli Stati Uniti, nell'anno 2004, 460 pazienti affetti da insufficienza cardiaca terminale in attesa di trapianto sono deceduti per il peggioramento delle condizioni cliniche o l'insorgenza di complicanze.

L'apparecchiatura per emodialisi, in sostituzione della funzione di filtrazione renale, rappresenta il primo organo artificiale e ne rimane l'esempio più diffuso. Sulla base dei successi ottenuti da questa esperienza, sono state intraprese ricerche finalizzate allo sviluppo di altri organi artificiali e principalmente fegato, cuore e pancreas, giungendo alla messa a punto di dispositivi in grado di supplire in maniera più o meno completa alle funzionalità degli organi. Di fatto, questi strumenti solo raramente si sono dimostrati in grado di svolgere un'azione terapeutica definitiva, rivelandosi invece utili come soluzione temporanea, "ponte", in attesa di terapia chirurgica.

In base alla loro finalità, gli organi artificiali possono essere classificati in:

- permanenti;
- ponte verso la ripresa funzionale o la sostituzione d'organo;
- ponte verso la rigenerazione.

### Fegato artificiale e bioartificiale

L'insufficienza epatica, sia a insorgenza acuta (Acute Liver Failure,

ALF), sia qualora rappresenti l'evoluzione terminale di una patologia cronica, è una condizione gravata da alta mortalità. Nonostante i considerevoli progressi e le conoscenze acquisite in merito ai meccanismi fisiopatologici che conducono alla ALF, lo sviluppo di nuovi protocolli terapeutici e di unità operative di Terapia Intensiva dedicate al trattamento dell'insufficienza epatica terminale, il tasso di mortalità per insufficienza epatica fulminante (Fulminant Hepatic Failure, FHF) si attesta fra il 50 e l'80%. In Italia si osservano circa 350 nuovi casi di FHF all'anno. Forme di insufficienza epatica lieve-moderata o subfulminante possono talvolta essere reversibili con parziale o totale *restitutio ad integrum* della funzionalità d'organo; forme gravi non reversibili o fulminanti richiedono il trapianto come terapia di scelta. Da questa premessa, in assenza di pronta disponibilità di organi trapiantabili, nasce la necessità di sviluppare approcci alternativi che sostituiscano le funzioni del fegato: la gestione medica del paziente epatopatico è affiancata a tecniche bioartificiali e a sistemi artificiali biocompatibili.

### **Plasmaferesi con scambio di plasma**

In considerazione della sua fruibilità, la plasmaferesi con scambio di plasma risulta essere la metodica più ampiamente adottata per il mantenimento dell'omeostasi in caso di insufficienza epatica severa. La metodica consiste nella sostituzione del plasma del paziente, estratto mediante tecniche di ultracentrifugazione e filtrazione, con plasma fresco congelato. Uno dei principali fattori limitanti il suo impiego è rappresentato dal considerevole volume di plasma. Alcuni studi hanno suggerito la possibilità di associare la plasmaferesi con scambio di plasma a sistemi artificiali.

### **Sistemi artificiali**

Con il termine "artificiale" si intende un sistema con funzione assorbente e/o filtrante detossificante privo di componente cellulare. I primi dispositivi di questo tipo erano costituiti da colonne di filtri in carbone attivo. Dispositivi più recenti utilizzano membrane a micropori altamente selettive associate all'albumina, sfruttandone le proprietà chelanti nei confronti di alcune sostanze tossiche presenti nel plasma di pazienti affetti da insufficienza epatica (per es. ammonio, bilirubina, acidi grassi liberi e aminoacidi aromatici).

Un esempio è offerto dal Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS). Questo dispositivo impiega un modulo da dialisi a fibre cave, attraverso il quale viene dializzato il sangue del paziente, accoppiato a membrane porose in polisulfone impregnate di albumina, che presenta affinità maggiore per le tossine rispetto all'albumina circolante nel sangue del paziente. La detossificazione avviene quindi per fasi



sequenziali attraverso un modulo di emodialisi/emodiafiltrazione (che rimuove le sostanze idrosolubili) e una colonna di assorbimento contenente carbone attivo e resine a scambio anionico (che rimuovono invece le sostanze legate all'albumina).

Un altro sistema è quello basato sulla separazione e sull'adsorbimento di plasma frazionato (Fractionated Plasma Separation and Adsorption, FPSA) mediante l'impiego di membrane albumino-permeabili. L'albumina e le tossine a essa legate passano attraverso le membrane e raggiungono un sistema a colonne di adsorbimento con resine neutre e uno scambiatore di anioni.

## **Sistemi biologici**

I sistemi biologici sono costituiti da una componente bioattiva di cellule epatiche. La tecnica biologica maggiormente studiata è il trapianto di epatociti. Nonostante le premesse ottime, la metodica non ha ancora superato la fase di sperimentazione clinica.

## **Sistemi bioartificiali**

Il Bio Artificial Liver (BAL) è un presidio terapeutico ibrido a circolazione extracorporea che consta di due componenti: una artificiale (bioreattore) e una biologica (epatociti). La componente artificiale svolge azione detossificante, mentre quella biologica azione metabolica.

La componente biologica è costituita da linee cellulari vitali che vengono poi incubate su supporti tridimensionali all'interno di bioreattori (linea cellulare di epatociti C3A, un subclone dell'Hep2 epatoblastoma; linea cellulare di epatociti HHY41). La quota di epatociti necessaria a sopperire la funzionalità epatica non è ben definita, tuttavia l'esperienza ha dimostrato come approssimativamente 150-450 g di tessuto epatico (pari a circa  $10^9$  cellule) siano sufficienti a supportare un fegato danneggiato (10-30% della funzionalità epatica normale).

I bioreattori sono invece costituiti da due componenti separate: il compartimento cellulare (dove vengono allocati gli epatociti) e il compartimento di flusso, costituito da circuiti all'interno dei quali transita plasma o sangue umano. I due compartimenti sono fisicamente separati da strutture assimilabili a membrane semipermeabili che permettono il passaggio selettivo di sostanze tossiche e di componenti chimiche derivate dal metabolismo cellulare (Fig. 141.1).

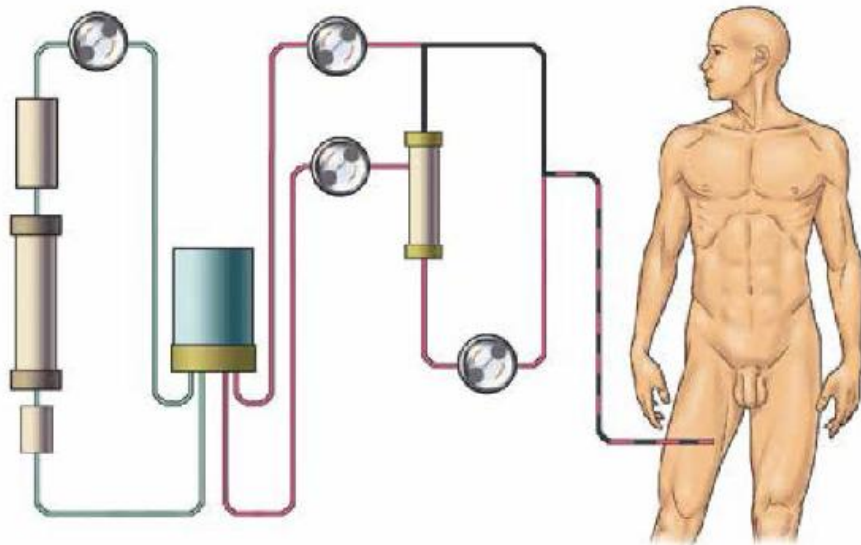


**Fig. 141.1.** I vari bioreattori impiegati differiscono per tipo cellulare, schemi di circuito e materiali impiegati. La componente artificiale del BAL più utilizzato nei centri di ricerca italiani consiste di un meccanismo per plasmaferesi, un circuito per la perfusione degli epatociti, un bioreattore all'interno del quale sono contenuti gli epatociti, un ossigenatore di plasma per la perfusione degli epatociti, una resina chelante bilirubina e acidi biliari. Il tutto viene connesso al paziente attraverso un catetere venoso centrale a due vie inserito in vena femorale. Il circuito da plasmaferesi è un apparecchio complesso costituito da una pompa per la circolazione extracorporea collegata a filtri di polipropilene porosi ( $0,2 \text{ m}^2$  di superficie totale) per la separazione del plasma (cut-off di  $0,4 \text{ mm}$ ). Un secondo circuito consente la circolazione del plasma attraverso l'ossigenatore, il bioreattore e i fogli di resina sintetica, a una velocità di  $200\text{-}250 \text{ mL/min}$ , usando un réservoir plasmatico della capacità di circa  $2 \text{ L}$  e una pompa peristaltica addizionale. L'ossigenazione degli epatociti è mantenuta da un ossigenatore integrato nel circuito che al bisogno somministra una miscela composta da ossigeno bivalente al  $95\%$  e anidride carbonica al  $5\%$ . Il flusso ematico è solitamente mantenuto a  $80 \pm 20 \text{ mL/min}$ , il flusso plasmatico a  $22 \pm 8 \text{ mL/min}$ . Lo strato di resina assorbente è costituito da un copolimero con una porosità di  $300\text{-}1000 \text{ }\mu\text{m}$  e ha lo scopo di vicariare il sistema biliare escretore. Il principio secondo il quale è stato progettato il bioreattore è quello di creare una superficie di contatto diretta tra il plasma del paziente e lo strato cellulare epatico del BAL. Per questa ragione, è stata adottata una geometria a flussi radiali che permette la diffusione del plasma dal cuore alla periferia del bioreattore dopo essere fluìto attraverso il compartimento occupato dagli epatociti. La porosità della membrana di poliestere consente un'ampia diffusione di soluti e molecole all'interno del filtro cellulare del dispositivo.

## Cuore

La patologia cardiovascolare (CardioVascular Disease, CVD) è la principale causa di morbidità e mortalità negli Stati Uniti e

rappresenta un problema di notevole rilevanza sociale nella gran parte dei Paesi industrializzati. Il numero di pazienti colpiti da CVD, in particolare da forme terminali di insufficienza cardiaca, è andato aumentando in considerazione del miglioramento delle cure che hanno consentito la sopravvivenza di un numero crescente di pazienti affetti da cardiopatie croniche avanzate.

Una forma di CVD avanzata che ha dimostrato incremento della prevalenza è lo scompenso cardiaco congestizio (Congestive Heart Failure, CHF). Nonostante il miglioramento delle terapie oggi disponibili e la messa a punto di nuovi strumenti e programmi diagnostici, l'incidenza di CHF è più che raddoppiata e annualmente rappresenta la causa diretta o indiretta di decesso in centinaia di migliaia di casi.

Per chiarire le dimensioni del problema e le sue implicazioni sull'attività di trapianto d'organo, si stima che solo in America 4,9 milioni di persone risultino affette da questa forma avanzata di cardiopatia, gravando sulle spese sanitarie nazionali per 36 miliardi di dollari all'anno. Quando le terapie mediche e chirurgiche convenzionali per il trattamento della CHF risultano inefficaci, il trapianto cardiaco (con tutte le implicazioni legate al reperimento dell'organo da trapiantare) o l'impianto di dispositivi di assistenza ventricolare rappresenta l'unica alternativa terapeutica.

Lo sviluppo di sistemi meccanici di supporto circolatorio biocompatibili (Mechanical Circulatory Support, MCS) iniziò circa 50 anni orsono con l'obiettivo di costituire sistemi di supporto permanente nei casi in cui il trapianto eterologo non fosse tecnicamente realizzabile. Le ricerche proseguirono, volte alla progettazione di un cuore totalmente artificiale (Total Artificial Heart, TAH) che permettesse non solo la sopravvivenza dei pazienti con CHF terminale, ma anche uno stile di vita relativamente normale. L'impianto di questi sistemi ha poi rivelato potenzialità in termini di ripresa funzionale miocardica, aprendo il ventaglio delle applicazioni verso la terapia meccanica, seguita o meno dalla sostituzione del cuore nativo.

## **Cuore artificiale totale**

La Gallois fu il primo a proporre, nel 1812, l'idea di poter sostituire il cuore con un apparecchio permanente; tuttavia, solo un secolo più tardi venne disegnato e sviluppato un cuore artificiale, a opera di Lindbergh e Carrel. Nel corso degli anni Quaranta alcuni ricercatori, tra cui Dennis e Gibbon, svilupparono una macchina allo scopo di bypassare la circolazione cardiaca per facilitare interventi cardiocirurgici. Tuttavia, la moderna era degli MCS iniziò solo nel 1951, a opera di Dennis, che per la prima volta impiegò una macchina

cuore-polmone per sostenere la circolazione durante un intervento di settoplastica cardiaca. Due anni più tardi Gibbon ripeté la stessa procedura. Nel 1955 venne messa a punto da Kirklin la prima macchina cuore-polmone in grado di essere impiegata con sicurezza e, nel 1957, Akutsu e Kolff furono i primi a impiantare un TAH *in vivo*: lo strumento era costituito da una pompa inserita nel torace di un cane che fu in grado di mantenere la circolazione per 90 minuti.

Tre anni dopo, Kirklin e Lillehei a Minneapolis, DeBaakey e Cooley a Houston misero a punto alcune macchine e le relative procedure di impiego che divennero standard nel Minnesota e nel Texas. Nel 1966 DeBaakey impiantò il primo apparecchio di assistenza ventricolare sinistra come ponte verso il recupero funzionale.

Il primo impianto di TAH venne eseguito da Cooley nel 1969 in un uomo di 47 anni in attesa di trapianto. Il dispositivo era azionato da una pompa pneumatica a doppia camera con vie di collegamento in Dacron e con flusso direzionale, ed era collegato a una voluminosa unità di alimentazione esterna. Questo TAH rimase in sede per 64 ore, permettendo il trapianto del paziente; nonostante questo modello di TAH non sia mai più stato usato, si poté dimostrare la sicurezza e l'efficacia del dispositivo come ponte fino al trapianto.

Nel 1982 De Vries impiantò un nuovo modello denominato *Jarvik-7* (Fig. 141.2) come sostituto permanente della funzionalità cardiaca. Il Jarvik-7 presentava innovazioni progettuali rispetto ai precedenti: era costituito da due ventricoli meccanici provvisti di valvole collegati all'aorta, all'arteria polmonare e a un apparecchio pneumatico esterno per via transcutanea. Tuttavia, nel 1991, a causa dell'alto numero di eventi tromboembolici gravi, dell'alta frequenza di infezioni e dell'alto tasso di mortalità, venne emanata negli Stati Uniti una moratoria nei confronti del Jarvik-7. Sull'esempio di questo dispositivo però, furono successivamente realizzati altri modelli di cuori pneumatici con progressiva riduzione delle dimensioni delle apparecchiature e delle complicanze: tra i più recenti si ricordano l'Electrohydraulic Total Artificial Heart System (EHTAH), l'Undulation Pump Total Artificial Heart (UPTAH) e il NEDO Gyro Biventricular Assist Device System.

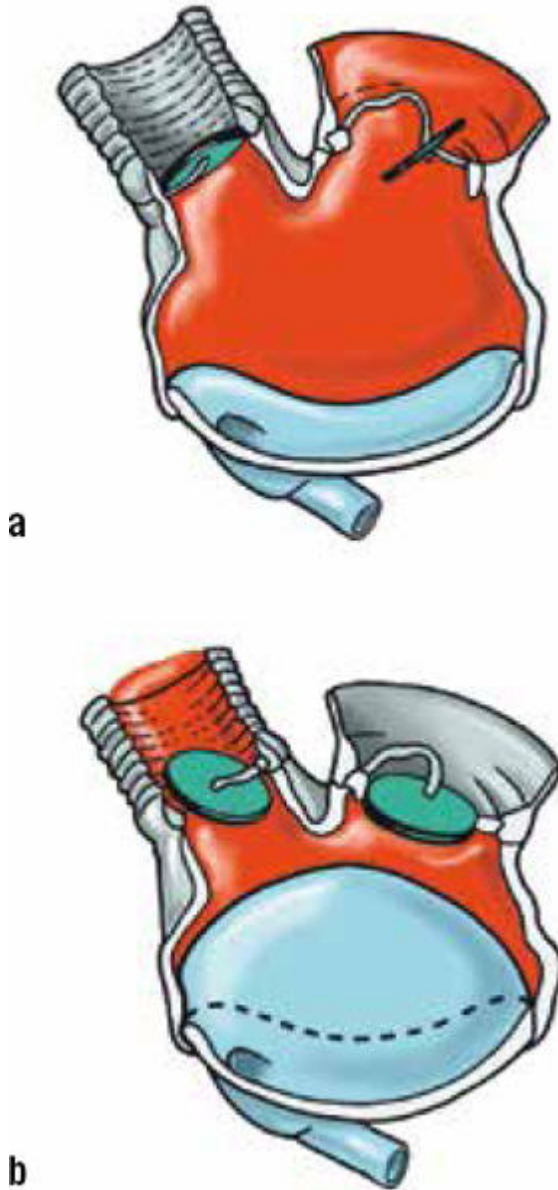


**Fig. 141.2.** Spaccato del cuore artificiale totale Jarvik-7. (a) Durante la fase diastolica, l'aria esce dalla camera permettendo al sangue di entrare in ventricolo attraverso la valvola atriale; (b) durante la sistole, l'aria compressa entra nella camera posta alla base del ventricolo. La valvola atriale si chiude e il sangue viene spinto in aorta o in arteria polmonare attraverso la rispettiva valvola.

### **Sistemi di assistenza ventricolare sinistra**

I sistemi di assistenza ventricolare sinistra (Left Ventricular Assist Systems, LVAS) sono pompe meccaniche collegate al cuore nativo lasciato in sede e suppliscono alla funzionalità del ventricolo sinistro

inefficace. Lo strumento ha dimensioni più contenute rispetto a un TAH, presenta meno complicanze rispetto al cuore artificiale totale e consente una più agevole gestione da parte del paziente, che può essere dimesso appena dopo l'impianto.

Attualmente sono disponibili differenti sistemi di assistenza portatili: questi dispositivi sono impiantati a livello della parete addominale con due cannule tunnellizzate, una di carico, anastomizzata all'apice del ventricolo sinistro, e una di scarico, anastomizzata all'aorta ascendente. Le connessioni esterne per la ventilazione e l'alimentazione sono raccolte in un'unica linea transcutanea ricoperta di poliuretano.

Questi dispositivi sono per lo più utili in:

- pazienti che necessitano di assistenza ventricolare per la ripresa funzionale miocardica. Frequentemente il dispositivo si applica a pazienti che presentano shock postcardiotomia, in cui è necessario ottenere una riduzione del lavoro miocardico, un completo scarico del ventricolo e massimizzare la perfusione subendocardica;
- pazienti con infarto miocardico acuto (IMA), miocarditi acute, insufficienza cardiaca terminale, per i quali non è ipotizzabile la possibilità di ripresa funzionale e che sono in attesa di trapianto.

L'impiego del LVAS come ponte in attesa di trapianto ha dimostrato in questi pazienti un miglioramento immediato della qualità di vita e una riduzione significativa della morbidità e della mortalità nel periodo post-trapianto, tanto che il tasso di complicanze dei soggetti sottoposti a trattamento ponte con LVAS è sovrapponibile a quello dei pazienti che hanno ricevuto subito il trapianto.

Altre varianti dei sistemi di assistenza ventricolare sinistra vengono di seguito descritte.

Il *Thoratec* LVAD è una pompa extracorporea che preleva sangue da una grossa cannula anastomizzata all'apice ventricolare di sinistra e lo spinge attraverso una cannula anastomizzata con l'aorta discendente. La natura extracorporea di questa pompa permette il suo impiego in giovani adulti per cui il posizionamento di una grossa pompa intracorporea sarebbe precluso.

Il *Novacor* LVAD ha un principio di funzionamento del tutto simile al precedente, con la differenza che in questo caso la pompa è posta in una tasca ottenuta chirurgicamente nella parete addominale. Per le nozioni di impianto e funzionamento dei sistemi di assistenza ventricolare attualmente in uso cfr. il [Capitolo 72](#).

La complicanza frequente che ancora limita il trattamento con LVAS è costituita dalle infezioni, soprattutto veicolate dalla *driveline*. Questa si aggira tra il 13 e l'80% dei casi. Altre complicanze, comuni anche al TAH, sono rappresentate dal sanguinamento, dal tromboembolismo e

dall'insufficienza multiorgano. Come complicanza precoce del LVAS va, invece, considerata a parte l'insufficienza cardiaca destra, che si può instaurare in circa il 15-20% dei pazienti, soprattutto in quelli in cui si siano verificati importanti sanguinamenti durante l'intervento per il posizionamento del dispositivo.

## Prospettive future

### Dal fegato bioartificiale al fegato biologico

Nonostante il BAL abbia dimostrato un'effettiva utilità nel trattamento dell'insufficienza epatica acuta in ambito clinico, l'esperienza maturata a oggi non permette di affermare con certezza che questa metodica possa produrre un incremento significativo in termini di sopravvivenza nei pazienti con insufficienza epatica severa in attesa di trapianto. Inoltre, le varianti di fegato bioartificiale differiscono in termini di schemi di circolazione extracorporea e fonti cellulari: è logico pensare che cellule vive estratte da organi giovani e sani possano essere la sorgente ideale per questo tipo di applicazione. In alcuni Paesi europei l'impiego di cellule animali è vietato per ragioni di sanità pubblica; per questo motivo si rendono necessarie sorgenti alternative, quali per esempio cellule estratte da organi umani danneggiati non impiegabili per il trapianto e crioconservate in apposite banche. Nonostante le cellule crioconservate abbiano dimostrato di mantenere una capacità detossificante *in vitro*, oltre a diverse capacità biosintetiche, quando impiegate all'interno del bioreattore hanno invece mostrato limiti biosintetici e nel mantenimento temporale delle funzioni cataboliche. Le cause di questa inefficienza sono ovviamente da ricercare nel microambiente del bioreattore, che consiste in plasma di pazienti con alte concentrazioni di cataboliti tossici, che non facilitano la ripresa funzionale cellulare in considerazione anche dello stress prodotto dalle procedure di isolamento, crioconservazione e stoccaggio nel BAL. Il continuo impiego di cellule umane sta fornendo nuove conoscenze sui principi di conservazione a freddo al fine di ottenere pool cellulari quanto più vitali e funzionali possibile. Una significativa evoluzione potrebbe essere rappresentata da sistemi che combinino metodiche artificiali e biologiche, dove il primo componente abbia il ruolo di detossificazione selettiva e il secondo di sintesi metabolica.

In questo senso alcuni gruppi di ricerca stanno elaborando tecniche di bioingegneria sempre più complesse con una contrazione delle componenti artificiali in favore di quelle biologiche, nella prospettiva di ricreare veri e propri *neo-organismi*.

## **Il futuro del cuore artificiale: verso la creazione di sistemi permanenti**

Con l'obiettivo di sviluppare dispositivi sempre più sicuri e affidabili, la ricerca si rivolge verso l'impiego di nuovi sistemi di gestione delle pompe e di nuovi materiali per ridurre le complicanze tromboemboliche e infettive.

Altro campo di indagine è poi rappresentato dalla progettazione di dispositivi permanenti. Un programma di ricerca ha portato alla realizzazione di un sistema di assistenza ventricolare permanente e, nel 1999, all'impianto di un dispositivo nell'uomo, il *Lionheart*.

La sperimentazione del cuore artificiale permanente sull'uomo è relativamente recente: si tratta di un dispositivo impiantato in sostituzione del cuore nativo che ha come scopo quello di sostituire completamente e definitivamente le funzioni cardiache senza prospettiva trapiantologica. Il primo cuore artificiale totale permanente, l'*AbioCor*, è stato impiantato nel 2001 su un paziente cardiopatico terminale, poi deceduto per complicanze emorragiche gastroenteriche. Entrambi i dispositivi non presentano collegamenti con l'esterno, consentendo la completa mobilità del portatore.

## **Organi artificiali e medicina rigenerativa**

Se in passato molti ricercatori avevano postulato il superamento dell'era degli organi artificiali a favore della medicina rigenerativa, oggi gli sforzi sono diretti verso soluzioni che combinino le due tecnologie. Il futuro potrebbe quindi vedere l'impiego di organi artificiali con il triplice scopo di supportare, promuovere e velocizzare lo sviluppo dei tessuti in via di rigenerazione.

Nosé e Okubo hanno avanzato la proposta di una nuova classificazione degli organi artificiali in cinque classi:

1. organi artificiali per rimpiazzare tessuti o organi nativi;
2. organi artificiali per supportare la rigenerazione di tessuti o organi biologici (protesi vascolari, neuroprotesi, pericardio artificiale, protesi cutanee, protesi d'osso, protesi di legamento ecc.);
3. organi artificiali come ponte per la rigenerazione di tessuti o organi biologici (rene artificiale, fegato artificiale, sistemi di assistenza alla circolazione ecc.);
4. organi artificiali per accelerare la rigenerazione di tessuti o organi biologici (neurostimolatori, sangue artificiale, ossigenatori, plasmaferesi ecc.);
5. organi artificiali ibridati con tessuti nativi.

Le basi della medicina rigenerativa prevedono l'isolamento di cellule vitali da impiantare, coltivate su supporti biodegradabili extracorporei



(collagene, fibrina, poliglicolide) in preparazione al successivo reimpianto nel paziente.

La sorgente cellulare da cui si sviluppa il neotessuto è rappresentata da cellule staminali adulte, embrionali oppure da collezioni di cellule differenziate a diversi stadi di maturazione con rare cellule staminali. Le cellule impiegate possono essere autologhe, allogeniche o xenogeniche a seconda della fonte. Le autologhe sono prelevate direttamente dal paziente nel quale verranno poi reimpiantate al termine del processo di coltivazione (autotrapianto). Queste hanno il vantaggio di non dare reazioni di rigetto su base immunitaria al momento del reimpianto, tuttavia non sempre le cellule prelevate da un organo malato presentano le caratteristiche proliferative e funzionali idonee. Le allogeniche sono estratte da un donatore diverso dal ricevente, ma della stessa specie; hanno il vantaggio di possedere caratteristiche di migliore vitalità, ma di contro esprimono potere immunogenico che può indurre rigetto. Le xenogeniche sono invece ottenute da individui di specie diversa a cui si somma anche il rischio di trasmissione di patologie da animale a uomo.

Il tempo utile per completare la fase di sintesi del neotessuto e quindi l'attaccamento sul substrato del ricevente è di circa 6 settimane. Per questo motivo, è evidente come possa talvolta rendersi necessario l'impiego di un dispositivo di supporto artificiale che vicari le funzionalità dell'organo deficitario fino a che il neotessuto sia completamente funzionale.

Nel suo sviluppo la medicina rigenerativa ha incontrato sostanzialmente cinque problemi principali:

- assenza di microcircolazione all'interno dei tessuti rigenerati;
- individuazione di una struttura ideale per la corretta rigenerazione dei tessuti;
- progettazione di un materiale ideale per il supporto biodegradabile;
- organizzazione cellulare secondo la corretta architettura d'organo;
- rigetto di tessuti allogenici.

Lo spessore massimo dei tessuti ottenuto in laboratorio è di 150-200  $\mu$ , dal momento che, non possedendo un sistema vascolare intrinseco, questi possono essere nutriti solo attraverso la libera diffusione dei soluti e dei gas. Il successo nello sviluppo di tessuti, quali pelle e cartilagine, è proprio da ascrivere alla loro contenuta richiesta di nutrienti e ossigeno.

Le strategie impiegate per superare questo limite comprendono il trapianto diretto dei tessuti sul letto microvascolare del paziente o il tentativo di indurre angiogenesi con l'impiego di fattori di crescita. La combinazione di tecnologie di costruzione elettromeccanica

micronizzata (MicroElectro Mechanical Systems, MEMS) e di modelli computerizzati di frattali ha permesso la costruzione di supporti di polimeri biocompatibili formati da reti microvascolari simili a capillari.

Lo sviluppo della medicina rigenerativa passa dunque attraverso tre fasi consecutive:

1. rigenerazione di tessuti organizzati con strutture vascolari;
2. rigenerazione di tessuti fatti crescere su supporti biodegradabili;
3. rigenerazione di tessuti fatti crescere su supporti che guidino la crescita in strutture tissutali organizzate.

La medicina rigenerativa oggi è ferma all'ingegnerizzazione di tessuti in fase 1. L'impiego di bioreattori per la coltivazione delle cellule ha permesso di ricreare condizioni più favorevoli alla crescita dei ceppi cellulari attraverso la modulazione dei flussi di gas, di nutrienti, di metaboliti e di molecole con azione modulatoria sulla crescita e l'angiogenesi. Un esempio è offerto dai tessuti vascolari neosintetizzati, che, esposti allo stress da stiramento dovuto alla presenza di flussi pulsatili gestiti dal bioreattore, esprimono resistenza superiore in virtù della maggiore quota collagenica.

Lo sviluppo di nuove tecnologie e l'avanzamento nelle fasi 2 e 3 è il presupposto necessario per la creazione di organi rigenerati. La chiave di volta per la creazione di organi artificiali biologici è rappresentata, oltre che dalla creazione di tessuti più sottili, resistenti e stabili, dalla crescita vascolare.

Oggi sono quindi impiegati in ambito clinico differenti tessuti ingegnerizzati: uno di questi è rappresentato da cute sostitutiva prodotta utilizzando fibroblasti isolati da derma di neonato e coltivati su supporti biodegradabili. È disponibile anche un doppio strato cutaneo, sviluppato sempre a partire da fibroblasti del derma e coltivato in una soluzione di collagene, e successivamente ricoperto da plurimi strati di cheratinociti. Anche i tessuti cartilaginei si sono dimostrati molto promettenti nell'impiego clinico: condrociti autologhi vengono prelevati, coltivati e successivamente reimpiantati a livello articolare. Organi attualmente in fase di sperimentazione preclinica sono: ossa, denti, cartilagine, pelle, cornea, uretra, piccoli vasi, arteria polmonare.

## **Tiroide artificiale**

Negli ultimi anni le colture di cellule staminali pluripotenti umane sono state utilizzate anche per ricreare tessuto endocrino consentendo il trapianto di tessuto paratiroideo coltivato in laboratorio e innestato sul tessuto muscolare del ricevente, con soddisfacente ripristino del

metabolismo del calcio e del fosforo nei pazienti paratiroidectomizzati.

Questi successi hanno dato vita ai successivi studi riguardo la possibilità di ricreare *in vitro* anche tessuto tiroideo “self” che possieda la stessa antigenicità del paziente ricevente, senza limiti di compatibilità. L’ambizioso obiettivo è quello di abolire il rischio di rigetto, limitare le terapie immunosoppressive post-trapianto, ottenendo una elevatissima tolleranza immunologica e il ripristino della funzionalità endocrina. Nel caso specifico della tiroide, tutto ciò nasce dalla necessità di abolire la terapia ormonale sostitutiva che i pazienti sottoposti a tiroidectomia devono necessariamente assumere.

In laboratorio, il tessuto tiroideo coltivato *in vitro* e trapiantato in cavie a cui era stata asportata la tiroide è stato in grado di sintetizzare ormoni in modo definitivo, tale da curare l’ipotiroidismo. Per quanto riguarda l’uomo, la strada è ancora lunga, ma già si ipotizzano i benefici di tale rivoluzione. Ad oggi, in Italia, circa il 50% della popolazione è affetto da patologie a carico della tiroide. Sempre in Italia, ogni anno circa 40.000 pazienti affetti da patologie alla tiroide (di cui il 30% di natura neoplastica) sono costretti alla sala operatoria, quasi nella totalità dei casi per essere sottoposti a tiroidectomia.

Al di là delle già consapevoli difficoltà e dell’inevitabile attesa necessaria per vedere applicati tali progressi alla pratica medica quotidiana, l’ambizione ultima della ricerca rigenerativa è senz’altro quella di “riparare” l’organo ancora prima che questo sia compromesso al punto da doverne richiedere la sostituzione.

## Arti artificiali

Nel dicembre 2014 è stata scritta una pagina importante nella storia della biotecnologia, degli arti artificiali, e più in generale delle opzioni riabilitative in caso di amputazione d’arto. Un uomo che più di 40 anni prima era stato vittima di un tragico incidente elettrico, che lo aveva costretto a subire l’amputazione di entrambi gli arti superiori, è tornato a poter eseguire alcune azioni elementari che gli erano state impossibili per decenni, semplicemente pensando al movimento da compiere. Tutto questo grazie alle protesi robotiche realizzate e installate da un team di ricercatori del John Hopkins University Applied Physics Laboratory (Stati Uniti, [Fig. 141.3](#)).



**Fig. 141.3.** Il paziente Leslie Baugh presso il John Hopkins University Applied Physics Laboratory (dicembre 2014).

Il paziente è stato precedentemente sottoposto a un intervento di re-innervazione muscolare mirata, una nuova procedura chirurgica che riabilita i monconi residui di strutture nervose che una volta governavano i movimenti di braccio e mano. Grazie a particolari algoritmi, i ricercatori hanno identificato i singoli muscoli che si contraevano, come comunicavano con gli altri muscoli (agonisti e antagonisti) e l'ampiezza e la frequenza dei loro segnali. Queste informazioni sono state registrate e tradotte in movimenti attraverso delle protesi meccaniche. È stata quindi progettata e fatta indossare al paziente una sorta di divisa su misura che conteneva le connessioni alle terminazioni nervose “re-innervate” e fungeva da impalcatura per le protesi. Infine, attraverso l'integrazione virtuale degli impulsi nervosi registrati, è stato possibile monitorare e testare l'interfaccia paziente-computer. Lo stesso principio era già stato descritto nello studio della sindrome dell'arto fantasma.

Questo approccio ha permesso a un paziente amputato bilateralmente da 40 anni di recuperare l'autonomia in una serie di movimenti

semplici e complessi indispensabili alla vita domestica di tutti i giorni (per es. spostare una tazza da un ripiano a un livello più alto). In soli 10 giorni di training il paziente ha recuperato l'articolarietà di spalla, gomito, polso, metacarpo-falangea e interfalangea. Ciò dimostra la natura assolutamente intuitiva del controllo di queste protesi di nuova generazione. Ancora più emozionante è l'abilità che il paziente ha mostrato nella combinazione di movimenti dei due arti nello stesso momento (primo caso assoluto di recupero di controllo bimanuale simultaneo).

I ricercatori hanno affermato di sentirsi come all'inizio di qualcosa di grande. Hanno paragonato questa esperienza all'avvento di Internet: sono consapevoli dell'enorme potenziale che hanno davanti e che si è solo all'inizio di una lunga strada che nei prossimi 5-10 anni produrrà progressi fenomenali.

### **Lettere suggerite**

- Ahsan T, Nerem RM. Bioengineered tissues: the science, the technology, and the industry. *Orthod Craniofacial Res* 2005;8:134-40.
- Courtney L et al. Thirty five years of mechanical circulatory support at Texas Heart Institute. *Tex Heart Inst J* 2005;32:168-77.
- Deng MC et al. Mechanical circulatory support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Third annual report – 2005. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1182-7.
- Gay WI (Ed.). *Methods of Animal Experimentation*. In: Ellenport CR, Getty R, Klain M et al. *Nutrition, Aging, and Artificial Organs, Volume V*. Academic Press; 2013.
- Goldstein DJ et al. Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med* 1998; 339:1533-52.
- Gray NA Jr, Selzman CH. Current status of the total artificial heart. *Am Heart J* 2006;152:4.
- Hakim Nadey S. *Artificial organs*. Springer Science & Business Media; 2009.
- Lavik E, Langer R. Tissue engineering: current state and perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol* 2004;65:1.
- Lysaght M, Webster TJ (Eds.). *Biomaterials for artificial organs*. Philadelphia, PA: Woodhead Publishing; 2010.
- Malchesky PS (Ed.). *Artificial Organs*. The official publication of the International Federation for Artificial Organs (members of the International Federation for Artificial Organs include the American Society for Artificial Internal Organs, the European Society for Artificial Organs, and the Japanese Society for Artificial Organs), members of the International Faculty for Artificial Organs and the International Society for Rotary Blood P. Miller Gerald E. *Artificial organs*. Morgan & Claypool Publishers; 2006.
- Mitamura Y, Murabayashi S. The Japanese artificial organs scene: current status. *Artif Organs* 2005;29:675-80.
- Nosé Y, Okubo H. Artificial organs versus regenerative medicine: is it true? *Artif Organs* 2003;27:765-71.
- Remuzzi A (Ed). *The International Journal of Artificial Organs - Official Journal of the European Society for Artificial Organs (ESAO)*.
- Sheih SJ, Vacanti JP. State-of-the-art tissue engineering: From tissue engineering to organ building. *Surgery* 2005;137:1.